

# ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA



Izvirni  
znanstveni  
članki

- 6 **Vrnitev medicinskih sester v delovno aktivno življenje po zdravljenju raka dojke: kvalitativna opisna raziskava / *Nurses' return to active work after breast cancer treatment: a descriptive qualitative study***  
Zavrtanik Čelan Alenka, Prosen Mirko
- 16 **Vpliv radona na pojavljanje pljučnega raka v Sloveniji / *Impact of radon on lung cancer incidence in Slovenia***  
Birk Mojca, Žagar Tina, Tomšič Sonja, Lokar Katarina, Mihor Ana, Bric Nika, Mlakar Miran, Zadnik Vesna

Pregledni  
znanstveni  
članki

- 22 **Oligometastatski rak / *Oligometastatic cancer***  
Ratoša Ivica, Stanič Karmen, Ovčariček Tanja, Šečerov Ermenc Ajra, Čarman Janka, Grošelj Blaž, Jelerčič Staša, Korošec Peter, Kobav Manja, Kokalj Marko, Plavc Gaber, Oražem Miha, Zobec Logar Helana Barbara

Kratki  
znanstveni  
članki

- 30 **Mobilna paliativna enota Onkološkega inštituta Ljubljana / *Mobile palliative care team of Oncology Institute of Ljubljana***  
Ebert Moltara Maja, Bernot Marjana, Ivanetič Pantar Maja, Golob Nena, Globočnik Kukovica Marta, Lahajnar Čavlovič Slavica, Stražišar Branka, Potočnik Iztok, Riđić Anita, Crljenica Suzana, Krajnc Aleš, Terbovšek Robi

Pregledni  
strokovni  
članki

- 36 **Celostna rehabilitacija onkoloških bolnikov / *Comprehensive rehabilitation of cancer patients***  
Zadravec Zaletel Lorna, Kurir Borovčič Mateja, Bešič Nikola
- 40 **Klinični register otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu / *Clinical registry of childhood cancer and late effects of childhood cancer treatment***  
Mihor Ana, Zadnik Vesna, Lokar Katarina, Žagar Tina, Tomšič Sonja, Zadravec Zaletel Lorna

## Smernice

### 48 **Smernice za zdravljenje bolnikov z rakom požiralnika in ezofagogastričnega stika / Recommendations for the treatment of patients with esophageal cancer and esophagogastric junction**

Brecelj Erik, Anderluh Franc, Boc Marko, Gačevski Goran, Gašljević Gorana, Horvat Samo, Hribernik Nežka, Ignjatović Marija, Jeromen Peressutti Ana, Jeruc Jera, Korošec Peter, Mesti Tanja, Novaković Srdjan, Oblak Irena, Ocvirk Janja, Reberšek Martina, Rotovnik Kozjek Nada, Srpčič Matevž, Šečerov Ermenc Ajra, Štabuc Borut, Velenik Vaneja, Volk Neva, Zadnik Vesna

### 86 **Smernice za obravnavo bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom analnega kanala in kože perinealno (analnega roba) / Recommendations for the management of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal region**

Anderluh Franc, Oblak Irena, Šečerov Ermenc Ajra, Jeromen Peressutti Ana, Brecelj Erik, Reberšek Martina, Velenik Vaneja

### 92 **Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji / Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with ovarian cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer**

Kovačević Nina, Šegedin Barbara, Merlo Sebastjan, Bebar Sonja, Blatnik Ana, Cokan Andrej, Cvjetičanin Branko, Fokter Dovnik Nina, Gazič Barbara, Grčar Kuzmanov Biljana, Gregorič Brigita, Horvat Matej, Janša Vid, Knez Jure, Kobal Borut, Kobav Manja, Krajc Mateja, Krajec Maja, Lasič Mateja, Novaković Srdjan, Pakiž Maja, Ravnik Maja, Smrkolj Špela, Strojnik Ksenija, Škof Erik, Takač Iztok, Vivod Gregor, Zadnik Vesna, Zobec Logar Barbara Helena

---

## S knjižne police

### 120 **Zvonka Zupanič Slavec: Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem: poglavje Razvoj onkologije** Grošelj Blaž

---

## Navodila avtorjem

### 128 **Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov**

**ONKOLOGIJA: STROKOVNO-ZNANSTVENI ČASOPIS ZA ZDRAVNIKE**

Dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno, je bila ustanovljena leta 1997. Revija objavlja izvirne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitev kliničnih primerov, poročila ter klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

Kot multidisciplinaren časopis teoretično in praktično obravnava različna področja onkologije, zlasti primarno in sekundarno preventivo malignih tumorjev, njihovo zgodnje odkrivanje ter zdravljenje, rehabilitacijo in paliacijo pri onkoloških bolnikih, pa tudi socialne in etične probleme. S strokovno pregledanimi prispevki revija ozavešča klinične zdravnike in jih seznanja z najnovejšimi informacijami in glavnimi smernicami razvoja njihove stroke. Tako omogoča globlje razumevanje in boljše prakso na ravni vsakodnevnega strokovnega zdravniškega dela.

Z izdajo člankov v slovenskem jeziku ima revija ključno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije. Brezplačno jo prejema preko 9.000 članov Zdravniške zbornice Slovenije.

Onkologija upošteva enotna merila za rokopise, namenjene objavi v biomedicinskih revijah. Navodila avtorjem so v slovenskem in angleškem jeziku objavljena na uradnih spletnih straneh revije. Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS).

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

**ONKOLOGIJA: A MEDICAL-SCIENTIFIC JOURNAL**

*Established in 1997, the double-blind peer reviewed medical journal Onkologija is published on a semi-annual basis. The journal publishes original scientific, review, and professional articles, clinical case presentations, and clinical guidelines written in the Slovene language. The titles, abstracts, and keywords are translated to English.*

*With the aim of facilitating a rapid movement of knowledge within the framework of everyday oncology practice, the multidisciplinary journal deals with all the theoretical and practical aspects of oncology – from primary and secondary prevention and treatment of malignancies, their early detection and treatment, and the rehabilitation and palliation of cancer patients, to various social and ethical problems. By means of professionally reviewed articles, the journal provides clinicians with the latest information and essential guidelines for the development of their profession, enabling a better understanding and an improved practice within the scope of their professional daily work.*

*By publishing articles in the Slovene language, the journal plays an essential role in the development and enrichment of the Slovene medical terminology. The journal is distributed among 9,000 health professionals who are members of the Medical Chamber of Slovenia, free of charge.*

*Onkologija follows the guidelines and recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals (ICMJE, WAME, COPE and DOAJ). Instructions for authors are available on journal's website. Onkologija is an open-access journal, published under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0. The journal uses the Open Journal Systems software (OJS) for editorial work and open-access publishing support.*

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

**Izdajatelj / Publisher**

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

**Naslov uredništva / Editorial office**

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

**Glavna urednica / Editor-in-Chief**

Vaneja Velenik

**Uredniki / Editors**

Jasna But-Hadžić, David Ožura, Vesna Zadnik

**Uredniški odbor / Editorial board**

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

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

Jezikovna zadruga Soglasnik

**Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress**

Skalnato gorovje, Miha Žerovnik s.p.

**Tisk / Printing**

Tisk Znidarič 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/](http://www.onko-i.si/onkologija/)  
[www.onko-i.si/eng/onkologija/](http://www.onko-i.si/eng/onkologija/)

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

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

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 9.750 izvodov.  
The journal is published twice a year in 9.750 copies.

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

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

CODEN ONKOCZ  
UDC 616-006  
DDC 616.99



*Ilustracija na naslovnici je vezana na vsebino članka Mobilna paliativna enota Onkološkega inštituta Ljubljana.  
The cover illustration is related to the content of the article Mobile palliative care team of Oncology Institute of Ljubljana.*

# Vrnitev medicinskih sester v delovno aktivno življenje po zdravljenju raka dojk: kvalitativna opisna raziskava

Nurses' return to active work after breast cancer treatment: a descriptive qualitative study

Zavrtanik Čelan Alenka<sup>1</sup>, Prosen Mirko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici

<sup>2</sup>Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju, Polje 42, 6310 Izola

Korespondenca: Alenka Zavrtanik Čelan, dr. med., spec. gin. in porod.

E-mail: alenka.zavrtanik@bolnisnica-go.si

Poslano / Received: 21.7.2022

Sprejeto / Accepted: 7.10.2022

doi:10.25670/oi2022-007on

## IZVLEČEK

**Izhodišče:** Delež oseb, ki zbolijo za rakom dojk v času delovno aktivnega življenja, narašča. Zdravljenje raka dojk lahko pusti trajne posledice, ki vplivajo na delovno sposobnost po zdravljenju, kar velja tudi za medicinske sestre (poimenovanje uporabljamo za vse poklicne profile v zdravstveni negi v Sloveniji), ki pogosto opravljajo izjemno in nočno delo s povečanimi delovnimi obremenitvami.

**Namen:** Namen raziskave je bil pridobiti poglobljen vpogled v doživljanje in izkušnje zaposlenih v zdravstveni negi po vrnitvi v delovno aktivno življenje po zdravljenju raka dojk.

**Metode:** Uporabljena je bila kvalitativna opisna metoda. Podatke smo pridobili iz delno strukturiranih intervjujev na namenskem vzorcu medicinskih sester, ki so se vrnile na delo po zdravljenju zgodnjega raka dojk. Raziskava je potekala poleti leta 2021 v Sloveniji, v regiji z visoko incidenčno stopnjo raka dojk. Podatke smo analizirali s pomočjo metode analize vsebine.

**Rezultati:** V raziskavi je sodelovalo pet zaposlenih v zdravstveni negi z zaključeno srednješolsko izobrazbo po zdravljenju zgodnjega raka dojk, ki so se vrnile na delovno mesto v povprečju po 19,4 meseca (od 13 do 39 mesecev). Udeleženke so bile vključene v raziskavo v povprečju 5,8 leta (od 2 do 10 let) po vrnitvi na delo. V raziskavi smo določili tri teme, ki opredeljujejo izkušnje udeleženk, ki so se po zdravljenju raka dojk vrnile na delovno mesto: (1) doživljanje ob začetku bolezni in med zdravljenjem, (2) vrnitev na delo in (3) podporni mehanizmi ob vrnitvi na delo.

**Zaključek:** Vrnitev na delo po prebolelem raku dojk v zdravstvu ni samoumevna ali lahka ter zahteva prilagoditve in sodelovanje vseh, ki so udeleženi v tem procesu: medicinske sestre po zdravljenju raka dojk, njenih sodelavcev in nadrejenih, pa tudi pomembnih drugih bližnjih. Pri tem je pomembna vloga neposredno nadrejenih in sodelavcev, ki lahko s svojimi dejanji ustvarijo podporno in razumevajoče delovno okolje za uspešno vrnitev.

**Glavne besede:** vrnitev na delo, zdravstvena nega, rak dojk, kvalitativna raziskava

## ABSTRACT

**Background:** The number of people who develop breast cancer during their working life ages is increasing. Breast cancer treatment could be associated with permanent health consequences that finally affect the ability to work. This also applies to nurses with night shift schedules and increased workloads.

**Aim:** The aim of the study was to gain an in-depth insight into the experiences of nurses – breast cancer survivors after their return to work.

**Methods:** We conducted qualitative study using a descriptive qualitative method. The data were obtained from semi-structured interviews with nurses – breast cancer survivors who returned to work in health care system after recovering from early breast cancer. The research took place in the summer of 2021 in a region in Slovenia



with a high incidence rate of breast cancer. We used content analysis method to assess the data.

**Results:** Five female nurses with completed high school education who returned to work after early breast cancer treatment were participating in our research. Mean time for return to work in healthcare system was 19.4 months (from 13–39 months) after the diagnosis of breast cancer. Our research took place after mean time of 5.8 years (from 2–10 years) after their returning to work. The following themes that define the experiences of nurses - breast cancer survivors who returned to work after breast cancer treatment were identified: (1) experiences at the onset of the disease and during treatment, (2) return to work, and (3) support mechanisms upon return to work.

**Conclusions:** The return to work process for nurses - breast cancer survivors working in healthcare system is not obvious and it is not easy. It requires adjustments and the cooperation of everyone involved in this process: the nurse, her colleagues and supervisors, as well as significant others. The role of immediate supervisors and colleagues is important. Their actions can create a supportive and understanding work environment for a successful return.

**Keywords:** return to work, nursing, breast cancer, qualitative study

## UVOD

Rak dojke je najpogostejši rak žensk v zahodnem svetu, tudi v Sloveniji. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je bilo med letoma 2014 in 2018 v povprečju v Sloveniji odkritih 1397 primerov letno. Leta 2018 je v Sloveniji živelo 18.572 obolelih z rakom dojke (1).

Čeprav incidenca raka dojke s starostjo narašča, je med obolelimi pomemben delež žensk, ki še niso dosegle starostne meje za upokožitev, so v času diagnoze v polnem delovnem razmerju in so pomembne skrbnice svojih družin. V letu 2018 je bilo diagnosticiranih 577 bolnic z rakom dojke, mlajših od 60 let. Med vsemi na novo odkritimi primeri znaša ta delež v slovenskem merilu 38,1 %, v goriški statistični regiji z visoko incidenco raka dojke pa na primer 40 % (2). Vse od leta 1961, odkar Register raka Republike Slovenije objavlja podatke o raku v Sloveniji, je prisoten trend naraščanja incidence obolelih z rakom dojke, kar velja tudi za mlade ženske s to boleznijo. Po podatkih Zavoda za pokojninsko in invalidsko zavarovanje iz leta 2019 je starostna omejitev za upokožitev za ženske v letu 2018 znašala 59 let in 8 mesece, kar pomeni, da je bilo potencialno skoraj 40 % vseh bolnic z rakom dojke v času diagnoze še v delovnem razmerju (3). Glede na podatke o incidenci raka dojke v Sloveniji lahko sklepamo, da bi ta delež znašal že skoraj 50 % vseh obolelih, če bi bila leta 2018 starostna meja za upokožitev 65 let (2).

Že leta 2007 je Mednarodna agencija za raziskave raka (IARC) izmensko delo z motnjami cirkadianega ritma opredelila kot »verjetno« karcinogeno in ga uvrstila v skupino 2A, ugotovitve pa je potrdila tudi v letu 2021 (4). Na podlagi raziskave o zdravju ameriških medicinskih sester (Nurse's Health study II) je bila ugotovljena pozitivna korelacija med dolgoletnim nočnim izmenskimi delom medicinskih sester, še posebej, če so z nočnim delom začele kot mlade, in povečanim tveganjem za raka dojke (5). Medicinske sestre imajo samo zaradi svojega stresnega dela in delovnega urnika, ki pogosto vključuje izmensko nočno delo, dodaten dejavnik tveganja, da zbolijo za rakom dojke (6). Zaradi izmenskega nočnega dela imajo medicinske sestre povečano tveganje in pogosteje zbolejajo za sladkorno boleznijo tipa 2 (7, 8), kardiovaskularnimi boleznimi (9), ob trajanju delovnega urnika z nočnim izmenskimi delom več kot 15 let pa imajo tudi povečano tveganje, da zbolijo za rakom debelega črevesa in danke (10, 11).

Vrnitev na delo je pomemben del okrevanja za bolnice z rakom (12). V angleški raziskavi, ki je proučevala vrnitev na delo po zdravljenju raka dojke pri ženskah, zaposlenih v javnem zdravstvenem sistemu (medicinsko osebje – zdravnice, medicinske sestre, zaposlene v administraciji in upravi zdravstvenih ustanov) v eni izmed organizacijskih enot, se je na delo vrnilo 95 % vseh obolelih, po enem letu bolniške odsotnosti pa 89 %. Prilagoditve na delovnem mestu, ki so ga opravljale pred boleznijo, so potrebovale praktično vse preiskovanke, le majhen delež bolnic (5 %) je potreboval trajno premestitev na drugo delovno mesto (13). Kljub temu, da lahko lokalno zdravljenje raka dojke pusti bolj ali manj trajne posledice, pomembne za delovno sposobnost, kot so zmanjšan obseg gibljivosti v ramenu, zmanjšana mišična moč, kronične bolečine v roki ter limfedem roke, so za uspešno vrnitev na delo prav tako pomembni ohranitev kognitivnih sposobnosti, psihološko dobro počutje in ohranjen ritem vsakodnevnih aktivnosti (14).

Adjuvantnemu sistemskemu zdravljenju pri zgodnjem raku dojke, kot so kemoterapija in različne oblike dolgotrajnega hormonskega zdravljenja, se pogosto pridružujejo še anksioznost, depresija in utrujenost, ki pomembno vplivajo na subjektivno ali objektivno zmanjšanje kognitivnih funkcij, ki vztrajajo tudi po zdravljenju (15), vplivajo na kakovost življenja in s tem tudi vrnitev v delovno aktivno življenje. V kontekstu dela na področju zdravstvene nege Schmidt in sodelavci (12) pravijo, da lahko posledice zdravljenja, ki neposredno vplivajo na delovno sposobnost medicinskih sester, pomembno vplivajo na njihovo vrnitev na delovno mesto.

Namen raziskave je bil torej pridobiti poglobljen vpogled v doživljanje in izkušnje medicinskih sester (poimenovanje uporabljamo za vse poklicne profile v zdravstveni negi v Sloveniji) ob vrnitvi v delovno aktivno življenje po prebolelem raku dojke.

## METODE

Raziskava temelji na kvalitativni paradigmi opisnega interpretativnega modela, ki se za dosego ciljev osredotoča na posameznikovo doživljanje realnosti in njen pomen (16). Za zbiranje podatkov smo izbrali tehniko delno strukturiranega intervjuja (17). V vnaprej pripravljen vodič po intervjuju smo vključili vprašanja o občutkih, ki so jih doživljale ob postavljeni diagnozi, ter njihovih doživljanjih odzivov svojcev, sodelavcev in nadrejenih ob postavljeni diagnozi, med zdravljenjem in po vrnitvi na delo. Predvsem pa nas je zanimalo, kakšna je bila njihova motivacija za vrnitev na delo ter njihove izkušnje s podporo ali nerazumevanjem sodelavcev, nadrejenih in svojcev ob vrnitvi na delovno mesto. Glede na sočasnost intervjujev s pandemijo COVIDA-19 so nas zanimale tudi njihove izkušnje s prilagoditvami na delovnem mestu v času epidemije. Na koncu smo vse vprašali, če imajo kakšen nasvet za bolnice, predvsem njihove kolegice, ki bi jim olajšal vrnitev na delovno mesto po zdravljenju raka dojke.

Uporabili smo namenski vzorec, ki smo ga razširili s pomočjo vzorčenja po načelu snežne kepe (18), kjer so sodelujoče same predlagale možne druge sodelujoče. Namensko vzorčenje nam je omogočilo, da smo k sodelovanju povabili druge, ki imajo svoje izkušnje in mnenja o področju raziskave (19).

Po pridobitvi dovoljenja Komisije za znanstveno-raziskovalno delo (Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju) in podpisanim informiranim soglasju so bili vsi intervjuji izvedeni med julijem in septembrom 2021. Vsem sodelujočim smo razložili namen raziskave, podali zagotovilo o anonimnosti pridobljenih podatkov in jih seznanili z možnostjo odstopa od raziskave kadar koli med potekom intervjuja. Za intervju smo predhodno pripravili vprašalnike o demografskih podatkih (starost, raven dosežene izobrazbe, delovno mesto, delovni urnik) in podatkih o boleznih

ter zdravljenju (način kirurškega zdravljenja, način adjuvantnega sistemskega in radioterapevtskega zdravljenja, trajanje zdravljenja, trajanje bolniškega dopusta), ki so jih sodelujoče izpolnile.

Vse intervjuje je izvajala prva avtorica v nevtralnem in mirnem, vnaprej dogovorjenem okolju, ki ni bilo povezano z delovnim mestom ali domom sodelujočih. Zvočne zapise je prva avtorica prepisala dobesedno in preverila prepis z zvočnim posnetkom. Podatke smo analizirali z uporabo metode analize vsebine, kar je vključevalo (a) večkratno branje prepisov, (b) kodiranje zapisov, (c) uvrščanje kod v večje vsebinsko zaokrožene skupine (podteme), (d) združevanje skupin (podtem) v še večje celote (teme), ki gradijo koncept opisa in interpretacije proučevane tematike (17, 20–22). Kodiranje sta izvedla oba avtorja, ločeno za vsak intervju, ter nato skupaj določila posamezne tematske skupine, ki pojasnjujejo preučevani koncept.

## REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih pet medicinskih sester po diagnostiki in zdravljenju zgodnjega raka dojk, ki so se po zaključku zdravljenja vrnile na delo v zdravstveno ustanovo. Z njimi je prva avtorica opravila intervjuje, ki so v povprečju trajali 22 minut (od 16 do 30 minut). Vse udeležke so bile ženskega spola s srednješolsko izobrazbo s področja zdravstvene nege. Po zdravljenju raka dojk so se sodelujoče v povprečju vrnile na delo po 19,4 meseca (od 13 do 39 mesecev). Ena sodelujoča se je vrnila na delovno mesto po 39 mesecih odsotnosti z dela. Daljši bolniški dopust je potrebovala za okrevanje po kirurškem zdravljenju benignega obolenja, nujno potrebnem za nadaljevanje sistemskega zdravljenja raka dojk. Sodelujoče so bile vključene v raziskavo v povprečju 5,8 leta (od 2 do 10 let) po vrnitvi na delo. Podrobnejši podatki o sodelujočih so prikazani v Tabeli 1.

Tabela 1: Demografski podatki in podatki o zdravljenju udeležek.

Značilnosti intervjuvank (n = 5)	n
<b>Starost ob diagnozi</b>	
povprečje (najv.–najm.) v letih	47,4 (41–51)
<b>Starost ob intervjuju</b>	
povprečje (najv.–najm.) v letih	53,2 (48–52)
<b>Zakonski stan</b>	
poročena	5
<b>Stopnja izobrazbe</b>	
srednješolska izobrazba	5
visokošolska izobrazba	1
<b>Kirurško zdravljenje dojke</b>	
tumorektomija	3 (60 %)
mastektomija	2 (40 %)
rekonstrukcija dojke	1 (20 %)
<b>Kirurško zdravljenje pazdušnih bezgavk</b>	
biopsija varovalne bezgavke	4 (80 %)
radikalna odstranitev pazdušnih bezgavk	1 (20 %)
<b>Sistemske zdravljenje</b>	
hormonsko zdravljenje	4 (80 %)
kemoterapija	4 (80 %)
biološko zdravljenje	1 (20%)
<b>Radioterapija</b>	4 (80 %)

Vseh pet sodelujočih je v času intervjuja delalo na delovnem mestu srednje medicinske sestre oziroma zdravstvenega tehnika, štiri so bile v času intervjuja zaposlene v javnih ustanovah sekundarnega nivoja zdravstvenega varstva, ena v socialno-varstvenem zavodu. Ena sodelujoča je v času zdravljenja dokončala visokošolsko univerzitetno izobraževanje nezdravstvene smeri. Kar štiri sodelujoče so bile v času intervjuja zaposlene za polovični delovni čas, le ena je bila zaposlena za polni delovni čas z omejitvami glede nočnega dela.

Z metodo analize vsebine smo določili tri teme, ki opredeljujejo izkušnje bolnic medicinskih sester, ki so se po zdravljenju raka dojk vrnile na delovno mesto: (1) doživljanje ob začetku bolezni in med zdravljenjem, (2) vrnitev na delo in (3) podporni mehanizmi ob vrnitvi na delo (Tabela 2).

Tabela 2: Določene teme in podteme.

Teme	Podteme
(1) Doživljanje ob začetku bolezni in med zdravljenjem	»Začetna faza« ob odkritju bolezni Psihična obremenitev Vpliv različnih načinov zdravljenja na življenje
(2) Vrnitev na delo	Prilagoditve na delovnem mestu Zdravstveni sistem Motivacija za vrnitev na delo Razočaranje ob vrnitvi na delo Predlog izboljšav glede na lastno izkušnjo vrnitve na delo
(3) Podporni mehanizmi ob vrnitvi na delo	Sodelavci Podpora družine in drugih bližnjih

### Doživljanje ob začetku bolezni in med zdravljenjem

Kljub časovni oddaljenosti je začetni del intervjuja, ko so sodelujoče pripovedovale o svojih izkušnjah po seznanitvi z diagnozo, vzbudil zelo čustven odziv. Pri nekaterih so se pojavile solze v očeh, zatresel se jim je glas, za trenutek so umolknile, potrebovale so kratek premor, da so se zbrale in nato nadaljevale z odgovori.

V vseh primerih jih je z diagnozo seznanil zdravnik. Tega dogodka, ki je povezan s stresno situacijo in je pogosto zelo čustveno obremenjujoč, se zelo dobro spominjajo in zdravnikom besede ob seznanitvi z diagnozo so tudi po nekaj letih navajale dobesedno.

»Zdravnik mi je takoj po konziliju rekel: »Gospa, sedite.« In takoj nadaljeval: »Vaša desna dojka je polna karcinoma, tudi leva nam ni všeč.«

Ob lastnih strahovih so se morale soočiti tudi s strahovi svojcev ob postavljeni diagnozi.

»Mož je imel tisoč in eno vprašanje, zato sem rekla, naj gre z mano k zdravniku in na licu mesta vpraša, kar ga zanima.«

Poudarjale so pomen udeležbe na presejalnem programu z mamografijo in takojšnje odzive na zaznane spremembe v dojki.

»Ko sem opazila to spremembo na dojki, sem v bistvu sumila, da nekaj ni v redu, čeprav ne grem tako hitro k zdravniku, za vsako stvar.«

Prevevali so jih tudi občutki krivde, da sprememb niso zaznale pravočasno.



»Očitala sem si, da nisem zatipala povečanih bezgavk, čeprav jih tudi pozneje, ko sem že vedela, da so povečane, nisem zatipala.«

Vsekakor pa je pri vseh sodelujočih obdoobje ob seznanitvi z diagnozo zaznamovala psihična obremenitev, ki pa ni bila prisotna le ob seznanitvi z diagnozo, temveč je spremljala bolnice ves čas zdravljenja, prisotna je bila ob vrnitvi na delo in je zaradi specifičnosti poklica, ki ga opravljajo sodelujoče v naši raziskavi, bolj ali manj prisotna vso delovno dobo po zdravljenju raka dojki in pozneje.

»Tisti dan je bil težak ... Po glavi se mi je vrtelo moje življenje, nisem vedela, kako se bo zdravljenje izteklo, sin je imel takrat 12 let.«

»Ko pri svojem delu vidiš pacienta z diagnozo, podobno tvoji, katero koli, podživljaš zadeve. Sicer se tega zelo branim, ampak ja, pride.«

Sodelujoče so navajale utrujenost ob specifičnem onkološkem zdravljenju, še posebej takrat, ko so se morale voziti na zdravljenje v oddaljene centre. Pogosto vožnjo na zdravljenje so doživljale kot dodatno obremenitev.

»Obsevanje je bilo zame težko, ker sem se vozila sama. Bila sem opečena, vsakodnevni promet na cesti, utrujenost in ...«

»Hormonska terapija ... motna slika, zdravilo sem vzela pred spanjem in bilo je bolje. Pa boleči sklepi in ginekološke težave ... izcedki in atrofija.« Zavzdihne.

Tudi zdraviliško zdravljenje, ki so ga bile deležne naše sodelujoče, ni razrešilo težav, ki so se nakopičile ob zdravljenju in zaradi stranskih učinkov zdravljenja. Tudi po končanem zdraviliškem zdravljenju so sodelujoče potrebovale fizioterapevtsko obravnavo in psihološko podporo, za kar je bilo pogosto potrebno podaljšanje bolniškega staleža.

»Veselila sem se toplic. Hvaležna sem za zdravljenje tam, ampak vzdušje ni bilo pozitivno. Kar naenkrat sem videla vse črno. Takrat sem se psihično sesula. Šele ko me je moj zdravnik napotil k psihiatru in psihoterapevtki, sem se nekako postavila na noge.«

## Vrnitev na delo

Sodelujoče v naši raziskavi pogosto omenjajo utrujenost kot najbolj izstopajočo posledico boleznih in zdravljenja v vsakdanjem življenju in tudi ob vrnitvi na delovno mesto.

»Utrujena sem, ko pridem domov, skuham kosilo in vsako popoldne ležem. Pred boleznijo popoldne nisem počivala.«

Ovire za vrnitev na delovno mesto v zdravstveni negi so posledica tako telesnih okvar kot kognitivnega deficita. Sodelujoče so izpostavile težave z roko predvsem po radikalni operaciji pazdušnih bezgavk in slabši spomin.

»V službi nosim elastično rokavico tudi kot opozorilo pacientom, da se izognem modricam, izpuščajem, vnetju, da se ne bi naslanjali in oprjemali za mojo roko.«

»Nisem si mogla zapomniti niti pet pacientov v sobi, priimki so mi delali težave. Eno stvar sem morala začeti in dokončati, vse sem si beležila na papir.«

»Pri psihoonkologu sem opravila testiranje, ocenili so, da imam po zdravljenju le 70 % spomina za žensko moje starosti. Še zdaj ne morem delati, vsak šum me zmoti.«

Sodelujoče v naši raziskavi so bile v večini kot ene izmed prilagoditev ob vrnitvi na delovno mesto deležne krajšega delovnika, kljub temu pa mnogokrat krajši delovnik ob neprilagojeni organizaciji dela predstavlja dodatno oviro za delo v zdravstveni negi, saj zaposleni ne morejo slediti delovnemu procesu, ker zamudijo redno predajo službe. Ob krajšem delovniku je nezanemarljiv tudi finančni vidik.

»Če pridem delat za štiri ure, me moti, da ne vem, kaj se je dogajalo pred tem.«

»Odsotnost in skrajšan urnik se poznata na plači, zagotovo. Manjša plača in izguba napredovanja sta težavi, ki se bosta vlekli vso delovno dobo.«

Epidemija COVIDA-19 je, še posebej na začetku ob pomanjkanju relevantnih informacij, s seboj prinesla številne strahove in je še dodatno otežila prilagajanje zaposlenih s potencialno oslabilnim imunskim sistemom, kot so bolniki po zdravljenju rakavih bolezni, na izpostavljenih delovnih mestih (23, 24). S prilagajanjem delovnega mesta med epidemijo COVIDA-19 imajo naše sodelujoče različne izkušnje.

»Ko je bil prvi bris pri pacientu na našem oddelku pozitiven, sem ostala doma, nadrejeni ni vedel, kako naj me zaščiti. Zdaj sem izenačena z drugimi.«

»Čeprav sem prebolela maligno obolenje, delam na COVID-oddelku kot ostale moje kolegice.«

Da izkušnje sodelujočih s prilagodljivostjo zdravstvenega sistema in sistema zdravstvenega zavarovanja bolnikov z rakom ob vrnitvi na delo niso vedno ugodne, kaže primer sodelujoče, ki navaja izrazito slabo izkušnjo.

»Komisija mi je prekinila bolniški dopust še med zdravljenjem z biološkimi zdravili. Vzela sem dopust, da sem prebrodila čas do uveljavitve pritožbe.«

Sodelujoče v raziskavi so bile različno motivirane za vrnitev na delo. Ni bilo prevladujočega motiva, izpostavile pa so finančni vidik, povsem pragmatičen razlog ob izteku bolniškega staleža, in potrebo po socialnih stikih.

»Da, tudi finančni vidik je pomemben za vrnitev na delo. Moj sin je še študiral.«

»Želela sem si nazaj v svoje socialno okolje na delovnem mestu. Ne vem, že tako zaradi dolgotrajnega bolovanja in krajšega delovnika izgubiš stik s sodelavci.«

»Vsem bi svetovala, naj se borijo za papir, da so zdrave, normalne; ostati doma na kavču ni pravi način.«

Ob vrnitvi v delovno okolje pa so sodelujoče naletele na številna razočaranja, ki so jih doživljale kot posledico nerazumevanja njihove situacije in tisk ter kot nemoč zaradi neprilagodljivosti v organizaciji delovnega procesa.

»Ob predstavitvi urnika me je nadrejena premestila na drug oddelek, ker nas je v tistem času več imelo prilagojen urnik. To me je šokiralo ...«

»Ponudili so mi možnost za drugo delovno mesto, šlo je za telefonsko naročanje, pa ni bilo nikoli časa za poskusno dobo.«

Kljub razočaranjem ob vrnitvi na delo so se vrstile v isto delovno okolje kot pred boleznijo, tudi zato, ker ni bilo pripravljenosti za menjavo delovnega mesta s strani delodajalca. Sodelujoče so večinoma poudarjale, da je vrnitev v delovno okolje po zdravljenju raka dojki pravilna odločitev, zato bi tudi drugim mladim ženskam po zdravljenju raka dojki svetovale, naj se vrnejo na delo. Imele so konkretne predloge za izboljšave.

»Vrnitev na delo bi morala biti postopna, obiski na delovnem mestu med bolovanjem so bili koristni.«

»Preden bi se vrnila na delo, bi prosila za skupni sestanek z vsemi delavci in vodji, da se sodelavci seznanijo z mojimi omejitvami pri delu.«

## Podporni mehanizmi ob vrnitvi na delo

Kot izrazito pozitivno izkušnjo ob vrnitvi na delo sodelujoče navajajo podpora sodelavcev in nadrejenih.

»Sodelavke so me pri težkem delu opozarjale, naj pustim, da bodo one naredile delo, ki zame ni primerno.«

»Nadrejena mi je pomagala z nasveti za začetek dela s skrajšanim delovnikom.«

Ob po večini pozitivnih izkušnjah sodelujoče kot pomembno oteževalno okoliščino ob vrnitvi na delo in delu z omejitvami navajajo nerazumevanje sodelavcev.

»Sedaj sem v službi že več mesecev. Nekateri me še niso vprašali, kako sem. Tega ne razujem.«

»Doživljala sem očitke sodelavcev, da bodo morali na račun mojega skrajšanega urnika še dodatno delati. Že tako ali tako so delovne obremenitve na mojem delovnem mestu nadpovprečne.«

Družina in drugi bližnji so bili sodelujočim v naši raziskavi v veliko oporo med zdravljenjem, včasih pa so odločilno prispevali tudi k uspešni vrnitvi v delovno okolje.

»Hčerka je odločno poprijela za gospodinjstvo, kuhala je za svojo družino, ker sem se res slabo počutila po kemoterapijah.«

»Pevski zbor, na vaje sem hodila ves čas zdravljenja. To je moje življenje.«

Nenazadnje je tudi podpora kroničnih bolnikov, za katere so skrbele naše intervjuvanke že pred svojo boleznijo in zdravljenjem, blagodejno vplivala na njihovo počutje ob vrnitvi na delovno mesto.

»Že prvi dan po vrnitvi na delo sem slišala pogovor med pacienti, za katere sem skrbela pred boleznijo. Veseli so bili, da sem prišla nazaj. Bila sem ganjena, šlo mi je na jok, res lep občutek.«

## RAZPRAVA

Z raziskavo smo želeli pridobiti poglobljen vpogled v izkušnje medicinskih sester ob vrnitvi na delo po zdravljenju raka dojk. Medicinske sestre imajo že zaradi narave svojega delovnega urnika, ki pogosto vključuje izmensko in nočno delo, povečano tveganje za raka dojk, kar potrjuje tudi Rosa s sodelavci (8). Slovenski podatki o deležu zaposlenih v zdravstveni negi, ki se po zdravljenju raka vrnejo na delovno mesto v zdravstvo, niso prosto dostopni. Uspešnemu zdravljenju tega pogostega malignega obolenja lahko pripišemo rezultate raziskave Gossa s sodelavci (13), ki je poročal o kar 95 % vseh obolelih za rakom dojk, ki so se po zdravljenju vrnili na delo v zdravstveno ustanovo.

Povprečen čas od začetka zdravljenja do vrnitve na delo v naši raziskavi znaša 19,4 meseca. Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) (25) je v Sloveniji povprečno trajanje zaradi bolniške odsotnosti, za katero je naveden razlog zdravljenje neoplazem pri ženskah, nekoliko naraslo – od 58,84 dneva v letu 2011 do 66,17 dneva v zadnjem letu pred pandemijo COVIDA-19 leta 2019. Pri naših sodelujočih je bila bolniška odsotnost bistveno daljša. Razlogi za razliko so različni: vzorec sodelujočih v naši raziskavi je majhen, ena sodelujoča je bila dodatno zdravljena zaradi benignega obolenja, pa tudi izračun povprečnega trajanja bolniškega staleža, kot ga objavlja NIJZ, zajema vse neoplazme, tudi benigne, po zdravljenju katerih je zaradi odsotnosti adjuvantnega zdravljenja bolniški stalež pričakovano krajši.

Sodelujoče v naši raziskavi so kot glavni razlog vztrajanja v bolniškem staležu navajale stranske učinke zdravljenja. Pogosto

so navajale utrujenost in bolečine po lokalnem zdravljenju. Že za samo kirurško zdravljenje dojke in pazdušnih bezgavk, s katerim se zdravljenje raka dojk pogosto začne, so slovenski onkološki kirurgi predlagali od enega do štiri mesece bolniškega staleža (26). Sodelujoče v naši raziskavi so bile deležne zdraviliškega zdravljenja, s katerim so bile po večini zadovoljne, vendar so tudi po njem zaradi stranskih učinkov zdravljenja potrebovale dodatno fizioterapevtsko obravnavo in psihološko podporo. Za njihove težave so pogosto poskrbeli kar družinski zdravniki, ki pa za nudenje ustrezne rehabilitacije, tudi zaradi čakalnih dob na obravnave, niso imeli pogojev. To se je kljub ustreznim prilagoditvam delovnega časa za naše sodelujoče ob vrnitvi na delo odražalo tudi v trajanju bolniškega staleža.

V literaturi v primerljivih raziskavah opisujejo odsotnost zaradi zdravljenja zgodnjega raka dojk v trajanju od 11,4 meseca na Nizozemskem pa vse do le 3 mesece na Švedskem (14), 19 mesecev odsotnosti z dela pa so na primer navajali v brazilski raziskavi (27). Schmidt in sodelavci (12) poročajo o 78 % bolnic, ki so se v Nemčiji po zdravljenju raka dojk v enem letu po operaciji vrnile v delovno aktivno življenje, znaten delež s skrajšanim delovnim časom; po petih letih je le 27 % vseh delalo s polnim delovnim časom. Primerjave med različnimi državami so težke zaradi različnih ureditev zdravstvenega zavarovanja in s tem povezanega finančnega nadomestila za izgubo zaslužka. V anketi, ki je bila leta 2021 izvedena med zdravniki, člani Senološke sekcije Slovenskega zdravniškega društva, je prevladovalo stališče, da naj priporočila za bolniški dopust upoštevajo vse modalnosti zdravljenja (kombinacija kirurškega, radioterapevtskega in sistemskega zdravljenja), morebitne zaplete zdravljenja, stanje zmogljivosti bolnic in pridružene bolezni, pa tudi finančno stanje in naravo dela, ki ga je bolnica opravljala pred zdravljenjem. Pred vrnitvijo na delo naj bi bila bolnica vključena v multidisciplinarno obravnavo v sklopu celostne rehabilitacije bolnic z rakom dojk, kjer se pričakuje tudi aktivna vloga delodajalca in različnih podpornih služb (26).

Pomemben vidik trajanja bolniške odsotnosti in vrnitve na delo v zdravstveno nego je tudi pomanjkanje zaposlenih v zdravstveni negi tako v Sloveniji (28) kot v svetu, še posebej z vidika vpliva pandemije COVIDA-19 (29).

Najpogostejše težave po zdravljenju raka dojk v povezavi s sposobnostjo za delo v literaturi so kronična utrujenost, bolečine v roki in kognitivne motnje (30). Tudi v naši raziskavi so sodelujoče enotno poročale o kronični utrujenosti v povezavi z delom, česar pred zdravljenjem niso opažale. Le ena sodelujoča v naši raziskavi ni imela adjuvantnega sistemskega zdravljenja. Predvsem zaradi posledic zdravljenja s kemoterapijo in hormonskega zdravljenja, ki so ga bile v večini deležne naše sodelujoče, v literaturi kot pogost stranski učinek sistemskega zdravljenja bolnic z rakom dojk opisujejo kronično utrujenost (31). Večina sodelujočih je navedla skrajšan delovni čas kot pomembno olajšavo pri vrnitvi na delo in vztrajanju v delovnem procesu zaradi kronične utrujenosti po zdravljenju. Ker so po večini doma opravljale še gospodinjstvo delo v nezmanjšanem obsegu kot pred zdravljenjem, jim je skrajšan delovni čas, po njihovih navedbah, omogočil več počitka, ki ga pred zdravljenjem niso potrebovale.

Zaradi obsežnega kirurškega posega in obsevanja so bolečine v roki, zmanjšana gibljivost roke v ramenu in limfedem stranski učinki, ki so možna pomembna ovira za vrnitev na delo (32, 33). Le ena sodelujoča v naši raziskavi, ki je imela obsežno kirurško in radioterapevtsko zdravljenje, je izpostavila težave z roko kot oviro pri delu, kljub temu pa je z nošnjo elastične rokavice našla ustrezno prilagoditev za opravljanje tudi fizično zahtevnega dela.

Med kognitivnimi motnjami so sodelujoče izpostavile težave s spominom, ki je za delo medicinske sestre pomembna kognitivna

funkcija (34). Pri eni sodelujoči je bil ta kognitivni deficit tudi objektiviziran s testiranjem. Ker ni bilo priložnosti za menjavo delovnega mesta, je morala sama najti ustrezno prilagoditev; skrbno je beležila vse delovne obveznosti in pomembne podatke v zvezi z delom, česar ji pred zdravljenjem ni bilo treba delati. O večjem kognitivnem deficitu med bolnicami z rakom dojke, predvsem po zdravljenju s kemoterapijo, poročajo številni raziskovalci (35); Rodriguez Martin s sodelavci (36) v svoji raziskavi povzema, da se med zdravljenjem s kemoterapijo pojavijo težave s spominom in koncentracijo v kar 15–50 %, ki se po končani terapiji v celoti ne izboljšajo. Še posebej pri bolnicah z rakom dojke, ki so v vsaj dveh tretjinah deležne tudi adjuvantnega hormonskega sistemskega zdravljenja, le-to dodatno prizadene kognitivne funkcije (37). Nujna bi bila sistemska detekcija tudi bolj subtilnih kognitivnih sprememb in ustrezna rehabilitacija v sklopu psihoonkološke obravnave, saj kognitivni deficit po zdravljenju raka ni vezan le na delovno aktivno življenje, temveč pomembno vpliva tudi na kakovost življenja nasploh (15).

Vrnitev na delo je bila za sodelujoče v naši raziskavi pozitivna izkušnja, podobno kot v drugih podobnih raziskavah (27, 38–40). Nenazadnje to dokazuje tudi dolg časovni interval med vrnitvijo na delo in časom intervjuja v naši raziskavi, kar je tudi ena od njenih prednosti. Kljub razočaranjem ob prihodu na delovno mesto in pomanjkanju volje za menjavo delovnega mesta z izgovori, kot je pomanjkanje časa za uvajanje, so sodelujoče ostale zaposlene na delovnih mestih kot pred boleznijo, čeprav so to delovna mesta v zdravstveni negi na bolnišničnih oddelkih in varstvenem zavodu, kjer pogosto niso izpolnjeni pogoji za preprečevanje izgorelosti na delovnem mestu, kot sta ustrezna organizacija delovnega procesa in zadostna kadrovska pokritost delovnih mest (22). Kljub temu so sodelujoče več let uspešno vključene v delovni proces po zdravljenju raka. To jim omogoča prilagoditev delovnega časa in s tem manjše tveganje za izgorelost na delovnem mestu, vztrajanje v socialnem okolju, ki so mu pripadale pred boleznijo, in občutek, da življenje poteka normalno, kar je bil tudi v naši raziskavi eden od motivov vrnitve na delo. Tudi v slovenski raziskavi zdravljeni za rakom ob vrnitvi na delovno mesto navajajo pozitivne izkušnje (41).

Sodelujoče v naši raziskavi so navajale različne motive za vrnitev na delo. Pogosto je bil izpostavljen finančni vidik, pa tudi želja po intenzivnejših socialnih stikih, ki so si jih ustvarile na delovnem mestu. Podobno je bilo tudi v španski raziskavi, kjer se je izkazalo, da je tudi v sistemu z urejenimi finančnimi nadomestili v času odsotnosti z dela zaradi zdravljenja raka dojke finančni vidik vrnitve na delo prevladujoč (42). Sodelujoče v naši raziskavi s prilagojenim, skrajšanim delovnikom in odsotnostjo dodatkov za neugoden delovni urnik ter posledično nižjim dohodkom so doživele dodatno razočaranje ob vrnitvi v delovno okolje.

Vse sodelujoče so poudarile podporo sodelavcev, nadrejenih, družine in drugih kot dobrodošlo pomoč, in to ne samo ob diagnozi in med zdravljenjem, temveč tudi kot dejavnik, ki olajša vključitev v delovno okolje. Caron s sodelavci (39) je v svoji raziskavi proučil izkušnje v odnosih med zaposlenimi z rakom dojke in njihovimi nadrejenimi v času zdravljenja in ob vrnitvi na delo ter ugotovil, da so udeleženci raziskave ocenili kot izrazito dobro prakso, če sta oboleli zaposleni in nadrejeni ohranjala stik ves čas zdravljenja in bolniške odsotnosti, če sta pred vrnitvijo na delo proučila delovni proces in skupaj razmislila o potrebnih prilagoditvah in če je bil nadrejeni pri razporejanju urnika dovolj prilagodljiv glede potreb zaposlenega, ki se po zdravljenju vrača na delo. Tudi sodelujoče v naši raziskavi so poudarjale in cenile pomen stika z nadrejenimi in sodelavci ves čas zdravljenja ter neposredno pomoč sodelavcev ob vrnitvi na delovno mesto. Neposredna pomoč sodelavcev, ki se lahko kaže tudi kot hiperprotekcija in pomanjkanje pozitivne podpore ob vrnitvi na delovno

mesto, se je v nekaterih raziskavah izkazala za oviro (43, 44).

Sodelujoče v naši raziskavi je motilo in je v nekaterih primerih predstavljalo oviro za dobro počutje na delovnem mestu, če jih je nadrejeni postavil v položaj, kot da so le dodatna pomoč, višek delovne sile. Njihovi sodelavci so dodatno delo, tako fizično kot dodatne ure, ki so jih morali opraviti namesto njih, sprejeli z nezadovoljstvom, ki so ga našim sodelujočim tudi pokazali. Ker je uspešna vrnitev na delo kompleksen in dolgotrajen proces po zdravljenju raka (39), kljub časovni oddaljenosti občutek dodatnega bremena za zaposlene ostaja. Kot možne izboljšave za lažjo vrnitev na delovno mesto so sodelujoče predlagale organizacijo sestanka pred vrnitvijo na delo z namenom, da se sodelavci in nadrejeni seznanijo z njihovimi omejitvami in se zmanjšajo nerealna pričakovanja sodelavcev, omogoči stik s sodelavci in postopno vračanje v delovno okolje. Do podobnih ugotovitev sta v svojih raziskavah prišla tudi Caron (39) in Dorland (44) s sodelavci, ki opozarjata, da se lahko začetna pomoč in zanimanje za povratnika v delovno okolje po zdravljenju raka s časom zmanjšata, težave, zaradi katerih je bil v začetku deležen pomoči, pa ostanejo. Za uspešno okrevanje je pomembno samospoštovanje in samozavest na delovnem mestu, ki jo lahko, kot ugotavlja Haugli s sodelavci (45), nadrejeni z ustreznimi odzivi še okrepijo. V naši raziskavi so sodelujoče omenjale le razumevanje in pomoč nadrejenih predvsem v organizaciji urnika in upoštevanju njihovih omejitev pri delu. Rezultati, ki jih je v metasintezi kvalitativnih raziskav objavil Butow s sodelavci (46), kažejo na dejstvo, da bolniki z rakom cenijo pomoč in intervencije, ki jim olajšajo vrnitev na delo.

Prednost pričujoče raziskave glede na druge je dolg časovni interval med vrnitvijo na delo in časom intervjuja, saj smo s tem dobili uvid v posledice zdravljenja, ki vztrajajo na dolgi rok, in bistvene olajševalne ter moteče dejavnike, ki vplivajo na vrnitev in vztrajanje v delovnem procesu po zdravljenju raka dojke. Izsledki raziskave so nam približali perspektivo medicinskih sester do odnosa s sodelavci in nadrejenimi ter kritičen vpogled v intervencije sodelavcev in nadrejenih, ki olajšujejo ali otežujejo njihovo vrnitev v delovno aktivno življenje po bolezni. V poklicnih skupinah v zdravstvu, kjer je uspeh delovnega procesa odvisen od skladnega dela različnih zdravstvenih profilov v timu, je medsebojna povezanost pogosto tesnejša kot v drugih poklicih (47).

Med omejitve raziskave lahko uvrstimo majhen vzorec, kar v kvalitativnih raziskavah ni redkost, obravnavo le ene poklicne skupine v zdravstveni negi (srednje medicinske sestre) in, zaradi vzorčenja po načelu snežne kepe, le geografsko omejeno vključitev sodelujočih. Prav tako v naši raziskavi sodelujočih nismo spraševali o njihovi oceni učinkovitosti prilagoditev na delovnem mestu, ki so jim bile na voljo, glede na začetek po vrnitvi na delo, čeprav bi lahko to zaradi časovnega intervala med vrnitvijo na delo in našo raziskavo storili. Poglobljen vpogled v problematiko vrnitve na delovna mesta v zdravstveni negi ali zdravstvu nasploh po zdravljenju raka bi pridobili z razširitvijo raziskave na vse udeležence v delovnem procesu z intervjuji nadrejenih in sodelavcev. Z namenom zagotavljanja kredibilnosti, zanesljivosti in veljavnosti rezultatov so bili sprejeti nekateri ukrepi: podroben popis izvedbe raziskave, triangulacija raziskovalcev in recenzija ugotovitev.

Raziskava kaže na potrebo po nadaljnjem raziskovanju tega področja, ki je zaradi razvoja programa celostne rehabilitacije bolnic po zdravljenju raka dojke in trenda večanja populacije žensk, ki bodo v prihodnost zbolevala za rakom dojke v času polne delovne aktivnosti, še kako aktualna. Sodelujoče v naši raziskavi so bile pred vrnitvijo na delo deležne le zdraviliškega zdravljenja. S številnimi težavami, ki so se pojavile kot posledica zdravljenja, so se morale po zaključenem zdraviliškem zdravljenju spopasti



same ali s pomočjo družinskega zdravnika. V sklopu celostne rehabilitacije po zdravljenju raka dojk bi morali glede na ugotovitve v naši raziskavi za pospešitev vrnitve na delo zagotoviti prednostno fizioterapevtsko in rutinsko psihološko obravnavo. Za načrtovanje celostne rehabilitacije bi vsekakor koristil vpogled v delovna okolja zdravstvene nege primarnega, sekundarnega in terciarnega zdravstva v širšem slovenskem okolju, pa tudi v doživljanje vrnitve na delo drugih profilov v zdravstvu nasploh. Poklici v zdravstvu imajo širok spekter specifičnih obremenitev in za uspešno vrnitev na delo potrebujejo različne prilagoditve. Ob potrebi za aktivno odpravljanje stranskih učinkov zdravljenja in iskanju prilagoditev za delo bolnice naša raziskava razkriva tudi potrebo po ustrezni pripravi delovnega okolja, kamor se bo bolnica po zdravljenju raka dojk vrnila. Pomemben prispevek k raziskavam na področju rehabilitacije po zdravljenju raka bi bil tudi vpogled v učinkovitost intervencij za uspešnejšo vrnitev na delo.

## ZAKLJUČEK

V naši raziskavi smo s stališča medicinskih sester, zdravljenih zaradi raka dojk, ponovno osvetlili, da je zdravljenje zahtevno in ima posledice tako za bolnice kot za njihove bližnje in sodelavce. Kljub prilagoditvam delovnega okolja in delovnega časa, ki so bolnikom z rakom omogočene po zdravljenju, vrnitev na delo medicinske sestre ni samoumevna in ni lahka. Zahteva prilagoditve in sodelovanje vseh, ki so udeleženi v tem procesu: bolnice po zdravljenju raka dojk, njenih sodelavcev in nadrejenih, nenazadnje pa tudi bližnjih ostalih, ki ji zagotavljajo vzpodbudo, oporo in pomoč izven delovnega okolja. Še posebej izpostavljamo vlogo neposredno nadrejenih, ki lahko medicinski sestri s svojimi intervencijami ves čas zdravljenja zagotavljajo dodatno psihološko podporo, njej in njenim sodelavcem pripravijo primerno delovno okolje za uspešno vrnitev in dobro počutje na delovnem mestu ter ji z ustreznimi vzpodbudami po začetku dela dvignejo samospoštovanje in zaupanje v delovne sposobnosti. Ob pomankanju medicinskih sester bi morali v zdravstvenih zavodih ohraniti prilagodljivost pri razporejanju urnika in obremenitvah na delovnem mestu za olajšanje prihoda na delo in vztrajanju na delovnem mestu za medicinske sestre po zdravljenju raka, še posebej raka dojk, ki je rak z najvišjo incidenco pri ženskah, ki so še delovno aktivne.

## LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
2. Zadnik V, Žagar T. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. [podatkovna baza na internetu]. Ljubljana: Onkološki inštitut. Pridobljeno s spletne strani [www.slora.si](http://www.slora.si)
3. Letno poročilo 2018 [e-knjiga]. Ljubljana: Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije; 2019. Pridobljeno s spletne strani [www.zpiz.si/cms/content2019/2letna-poroila019](http://www.zpiz.si/cms/content2019/2letna-poroila019).
4. IARC Working Group on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Night Shift Work. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020.
5. Wegrzyn LR, Tamimi RM, Rosner BA, Brown SB, Stevens RG, Eliassen AH, et al. Rotating Night-Shift Work and the Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Studies. *American Journal of Epidemiology*. 2017 Sep 1;186(5):532–40.
6. Santi SA, Meigs ML, Zhao Y, Bewick MA, Lafrenie RM, Conlon MS. A case-control study of breast cancer risk in nurses from Northeastern Ontario, Canada. *Cancer Causes Control*. 2015 Oct;26(10):1421–8.
7. Hansen AB, Stayner L, Hansen J, Andersen ZJ. Night shift work and incidence of diabetes in the Danish Nurse Cohort. *Occup Environ Med*. 2016 Apr;73(4):262–8.
8. Rosa D, Terzoni S, Dellafiore F, Destrebecq A. Systematic review of shift work and nurses' health. *Occup Med (Lond)*. 2019 Jun 24;69(4):237–43.
9. Vetter C, Devore EE, Wegrzyn LR, Massa J, Speizer FE, Kawachi I, et al. Association Between Rotating Night Shift Work and Risk of Coronary Heart Disease Among Women. *JAMA*. 2016 Apr 26;315(16):1726.
10. Papantoniou K, Devore EE, Massa J, Strohmaier S, Vetter C, Yang L, idr. Rotating night shift work and colorectal cancer risk in the nurses' health studies. *Int J Cancer*. 2018 Dec 1;143(11):2709–2717.
11. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Night-Shift Work and Risk of Colorectal Cancer in the Nurses' Health Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2003 Jun 4;95(11):825–8.
12. Schmidt ME, Scherer S, Wiskemann J, Steindorf K. Return to work after breast cancer: The role of treatment-related side effects and potential impact on quality of life. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019 Jul;28(4):e13051.
13. Goss C, Leverment IMG, de Bono AM. Breast cancer and work outcomes in health care workers. *Occup Med (Lond)*. 2014 Dec;64(8):635–7.
14. Campagna M, Loscerbo R, Pilia I, Meloni F. Return to Work of Breast Cancer Survivors: Perspectives and Challenges for Occupational Physicians. *Cancers*. 2020 Feb 4;12(2):355.
15. Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Annals of Oncology*. 2019 Dec;30(12):1925–40.

16. Salazar LF, Crosby RA, DiClemente RJ, ed. *Research methods in health promotion*. Second edition. San Francisco, CA: Jossey-Bass & Pfeiffer Imprints, Wiley; 2015.
17. Kordeš U, Smrdu M. *Osnove kvalitativnega raziskovanja [e-knjiga]*. Koper: Založba Univerze na Primorskem; 2015. Pridobljeno s spletne strani <http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-TFMXKCNQ>.
18. Bryman A. *Social research methods*. 5 ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 2016.
19. Matthews B, Ross L. *Research methods: a practical guide for the social sciences*. 1st ed. New York, NY: Pearson Longman; 2010.
20. Neergaard MA, Olesen F, Andersen RS, Sondergaard J. Qualitative description - the poor cousin of health research? *BMC Med Res Methodol*. 2009 Jul 16;9:52.
21. Polit DF, Beck CT. *Essentials of nursing research: appraising evidence for nursing practice*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
22. Kavšak A, Prosen M. Vpliv zadovoljstva z delom na pojav izgorelosti med medicinskimi sestrami. *Obzor Zdrav Neg*. 2021 Mar 19;55(1):7–15.
23. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *American Journal of Epidemiology*. 2021 Jan 4;190(1):161–75.
24. Massicotte V, Ivers H, Savard J. COVID-19 Pandemic Stressors and Psychological Symptoms in Breast Cancer Patients. *Current Oncology*. 2021 Jan 8;28(1):294–300.
25. Nacionalni inštitut za javno zdravje [podatkovna baza na internetu]. Pridobljeno s spletne strani <https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/>.
26. Ratoša I, Grašič Kuhar C. Stališča onkologov o bolniški odsotnosti bolnic z rakom dojke, ki so v delovnem razmerju. *Onkologija : strokovno-znanstveni časopis za zdravnike*. 2022 May 11;6-10.
27. Zomkowski K, Cruz de Souza B, Moreira GM, Volkmer C, Da Silva Honório GJ, Moraes Santos G, et al. Qualitative study of return to work following breast cancer treatment. *Occup Med (Lond)*. 2019 May 25;69(3):189–94.
28. Analiza razmer na trgu dela in predlog politik ter ukrepov kadrovske strategije v dejavnosti zdravstvene in babiške nege [e-knjiga]. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije; 2021. Pridobljeno s spletne strani <https://www.zbornica-zveza.si/o-zbornici-zvezi/strateski-dokumenti/>.
29. Buchan J, Catton H, Shaffer F. Kako ohraniti in zadržati medicinske sestre v 2022 in naprej: svetovna delovna sila v zdravstveni negi in pandemija COVIDA-19 [e-knjiga]. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije; 2022. Pridobljeno s spletne strani <https://www.zbornica-zveza.si/o-zbornici-zvezi/strateski-dokumenti/>.
30. Sun Y, Shigaki CL, Armer JM. Return to work among breast cancer survivors: A literature review. *Support Care Cancer*. 2017 Mar;25(3):709–18.
31. Islam T, Dahlui M, Majid HA, Nahar AM, Mohd Taib NA, Su TT, et al. Factors associated with return to work of breast cancer survivors: a systematic review. *BMC Public Health*. 2014 Dec;14(S3):S8.
32. Johnsson A, Fornander T, Rutqvist LE, Olsson M. Work status and life changes in the first year after breast cancer diagnosis. *Work*. 2011;38(4):337–46.
33. Ahn E, Cho J, Shin DW, Park BW, Ahn SH, Noh DY, et al. Impact of breast cancer diagnosis and treatment on work-related life and factors affecting them. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Aug;116(3):609–16.
34. Barbe T, Kimble LP, Rubenstein C. Subjective cognitive complaints, psychosocial factors and nursing work function in nurses providing direct patient care. *J Adv Nurs*. 2018 Apr;74(4):914–25.
35. Calvio L, Peugeot M, Bruns GL, Todd BL, Feuerstein M. Measures of Cognitive Function and Work in Occupationally Active Breast Cancer Survivors. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*. 2010 Feb;52(2):219–27.
36. Rodríguez Martín B, Fernández Rodríguez EJ, Rihuete Galve MI, Cruz Hernández JJ. Study of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment in Women with Breast Cancer. *IJERPH*. 2020 Nov 30;17(23):8896.
37. Wu LM, Amidi A. Cognitive impairment following hormone therapy: current opinion of research in breast and prostate cancer patients. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care*. 2017 Mar;11(1):38–45.
38. Tamminga SJ, de Boer AG, Verbeek JH, Frings-Dresen MH. Breast cancer survivors' views of factors that influence the return-to-work process – a qualitative study. *Scand J Work Environ Health*. 2012 Mar;38(2):144–54.
39. Caron M, Durand MJ, Tremblay D. Perceptions of Breast Cancer Survivors on the Supporting Practices of Their Supervisors in the Return-to-Work Process: A Qualitative Descriptive Study. *J Occup Rehabil*. 2018 Mar;28(1):89–96.
40. Kane D, Rajacich D, Andary C. Experiences of cancer patients' return to work. *CONJ*. 2020 Apr 17;30(2):113–8.
41. Doležalek S, Dolinar M, Zečević K. Zdravljeni za rakom: izkušnje z vrnitvijo na delovno mesto. V: Boštjančič E, Žagar Rupar M, ed. *Ranljive skupine na trgu dela: psihološki pogled na izzive in priložnosti*. Znanstvena založba Filozofske fakultete; 2017:219–238.
42. Aguiar-Fernández F, Rodríguez-Castro Y, Botija M, Martínez-Román R. Experiences of Female Breast Cancer Survivors Concerning Their Return to Work in Spain. *Behavioral Sciences*. 2021 Oct 22;11(10):135.
43. Azarkish F, Mirzaii Najmabadi K, Latifnejad Roudsari R, Homaei Shandiz F. Factors Related to Return to Work in Women After Breast Cancer in Iran. *Iran Red Crescent Med J*. 2015 Sep 22;17(9):e19978.
44. Dorland HF, Abma FI, Roelen CAM, Smink JG, Ranchor AV, Bültmann U. Factors influencing work functioning after cancer diagnosis: a focus group study with cancer survivors and occupational health professionals. *Support Care Cancer*. 2016 Jan;24(1):261–6.
45. Haugli L, Maeland S, Magnussen LH. What Facilitates Return to Work? Patients Experiences 3 Years After Occupational Rehabilitation. *J Occup Rehabil*. 2011 Dec;21(4):573–81.

46. Butow P, Laidsaar-Powell R, Konings S, Lim CYS, Koczwara B. Return to work after a cancer diagnosis: a meta-review of reviews and a meta-synthesis of recent qualitative studies. *J Cancer Surviv.* 2020 Apr;14(2):114–34.
47. Teamwork in Health Care: Maximizing Collective Intelligence via Inclusive Collaboration and Open Communication. *AMA Journal of Ethics.* 2016 spe 1;18(9):933–40.

© 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).

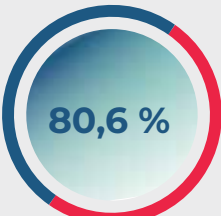
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>





# Zdravilo LUMYKRAS<sup>®</sup> - prvo tarčno zdravljenje za bolnike z mutacijo KRAS G12C<sup>1</sup>

Peroralni zaviralec je kot monoterapija indiciran za zdravljenje bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) z mutacijo KRAS G12C, pri katerih je bolezen napredovala po vsaj eni predhodni liniji sistemskega zdravljenja.<sup>2</sup>



**UČINKOVITO:**  
stopnja nadzora nad boleznijo je 80,6 %<sup>3</sup>



**DELUJE HITRO:**  
deluje že v 1,4 meseca<sup>3</sup>



**NUDI DOLGOTRAJEN ODGOVOR:**  
mediana celokupnega preživetja je 12,5 meseca<sup>3</sup>



**TARČNO ZDRAVILO:**  
1x dnevno jemanje in dobro prenašanje zdravila<sup>3</sup>

Literatura: 1. Mullard A, et al. Nat Rev Drug Discov 2021;20:496. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila LUMYKRAS<sup>®</sup>, Amgen. 3. Skoulidis F, et al. N Engl J Med 2021;384:2371-81.

LUMYKRAS<sup>®</sup> 120 mg filmsko obložene tablete (sotorasib)  
SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem si preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Poročati je potrebno o vseh domnevnih neželenih učinkih zdravila.

SESTAVA ZDRAVILA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 120 mg sotorasiba. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Kot monoterapija za zdravljenje odraslih z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) z mutacijo KRAS G12C, pri katerih je bolezen napredovala po vsaj eni predhodni liniji sistemskega zdravljenja. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Pred uvedbo zdravljenja je treba z validiranim testom potrditi prisotnost mutacije KRAS G12C. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 960 mg sotorasiba (osem 120 mg tablet) enkrat dnevno, vsak dan ob istem času. Zdravljenje se priporoča do napredovanja bolezni ali pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. **Izpušeni odmerek ali bruhanje:** Če je od načrtovanega odmerka preteklo manj kot 6 ur, mora bolnik vzeti odmerek kot običajno. Če je od načrtovanega odmerka preteklo več kot 6 ur, bolnik ne sme vzeti odmerka. Zdravljenje mora nadaljevati naslednji dan, kot je predpisano. **Prilagoditve odmerka:** Odmerjanje je treba prilagajati glede na toksičnost zdravila LUMYKRAS. Za stopnje zmanjšanja odmerka in prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov med zdravljenjem glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Če se pojavijo toksični učinki, je odmerek dovoljeno zmanjšati največ dvakrat. Če bolniki ne prenašajo najmanjšega odmerka, tj. 240 mg enkrat dnevno, je treba zdravljenje z zdravilom LUMYKRAS prekiniti. **Sočasna uporaba zdravila LUMYKRAS z zdravili za zmanjševanje kisline:** Sočasna uporaba zaviralcev protoske črpalke (PPI) ali antagonistov receptorjev H2 z zdravilom LUMYKRAS ni priporočena. Če je potrebno zdravljenje z zdravilom za zmanjševanje kisline, se lahko uporabi nesistemski antiacid, zdravilo LUMYKRAS pa je treba vzeti bodisi 4 ure pred uporabo nesistemskega antiacida bodisi 10 ur po njem. **Posebne populacije:** Pri bolnikih, starih 75 let in več, prilagajanje odmerka ni potrebno. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago okvaro jeter ni priporočeno. Uporaba sotorasiba pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter ni priporočena. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago okvaro ledvic (CrCl  $\geq$  60 ml/min) ni priporočeno. Zdravilo LUMYKRAS pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (CrCl < 60 ml/min) niso preučevali. Pri zdravljenju bolnikov z zmerno ali hudo okvaro in končno odpovedjo ledvic je zato potrebna previdnost. Zdravilo LUMYKRAS ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč. **Način uporabe:** Zdravilo LUMYKRAS je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele. Ni podatkov, ki bi podpirali jemanje zdravila LUMYKRAS tako, da se tablete žveči, zdrobi ali razpoloži, vendar je tablete mogoče raztopiti v vodi. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Za uporabo pri bolnikih, ki težko pogoltno zdravilo v trdni obliki glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Hepatotoksičnost: Sotorasib lahko povzroči hepatotoksičnost, ki lahko privede do z zdravilom povzročene poškodbe jeter in hepatitisa. Sotorasib je bil povezan s prehodnimi zvišanji ravnimi transaminaz (ALT in AST) v serumu. Zvišane ravni so se izboljšale ali izzevle po prilagoditvi odmerka in trajni prekinitvi zdravljenja in v kliničnih študijah niso privedle do primerov odpovedi jeter ali smrtnih primerov. Pri bolnikih je treba spremljati delovanje jeter (ALT, AST in celokupni bilirubin), in sicer pred začetkom zdravljenja z zdravilom LUMYKRAS, nato v prvih 3 mesecih zdravljenja vsake 3 tedne, nato pa enkrat mesečno ali kot je klinično indicirano, preiskave pa je treba opravljati pogosteje pri bolnikih, pri katerih se pojavijo zvišanja ravnih transaminaz in/ali bilirubina. Glede na stopnjo resnosti nenormalnih izvidov laboratorijskih preiskav je treba zdravljenje z zdravilom LUMYKRAS prekiniti do izboljšanja na stopnjo s1 ali na izhodno stopnjo ter v skladu s priporočili bodisi prilagoditi odmerek bodisi trajno prekiniti zdravljenje. **Intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pneumonitis:** Bolnike spremljajte za pojav novih ali poslabšanje obstoječih pljučnih simptomov, ki bi kazali na ILD/pneumonitis (npr. dispneja, kašelj, vročina). Nemudoma prekinite zdravljenje z zdravilom LUMYKRAS pri bolnikih z domnevno ILD/pneumonitisom in trajno prekinite zdravljenje z zdravilom LUMYKRAS, če ne odkrijete nobenih drugih morebitnih vzrokov za ILD/pneumonitis. **Intoleranca za laktozo:** Zdravilo LUMYKRAS vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnost encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Natrij:** To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“. **INTERAKCIJE: Vpliv drugih zdravil na sotorasib:** Sočasna uporaba sotorasiba s PPI in antagonistov receptorjev H2 (famotidinom) je privedla do zmanjšanja koncentracije sotorasiba. Sočasna uporaba PPI in antagonistov receptorjev H2 z zdravilom LUMYKRAS ni priporočena, saj ni znano, kakšen bi bil vpliv na učinkovitost sotorasiba. Če je potrebno zdravljenje z zdravilom za zmanjševanje kisline, je zdravilo LUMYKRAS treba vzeti 4 ure pred uporabo nesistemskega antiacida ali 10 ur po njem. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov itraconazola (močnega zaviralca CYP3A4 in Pgp) ni povečala izpostavljenosti sotorasiba v klinično pomembnem obsegu. Prilagoditev odmerka zdravila LUMYKRAS pri sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4 ni priporočena. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, karbamazepina, enalutamida, mitotana, fenitoina in šentjanževke) z zdravilom LUMYKRAS ni priporočena, saj lahko ta zdravila zmanjšajo izpostavljenost sotorasibu. **Vpliv sotorasiba na druga zdravila:** Sotorasib je zmeren induktor CYP3A4. Sočasna uporaba sotorasiba s substrati CYP3A4 je privedla do zmanjšanja njihovih plazemskih koncentracij, kar bi lahko zmanjšalo učinkovitost teh substratov. Izogibajte se sočasni uporabi zdravila LUMYKRAS s substrati CYP3A4 z ozkimi terapevtskimi indeksi, ki med drugim vključujejo alifentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonske kontraceptive, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, prilagodite odmerek substrata CYP3A4 v skladu s trenutnim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Podatki in vitro so pokazali, da bi sotorasib morda lahko induciral CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19; klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Pri sočasni uporabi sotorasiba z drugimi zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo teh encimov, se priporoča ustrezno spremljanje. Podatki in vitro so pokazali, da bi sotorasib morda lahko zaviral CYP2D6; klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Pri sočasni uporabi zdravila LUMYKRAS s substrati CYP2D6 (npr. flekainidom, propafenonom, metoprololom), se priporoča ustrezno spremljanje. Zdravilo LUMYKRAS je šibek zaviralec BCRP. Sočasna uporaba zdravila LUMYKRAS s substratom BCRP je privedla do zvišanja koncentracije substrata BCRP, kar bi lahko povečalo vpliv tega substrata. Pri sočasni uporabi zdravila LUMYKRAS s substratom BCRP, kot so med drugim lapatinib, metotretsat, mitoksantron, rosuvastatin in topotekan, spremljajte neželeno učinke substrata BCRP in zmanjšajte odmerek substrata BCRP v skladu z njegovimi trenutnimi povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Sočasna uporaba zdravila LUMYKRAS s substrati Pgp z ozkimi terapevtskimi indeksi ni priporočena. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, prilagodite odmerek substrata Pgp v skladu s trenutnim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila. **PLODNOST, NESEČNOST IN DOJENJE:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z zdravilom LUMYKRAS izogibajo zanositvi. Bolnice v rodni dobi, ki prejemajo zdravilo LUMYKRAS, morajo med zdravljenjem in še najmanj 7 dni po zadnjem odmerku zdravila LUMYKRAS uporabljati visokoučinkovite metode kontracepcije. Zdravilo LUMYKRAS lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, zato morajo ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, uporabljati tudi dodatno pregrado metodo. Zdravilo LUMYKRAS ne uporablja pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Bolnice je treba seznaniti z morebitnimi tveganji za plod, če se zdravilo LUMYKRAS uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem zdravila LUMYKRAS. **NEZELENI UČINKI:** **Zelo pogosti:** anemija, glavobol, kašelj, dispneja, driska, navzea, bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu, artralgija, bolečine v hrbtu, utrujenost, pireksija, zvišane ravni AST, zvišane ravni ALT. **Pogosti:** z zdravilom povzročena poškodba jeter, zvišane ravni alkalne fosfataze v krvi, zvišane ravni bilirubina v krvi, zvišane ravni gama glutamiltransferaze. **Občasni:** ILD/pneumonitis. **REŽIM IZDAJE:** Rp/Spec. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemska. **Dodatne informacije:** Amgen zdravila d.o.o., Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** September 2022. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJE:** Oktober 2022.

# Vpliv radona na pojavljanje pljučnega raka v Sloveniji

## Impact of radon on lung cancer incidence in Slovenia

Birk Mojca<sup>1</sup>, Žagar Tina<sup>1</sup>, Tomšič Sonja<sup>1</sup>, Lokar Katarina<sup>1</sup>, Mihor Ana<sup>1</sup>, Bric Nika<sup>1</sup>, Mlakar Miran<sup>1</sup>, Zadnik Vesna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: dr. Tina Žagar, univ. dipl. fiz.

E-mail: tzagar@onko-i.si

Poslano / Received: 3.10.2022

Sprejeto / Accepted: 18.10.2022

doi:10.25670/oi2022-008on

### IZVLEČEK

**Izhodišče:** Svetovna zdravstvena organizacija je opredelila radon v bivalnem okolju kot enega izmed 19 okoljskih karcinogenov. Radon je poleg tobačnega dima eden izmed najpomembnejših dejavnikov tveganja za razvoj pljučnega raka ter predstavlja približno 10-odstotni delež vseh primerov pljučnega raka. V naši raziskavi smo prvič preučili, kako radon vpliva na pojavljanje pljučnega raka v Sloveniji.

**Metode:** Za 40-letno obdobje od leta 1978 do leta 2017 so bili na ravni naselij povezani trije viri podatkov: zboleli za pljučnim rakom (Register raka Republike Slovenije), prebivalci (Statistični urad Republike Slovenije) in Radonski zemljevid Slovenije. V modele prostorskega glajenja z Bayesovimi hierarhičnimi modeli je kot pojasnjevalna spremenljivka vključen radon v bivalnem okolju in izračunan pripisljivi delež raka. Relativno tveganje je ocenjeno s standardiziranim količnikom incidence.

**Rezultati:** V Sloveniji za pljučnim rakom zaradi izpostavljenosti radonu v bivalnem okolju (analiza na ravni naselij) zboli približno 60 oseb letno, kar predstavlja 5 % vseh s to boleznijo. Analiza relativnega tveganja po spolu kaže, da imajo v Sloveniji zaradi izpostavljenosti radonu v bivalnem okolju povečano tveganje pljučnega raka predvsem moški. Ženske, ki bivajo na območjih, bolj obremenjenih z radonom, nimajo povečanega relativnega tveganja za nastanek pljučnega raka.

**Zaključek:** Izpostavljenost radonu v bivalnem okolju je poleg kajenja med najpomembnejšimi nevarnostnimi dejavniki pljučnega raka v slovenski populaciji. Na območjih, kjer je radona veliko (predvsem južna in jugovzhodna Slovenija), je z javnozdravstvenega vidika ključno izvajanje preventivnih ukrepov, v prvi vrsti pa ozaveščanje in poučevanje prebivalstva o nevarnosti ter možnostih za preprečitev bolezni.

**Ključne besede:** radon, pljučni rak, pripisljivi delež, ocena tveganja

### ABSTRACT

**Background:** Radon in the living environment is classified by the World Health Organization as one of 19 environmental carcinogens, and is, along with tobacco smoke, one of the most important risk factors for the development of lung cancer, accounting for approximately 10% of all lung cancer cases. In our research, we examined for the first time the impact of radon on the occurrence of lung cancer in Slovenia.

**Methods:** For the 40-year period from 1978 to 2017, three data sources were linked at the level of settlements: lung cancer patients (Cancer Registry of the Republic of Slovenia), residents (Statistical Office of the Republic of Slovenia) and radon map of Slovenia. In spatial smoothing models with Bayesian hierarchical models, radon in the living environment was included as an explanatory variable, and population attributable fraction was calculated. The relative risk was estimated using the standardized incidence rate.

**Results:** In Slovenia, about 60 people get lung cancer every year due to exposure to radon in the living environment (analysis at the level of settlements), which represents 5% of all people who get this disease. Analysis of the relative risk by gender shows that in Slovenia, mainly men have an increased risk of lung cancer due to exposure to radon in the living environment. Women who live in areas with higher radon exposure do not have an increased relative risk of developing lung cancer.

**Conclusion:** Along with smoking, exposure to radon in the living environment is one of the most important risk factors for lung cancer in the Slovenian population. In areas where radon concentration is high in the living environment (mainly southern and south-eastern Slovenia), it is crucial from a public health point of view to implement preventive measures, and first and foremost to raise awareness and educate the population about the danger and the possibilities for preventing it.

**Keywords:** Radon, lung cancer, population attributable fraction, risk evaluation



## UVOD

Pljučni rak je v svetovnem merilu najpogostejši rak in najpogostejši vzrok smrti zaradi raka pri moških (1). Leta 2019 je bil tretji najpogostejši rak v Sloveniji; za to boleznijo je tega leta v Sloveniji zbolelo več kot 1.500 oseb, kar predstavlja 12,5 % vseh na novo ugotovljenih rakov pri moških in ženskah skupaj (2). Najpomembnejši nevarnostni dejavnik za razvoj pljučnega raka je tobačni dim, ki mu pripisujemo med 80 % in 90 % vseh primerov (3), radon pa spada med druge najpomembnejše nevarnostne dejavnike.

Radon je naravni zlahetni plin brez vonja, barve in okusa, ki nastaja z radioaktivnim razpadom urana v zemeljski skorji. Z vdihavanjem se absorbira le nezaten delež, zdravju škodljivi pa so predvsem radonovi kratkoživi razpadni produkti, ki se odlagajo v dihalnih poteh in med drugim oddajajo tudi delce  $\alpha$ , ki povzročajo poškodbe tarčnih organov, predvsem bronhialnega epitelijskega tkiva na razcepiščih dihalnih poti (4).

Leta 1988 je Mednarodna agencija za raziskovanje raka na podlagi izsledkov epidemioloških raziskav radon in njegove razpadne produkte uvrstila v skupino I seznama karcinogenih snovi, torej med dokazano karcinogene snovi za človeka (5). Svetovna zdravstvena organizacija pa je radon v bivalnem okolju opredelila kot enega izmed 19 okoljskih karcinogenov (6). Ocenjuje se, da lahko 3–14 % primerov pljučnega raka pripišemo radonu (6).

V Sloveniji, predvsem v južnem in jugovzhodnem delu, beležimo izrazito visoke koncentracije radona v tleh, ki lahko nato preide v bivanjsko in delovno okolje (7). V osemdesetih letih prejšnjega stoletja je Pompe Kirn s sodelavci na podlagi podatkov nacionalnega Registra raka raziskovala morebiten vpliv Rudnika urana Žirovski vrh na incidenco pljučnega raka (8, 9). Med letoma 1981 in 1985 so se nakazovali presežki bremena pljučnega raka v naseljih s pošto Gorenja vas tako pri moških kot pri ženskah, vendar na podlagi takrat razpoložljivih podatkov ni bilo možno zaključiti, ali so rezultati posledica naključja ali pa so presežki posledica izpostavljenosti radonu ali tobačnemu dimu.

V naši raziskavi smo ugotavljali vpliv radona v bivalnem okolju na pojavljanje pljučnega raka v Sloveniji. Raziskava je bila izvedena po naročilu Ministrstva za zdravje Republike Slovenije, Uprave Republike Slovenije za varstvo pred sevanji.

## METODE

Raziskava je bila zastavljena kot geografska opisno-korelacijska epidemiološka študija. Obravnavali smo 40-letno obdobje od leta 1978 do leta 2017, ki smo ga razdelili na štiri 10-letna obdobja. Osnovna prostorska enota v analizi so bila naselja, na ravni katerih smo povezali tri vire podatkov. Iz Registra raka Republike Slovenije (RS) smo pridobili podatke o zbolelih za pljučnim rakom, opredeljenim kot C33 in C34 po mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10); za vsako osebo smo določili spol, starost ob ugotovitvi bolezni in naslov, kjer je prebivala ob odkritju bolezni. Naslov je znan za vse osebe s pljučnim rakom, ki so vključene v analizo, vendar je ta podatek veliko kakovostnejši za obdobje 1998–2017 v primerjavi z obdobjem 1978–1997, saj smo v devetdesetih letih prejšnjega stoletja vzpostavili neposredno povezavo Registra raka RS s Centralnim registrom prebivalstva. Iz Statističnega urada Republike Slovenije smo pridobili podatek o številu prebivalcev na ravni naselij po petletnih starostnih skupinah v popisnih letih 1981, 1991, koledarskem letu 2002 in v posameznem letu od leta 2008 do leta 2017. Glavna omejitev v dostopnosti podatkov se je pokazala v razpoložljivosti podatkov o prebivalcih na ravni naselij za vsako koledarsko leto posebej, saj

so za starejša obdobja na voljo le za popisna leta. Zaključimo torej, da je najzanesljivejša analiza za zadnjih dvajset let (1998–2017) po naseljih. Za analizo na ravni občin smo združevali podatke o incidenci pljučnega raka in številu prebivalcev na ravni naselij. Kot pojasnjevalno spremenljivko smo uporabili podatke o izpostavljenosti radonu v bivalnem okolju (nizko, zmerno in visoko tveganje) na ravni občin in naselij, kot izhaja iz Radonskega zemljevida Slovenije, ki ga je pripravil Vaupotič s sodelavci (7).

Z našo raziskavo smo želeli oceniti delež primerov pljučnega raka, ki ga lahko pripišemo radonu v bivalnem okolju, in raziskati, ali je relativno tveganje pljučnega raka večje v območjih z visokim tveganjem zaradi radona. Vpliv radona na pojavljanje pljučnega raka smo želeli analizirati za čim daljše obdobje, kolikor dovolj-jeta razpoložljivost in kakovost podatkov.

Osnovni kazalnik, s katerim smo primerjali razlike v bremenu pljučnega raka med posameznimi geografskimi območji, je bila incidenca – število na novo zbolelih za pljučnim rakom v enem letu. V času in prostoru se število in starostna struktura prebivalstva v posameznem geografskem območju spreminjata. Rak je bolezen starejših ljudi, zato je tam, kjer je prebivalstvo starejše, raka več samo zaradi drugačne starostne strukture prebivalstva. Iz teh razlogov števila novih primerov raka na različnih območjih in/ali v različnih obdobjih ne moremo neposredno primerjati med seboj. Nepristransko oceno tveganja raka smo izračunali z metodo indirektna starostne standardizacije – standardiziranim količnikom incidence (SKI).

Kjer je število prebivalcev v posameznem geografskem območju majhno, je ustrezno majhno tudi število bolnikov z določeno vrsto raka, zaradi česar so rezultati močneje podvrženi vplivu naključja, saj lahko že en sam primer bolezni prestavi območje iz zelo ogroženega v območje brez primerov ali obratno. Vpliv naključja, prostorske avtokorelacije in vzorčne variabilnosti na dejanske vrednosti SKI smo omejili z Bayesovimi hierarhičnimi modeli prostorskega glajenja. V analizi smo uporabili Besag–York–Mollie model, njegove parametre smo izračunali na podlagi integrirane gnezdene Laplaceove aproksimacije. Z razmerjem natančnosti prostorske  $S(\tau_s)$  in heterogene  $H(\tau_h)$  komponente smo ocenjevali, ali je razporejanje SKI po slovenskih naseljih in občinah naključno.

V modele prostorskega glajenja smo kot pojasnjevalno spremenljivko vključili radon v bivalnem okolju. Izračunali smo pripisljivi delež raka (PAF iz angleškega izraza Population Attributable Fraction), ki nam pove, kolikšen delež primerov pljučnega raka lahko pripišemo izpostavljenosti radonu v bivalnem okolju.

Za oceno relativnega tveganja pljučnega raka glede na tveganje izpostavljenosti radonu v bivalnem okolju smo primerjali informacije o prebivalcih po posameznih kategorijah tveganja izpostavljenosti radonu s slovenskim povprečjem. Izračunani SKI smo interpretirali kot tveganje za pojav pljučnega raka v posamezni kategoriji radona v bivalnem okolju v primerjavi s slovenskim povprečjem znotraj določenega obdobja in za določen spol.

Za analizo podatkov smo uporabili aplikacijo CanMapTool različice 1.1., ki se uporablja za prikaz podatkov o incidenci raka in smo jo razvili v Registru raka RS v okviru projekta Wasaby, ter RStudio (R različica 4.0.2 (22.06.2020)), kjer smo dodatno uporabili R paket dplyr (različica 1.0.2). Datoteke z digitalnimi vektorskimi sloji (tako imenovane shape files) na ravni naselij in občin smo pridobili na Geodetski upravi Republike Slovenije.

## REZULTATI

Tveganje za izpostavljenost radonu je zmerno v 13 % in visoko v 11 % občin ter zmerno v 10 % in visoko v 20 % naselij (tabela 1). V primeru analize na ravni občin v obdobju 2008–2017 biva 9,4 % (v povprečju 192.246) prebivalcev v občinah z visokim tveganjem zaradi radona, v primeru analize na ravni naselij pa 8,5 % (v povprečju 173.918) prebivalcev.

### Breme pljučnega raka po naseljih in občinah v Sloveniji

Relativno tveganje pljučnega raka je večje za prebivalce, ki živijo ob obali, v jugovzhodni in osrednji Sloveniji, zgornji Gorenjski, ob meji z Avstrijo zahodno od Maribora do Koroške ter zahodno od Murske Sobotice. Zemljevidi po naseljih in občinah v vseh desetletnih obdobjih nakazujejo geografsko razporejanje glajenega SKI pljučnega raka, saj je razmerje  $\tau_s/\tau_n$  manjše od 1 (razmerja zajemajo vrednosti od 0,002 do 0,43).

V nadaljnji geografski analizi smo v modele vključili tveganje za izpostavljenost radonu v bivalnem okolju kot pojasnjevalno spremenljivko in s tem izključili vpliv izpostavljenosti radonu v izračunih glajenih SKI. Ponovno ugotavljamo prostorsko različno razporejanje glajenega SKI pljučnega raka (razmerje  $\tau_s/\tau_n$  je manjše od 1 in zajema vrednosti od 0,001 do 0,60), kar potrjuje, da so v veliki meri prisotni še drugi nevarnostni dejavniki za nastanek pljučnega raka. Na sliki 1 prikazujemo razporejanje po občinah ter na sliki 2 po naseljih za zadnje analizirano obdobje 2008–2017.

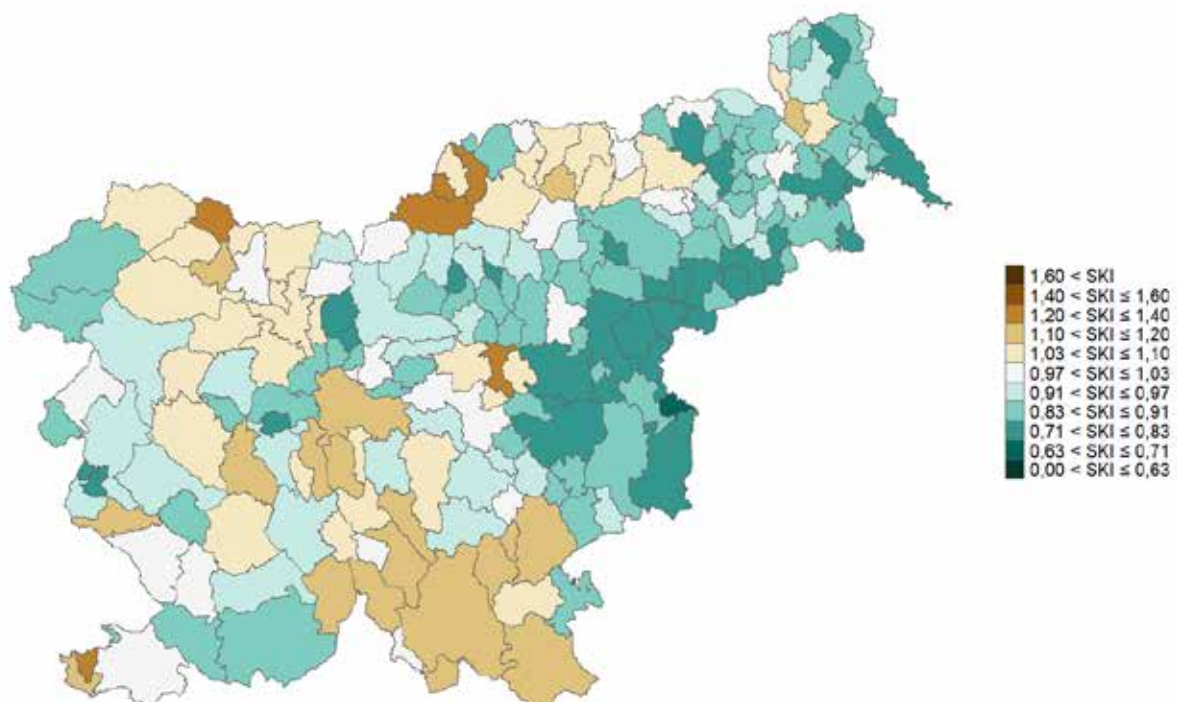
### Breme pljučnega raka po kategorijah izpostavljenosti radonu

V tabeli 2 so predstavljeni SKI, ki jih interpretiramo kot relativno tveganje pljučnega raka v posamezni skupini prebivalcev glede na referenčno populacijo – glede na vse osebe določenega spola v določenem obdobju. Moški, ki so živeli na območju visokega tveganja radona, so imeli za 10 % in 12 % večje tveganje za

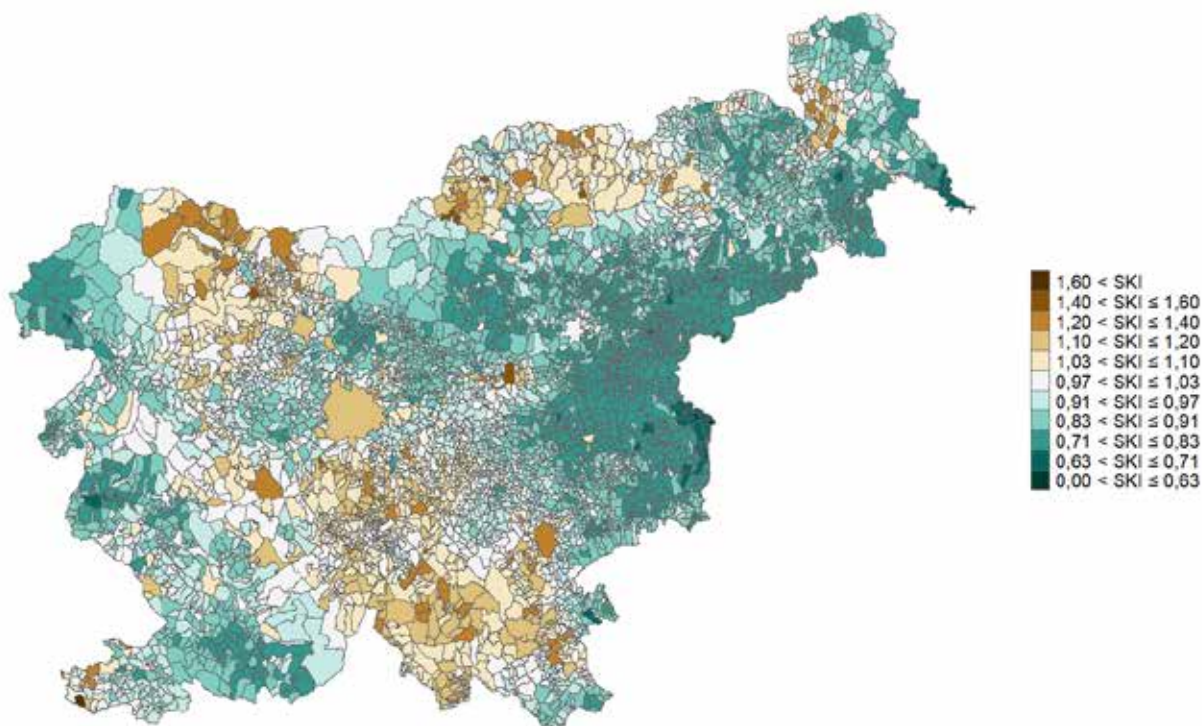
Tabela 1: Delež prebivalcev v Sloveniji v obdobju 2008–2017 v posameznih razredih tveganja zaradi radona v bivalnem okolju glede na razporeditev po občinah in naseljih.

Radon v bivalnem okolju	Občine		Naselja	
	Število občin	Delež prebivalcev	Število naselij	Delež prebivalcev
nizko tveganje	161	77,5 %	4.186	84,1 %
zmerno tveganje	27	13,1 %	661	7,4 %
visoko tveganje	24	9,4 %	1.235	8,5 %

Slika 1: Zemljevid glajenega količnika incidence (SKI) pljučnega raka, ki je prilagojen tveganju za izpostavljenost radonu v bivalnem okolju, po občinah za oba spola skupaj v obdobju 2008–2017.



Slika 2: Zemljevid glajenega količnika incidence (SKI) pljučnega raka, ki je prilagojen tveganju za izpostavljenost radonu v bivalnem okolju, po naseljih za oba spola skupaj v obdobju 2008-2017.



pljučnega raka v obdobjih 1978–1987 in 1988–1997. V obdobju 1998–2007 so imeli za 11 % večje tveganje moški, ki so živeli na območju zmernega tveganja radona. Pri obeh spolih skupaj so imeli v obdobjih 1978–1987 in 1988–1997 za 9 % in 10 % večje tveganje prebivalci, ki so živeli na območju visokega tveganja za izposta-

vljenost radonu. V obdobjih 1998–2007 in 2008–2017 so imeli za 11 % in 6 % večje tveganje prebivalci, ki so živeli na območjih z zmernim tveganjem za izpostavljenost radonu. Ženske, ki bivajo na območjih, bolj obremenjenih z radonom, nimajo povečanega relativnega tveganja za nastanek pljučnega raka.

Tabela 2: Standardizirani količniki incidence (SKI) s 95-% intervali zaupanja za pljučnega raka po spolu in kategorijah ogroženosti za izpostavljenost radonu po 10-letnih obdobjih od leta 1978 do leta 2017. Z rdečo so poudarjeni tisti SKI, ki so statistično značilno večji od ena.

	moški	ženske	oba spola skupaj
<b>2008-2017</b>			
nizko tveganje	0,99 (0,97-1,01)	1,00 (0,97-1,03)	0,99 (0,97-1,01)
zmerno tveganje	1,05 (0,97-1,13)	1,08 (0,97-1,20)	1,06 (1,00-1,13)
visoko tveganje	1,06 (0,99-1,14)	0,95 (0,85-1,06)	1,04 (0,98-1,10)
<b>1998-2007</b>			
nizko tveganje	0,98 (0,96-1,01)	1,00 (0,96-1,04)	0,99 (0,97-1,01)
zmerno tveganje	1,11 (1,02-1,19)	1,09 (0,94-1,24)	1,11 (1,03-1,18)
visoko tveganje	1,06 (0,99-1,14)	0,90 (0,78-1,03)	1,03 (0,97-1,10)
<b>1988-1997</b>			
nizko tveganje	0,98 (0,96-1,01)	1,01 (0,95-1,06)	0,99 (0,97-1,01)
zmerno tveganje	1,06 (0,97-1,15)	0,97 (0,79-1,17)	1,03 (0,96-1,11)
visoko tveganje	1,12 (1,04-1,21)	0,97 (0,81-1,15)	1,10 (1,03-1,17)
<b>1978-1987</b>			
nizko tveganje	0,98 (0,95-1,01)	1,00 (0,94-1,07)	0,98 (0,96-1,01)
zmerno tveganje	1,04 (0,97-1,12)	0,94 (0,78-1,12)	1,03 (0,96-1,10)
visoko tveganje	1,10 (1,02-1,19)	1,05 (0,86-1,27)	1,09 (1,01-1,17)

## Pripisljivi delež pljučnega raka

Občine so veliko bolj heterogene geografske enote kot naselja, zato se rezultati analize po občinah in naseljih razlikujejo. V tabeli 3 predstavljamo rezultate analize po občinah in naseljih, pri čemer le-ti niso na razpolago za naselja za najzgodnejše analizirano obdobje 1978–1987. Delež pljučnega raka, ki ga pripisujemo izpostavljenosti radonu v bivalnem okolju (PAF), je za obdobje 2008–2017 pri analizi po naseljih enak 4,3 % ter po občinah 6,5 %; ob incidenci 13.304 primerov pljučnega raka in pripisljivem deležu 4,3 % lahko torej na ravni naselij 572 primerov pripišemo izpostavljenosti radonu v bivalnem okolju. Zaradi bivanja v občinah, obremenjenih z radonom, je v celotnem 40-letnem obdobju 1978–2017 v Sloveniji za pljučnim rakom zbolelo 2.278 oseb. Najzanesljivejša analiza je za zadnjih dvajset let (1998–2017) po naseljih, ko izpostavljenosti radonu v bivalnem okolju pripisujemo skupaj 1.206 pljučnih rakov (5 %), kar je okrog 60 primerov letno.

## RAZPRAVA

Radon je sicer vodilni dejavnik tveganja za razvoj pljučnega raka med nekadilci, a hkrati izpostavljenost le-temu močno poveča tudi absolutno tveganje pri kadilcih, ki je za kar 25-krat višje kot pri nekadilcih (11), saj se tveganje pljučnega raka pri kadilcu, izpostavljenemu radonu, množi, in ne sešteva. Negativne učinke radona povezujejo tudi z večjim tveganjem levkemij, vendar je ta povezava šibka in ni nedvoumno dokazana (5).

V vseh 10-letnih obdobjih od leta 1978 do leta 2017 se na zemljevidih glajenih SKI po občinah in naseljih kaže geografsko razporejanje relativnega tveganja pljučnega raka, ki ostane podobno tudi, ko v modele kot pojasnjevalno spremenljivko vključimo tveganje izpostavljenosti radonu. Povečano relativno tveganje pljučnega raka je v severnem (severno-zahodnem), osrednjem in jugovzhodnem delu Slovenije in ob obali.

Po izračunu Parkina in Darbyja lahko radonu pripišemo 4,2 % pljučnih rakov pri moških in 5,4 % pri ženskah (oba spola skupaj 4,7 %) (12). Ocene Svetovne zdravstvene organizacije so nekoliko višje, in sicer ocenjujejo, da lahko 3–14 % primerov pljučnega raka pripišemo radonu, odvisno od njegove koncentracije (6). Glede na našo geografsko analizo po naseljih lahko izpostavljenosti radonu v bivalnem okolju pripišemo 5 % pljučnega raka v zadnjih dvajsetih letih. Na podlagi analize po občinah ocenjujemo, da je zaradi bivanja v območjih, obremenjenih z radonom, v 40-letnem obdobju 1978–2017 v Sloveniji za pljučnim rakom zbolelo 2.278 oseb. Analiza relativnega tveganja po spolu kaže, da imajo v Sloveniji zaradi izpostavljenosti radonu v bivalnem okolju

povečano tveganje pljučnega raka predvsem moški, kar lahko kaže na učinek interakcije s kajenjem, saj je bilo med moškimi nekoč kajenje bolj razširjeno.

Glavni moteči dejavnik predstavljene analize je kajenje, o katerem v Sloveniji ni podatkov na ravni naselij. Kot posredni kazalnik kajenja smo uporabili slovensko različico evropskega kazalnika primanjkljaja (SI-EDI), izračunanega za leto 2011, ki smo ga v analizo vključili kot kazalnik socialno-ekonomskega primanjkljaja, saj je kajenje bolj prisotno pri osebah z nižjim socialno-ekonomskim statusom (13). Vendar rezultati tako razširjene analize niso prispevali dodatnega vpogleda v proučevano problematiko – ugotovljeno povečano tveganje za nastanek pljučnega raka zaradi izpostavljenosti radonu se ne spremeni, če hkrati upoštevamo razlike v socialno-ekonomskem položaju prebivalstva, merjenem s SI-EDI.

## ZAKLJUČEK

Na podlagi analize po naseljih lahko zaključimo, da v Sloveniji za pljučnim rakom zaradi izpostavljenosti radonu v bivalnem okolju zbolijo približno 60 oseb letno, kar predstavlja 5 % vseh s to boleznijo.

Izpostavljenost radonu v bivalnem okolju je poleg kajenja med najpomembnejšimi nevarnostnimi dejavniki pljučnega raka v slovenski populaciji. Na območjih, kjer obstaja visoko tveganje zaradi radona v bivalnem okolju (predvsem južna in jugovzhodna Slovenija), je z javnozdravstvenega vidika ključno izvajanje preventivnih ukrepov – v prvi vrsti poučevanje prebivalstva o nevarnostih ter možnostih za preprečevanje izpostavljenosti radonu v bivalnem ter delovnem okolju.

Tabela 3: Incidenca pljučnega raka za 10-letna obdobja od leta 1978 do leta 2017 in pripisljivi delež raka, ki predstavlja delež pljučnega raka, ki ga lahko pripišemo izpostavljenosti radonu v bivalnem okolju, po občinah in naseljih (podatkov za 1978–1987 po naseljih ne prikazujemo, saj niso zanesljivi).

	Incidenca	Občine		Naselja	
		Pripisljivi delež	Pripisljiva incidenca	Pripisljivi delež	Pripisljiva incidenca
2008–2017	13.304	6,5 %	865	4,3 %	572
1998–2007	11.324	6,2 %	702	5,6 %	634
1988–1997	9.426	2,8 %	264	1,2 %	113
1978–1987	7.201	6,2 %	447	/	/



## LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(Suppl 3): 209–249.
2. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak [spletna stran na internetu]. *Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana*. Pridobljeno 14. 9. 2022 s spletne strani: <http://www.slora.si/>.
3. Sethi T, El-Ghamry M, Kloecker G. Radon and Lung Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10(Suppl 3): 157–164.
4. Robertson A, Allen J, Laney R, Curnow A. The Cellular and Molecular Carcinogenic Effects of Radon Exposure: A Review. *Int J Mol Sci* 2013; 14(Suppl 7): 14024–14063.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens. Part D: Radiation. Vol. 100D. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2012.
6. Zeeb H, Shannoun F, eds. WHO handbook on indoor radon: a public health perspective. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2009.
7. Vaupotič J, Gregorič A. Priprava radonskega zemljevida Slovenije na ravni naselij: IJS Delovno poročilo. Ljubljana: Institut Jožef Štefan, 2017.
8. Pompe-Kirn V. Spremljanje incidence pljučnega raka v vplivnem območju Rudnika urana Žirovski vrh. Poročevalec Skupščine Republike Slovenije 1990; 16(Suppl 4): 65–68.
9. Pompe-Kirn V, Ferligoj A. Študija regionalne problematike raka v SR Sloveniji z ozirom na možnosti primarnih in sekundarnih preventivnih ukrepov: (uporaba multivariantnih metod razvrščanja v skupine). Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 1984.
10. Li C, Wang C, Yu J, Fan Y, Liu D, Zhou W, Shi T. Residential Radon and Histological Types of Lung Cancer: A Meta-Analysis of Case–Control Studies. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(Suppl 4): 1457.
11. Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 148: 102895.
12. Parkin DM, Darby SC. 12 cancers in 2010 attributable to ionising radiation exposure in the UK. *Br J Cancer* 2011; 105(Suppl 2): S57–S65.
13. Zadnik V, Guillaume E, Lokar K, Žagar T, Primic Žakelj M, Launoy G, Launay L. Slovenska različica evropskega kazalnika primanjkljaja na ravni občin. *Zdravstveno varstvo* : Slovenian journal of public health 2018; 57(Suppl 2): 47–54.

© 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/>

# Oligometastatski rak

## Oligometastatic cancer

Ratoša Ivica<sup>1,2</sup>, Stanič Karmen<sup>1,2</sup>, Ovčariček Tanja<sup>3</sup>,  
Šečerov Ermenc Ajra<sup>1,2</sup>, Čarman Janka<sup>1,2</sup>, Grošelj Blaž<sup>1,2</sup>,  
Jelerčič Staša<sup>1</sup>, Korošec Peter<sup>1</sup>, Kobav Manja<sup>1</sup>, Kokalj  
Marko<sup>1</sup>, Plavc Gaber<sup>1,2</sup>, Oražem Miha<sup>1,2</sup>, Zobec Logar  
Helena Barbara<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška cesta 2, Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.; asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

E-mail: hlogar@onko-i.si; iratosa@onko-i.si

Poslano / Received: 11.10.2022

Sprejeto / Accepted: 21.10.2022

doi:10.25670/oi2022-009on

### IZVLEČEK

Oligometastatska bolezen (OMB) predstavlja vmesno stanje med lokalno napredovalo boleznijo in obsežnejšo metastatsko boleznijo. Zaenkrat ne poznamo specifičnih biomarkerjev, ki bi nam pomagali opredeliti bolnike z majhnim bremenom bolezni, zato diagnoza OMB temelji na slikovni diagnostiki. V zadnjih letih narašča zanimanje za optimizacijo zdravljenja OMB predvsem zaradi obetavnih rezultatov dodatka lokalnega k obstoječemu sistemskemu zdravljenju. S takšnim načinom zdravljenja se je prvič pokazala možnost doseganja dolgotrajnih zazdravitev ali redko celo ozdravitev teh bolnikov. Razlikovanje posameznih vrst OMB in njihovo enotno poimenovanje je pomembno zlasti v kliničnih raziskavah, saj nam omogoča medsebojno primerjavo rezultatov različnih raziskav.

**Ključne besede:** klasifikacija, oligometastatska bolezen, definicija, inducirana oligometastatska bolezen, lokalno ablativno zdravljenje, sistemsko zdravljenje

### ABSTRACT

*Oligometastatic disease (OMD) is a stage between locally advanced disease and polymetastatic disease, a group of diseases that are used interchangeably based on treatment history, ongoing treatment status, and imaging findings. The diagnosis of OMD is based on imaging because, as of yet, we are not aware of any specific biomarkers that would enable us to recognize patients with a low disease burden. In recent years, there has been an increasing interest in optimizing the treatment of OMD, owing mostly to the promising outcomes of combining local and systemic treatment. For the first time, the prospect of achieving long-term cures or possibly curing these individuals was established using this form of treatment. The standard name of OMD subgroups allows for the comparison of diverse circumstances in everyday clinical work, as well as the classification for clinical study comparability.*

**Keywords:** classification, oligometastatic disease, definition, induced oligometastatic disease, local ablative therapy, systemic therapy

### UVOD

Leta 1995 sta Hellman in Weichselbaum definirala oligometastatsko bolezen (OMB) kot vmesno stanje med omejeno in razširjeno maligno boleznijo (polimetastatsko boleznijo). Pri OMB gre sicer za metastatsko bolezen, vendar je bolezen omejena le na nekaj zasevkov (gr. oligos) [1]. Po definiciji, ki jo je postavila leta 2019 Dingemans s sodelavci na področju pljučnega raka [2] in so jo pozneje povzeli številni raziskovalci, je to do pet metastaz v treh organih, vendar je ostro mejo med OMB in polimetastatsko

boleznijo težko postaviti in zgornje število zasevkov pravzaprav ni omejeno, je pa pomembno, da se lahko vse vidne zasevke zdravi z lokalnim ablativnim zdravljenjem (LAZ) z namenom uničenja tumorskih celic v zasevku.

Zaenkrat ne poznamo specifičnih biomarkerjev, ki bi nam pomagali opredeliti bolnike z majhnim bremenom bolezni, tako da diagnoza OMB temelji na slikovni diagnostiki. Majhno število zasevkov na slikovni diagnostiki lahko predstavlja različne klinične scenarije z različno prognozo bolezni in različnim pred-

videnim zdravljenjem. Ustrezna slikovna metoda za diagnozo OMB, oceno razširjenosti bolezni in spremljanje bolnika po končanem zdravljenju, se razlikuje glede na osnovno histologijo tumorja, časovno obdobje (začetna ocena razširjenosti bolezni, ocena odgovora na zdravljenje, spremljanje po zaključenem zdravljenju), lokacijo zasevkov in bolnikovo individualno tveganje za pojav zasevkov [3]. V kontekstu diagnostike OMB so občutljive diagnostične metode pogosto potrebne za izključitev okulturnih metastaz. Pri kliničnem delu se pogosto srečujemo z dilemo, katero slikovno preiskavo uporabiti. Interpretacija rezultatov slikovne diagnostike je pomembna v luči klinika in diagnostika (radiolog, specialist nuklearne medicine, ev. uporaba invazivne diagnostike s citološko in/ali histopatološko potrditvijo) s sodelovanjem multidisciplinarnega tima.

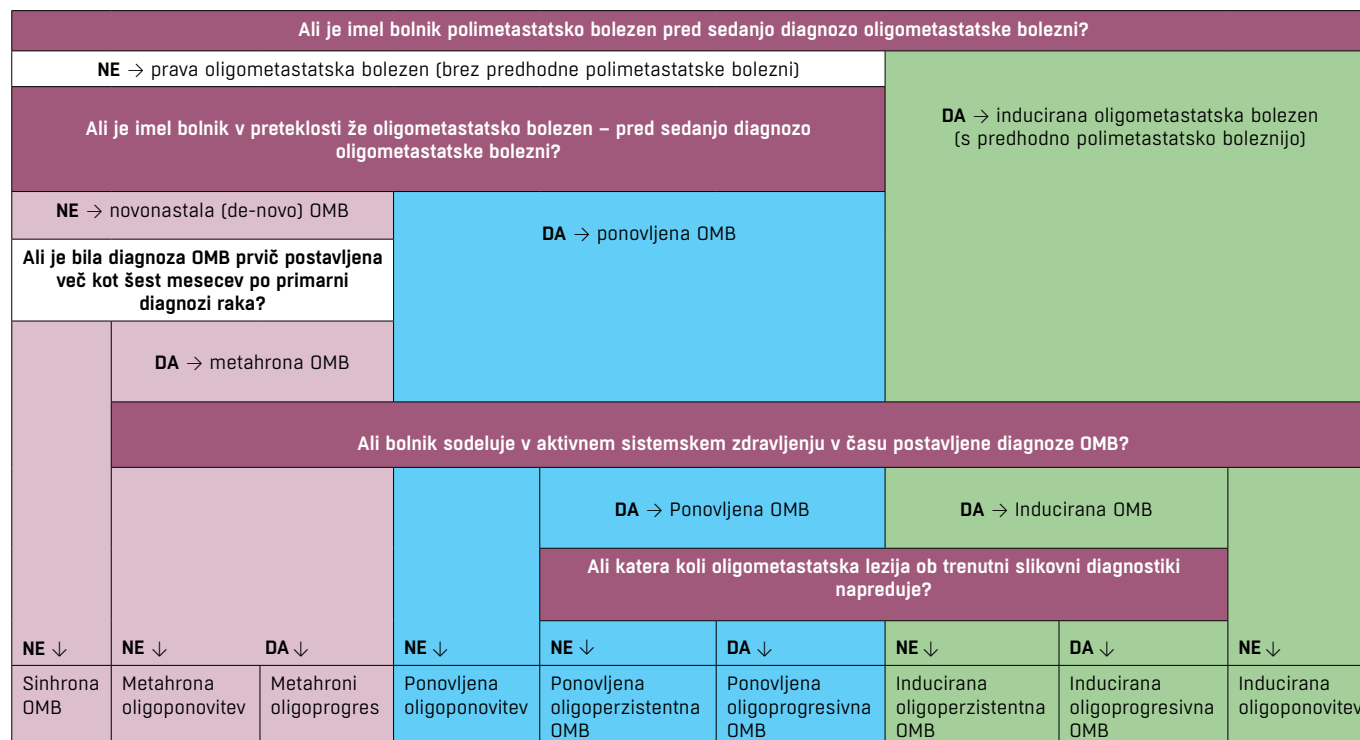
Leta 2020 je Guckenberger s sodelavci v imenu Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (ESTRO) ter Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC) objavil klasifikacijo OMB [4]. Razlikovanje posameznih vrst OMB in njihovo enotno poimenovanje je pomembno zlasti v kliničnih raziskavah, saj nam omogoča medsebojno primerjavo rezultatov različnih raziskav. Pojem OMB so predlagali kot splošni krovni izraz, za določitev podvrst OMB pa predlagajo petstopenjski vprašalnik (tabela 1). Pri tem vprašalniku upoštevamo zgodovino poli-/oligometastatske bolezni, ali je oligometastatska bolezen diagnosticirana med intervalom brez zdravljenja ali med aktivnim sistemskim zdravljenjem ter ali oligometastatska lezija na trenutni slikovni diagnostiki napreduje.

Tabela 1. Petstopenjski vprašalnik za določitev podvrst oligometastatske bolezni.

1. Ali je imel bolnik polimetastatsko bolezen pred sedanjo diagnozo OMB?
2. Ali je imel bolnik v preteklosti že OMB – pred sedanjo diagnozo OMB?
3. Ali je bila diagnoza OMB prvič postavljena več kot šest mesecev po primarni diagnozi raka?
4. Ali bolnik sodeluje v aktivnem sistemskem zdravljenju v času postavljene OMB?
5. Ali katera koli oligometastatska lezija ob trenutni slikovni diagnostiki napreduje?

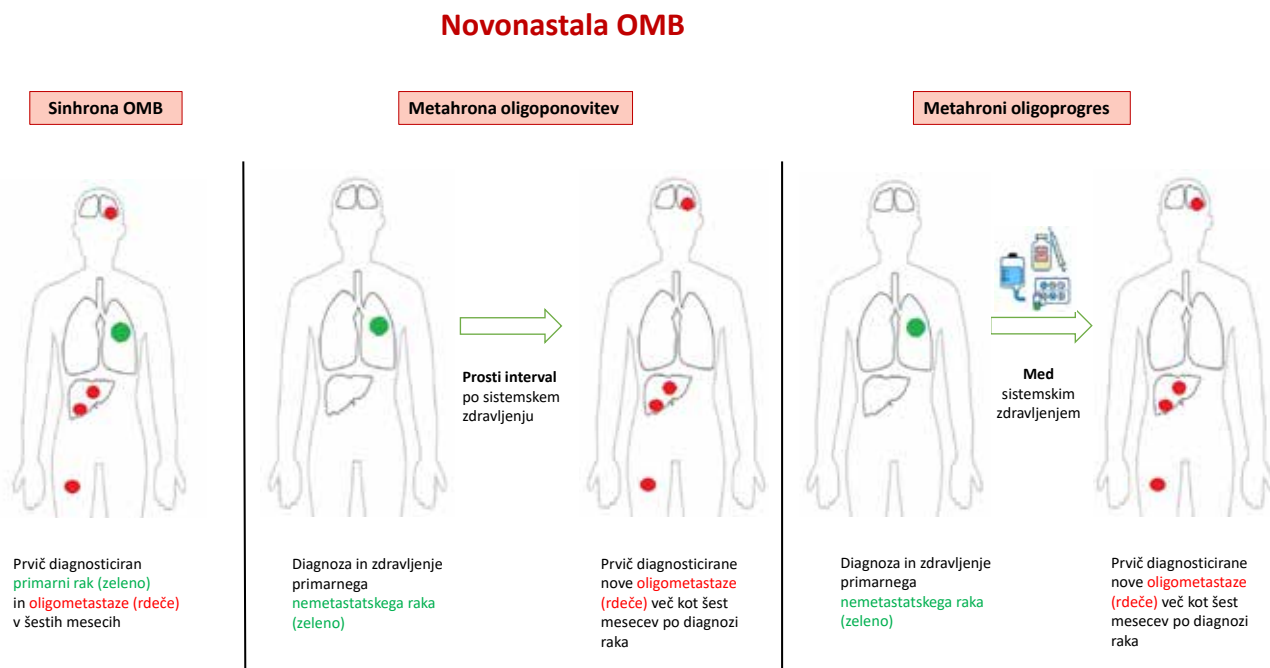
Shematično so podvrste OMB predstavljene v diagramu na sliki 1, ki je povzet iz članka Guckenbergerja s sodelavci [4].

Slika 1: Shematična predstavitev klasifikacije OMB.

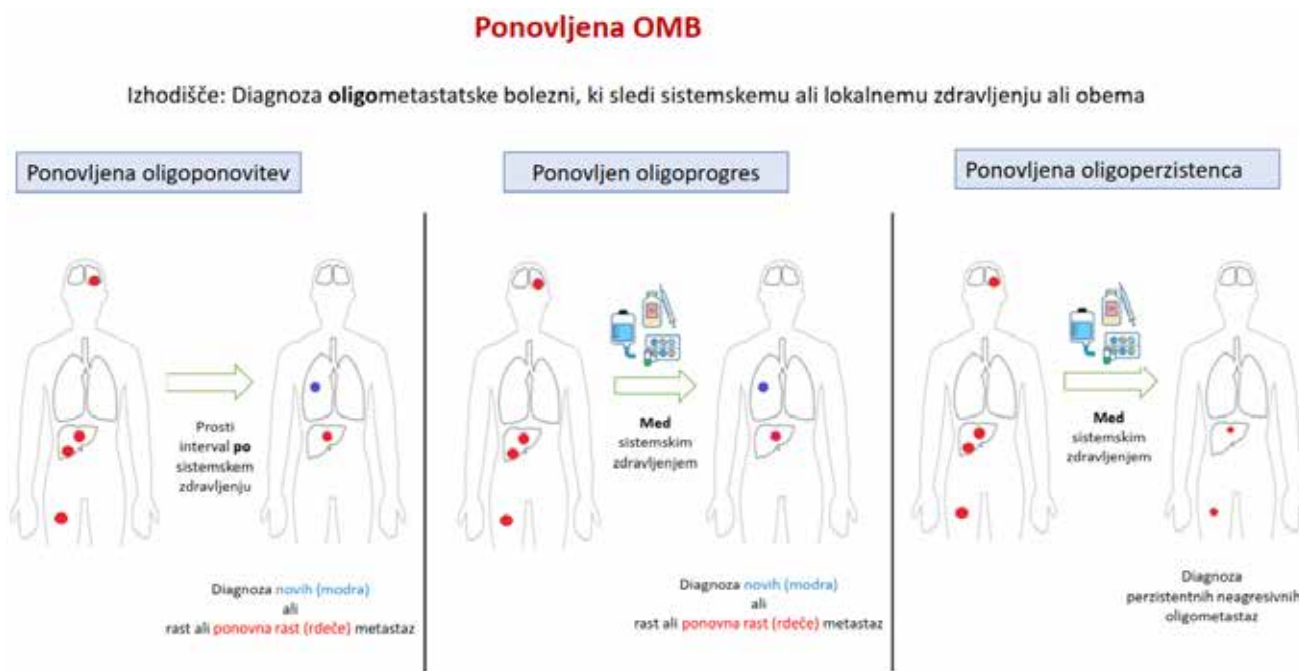


Klasifikacija OMB najprej deli bolezen na tri velike skupine (novonastala, ponovitev OMB ali inducirana OMB) in vsako od teh še na tri podskupine (slike 2–4).

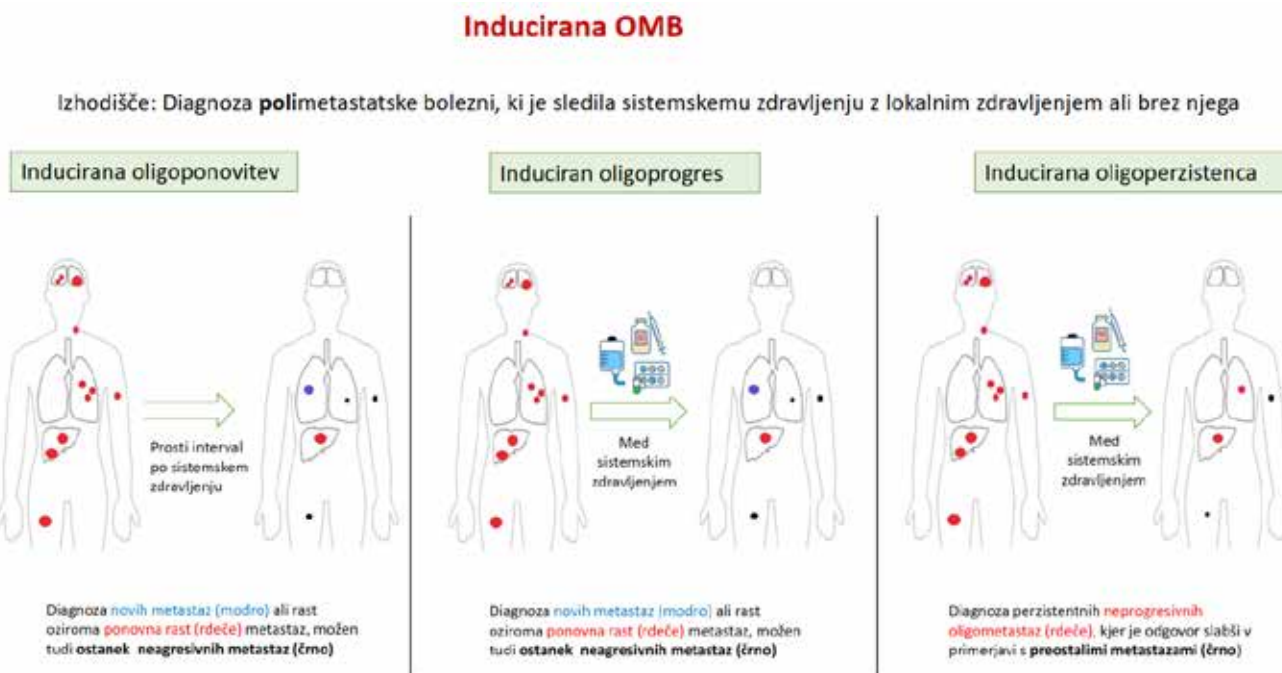
Slika 2: Novonastalo OMB razdelimo v sinhrono OMB (diagnosticirana do šest mesecev po postavitvi primarne diagnoze raka), metahrono oligoponovitev (diagnosticirana več kot šest mesecev po primarni diagnozi in zdravljenju primarnega nerazsejanega raka in po prostem intervalu od zaključenega sistemskega zdravljenja) ter metahroni oligoprogres (diagnosticirana več kot šest mesecev po primarni diagnozi in zdravljenju nerazsejanega raka in pojav zasevkov med sistemskim zdravljenjem).



Slika 3: Ponovljeno OMB razdelimo v naslednje podskupine: oligoponovitev (diagnoza novih ali rast predhodnih oligometastaz po prostem intervalu od sistemskega zdravljenja), oligoprogres (diagnoza novih ali rast predhodnih oligometastaz med aktivnim sistemskim zdravljenjem) in oligoperzistentno OMB (diagnoza neagresivnih oligometastaz, ki perzistirajo med aktivnim sistemskim zdravljenjem). Pri vseh treh podskupinah je bolnik kadarkoli že bil deležen lokalnega ali sistemskega zdravljenja ali obojega.



Slika 4: Inducirana OMB. Pojav novih metastaz, rast ali ponovna rast predhodnih oligometastaz, lahko tudi ostanki neprogresivnih metastaz pri bolnikih, ki so pred tem imeli polimetastatsko bolezen, ki je bila zdravljena s sistemsko terapijo z lokalno terapijo ali brez nje, in kjer je do pojava oligometastaz prišlo po prostem intervalu od sistemskega zdravljenja (inducirana oligoponovitev), med aktivnim sistemskim zdravljenjem (induciran oligoprogres), ali diagnoza vztrajajočih (perzistentnih) neprogresivnih oligometastaz, pri katerih je odgovor na sistemsko zdravljenje slabši od preostale bolezni pri bolnikih, ki so pred tem imeli polimetastatsko bolezen, ki je bila zdravljena s sistemsko terapijo z lokalno terapijo ali brez nje, in kjer je do pojava oligometastaz prišlo med aktivnim sistemskim zdravljenjem (inducirana oligoperzistenca OMB).



## METODE

Literaturo smo poiskali v bibliografski zbirki PubMed / MEDLINE z uporabo kombinacij iskalnih izrazov: klasifikacija, oligometastatska bolezen, definicija, inducirana oligometastatska bolezen, lokalno ablativno zdravljenje in sistemsko zdravljenje. V postopku ocenjevanja smo preučili grobe rezultate iskanja in izključili članke, ki niso pomembni za to temo. Upoštevali smo le literaturo v angleškem jeziku. Pregledane so bile tudi v gradivih navedene reference za morebitno dopolnitev nabora virov.

## PROGNOŠTIČNE VREDNOSTI KLASIFIKACIJE OLIGOMETASTATSKE BOLEZNI

Do sedaj je bilo objavljenih nekaj retrospektivnih raziskav o prognošičnih vrednostih ESTRO EORTC klasifikacije OMB, predvsem pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so bili zdravljeni z definitivno radioterapijo [5], pri bolnikih z rakom prostate in kostnimi zaseki [6] ter pri bolnikih z 1–5 ekstrakranialnimi metastazami različnih histologij, zdravljenimi s stereotaktičnim obsevanjem (SBRT) [7]. Izsledki raziskav so pokazali, da lahko bolnike uspešno razvrstimo po skupinah klasifikacije OMB. Skupina z inducirano OMB ima slabše celokupno preživetje kot bolniki z novonastalo oz. ponovljeno OMB. Čas do progressa bolezni je daljši pri bolnikih z novonastalo OMB v primerjavi z bolniki s ponovljeno ali inducirano OMB. Izkazalo se je tudi, da je celokupno preživetje pri ponovljeni OMB zelo podobno kot pri novonastali OMB.

Zanimivo je tudi, da so bolniki s karcinomom prostate imeli največ novonastale OMB, pri kolorektalnem raku so opazili

največ ponovljene OMB, pri melanomu pa je bila v večini inducirana OMB. Razlog za ugotovitve ni povsem jasen, najverjetneje pa so pomembni sama biologija tumorjev različnih histologij, razlike v lokalnem in sistemskem zdravljenju ter sama učinkovitost le-tega [7]. Zaenkrat niso zanesljivo potrjene razlike v preživetju pri bolnikih s sinhrono in metahrono OMB [7, 8].

## RAZPRAVA - CILJI IN STRATEGIJA ZDRAVLJENJA OLIGOMETASTATSKE BOLEZNI

Zgodovinsko je sistemsko zdravljenje osnova zdravljenja metastatskega raka. V zadnjih dveh desetletjih je prišlo do skokovitega napredka – danes imamo na voljo poleg citostatskega še tarčno zdravljenje in zdravljenje z imunoterapijo, zato metastatsko bolezen zdravimo z zaporedjem več linij sistemskega zdravljenja. Vse to je pomembno prispevalo k preživetju bolnikov z metastatsko boleznijo. V zadnjih letih narašča zanimanje za optimizacijo zdravljenja OMB predvsem zaradi obetavnih rezultatov dodatka lokalnega k obstoječemu sistemskemu zdravljenju [9, 10]. S takšnim načinom zdravljenja se je prvič pokazala možnost doseganja dolgotrajnih zazdravitev ali redkeje celo ozdravitev teh bolnikov [10, 11].

Cilji in strategije zdravljenja se pri OMB razlikujejo. Pri nekaterih podvrstah OMB lahko za razliko od razširjene metastatske bolezni bolnika s kombinacijo sistemskega in lokalnega zdravljenja zdravimo celo z namenom ozdravitve. Vse ali nekaj metastaz mora biti torej dostopnih in primernih tudi za katero koli vrsto lokalnega zdravljenja, običajno je to obsevanje in/ali operacija, redkeje radiofrekvenčna ablacija. Pri drugih podvrstah OMB

pa lahko z lokalnim zdravljenjem podaljšamo čas do uvedbe ali zamenjave sistemskega zdravljenja in s tem vplivamo na kakovost bolnikovega življenja.

Ključno nerazrešeno vprašanje pri obravnavi bolnikov z OMB je, kako oz. kdaj časovno umestiti lokalno ablativno zdravljenje (LAZ), npr. SBRT, glede na sistemske zdravljenje, bodisi citotoksično kemoterapijo bodisi tarčno zdravljenje bodisi imunoterapijo. Prva možnost je umestitev SBRT na sam začetek zdravljenja, pred uvedbo sistemskega zdravljenja ali sočasno z njim (angl. upfront). Prednost takega pristopa je potencialna preprečitev nastanka agresivnejših subklonov malignih celic v oligometastazah, ki bi nastali kljub sistemu zdravljenju. Druga možnost umestitve LAZ je po določenem časovnem intervalu sistemskega zdravljenja, gre za tako imenovano »konsolidacijsko« LAZ, kar omogoča predhodno oceno odgovora na sistemske zdravljenje [9, 12].

Z radikalnim lokalnim ablativnim zdravljenjem lahko uničimo nastajajoče klonne na obstoječe sistemske zdravljenje rezistentne rakave celice. Sistemskega zdravljenja v primeru oligoprograsa in ob visokodoznem obsevanju vseh metastatskih lokalizacij ne bomo zamenjali, je pa treba odločitev o zamenjavi individualizirati z upoštevanjem bolnikovih značilnosti in preferenc, hitrosti rasti in agresivnosti raka ter možnosti nadaljnega sistemskega zdravljenja in njegove toksičnosti [13]. V tabeli 2 so zbrana priporočila za zdravljenje OMB z ablativnim obsevanjem.

Radioterapija se je v zdravljenju metastatske bolezni do nedavnega uporabljala večinoma za namene paliacije, z opredelitvijo OMB pa je lokalno zdravljenje v tem kontekstu dobilo večji pomen, zlasti SBRT. SBRT je zelo natančna, neinvazivna in slikovno vodena oblika visokodoznega hipofrakcioniranega obsevanja. Celokupna doza obsevanja je običajno izsevana v nekaj (1–8) visokodoznih obsevalnih odmerkih (6–24 Gy). V primerjavi s tridimenzionalnim konformnim obsevanjem (3D-CRT) ali intenzivnim moduliranim obsevanjem (IMRT) v standardnih obsevalnih odmerkih (1,8–2 Gy) sta za SBRT značilna strm padec doze na meji načrtovalnega tarčnega volumna (angl. planning target volume – PTV) in po izračunu linearno-kvadratnega modela približno trikrat višja izsevana biološka učinkovita doza (angl. biological effective dose – BED) na tarčni volumen [14]. SBRT ima sprejemljivo toksičnost (neželeni učinki stopnje 2 in več: 18 %; stopnje 3 in več: 5 %) [15].

## ZAKLJUČEK

Koncepta OMB in LAZ sta v onkologijo prinesla svež pogled, ki pri nekaterih najpogostejših rakih že spreminja paradigmo zdravljenja, pri čemer pa izziv ostaja heterogenost OMB. Zaenkrat se v klinični praksi opiramo na izsledke manjših raziskav in konsenz v mednarodni strokovni skupnosti, v prihodnjih letih pa je pričakovati rezultate večjih randomiziranih raziskav, ki bodo še natančneje opredelile dobrobit tovrstnega pristopa in LAZ jasneje umestile v kontekst kliničnih priporočil.

*Prispevek je nastal v sklopu srečanja »Oligometastatski rak« (25. 11. 2022, Onkološki inštitut Ljubljana).*



Tabela 2: Vloga ablativnega obsevanja v obravnavi OMB najpogostejših histologij. Preglednica se opira na izsledke kliničnih raziskav, v katerih pa OMB večinoma ni bila podrobneje opredeljena, že v bližnji prihodnosti pa je pričakovati rezultate večjih randomiziranih raziskav, ki bodo natančneje opredelile umestitev lokalnega ablativnega zdravljenja v klinična priporočila. V klinični praksi indikacijo za SBRT za bolnike z OMB po skrbni presoji postavimo na multidisciplinarnem konziliju.

KLASIFIKACIJA	Plijučni rak	Rak prostate	Rak ledvic	Rak debelega črevesa	Maligni melanom	Rak glave in vratu	Ginekološki raki	Rak dojk
Sinhrona OMB	IIB	IA <sup>1,2</sup> IVC <sup>3</sup>	IIIA	IIA	IVB	IIA	IVB	IIB
Metahrona oligoponovitev	IIIB	IIA	IIIA	IIA	IVB	IVA	IIIA	IIB
Metahroni oligoprogres	VB	VC <sup>4</sup>	IIIA	IVB	IVB	VB	IVB	IVB
Ponovljena oligoponovitev	IVC	VB	IIIA	IVB	VC	VC	VC	VC
Ponovljena oligoperzistentna OMB	VC	VC	VA/B	VC	VC	VC	VC	VC
Ponovljena oligoprogresivna OMB	VC	VC	VA/B	IVB	VC	VC	VC	VC
Inducirana oligoperzistentna OMB	IIB	VC	VA/B	VC	VC	VC	VC	VC
Inducirana oligoprogresivna OMB	IIB	VC	VA/B	IVC	IIIB	VC	VC	IVC
Inducirana oligoponovitev	IVC	VC	VA/B	VC	VC	VC	VC	VC

Okrajšava in opombe: OMB – oligometastatska bolezen; <sup>1</sup>velja za primarni tumor, <sup>2</sup>metastatski, hormonsko občutljiv rak prostate, nizko breme boleznih v skladu z raziskavo CHAARTED [16]; <sup>3</sup>velja za zasevke;

<sup>4</sup>metastatski, proti kastraciji odporen rak prostate.

Reference: [7, 9, 23, 10, 12, 17–22]

#### Stopnja dokaza

I: dokazi iz vsaj ene velike randomizirane raziskave z dobro metodologijo ali metaanalize dobro zasnovanih randomiziranih raziskav brez heterogenosti

II: manjša randomizirana raziskava ali velika raziskava s slabšo metodologijo in možno pristranostjo

III: prospektivna kohortna raziskava

IV: retrospektivna kohortna raziskava, raziskava s kontrolno skupino primerljivih primerov

V: raziskave brez kontrolne skupine, posamezni klinični primeri, strokovna mnenja

#### Stopnja priporočila

A: jasni dokazi za učinkovitost in jasna klinična dobrobit, zelo priporočeno

B: jasni do zmerni dokazi za učinkovitost, brez jasne klinične dobrobiti, običajno priporočeno

C: brez zadostnih dokazov o učinkovitosti in klinični dobrobiti, ki ne odtehtajo morebitnih pomanjkljivosti (sopojavi, stroški), opcijsko

D: zmerni dokazi za neučinkovitost in/ali možnost sopojavov, običajno ni priporočeno

E: jasni dokazi za neučinkovitost in/ali možnost sopojavov, nikoli priporočeno

## LITERATURA

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13(1):8-10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
2. Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol* 2019; 14(12):2109-2119. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.025
3. Vietti Violi N, Hajri R, Haeffliger L, Nicod-Lalonde M, Villard N, Dromain C. Imaging of Oligometastatic Disease. *Cancers (Basel)* 2022; 14(6):1427. doi: 10.3390/cancers14061427.
4. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020; 21(1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
5. Chen HJ, Tu CY, Hsia TC, Fang HY, Chen CH, Chen SC, et al. Prognostic Significance of Oligometastatic Disease Classification by the ESTRO/EORTC of Cancer for Patients With Lung Cancer Treated With Definitive Radical Radiotherapy. *Anticancer Res* 2020; 40(10):5895-5899. doi: 10.21873/anticancer.14609.
6. Nicholls L, Chapman E, Khoo V, Suh YE, Tunariu N, Wang Y, van As N. Metastasis-directed Therapy in Prostate Cancer: Prognostic Significance of the ESTRO/EORTC Classification in Oligometastatic Bone Disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2022; 34(1):63-69. doi: 10.1016/j.clon.2021.10.004.
7. 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. doi: 10.1016/j.radonc.2022.01.019.
8. Fleckenstein J, Petroff A, Schäfers HJ, Wehler T, Schöpe J, Rube C. Long-term outcomes in radically treated synchronous vs. metachronous oligometastatic non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer* 2016; 16:348. doi: 10.1186/s12885-016-2379-x.
9. Tsai CJ, Yang JT, Guttman DM, Shaverdian N, Shepherd AF, Eng J, et al. Consolidative Use of Radiotherapy to Block (CURB) Oligoprogression — Interim Analysis of the First Randomized Study of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Oligoprogressive Metastatic Cancers of the Lung and Breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 111:1325-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.09.014.
10. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(25):2830-2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818.
11. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019; 393(10185):2051-2058. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5.
12. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR Jr, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019; 37(18):1558-1565. doi: 10.1200/JCO.19.00201.
13. Patel PH, Palma D, McDonald F, Tree AC. The Dandelion Dilemma Revisited for Oligoprogression: Treat the Whole Lawn or Weed Selectively? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019; 31(12):824-833. doi: 10.1016/j.clon.2019.05.015.
14. RATOŠA, I. Uvod, zgodovina in prihodnost stereotaktičnega obsevanja. V: RATOŠA, Ivica (ur.), ZOBEC LOGAR, Helena Barbara (ur.). *Stereotaktično obsevanje : novi izzivi zdravljenja v radioterapiji : strokovno srečanje : elektronski zbornik prispevkov*. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, 2020. Str. 1-3.
15. Olson R, Jiang W, Liu M, et al. Treatment With Stereotactic Ablative Radiotherapy for Up to 5 Oligometastases in Patients With Cancer: Primary Toxic Effect Results of the Nonrandomized Phase 2 SABR-5 Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2022. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.4394.
16. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
17. Bauml JM, Mick R, Ciunci C, Aggarwal C, Davis C, Evans T, et al. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5(9):1283-1290. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1449.
18. Chalkidou A, Macmillan T, Grzeda MT, Peacock J, Summers J, Eddy S, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with oligometastatic cancers: a prospective, registry-based, single-arm, observational, evaluation study. *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):98-106. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30537-4.
19. Tang C, Msaouel P, Hara K, et al. Definitive radiotherapy in lieu of systemic therapy for oligometastatic renal cell carcinoma: a single-arm, single-centre, feasibility, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology* 2021; 22(12):1732-1739. doi: 10.1016/s1470-2045(21)00528-3.
20. Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022; 114(4):611-616. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.004.
21. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, et al. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology* 2021; 7(1):92-106. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6146.
22. 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. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.013.

© 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/>

# Tagrisso

## Prelomnica v zdravljenju



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** (95,05% IZ: 0,641, 0,997; p=0,0462)<sup>1</sup>

Resektabilni NSCLC, katerega EGFR ima Del19 ali L858R

**80%** zmanjšana verjetnost ponovitve bolezni ali smrti v primerjavi s placebom v raziskavi ADAURA **ROg = 0,20** (99,12% IZ: 0,14, 0,30; p<0,001)<sup>2</sup>



OS...celokupno preživetje; EGFR... receptor za epidermalni rastni faktor; NSCLC...redbrocnični rak pljuč; m...mesece; ROg...razmerje ogroženosti

### ZDRAVILO TAGRISO 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) delekcije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R).
- prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, katerega EGFR ima aktivirajoče mutacije.
- zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, pozitivnim za mutacijo T790M EGFR.

### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

#### TAGRISO 40 mg filmsko obložene tablete / TAGRISO 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) delekcije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R), • prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, pozitivnim za mutacijo T790M EGFR. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z zdravilom Tagrisso mora uesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravili za zdravljenje raka. Pri odločanju o uporabi zdravila Tagrisso je treba dobiti stanje mutacije EGFR (v vzorcu tumorja pri adjuvantnem zdravljenju in v vzorcu tumorja ali plazme pri lokalno napredovalim ali metastatskem raku) z uporabo validirane testne metode. Omerjanje: Priporočni odmerek je 80 mg osimertiniba enkrat na dan. Bolniki na adjuvantnem zdravljenju morajo zdravilo jemati do ponovitve bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenje, daljšega od 3 let, niso preučili. Bolniki z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom pljuč morajo zdravilo jemati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Tagrisso, ga mora vzeti, razen če je do naslednjega odmerka za manj kot 12 ur. Zdravilo Tagrisso je mogoče vzeti s hrano ali brez nje, vsak dan ob istem času. Priprilodivne odmerke: Biede na varnosti in prenašanju 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. Povzetku glavnih značilnosti zdravila. To zdravilo je namenjeno za pararno uporabo. Tabela je treba zaščiti celo z vodo in se je ne sme drobiti, lomiti ali gristi. **KOHTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Šentjanževke se ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Tagrisso. **OPAZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Pri odločanju o uporabi zdravila TAGRISO za adjuvantno zdravljenje bolnikov z NSCLC po popolni resekciji tumorja je pomembno določiti prisotnost mutacije EGFR (delekcije 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 napredovalih ali metastatskega NSCLC je pomembno določiti stanje mutacije EGFR (delekcije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R)). V vzorcu tkiva ali plazme pomeni, da je bolnik primeren za zdravljenje z zdravilom TAGRISO. A če je uporabljena preiskava za ctDNA iz vzorca tkiva ali 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 3,7 % od 1473 bolnikov, ki so v študijah ADAURA, FLAURA in AURA prejeli zdravilo Tagrisso. Pri zdravljenju lokalno napredovalih ali metastatskega raka so poročali o petih smrtnih primerih. Pri adjuvantnem zdravljenju niso poročali o smrtnih primerih. Pojavnost IBP je bila pri bolnikih japonske etnične pripadnosti 10,48 %, pri bolnikih azijske etnične pripadnosti 1,6 % in pri neazijskih bolnikih 2,5 %. Vse bolnike z akutnim nastankom in/ali nepojasnjenim poslabšanjem pljučnih simptomov (dispneja, kašelj, zvišana telesna temperatura) je treba skrbno pregledati, da bi izključili IBP. V času preiskovanja teh simptomov je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Če je diagnosticirana IBP, je treba ukiniti zdravljenje z zdravilom Tagrisso in uesti ustrezno zdravljenje, kot je potrebno. Ponovna uvedba zdravila Tagrisso pride v poštev le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganj pri posameznem bolniku. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) v povezavi z zdravljenjem z zdravilom TAGRISO so poročali o redkih primerih SJS. Pred uvedbo zdravila Tagrisso je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi SJS. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo SJS, je treba zdravljenje z zdravilom TAGRISO nemudoma prekiniti ali koncat. Podajšanje intervala (ITC): Bolnikom, zdravljenim z zdravilom Tagrisso, se po prvi podajšnji intervala ITC, takšno podajšanje lahko poveča tveganje za ventrikularne tahikardije (npr. torsade de pointes) ali nenadno smrt. V študijah ADAURA, FLAURA ali AURA niso poročali o motnjah srčnega ritma. Uporabi osimertiniba se je treba pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT izogniti, če je le mogoče. O redkih kontrolah elektrokardiograma (EKG) in elektrolitov je treba razmisli pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, elektrolitskimi motnjami in prejemniki zdravil, za katere je znano, da podajšajo interval ITC. Prekinite uporabo pri bolnikih, ki se jim interval ITC podaja preko 500 msee na vsaj 2 lošenih posnetkih EKG in ga ne uporabljate, dokler ni interval ITC manj kot 480 msee zbirno do njegove vrnitve na izhodiščno vrednost, če je izhodiščno interval ITC 440 msee ali več. Potem začnite zdravilo Tagrisso znova uporabljati v manjšem odmerku. Trajno ukinite zdravljenje z osimertinibom, če se bolniku pojavi podajšanje intervala ITC v kombinaciji s čimer koli od naslednjega: torsade de pointes, polimorfna ventrikularna tahikardija, znaki/simptomi resne motnje srčnega ritma. Sreembna v krkljušni 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 3,2 % (40/1233) bolnikov, zdravljenih z zdravilom TAGRISO, ki so imeli LVEF izmerjen izhodiščno in vsaj se med obdobjem spremljanja. Pri bolnikih s srčnimi dejavniki tveganja in bolnikih s stanji, ki prizadevajo LVEF, je treba razmisli 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 razmisli o nadziranju delovanja srca, vključno z ocenjevanjem LVEF. V s placebom nadzorovanim preskušanju adjuvantnega zdravljenja (ADAURA) se je zmanjšanje LVEF za > 10 odstotnih točk ali na manj kot 50 % pojavilo pri 1,6 % (5/312) bolnikov, zdravljenih z zdravilom TAGRISO, in 1,5 % (5/331) bolnikov, zdravljenih s placebom. Keratitis: O keratitisu so poročali pri 0,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tagrisso v študijah ADAURA, FLAURA in AURA. Bolnike z znaki in simptomi, ki nakazujejo keratitis (na primer vnetje očesa, solzenje, občutljivost na svetlobo, zamegljen vid, bolečine v očesu in/ali pordelost očesa), je treba nemudoma napotiti k specialistu oftalmologu. Aplastične anemije: V povezavi z zdravljenjem z osimertinibom so poročali o redkih primerih aplastične anemije, vključno s smrtnimi primeri. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi aplastične anemije, ki vključujejo, a niso omejeni le na dolgotrajno zvišano telesno temperaturo, podplutbe, krvavitve, bledico, okužbe in utrujenost. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na aplastično anemijo, je treba razmisli o natančnem nadziranju bolnika ter o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja z osimertinibom. Pri bolnikih s potrjeno aplastično anemijo je treba zdravljenje z osimertinibom ukiniti. Starost in telesna masa: Pri bolnikih starih nad 65 let ali bolnikih z telesno maso pod 50 kg je lahko prisotno povečano tveganje za pojav neželenih učinkov 3. ali višje stopnje. Pri teh bolnikih je priporočeno skrbno spremljanje. **MESEDOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Močni induktorji CYP3A4 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. Dodatni katalizatorski encimovi niso odkrili. Podatki klinične farmakokinetične študije o sočasni uporabi z rifampicinom kažejo, da se je sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, rifampicina, karbamazepina) in zdravila Tagrisso priporočljivo izogniti. Izpostavljenost osimertinibu lahko zmanjšajo tudi zmerne induktorji CYP3A4 (npr. bosentan, etarviran, modafinil), zato jih je treba uporabljati previdno oziroma se jim je treba izogniti, če je mogoče. Kliničnih podatkov, ki bi omogočili priporočila za priprilodivno odmerka zdravila Tagrisso, ni na voljo. Sočasno uporaba šentjanževke je kontraindicirana. Glede na podatke klinične farmakokinetične študije je pri sočasni uporabi zdravila Tagrisso in rosvestatina ter ostalih zdravil, katerih odstranjanje je odvisno od BCRP in imajo ozek terapevtski indeks, treba bolnike skrbno spremljati glede znakov spreminjanja prenašanja zaradi večje izpostavljenosti sočasnemu zdravilu med prejetjem zdravila Tagrisso. Tveganja za manjšo izpostavljenost hormonom kontracepcivom ni mogoče izključiti. Bolnike, ki sočasno jemljejo zdravila, katerih odstranjanje je odvisno od P-gp in imajo ozek terapevtski indeks (npr. diploksin, dabigatran, in aliskiren) je treba skrbno spremljati glede znakov spreminjanja prenašanja zaradi večje izpostavljenosti sočasnemu zdravilu v času prejetja zdravila Tagrisso. **MEZELENI UČINKI:** Podatki iz treh randomiziranih študij III. faze (ADAURA - adjuvantno zdravljenje FLAURA - prva linija in ADAURA - le druga linija) in iz dveh študij z eno samo skupino (AURAEX in AURAZ - druga linija ali več) in eni študiji I. faze (AURA - prva linija ali več) povečajo izpostavljenost zdravilu Tagrisso pri 1473 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 (45 %), paronihija (33 %), suha koža (32 %) in stomatitis (24 %). V vseh študijah skupaj je bilo neželenih učinkov 3. stopnje 10 % in 4. stopnje 0,1 %. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Tagrisso 80 mg enkrat na dan, so zaradi neželenih učinkov odmerek zmanjšali 3,4 % bolnikom. Ukinitve uporabe zdravila zaradi neželenih učinkov je bilo 4,8 %. Zelo pogosti neželeni učinki: zmanjšana 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 eritrodizestezijske, zvišanje ravnin kreatinina v krvi, zvišanje ravnin kreatin fosfokinaze v krvi, zmanjšani iztisni delež levega prekata. **VSTA IN VSEBINA OVOJNINE:** AURA perforirani pritrjeni omoti za enkratni odmerek. Škale z 28 x 1 tableto (4 pritrjeni omoti). **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** samo na recept **DATUM REVIZIJE BESEDILA:** 19.9.2022 (SI-2465)

**INMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, S-151 85, Sodertalje, Švedska

Zdravilo Tagrisso v Sloveniji še ni razvrščeno na listo zdravil za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IB-IIIa (NSCLC - non-small cell lung cancer), pri katerem ima tumorski receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) delekcije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R). **Pred predpisovanjem, presimo, 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 35 800.



Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tagrisso september 2022  
2. Wu YL, Tsoumi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2020;383(18):1771-1773.

# Mobilna paliativna enota Onkološkega inštituta Ljubljana

Mobile palliative care team of Oncology Institute of Ljubljana

Ebert Moltara Maja<sup>1,2,3</sup>, Bernot Marjana<sup>1</sup>, Ivanetič Pantar Maja<sup>1,4</sup>, Golob Nena<sup>1</sup>,  
Globočnik Kukovica Marta<sup>4</sup>, Lahajnar Čavlovič Slavica<sup>5</sup>, Stražišar Branka<sup>5</sup>,  
Potočnik Izток<sup>2,5</sup>, Riđič Anita<sup>1</sup>, Crljenica Suzana<sup>1</sup>, Krajnc Aleš<sup>5</sup>, Terbovšek Robi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. dr. Maja Ebert Moltara, dr. med.

E-mail: mebert@onko-i.si

Poslano / Received: 10.10.2022

Sprejeto / Accepted: 19.10.2022

doi:10.25670/oi2022-010on

## IZVLEČEK

**Izhodišče:** Del celostne obravnave bolnika z napredovalim rakom je tudi paliativna oskrba, ki bolniku in njegovim bližnjim omogoča kakovostno življenje. Paliativna oskrba se izvaja na dveh ravneh: osnovni in specializirani. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana v okviru specializirane paliativne oskrbe izvajamo več dejavnosti: bolnišnično obravnavo bolnikov z najkompleksnejšimi težavami, ambulantno obravnavo za zgodnjo paliativno oskrbo, konziliarno (svetovalno) dejavnost in za bolnike doma telefonsko podporo ter obiske na domu. Mobilna paliativna enota je najnovejša dejavnost, ki se izvaja od septembra 2021.

**Metode:** Analizirali smo podatke vseh bolnikov, vključenih v specializirano paliativno oskrbo med septembrom 2021, od pričetka delovanja mobilne paliativne enote, in koncem avgusta 2022. Opazovali smo starost, spol, kraj stalnega prebivališča, diagnozo ter kraj smrti in primerjali skupino bolnikov, ki so bili obravnavani v okviru specializirane paliativne oskrbe s podporo obiskov na domu, in skupino brez nje.

**Rezultati:** Med opazovanim obdobjem je bilo v vse dejavnosti specializirane paliativne oskrbe Onkološkega inštituta vključenih 1086 bolnikov, od tega smo pri 347 bolnikih (32 % vseh) opravili 574 obiskov na domu (povprečno 1,7 obiska na bolnika (razpon 1–8)). 317 (91 %) bolnikov je imelo svoje stalno prebivališče v osrednjeslovenski regiji, 9 % obiskov je bilo izvedenih izven meja osrednjeslovenske regije. Primerjava skupin bolnikov, napotenih v specializirano paliativno oskrbo z vključitvijo mobilne paliativne enote ali brez nje, jasno kaže večji delež umrlih v domačem okolju, kadar podporo izvajamo tudi z obiski na domu (80 % v primerjavi z 62 %).

**Zaključek:** Mobilna paliativna enota predstavlja pomemben element mreže paliativne oskrbe in zagotavlja pogostejše umiranje v domačem okolju.

**Ključne besede:** paliativna oskrba, umiranje, mreža, mobilna paliativna enota

## ABSTRACT

**Background:** Palliative care is a part of the holistic treatment of a patient with advanced cancer, which enables the patient and his or her relatives to live a quality life. In Slovenia, palliative care is provided at two levels: basic and specialized palliative care. As a specialized palliative care hospital, the Institute of Oncology Ljubljana provides care for patients with the most complex problems, an outpatient clinic for early palliative care, and a counselling service, as well as telephone support and home visits for patients at home. The mobile palliative care unit, which was implemented in September 2021, is the latest activity.

**Methods:** We analyzed the data of all patients involved in specialized palliative care throughout the year, from the beginning of the operation of the mobile palliative unit until the end of August 2022. We observed age, gender, place of permanent residence, diagnosis, and place of death, and compared groups of patients who were monitored in the context of specialized palliative care with or without the support of the mobile palliative team.

**Results:** Between September 2021 and August 2022 1,086 patients were included in all specialized palliative care activities at the Institute of Oncology Ljubljana, of which 347 patients (32%) received a total of 574 home visits (an average of 1.7 visits per patient (range 1–8)). 317 (91%) patients had their permanent residence in the Central Slovenia region, while 9% were visited outside the borders. A comparison of groups of patients referred to specialized palliative care with or without the activation of a mobile palliative unit clearly shows a higher proportion of those who died at home when support was provided by home visits (80% vs 62%) of the mobile palliative team.

**Conclusion:** The mobile palliative care unit represents an important element of the palliative care network and ensures more frequent dying in the home environment.

**Keywords:** palliative care, dying, network, mobile palliative unit

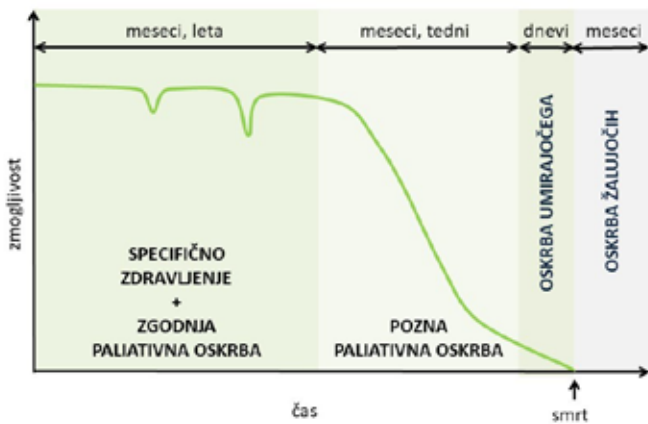


**UVOD**

V letu 2019 smo v Sloveniji odkrili 16.080 novih primerov raka, zaradi raka pa je umrlo 6.285 bolnikov. Skozi leta pred tem opažamo trend vedno večje incidence raka. Krivulji, ki na grafih prikazujeta incidenco in umrljivost zaradi raka, se med seboj skozi leta vedno bolj razmikata, kar kaže na boljšo celostno obravnavo bolnikov z rakom, pri čemer pa tudi smrtnost še vedno narašča (1). Delež bolnikov, ki potrebujejo paliativno oskrbo, Lancet Commision ocenjuje na 90 % vseh, ki umrejo zaradi raka (2).

Paliativna oskrba je celostna obravnava bolnikov z življenje ogrožajočimi stanji, ki stremi k zagotavljanju čim večje kakovosti življenja skozi vsa obdobja bolezni (Slika 1). Paliativna oskrba ponuja podporo bolnikovim bližnjim v času bolezni, umiranja in tudi po smrti (3, 4).

Slika 1: Obdobja paliativne oskrbe (z dovoljenjem povzeto po 3).

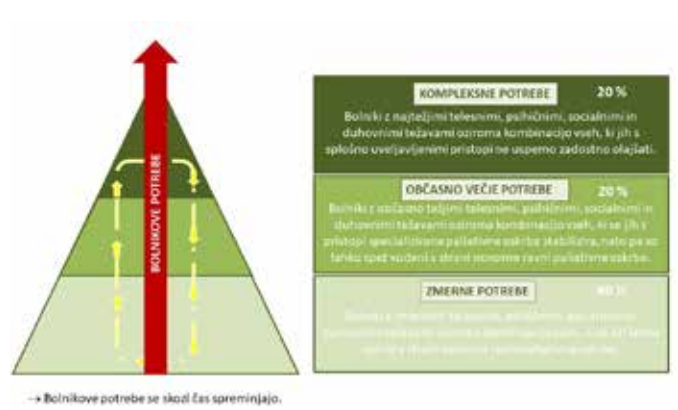


**Bolnikovim potrebam prilagojena paliativna oskrba**

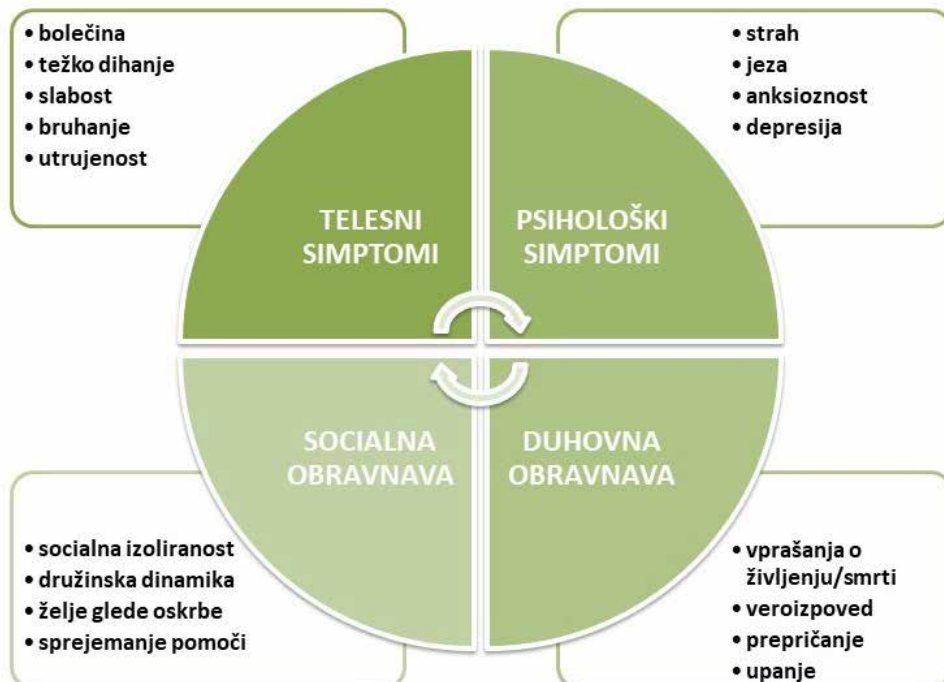
Bolniki in njihovi bližnji imajo lahko ob soočanju z neozdravljivo boleznijo zelo različne potrebe. Potrebe je pomembno prepoznati prek bio-psihosocialnega modela (Slika 2), kar pomeni, da je treba prepoznati telesne, psihološke, socialne in duhovne težave posameznika ter interdisciplinarno pristopiti k njegovemu reševanju.

Značilnost bolezni in sposobnost soočanja z novo situacijo tako bolnika kot njegovih bližnjih predstavlja temelje potreb, ki jih je treba nasloviti v paliativni oskrbi. Skozi različna obdobja paliativne oskrbe se potrebe spreminjajo (Slika 3), zato mora biti podporni sistem dinamičen in prilagodljiv.

Slika 3: Potrebe bolnika se spreminjajo (z dovoljenjem povzeto po 5).



Slika 2: Bio-psihosocialni model obravnave v paliativni oskrbi (z dovoljenjem povzeto po 3).



## Model paliativne oskrbe v Sloveniji

Državni program paliativne oskrbe iz leta 2010 predvideva izvajanje paliativne oskrbe na dveh ravneh (6):

**Osnovno paliativno oskrbo** izvajajo vsi, ki oskrbujejo neozdravljivo bolne (primarni nivo zdravstva, izvajalci zdravstvenih storitev v institucijah, kjer zdravijo bolnike z neozdravljivimi stanji). Vsi izvajalci naj bi imeli znanja iz osnovne paliativne oskrbe. Osnovna paliativna oskrba naj bi oskrbela 80 % bolnikov s potrebami po paliativni oskrbi (7,8).

**Specializirano paliativno oskrbo** izvajajo strokovnjaki, ki so za tako delo dodatno izobraženi in večino časa delujejo na področju paliativne oskrbe. Specializirana paliativna oskrba se izvaja v okviru specialnih oddelkov bolnišnic ali mobilne paliativne enote. Dejavnosti specializirane paliativne oskrbe so namenjene skupini bolnikov z najkompleksnejšimi potrebami. Po ocenah mednarodnih strokovnjakov naj bi specializirano paliativno oskrbo potrebovalo 20 % vseh bolnikov.

Specializirana paliativna oskrba ponuja strokovno podporo izvajalcem osnovne paliativne oskrbe.

## Koordinacija v paliativni oskrbi

Pri zagotavljanju bolnikovim potrebam prilagojene paliativne oskrbe je pomembno izvajanje koordinirane paliativne oskrbe in usmerjanje bolnika v zdravstvenem sistemu glede na trenutno situacijo. Koordinator predstavlja ključno osebo, ki bolnika glede na trenutno težavo usmerja k optimalnemu izvajalcu paliativne oskrbe. Koordinator skrbi za medsebojno sodelovanje in povezovanje različnih ravni zdravstvenega sistema. Namen koordinacije je v prvi vrsti zagotavljanje optimalne paliativne oskrbe za posameznega bolnika, sočasno pa dobra koordinacija zagotavlja tudi optimalno izkoriščena razpoložljiva sredstva v zdravstvu.

## Organizacija paliativne oskrbe na Onkološkem inštitutu

Izvajanje paliativne oskrbe na Onkološkem inštitutu se izvaja na dveh ravneh: osnovno paliativno oskrbo izvajajo zdravstveni delavci na vseh kliničnih oddelkih bolnišnice, specializirana paliativna oskrba pa se izvaja na Oddelku za akutno paliativno oskrbo, v okviru Ambulante za zgodnjo paliativno oskrbo, konziliarne službe in mobilne paliativne enote za bolnike v oskrbi na domu.

### Oddelek za akutno paliativno oskrbo

Je najstarejša enota specializirane paliativne oskrbe na Onkološkem inštitutu, saj obstaja vse od februarja 2007. Danes je to oddelek s sedmimi posteljami, kjer z interdisciplinarnim pristopom oskrbujemo najzahtevnejše bolnike. V obravnavo se poleg zdravnika in medicinskih sester z dodatnimi oziroma specialnimi znanji iz paliativne oskrbe vključujejo člani ekipe za zdravljenje bolečine, psihologi, psihiater, fizioterapevti, dietetiki, farmacevti, duhovni spremljevalci, prostovoljci in drugi.

Dejavnosti se izvajajo za bolnike s kompleksnimi težavami, ki se zdravijo ali so se zdravili na Onkološkem inštitutu, ne glede na regijo prebivališča in obdobje paliativne oskrbe.

### Ambulanta za zgodnjo paliativno oskrbo

Ambulantna obravnava je primerna za bolnike v obdobju zgodnje paliativne oskrbe, ko še prejemajo specifično zdravljenje, in za bolnike v poznem obdobju paliativne oskrbe, če je bolnik pokreten in mu obisk ne predstavlja težav. Njen namen je podpreti bolnika pri samem zdravljenju in razumevanju bolezni,

zagotavljati pomoč pri obravnavi simptomov (telesno-psihološko-socialno-duhovno), zagotavljati pomoč pri odločitvah glede zdravljenja raka, prehrane, telesne aktivnosti ter tudi skrbeti za kontinuiteto oskrbe, zagotavljati podporo bližnjim, omogočiti pripravo na zadnje obdobje življenja, prepoznavanje in naslavljanje duhovnih potreb posameznika.

Ambulanta je odprta ob delovnih dneh, med 12. in 15. uro, za bolnike, ki se zdravijo s specifično terapijo na Onkološkem inštitutu ne glede na regijo prebivališča.

### Konziliarna (svetovalna) služba

V okviru te dejavnosti se izvaja triažiranje napotitev v specializirano paliativno oskrbo, izvajanje konziliarnih pregledov bolnikov na drugih oddelkih Onkološkega inštituta in sodelovanje pri izvajanju družinskih sestankov.

### 24-urna telefonska podpora

Na telefonski številki 030 662 139 se izvaja podpora bolnikom in njihovim bližnjim v paliativni oskrbi ter svetovanje zdravstvenim delavcem vse dni v tednu, ves dan.

Dejavnost se izvaja za vse bolnike z rakom ne glede na regijo prebivališča in ne glede na obdobje paliativne oskrbe. Kadar je smiselno, bolnika in bližnje preusmerimo k lokalnim ekipam paliativne oskrbe, kjer so na voljo. Beležijo se telefonski primeri (za rešitev enega primera je lahko potrebnih več klicev za koordinacijo in dogovarjanje), in ne vsak telefonski klic.

### Mobilna paliativna enota

Z mobilno paliativno enoto obiskujemo bolnike na domu v obdobju pozne paliativne oskrbe in umiranja. Na domu oskrbujemo bolnike, ki so slabše pokretni oziroma jim potovanje do bolnišnice povzroča velik napor in breme. Mobilna paliativna enota obiskuje bolnike z rakom v osrednjeslovenski regiji od ponedeljka do petka. Ekipo, ki obiskuje bolnike, predstavljata zdravnik in diplomirana medicinska sestra z dodatnimi oziroma specialnimi znanji iz paliativne oskrbe. Po potrebi vključimo tudi dodatne člane interdisciplinarne ekipe.

Napotitev za aktivacijo mobilne paliativne enote lahko izda bolnikov družinski zdravnik ali specialist, ki ga obravnava zaradi neozdravljivega raka.

## METODE

V analizi smo uporabili kvantitativni pristop zbiranja in obdelave podatkov iz Registra bolnikov specializirane paliativne oskrbe, ki ga vodimo zaradi mesečnega poročanja Ministrstvu za zdravje o izvajanju paliativne oskrbe na Onkološkem inštitutu. V analizo smo vključili vse bolnike, sprejete v obravnavo specializirane paliativne oskrbe (hospitalno, ambulantno, konziliarno, telefonsko, mobilna enota) v obdobju od septembra 2021 do avgusta 2022. Opazovali smo spol, starost, kraj bivališča, diagnozo in kraj smrti. Opravili smo primerjavo rezultatov med skupino bolnikov, ki jih je specializirana mobilna enota spremljala, in tisto skupino, ki jih ni. Pri obdelavi podatkov smo uporabili opisno statistiko in izračune odstotkov. Pri statističnih analizah smo uporabili program SPSS.

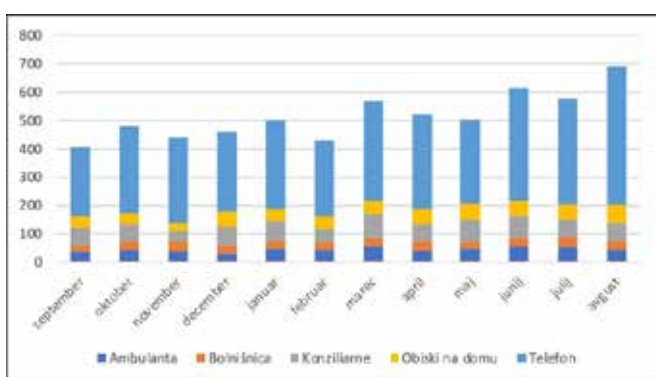
## REZULTATI

Med septembrom 2021 in avgustom 2022 je bilo v vse dejavnosti specializirane paliativne oskrbe Onkološkega inštituta vklju-

čenih 1086 bolnikov (54 % žensk, 46 % moških) s povprečno starostjo 69 let (razpon 24–95). 68 % bolnikov je imelo stalno prebivališče v osrednjeslovenski regiji, sledile so jugovzhodna slovenska regija, gorenjska regija, obalno-kraška in savinjska regija s 4–5 %. Najpogostejše diagnoze so bile napredovali rak prebavil 27 %, pljuč 20 %, ginekološki raki 12 % in rak dojke 9 %.

V celotni skupini je bilo izvedenih 6182 dejavnosti (343 (5,5 %) bolnišničnih obravnav, 532 (8,6 %) ambulantnih pregledov, 782 (12,6 %) napotitev za triažiranje in konziliarne preglede, 576 (9,3 %) obiskov na domu in 3949 (63,9 %) telefonskih primerov obravnav) (Slika 4). To pomeni povprečno 5,6 aktivnosti na enega bolnika (razpon 1–64).

Slika 4: Izvedene dejavnosti specializirane paliativne oskrbe med septembrom 2021–avgustom 2022.



Na dan 1. 10. 2022 je bilo v celotni skupini bolnikov, vključenih v analizo, 310 (29 %) živih, 754 (70 %) umrlih bolnikov, za 20 bolnikov pa ni bilo na voljo zanesljivih podatkov. 518 bolnikov (69 %) je umrlo v domači oskrbi, 24 bolnikov je umrlo v Hospicju, 12 v domovih za starejše, 1 v Centru za usposabljanje, delo in varstvo, ostali v bolnišnicah (Onkološki inštitut, UKC Ljubljana, splošne bolnišnice in tujina). Na Onkološkem inštitutu je umrlo 181 bolnikov.

### Mobilna paliativna enota

V prvem letu delovanja mobilne paliativne enote smo opravili 574 obiskov na domu pri 347 bolnikih (32 % vseh). Povprečno

je bilo opravljenih 1,7 obiska na bolnika (razpon 1–8). 317 (91 %) bolnikov je imelo svoje stalno prebivališče v osrednjeslovenski regiji, 9 % obiskov je bilo izvedenih izven meja, večinoma v regijah, kjer mobilnih paliativnih enot še ni (Slika 5).

V skupini bolnikov, ki jih je spremljala mobilna enota, je bilo na dan 1. 10. 2022 živih 67 bolnikov, 280 jih je umrlo. 224 (80 %) bolnikov je umrlo v domačem okolju, 33 (12 %) na Onkološkem inštitutu, 14 (5 %) v Hospicju, ostali v drugih institucijah (druge bolnišnice, domovi za starejše ...).

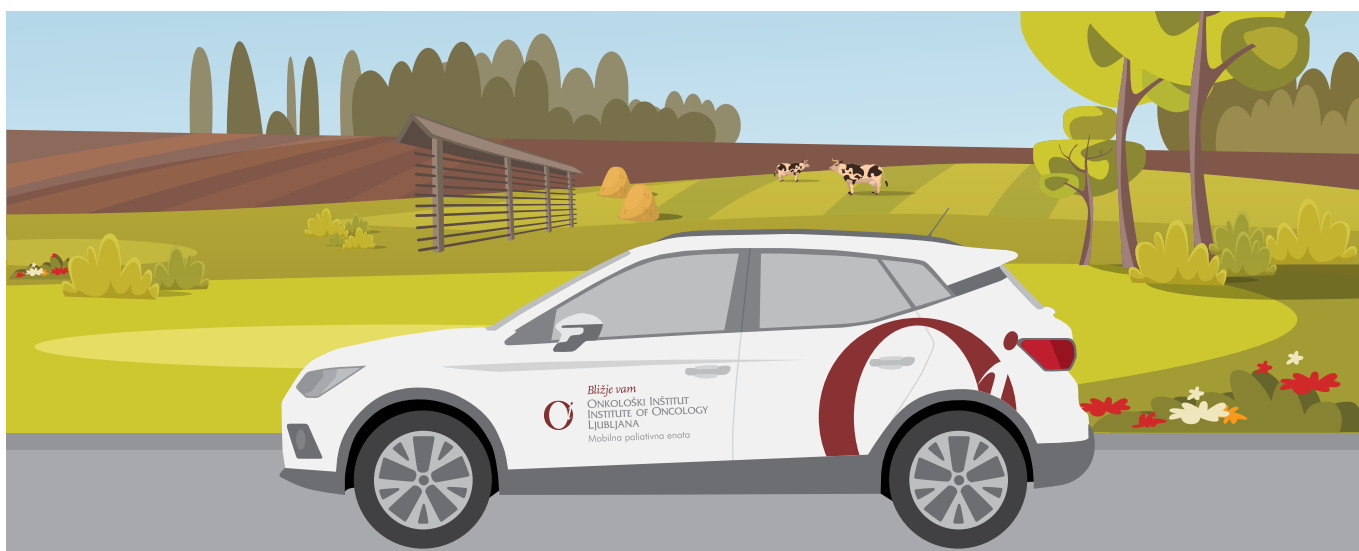
### Vpliv izvajanja obiskov na domu (program mobilne paliativne enote)

Na skupini 754 bolnikov, ki so bili napoteni ali predstavljeni specializiranemu paliativnemu timu in so bili 1. 10. 2022 pokojni, smo opravili podanalizo. Zanimalo nas je, kako nova dejavnost – mobilna paliativna enota – vpliva na kraj smrti bolnikov. V skupini za podanalizo je bilo 280 (37 %) bolnikov, ki jih je poleg običajnega spremljanja na domu prek možnosti telefonskih posvetov obravnavala tudi mobilna paliativna enota. 474 (63 %) bolnikov z mobilno paliativno ekipo nismo obiskali nikoli. Glede na strukturo bolnikov sta se skupini razlikovali predvsem po regiji stalnega prebivališča in deležu smrti v domačem okolju (Tabela 1).

Tabela 1: Podanaliza umrlih bolnikov obravnavanih v specializirani paliativni oskrbi.

	obiski na domu	brez obiskov na domu
število bolnikov	280	474
<b>spol</b>		
ženski	139	251
moški	142	223
starost	70 let	67 let
stalno prebivališče: osrednja slovenska regija	96 %	54 %
delež smrti doma	80 %	62 %

Slika 5: Mobilna paliativna enota.



## ZAKLJUČEK

Mobilna paliativna enota predstavlja eno od dejavnosti specializirane paliativne oskrbe, ki jo izvajajo za tako delo dodatno izobraženi zdravstveni delavci. Namenjena je bolnikom, ki so zaradi bolezni težje gibljivi ali pa potrebujejo intenzivnejšo podporo v zadnjih tednih življenja.

Na Onkološkem inštitutu izvajamo dejavnost mobilne paliativne enote eno leto in rezultati govorijo v prid k temu, da lahko z intenzivnejšo podporo bolniku in njegovim bližnjim povečamo delež bolnikov, ki umrejo v domačem okolju. Analiza jasno pokaže tudi dejstvo, da nekateri bolniki zaradi različnih vzrokov ne morejo umreti doma, temveč potrebujejo druge oblike paliativne oskrbe (bolnišnična obravnava, hospic, domovi za starejše ...), zato je treba v vseh regijah Slovenije stremeti k razvoju specializiranih ekip, ki naj vključujejo tako mobilno paliativno enoto, ambulanto za paliativno oskrbo, konziliarno službo kot tudi bolnišnični oddelek za obravnavo najtežjih bolnikov. Slednji naj bi služili tudi kot učne baze za paliativno oskrbo. Potreba po strokovnem izvajanju paliativne oskrbe je veliko, zato potrebujemo tudi ustrezno izobražene izvajalce. Sočasno z razvojem mreže je treba poskrbeti tudi za koordinatorsko službo paliativne oskrbe, ki zaradi zagotavljanja optimalne oskrbe bolnika spremlja in usmerja glede na trenutne potrebe v danem trenutku.

## LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022
2. Sleeman KE, Brito M, Etkind S, Nkhoma K, Guo P, Higginson IJ, et al. The escalating global burden of serious health-related suffering: projections to 2060 by world regions, age groups, and health conditions. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e883–92.
3. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, De Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief—an imperative of universal health coverage: the Lancet commission report. *Lancet* 2018; 391(10128): 1391–454.
4. Ebert Moltara M, Bernot M, Benedik J, Žist A, Golob N, Malačič S, et al. Temeljni pojmi in predlagano izrazoslovje v paliativni oskrbi. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe, 2020.
5. Ebert Moltara M, Bernot M. Paliativna oskrba bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2022 (v tisku).
6. Državni program paliativne oskrbe. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2010 [e-knjiga]. Pridobljeno 8. 10. 2022 s spletne strani: <https://www.gov.si/assets/Ministrstva/MZ/DOKUMENTI/pomembni-dokumenti/47cbef2cb3/Drzavni-program-paliativne-oskrbe.pdf>.
7. Radbruch L, Payne S. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2: Recommendations from the European Association for Palliative Care. *Eur J Palliat Care* 2009;16(6):278–289.
8. Radbruch L, Payne S. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1: recommendations from the European Association for Palliative Care. *Eur J Palliat Care* 2010;17(1):22–33.

© 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/>



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

ONA POTREBUJE VŠE  
*upanje tega sveta*  
IN ŠE VEČ

vsak dan  
**Verzenio**  
abemaciclib  
dvakrat na dan

DAJTE JI  
VEČ KOT UPANJE

#### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

**IME ZDRAVILA:** Verzenio 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete. **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** **Zgodnji rak dojke:** Zdravilo Verzenio je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR – Hormone Receptor) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) negativnim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadolibarina (LHRH – Luteinizing Hormone–Releasing Hormone). **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenio je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR – Hormone Receptor) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenio mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. **Zdravilo Verzenio v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem:** Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. **Zgodnji rak dojke:** Zdravilo Verzenio je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenio je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenio, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinitve v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe:** Zdravilo Verzenio je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevtropenične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1% bolnic z metastatskim rakom dojke. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicliba. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antiidiariki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice spremljajte glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdravite. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij.** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno 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 abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgevizija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. **Pogosti:** povečano solzenje, venska tromboza, ILD/pnevmonitis, dispepsija, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost. **Občasni:** febrilna nevtropenija. **Rok uporabnosti** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 14.2022 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

**Reference:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenio, zadnja odobrena verzija.

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

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

PP-AL-SI-0166, 21.10.2022, Samo za strokovno javnost.

Lilly

# Celostna rehabilitacija onkoloških bolnikov

## Comprehensive rehabilitation of cancer patients

Zadavec Zaletel Lorna<sup>1</sup>, Kurir Borovčič Mateja<sup>1</sup>, Bešič Nikola<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana  
Korespondenca: doc. dr. Lorna Zadavec Zaletel, dr. med.  
E-mail: lzaletel@onko-i.si  
Poslano / Received: 16.10.2022  
Sprejeto / Accepted: 21.10.2022  
doi:10.25670/oi2022-011on

### IZVLEČEK

V okviru Državnega programa obvladovanja raka (DPOR) smo z aktivnostmi za vzpostavitev celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov pričeli leta 2017. Celostna rehabilitacija zajema medicinsko, psihološko, socialno in poklicno rehabilitacijo ter je prilagojena posameznemu bolniku. Omogoča zgodnje prepoznavanje somatskih in psihičnih posledic malignega obolenja in njegovega zdravljenja ter njihovo čim prejšnje odpravljanje. Njena dobrobit je boljša kakovost življenja bolnikov od postavitve diagnoze dalje ter hitrejša vrnitev na delovno mesto. Raziskava celostne rehabilitacije bolnic z rakom dojke OREH se na Onkološkem inštitutu (OI) Ljubljana izvaja od leta 2019 in je namenjena razvoju ter testiranju novega sistema celostne rehabilitacije za onkološke bolnike v Sloveniji. Osrednja oseba v celostni rehabilitaciji je koordinatorica celostne rehabilitacije (diplomirana medicinska sestra) za onkološke bolnike, ki z vprašalniki preverja, s katerimi težavami se bolnica sooča, in je bolnici v oporo med težkimi preizkušnjami na poti zdravljenja. Prek multidisciplinarnega konzilija OREH je bolnica v odvisnosti od izraženosti težav in v skladu s smernicami ter klinično potjo celostne rehabilitacije napotena na različne storitve celostne rehabilitacije v okviru mreže izvajalcev. Preliminarne analize rezultatov kažejo dobrobit celostne rehabilitacije na določenih področjih. V okviru celostne rehabilitacije vzpostavljamo tudi klinični register poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu, v mesecu oktobru pa bomo začeli na OI Ljubljana izvajati Pilotno raziskavo celostne rehabilitacije bolnikov z rakom debelega črevesja in danke 2022–2024. Naš namen je namreč razširiti celostno rehabilitacijo na širši krog onkoloških bolnikov, kar je zapisano tudi v zavezujočem dokumentu DPOR 2022–2026. V prihodnosti bomo razširili in izboljšali sodelovanje s sodelujočimi institucijami, zagotovili financiranje dejavnosti celostne rehabilitacije in si prizadevali spremeniti zakonodajo zgodnje poklicne rehabilitacije. Oviro za hitrejšo implementacijo celostne rehabilitacije predstavlja predvsem pomanjkanje ustreznih strokovnjakov in prostorov.

**Gljučne besede:** celostna rehabilitacija, onkološki bolniki, Državni program obvladovanja raka (DPOR), rak dojke

### ABSTRACT

*In 2017, we started activities for the establishment of comprehensive rehabilitation of cancer patients, as part of the Slovene National Cancer Control Programme (NCCP). Comprehensive rehabilitation includes medical, psychological, social and professional rehabilitation and is tailored to the individual patient. It enables early recognition of the somatic and psychological consequences of malignant disease and its treatment, and their elimination as soon as possible. The benefit is a better quality of life for patients from the time of diagnosis and a faster return to work. Research about comprehensive rehabilitation of patients with breast cancer OREH has been carried out at the Institute of Oncology (IO) Ljubljana since 2019 and is aimed at developing and testing a new comprehensive rehabilitation system for cancer patients in Slovenia. The central person in comprehensive rehabilitation is the coordinator of comprehensive rehabilitation (graduate nurse) for cancer patients, who uses questionnaires to check what problems the patient is facing, and supports the patient during the difficult aspects of treatment. Through the multidisciplinary team meeting OREH, depending on the severity of the problems and in accordance with the guidelines and the clinical path for comprehensive rehabilitation, the patient is referred to various services within the network of providers. Preliminary analyses of the results show the benefit of comprehensive rehabilitation in certain areas. As part of comprehensive rehabilitation, we are also establishing a clinical registry of late effects of childhood cancer treatment, and in the month of October, we will start conducting a pilot study of comprehensive rehabilitation of patients with colorectal cancer diagnosed between 2022–2024 at IO Ljubljana. Our aim is to extend comprehensive rehabilitation to a wider range of cancer patients, which is also stated in the binding document DPOR 2022–2026. In the future, we will expand and improve cooperation with participating institutions, provide funding for comprehensive rehabilitation activities, and strive to change the legislation on early vocational rehabilitation. Obstacles to the faster implementation of comprehensive rehabilitation are primarily the lack of appropriate experts and facilities.*

**Keywords:** comprehensive rehabilitation, cancer patients, Slovene National Cancer Control Programme (NCCP), breast cancer



## UVOD

V okviru Državnega programa obvladovanja raka (DPOR) smo z aktivnostmi za vzpostavitev celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov pričeli leta 2017 (1). Ustanovili smo multidisciplinarno delovno skupino za celostno rehabilitacijo, ki je vključevala strokovnjake z različnih področij in iz različnih ustanov. Najprej smo analizirali stanje rehabilitacije onkoloških bolnikov v Sloveniji in z anonimno spletno anketo med onkološkimi bolniki ugotovili, da bolniki za številne težave, s katerimi so se soočali med zdravljenjem in po njem, niso dobili ustrezne pomoči, izrazili pa so tudi željo, da bi se čim večji obseg rehabilitacije izvajal v bližini njihovega bivališča (2).

Oprelitev celostne rehabilitacije za onkološke bolnike se glasi: »Celostna rehabilitacija so aktivni postopki, s katerimi onkološkimi bolnikom omogočimo najboljše telesno, duševno in socialno funkcioniranje (delovanje) od diagnoze dalje. Celostna rehabilitacija mora zajemati medicinsko, psihološko, socialno in poklicno rehabilitacijo.« Odločili smo se za sistem celostne rehabilitacije, ki bo posameznemu bolniku omogočal prilagojeno rehabilitacijo. Postopki celostne rehabilitacije omogočajo zgodnejše prepoznavanje posledic, tako somatskih kot psihičnih, ki jih povzročata bolezen ali zdravljenje raka. Smiselna je čim hitrejša obravnava znotraj vzpostavljenih mrež izvajalcev. Dobrobit tako organizirane individualizirane celostne rehabilitacije so boljša kakovost življenja bolnikov od postavitve diagnoze dalje, manj zapletov med onkološkim zdravljenjem in s tem boljša kakovost življenja bolnikov. To se pozneje zrcali v krajši odsotnosti z dela in manjši stopnji invalidnosti. Nepogrešljiv sestavni del celostne rehabilitacije je tudi vključitev specialistov medicine dela, prometa in športa že med samim zdravljenjem raka, s čimer je omogočena zgodnja poklicna rehabilitacija, ki vključuje prekvalifikacijo, dokvalifikacijo ali prilagoditev delovnega mesta, če je to potrebno glede na zdravstveno stanje bolnika. Menimo, da je čim prejšnja vrnitev na delovno mesto za bolnika zelo pomembna, saj omogoča socialno vključenost in socialno varnost (2).

Delovna skupina celostne rehabilitacije, ki deluje v okviru DPOR, je izdelala akcijski načrt celostne rehabilitacije, načrt za pilotni projekt ter smernice in klinično pot celostne rehabilitacije za bolnice z rakom dojke, katerih osnova so tako evropske kot ameriške smernice s podobno vsebino (3, 4).

Bolnik je zaenkrat v program celostne rehabilitacije vključen od postavitve diagnoze do eno leto po pričetku zdravljenja, spremljanje pa se nadaljuje do konca življenja. Pomembno je namreč čim prej ugotoviti in zmanjševati težave med samim zdravljenjem in neposredno po njem, enako pa velja tudi za pozne posledice zdravljenja (okvare organov, drugi primarni tumorji, psihične težave).

## RAZISKAVA CELOSTNE REHABILITACIJE BOLNIC Z RAKOM DOJK OREH

Namen pilotnega projekta, raziskave OREH (O = onkološka, REH = rehabilitacija), je razvoj in testiranje novega sistema celostne rehabilitacije za onkološke bolnike v Sloveniji ter njihova poznejša posplošitev na druge skupine onkoloških bolnikov. Projekt, ki ga financirata Agencija za raziskovalno dejavnost RS (ARRS) in Ministrstvo za zdravje, se je začel konec leta 2019 in se bo zaključil spomladi 2023. Vodja raziskave OREH na Onkološkem inštitutu Ljubljana (v nadaljevanju: OI Ljubljana) je prof. dr. Nikola Bešić, dr. med. (5–7).

Osrednja oseba v celostni rehabilitaciji je koordinatorka celostne rehabilitacije (diplomirana medicinska sestra) za onkološke bolnike, ki z vprašalniki preverja, s katerimi težavami se bolnice soočajo pred zdravljenjem, med njim in po njem. Odgovore bolnic redno beleži v informacijsko bazo RedCap, ki jo je na Registru

raka vzpostavila dr. Tina Žagar, ob beleženju odgovorov pa sta izredno pomembna osebni stik in pogovor z bolnicami, ki se soočajo z različnimi težavami. To vlogo v raziskavi OREH odlično opravljata Zlatka Mavrič in Anamarija Mozetič, ki v ambulanti sprejemata bolnice in prisluhneti njihovim težavam. Koordinatorica celostne rehabilitacije v pogovoru z bolnicami opravlja nenadomestljivo delo podpore in opore med težko preizkušnjo, ki čaka bolnice. Bolnici tudi svetuje, ji ponudi informativno tiskano in e-gradivo za opolnomočenje glede najpogostejših težav. Sodeluje tudi z bolnikovim lečečim onkologom, izvajalci zdravstvenih storitev v mreži in pridobiva izvide opravljenih preiskav. Pomembno vlogo ima tudi pri poučevanju zdravstvenih sodelavcev in laične javnosti.

Bolnice interventne in kontrolne skupine se s koordinatorko na OI Ljubljana srečajo vsaj trikrat, in sicer ob postavitvi diagnoze ter 6 in 12 mesecev po pričetku zdravljenja. Ob obisku izpolnijo vprašalnik o kakovosti življenja in triažni vprašalnik, v katerem bolnico ciljano sprašujemo po težavah, ki so vsebinsko razdeljene v 14 sklopov. Sprašujemo po morebitnih psihičnih težavah, kot so depresija, tesnoba, nespečnost, kognitivne motnje in utrudljivost. Beležimo tudi somatske težave bolnic, kot so bolečina, limfedem, slabša gibljivost ramenskega sklepa, težave z brazgotino, izgubo las, spolnostjo, pomanjkanjem spolnih hormonov, težave s srcem ter informacije o načinu življenja, razvadah in prehrani (tabela 1). Namen vprašalnikov je, da bolnične težave čim prej identificiramo in jih z napotitvijo k ustreznim strokovnjakom učinkovito odpravimo oz. omilimo. V kontrolno skupino smo ob začetku raziskave, ko je bila klinična pot še v izdelavi, vključili 300 žensk med 25. in 65. letom starosti z bivališčem znotraj in izven območnih enot ZZZS Ljubljana in Kranj, ki jim je bila postavljena diagnoza raka dojke na OI Ljubljana. Tudi te bolnice so izpolnjevale triažne vprašalnike in vprašalnik o kakovosti življenja, deležne pa so bile enake rehabilitacije, kot je bila tedaj dostopna v zdravstvenem sistemu. V interventno skupino smo vključili 300 žensk iste starostne skupine s stalnim bivališčem v območni enoti ZZZS Ljubljana in Kranj, ki jim je bila postavljena diagnoza raka dojke na OI Ljubljana.

Tabela 1: Obravnava bolnic po 14 sklopih možnih težav.

SKLOP	PODROČJE
1–4	PSIHOLOŠKE TEŽAVE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tesnoba, depresivnost in stiska</li> <li>• Kognitivne funkcije</li> <li>• Utudljivost</li> <li>• Motnje spanja</li> </ul>
5–6	FUNKCIONALNOST IN BRAZGOTINA <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funkcionalnosti – limfedem, gibljivost</li> <li>• Brazgotina</li> </ul>
7	OKVARA SRCA
8	SIMPTOMI, POVEZANI S POMANJKANJEM ŽENSKIH SPOLNIH HORMONOV <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vročinski oblivi in nočno potenje</li> <li>• Artralgijska in mialgijska</li> <li>• Zdravje kosti</li> </ul>
9	SPOLNOST <ul style="list-style-type: none"> <li>• Boleča nožnica</li> <li>• Zmanjšan interes</li> </ul>
10	ZDRAV NAČIN ŽIVLJENJA, RAZVADE
11	BOLEČINA
12	ALOPECIJA
13	PREHRANA IN PREHRANSKO STANJE
14	POKLICNA REHABILITACIJA

Koordinatorica dokumentacijo bolnic interventne skupine predstavi na multidisciplinarnem konziliju OREH, na katerem sodeluje širok spekter strokovnjakov za zagotavljanje celostne obravnave bolnic iz OI Ljubljana in partnerjev v mreži celostne rehabilitacije (družinski zdravniki iz ZD Ljubljana in ZD Vrhnika, UKC Ljubljana, URI SOČA, Fakulteta za šport). Po sklepu konzilija OREH so bolnice v odvisnosti od stopnje izražene težave in v skladu s smernicami ter klinično potjo celostne rehabilitacije napotene na različne storitve celostne rehabilitacije. Te storitve se deloma izvajajo na OI Ljubljana, deloma pa v mreži partnerjev, ki jo vzpostavljamo v okviru raziskave OREH. Bolnica je tako na OI Ljubljana deležna psihološke obravnave, fizioterapije in meritev oziroma obravnave v Enoti za klinično prehrano. Napotena je lahko tudi na akupunkturo ali drugo terapijo za blaženje bolečine ter po potrebi v ambulanto za spolne težave. Ob tem aktivno sodelujemo tudi z UKC Ljubljana pri fizioterapiji, z URI SOČA pa na področju poklicne rehabilitacije. Fakulteta za šport Univerze v Ljubljani omogoča bolnicam dvakrat tedensko brezplačno telovadbo. Sodelujemo tudi z NIJZ in njihovimi Centri za krepitev zdravja, ki bolnicam zagotavljajo številne delavnice na področju zdravega načina življenja.

Nekaj storitev smo zaradi pandemije začeli izvajati po spletu prek aplikacije ZOOM.

Na seriji delavnic o prehrani klinične dietetičarke iz Enote za klinično prehrano OI predstavijo osnovna priporočila za prehrano bolnika z rakom med onkološkim zdravljenjem, posamezna mikrohranila, njihove potrebe in vire ter slabosti in koristi uživanja prehranskih dopolnil, prav tako pa pomen telesne aktivnosti za onkološkega bolnika.

Vadbo OBNOVA izvajajo kineziologi Fakultete za šport dvakrat tedensko. Cilj programa je ohraniti srčno-žilno zmogljivost in mišično moč ter vzdržljivost z namenom, da se izboljša psihofizična kondicija in zmanjšajo stranski učinki ter pozne posledice onkološkega zdravljenja. Program je zastavljen tako, da omogoča vključevanje bolnic v različnih fazah zdravljenja in z različno zmogljivostjo.

V okviru raziskave OREH je od novembra 2021 potekala enkrat tedensko tudi vadba joge. Joga se bolnicam na osnovi smernic priporoča kot tehnika sproščanja, ki lahko ugodno vpliva na zmanjšanje utrudljivosti in motečega prekomernega potenja

bolnic, ki je posledica hormonskega neravnovesja. Posnetki petih vadb joge so dostopni na spletnem mestu raziskave OREH (7).

Od septembra 2020 so potekala redna izobraževanja o celostni rehabilitaciji za zdravnike, medicinske sestre in drugo zdravstveno osebje, ki jih je organiziral prof. dr. Nikola Bešić. Predavanja, ki so bila organizirana v sodelovanju z Enoto za raziskave in izobraževanja OI Ljubljana, so do sedaj obravnavala utrudljivost, bolečo ramo, težave v spolnosti, bolniško odsotnost, limfedem, prehrano in psihološke težave. Posnetki izobraževanj so dostopni na spletnem mestu OI Ljubljana (7).

Ob zaključku raziskave OREH bomo primerjali podatke interventne in kontrolne skupine bolnic na področju kakovosti življenja in trajanja bolniškega staleža ter stopnje invalidnosti. Preliminarni rezultati kažejo, da imajo bolnice iz interventne skupine šest mesecev po diagnozi manj težav v primerjavi z bolnicami iz kontrolne skupine na področju tesnobe, kognitivnih motenj, utrudljivosti, težav v spolnosti, bolečin v rami in gibljivosti rame. Bolnice iz interventne skupine so telesno aktivnejše, se bolj zdravo prehranjujejo, večji delež pa jih je tudi prenehal kaditi. Ti podatki kažejo na boljšo kakovost življenja bolnic, ki so bile deležne intervencije individualizirane celostne rehabilitacije. Preliminarne analize rezultatov že kažejo dobrobit celostne rehabilitacije na določenih področjih (tabela 2) (5). Odziv bolnic na celostno rehabilitacijo je zelo pozitiven. Kot pomembna se je izkazala vloga koordinatorke celostne rehabilitacije, saj je bolnicam v veliko oporo, ki jo v procesu zdravljenja potrebujejo.

#### KLINIČNI REGISTER OTROŠKIH RAKOV IN POZNIH POSLEDIC ZDRAVLJENJA RAKA V OTROŠTVU

V sklopu raziskave, ki sta jo financirala ARRS in Ministrstvo za zdravje, smo na Registru raka v obdobju 2019–2021 razvili in vzpostavili tudi Klinični register otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu, ki omogoča zbiranje podatkov o poznih posledicah preživelih raka v otroštvu, ki so deležni sledenja poznih posledic v Ambulanti za sledenje poznih posledic na OI Ljubljana. Novi register hkrati omogoča povezavo z nacionalnim populacijskim registrom raka, od koder se črpajo osebni podatki, podatki o smrti in vitalnem stanju ter nekateri drugi podatki. Poleg tega se v njem z aktivno registracijo zbirajo

Tabela 2: Preliminarni rezultati raziskave OREH za bolnice z rakom dojke – primerjava pogostosti težav pri 214 bolnicah iz interventne skupine in 296 bolnicah iz kontrolne skupine 6 mesecev po pričetku zdravljenja.

IZBOLJŠANJE	ENAKO	POSLABŠANJE
anksioznost	depresija	-
kognitivne motnje	nespečnost	-
utrudljivost	ginekološke težave	-
težave v spolnosti	vročinski valovi	-
boleča rama	gibljivost rame – objektivno	-
gibljivost rame – subjektivno	limfedem – objektivno in subjektivno	-
zdrava prehrana	fizična aktivnost	-
prenehanje kajenja	uporaba prehranskih dopolnil	-
	uživanje alkohola	-
	namen vrniti se na delo	-

Legenda:

**Rdeča barva:** statistična razlika je dokazana ( $P < 0,05$ )

**Rumena barva:**  $p$  med 0,051 in 0,10

**Modra barva:** ni statistične razlike



podatki iz elektronskih zapisov o pacientih Pediatrične klinike Ljubljana, kar omogoča beleženje podrobnih podatkov o onkološkem zdravljenju otrok. Omogočil bo tudi lažjo analizo zbranih podatkov v raziskovalne namene.

## NAČRTI ZA NAPREJ

Cilj strokovne skupine za celostno rehabilitacijo onkoloških bolnikov je razširiti celostno rehabilitacijo na širši krog onkoloških bolnikov, kar je zapisano tudi v zavezujočem dokumentu DPOR 2022–2026 (1). Tako po zaključenem vključevanju bolnic z rakom dojke v raziskavo OREH, v program celostne rehabilitacije že vključujemo bolnice z rakom dojke, ki so mlajše od 65 let in/ali so zdravljene s sistemsko kemoterapijo.

V mesecu oktobru bo OI Ljubljana začel izvajati Pilotno raziskavo celostne rehabilitacije bolnikov z rakom debelega črevesja in danke 2022–2024 (RDČD), ki bo financiran s strani ARRS in Ministrstva za zdravje. Člani multidisciplinarnе skupine za OREH RDČD, v kateri sodelujejo tudi kolegi iz UKC LJ in Fakultete za šport, so pripravili smernice za celostno rehabilitacijo teh bolnikov, klinična pot je v izdelavi. V intervencno skupino bomo vključili 75 bolnikov s to diagnozo, ki bodo operirani na OI Ljubljana in bodo stari od 25 do 65 let, prav toliko bolnikov pa bo tudi vključenih v kontrolno skupino. Pilotni projekt bo trajal dve leti. Vodja raziskave je prof. dr. Nada Rotovnik-Kozjek, glavni raziskovalec pa doc. dr. Gašper Pilko.

V naslednjih letih si bomo prizadevali razširiti program celostne rehabilitacije tudi na skupino bolnikov, ki so z rakom oboleli v mladi odrasli dobi, in druge bolnike.

Prizadevamo si razširiti in izboljšati sodelovanje s sodelujočimi institucijami, predvsem z zdravstvenimi domovi, NIJZ in njihovimi Centri za krepitev zdravja. Ti centri namreč omogočajo obravnavo bolnikov blizu bolnikovega doma, kar je tudi želja bolnikov. Bolnikom omogočajo številne delavnice in programe na različnih področjih, bo pa treba nekatere od njih prilagoditi potrebam onkoloških bolnikov.

Strokovna skupina celostne rehabilitacije DPOR si prizadeva za sprejetje sprememb na področju zakonodaje zgodnje poklicne rehabilitacije, ki se nanašajo na bolnike z rakom. Spremenjena zakonodaja bo omogočala napotitev bolnikov na zgodnjo poklicno rehabilitacijo med bolniškim staležem k ustreznemu specialistu medicine dela, prometa in športa s strani osebnega zdravnika ali specialista.

Na osnovi projekcije potreb po osebju in prostorih bo treba sistemsko urediti financiranje dejavnosti celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov prek Splošnega dogovora in postopno zagotoviti ustrezen kader prek razpisa ustreznih specializacij in zaposlitev. Tako bo možno uvajati to dejavnost v prakso tudi v drugih zdravstvenih zavodih, ki obravnavajo bolnike z rakom.

Izoblikovati bo treba tudi kazalnike kakovosti za spremljanje izvajanja celostne rehabilitacije in način zbiranja podatkov na državni ravni ter vzpostaviti redno spremljanje kazalnikov na državni ravni za vse zavode, ki bodo vključeni v zdravstveno mrežo celostne rehabilitacije bolnikov z rakom.

Ustrezno sledenje poznih posledic želimo v bodoče postopno zagotoviti vsem bolnikom z rakom prek ureditve ustrezne dokumentacije o zdravljenju in z navodili za potrebno sledenje s strani lečečega onkologa.

Vzpostavili bomo tudi redno sodelovanje na področju raziskovanja in izobraževanja s primerljivimi centri v Evropski uniji z namenom izmenjave izkušenj v okviru celostne rehabilitacije bolnikov z rakom ter skupnega nastopanja za izkoriščanje finančnih evropskih sredstev za klinične raziskave na tem področju.

## OVIRE

Pomanjkanje osebja je velik problem naših prizadevanj v smeri širjenja celostne rehabilitacije na večje število onkoloških bolnikov, ne samo v okviru OI Ljubljana, ampak tudi v drugih institucijah, ki se v Sloveniji ukvarjajo z zdravljenjem onkoloških bolnikov. Tako obstaja veliko pomanjkanje kliničnih psihologov, fizioterapevtov, socialnih delavcev s specifičnimi znanji, dietetikov, anesteziologov in drugih zdravstvenih sodelavcev.

Težava je tudi v tem, da lahko poklicno rehabilitacijo izvajajo le kolegi v Centrih za poklicno rehabilitacijo URI Soča, kar pa seveda ne zadostuje za obravnavo večjega števila bolnikov. Prizadevamo si, da bi specialisti medicine dela, prometa in športa postali del javnega zdravstva, kar bi omogočalo napotitev bolnika k ustreznemu specialistu, ki pozna delovno mesto bolnika, že med bolniškim staležem. Čim prejšnja vrnitev na delovno mesto je namreč za bolnika izrednega pomena.

V bodoče bo treba zagotoviti tudi ustrezne prostore za obravnavo bolnikov.

Partnerje raziskave, vključno z zaposlenimi na OI Ljubljana, družijo skupno prizadevanje, da celostna rehabilitacija čim prej zaživi v vsakodnevni praksi. Prizadevali si bomo za premostitev ovir in vzpostavitev dostopnega sistema za vse onkološke bolnike.

## LITERATURA

1. Državni program obvladovanja raka: DPOR [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2020. Pridobljeno 15.10.2022 s spletne strani: <http://www.dpor.si/>.
2. Zdravec Zaletel L, Kurir-Borovčič M. Idejna zasnova in strategija celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov. V: 32. Onkološki vikend: zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, Onkološki inštitut Ljubljana, 2019: 15-21.
3. Bešič N, Borštnar S, Kovačec Hermann T, Homar V, Kos N, Kurir-Borovčič M, et al. Smernice za celostno rehabilitacijo bolnikov z rakom dojke. V: 32. Onkološki vikend: zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, Onkološki inštitut Ljubljana, 2019: 35–77.
4. Bešič N, Borštnar S, Homar V, Mlakar-Mastnak D, Mavrič Z, Mozečič A, et al. Klinična pot celostne rehabilitacije bolnikov z rakom dojke [e-knjiga]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2021 Pridobljeno 15.10.2022 s spletne strani: <http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-9TT4ZXI7>.
5. Kurir-Borovčič M, Bešič N. Raziskava OREH: Celostna rehabilitacija za boljšo kakovost življenja. Okno 2022; 36(1): 26-27.
6. Zdravec Zaletel L, Homar V. Celostna rehabilitacija po raku dojke: kaj vse bo dostopno vašim pacientkam. Družinska medicina 2020; 18(36): 30-31.
7. Celostna rehabilitacija onkoloških bolnikov [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 15.10.2022 s spletne strani: <https://www.onko-i.si/oreh>.

© 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/>

# Klinični register otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu

## Clinical registry of childhood cancer and late effects of childhood cancer treatment

Mihor Ana<sup>1</sup>, Zadnik Vesna<sup>1</sup>, Lokar Katarina<sup>1</sup>, Žagar Tina<sup>1</sup>,  
Tomšič Sonja<sup>1</sup>, Zdravec Zaletel Lorna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Zaloška cesta 2, Ljubljana

<sup>2</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška cesta 2, Ljubljana

Korespondenca: Ana Mihor, dr. med.

E-mail: amihor@onko-i.si

Poslano / Received: 19.10.2022

Sprejeto / Accepted: 26.10.2022

doi:10.25670/oi2022-012on

### IZVLEČEK

V Sloveniji letno za rakom zbolijo okoli 70 otrok in mladostnikov, mlajših od 20 let. S časom incidenca narašča, preživetje pa se toliko izboljšuje, da posledično pada umrljivost in se povečuje število preživelih, ki zaradi tveganja za pojav poznih posledic potrebujejo doživljenjsko spremljanje. Standardni nabor podatkov Registra raka Republike Slovenije vsebuje preskope podatke za nekatere poglobljene raziskave o raku v otroštvu in mladostništvu ter poznih posledicah pri preživelih. V Registru raka smo zato leta 2020 začeli aktivnosti za vzpostavitev Kliničnega registra otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu, ki deluje kot populacijski register z razširjenim naborom podatkov. Njegov osnovni namen je sistematično beleženje poznih posledic zdravljenja raka, zasnovali pa smo ga v dveh modulih. Prvi, ki je namenjen Registru raka, z uporabo pristopa aktivne registracije prek dostopa do elektronskih zapisov o bolnikih Pediatrične klinike Ljubljana ter drugih ustanov omogoča natančen popis bolezni (skladno z mednarodnimi pravili), primarnega zdravljenja (operacije, kumulativne doze posameznih zdravil, kumulativne obsevalne doze, presaditve krvotvornih matičnih celic in druga zdravljenja), morebitnih stranskih učinkov zdravljenja in morebitne ponovitve bolezni, za katero je zdravljenje popisano enako podrobno kot primarno zdravljenje. Prvi modul že vsebuje podatke za incidenčno leto 2019, sledila bo pospešena registracija nadaljnjih let. Drugi modul je namenjen Enoti za ugotavljanje poznih posledic raka Onkološkega inštituta Ljubljana, kjer bodo zdravniki med obiskom

bolnika imeli dostop do vseh zbranih podatkov in možnost prospektivnega beleženja obiskov, opravljenih preiskav, izpolnjenih vprašalnikov in ugotovljenih poznih posledic. Drugi modul je v postopku testiranja uporabniške prijaznosti, razvijamo pa tudi avtomatiziran opis zdravljenja (tako imenovani potni list za preživele) in priporočil za sledenje.

**Gljučne besede:** register raka, klinični register, raki v otroštvu, raki v mladostništvu, pozne posledice

### ABSTRACT

Around 70 children and adolescents under the age of 20 are diagnosed with cancer in Slovenia every year. Incidence is rising over time, but survival is improving significantly, resulting in a decrease in mortality and an increase in the number of survivors who need lifelong follow-up because of the risk of late effects. The Slovenian Cancer Registry's standard dataset contains data that is too scarce for some in-depth studies on childhood and adolescent cancers and late effects in survivors. At the Cancer Registry, we have therefore started activities in 2020 to establish a clinical registry of childhood cancer and late effects of childhood cancer treatment, which acts as a population-based registry with a highly expanded dataset. Its primary purpose is to systematically record the late effects of cancer treatment. It consists of two modules. The first is managed by the Cancer Registry and, using an active registration approach through access to the electronic patient records of the Ljubljana Paediatric Clinic and other institutions, it allows for

a detailed inventory of the disease (in line with international rules), primary treatment (operations, cumulative doses of individual therapeutics, cumulative radiation doses, haematopoietic stem cell transplantation and other treatments, side effects of treatment) and recurrences, where the treatment is registered to the same level of detail as the primary treatment. The first module already contains data for the incidence year 2019, with accelerated registration of subsequent years to follow. The second module will be operated by the Late effects unit of the Institute of Oncology Ljubljana, where all collected data will be accessible during the patient's visit, and where visits, tests performed, questionnaires completed and late effects identified can be prospectively recorded. The second module is undergoing testing for user-friendliness, and we are developing automation of the treatment summary (survivorship passport) and follow-up recommendations.

**Keywords:** cancer registry, clinical registry, childhood cancer, adolescent cancer, late effects

## 1. UVOD

Register raka Republike Slovenije (Register raka) je populacijski register, kjer se zbirajo osnovni mednarodno usklajeni podatki o vseh bolnikih z rakom ter nekaterimi izbranimi nemalignimi tumorji, na podlagi katerih lahko izračunamo najosnovnejše podatke o bremenu raka z uporabo štirih klasičnih uveljavljenih kazalnikov: incidenca (vsi novoodkriti primeri raka v določenem letu), prevalenca (vse osebe, ki so kadarkoli zbolele za rakom in so na zadnji dan v letu še žive), umrljivost (vsi umrli zaradi raka v določenem letu) in preživetje (delež oseb z rakom, ki so določeno obdobje po diagnozi še žive). Ti podatki pa so preskopi, kadar želimo natančneje raziskovati breme otroškega raka in zlasti pozne posledice zdravljenja raka, ki se lahko pojavijo pri nekaterih vrstah zdravljenja. Skladno z Državnim programom obvladovanja raka (DPOR) smo zato s pomočjo finančnih

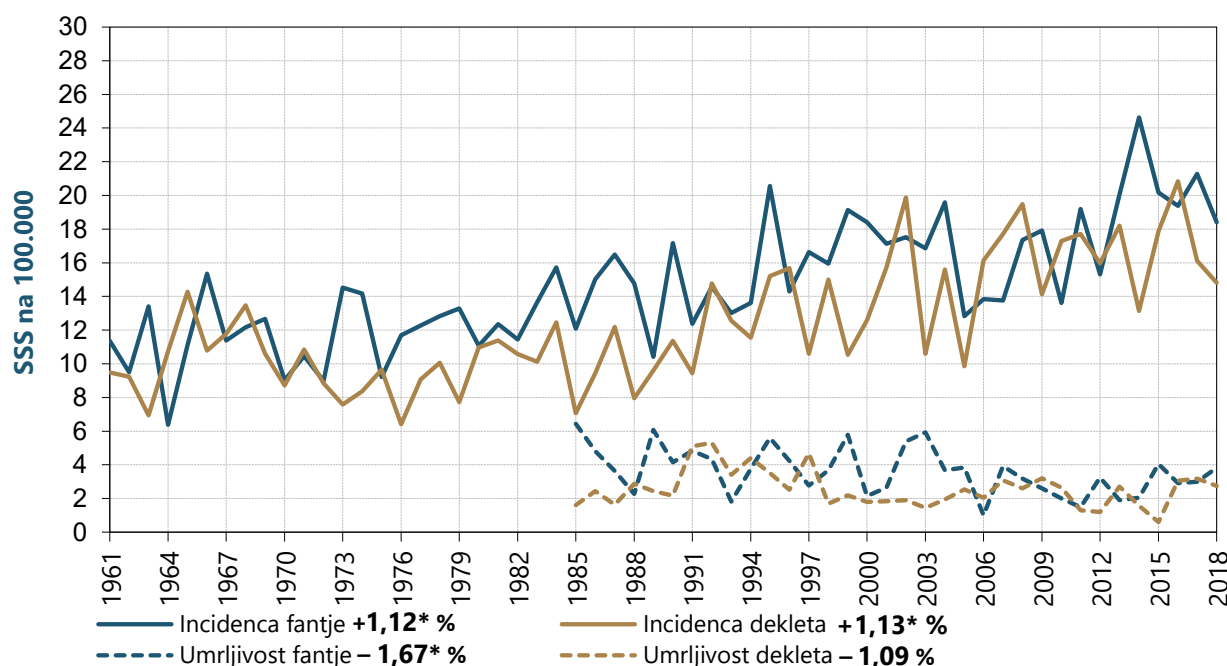
sredstev Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije in Ministrstva za zdravje v Registru raka v letu 2020 začeli razvijati Klinični register otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu, ki bo omogočil sistematičen popis poznih posledic ter vseboval močno razširjen in poglobljen nabor podatkov o rakavi bolezni in prejetem zdravljenju.

V prispevku najprej podajamo kratek pregled rakov pri otrocih in mladostnikih, kot jih beležimo v Registru raka s kodami v poglavju C po mednarodni klasifikaciji MKB-10 (1), v drugem delu pa predstavljamo na novo vzpostavljen klinični register otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu, ki deluje kot populacijski register z izjemno razširjenim naborom podatkov.

## 2. KRATKA EPIDEMIOLOGIJA OTROŠKIH RAKOV

V zadnjem desetletju v Sloveniji v času otroštva in mladostništva (od rojstva do dopolnjenega 19. leta starosti) letno odkrijemo okoli 70 rakov, za 20 % več med fanti kot dekleti (2). Starostno standardizirana incidenčna stopnja (slovenski standard 2002) od leta 1961 pri obeh spolih narašča v povprečju za nekaj več kot 1 % letno, od leta 1985 pa umrljivost upada prav tako za okoli 1 % (slika 1; trend je izračunan s programom Joinpoint). Podobno je drugod v Evropi, vendar vzroki porasta niso znani, čeprav ga v veliki meri pripisujejo izboljšanim postopkom diagnostike, pri čemer pa ni izključena možnost, da gre hkrati tudi za drugačno izpostavljenost škodljivim dejavnikom, zlasti intrauterino (3). V primeru levkemij je možna tudi t. i. higienska hipoteza, kjer lahko zaradi izboljšanja preprečevanja okužb v sodobni dobi pri genetsko nagnjenih pride do razvoja levkemije zaradi nepravilnega odgovora na okužbo imunskega sistema otroka, ki ni ob pravem času (dovolj zgodaj) prišel v stik z nenevarnimi povzročitelji okužb v zgodnjem otroštvu (4).

Slika 1: Trend incidence [1961–2018] in umrljivosti [1985–2018] zaradi raka pri otrocih in mladostnikih (0–19 let). SSS – starostno standardizirana stopnja (slovenski standard 2002). V legendi podajamo povprečno letno spremembo, statistično značilen trend je označen z zvezdico.



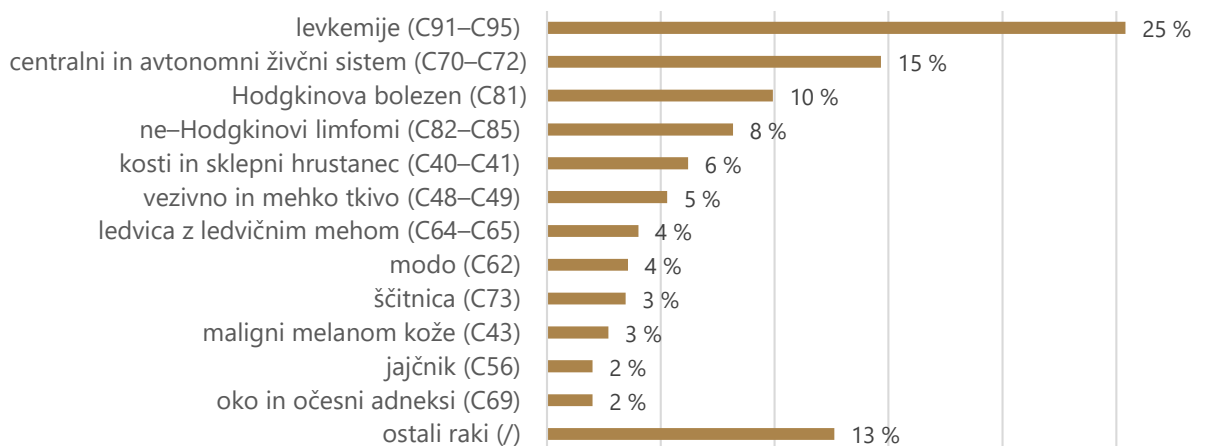
Najpogostejše skupine rakov v starosti 0–19 let so levkemije, limfomi in tumorji osrednjega živčevja. Glede na slovenske podatke povprečja za obdobje 1961–2019 levkemije skupno predstavljajo kar četrtino vseh novoodkritih rakov, sledijo tumorji osrednjega in avtonomnega živčevja z okoli 15 %, Hodgkinov limfom z 10 % in ne-Hodgkinovi limfomi z 8 % (slika 2).

Zdravljenje rakov v otroštvu in mladostništvu je izjemno napredovalo, skladno s tem se je dolgoročno preživetje obolelih močno izboljšalo in se umrljivost, kot kaže slika 1, zmanjšuje. Na sliki 3 je prikazano 5-letno opazovano preživetje za šest desetletnih obdobj, kjer vidimo, da se je v obdobju 1961–2018 preživetje izboljšalo z okoli 20 % na skoraj 90 % (2).

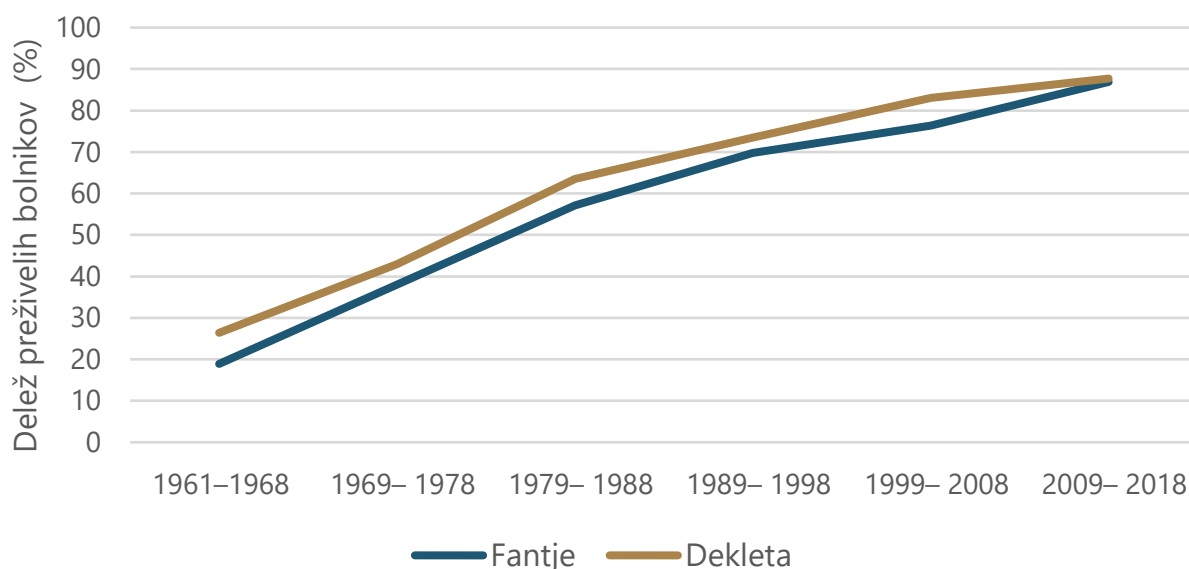
### 3. POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA V OTROŠTVU PRI ODRASLIH

Z naraščanjem preživetja se vse bolj pojavlja potreba po bolj poglobljenem spremljanju bremena raka v otroštvu kot samo s klasičnimi kazalniki bremena raka, predvsem z beleženjem poznih posledic. Rak in zdravljenje raka, ki so ga deležni otroci in mladostniki, predvsem določene vrste kemoterapije in obsevanje, lahko po nekaj letih ali desetletjih vodijo v okvare različnih organov in tkiv (5). Najpogosteje se pojavljajo okvare žlez z notranjim izločanjem (motnje delovanja ščitnice, jajčnikov, testisov, hipotalamo-hipofiznega sistema), pogoste so tudi okvare srca in ožilja, pojavijo pa se lahko tudi okvare pljuč, prebavil, vida, sluha, ledvic, živčevja, mišično-skeletnega sistema, sečnega mehurja, hematopoetskega in imunskega sistema ter druge.

Slika 2: Porazdelitev novoodkritih najpogostejših rakov v otroštvu in mladostništvu (0–19 let) v Sloveniji, povprečje 1961–2019.



Slika 3: Petletno opazovano preživetje slovenskih otrok in mladostnikov (0–19 let) z rakom po spolu, 1961–2018.





Pogoste so tudi funkcionalne motnje na področju inteligence in čustvovanja. Približno 75 % preživelih raka v otroštvu v svojem življenju doživi eno ali več somatskih okvar (6). Ena od najbolj neželenih poznih posledic pa so novi primarni raki, za pojav katerih imajo preživeli raka v otroštvu od tri- do šestkrat večje tveganje od svojih sovrstnikov (7). Pomembni so tudi negativni vidiki psihosocialnega zdravja pri osebah, ki so zbolele za rakom v otroštvu, kot so manjša verjetnost, da se ustrezno izobrazijo, zaposlijo in si ustvarijo družino ter živijo kot samostojni odrasli (8–10).

Zgodnje odkrivanje in zdravljenje poznih posledic zdravljenja otroških rakov je pomembno za preprečevanje nadaljnjih zdravstvenih težav (11–13). Z namenom poenotenja spremljanja poznih posledic so bile pripravljene mednarodno usklajene klinične smernice za sledenje (14) in tudi posebej za specifične pozne posledice – okvare srca (15), okvare spolnih žlez pri ženskah (16) in moških (17), pojav novih rakov, kot sta rak ščitnice (18) in rak dojke (19), ter okvare sluha (20). Marsikje v svetu pa prehod iz pediatrične v odraslo obravnavo ni urejen sistematično, zaradi česar odrasli, ki so preživeli raka v otroštvu, niso deležni najprimernejše obravnave ali pa se izgubijo iz sledenja (21, 22). Pri nas se lahko taki bolniki vse od leta 1986 spremljajo v Enoti za ugotavljanje poznih posledic raka (Enota za pozne posledice), ki deluje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) (23). Po do sedaj znanih podatkih iz občasnih raziskav ima okoli 80 % bolnikov, ki obiskujejo Enoto za pozne posledice, čustvene in kognitivne motnje, 50 % okvare srca (vključno z asimptomatskimi), 40 % okvare žlez z notranjim izločanjem in podoben odstotek okvare pljuč, medtem ko je tveganje drugega primarnega raka med preživeli v primerjavi s splošno populacijo občutno višje (24–31).

#### 4. ZASNOVA KLINIČNEGA REGISTRA OTROŠKIH RAKOV IN POZNIH POSLEDIC ZDRAVLJENJA RAKA V OTROŠTVU

Da bi nadgradili spremljanje poznih posledic iz obdobjih raziskav z uporabo principov registracije, smo v Registru raka

oblikovali Klinični register otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu z akronimom KrOt. KrOt smo zasnovali skupaj s kliničnimi strokovnjaki, ki se ukvarjajo z zdravljenjem otroških rakov na Pediatrični kliniki Ljubljana (PKL) in spremljanjem poznih posledic raka pri preživelih na Enoti za pozne posledice zdravljenja raka. Zgledovali smo se tudi po primerih dobrih praks iz drugih držav, ki že imajo klinične registre otroških rakov. Slika 4 prikazuje videz aplikacije KrOt. Poleg razširjenega nabora podatkov, ki se običajno zbirajo v Registru raka in jim je namenjen prvi modul za Register raka, KrOt vsebuje tudi možnost zbiranja velikega nabora podatkov v okviru modula za pozne posledice (slika 5).

#### 4.1. MODUL ZA REGISTER RAKA

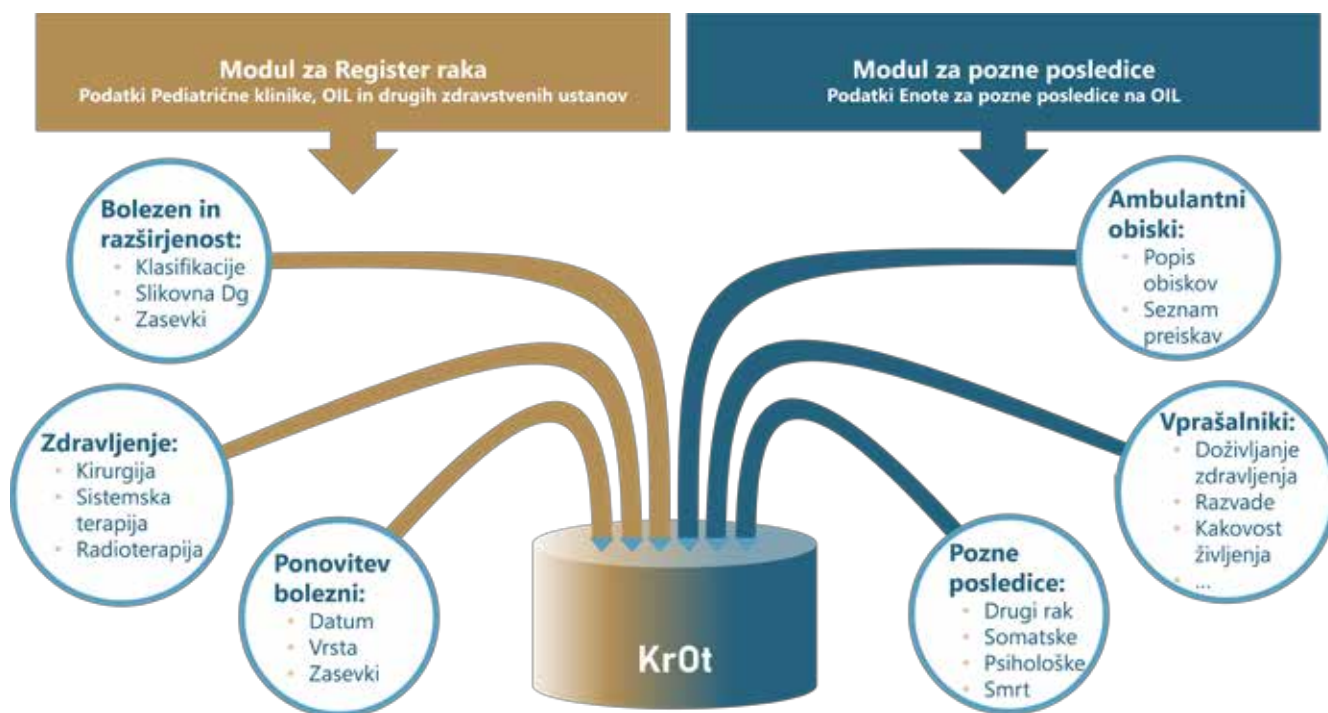
Prvi modul je namenjen osebju Registra raka, saj le-ta beleži podatke o vseh zbolelih za rakom v Sloveniji, torej tudi otrocih in mladostnikih. Prek povezave z Registrom raka se samodejno polnijo osebni podatki o bolniku (ime, spol, rojstni datum, EMŠO, naslov, vitalni status), glavni vir podatkov o bolniku pa je t. i. aktivna registracija, kjer v skladu z zakonskimi predpisi zbiramo podrobne podatke o bolezni, njeni razširjenosti, zdravljenju ter ponovitvah iz elektronskih zapisov o bolniku, ki jih hranijo PKL in drugi zdravstveni zavodi. Podatke zbira in obdeluje posebej izobraženo osebje Registra raka, saj ne gre le za podvajanje zdravstvene dokumentacije o bolniku, temveč za skrbno pripravljene povzetke o bolezni in zdravljenju v strukturirani obliki. Tako bo mogoče spremljati kakovost onkološke obravnave otrok in raziskovati, kateri dejavniki bolezni same in njenega zdravljenja so najpomembnejši pri nastanku poznih posledic. Hkrati bodo sedaj možne mednarodne primerjave z državami, ki prav tako zbirajo podrobnejše podatke o otroških rakih in uporabljajo enake mednarodne klasifikacije za histološki tip bolezni, stadij ob diagnozi in izpostavljenosti zdravljenju, ki lahko vodi v pozne posledice.

Slika 4: Videz aplikacije Kliničnega registra otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu.

The screenshot displays the 'KLINIČNI REGISTER OTROŠKEGA RAKA' application. The top navigation bar includes 'Urejanje', 'Amhlor', and 'Vrsta'. The main form contains the following sections:

- Pacient:** Fields for 'Reg. št.', 'Ime', 'Dat. rojstva', 'EMŠO', 'Dat. dogodka', and 'Dat. osvežitve'.
- Povzetek:** A grid of fields for clinical data such as 'Datum ugot.', 'ICCC-skupina', 'Malignost ob dg.', 'Gledus ob dg.', 'Kirurgija', 'Crestski', 'Biološki', 'MKB-10', 'Morfologija ob dg.', 'Vejavna morfol.', 'Multifokalnost', and 'Laterálnost'.
- Lastnosti:** A row of checkboxes for 'Kirurgija in patologija (4/4)', 'Sistemska terapija (2/2)', 'Radioterapija (1/1)', and 'Obravnava odraslih z rakom v otroštvu'.
- Opomniki:** A section for 'Opomniki (0/3)'.
- Bolezni:** Fields for 'Datum prve prijave', 'Datum ugotovitve', 'ICD3-T', 'MKB-10', and 'MKB-9'.
- Opombe:** A section for 'Opombe in zamejitev pritrzane bolezni' with fields for 'Način postar. diag.', 'Ugotovitev', 'Slikovna preiskava', 'Multifokalnost', 'Laterálnost', 'Toronto skupina', 'UCC stadij', and 'pTNM'.

Slika 5: Zasnova Kliničnega registra otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu (KrOt), ki deluje v okviru Registra raka na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL).



### Podatki o bolezni in njeni razširjenosti

Osnovni podatki o bolezni so njena lokacija, histološki tip in narava (benigna, maligna), ki sledijo Mednarodni klasifikaciji bolezni za onkologijo (ICD-O-3) (32). Pri odraslih se rake v skupine primarno razvršča po lokaciji glede na Mednarodno klasifikacijo bolezni (MKB-10) (1), pri otrocih pa ta klasifikacija ni najprimernejša, saj se raki v otroštvu zelo razlikujejo od rakov v odrasli dobi, še zlasti po mestih nastanka, histoloških značilnostih in kliničnem poteku bolezni. Če pri odraslih okoli 80 % rakov nastane v dihalih, prebavilih ali spolnih organih, pri otrocih na teh mestih vznikne manj kot 5 % rakavih bolezni (33). Številni tumorji v otroštvu imajo histološke značilnosti, ki spominjajo na zarodkova tkiva v različnih fazah razvoja, zaradi česar jih označujejo kot »embrionalne« rake, ki nastanejo zaradi napak med dozorevanjem in rastjo organov (34). Pravilno razvrščanje otroških rakov v skupine mora zato slediti Mednarodni klasifikaciji otroških rakov (ICCC), ki se bolj naslanja na histološke značilnosti kot na lokacijo v telesu (35). V KrOt smo pripravili samodejno logiko za razvrščanje rakov po ICCC in bomo lahko tako najustrezneje prikazovali porazdelitev rakov (primer prekidiranja za levkemije je v tabeli I).

Glede razširjenosti bolezni ob postavitvi diagnoze se v Registru raka običajno zbirajo podatki po mednarodni klasifikaciji TNM, ki opisuje lokalno razširjenost tumorja, prizadetost področnih bezgavk in prisotnost oddaljenih zasevkov (36). Vendar tudi ta za otroške rake ni najprimernejša, zato smo začeli rake v otroštvu in mladostništvu razvrščati po t. i. Toronto stadiju, katerega uporabo priporočajo ugledni strokovnjaki s tega področja in ki vključuje izbrane skupine rakov, za katere se je mednarodna stroka poenotila, kako stadij (anatomska razširjenost bolezni) določimo in da je le-ta tudi pomemben za registrsko spremljanje izida bolezni (37).

V KrOt dodatno zbiramo podatke o opravljenih slikovnih in drugih preiskavah pri ocenjevanju razširjenosti bolezni ter natančen popis lokacije prizadetih bezgavk in organov. S tem bo omogočeno spremljanje kakovosti diagnostične obravnave v Sloveniji.

### Podatki o zdravljenju

Register raka zbira le osnovne mejnike prvega zdravljenja ter podatke o tem, ali je posameznik prejel posamezno modaliteto zdravljenja: sistemska terapija, obsevanje, kirurgija (da/ne, datum začetka zdravljenja ter samo v nekaterih primerih tudi vrsta), KrOt pa zbira zelo podrobne podatke o posameznih zdravljenjih, ki jih otroci prejmejo (datum začetka in trajanje zdravljenja, posamezna zdravila, kumulativna doza na m<sup>2</sup> telesne površine, zaznani neželeni učinki ipd.). Beležimo tudi morebitne druge vrste zdravljenja, kot so genetsko zdravljenje, posegi za ohranjanje rodnosti in presaditev krvotvornih matičnih celic skupaj z zdravili, ki so predpisana pred presaditvijo, ter morebitnimi zapleti, predvsem v primeru pojava bolezni presadka proti gostitelju. Pri obsevanju beležimo, kateri deli telesa so bili obsevani, kakšno celokupno dozo so prejeli, iz obsevalnih načrtov pa bomo v kratkem za zbolele od leta 2019 naprej zabeležili še, s kakšno dozo so bili obsevani vitalni organi (srce, pljuča, prebavila itd.). Poleg vrste operacije zabeležimo tudi ugotovitve patologa pri pregledu odvzetega vzorca tkiva.

### Podatki o ponovitvi bolezni

V Registru raka se ponovitve bolezni ne registrirajo, gre pa za izjemno pomemben podatek za ocenjevanje izidov bolezni in njenega zdravljenja. Najbolj uveljavljen kazalec izida bolezni, ki se izračuna na podlagi podatkov registrov raka, je populacijsko preživetje bolnikov, vendar je to le končni izid bolezni, medtem ko

Tabela 1: Primer prekodiranja iz Mednarodne klasifikacije bolezni za onkologijo (ICD-O-3) v Mednarodno klasifikacijo otroških rakov (ICCC) za skupino levkemij.

Naziv za ICCC skupino (I.), osnovno klasifikacija (a) in razširjena klasifikacija (a.1)	ICD-O-3 topografija	ICD-O-3 morfologija	ICD-O-3 malignost
<b>I. Leukemias, myeloproliferative diseases, and myelodysplastic diseases</b>			
<b>(a) Lymphoid leukemias</b>			
(a.1) Precursor cell leukemias	C000-C809 C420-C421, C424	9835-9836 9811-9818, 9837	3 3
(a.2) Mature B-cell leukemias	C000-C809 C420-C421, C424	9826, 9832-9833, 9940 9823	3 3
(a.3) Mature T-cell and NK cell leukemias	C000-C809 C420-C421, C424	9831, 9834, 9948 9827	3 3
(a.4) Lymphoid leukemia, not otherwise specified	C000-C809	9820	3
<b>(b) Acute myeloid leukemias</b>	C000-C809	9840, 9861, 9865-9867, 9869-9874, 9891, 9895-9898, 9910-9911, 9920, 9931	3
<b>(c) Chronic myeloproliferative diseases</b>	C000-C809	9863, 9875-9876, 9950, 9960-9964	3
<b>(d) Myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseases</b>	C000-C809	9945-9946, 9975, 9980, 9982-9987, 9989, 9991-9992	3
<b>(e) Unspecified and other specified leukemias</b>	C000-C809	9800-9801, 9805-9809, 9860, 9930, 9965-9967, 9971	3

nam lahko veliko o napovedi izida bolezni povedo tudi drugi izidi, ne samo smrt. Čas do ponovitve in vrsta ponovitve je drugi najpomembnejši kazalec izidov, vendar običajno registri raka ne zbirajo potrebnih podatkov, zato take vrste ocenjevanja učinkovitosti zdravljenja in prognoze bolezni niso na razpolago na populacijski ravni. V KrOt smo zato pričeli s popisovanjem ponovitev bolezni pri otrocih in mladostnikih, kar bo omogočilo natančnejšo sliko bremena bolezni ter izvajanje različnih analiz na ravni populacije. Zdravljenje ponovitev bolezni popišemo enako podrobno kot primarno zdravljenje.

#### 4.2. MODUL ZA POZNE POSLEDICE

Z modulom za pozne posledice želimo vzpostaviti nacionalni sistem za sledenje poznih posledic in upamo, da bomo tako izboljšali prepoznavo in razumevanje trenutnih pomanjkljivosti pri sledenju. Pozne posledice so v svetu sicer že precej dobro raziskane v okviru študij na velikih skupinah otrok in mladostnikov (5), vendar je malo znanega o tem, kako breme poznih posledic spremljati na ravni celotne države, poleg tega pa je lahko breme med državami zelo različno in bi bile zanimive mednarodne primerjave. Drugi cilj je bil zasnovati modul tako, da bo koristen za uporabo osebju Enote za pozne posledice, ki obravnava osebe, ki so preživele raka v otroštvu in mladostništvu. Lečeči onkologi v Enoti bodo imeli vpogled v vse pretekle podatke o določenem bolniku že med obravnavo, hkrati pa bo omogočeno sistematično beleženje novih ugotovitev, sproti ob obravnavi ali za nazaj. Sestavljen je iz treh sklopov.

##### Podatki o obiskih v Enoti za ugotavljanje poznih posledic raka

Omogočili smo možnost brezpapirnega beleženja vseh ambulantnih obiskov bolnikov s podatki o datumu obiska, vrsti in opisu

obiska ter opravljenih preiskavah (tako na OIL kot iz napotitev drugim). Ker se določene preiskave opravljajo v rednih intervalih (npr. pri ogroženih kolonoskopija vsakih pet let, mamografija/magnetna resonanca dojk vsako leto ipd.), bodo imeli zdravniki pregled nad opravljenimi in predvidenimi preiskavami, hkrati pa bo omogočena analiza ustreznosti in pravočasnosti preiskav.

##### Podatki izpolnjenih vprašalnikov

Poseben sklop je namenjen elektronskemu beleženju določenih podatkov iz vprašalnikov, ki jih bolniki navadno prejmejo ob prvem obisku Enote za pozne posledice, kot so doživljanje prvega zdravljenja, izobrazba in zaposlitev, zakonski stan, interesi, razvade (npr. kajenje), družinska anamneza ter razvojna in reprodukcijska anamneza (rast, puberteta, menstruacija pri ženskah, rojstva otrok) in podobno. S tem bo imel lečeči onkolog iz Enote takoj ob pregledu na vpogled te podatke, če bi jih potreboval, saj je iskanje papirnatih vprašalnikov zamudno. Določene sklope vprašalnikov, kjer je to smiselno (npr. podatki o kajenju), bo lahko onkolog sedaj tudi sproti posodabljal, kar pri papirnatih obliki ni bilo možno.

##### Podatki o ugotovljenih poznih posledicah

V tem sklopu ločeno beležimo pojav (in čas do pojava) drugih novih rakov, somatskih posledic, psiholoških posledic in smrti zaradi poznih posledic. Skupaj z onkologi smo najprej oblikovali novo razvrščanje somatskih in psiholoških poznih posledic na način, ki poenostavi mednarodne primerjave, saj zaenkrat ni na razpolago uveljavljene mednarodne klasifikacije poznih posledic zdravljenja raka. Večina raziskovalcev uporablja svoje klasifikacije, ki navadno sledijo mednarodni klasifikaciji stranskih učinkov (CTCAE) (38), vendar so potrebne precejšnje prilagoditve, saj



ta ni najustreznejša za beleženje poznih posledic. Pri razvoju lastnega razvrščanja smo se zgledovali po klasifikacijah, ki so jih pri svojem delu uporabili vidni strokovnjaki s tega področja (39,40), vključujejo pa razvrstitev posameznih posledic po njihovi teži: ali so blage, zmerne, hude, življenjsko ogrožajoče oziroma so povzročile smrt. Registracija se lahko izvede prospektivno ali retrospektivno. Iz tako zasnovanega popisa poznih posledic bomo lahko izračunavali kazalnike bremena poznih posledic v populaciji, kot so npr. incidenca, prevalenca in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja, ter spremljali njihove dolgoročne trende in s tem omogočali ocenjevanje prizadevanj za zmanjševanje škodljivosti zdravljenja.

Modul za pozne posledice je trenutno v fazi testiranja uporabniške prijaznosti. V pripravi je še informacijska rešitev za samodejni izpis povzetka zdravljenja iz KrOt (tako imenovani potni list za preživele, namenjen tako onkologom kot bolnikom, če se preselijo v tujino in potrebujejo te podatke zaradi spremljanja) in priporočenih preiskav v okviru sledenja poznih posledic ter s tem določenemu bolniku prilagojen načrt spremljanja. Pripravili bomo algoritem, ki bo na podlagi vhodnih podatkov KrOt o vrsti bolezni, starosti ob diagnozi, prejetem zdravljenju (vrsta in doze zdravil, obsevanje) in drugih pomembnih značilnostih izpisal priporočen načrt za zgodnje odkrivanje poznih posledic ter bo lahko v oporo zdravnikom pri odločanju o potrebnih napotitvah na preiskave tudi v primeru selitve v tujino.

## 5. ZAKLJUČEK

KrOt izpolnjuje poslanstvo Registra raka in sledi ciljem DPOR o izboljšanju podatkov o zbolelih z rakom z namenom izboljšanja kakovosti njihovega življenja. Želimo si, da bi KrOt čimprej zaživel v polnem obsegu in se s povratnimi informacijami uporabnikov izpopolnjeval ter prispeval k večji varnosti in kakovosti obravnave otrok in mladostnikov z rakom ter odraslih, ki so preboleli raka v otroštvu. Kakovostni podatki bodo spodbujali raziskovalce, ki bi želeli podatke uporabiti za namen poglobljanja znanja o rakah te skupine ter njihovih posledicah, nenazadnje pa stremimo tudi k boljši informiranosti odločevalcev, ki lahko podatke uporabijo za usmerjanje razvoja na področju obvladovanja raka v otroštvu in mladostništvu.

## LITERATURA

1. Moravec Berger D, ur. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene: MKB-10. 10. revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 1995.
2. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak [spletna stran na internetu]. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 31. 3. 2022 s spletne strani: <http://www.slora.si/>.
3. Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M, Lacour B, Kaatsch P, Piñeros M, et al. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991–2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2018 Sep 1;19(9):1159–69.
4. Greaves M. The 'delayed infection' (aka 'hygiene') hypothesis for childhood leukaemia. Rook GAW, editor. *The Hygiene Hypothesis and Darwinian Medicine*. 2009 Dec 17;239–55.
5. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ(R)): Health Professional Version. In Bethesda (MD); 2020.
6. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;355(15):1572–82.
7. Choi DK, Helenowski I, Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: Perspectives and review of the literature. *International Journal of Cancer*. 2014 Oct 15;135(8):1764–73.
8. Mader L, Michel G, Roser K. Unemployment Following Childhood Cancer. *Deutsches Arzteblatt international*. 2017 Nov 24;114(47):805–12.
9. Boman KK, Lindblad F, Hjern A. Long-term outcomes of childhood cancer survivors in Sweden: A population-based study of education, employment, and income. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1385–91.
10. Font-Gonzalez A, Feijen E (Lieke), Sieswerda E, van Dulmen-den Broeder E, Grootenhuis M, Maurice-Stam H, et al. Social outcomes in adult survivors of childhood cancer compared to the general population: linkage of a cohort with population registers. *Psycho-Oncology*. 2016 Aug 1;25(8):933–41.
11. Kremer LCM, Mulder RL, Oeffinger KC, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(4):543–9.
12. Late Effects of Childhood Cancer task force of Dutch Childhood Oncology group. Guidelines for follow-up in survivors of childhood cancer 5 years after diagnosis. Part 1. 1. Den Haag: DCOG / SKION, 2010.
13. Children's Oncology Group. Long-term follow up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers [e-knjiga]. Version 5.0. Oct 2018. Pridobljeno s spletne strani: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG\\_LTFU\\_Guidelines\\_v5.pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf).
14. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJH, Kremer LCM, Bardi E, Brown MC, Effeny R, et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *European Journal of Cancer*. 2021 Sep 1;154:316–28.



15. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*. 2015 Mar 1;16(3):e123–36.
16. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, et al. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Jul 25;34(28):3440–50.
17. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consort. *The Lancet Oncology*. 2017 Feb 1;18(2):e75–90.
18. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, Simmons JH, Goldfarb M, Peeters RP, et al. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the P. *Cancer Treatment Reviews*. 2018;63:28–39.
19. Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*. 2013 Dec 1;14(13):e621–9.
20. Clemens E, van den Heuvel-Eibrink MM, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, Skinner R, et al. Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCare Consortium. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):e29–41.
21. Freyer DR. Transition of care for young adult survivors of childhood and adolescent cancer: rationale and approaches. *Journal of clinical oncology*. 2010 Nov 10;28(32):4810–8.
22. Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, et al. Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care. *European Journal of Cancer*. 2015;51(10):1203–11.
23. Jereb B. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Medical and pediatric oncology*. 2000;34(4):256–8.
24. Macedoni-Lukšič M, Jereb B, Todorovski L. Long-Term Sequelae in Children Treated for Brain Tumors: Impairments, Disability, and Handicap. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2003 Jan 1;20(2):89–101.
25. Zaletel LZ, Bratanič N, Jereb B. Gonadal Function in Patients Treated for Leukemia in Childhood. *Leukemia & Lymphoma*. 2004 Sep 1;45(9):1797–802.
26. Velensek V, Mazic U, Krzisnik C, Demsar D, Jazbec J, Jereb B. Cardiac damage after treatment of childhood cancer: A long-term follow-up. *BMC Cancer*. 2008;8:1–8.
27. Jazbec J, Ećimović P, Jereb B. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatric Blood and Cancer*. 2004;42(7):574–81.
28. Jereb B, Korenjak R, Kržišnik C, Petričgrabnar G, Zadavec-Zaletel L, Anzic J, et al. Late sequelae in children treated for brain tumors and leukemia. *Acta Oncologica*. 1994;33(2):159–64.
29. Zaletel LZ, Bratanič N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood. *Radiology and oncology*. 2010 Sep;44(3):187–93.
30. Cesen Mazic M, Reulen RC, Jazbec J, Zadavec Zaletel L. Trends in treatment of childhood cancer and subsequent primary neoplasm risk. *Radiol Oncol*. 2022 Aug 14;56(3):380–9.
31. Terceļ M, Zaletel L, Jereb B. Late pulmonary sequelae after treatment of childhood cancer. *Paediatrics Today*. 2014.
32. International classification of diseases for oncology (ICD-O) [e-knjiga]. 3rd ed., 1st revision. ICD-O. Geneva: World Health Organization; 2013. Pridobljeno s spletne strani: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/96612>.
33. Imbach P, Kühne T, Arceci RJ, editors. *Pediatric oncology. A comprehensive guide*. 3rd ed. Cham: Springer; 2014.
34. Little J. *Epidemiology of childhood cancer*. IARC Scientific Publications No. 149 [e-knjiga]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999. Pridobljeno s spletne strani: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Epidemiology-Of-Childhood-Cancer-1999>.
35. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer*. 3rd ed. *Cancer*. 2005 Apr 1;103(7):1457–67.
36. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2017.
37. Gupta S, Aitken JF, Bartels U, Brierley J, Dolendo M, Friedrich P, et al. Paediatric cancer stage in population-based cancer registries: the Toronto consensus principles and guidelines. *The Lancet Oncology*. 2016 Apr 1;17(4):e163–72.
38. Common Terminology Criteria for Adverse Events. (CTCAE) [e-knjiga]. Version 5.0. U.S. department of health and human services, 2017. Pridobljeno s spletne strani: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)
39. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. The Cumulative Burden of Surviving Childhood Cancer: An Initial Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet*. 2017 Dec 9;390(10112):2569–82.
40. Hudson MM, Ehrhardt MJ, Bhakta N, Baassiri M, Eissa H, Chemaitilly W, et al. Approach for Classification and Severity Grading of Long-term and Late-Onset Health Events among Childhood Cancer Survivors in the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2017 Apr 30;26(5):666–74.

© 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/>

# Smernice za zdravljenje bolnikov z rakom požiralnika in ezofagogastričnega stika

Recommendations for the treatment of patients with esophageal cancer and esophagogastric junction

Brecelj Erik<sup>1</sup>, Anderluh Franc<sup>1</sup>, Boc Marko<sup>1</sup>, Gačevski Goran<sup>2</sup>, Gašljevič Gorana<sup>1</sup>, Horvat Samo<sup>2</sup>, Hribernik Nežka<sup>1</sup>, Ignjatović Marija<sup>1</sup>, Jeromen Peressutti Ana<sup>1</sup>, Jeruc Jera<sup>3</sup>, Korošec Peter<sup>1</sup>, Mesti Tanja<sup>1</sup>, Novaković Srdjan<sup>1</sup>, Oblak Irena<sup>1</sup>, Ocvirk Janja<sup>1</sup>, Reberšek Martina<sup>1</sup>, Rotovnik Kozjek Nada<sup>1</sup>, Srpčič Matevž<sup>4</sup>, Šečerov Ermenc Ajra<sup>1</sup>, Štabuc Borut<sup>5</sup>, Velenik Vaneja<sup>1</sup>, Volk Neva<sup>1</sup>, Zadnik Vesna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>3</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: dr. Erik Brecelj, dr. med.

E-mail: ebrecelj@onko-i.si

Poslano / Received: 13.9.2022

Sprejeto / Accepted: 29.9.2022

doi:10.25670/oi2022-013on

## 1. UVOD

Zadnje Smernice za zdravljenje bolnikov z rakom požiralnika in ezofagogastričnega stika (EGS) so bile izdane leta 2016. Nameravali smo jih posodobiti. Kljub ne prav dolgi dobi od takrat je medicina naredila tak napredek, da bi bila posodobitev premalo. Napisati smo morali nove smernice, dodati nekatera nova poglavja, brez katerih so sodobne smernice pomanjkljive. Le s celostnim in sodobnim pristopom lahko bolnikom ponudimo zdravljenje, ki jim omogoča čim boljši rezultat sicer prognozično neugodne bolezni.

## EPIDEMIOLOGIJA

Rak požiralnika sodi tako po incidenci kot po umrljivosti med deset najpogostejših rakov. Dvakrat pogosteje se pojavlja pri moških. Ocenjeno je, da je leta 2020 v svetu za rakom požiralnika zbolelo več kot 400.000 moških in skoraj 200.000 žensk. Število smrti zaradi raka požiralnika je bilo leta 2020 večje od

pol milijona. Incidenca je največja v vzhodni Aziji ter jugo-vzhodni Afriki. V Evropi sta incidenca in umrljivost najvišji na Nizozemskem in Irskem, Slovenija se uvršča v spodnjo polovico evropske lestvice.

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije za rakom požiralnika v Sloveniji povprečno letno zbolijo nekaj manj kot 100 oseb, od tega je 75 moških. Število zbolelih je skozi leta pri obeh spoli stabilno. Leta 2018 so za rakom požiralnika v Sloveniji zboleli 103 ljudje, med njimi 86 moških in 17 žensk. Največ bolnikov zbolijo med 60. in 70. letom starosti. Le dobrih 10 % ima ob ugotovitvi bolezni omejeno na požiralnik, skoraj polovica bolnikov je diagnosticirana z boleznijo, ki je že razširjena v okolna tkiva. Kar 10 % bolnikov ob diagnozi stadij ni bil določen. Pri največ bolnikih rak vznikne v srednji ali spodnji tretjini požiralnika (približno tretjina v vsakem). Večina rakov požiralnika je epiteljskega izvora; druge histološke vrste so redke. Največ (približno dve tretjini) je ploščatoceličnih karcinomov, 20 % je žlezniških karcinomov.

Rak požiralnika je eden od rakov z najslabšo prognozo. Leta 2018 je v Sloveniji zaradi raka požiralnika umrlo 71 moških in 21 žensk. Čisto petletno preživetje bolnikov zbolelih v obdobju 2014-2018 je bilo 10,3 %, bolnic pa 15,2 %, kar je v povprečju za 2,5 % več kot pri bolnikih, ki so zboleli pet let prej, med leti 2009 in 2013. Kot pri vseh rakih tudi pri raku požiralnika velja, da je preživetje odvisno od razširjenosti bolezni ob diagnozi. Skupina bolnikov z omejeno boleznijo dosega blizu 25 % petletno preživetje, medtem ko je pri bolnikih, odkritih v stadiju regionalne razširitve, čisto petletno preživetje okrog 10 %; bolniki, odkriti z razsejano boleznijo, pa petih let praktično ne doživijo. Zadnja mednarodna primerjava preživetij bolnikov z rakom Concord-3 kaže, da je preživetje bolnikov in bolnic z rakom požiralnika povsod po svetu slabo. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov vključenih v raziskavo Concord-3, zbolelih med leti 2010 in 2014, je bilo 8,6 %; najdlje so preživeli bolniki iz Švice, Belgije, Nizozemske in Nemčije, kjer je petletno čisto preživetje že presegljo 20 %.

Raki ezofageogastričnega stika (EGS) se v epidemioloških pregledih vodijo kot del želodčnega raka (kodirani so kot raki želodčne kardie). Mednarodne primerjave bremena raka EGS so zato redke in praviloma ne temeljijo na populacijskih podatkih. V Sloveniji za raki EGS povprečno letno zbolijo 75 oseb, tri četrtine med zbolelimi je moških. Število zbolelih se, nasprotno kot pri raku požiralnika ali pri želodčnem raku v celoti, pri rakih EGS veča. Več kot polovica zbolelih je ob diagnozi stara med 60 in 80 let, pri 85 % je bolezen ob ugotovitvi že razširjena v regionalne bezgavke in/ali oddaljene organe. Bolezen je v 95 % opredeljena kot adenokarcinom.

## ETIOLOGIJA IN PREVENTIVA

Najpomembnejša nevarnostna dejavnika ploščatoceličnega karcinoma požiralnika sta kajenje in uživanje alkohola, kar posledično pomeni tudi večje breme bolezni v socialnoekonomsko prikrajšani populaciji. Dosedanje raziskave niso potrdile povezave z okužbo s humanimi virusi papiloma. Med najpomembnejše nevarnostne dejavnike adenokarcinoma požiralnika pa prištevamo gastroezofagealni refluks, debelost, kajenje in genetsko predispozicijo. Debelost je tudi najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek raka ezofageogastričnega stika. Pri zmanjševanju bremena raka požiralnika in ezofageogastričnega stika je tako najpomembnejša primarna preventiva z omejevanjem kajenja, zmanjševanjem uživanja alkohola ter promocijo ustrezne telesne teže.

## OBRAVNAVA BARRETTOVEGA POŽIRALNIKA

Barrettov požiralnik (BP) nastane zaradi dalj časa trajajočega refluksnega ezofagitisa, ki povzroči metaplazijo ploščatega epitela sluznice požiralnika, vsaj 1 cm nad ezofageogastričnim stikom (EGS). BP najdemo pri 1-2 % splošne populacije in pri pri 10 % bolnikov z dolgo trajajočo gastroezofagealno refluksno boleznijo. Bolniki z BP imajo 0,11 % do 0,38 % tveganje za nastanek adenokarcinoma požiralnika, bolniki z nizko stopnjo displazije 0,6 % in bolniki z visoko stopnjo displazije 6 % tveganje.

### Diagnostika in opredelitev

Diagnoza BP je kombinacija značilne endoskopsko spremenjene sluznice požiralnika in histološko potrjene intestinalne metaplazije. Metaplastična, žametno rdeča sluznica sega v požiralnik vsaj en centimeter nad EGS in ostro preide v normalen, blede rožnat epitelij (slika 1). Patohistološki pregled biopsij potrdi

visokoprizmatški epitelij z intestinalno metaplazijo (čšašice). Izvid endoskopskega pregleda obsega slikovno dokumentacijo, opis BP po Praški klasifikaciji, lokacijo otočkov metaplastične sluznice, opis hiatalne kile, oceno ezofagitisa proksimalno od BP po Losangeleški klasifikaciji, opis morebitnih fokalnih lezij po Pariški klasifikaciji ter število odvzetih biopsij.

Pri endoskopskem pregledu moramo najprej ugotoviti lokacijo EGS. EGS se po definiciji nahaja tik nad začetkom vzdolžnih gub želodčne sluznice, ki se prikažejo ob minimalni insulaciji svetline. Dolžina od EG-stika do mesta, kjer je vidno vtiskanje trebušne prepone, označuje velikost hiatalne kile želodca.

Endoskopsko Barrettov požiralnik opredelimo po Praški klasifikaciji, kjer se opišeta dolžina in obseg metaplastično spremenjene sluznice (slika 2). V diagnostiki je kljub visokoločljivostnim endoskopom še vedno potrebno narediti biopsije po Seattleskem protokolu (kvadrantne biopsije na vsaka 2 cm) (slika 3). Pri bolnikih s suspektnim Barrettovim požiralnikom je potrebno odvzeti vsaj 8 naključnih biopsij za histološko oceno obsega intestinalne metaplazije. Pri bolnikih s kratkim odsekom Barrettove sluznice (1-2 cm), kjer ni možno odvzeti 8 biopsij, je potrebno odvzeti vsaj 4 biopsije na centimeter spremenjene sluznice.

Pri bolnikih s suspektnim Barrettovim požiralnikom, brez histološko potrjene intestinalne metaplazije, ponovimo endoskopski poseg z biopsijami čez eno- do dve leti.

Za zdaj ni dokazov, da bi bili kromoendoskopija ali virtualna kromoendoskopija pomembno boljši diagnostični metodi od običajne endoskopije z visoko resolucijo.

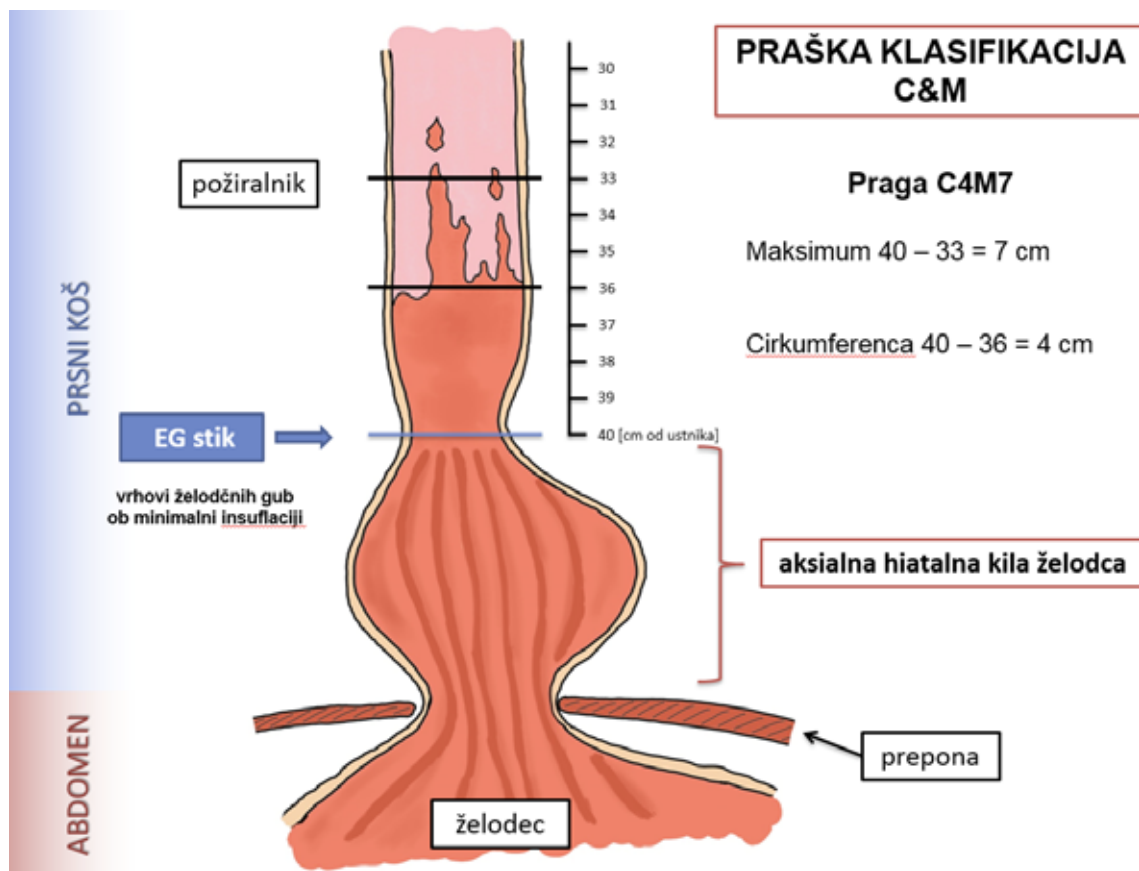
V primeru refluksnega ezofagitisa višje stopnje (Los Angeles B, C ali D), se biopsiranje odsvetuje. V takem primeru optimiziramo protirefluksno zdravljenje z zaviralci protonске črpalke in biopsije izvedemo ob kontrolnem endoskopskem posegu čez 8 do 10 tednov.

Morebitno fokalno lezijo ali sluznično nepravilnost v BP je potrebno endoskopsko odstraniti v celoti.

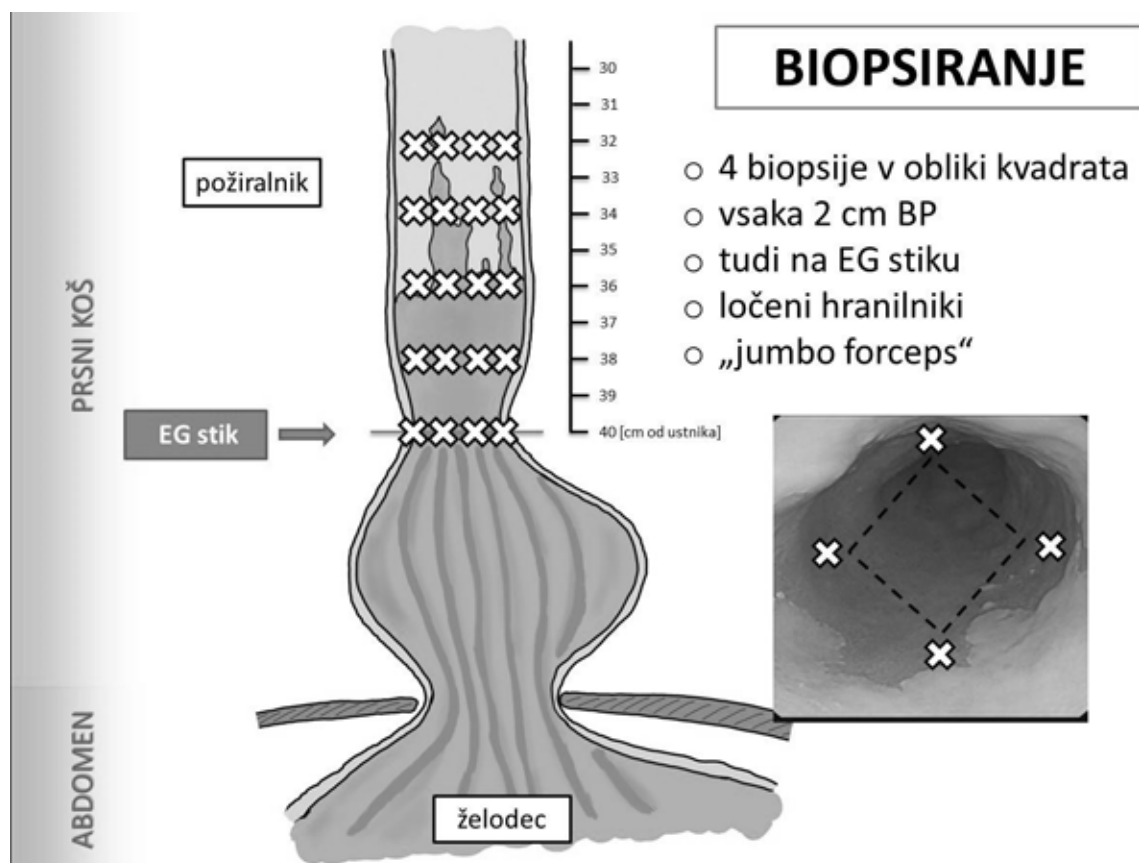
Slika 1. Barrettov požiralnik.



Slika 2. Razdelitev Barrettovega požiralnika po Praški klasifikaciji.



Slika 3. Biopsije po Seattleskem protokolu.





## Presejanje za Barrettov požiralnik

Presejanje za BP se v splošni populaciji ne priporoča.

Presejanje za BP z endoskopsko preiskavo je indicirano pri moških s kroničnim (> 5 let) in/ali pogostimi (tedensko ali več) simptomi gastroezofagealnega refluksa (zgaga, bolečina za prsnico) in dvema ali več dejavniki tveganja za Barrettov požiralnik ali adenokarcinom požiralnika. Dejavniki tveganja so: starost nad 50 let, bela rasa, centralna debelost (obseg pasu > 102 cm ali razmerje med obsegom pasu in bokov nad 0,9), kajenje ali kajenje v preteklosti, družinska obremenitev z Barrettovim požiralnikom ali adenokarcinomom požiralnika (sorodniki prvega kolena).

Glede na pomembno nižje tveganje za adenokarcinom požiralnika pri ženskah s koničnimi simptomi gastroezofagealnega refluksa, se presejanje za BP ne priporoča. Presejanje je indicirano v posameznih primerih, kjer so prisotni multipli dejavniki tveganja za BP ali adenokarcinom požiralnika (starost nad 50 let, centralna debelost: obseg pasu > 88 cm, razmerje med obsegom pasu in bokov > 0,8, aktivno kajenje ali kajenje v preteklosti, družinska obremenjenost z BP ali adenokarcinomom požiralnika (sorodniki prvega kolena).

Pred presejanjem moramo oceniti pričakovano življenjsko dobo bolnika, sposobnost za ponavljajoče se endoskopske posege in sposobnost za terapevtske ukrepe v primeru displazije.

## Sledenje bolnikov z Barrettovim požiralnikom

Pri bolnikih z BP se priporočajo redne endoskopske kontrole z endoskopi visoke ločljivosti in elektronsko kromoendoskopijo. Ob endoskopiji se odvzamejo biopsije 4 kvadrantov v 2 cm intervalih pri bolnikih brez displazije in 1 cm intervalih pri bolnikih s predhodno potrjeno displazijo. V primeru endoskopsko ugotovljenih nodularnih lezij naredimo endoskopsko mukozno resekcijo, ali bolnika napotimo v terciarni center. V primeru refluksnega ezofagitisa naredimo biopsije po optimizaciji antirefluksne terapije, ko je sluznica zaceljena.

Priporočeno je, da histološko diagnozo BP z displazijo katerekoli stopnje potrdi (sopodpiše) patolog usmerjen v področje gastrointestinalne patologije.

Bolniki z BP brez displazije potrebujejo endoskopsko spremljanje na 3-5 let. Pri bolnikih s kratkim segmentom BP (< 3 cm) brez intestinalne metaplazije lahko po kontrolni endoskopiji sledenje prekinemo.

Bolniki s sumom za displazijo potrebujejo ponovno endoskopijo čez 3-6 mesecev po optimizirani antirefluksni terapiji. V primeru displazije nizke stopnje ali displazije, kjer se dva patologa ne moreta odločiti, ali gre za displazijo (nedoločena displazija; angl. indefinite for dysplasia), moramo optimizirati protirefluksno terapijo in ponoviti endoskopski pregled čez 12 mesecev.

Če ob kontrolnem pregledu ponovno ugotovimo displazijo nizke stopnje, bolniku predstavimo možnost endoskopske eradikacije, običajno radiofrekvenčne ablacije, displastične sluznice in ga napotimo na pregled v referenčni center.

Pri bolnikih z ugotovljeno displazijo visoke stopnje ali zgodnjim adenokarcinomom požiralnika svetujemo posredovanje celotne dokumentacije na Klinični oddelek za gastroenterologijo UKC Ljubljana za predstavitev na medkliničnem konziliju za boleznj požiralnika. V takem primeru se vedno odločimo za ponovno endoskopijo s ponovnimi biopsijami oz. z endoskopsko mukozno resekcijo morebitnih fokalnih lezij.

## Zdravljenje bolnikov z Barrettovim požiralnikom

Vsi bolniki z BP potrebujejo zdravljenje z zaviralci protonske črpalke v standardnem odmerku enkrat dnevno. Rutinsko odmerjane dvakrat dnevno se ne priporoča, razen v primeru slabo nadzorovanih simptomov refluksa ali vztrajajočega refluksnega ezofagitisa.

Rutinska uporaba aspirina, statinov ali drugih kemopreventivov za preenco neoplastičnih sprememb pri bolnikih z BP se ne priporoča.

Pri bolnikih, kjer ob ponovnem kontrolnem pregledu potrdimo displazijo nizke stopnje, se priporoča endoskopska eradikacija Barrettove sluznice. Običajno uporabljamo endoskopsko radiofrekvenčna ablacija celotnega BP. Po endoskopski eradikacije naredimo prvo endoskopsko preiskavo po 6 mesecih, nato pa enkrat letno.

Pri bolnikih s potrjeno displazijo visoke stopnje z ali brez nodularnih lezij se naredi endoskopska mukozna resekcija, redkeje endoskopska submukozna disekcija.

Na podlagi histološke analize odstranjenega vzorca z EMR izbiramo nadaljnje metode zdravljenja. Pri bolnikih z displazijo visoke stopnje ali intramukoznim karcinomom v vzorcu EMR je potrebna dodatna radiofrekvenčna ablacija celotne neoplastične sluznice.

Rutinska uporaba endoskopskega ultrazvoka (EUZ) ali drugih slikovnih preiskav za zamejitev boleznj pri BP z nodularnimi spremembami pred EMR nima dodatnih prednosti. Zaradi možnosti precenjene ali podcenjene razširjenosti boleznj dodatna slikovna diagnostika pred EMR ni indicirana. Pri bolnikih z znanim tumorskim stadijem T1b, je potrebno narediti EUZ zaradi ocene zasevkov v regionalne bezgavke.

V primeru »en block R0 resekcije« tumorja T1a (tumor ne sega globlje kot v mišično plast sluznice (lamina muscularis mucosae)), gre za kurativni poseg, indicirana pa je še ablacija preostale displastične sluznice. V primeru tumorja T1b pa je potrebna nadaljnja obravnava bolnika na medkliničnem konziliju. Če gre za bolnika z visokim tveganjem za operacijo, lahko endoskopske »en block R0 resekcije« tumorjev (globina invazije do 500 mikronov v submukozo) z dobrimi prognozičnimi dejavniki (dobro in zmerno diferenciran tumor, brez limfovaskularne invazije), štejejo kot potencialno kurativne (nizko tveganje za zasevke v bezgavke). Vse ostale bolnike pa napotimo na operativni poseg.

Endoskopsko sledenje pri bolnikih po odstranitvi celotne intestinalne metaplazije z displazijo visoke stopnje se priporoča na 3 mesece v prvem letu, na 6 mescev v drugem letu in nato enkrat letno.

**TNM KLASIFIKACIJA**

Pri karcinomih požiralnika in EGS uporabljamo TNM klasifikacijo (8. revizija iz leta 2017), ki je za obe lokalizaciji enaka, se pa podobno kot 7. revizija razlikuje glede na histološki tip karcinoma (ploščatocelični karcinom ali adenokarcinom). V 8. reviziji je poleg kliničnega stadija (cTNM), dodatno vključen še patološki stadij (pTNM) ter patološki stadij po neoadjuvantni terapiji (ypTNM).

**T; primarni tumor:**

Tx primarnega tumorja ni mogoče oceniti

T0 ni znakov primarnega tumorja

Tis karcinom »in situ«/displazija visokega gradusa

T1 tumor vrašča v lamino proprijo, muskularis mukoze ali submukozo

T1a tumor vrašča v lamino proprijo ali muskularis mukoze

T1b tumor vrašča v submukozo

T2 tumor vrašča v muskularis proprio

T3 tumor vrašča v adventicijo

T4 tumor prerašča steno in vrašča v sosednje organe

T4a resektabilni tumor, ki vrašča v plevro, perikard, diafragmo, veno azygos ali peritonej

T4b neresektabilni tumor, ki vrašča v ostale strukture, kot so aorta, vretence ali traheja

**N; področne bezgavke:**

Nx področnih bezgavk ni mogoče oceniti

N0 ni zasevkov v področnih bezgavkah

N1 zasevki v 1-2 področnih bezgavkah

N2 zasevki v 3-6 področnih bezgavkah

N3 zasevki v  $\geq 7$  področnih bezgavkah

**M; oddaljeni zasevki:**

Mx oddaljenih zasevkov ni mogoče oceniti

M0 ni oddaljenih zasevkov

M1 oddaljeni zasevki

**Klinični stadiji (cTNM)**

Ploščatocelični karcinomi		Adenokarcinomi	
Klinični stadij	Klinični TNM	Klinični stadij	Klinični TNM
0	Tis N0	0	Tis N0
I	T1 N0-1	I	T1N0
II	T2 N0-1 T3 N0	IIA	T1N1
		HHB	T2N0
III	T3 N1 T1-3 N2	III	T2N1 T3-4a N0-1
IVA	T4 N0-2 T1-4 N3	IVA	T1-4a N2 T4b N0-2 T1-4 N3
IVB	T1-4 N0-3 M1	IVB	T1-4 N0-3 M1

**Patološki stadiji (pTNM) ploščatoceličnih karcinomov**

Patološki stadij	pT	pN	pM	pGradus	pLokacija
0	Tis	N0	M0	nedoločen	katerakoli
IA	T1a	N0	M0	G1, X	katerakoli
IB	T1b T1 T2	N0 N0 N0	M0 M0 M0	G1, X G2-3 G1	katerakoli katerakoli katerakoli
IIA	T2 T3 T3	N0 N0 N0	M0 M0 M0	G2-3,X G1-3 G1	katerakoli spodnja zgornja/srednja
IIB	T3 T3 T3 T1	N0 N0 N0 N1	M0 M0 M0 M0	G2-3 X G1-3 G1-3	zgornja/srednja katerakoli X katerakoli
IIIA	T1 T2	N2 N1	M0 M0	G1-3 G1-3	katerakoli katerakoli
IIIB	T4a T3 T2-3	N0-1 N1 N2	M0 M0 M0	G1-3 G1-3 G1-3	katerakoli katerakoli katerakoli
IVA	T4a T4b T1-4	N2 N0-2 N3	M0 M0 M0	G1-3 G1-3 G1-3	katerakoli katerakoli katerakoli
IVB	T1-4	N0-3	M1	G1-3	katerakoli

X-nedefinirano

**Patološki stadiji (pTNM) adenokarcinomov**

Patološki stadij	pT	pN	pM	pGradus
0	Tis	N0	M0	nedoločen
IA	T1a	N0	M0	G1, X
IB	T1a T1b	N0 N0	M0 M0	G2 G1-2, X
IC	T1 T2	N0 N0	M0 M0	G3 G1-2
IIA	T2	N0	M0	G3, X
IIB	T1 T3	N1 N0	M0 M0	G1-3 G1-3
IIIA	T1 T2	N2 N1	M0 M0	G1-3 G1-3
IIIB	T4a T3 T2-3	N0-1 N1 N2	M0 M0 M0	G1-3 G1-3 G1-3
IVA	T4a T4b T1-4	N2 N0-2 N3	M0 M0 M0	G1-3 G1-3 G1-3
IVB	T1-4	N0-3	M1	G1-3

X-nedefinirano

**Patološki stadij po neoadjuvantni terapiji (ypTNM)**

ypStadij	ypT	ypN	ypM
I	T0-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T4a T3 T0-3	N0 N1-2 N2	M0 M0 M0
IVA	T4a T4b T1-4	N1-2, X N0-2 N3	M0 M0 M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

X-ndefinirano

**PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKIH Z NOVOODKRITIM RAKOM POŽIRALNIKA IN EGS**

Poleg anamneze in kliničnega pregleda morajo imeti bolniki opravljene naslednje preiskave:

- ocenitev splošnega stanja bolnika po Karnofskem ali po lestvici WHO ter natančno zabeležene pomembne sočasne bolezni in zdravila, ki jih bolnik jemlje (pomembno za odločitev o vrsti zdravljenja);
- endoskopija zgornjih prebavil (ocenitev globine tumorja od zob oziroma odnos do EGS, dolžina tumorja, stopnja obstrukcije, zajetje cirkumference, prisotnost Barrettovega požiralnika) z odvzemom bioptičnih vzorcev za opredelitev patohistološkega tipa in stopnje diferenciacije (gradusa). Nujne so multiple biopsije z odvzemom 4-6 vzorcev;
- za določitev lokoregionalnega obsega bolezni je potrebno opraviti vsaj eno od slikovnih preiskav: endoskopski ultrazvok (EUZ) ali CT prsnega koša in trebuha. (*opomba:* EUZ bolje opredeli stadij T in N kot CT. Napovedna vrednost EUZ je slabša pri opredelitvi mediastinalnih in perigastričnih bezgavk. Z EUZ-vodeno igelno biopsijo lahko potrdimo zasevke v področnih bezgavkah, predvsem če je njihova opredelitev nujna za določitev vrste zdravljenja - pri npr. tumorjih T2);
- bronhoskopija pri vseh tumorjih, ki ležijo nad ali v višini bifurkacije traheje (za izključitev vraščanja v dihalne poti);
- PET-CT v primeru, če s preostalimi preiskavami ni dokazanih oddaljenih zasevkov;
- odvzem krvi za krvne in biokemične preiskave ter določitev ravni tumorskih označevalcev CEA, Ca 72-4 in Ca 19-9 pri adenokarcinomu;
- citološka ali histološka potrditev morebitnih oddaljenih zasevkov po odločitvi multidisciplinarnega konzilija;
- določitev klasifikacije Siewert pri tumorjih EGS (Slika 8): Siewert 1: adenokarcinom distalnega požiralnika s središčem od 1 do 5 cm nad anatomskim EG-prehodom; Siewert 2: pravi adenokarcinom kardije želodca s središčem od 1 cm nad, do 2 cm pod anatomskim EG-prehodom; Siewert 3: adenokarcinom želodca, s središčem od 2 do 5 cm pod anatomskim EG-prehodom, ki zajema EG-prehod in/ali distalni požiralnik;
- pri sumu na metastatsko bolezen, ki je ne moremo potrditi z drugimi preiskavami, prihaja v poštev tudi laparoskopija, (predvsem pri bolnikih s tumorji tipa Siewert 2 in 3);

- opredelitev prehranskega stanja bolnika, zagotovitev ustrezne prehranske poti in po potrebi nudenje ustrezne prehranske podpore;
- pri bolnikih, ki so kandidati za kirurško zdravljenje, je potrebna tudi spirometrija ter EKG in rentgen pljuč.

Vsak bolnik s patohistološko potrjenim rakom požiralnika in EGS mora biti pred pričetkom zdravljenja predstavljen multidisciplinarnemu konziliju, ki za bolnika določi najbolj optimalno zdravljenje. Na multidisciplinarnem konziliju je poleg kirurga, radioterapevta onkologa in internista onkologa zaželeno še sodelovanje gastroenterologa, radiologa, patologa, specialista klinične prehrane in paliativne medicine.

**SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO RESEKTATOV IN EKSCIZATOV KARCINOMA POŽIRALNIKA IN EZOFAGOGASTRIČNEGA STIKA (EGS)**

- Namenjene so za:
  - vzorce ezofagektomije in ezofagogastrektomije
  - ekscizijsko biopsijo vključno z endoskopsko resekcijo in polipektomijo
  - vse epiteljske tumorje požiralnika kot tudi dobro diferencirane nevroendokrine tumorje
  - za epiteljske tumorje ezofagogastričnega stika (EGS), katerih epicenter leži < 2 cm stran od EGS v proksimalnem delu želodca
- Protokola **ne** uporabljamo v primerih, ko gre za:
  - Postopki:
    - endoskopsko biopsijo
    - rekurentni tumor, zasevke ali revizijo iz druge ustanove
    - citološki vzorec
  - Tip tumorja:
    - za epiteljske tumorje EGS, katerih centralni del leži > 2 cm stran od EGS v proksimalnem delu želodca (protokol za želodec);
    - za epiteljske tumorje, katerih centralni del leži < 2 cm stran od EGS v proksimalnem želodcu, vendar tumor ne prerašča EGS (protokol za želodec);
    - limfom (protokol za Hodgkinove in non-Hodgkinove limfome);
    - gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) (protokol GIST);
    - sarkom non-GIST (protokol za mehko tkivne tumorje).



Vsi nujno potrebni podatki morajo biti podani v strukturiranem izvidu.

### KIRURŠKI RESEKTATI

Skrben in natančen (tako makroskopski kot mikroskopski) pregled kirurških resektatov karcinoma požiralnika in EGS je pogoj za kakovosten patološki izvid, ki je osnova za odločitev o nadaljnjem zdravljenju bolnika.

Minimalni podatki, ki jih mora vsebovati kirurgova napotnica (še posebej v primeru neoadjuvantnega zdravljenja), so:

- tip operacije
- lokacija tumorja pri inicialni diagnozi
- preraščanje tumorja preko EGS
- podatek o predhodnih patohistoloških preiskavah (patohistoloških izvidih) in laboratoriju, v katerem so bile opravljene
- predoperativni stadij tumorja
- predoperativna terapija (če jo je bolnik dobil, je nujen podatek o natančni lokaciji tumorja!)
- informacija o vključenosti bolnika v klinično študijo (zaradi upoštevanja posebnih procedur, ki jih narekujejo študije)

### Makroskopska obravnava vzorca

Idealno je fotografirati vzorec v svežem, fiksiranem intaktnem in narezanem stanju (koristno za diskusije na multidisciplinarnih timih, za primerjavo z radiološkimi najdbami kot tudi za kontrolo kakovosti kirurškega dela).

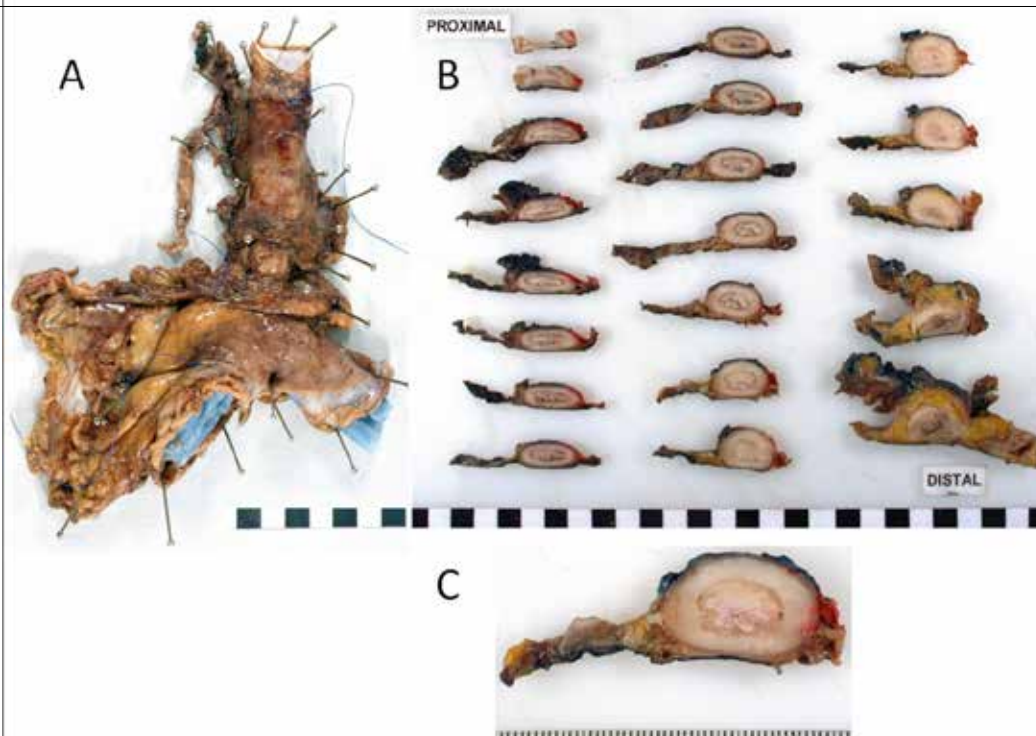
Vzorci resecirane požiralnika se v fiksativu skrčijo in se, če niso pripeti na stiropor, lahko skrajšajo do 1/4 oz. 1/3 svoje dolžine (če so v fiksativu).

Prisotnost plevre v vzorcu je odvisna od tipa operacije. Manjši del plevre je prisoten anteriorno desno pri takoimenovanih Ivor Lewisovih odprtih ezofagektomijah, vendar plevra ni nujno prisotna, če gre za enak, vendar minimalno invaziven poseg. Včasih kirurgi že v operacijski dvorani odstranijo bezgavke od preostalega dela vzorca. V teh primerih ocena statusa radialnega resekcijskega roba in/ali tumorske infiltracije plevre ni možna.

Najboljše je, če se resektat v histološki laboratorij pošlje v nativnem stanju čim prej po operaciji. Če to ni možno (npr. dislociran oddelek za patologijo), je potrebno, da kirurg delno odpre resektat v področju distalnega resekcijskega roba, izprazni vsebino in ga potopi v večjo posodo z zadostno količino formalina. Idealno je, če ga pripne/prišije na podlago (npr. stiropor, pluta), da se v čim večji meri prepreči krčenje in deformacija vzorca (slika 4).

Slika 4: Obravnavanje vzorca ezofagektomije po Ivor Lewisu. (A) Vzorec je bil odprt vzdolž distalnega, želodčnega resekcijskega roba, sam požiralnik je intakten. Vzorec pripnemo na stiropor in fiksiramo do 48 ur. (B) Po fiksaciji in markaciji radialnega resekcijskega roba vzorec narežemo pravokotno na longitudinalno os. Idealno je, če rezine fotografiramo. (C) Rezina s tumorjem.

Vir: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/f8b1ea3d-5529-4f85-984c8d4d8556e0b7/g006-dataset-for-histopathological-reporting-of-oesophageal-and-gastric-carcinoma.pdf>



Proksimalni (ezofagealni) resekcijiski rob je na podlago potrebno pripeti čez celotno debelino stene požiralnika, da se minimizira krčenje mišične plasti, saj v nasprotnem pride do izbočenja sluznice. Fiksacija traja minimalno 24 ur (idealno 48 ur) v zadostni količini formalina. V primeru, da je ustrezno pripet (in v odvisnosti od kirurškega postopka), je dolžina resecirane požiralnika med 10-12 cm (v fiksiranem stanju). Čeprav je vzdolžno odpiranje požiralnika včasih potrebno zaradi odvzema svežega tumorja (raziskovanje, študije) ali za makroskopsko identifikacijo potencialnih displastičnih sprememb v Barretovem požiralniku, je najbolje, da požiralnik fiksiramo v intaktnem stanju. Le-to nam omogoča oceno radialnega resekcijskega roba pri serijskem rezanju ter primerjavo makroskopskih najdb z radiološkimi najdbami.

V primeru, da požiralnik odpremo po longitudinalni osi, lahko barvanje sluznice z Lugolovo jedno raztopino pomaga identificirati manjše lezije – te ostanejo neobarvane, medtem ko se normalnen ploščat epitel obarva. Da olajšamo mikroskopsko in makroskopsko oceno stanja radialnega resekcijskega roba, je potrebno s tušem označiti zunanjo površino resektata. Če bomo požiralnik odprli vzdolžno pred fiksacijo, je pred tem potrebno markirati radialni resekcijiski rob. Če je požiralnik fiksiran neodprt, je markacija mogoča tudi po fiksaciji. V primeru, ko kirurg že sam odstrani bezgavke s preparata resecirane požiralnika, radialnega resekcijskega roba ni možno z gotovostjo analizirati in tudi markacija v tem primeru ni potrebna. Pri beleženju mer vzorca je potrebno navesti, ali je vzorec pripet/nepripet in ali smo ga izmerili pred ali po fiksaciji.

### Vzorčenje

- Minimalni odzvem blokov:
  - proksimalni resekcijiski rob
  - distalni resekcijiski rob
  - tumor – zadostno število blokov (vsaj 4 za vzorce brez neoadjuvantne kemoterapije)
    - mesto najglobljšega preraščanja
    - tumor na mestu najbližjem serozi
    - tumor na mestu najbližjem cirkumferentnem oz. radialnem resekcijiskem robu (če je prisoten)
    - tumor proti proksimalnem in distalnemu resekcijiskemu robu
    - področje perforacije (če je prisotno)
  - vse bezgavke
  - vzorci neprizadetega požiralnika in drugih reseciranih organov/struktur
- Po neoadjuvantni kemoterapiji:
  - potrebno je obilnejše vzorčenje zaradi ocene regresije tumorja;
  - najbolj idealno je vzorčenje celotnega področja regresivnih sprememb z rezidualnim tumorjem oz. celotnega fibrozne-ga nidusa v primeru, ko je prisotna popolna regresija.

Slika 5: (A) Makroskopska obdelava vzorca ezofagektomije po Ivor Lewisu. Radialni resekcijiski rob je bil markiran pred odpiranjem vzorca in fiksacijo. (B) Fiksirani vzorec je bil delno narezan paralelno z longitudinalno osjo, delno pa navpično nanjo.

Vir: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/f8b1ea3d-5529-4f85-984c8d4d8556e0b7/g006-dataset-for-histopathological-reporting-of-oesophageal-and-gastric-carcinoma.pdf>



Obstajata dva načina oz. pristopa vzorčenja. Najbolj razširjen način je serijsko rezanje prečno na vzdolžno os požiralnika. Ta način predvsem omogoča analizo radialnega reseksijskega roba in korelacijo z radiološkimi preiskavami. Kombinirano vzorčenje navpično na vzdolžno os in paralelno z le-to omogoča analizo tumorja v odnosu na ostalo, zdravo sluznico. Ta pristop omogoča tudi analizo zgodnjih neoplastičnih sprememb v Barrettovem požiralniku.

V primeru, ko kirurg odstrani bezgavke, je le-te potrebno vzorčiti glede na njihovo lokacijo (npr. paraezofagealne, junkcijske: spodnje paraezofagealne, parakardialne, ob mali in veliki krivini). Lokacija metastatskih bezgavk ima prognostični pomen. Bolniki s prisotnimi zasevki v bezgavkah nad in pod predpono imajo slabšo prognozo od tistih, ki imajo zasevke v bezgavkah le na eni strani.

### Ključni podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri resektatih karcinoma požiralnika in ezofagogastričnega stika

#### Makroskopski:

- tip operacije in stanje v katerem je resektat bil sprejet (fiksiran/nefiksiran, pripet/ne-pripet);
- dimenzije resektata v mm (dolžina požiralnika, male/velike krivine, reseciranih drugih struktur oz. organov);
- oblika požiralnika;
- lokacija tumorja
  - požiralnik (le požiralnik/infiltrira EGS), želodec
  - epicenter tumorja v odnosu na EGS (če je bila resecirana)
  - oddaljenost epicentra tumorja od EGS
  - najmanjša oddaljenost roba tumorja od proksimalnega in distalnega reseksijskega roba
  - tri dimenzije tumorja oz. tumorskega ležišča
  - tip tumorja po Siewertu.

Kadarkoli je to mogoče, je potrebno določiti lokacijo tumorja v požiralniku (cervikalni, zgornji torakalni, srednji torakalni, spodnji torakalni, abdominalni) in njegov odnos do makroskopsko vidnega EGS. Za karcinome cervikalnega dela požiralnika stadij določamo enako kot za karcinome zgornjega torakalnega dela požiralnika. Za karcinome abdominalnega dela požiralnika se stadij določa na enak način kot za spodnji torakalni požiralnik. Makroskopsko viden EGS pogosto ne ustreza dejanski stičišču ploščatega epitelija požiralnika in kolumnarne sluznice želodca, ker se v distalnih delih resektatov požiralnika zelo pogosto najde želodčna sluznica. Glede na dejstvo, da anatomski delitev požiralnika bazira na drugih anatomskih strukturah in odnosu do njih, je za patologa včasih nemogoče določiti dejanske lokacije tumorja na osnovi makroskopskega pregleda resektata.

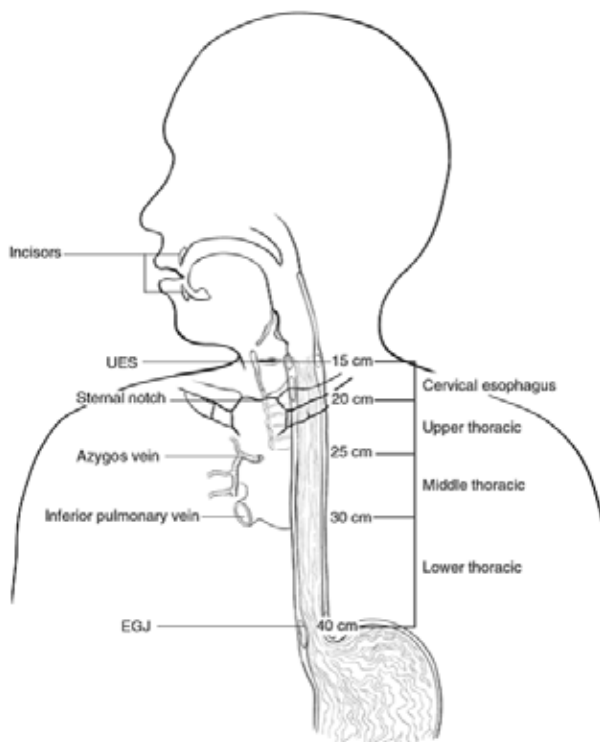
Anatomska razdelitev požiralnika (slika 6):

- cervikalni požiralnik: od hipofarinksa do vhoda v prsni koš (na ravni vdolbine prsnice, približno nivo Th2); 15 do < 20 cm od sekalcev;
- zgornji torakalni požiralnik: od vhoda v prsni koš do izstopišča vene azigos; 20 do < 25 cm od sekalcev;
- srednji torakalni požiralnik: od izstopišča vene azigos do izstopišča spodnje pljučne vene; 25 do < 30 cm od sekalcev;
- spodnji torakalni požiralnik (distalni): od izstopišča spodnje pljučne vene do vhoda v želodec, vključno z abdominalnim delom požiralnika; 30-40 cm od sekalcev.

Zgornji požiralnik je skupni naziv za cervikalni in zgornji torakalni del požiralnika. Srednji požiralnik ustreza srednjemu torakalnemu delu. Spodnji požiralnik ustreza spodnjemu torakalnemu oz. distalnemu delu požiralnika.

Slika 6: Anatomska razdelitev požiralnika.

Vir: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2016): Springer Science+Business Media



Najbolj idealno je, če kirurg poda natančen opis lokacije tumorja.

Za tumorje, ki infiltrirajo EGS, je potrebno poskusiti čim bolj natančno opredeliti mesto vznika tumorja (sliki 7 in 8). EGS se definira kot stičišče tubularnega požiralnika in želodca ne glede na tip epitelijskega tkiva, ki openja požiralnik. Patolog mora zabeležiti največji premer tumorja, oddaljenost epicentra tumorja od EGS in oceniti delež tumorja, ki se nahaja v požiralniku oz. v želodcu.

Siewertova klasifikacija deli karcinome EGS v tri kategorije v odvisnosti od epicentra tumorja:

- Tip I: karcinomi distalnega požiralnika z ali brez infiltracije EGS
- Tip II: pravi karcinomi kardije, ki vzniknejo iz epitelijskega tkiva kardije ali kratkih segmentov intestinalne metaplazije v področju EGS
- Tip III: subkardialni karcinomi želodca, ki infiltrirajo EGS in distalni požiralnik

Pomembno je poudariti, da se lokacija epicentra tumorja lahko spremeni po administraciji neoadjuvantne terapije (zaradi asimetričnega krčenja tumorja). Klasifikacija TNM priporoča, da se klinično določen tip tumorja (požiralnika oz. želodca, tip po Siewertu) ne spreminja po neoadjuvantnem zdravljenju.

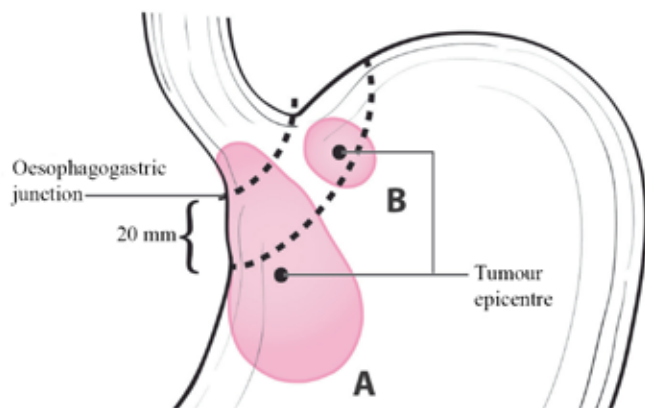
- Velikost (največji premer) tumorja
- Razdalja do proksimalnega in distalnega resekcijskega roba in radialnega kirurškega roba

#### Mikroskopski:

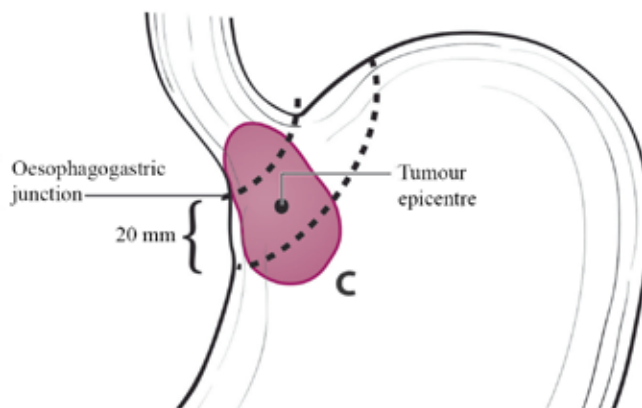
- Histološki tip tumorja
  - Podtipi tumorja po klasifikaciji WHO 2019: adenokarcinom, adenoidnocistični karcinom, mukoepidermoidni karcinom, adenoskvamozni karcinom, ploščatocelični karcinom (bazaloidni, vretenastocelični, verukozni), nediferencirani karcinom, medularni karcinom (»lymphoepithelioma-like«), velikocelični neuroendokrini karcinom, drobnocelični neuroendokrini karcinom, slabo diferencirani neuroendokrini karcinom, mešani ploščatocelični karcinom-neuroendokrini karcinom, mešani adenokarcinom-neuroendokrini karcinom, mešani adenokarcinom-neuroendokrini tumor, dobro diferencirani neuroendokrini tumor G1, dobro diferencirani neuroendokrini tumor G2, dobro diferencirani neuroendokrini tumor G3.
  - Obstoj in situ komponente (displazije visoke stopnje)
- Stopnja diferenciacije tumorja (gradus)
  - Za ploščatocelične karcinome uporabljamo 3-stopenjsko lestvico:
    - Gradus X: gradusa ni možno določiti
    - Gradus 1: dobro diferencirani
    - Gradus 2: zmerno diferencirani
    - Gradus 3: slabo diferencirani
  - Če so znotraj tumorja prisotna področja z različnimi stopnjami diferenciacije, gradus določimo glede na najslabše diferencirani del tumorja ne glede na velikost oz. delež, ki ga to področje v tumorju predstavlja.
  - Potrebno se je izogibati označbi gradusa »nediferencirani«.
  - Adenokarcinome gradiramo po deležu žlez znotraj tumorja:
    - Gradus X: gradusa ni možno določiti
    - Gradus 1: dobro diferencirani (žleze > 95 % tumorja)
    - Gradus 2: zmerno diferencirani (žleze 50-95 % tumorja)
    - Gradus 3: slabo diferencirani (žleze ≤ 49 % tumorja)

Slika 7: A. Tumorje, ki infiltrirajo ezofagogastrični stik (EGS), vendar je njihov epicenter lociran > 2 cm stran od ezofagogastričnega stika v proksimalnem delu želodca, obravnavamo po protokolih za karcinom želodca. B. Tumorje kardije, ki ne infiltrirajo EGS, obravnavamo po protokolih za karcinom želodca. C. Tumorje, ki infiltrirajo EGS in je njihov epicenter < 2 cm stran od EGS, obravnavamo po protokolih za ezofagealne karcinome.

Vir: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2016): Springer Science+Business Media.



A tumour that has its epicentre located >20 mm from oesophagogastric junction (A) or a tumour located within 20 mm of the oesophagogastric junction (B) but does not involve the oesophagogastric junction is classified as stomach cancer.



A tumour that has its epicentre located within 20 mm of oesophagogastric junction and involves the oesophagogastric junction (C) is classified as oesophageal cancer.



- Za potrebe določanja stadija se vse nediferencirane karcinome obravnava kot slabo diferencirane ploščatočelične karcinome. Nevroendokrinih karcinomov (drobnočeličnega in velikoceličnega) ne gradiramo, ker so po definiciji visokomaligni tumorji. Prav tako ne gradiramo mukoe-pidermoidnega in adenoidnocističnega karcinoma.
- Obseg lokalne invazije (pT – po TNM 8; slika 9)

Barretov požiralnik z visoko stopnjo epiteljske displazije v resektatu požiralnika poročamo kot in situ karcinom. Termin karcinom in situ ni uveljavljen za žlezne neoplastične lezije v prebavnem traktu, vendar se še naprej uporablja za potrebe tumorskih registrov. Včasih je pri žleznih lezijah zelo težko z gotovostjo interpretirati invazijo lamine proprije. Muskularis mukoze je v Barretovom požiralniku pogosto podvojena in zadebeljena; potrebna je pozornost, da se infiltracija le-te ne interpretira kot infiltracija muskularisa proprije. Potrebno se je prav tako zavedati, da je količina in organizacija mišičnih viter različna v različnih delih požiralnika (pičla gladkomišična vlakna v cervikalnem požiralniku vs. debelejša, retikularna mreža v distalnem požiralniku).

Limfangiji so prisotni v celotni debelini stene požiralnika, največ jih je v submukozi. Organizirani so v longitudinalnem poteku, kar omogoča limfatično širjenje v pravokotni smeri glede na globino invazije tumorja. Zato so včasih v resektatih prisotne »skip« lezije. Če gre za več diskretnih lezij, se največji premer tumorja izmeri od vrha najbolj proksimalne do konca najbolj distalno ležeče lezije. V tem primeru je potrebno uporabljati pripono »m« (pT(m)NM).

- Pri tumorjih pT1 je potrebno določiti obseg invazije:

pT1a: v lamino proprijo ali muskularis mukoze

pT1b: v submukozo

- tumorji pT2 infiltrirajo muskularis proprijo

- tumorji pT3 preraščajo celotno debelino stene požiralnika

- tumorji pT4 vraščajo v sosednje strukture/organe.

pT4a tumor infiltrira plevro, perikard, veno azigos, diafragma, peritonej

pT4b tumor infiltrira druge sosednje strukture: aorta, vretenca, trahea

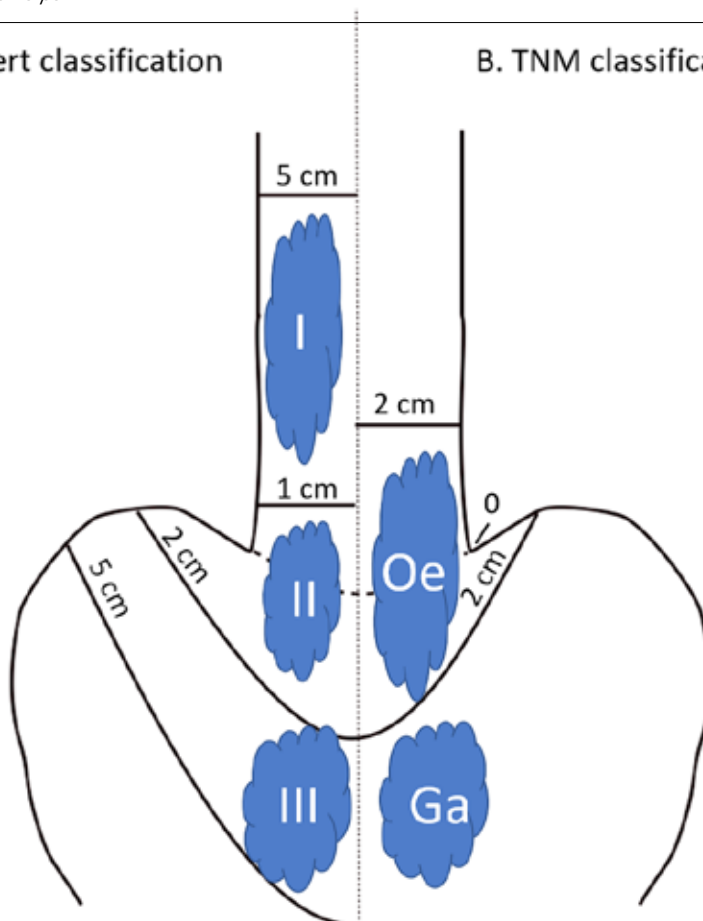
Sosednji organi/strukture so: plevra, perikard, vena azigos, diafragma, peritonej, aorta, vretenca, sapnik in bronhij.

Slika 8: primerjava Siewertove klasifikacije in Klasifikacije TNM 8 za karcinome EGS (A) Siewertova klasifikacija. Tip I (karcinom distalnega požiralnika): epicenter 1-5 cm nad EGS. Tip II (karcinom kardije): epicenter do 1 cm nad in do 2 cm pod EGS. Tip III (subkardialni tumorji): epicenter od 2 do 5 cm pod EGS. (B) Klasifikacija TNM 8: karcinom z epicentrom znotraj 2 cm od EGS z razrašanjem v požiralnik klasificiramo kot karcinom požiralnika. Karcinome z epicentrom > 2 cm distalno od EGS klasificiramo kot karcinome želodca.

Vir: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/f8b1ea3d-5529-4f85-984c8d4d8556e0b7/g006-dataset-for-histopathological-reporting-of-oesophageal-and-gastric-carcinoma.pdf>

### A. Siewert classification

### B. TNM classification 8<sup>th</sup> ed.



- radikalnost posega

Opišemo status proksimalnega, distalnega in radialnega reseksijskega roba (radialni reseksijski rob so mehka tkiva adventicije na mestu najgloblje tumorske infiltracije). Razdaljo med tumorjem in robom natančno izmerimo. Proksimalni in distalni reseksijski rob je mogoče vzorčiti na dva načina: paralelno z robom ali navpično na rob. V področju proksimalnega in distalnega reseksijskega roba je potrebno opisati tudi prisotnost Barretovega požiralnika, ploščatocelične in žlezne displazije. Če robove označujemo s tušem, je v makroskopskem opisu potrebno podati natančno informacijo o tem, s katerim tušem je označen kateri rob.

- Status bezgavk (pN – po TNM 8):

- število histološko verificiranih bezgavk
- število metastatskih bezgavk

V preparatu mediastinalne limfadenektomije je ponavadi vsaj 7 bezgavk. Ni definirane števila izoliranih bezgavk, ki bi bile potrebne za določanje stadija karcinoma požiralnika. Mehka tkiva v okolici požiralnika je potrebno natančno pregledati in zagotoviti vzorčenje čim večjega števila bezgavk. Po neoadjuvantni terapiji so bezgavke lahko zafibrozirane ali atrofične. Otočki acelularnega mucina, ki so lahko prisotni po neoadjuvantnem zdravljenju, ne veljajo za rezidualno bolezen. Imunohistokemično barvanje s širokospektralnim citokeratinom lahko pomaga pri identifikaciji rezidualnih karcinomskih celic v bezgavkah, vendar je potrebna previdnost pri interpretaciji.

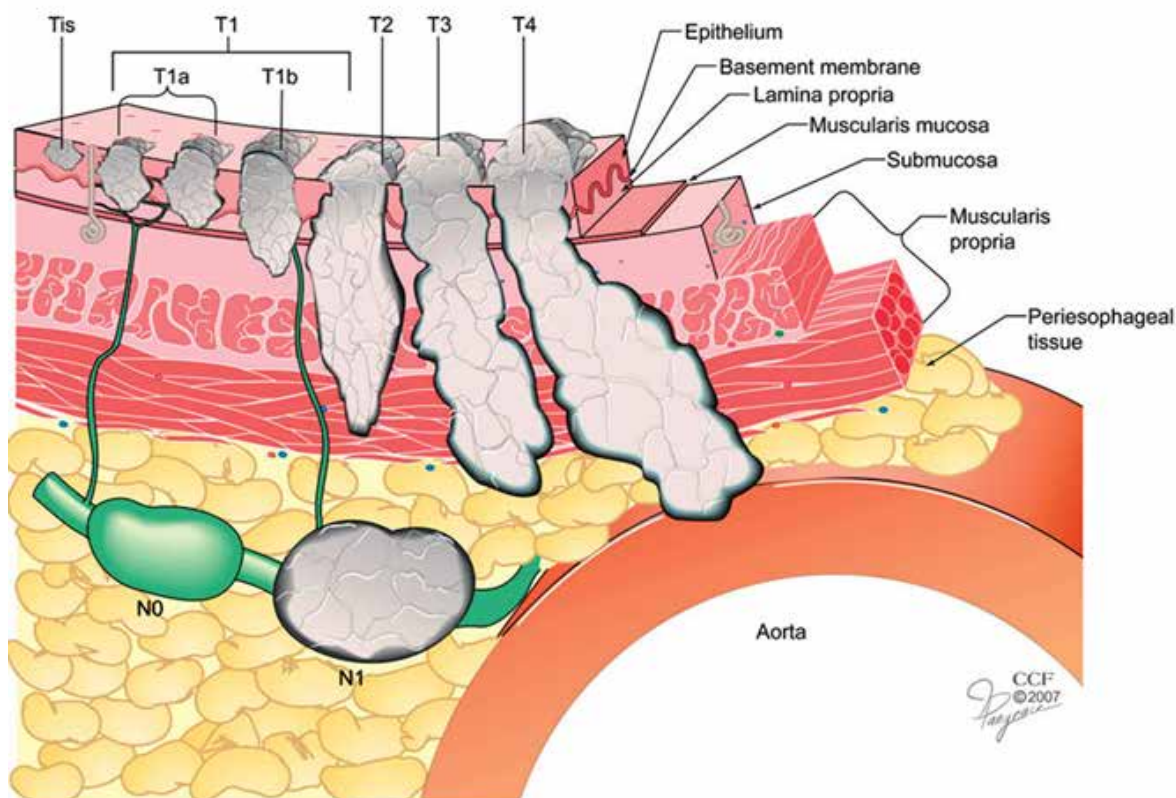
Regionalne bezgavke (slika 10) se nahajajo od periezofagealnih cervikalnih bezgavk vse do celiakalnih bezgavk.

Število infiltriranih bezgavk je neodvisni prognostični dejavnik. Pri bolnikih z ekstranodalno infiltracijo je prognoza še posebej slaba. Pri kategoriji N0 ni zasevkov v bezgavkah. V primeru zasevkov v 1-2 bezgavkah gre za kategorijo N1, v 3-6 bezgavkah za kategorijo N2,  $\geq 7$  bezgavkah za kategorijo N3.

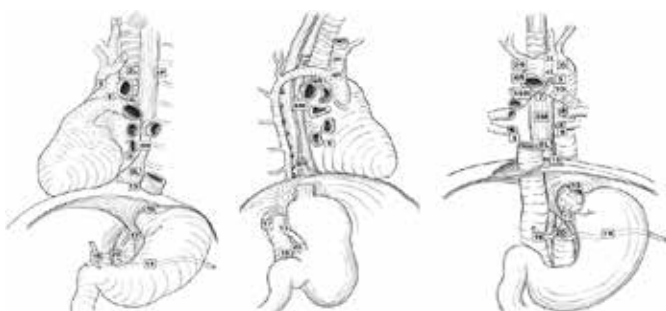
- Limfovaskularna invazija
- Perinevralna invazija
- Ocena regresije tumorja (pri neoadjuvantnem zdravljenju)
  - Potrebno je opisati odgovor tumorja na prejeta kemo- in/ali radioterapijo.
  - Ni priporočil za uporabo kateregakoli od sistemov za oceno regresije po neoadjuvantnem zdravljenju, odločitev je odvisna od dogovora med klinikom in patologom. Lahko uporabljamo npr. petstopenjsko delitev po Mandardu ( $\gg$ tumor regression score $\ll$  TRG). 1: ni rezidualnega karcinoma (TRG 1); 2: redke rezidualne tumorske celice (TRG 2); 3: regresivne spremembe prevladujejo nad rezidualnim karcinomom (TRG 3); 4: rezidualnega karcinoma je več kot regresivnih sprememb (TRG 4); 5: odsotnost regresivnih sprememb (TRG 5).
  - Otočki acelularnega mucina, ki so lahko prisotni po neoadjuvantnem zdravljenju, ne veljajo za rezidualno bolezen.
- Druge spremembe
  - intestinalna metaplazija
  - displazija (nizke in visoke stopnje)
  - druge značilnosti
- Histološko potrjene oddaljene metastaze
- Imunohistokemične in molekularnobiološke lastnosti tumorja, pomembne za načrtovanje zdravljenja in prognoz
- Stadij pTNM (po 8.izdaji UICC)

Slika 9: Obseg lokalne invazije pri karcinomu požiralnika.

Vir: Ishwaran H et al (2009). A novel approach to cancer staging: application to oesophageal cancer. *Biostatistics* 10(4):603-620



Slika 10: (A) Regionalne bezgavke požiralnika.



Slika 10: (B) Regionalne bezgavke požiralnika: legenda.

Vir: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2016) published by Springer Science in Business Media.

1R	Right lower cervical paratracheal lymph nodes
1L	Left lower cervical paratracheal lymph nodes
8sup	Posterior mediastinal lymph nodes
2R	Right and left upper paratracheal nodes (including lymph nodes along the recurrent laryngeal nerve and the cervical paratracheal lymph nodes)
2L + 4L	Left upper paratracheal nodes + Left lower paratracheal lymph nodes
4L	Right lower paratracheal lymph nodes Left lower paratracheal lymph nodes
7	Subcarinal lymph nodes
8M	Middle thoracic paraesophageal lymph nodes
7	Subcarinal lymph nodes
7	Subcarinal lymph nodes
8Lo	Lower thoracic paraesophageal lymph nodes
15	Diaphragmatic lymph nodes
9	Pulmonary ligament lymph nodes
16	Paracardial lymph nodes
16	Paracardial lymph nodes
17	Lymph nodes along the left gastric artery
17	Lymph nodes along the left gastric artery
20	Celiac lymph nodes
18	Lymph nodes along the common hepatic artery
19	Splenic artery lymph nodes
16	Paracardial lymph nodes

**Ključni podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri endoskopskih ekscizatih karcinoma požiralnika in ezofagogastričnega stika**

Endoskopska posega, ki se uporabljata za ekscizijo ugodnih karcinomov, sta endoskopska mukozna resekcija (EMR) in endoskopska submukozna disekcija (ESD).

Endoskopska resekcija (ER) je indicirana pri ugodnem karcinomu požiralnika. Na splošno velja, da se ER uporablja za ekscizijo displazije in začetnega (povrhnjega) mukoznega karcinoma. Kirurško zdravljenje je terapija izbora za karcinome z globoko invazijo submukoze.

EMR se uporablja za lezije v sluznici. Perforacija kot posledica EMR se zgodi pri < 2 % bolnikov.

Pri ESD ekscizijska ploskev poteka v submukozi. Je tehnično bolj zahtevna in je namenjena odstranitvi večjih karcinomov. Komplikacije, kot je npr. perforacija, so bolj pogoste.

Prisotnost limfovaskularne invazije in/ali submukozne invazije in/ali fokusov diferenciacije gradusa 3 (slabo diferenciran tumor) v vzorcu po EMR ali ESD zahteva kirurško resekcijo.

Sedanje tehnologije omogočajo EMR odstranitev lezij velikih do 15 mm. Lezije < 15 mm bodo odstranjene po kosih. Da se izognemo večkratnim intubacijam med endoskopijo, EMR odstranjene tkivne fragmente spustimo v želodec in jih pobereemo na koncu postopka. To onemogoča orientacijo, oceno položaja odvzetih fragmentov oz. natančno analizo lateralnih ekscizijskih robov.

Patolog mora biti seznanjen z makroskopskim videzom lezije. Makroskopski videz lezije ne vpliva na prognozo in obnašanje tumorja, vendar določene makroskopske karakteristike, kot je npr. ulceracija, nakazujejo bolj napredovali karcinom.

Za opis makroskopskega videza se pogosto uporablja Pariška klasifikacija:

- Ni makroskopsko vidne lezije
- Polipoidna
  - 0-Ip (protrudirana, pedunkulirana)
  - 0-Is (protrudirana, sesilna; > 2.5 mm nad nivojem sluznice)
- Nepolipoidna
  - 0-IIa (površinska, privzdignjena < 2.5 mm nad nivojem sluznice)
  - 0-IIb (ravna, »flat«)
  - 0-IIc (površinsko plitva, ugreznjena)
  - 0-III (ulcerirana / vgreznjena)

Intramukozni karcinom je tipična površinska »flat« lezija (Pariška klasifikacija 0-IIa, 0-IIb). Za razliko od njega je submukozni invazivni karcinom ponavadi vgreznjen (Pariška klasifikacija 0-IIc, 0-III) in včasih polipoiden (Pariška klasifikacija 0-I). Pri ploščatoceličnih karcinomi klasifikacija površinske žilne risbe in intrapapilarne kapilarne mreže omogoča oceno globine invazije.



### Priprava vzorca

Glede na dejstvo, da se povrhnji odvzemki EMR v fiksaciji zavijajo in deformirajo, je najbolje, če je vzorec EMR takoj po odvzemu pripet na podlagi (slika 11) ali razpotegnjen in zravnan med dvema gobicama, preden se ga položi v kaseto in fiksira. Ta postopek omogoča bolj relevantno oceno ekscizijskih robov.

### Makroskopski podatki:

- Tip vzorca (polipektomija, EMR, ESD) in lokacija tumorja
- Dimenzije vzorca, morebitna fragmentiranost  
Vzorec je potrebno izmeriti v treh dimenzijah. Če je bil sprejet v več delih, je potrebno v treh dimenzijah izmeriti vsakega od le-teh in ga procesirati posebej. Če je lezija na površini sluznice makroskopsko vidna, je potrebno opisati njen videz kot tudi makroskopsko oddaljenost od ekscizijskih robov. Smer rezanja je potrebno prilagoditi na način, da omogoča analizo spremembe v odnosu na najbližji ekscizijski rob. Če je le možno, je vzorec potrebno fotografirati, rezine pa numerirati; tak pristop omogoča bolj optimalno patološko-endoskopsko korelacijo.

### Mikroskopski podatki:

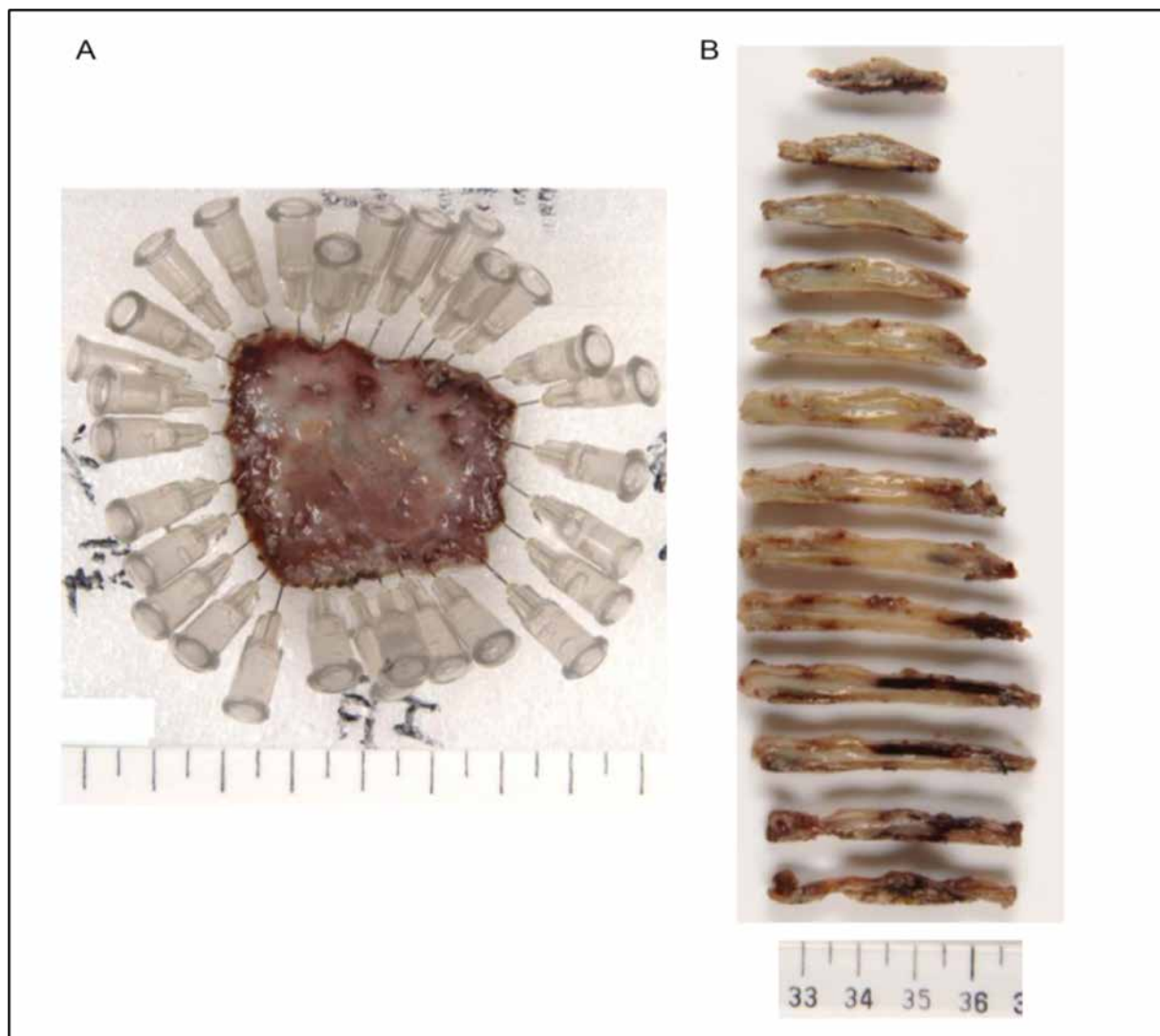
- Histološki tip karcinoma
- Stopnja diferenciacije (gradus) karcinoma
- Globina invazije preko lamine muskularis mukoze v submukozo (v milimetrih)

Povezana je s tveganjem obstoja zasevkov v bezgavkah. Endoskopski ekscizati zajemajo sluznico in del podsluznice. Po TNM8 so karcinomi sluznice (vključno z infiltracijo muskularisa mukoze) klasificirani kot pT1a; tisti, ki infiltrirajo submukozo, kot pT1b. Poleg te obstajajo še drugi subklasifikacijski sistemi, pri katerih se upošteva globina invazije v sluznico (M) oz. podsluznico (SM) – glej naprej.

V vzorcih Barrettovega požiralnika, v katerem je vzniknil adenokarcinom, je ocena globine invazije lahko zelo težavna. Razlog za to je možna prisotnost podvojene muskularis mukoze, ki je prisotna pri do 87.5 % bolnikov. Novonastala, podvojena muskularis mukoze je ponavadi tanjša, pogosto razčesana in manj definirana, kot je to originalna muskularis mukoze. Če ekscizijski rob poteka med dvema muskularisoma mukoze,

Slika 11: (A) Vzorec EMR pripet na pluti. (B) Po fiksaciji je vzorec potrebno narezati na debelino rezine približno 2 mm in vzorčiti v celoti.

Vir: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/f8b1ea3d-5529-4f85-984c8d4d8556e0b7/g006-dataset-for-histopathological-reporting-of-oesophageal-and-gastric-carcinoma.pdf>





je histološko lahko prisoten vtis, da je ekscizijska ploskev v submukozi. Prisotnost/odsotnost večjih, debelejših ostenjenih krvnih žil in submukoznih žlez je lahko v pomoč pri določanju globine ekscizije, še posebej v luči tega, da je globina invazije v submukozi klinično bistveno bolj pomembna od globine invazije v sami sluznici.

Globina invazije v submukozi se deli na tri ravni (podobno kot Kikuchijev sistem ocenjevanja pri kolorektalnem karcinomu) – SM1/SM2/SM3 – in je močno povezan s tveganjem obstoja zasevkov v bezgavkah. Glede na dejstvo, da v EMR in ESD vzorcih ni muskularisa proprije, delitev na tretjine ni možna, zato se za potrebe določanja stadija SM uporablja meritev globine invazije na mestu, kjer je le-ta najgloblja v odnosu na muskularis mukoze. Najbolj pogosto je v uporabi naslednji sistem ocenjevanja: SM1: > 0 do ≤ 500 μm, SM2: > 500 μm do ≤ 1,000 μm, SM3: > 1,000 μm).

Zaradi bolj agresivne narave ploščatoceličnih karcinomov je za kategorijo SM1 »cut-off« pri 200 μm. Lahko se uporabljajo tudi drugi subklasifikacijski sistemi. Japonski avtorji predlagajo naslednjo delitev:

Za adenokarcinome in Barrettov požiralnik z visoko stopnjo displazije (slika 12):

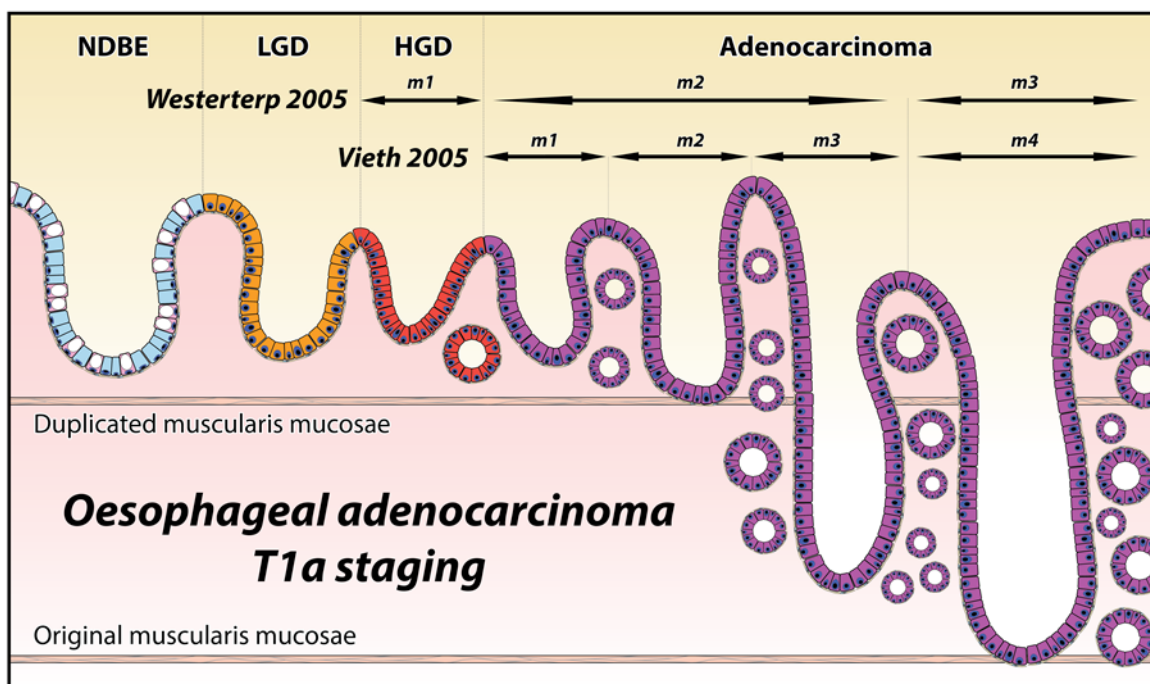
- displazija visoke stopnje (m1) Tis
- invazija v lamino proprijo (m2, T1a)
- invazija v muskularis mukoze (notranja podvojena plast) (m3, T1a)
- invazija v muskularis mukoze (zunanja podvojena plast) (m4, T1a)
- invazija v submukozi (T1b)
- invazija v muskularis proprije (T2)

Za ploščatocelične karcinome in displazijo visoke stopnje (slika 10):

- intramukozni karcinom, omejen na epitelij: T1a-EP
- intramukozni karcinom v lamini propriji: T1a-LPM
- intramukozni karcinom z infiltracijo muskularis mukoze: T1a-MM
- T1b-SM1
- T1b-SM2
- T1b-SM3

Slika 12: Histo-anatomske plasti v požiralniku pri Barrettovem požiralniku in adenokarcinomu (m1-m4).

Vir: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/digestive-tract/carcinoma-of-the-oesophagus>



**Obrazec za sinoptično poročanje patološkega vzorca po endoskopski resekciji karcinoma požiralnika**

Priimek in ime bolnika ..... Datum rojstva .....

Datum operacije..... Napotna ustanova / oddelek ..... Kirurg .....

Naziv laboratorija za patologijo ..... Številka biopsije .....

Datum sprejema vzorca ..... Datum avtorizacije izvida ..... Patolog.....

Neoadjuvantno zdravljenje:  ne  da .....(navedi)  ni podatka**Lokacija tumorja (označi vse prizadete lokacije),****klinični podatek**

- cervikalni (proksimalni) požiralnik
- srednji del požiralnika
- zgornji torakalni
- srednji torakalni
- nespecificirano/nedoločljivo
- distalni del požiralnika (spodnji torakalni)
- ezofagogastrična meja (EGJ)
- proksimalni del želodca (kardija)
- drugo (navedi): .....
- požiralnik, nespecificirano/nedoločljivo

**Klinični stadij**

- navedi: .....
- ni znano

**Vrsta operacije:**

- EMR (endoskopska mukozna resekcija)
- ESD (endoskopska submukozna disekcija)
- drugo (navedi): .....
- nespecificirano/nedoločljivo .....

**Dimenzije ekscizata/ekscizatov**

- ..... cm x ..... cm x ..... cm
- ..... cm x ..... cm x ..... cm
- ..... cm x ..... cm x ..... cm
- ..... cm x ..... cm x ..... cm

**Multicentričnost tumorja**

- eno žarišče
- več žarišč (navedi število)
- .....
- števila žarišč ni možno določiti (razloži)
- .....

*Opomba: če so prisotni multipli, sinhroni tumorji, je potrebno za vsakega posameznega izpolniti sinoptični obrazec za prijavljanje*

**Velikost tumorja**

- največji premer: \_\_\_\_ cm
- dodatne dimenzije: \_\_\_\_ x \_\_\_\_ cm
- velikosti ni možno določiti (razloži):
- .....

**Barrettova sluznica**

- da
- ne

**Histološki tip**

- določitev ni možna
- razlog: .....
- žlezna displazija nizke stopnje
- žlezna displazija visoke stopnje
- ploščatocelična displazija nizke stopnje
- ploščatocelična displazija visoke stopnje
- ploščatocelični karcinom
- običajni
- bazaloidni
- vretenastocelični
- verukozni

- adenokarcinom
  - tubularni
  - papilarni
  - mucinozni
  - slabo kohezivni
    - pečatnocelični
    - nepečatnocelični

- mukoeptidermoidni
- adenoskvamozni
- adenoidnocistični
- karcinom z limfoidno stromo (medularni)
- nediferencirani karcinom

- neuroendokrini karcinom
  - drobnocelični
  - velikocelični
  - nedoločljivo

- mešani ploščatocelični-neuroendokrini karcinom
- mešani adenokarcinom-neuroendokrini karcinom
- mešani adenokarcinom-neuroendokrini tumor
- dobro diferencirani neuroendokrini tumor, G1
- dobro diferencirani neuroendokrini tumor, G2
- dobro diferencirani neuroendokrini tumor, G3
- drugi histološki tip (navedi):

\_\_\_\_\_

- karcinom, tipa ni mogoče določiti
- razlog: \_\_\_\_\_

#### Histološki gradus

- G1: dobro diferencirani
- G2: zmerno diferencirani
- G3: slabo diferencirani, nediferencirani
- GX: gradusa ni možno določiti
- Določitev ni smiselna glede na histološki tip\*

\*ACC,MEC,NET,NEC

#### Tkivne plasti prisotne v vzorcu:

- ni možno določiti
- razlog: \_\_\_\_\_
- sluznica
  - žlezna
  - ploščatocelična
  - mešana

- muskularis mukoze
  - povrhnji
  - globoki
- submukoza
- muskularis proprije

#### Globina invazije

- ni možno določiti
- razlog: \_\_\_\_\_
- ni tumorja
- in situ/displazija visoke stopnje
- invazija v lamino propio
- globina: \_\_\_\_\_
- invazija v muskularis mukoze
- invazija v submukozo
- globina: \_\_\_\_\_
- invazija muskularis proprije

#### Limfovaskularna invazija

- ni prisotna
- prisotna
  - male žile (venule, kapilare, limfangiji)
  - specificiraj: \_\_\_\_\_
  - velike žile (vene)
- sumljiva
- ocena ni možna

#### Perinevralna invazija

- ni prisotna
- prisotna
- sumljiva
- ocena ni možna

#### Robovi

##### Invazivni karcinom

- določitev ni možna
- stranski robovi niso infiltrirani
- oddaljenost od najbližjega stranskega roba: \_\_\_\_\_
- karcinom v stranskem robu
- določi rob, če je le možno: \_\_\_\_\_
- globoki rob ni infiltriran
- oddaljenost od globokega roba: \_\_\_\_\_
- karcinom v globokem robu

**Displazija**

- določitev ni možna
- stranski robovi brez displazije
- oddaljenost od najbližjega stranskega roba:  
-----
- displazija v stranskem robu
- ploščatocelična
  - žlezna
  - nizke stopnje
  - visoke stopnje
- določi rob, če je le možno:  
-----

**Dodatne najdbe:**

- ezofagitis (tip): -----
- gastritis (tip): -----
- drugo (navedi): -----

**Imunohistokemija za MMR proteine:**

- ni bilo testirano
- ni mogoče interpretirati zaradi  
-----
- ni izgube ekspresije MMR proteinov
- izguba ekspresije MLH1/PMS2
- izguba ekspresije MSH2/MSH6
- izguba ekspresije PMS2
- izguba ekspresije MSH6
- drugo -----

**Status Her2:**

- imunohistokemija:
- ni bilo testirano
  - interpretacija ni možna, navedi razlog:  
-----
  - 0
  - 1+
  - 2+
  - 3+
- FISH/ISH
- ni bilo testirano
  - interpretacija ni možna, navedi razlog:  
-----
  - količnik: -----
  - število kopij gena Her2:  
-----

**Imunohistokemično testiranje pan-TRK proteina:**

- ni bilo testirano
- interpretacija ni možna, navedi razlog:  
-----
- negativno
- pozitivno

**EBV status (ISH EBV, EBER)**

- ni bilo testirano
- interpretacija ni možna, navedi razlog:  
-----
- negativna
- pozitivna

**PD-L1 testiranje (klon 22C3):**

- ni bilo testirano
- interpretacija ni možna, navedi razlog:  
-----
- CPS »score«: -----

**Za NET tumorje****Mitotska aktivnost**

- < 2 mitoz/2mm<sup>2</sup>
- 2-20 mitoz/2mm<sup>2</sup>
- Število: -----
- > 20 mitoz/2mm<sup>2</sup>
- Število: -----
- števila ni možno določiti (razlog): -----

*Opomba: število mitoz je potrebno izraziti kot število mitoz na 2mm<sup>2</sup>. Mitoze je potrebno prešteti na vsaj 10mm<sup>2</sup> v področju najbolj izražene mitotske aktivnosti!*

**Ki-67 imunohistokemično barvanje**

- < 3 %
- 3 % do 20 %
- Ki-67: \_\_\_\_%
- > 20 %
- Ki-67: \_\_\_\_%
- ni ga možno določiti (razlaga):  
-----

**Nekroza tumorskega tkiva**

- da
- ne
- odstotek: -----



**Komentar/opomba (npr. pri pošiljanju vzorca na nadaljnja molekularna testiranja):**

-----  
-----  
-----  
-----

**Dodatne preiskave (navedi):**

-----  
-----  
-----  
-----

**Komentarji:**

-----  
-----  
-----  
-----

**Obrazec za sinoptično poročanje patološkega pregleda resektata pri karcinomu požiralnika**

Priimek in ime bolnika ..... Datum rojstva .....

Datum operacije..... Napotna ustanova / oddelek ..... Kirurg .....

Naziv laboratorija za patologijo ..... Številka biopsije .....

Datum sprejema vzorca ..... Datum avtorizacije izvida ..... Patolog.....

Neoadjuvantno zdravljenje:  ne  da .....(navedi)  ni podatka**Vrsta operacije:** farigo-laringo-ezofagektomija ezofagektomija ezofagogastrektomija drugo (navedi): nespecificirano/nedoločljivo**Dimenzije resektata** požiralnik: \_\_\_\_\_ cm želodec

mala krivina: \_\_\_\_\_ cm

velika krivina: \_\_\_\_\_ cm

 druge strukture/organi (navedi in izmeri v cm):**Lokacija tumorja (označi vse prizadete lokacije)** cervikalni (proksimalni) požiralnik srednji del požiralnika

- zgornji torakalni

- srednji torakalni

- nespecificirano/nedoločljivo

 distalni del požiralnika (spodnji torakalni) ezofagogastrična meja (EGJ) proksimalni del želodca (kardija) drugo (navedi): ..... požiralnik, nespecificirano/nedoločljivo**Odnos z EGS:** tumor v celoti leži v požiralniku in ne infiltrira EGS centralni del tumorja leži v distalnem delu požiralnika in tumor infiltrira EGS centralni del tumorja je na EGS centralni del tumorja leži v proksimalnem delu želodca (kardiji) na razdalji < 2 cm od EGS in tumor infiltrira EGS nespecificirano ocena ni možna

Oddaljenost centra tumorja od EGS: \_\_\_\_\_ cm

**Multicentričnost tumorja** eno žarišče več žarišč (navedi število): števila žarišč ni možno določiti (razloži):*Opomba: če so prisotni multipli, sinhroni tumorji, je potrebno za vsakega posameznega izpolniti sinoptični obrazec za prijavljanje***Velikost tumorja** največji premer: \_\_\_\_ cm

dodatne dimenzije: \_\_\_\_ x \_\_\_\_ cm

 velikosti ni možno določiti (razloži):**Histološki tip** ploščatocelični karcinom

- običajni

- bazaloidni

- vretenastocelični

- verukozni

- adenokarcinom
  - tubularni
  - papilarni
  - mucinozni
  - slabo kohezivni
    - pečatnocelični
    - nepečatnocelični
- adenoidnocistični karcinom
- mucoepidermoidni karcinom
- adenoskvamozni
- nediferencirani karcinom
- karcinom z limfoidno stromo (medularni)
- neuroendokrini karcinom
  - drobnocelični
  - velikocelični
  - nedoločljivi
- mešani ploščatocelični-neuroendokrini karcinom
- mešani adenokarcinom-neuroendokrini karcinom
- mešani adenokarcinom-neuroendokrini tumor
- dobro diferencirani neuroendokrini tumor, G1
- dobro diferencirani neuroendokrini tumor, G2
- dobro diferencirani neuroendokrini tumor, G3
- drugi histološki tip (navedi): \_\_\_\_\_
- karcinom, tipa ni mogoče določiti

#### Histološki gradus

- G1: dobro diferencirani
- G2: zmerno diferencirani
- G3: slabo diferencirani, nediferencirani
- GX: gradusa ni možno določiti
- Določitev ni smiselna glede na histološki tip\*

\*ACC,MEC,NET,NEC

#### Globina invazije

- ni tumorja
- in situ/displazija visoke stopnje
- invazija v lamino proprio
- invazija v muskularis mukoze
- invazija submukoze
- invazija muskularis proprije
- invazija adventicije
- invazija sosednjih struktur/organov\*
  - (navedi): \_\_\_\_\_
- globine invazije ni mogoče določiti

\*sosednje strukture so: plevra, perikard, vena azigos, diafragma, peritonej, aorta, vretenca, dihalne poti

#### Robovi

- vsi robovi potekajo v zdravem glede na karcinom, displazijo in intestinalno metaplazijo

analizirani robovi (navedi): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

*Opomba: Robovi vključujejo proksimalni, distalni, radialni, mukozni, globoki in druge*

- oddaljenost invazivnega karcinoma od najbližjega roba (v mm ali cm): \_\_\_ mm ali \_\_\_ cm

navedi kateri je najbližji rob:

\_\_\_\_\_

*Posamezne individualne robove je potrebno opisati, če so infiltrirani s tumorjem ali če ocena ni možna*

- proksimalni rob:
  - ocena ni možna
  - infiltriran z invazivnim karcinomom
  - ni infiltriran z invazivnim karcinomom
  - ni displazije
  - ploščatocelična displazija nizke stopnje
  - ploščatocelična displazija visoke stopnje
  - žlezna displazija nizke stopnje
  - žlezna displazija visoke stopnje
  - intestinalna metaplasija (Barrettov požiralnik) brez displazije

- Distalni rob
  - ocena ni možna
  - infiltriran z invazivnim karcinomom
  - ni infiltriran z invazivnim karcinomom
  - ni displazije
  - ploščatocelična displazija nizke stopnje
  - ploščatocelična displazija visoke stopnje
  - žlezna displazija nizke stopnje
  - žlezna displazija visoke stopnje
  - intestinalna metaplasija (Barrettov požiralnik) brez displazije

- Radialni rob
  - ocena ni možna
  - ni invazivnega karcinoma
  - invazivni karcinom v robu

- Drugi robovi
  - Navedi rob (robove): \_\_\_\_\_
  - ocena ni mogoča
  - ni invazivnega karcinoma
  - invazivni karcinom v robu

**Učinek zdravljenja**

- Ni bilo neoadjuvantnega zdravljenja
- Po neoadjuvantnem zdravljenju
- ni vitalnih karcinomskih celic (kompletni odgovor, »score« 0)
  - posamezne ali manjše skupine vitalnih karcinomskih celic (skoraj kompletni odgovor, »score« 1)
  - rezidualne vitalne karcinomske celice, več kot posamezne ali manjši skupki s prisotnimi evidentnimi regresivnimi spremembami (delni odgovor, »score« 2)
  - obsežen rezidualni tumor brez regresivnih sprememb (odgovor je slab ali ga ni, »score« 3)
  - Ni regresivnih sprememb (»score« 4)
- Ocena ni možna

*Opomba: izbira sistema za oceno odgovora na neoadjuvantno zdravljenje je stvar dogovora med patologi in kliniki. Lahko se uporablja katerikoli od sistemov opisanih v literaturi. Potrebno je navesti sistem ocenjevanja regresije.*

**Limfovaskularna invazija**

- ni prisotna
- prisotna
- sumljiva
- ocena ni možna

**Perinevralna invazija**

- ni prisotna
- prisotna
- sumljiva
- ocena ni možna

**Regionalne bezgavke**

- ni bezgavk za analizo (bezgavke niso bile poslone ali izolirane)
- število metastatskih bezgavk: \_\_\_\_\_
- števila ni mogoče določiti (obrazložitev): \_\_\_\_\_
- število vseh pregledanih bezgavk: \_\_\_\_\_
- števila ni mogoče določiti (obrazložitev): \_\_\_\_\_

**Histološko potrjene oddaljene metastaze:**

- ne
- da \_\_\_\_\_ (lokacija)

**Patološka klasifikacija stadija (pTNM, AJCC 8th Edition)**

- pT\_\_\_\_\_N\_\_\_\_\_M\_\_\_\_\_
- ypT\_\_\_\_\_N\_\_\_\_\_M\_\_\_\_\_

**Za NET ENETS TNM stadij (2007):**

- T\_\_\_\_\_N\_\_\_\_\_M\_\_\_\_\_

**Dodatne patološke najdbe (vse, kar je prisotno)**

- ni
- intestinalna metaplazija (Barrettov požiralnik)
- žlezna displazija nizke stopnje v požiralniku
- žlezna displazija visoke stopnje v požiralniku
- ploščatocelična displazija nizke stopnje
- ploščatocelična displazija visoke stopnje
- žlezna displazija nizke stopnje v želodcu
- žlezna displazija visoke stopnje v želodcu
- ezofagitis (tip): \_\_\_\_\_
- gastritis (tip): \_\_\_\_\_
- drugo (navedi): \_\_\_\_\_

**Imunohistokemija za MMR proteine:**

- ni bilo testirano
- ni mogoče interpretirati zaradi \_\_\_\_\_
- ni izgube ekspresije MMR proteinov
- izguba ekspresije MLH1/PMS2
- izguba ekspresije MSH2/MSH6
- izguba ekspresije PMS2
- izguba ekspresije MSH6
- drugo \_\_\_\_\_

**Status Her2:**

- imunohistokemija:
- ni bilo testirano
  - interpretacija ni možna, navedi razlog: \_\_\_\_\_
  - 0
  - 1+
  - 2+
  - 3+
- FISH/ISH
- ni bilo testirano
  - interpretacija ni možna, navedi razlog: \_\_\_\_\_
  - količnik: \_\_\_\_\_
  - število kopij gena Her2: \_\_\_\_\_



**Imunohistokemično testiranje pan-TRK proteina:**

- ni bilo testirano
- interpretacija ni možna, navedi razlog: \_\_\_\_\_
- negativno
- pozitivno

**EBV status (ISH EBV, EBER)**

- ni bilo testirano
- interpretacija ni možna, navedi razlog: \_\_\_\_\_
- negativna
- pozitivna

**PD-L1 testiranje (klon 22C3):**

- ni testirano
- interpretacija ni možna, navedi razlog: \_\_\_\_\_
- CPS »score«: \_\_\_\_\_

**Za NET tumorje**

**Mitotska aktivnost**

- < 2 mitoz/2mm<sup>2</sup>
- 2-20 mitoz/2mm<sup>2</sup>  
- število: \_\_\_\_\_
- >20 mitoz/2mm<sup>2</sup>  
- število: \_\_\_\_\_
- števila ni možno določiti  
(razlog): \_\_\_\_\_

*Opomba: število mitoz je potrebno izraziti kot število mitoz na 2mm<sup>2</sup>. Mitoze je potrebno prešteti na vsaj 10mm<sup>2</sup> v področju najbolj izražene mitotske aktivnosti!*

**Ki-67 imunohistokemično barvanje**

- < 3 %
- 3 % do 20 %  
- Ki-67: \_\_\_\_%
- > 20 %  
- Ki-67: \_\_\_\_%
- ni ga možno določiti (razlaga): \_\_\_\_\_

*Opomba: Ki 67 je potrebno odčitati v področju najbolj izražene aktivnosti (»hot spot«).*

**Nekroza tumorskega tkiva**

- da
- ne
- odstotek: \_\_\_\_\_

**Komentar/opomba (npr. pri pošiljanju vzorca na nadaljnja molekularna testiranja):**

-----  
 -----  
 -----  
 -----

**Dodatne preiskave (navedi):**

-----  
 -----  
 -----  
 -----

**Komentarji:**

-----  
 -----  
 -----  
 -----

## MOLEKULARNO GENETSKO TESTIRANJE PRI RAKU POŽIRALNIKA IN EZOFAGOGASTRIČNEGA STIKA

Molekularno diagnostični pristop pri raku požiralnika in ezofagogastričnega stika je podoben kot pri raku želodca. Povečano tveganje za nastanek **dednega raka požiralnika in ezofagogastričnega stika** je poročano pri osebah z zarodnimi patogenimi in verjetno patogenimi različicami (PR/VPR) v genu *STK11*, *PTEN*, *RHBDF2*, *BLM/RECQL3*, *FANCD1*, *BRCA2* in *PALB2*. Zato je priporočljivo, da vse bolnike s PR/VPR v prej naštetih genih napotimo na genetsko svetovanje in testiranje. Med družinske oblike raka požiralnika in ezofagogastričnega stika prištevamo tudi sindrom Barrett, kjer obstaja jasna povezava z zbolevanjem družinskih članov (družinska anamneza), vendar zaenkrat ni znan gen, ki je neposredno vpleten v nastanek tega sindroma.

Za dokazovanje zarodnih PR/VPR v naštetih genih so primerne molekularno genetske metode, s katerimi lahko zaznamo različice v različnih delih genov. Največkrat uporabljamo metodo NGS (*angl. next generation sequencing*), neposredno sekvenciranje po Sangerju ali MLPA (metoda hkratnega pomnoževanja od ligacije odvisnih sond; *angl. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). Metoda MLPA omogoča zaznavanje večjih različic (insercij ali delecij) na DNK, ki jih z metodo direktnega sekvenciranja ne zaznamo. Pri določanju zarodnih PR/VPR uporabljamo netumorsko tkivo (najpogosteje kri)

([https://www.onkoi.si/dejavnosti/zdravstvena\\_dejavnost/diagnosticna\\_dejavnost/oddelek\\_za\\_molekularno\\_diagnostiko/dedni\\_raki](https://www.onkoi.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/diagnosticna_dejavnost/oddelek_za_molekularno_diagnostiko/dedni_raki)).

Pri **sporadičnih oblikah raka požiralnika in ezofagogastričnega stika** so znane številne različice v genih, ki so povezani z nastankom in širjenjem raka. Najpogosteje so prisotne PR/VPR v genih *TP53*, *ELMO1*, *CDKN2A* ter pomnožitev gena *KRAS* in *HER2 (ERBB2)*.

Pri napredovalem raku požiralnika in ezofagogastričnega stika je po NCCN smernicah priporočeno v tumorskem tkivu določiti pomnožitev *HER2* za zdravljenje s trastuzumabom v sklopu opredelitve napovednih dejavnikov za zdravljenje s tarčnimi zdravili. Prav tako pride v poštev tudi določitev mikrosatelitske nestabilnosti (MSI) in/ali izražanja PDL1 za zdravljenje z imunoterapijo ter (v zelo redkih primerih) določanje *NTRK* fuzij za zdravljenje z zaviralci TRK (tropomiozin receptorjskih kinaz). Na Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana za določanje molekularno genetskih sprememb v tumorskem tkivu uporabljamo NGS, s katerim lahko zaznamo spremembe v številnih genih. Priporočene metode za določanje pomnožitev *HER2* pa so imunohistokemično barvanje, in situ hibridizacija in NGS.

## SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM POŽIRALNIKA IN EGS BREZ ODDALJENIH ZASEVKOV

Zdravljenje raka požiralnika in EGS je danes praviloma multidisciplinarno in obsega tako lokalno (endoskopska mukozna ali submukozna resekcija, kirurgija, obsevanje) kot tudi sistemsko zdravljenje (kemoterapija). Izjema je rak vratnega dela požiralnika, kjer se praviloma odločamo za definitivno radiokemoterapijo. Odločitev o vrsti zdravljenja mora biti za vsakega bolnika posebej sprejeta na multidisciplinarnem konziliju. Pri vseh bolnikih, predvsem pa pri kandidatih za radikalno zdravljenje (tj. z namenom ozdravitve), je pred pričetkom zdravljenja v primeru težav potrebno zagotoviti ustrezno pot za prehranjevanje (hranilna stoma, nazogastrična sonda, bužiranje) in jim med in po zaključku samega zdravljenja tudi nuditi ustrezno prehransko podporo (prehranski dodatki, korekcija morebitnih elektrolitskih disbalansov, kompletna paranteralna

prehrana ...). Vstavev opornice v predelu zožitve ni primerna za bolnike, predvidene za radikalno zdravljenje, temveč le za paliativno zdravljenje. Bolniki, ki so v slabi splošni kondiciji (splošno stanje po Karnofskem ocenjeno z < 60 % in/ali po WHO lestvici z ≥ 3), niso kandidati za radikalno onkološko zdravljenje, ampak za paliativno in podporno zdravljenje. Pri vseh kadilcih svetujemo prenehanje kajenja.

Pri tumorjih EGS je pomembna opredelitev tumorjev po klasifikaciji Siewert, saj je od nje odvisna vrsta zdravljenja; tumorje tipa Siewert I in II zdravimo kot rak požiralnika, tumorje tipa Siewert III pa praviloma zdravimo po smernicah za zdravljenje raka želodca (glej Smernice OI za zdravljenje bolnikov z adenokarcinomom želodca, leto 2021).

## ENDOSKOPSKO ZDRAVLJENJE DISPLASTIČNIH SPREMEMB IN ZGODNJEGA ADENOKARCINOMA T1A V SPODNJEM POŽIRALNIKU

V primeru displazije nizke stopnje moramo optimizirati protirefluksno zdravljenje in ponoviti endoskopski pregled vsakih 6 mesecev. Po 6 mesecih bolniku z displazijo nizke stopnje predstavimo možnost radiofrekvenčne ablacije displastične sluznice.

Pri bolnikih z displazijo visoke stopnje ali z zgodnjim adenokarcinomom naredimo endoskopsko mukozno ali submukozno resekcijo. V primeru, da je šlo za adenokarcinom T1a in izjemoma pri bolnikih z adenokarcinomom T1b sml z visokim tveganjem za operativni poseg, po endoskopski resekciji naredimo še radiofrekvenčno ablacijo. Praviloma se bolniki, kjer je po endoskopski resekciji ugotovljen stadij T1b ali II, zdravijo operativno [Fitzgerald, 2014; Sever, 2016].

## KIRURGIJA RAKA POŽIRALNIKA IN EGS

Namen radikalnega kirurškega zdravljenja je odstranitev vsega tumorskega tkiva in rekonstrukcija reseciranih organskih sistemov. Za to morata biti izpolnjena dva pogoja: bolezen mora biti radikalno odstranljiva (resektabilna) in bolnik mora biti sposoben za operacijski poseg (operabilen).

Vsakega bolnika, ki je kandidat za radikalno kirurško zdravljenje, morata pred začetkom zdravljenja pregledati kirurg ter anesteziolog, ki to zdravljenje izvajata. Oceniti morata, če je bolnik sposoben za resekcijo. Pri bolnikih, pri katerih s presejalnim vprašalnikom NRS 2002 ugotovimo prehransko ogroženost, je nujen tudi pregled pri strokovnjaku za klinično prehrano in vzporedno spremljanje učinkovitosti prehranskih ukrepov med zdravljenjem.

### Kandidati za kirurško zdravljenje

Radikalno kirurško zdravljenje je mogoče, če je bolezen omejena na prebavno cev (do T3) ali če je mogoče strukture, v katere tumor vrašča, varno in radikalno resecirati (T4a ob vraščanju v plevro, perikard in/ali prepono). Tumorji, ki vraščajo v velike žile, velike dihalne poti, hrbtenico ali bližnje organe (srce, pljuča, jetra, vranica, pankreas) stadija T4b niso radikalno odstranljivi. Pareza povratnega živca je znak inoperabilnosti.

Istočasno mora biti mogoča tudi resekcija vseh bezgavk, za katere je klinično sumljivo, da so prizadete.

Bolniki, pri katerih so zasežene neregionalne bezgavke (supraklavikularne pri tumorjih EG-prehoda, retroperitonealne pri vseh tumorjih) in bolniki z oddaljenimi zasevki (M1), niso kandidati za radikalno kirurško zdravljenje.

Posebna skupina kandidatov za poskus radikalne resekcije so bolniki po primarnem radikalnem zdravljenju s kemoradio-

terapijo. Bolnikom, pri katerih pride do lokalnega recidiva po definitivnem zdravljenju, in bolnikom, ki sprva zaradi različnih vzrokov niso bili kandidati za resekcijo, lahko ponudimo t. i. rešilno ezofagektomijo (angl. salvage esophagectomy). Pogoj je enak kot za primarno kirurško zdravljenje, torej mora biti odstranljiva vsa bolezen. Zaradi predhodnega obsevanja je verjetnost zapletov dosti večja, obsevalnemu polju pa moramo prilagoditi izbiro presadka za rekonstrukcijo prebavne cevi.

### Specifične lokacije karcinomov požiralnika in EGS

#### Tumorji vratnega dela požiralnika

Tumorji vratnega dela požiralnika (do 5 cm od vhoda v požiralnik) so posebna skupina, pri kateri veljajo druga priporočila. Vratni del je najmanj pogosta lokalizacija, tam se bolezen pojavi pri 5 % bolnikov z rakom požiralnika. Večinoma jih zdravimo s kombinirano kemoradioterapijo, ki ima z radikalno resekcijo primerljive dolgoročne izide ob manjši funkcionalni okvari za bolnika [Sakanaka, 2018; Takebayashi, 2017]. V redkih primerih, ko je indicirana resekcija (odsotnost sistemskih zasevkov in zasevkov v bezgavkah izven vratu, motiviran bolnik), pa je potrebna istočasna faringolaringektomija, trajna traheostomija in disekcija vratnih bezgavk. Rekonstrukcija je mogoča s transpozicijo tubuliranega vezanega želodčnega presadka (t. i. gastric pull-up), s prostim presadkom ozkega črevesa ali prostim tubuliranim kožno-mišičnim presadkom.

#### Tumorji torakalnega dela požiralnika in EG-prehoda (Siewert 1 in 2)

Tumorje EG-prehoda (Siewert 1 in 2) zdravimo enako kot tumorje distalnega požiralnika. Napravimo eno od različnih ezofagektomij. Tip resekcije in način rekonstrukcije narekujejo lokacija in velikost tumorja, izkušnje kirurga in posebnosti bolnika. Ker večinoma ne reseciramo vratnega dela požiralnika, so vse ezofagektomije subtotalne. Obenem odstranimo bezgavke okrog požiralnika, v subkarinalnem področju in ob zgornjem delu želodca v enem preparatu (en-bloc).

#### Tumorji EG-prehoda (Siewert 3)

Tumorje Siewert 3 zdravimo po priporočilih in smernicah za rak želodca, čeprav je včasih potrebna tudi resekcija distalnega dela požiralnika, da zagotovimo radikalnost.

#### Način resekcije

Sprejemljivi načini mobilizacije požiralnika so transtorakalna (odprta ali torakoskopska) in transhiatalna. V Sloveniji izvajamo naslednje tipe ezofagektomije:

1. resekcija požiralnika skozi desni plevralni prostor z anastomozo v prsnem košu (Ivor Lewis)
2. resekcija požiralnika skozi desni plevralni prostor z anastomozo na vratu (McKeown)
3. transhiatalna resekcija požiralnika z anastomozo na vratu (Orringer)

Rekonstrukcija je mogoča s transpozicijo tubuliranega vezanega želodčnega presadka (t. i. gastric pull-up), transpozicijo vezanega režnja širokega črevesa (t. i. kolon plastika) ali transpozicijo vezanega režnja ozkega črevesa ob sočasni totalni gastrektomiji (rekonstrukcija Y-Roux).

Metoda izbora za primarno rekonstrukcijo prebavne cevi je

transpozicija tubuliranega želodca.

Vsi resekcijski robovi morajo biti brez tumorja (R0 resekcija). Razen če je tumor makroskopsko očiten in očitno oddaljen od resekcijskega roba, moramo radikalnost intraoperativno potrditi z zmrzlim rezom.

Minimalno invazivna ezofagektomija (MIE), pri kateri torakoskopsko mobiliziramo požiralnik in/ali laparoskopsko pripravimo želodec, je enako onkološko učinkovita kot odprta ezofagektomija. Izvedljiva je tudi po neoadjuvantnem zdravljenju. Bolnikom s slabšo funkcionalno rezervo omogoči krajšo hospitalizacijo, manjšo verjetnost zapletov, ne vpliva pa na perioperativno smrtnost. Ni dokazov, da bi vplivala na dolgoročno preživetje.

#### Limfadenektomija

Vse bezgavke, za katere je klinično sumljivo, da so zasežene s tumorjem, moramo odstraniti. Vpliv števila reseciranih bezgavk na preživetje je vprašljiv. Večje število reseciranih bezgavk izboljša natančnost zamejitve bolezni. Priporočamo najmanj odstanitev mediastinalnih in celiakalnih bezgavk (skupine 1-3) in bezgavk ob mali krivini želodca.

#### Preprečevanje pogostih zapletov

##### Posegi na pilorusu

Trenutno ni prepričljivih dokazov, da bi perioperativni posegi na pilorusu (piloromiotomija, piloroplastika, injiciranje botulinus toksina) zmanjšali verjetnost dolgoročnih zapletov zaradi upočasnjene praznjenja želodca po ezofagektomiji [Arya S. et al., 2015]. Zgodnje zaplete zaradi upočasnjene praznjenja želodca lahko zdravimo z eritromicinom, pozne pa z endoskopsko dilatacijo pilorusa z balonom.

##### Hilotoraks

Hilotoraks po ezofagektomiji je lahko posledica poškodbe glavnega prsnega voda ali manjših pomožnih vodov. Sistematične ligacije prsnega voda med ezofagektomijo ne priporočamo več zaradi negativnega vpliva na dolgoročno preživetje ob nespremenjeni incidenci hilotoraksa. V primeru obsežnega puščanja limfe po ezofagektomiji je indicirana zgodnja revizija. Manjša puščanja lahko zdravimo konzervativno.

##### Varovanje presadka

Metoda izbora za rekonstrukcijo prebavne cevi po resekciji požiralnika je transpozicija tubuliranega želodca. Preživetje presadka je odvisno od primerne prekrvavitve. Posegi na želodcu, ki bi lahko poškodovali veliko krivino ali prekrvavitev, so pred ezofagektomijo kontraindicirani. Vstavev gastrostome (PEG ali transabdominalna) pred predvideno ezofagektomijo ni priporočena, pred totalno gastrektomijo pa ne moti resekcije in je varen način za zagotovitev prebavne poti pred resekcijo želodca.

##### Paliacija disfagije pred resekcijo

Če je med neoadjuvantnim zdravljenjem potrebna izdelava hranilne enterostome, napravimo laparoskopsko jejunostomo. Vstavev endoluminalne opornice zaradi disfagije pred predvideno ezofagektomijo ni priporočena, saj so imeli taki bolniki med neoadjuvantnim zdravljenjem več zapletov in po ezofagektomiji slabše onkološke izide (resekcije R0, preživetje brez bolezni, dolgoročno preživetje).

## PREDOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Namen predoperativnega zdravljenja je zmanjšanje tumorja in prizadetih področnih bezgavk ter omogočiti popolno kirurško odstranitev bolezni s posledično boljšim preživetjem tako zdravljenih bolnikov. Primerno je tudi za bolnike s primarno neresektabilno boleznijo (razen za tiste, kjer tumor vrašča v trahejo, večje žile in srce), saj pri izbranih bolnikih omogoča radikalno resekcijo ostanka bolezni. Predoperativna radiokemoterapija je standardno zdravljenje bolnikov s ploščatoceličnim rakom požiralnika v srednji in spodnji tretjini ter bolnikov z adenokarcinom distalnega požiralnika in GE-prehoda stadijev > T2N0M0 ali T1b-4N+M0. Pri adenokarcinomih zgoraj navedenih stadijev ima predoperativna radiokemoterapija prednost pred perioperativno kemoterapijo. Perioperativna kemoterapija je alternativna možnost zdravljenja pri izbranih bolnikih, ki imajo resektabilno bolezen, vendar obsevanje zavračajo ali iz kakršnegakoli drugega razloga niso kandidati za obsevanje. Pri izbranih bolnikih v stadiju T1b-T2N0M0 (nizko rizični) se dopušča primarno kirurški poseg.

V kolikor sočasna kemoterapija iz kakršnegakoli razloga ni indicirana, se samo za predoperativno obsevanje praviloma ne odločamo. V teh primerih ima prednost operacija. Pri rakah vratnega dela požiralnika oziroma zgornje tretjine požiralnika se zaradi zahtevnosti kirurške rekonstrukcije po resekciji tumorja praviloma odločamo za definitivno radiokemoterapijo brez operacije, čeprav le-ta tudi pri teh bolnikih ni absolutno kontraindicirana (o vrsti zdravljenja odloči multidisciplinarni konzilij na osnovi klinične slike in izvidov opravljenih preiskav).

Po zaključeni predoperativni radiokemoterapiji je operacija z resekcijo prizadetega dela požiralnika potrebna tudi v primeru morebitne klinične popolne remisije (velja tako za ploščatocelične kot tudi adenokarcinome). V primeru, da bolnik operacijo odkloni ali ta iz kakršnegakoli razloga ni izvedljiva, prihaja v poštev razmislek o možnosti dodatnega specifičnega onkološkega zdravljenja oziroma sledenje in ustrezno podporno zdravljenje.

### Obsevanje

Priporočeno je načrtovanje obsevanja z uporabo intravenoznega kontrasta in s pomočjo PET-CT simulatorja, bolniki pa so praviloma obsevani s tehniko IMRT (intenzivno modulirajoča radioterapija) oz. VMAT (volumetrično modulirana ločna terapija). Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku s fotonimskim snopom energij  $\geq 6\text{MV}$ .

Tumor in znane patološke bezgavke vključimo v tumorski tarčni volumen (GTV). Pri tumorjih požiralnika so v klinični tarčni volumen (CTV) vključeni tumorji s 3 cm varnostnim robom superiorno in inferiorno (pri adenokarcinomih je varnostni rob 5 cm inferiorno) in radialnim robom 1 cm, patološke bezgavke z varnostnim robom 1 cm (ob upoštevanju anatomskih mej) ter področne bezgavke:

- vratni požiralnik: supraklavikularne bezgavke in eventualno še vratne bezgavke;
- zgornja tretjina požiralnika: paraezofagealne, supraklavikularne in mediastinalne bezgavke;
- srednja tretjina požiralnika: paraezofagealne in mediastinalne bezgavke;
- spodnja tretjina: paraezofagealne bezgavke, bezgavke ob mali krivini in celiakalne bezgavke.

Pri tumorjih EGS (Siewert I in II) so v CTV vključeni: primarni tumor z varnostnim robom 5 cm superiorno in inferiorno, patološke bezgavke ter tudi elektivne regije bezgavk, kot so celiakalni trunkus, bezgavke ob mali krivini želodca, splenične in paraezofagealne bezgavke.

Priporočen rob za planirni tarčni volumen (PTV) je od 0,5 do 1 cm.

### Tarčni volumni

1. GTV:

- GTV T – vsa znana bolezen vidna na PET-CT, CT, gastrokopiji, endoskopskem UZ;
- GTV N – patološke bezgavke;

2. CTV:

- CTV = GTV T (+3 cm sup./inf., rad. 1cm), GTV N (+1 cm) in področne bezgavčne regije (pri adenokarcinomih je lahko inf. rob 5 cm);

3. PTV:

- PTV ustvarimo z avtomatskim robom okoli CTV.

### Fracionacija

Pri predoperativni kemoradioterapiji (velja za vse tumorje požiralnika in EGS), 1 x dnevno, 5 x na teden (od ponedeljka do petka)

- PTV: 25 x 1,8 Gy = 45 Gy

### Dozne omejitve na tarčne volumne in kritične organe

Potrebno je zadostiti postavljenim omejitvam za kritične organe, vendar ne na račun pokritosti tarčnega volumna (izjema je hrbtenjača). Postavljene omejitve za kritične strukture upoštevamo po prioritetni lestvici (natančneje določeni v »Protokolu za IMRT obsevanje karcinoma požiralnika« Sektorja radioterapije Onkološkega inštituta v Ljubljani).

### Sočasna kemoterapija

V sklopu sočasne kemoterapije med obsevanjem (konkomitantna radiokemoterapija) prihajajo v poštev naslednji kemoterapevtski režimi:

- paklitaksel in karboplatin
- kapecitabin in cisplatin
- 5-fluorouracil (5-FU) in cisplatin
- oksaliplatin in fluoropirimidini (5-FU z levkovorinom ali kapecitabin)

Po zaključeni predoperativni radiokemoterapiji morajo biti bolniki operirani v roku 4-8 tednov. V primeru, da bolnik iz kakršnegakoli razloga po predoperativni radiokemoterapiji ni operiran, prihaja v poštev še razmislek o možnosti dodatne radio- in/ali kemoterapije.



## DEFINITIVNA RADIOKEMOTERAPIJA

Pri rakah vratnega dela oziroma zgornje tretjine požiralnika se zaradi zahtevnosti kirurške rekonstrukcije po resekciji tumorja praviloma odločamo za definitivno radiokemoterapijo brez operacije, čeprav le-ta tudi pri teh bolnikih ni absolutno kontraindicirana (o vrsti zdravljenja odloči multidisciplinarni konzilij na osnovi klinične slike). Definitivna radiokemoterapija prihaja v poštev tudi pri bolnikih z raki srednje in spodnje tretjine požiralnika oz. EGS, pri katerih operacija iz kakršnegakoli razloga ni izvedljiva, in tistih, ki jo zavrnejo, čeprav je ta po mnenju konzilija indicirana, ali bolnikih, ki imajo velike tumorje, ki vraščajajo v sosednje organe in so tehnično neresektabilni (tumorji T4b).

### Obsevanje

Priporočeno je načrtovanje obsevanja z uporabo intravenoznega kontrasta in s pomočjo PET-CT simulatorja, bolniki pa so praviloma obsevani s tehniko IMRT ali VMAT s simultano integriranim dodatkom doze (SIB). Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku s fotonskim snopom energij  $\geq 6$  MV. Tvegani organi med obsevanjem so: hrbtenjača, pljuča, srce, želodec izven obsevalnega polja, jetra, ledvice in peritonealna votlina (rizične organe vrišemo glede na lokalizacijo tumorja). Tumor in znane patološke bezgavke so vključeni v GTV.

Pri tumorjih požiralnika so v CTV vključeni: tumor s 3 cm varnostnim robom superiorno in inferiorno (pri adenokarcinomih varnostni rob 5 cm inferiorno) in radialnim robom 1 cm, patološke bezgavke z varnostnim robom 1 cm (ob upoštevanju anatomskih mej) ter področne bezgavke:

- vratni požiralnik: supraklavikularne bezgavke, eventualno še vratne bezgavke;
- zgornja tretjina požiralnika: paraezofagealne, supraklavikularne in mediastinalne bezgavke;
- srednja tretjina požiralnika: paraezofagealne in mediastinalne bezgavke;
- spodnja tretjina: paraezofagealne bezgavke, bezgavke ob mali krivini in celiakalne bezgavke.

Pri tumorjih EGS so v CTV vključeni primarni tumor z varnostnim robom 5 cm superiorno in inferiorno, patološke bezgavke ter tudi elektivne regije bezgavk, kot so celiakalni trunkus, bezgavke ob mali krivini želodca, splenične in paraezofagealne bezgavke.

Priporočen rob za PTV je od 0,5 do 1 cm.

### Tarčni volumni

#### 1. GTV:

- GTV T – vsa znana bolezen vidna na PET-CT, CT, gastroskopiji, endoskopskem UZ;
- GTV N – patološke bezgavke;

#### 2. CTV:

- CTV 1 = GTV T (+3 cm sup./inf., rad. 1cm), GTV N (+1 cm) in področne bezgavčne regije (pri adenokarcinomih lahko inf. rob znaša 5 cm);
- CTV 2 = GTV T (+ 1 cm), GTV N (+1 cm);
- CTV3 = GTV T (+ 1 cm);

#### 3. PTV:

- PTV ustvarimo z avtomatskim robom okoli CTV. PTV 1 se nanaša na CTV 1, PTV 2 na CTV 2 in PTV 3 na CTV 3.

### Frakcionacija

Pri rakah vratnega požiralnika je skupna doza na elektivni volumen 56 Gy v 35 frakcijah (d/f1,6 Gy), skupna doza na prizadete bezgavčne lože je 63 Gy v 35 frakcijah (d/f1,8 Gy), skupna doza na tumor in prizadete bezgavke je 70 Gy (d/f 2,0 Gy) v 35 frakcijah. Bolniki so obsevani 1 x dnevno, 5 x na teden (od ponedeljka do petka).

- **PTV 1:** 35 x 1,6 Gy = 56 Gy
- **PTV 2:** 35 x 1,8 Gy = 63 Gy
- **PTV 3:** 35 x 2,0 Gy = 70 Gy

Pri definitivni radiokemoterapiji ostalih tumorjev požiralnika je skupna doza na PTV 50,4 Gy v 28 frakcijah (d/f 1,8 Gy). Bolniki so obsevani 1 x dnevno, 5 x na teden (od ponedeljka do petka).

- **PTV:** 28 x 1,8Gy = 50,4 Gy

Bolnike s tumorji EGS in PTV obsevamo s TD = 50–50.4 Gy v dnevnikih odmerkih po 1.8–2 Gy. Po zaključeni radiokemoterapiji je potrebna ponovna ocena o možnosti radikalne resekcije in morebitni reševalni operaciji.

### Dozne omejitve na tarčne volumne in kritične organe

Potrebno je zadostiti postavljenim omejitvam za kritične organe, vendar ne na račun pokritosti tarčnega volumna (izjema je hrbtenjača). Postavljene omejitve za kritične strukture upoštevamo po prioritetni lestvici (natančneje določeni v »Protokolu za IMRT obsevanje karcinoma požiralnika« Sektorja radioterapije Onkološkega inštituta v Ljubljani).

### Sočasna kemoterapija

V sklopu sočasne kemoterapije med definitivnim obsevanjem (konkomitantna radiokemoterapija) prihajajo v poštev naslednji kemoterapevtski režimi:

- paklitaksel in karboplatin
- kapecitabin in cisplatin;
- 5-FU in cisplatin;
- oksaliplatin in fluoropirimidini (5-FU z levkovorinom ali kapecitabin);

[Stahl 2013, NCCN Clinical Practice Guidelines, 2022]

### Brahiterapija

Pri starejših bolnikih s kontraindikacijami za operativni poseg in/ali sistemsko zdravljenje prihaja pri tumorjih cTis-2 N0 v poštev tudi razmislek o možnosti brahiterapevtskega obsevanja z radikalno dozo.

## POOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Pri sprejemanju odločitve o eventualnem pooperativnem zdravljenju je potrebno upoštevati prejeto dosedanje zdravljenje, patohistološki izvid, splošno klinično stanje bolnika, sočasna obolenja in pričakovano življenjsko dobo.

### Ploščatocelični karcinom

V primeru radikalne (R0) resekcije po operaciji, ki sledi predoperativni radiokemoterapiji, kjer ni bil dosežen kompletni patološki odgovor, je indicirano enoletno pooperativno imunoterapevtsko zdravljenje z nivolumabom\*. V primeru doseženega kompletnega patohistološkega odgovora (pTON0) in radikalne (R0) resekcije po operaciji brez predoperativne radiokemoterapije, dodatno specifično onkološko zdravljenje ni indicirano (velja za vse stadije T in N).

V primeru neradikalne resekcije (R1/2) prihaja glede na bolnikovo dosedanje zdravljenje, kondicijo, eventualne perioperativne zaplete in pridružene bolezni v poštev razmislek o možnosti kirurške reresekcije, pooperativne radio- in/ali kemoterapije oziroma le paliativnega in podpornega zdravljenja. Odločitev poda multidisciplinarni konzilij za vsakega bolnika posebej.

### Adenokarcinom

V primeru radikalne resekcije (R0) po operaciji, ki sledi predoperativni radiokemoterapiji, kjer ni bil dosežen kompletni patološki odgovor, je indicirano enoletno pooperativno imunoterapevtsko zdravljenje z nivolumabom\*. V primeru doseženega kompletnega patohistološkega odgovora (pTON0) prihaja v poštev le sledenje; pri radikalni (R0) resekciji po operaciji brez predoperativne radiokemoterapije pa sledenje, pooperativna kemoterapija ali kemoradioterapija (glede na patološki stadij, bolnikovo starost, stanje zmogljivosti in pridružena obolenja).

\* Po odobreni registraciji EMA in umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenim financiranjem zdravljenja ZZZS.

### Tehnika obsevanja

Ko se odločimo za pooperativno kemoradioterapijo pri adenokarcinomih EGS, obsevamo ležišče tumorja s področnimi bezgavčnimi ložami s skupno dozo TD = 45 Gy v frakcijah po 1.8 Gy, z eventualnim dodatkom doze do TD = 50.4 na področje R1 oz. resekcije R2. Kot sočasno kemoterapijo uporabljamo fluoropirimidine.

V primeru neradikalne (R1/2) resekcije prihaja glede na bolnikovo dosedanje zdravljenje, kondicijo, morebitne perioperativne zaplete in pridružene bolezni v poštev razmislek o možnosti kirurške reresekcije, pooperativne radio- in/ali kemoterapije oziroma le paliativnega in podpornega zdravljenja. Odločitev poda multidisciplinarni konzilij za vsakega bolnika posebej.

## PERIOPERATIVNO ZDRAVLJENJE ADENOKARCIONOMA EGS S SISTEMSKO KEMOTERAPIJO

Perioperativno kemoterapijo svetujemo pri bolnikih z resektabilnim adenokarcinomom EGS in adenokarcinomom spodnjega požiralnika (cT2-4cN0 ali cT1b-4 in cN+), predvsem če bolnik odkloni zdravljenje z obsevanjem.

V perioperativnem sistemskem zdravljenju uporabljamo naslednje citostatske sheme:

- FOLFOX / CapOx kot shema prvega izbora pri starejših bolnikih ali bolnikih v slabšem splošnem stanju zmogljivosti.

FOLFOX 4x → OP → FOLFOX 4x ali CapOx 3x → OP → CapOx 3x

- FLOT kot shema prvega izbora pri bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti.

FLOT 4x → OP → FLOT 4x

Pri bolnikih **po prejeti predoperativni kemoterapiji** se po operaciji v primeru resekcije R0 priporoča dokončanje zdravljenja s pooperativno kemoterapijo, praviloma s kombinacijo citostatikov, ki jih je bolnik prejel v sklopu predoperativnega zdravljenja. Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je shema pooperativne kemoterapije lahko tudi drugačna. V primeru neradikalne (R1 ali R2) resekcije prihaja v poštev razmislek o možnosti reresekcije in/ali pooperativne kemoradioterapije.

## SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PONOVI TVIJO BOLEZNI IN PRIMARNO ODDALJENIMI ZASEVKI

### Zdravljenje lokalne ponovitve bolezni

Bolnike z lokalno ponovitvijo zdravimo individualno. Način zdravljenja je odvisen od lokacije recidiva, splošne kondicije bolnika in pridruženih bolezni ter že prejetega zdravljenja. Odločitev o načinu zdravljenja je sprejeta na multidisciplinarnem konziliju.

O možnostih dodatnega obsevanja recidiva pri že obsevanih bolnikih odloča radioterapevt po pregledu starih obsevalnih načrtov. Odločitev o dodatnem obsevanju je odvisna od lege recidiva, že prejete obsevalne doze, časa, ki je pretekel od obsevanja primarnega tumorja, ter tolerance zdravih tkiv in organov. Brahiterapijo kot dodatno obsevanje lahko uporabimo pri zdravljenju disfagije, v kolikor je mogoča vstavitev aplikatorja in ustrezno dozno pokritje tumorja.

### Stereotaktično obsevanje oligometastatske bolezni

Stereotaktično obsevanje (SBRT – angl. stereotactic body radiotherapy) postaja v zadnjih letih pomemben del zdravljenja oligometastatske bolezni (poleg kirurgije in drugih ablativnih metod). Gre za visoko natančno, neinvazivno in slikovno vodeno obliko hipofrakcioniranega obsevanja, s katero tumorsko tkivo prejme 1–8 visokodoznih obsevalnih odmerkov, ob tem pa so zdrava tkiva čim manj obsevana. S SBRT dosežemo odlično lokalno kontrolo in malo toksičnih sopojavov. Za stereotaktično obsevanje so primerni izbrani bolniki z daljšim pričakovanim preživetjem ( $\geq 6$  mesecev) in z dobrim stanjem zmogljivosti. Odločitev o zdravljenju s tehniko SBRT sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju, upoštevamo bolnikove pridružene bolezni, predvideno sistemsko zdravljenje in breme raka (število in velikost zasevkov). Obsevamo lahko zasevke v pljučih, jetrih, trebušni votlini (npr. patološke bezgavke) in v kosteh. Obsevamo običajno v 1–8 frakcijah, z dozo na frakcijo 6–20 Gy, odvisno od mesta zasevka in bližine zdravih organov [Lievens, 2020; Palma, 2019; Shi, 2021].

### Paliativno obsevanje

Paliativno obsevamo bolnike, ki imajo težave (krvavitve, bolečina, obstrukcija ...), radikalno obsevanje pa v njihovem primeru ni možno zaradi preobsežne bolezni ali slabega splošnega stanja ali sočasnih bolezni.

Obsevanje primarnega tumorja ali recidiva: S konvencionalnim ali konformnim načinom planiranja obsevamo tumor z varnostnim robom 1–2 cm. Običajna frakcionacija je TD = 8–30 Gy v 1–10 frakcijah. V primeru ponovnega obsevanja je režim obsevanja in TD individualen, uporabimo konformno tehniko ali IMRT.

Zasevki v kosteh: režim obsevanja je 1–10 frakcij do TD = 8–30 Gy, obsevanje na globino ali 3D-konformno planiranje.

Obsevanje CŽS: Pri difuznem razsoju v CŽS obsevamo celo glavo s TD = 20–30 Gy v 4–10 frakcijah. V primeru oligometastatske bolezni v CŽS je lahko obsevanje pooperativno, v obsevalno polje je zajeto ležišče tumorja in/ali celoten CŽS. Skupna prejeta doza je običajno TD = 20–30 Gy na CŽS v 4–10 frakcijah in do TD = 39 Gy v 13 frakcijah na ležišče tumorja. Pri manjših zasevkih je možno visokodozno stereotaktično obsevanje zasevkov z ali brez obsevanja celotnega CŽS.

Obsevanje jeter: v primeru bolečih jetrnih zasevkov, ki ne reagirajo na zdravljenje s kemoterapijo, obsevamo cela jetra s

TD = 8–30 Gy v 1–10 frakcijah, s 3D-konformno tehniko.

Obsevanje pljuč: v primeru dispneje, bolečine, krvavitve in drugih težav obsevamo zasevke v pljučih z varnostnim robom, običajno z dvema ali več polji, s TD = 8–30 Gy v 1–10 frakcijah.

Boleče oddaljene zasevke kjerkoli drugje obsevamo s TD = 8–30 Gy v 1–10 frakcijah.

Akutna pareza zaradi zasevka, ki utesnjuje spinalni kanal: v veljavi je protokol za akutno paraparezo Sektorja radioterapije OIL. Običajno obsevamo s TD = 8–30 Gy v 1–10 frakcijah.

### Paliativno kirurško zdravljenje

Pri številnih bolnikih s karcinomom požiralnika in EGS je bolezen odkrita v močno napredovali fazi, ko radikalni kirurški posegi niso več mogoči. Kateri bolnik bo deležen le paliativnega zdravljenja, je odvisno od več dejavnikov: lokalizacija tumorja, starost bolnika in njegovo zdravstveno stanje ter pridružene bolezni, klinični in intraoperativni stadij bolezni. Cilj paliativne oskrbe je, ne glede na stadij bolezni, bolniku zagotoviti primerno prehransko pot.

### Disfagija

Je največkrat prvi znak lokalno napredovalega malignoma požiralnika ali EG-prehoda. Izbira optimalne paliativne metode je odvisna od stopnje disfagije in morebitne pridružene motnje akta požiranja.

Za oceno funkcionalne stopnje motnje požiranja uporabljamo standardizirano točkovno lestvico.

### Točkovna lestvica za disfagijo:

Stopnja 0: uživanje trde hrane, brez ozira na velikost ugriza hrane in žvečenja

Stopnja 1: uživanje trde hrane, ki je narezana na koščke, manjše od 18 mm in je dobro prežvečena

Stopnja 2: uživanje poltrde hrane (konsistenca hrane za dojenčke)

Stopnja 3: uživanje tekočin

Stopnja 4: nezmožnost požiranja tekočin ali slin

Kirurška paliacija (bypass posegi) so zaradi visoke umrljivosti (20–40 %) in kratke pooperativne pričakovane življenjske dobe (5 mesecev) stvar preteklosti, zato sedaj uporabljamo naslednje metode:

- **endoskopska vstavitev opornice** – kontraindicirana, če je pričakovana življenjska doba bolnika krajša od 2 tednov, v takem primeru disfagijo zdravimo z bužiranjem. Oddaljenost proksimalnega roba tumorja manj kot 2 cm od zgornjega ezofagealnega sfinktra je relativna kontraindikacija za vstavitev opornice, saj lahko opornica povzroči hudo draženje in je bolniki ne prenašajo.

Prav tako se uporaba opornice odsvetuje pri bolnikih, ki so predvideni za kurativno operativno zdravljenje, saj lahko stranski učinki opornice negativno vplivajo na potek operacije.

- **gastrostoma:** klasična ali PEG
- **jejunostoma:** klasična ali laparoskopska

## Krvavitev

Akutna krvavitev iz karcinomskega požiralnika je navadno pre-terminalni dogodek in je posledica aorto-ezofagealne fistule oziroma preraščanja tumorja v velike žile. Endoskopska ocena stanja in intervencija naj bosta opravljena previdno, saj lahko povzročita nenadno izkrvavitev.

Če med endoskopsko intervencijo vidimo, da krvavitev izvira iz površine tumorja, lahko uporabimo elektrokoagulacijo z bipolarjem ali koaguliranje z argonsko plazmo. Dosedaj opravljene raziskave so pokazale, da je takšna oblika koagulacije lahko sicer začasno učinkovita, vendar je stopnja ponovitve krvavitve zelo visoka.

## Bolečine

Zdravljenje kronične rakave bolečine zahteva multimodalni pristop, zato v zdravljenje vključimo anesteziologa iz protibolečinske ambulante.

## Traheozofagealna fistula

Resen zaplet s visoko umrljivostjo se razvije pri 15 % bolnikov in je posledica infiltracije tumorja v velike dihalne poti. Ni vedno posledica radioterapije. Vstavevte opornice v požiralnik ali traheobronhialni sistem dramatično izboljša simptome kašlja in sialoreje.

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA IN LOKALNO NAPREDOVALEGA NERESEKTABILNEGA RAKA POŽIRALNIKA IN EGS

Glede specifičnega sistemskega zdravljenja lokalno napredovalega neresektabilnega in metastatskega raka požiralnika in EGS se vedno odločamo na podlagi splošnega stanja bolnika, obsega njegove bolezni, pridruženih bolezni, prehranskega statusa in pa pričakovanega preživetja.

- Bolniki s splošnim stanjem zmogljivosti po klasifikaciji WHO  $\geq 2$  so kandidati za podporno in paliativno zdravljenje in niso kandidati za specifično sistemsko onkološko zdravljenje.
- Vsi bolniki pred pričetkom specifičnega sistemskega zdravljenja in med zdravljenjem potrebujejo presejanje na prehransko ogroženost in individualno prilagojeno prehransko podporo glede na strokovna priporočila klinične prehrane.
- Bolniki z adenokarcinomom požiralnika ali GES se zdravijo po načelih zdravljenja adenokarcinoma želodca.
- Pri vseh bolnikih z adenokarcinomom, ki so kandidati za specifično sistemsko onkološko zdravljenje, je potrebno pred pričetkom zdravljenja določiti pomnožitev gena *ERBB2* (prekomerna ekspresija receptorja HER2). Bolniki s prekomerno ekspresijo receptorja HER2 (IHC 3+ oz. FISH  $\geq 2$ ) so kandidati za zdravljenje s trastuzumabom.
- Pri vseh bolnikih, ki so kandidati za specifično sistemsko onkološko zdravljenje, je smiselno opraviti testiranje IHC na izražanje proteinov MMR in pan-TRK proteinov ter določitev PD-L1 CPS (combined positive score). Bolniki z mikrosatelitno nestabilnimi tumorji (MSI-H) oz. dMMR so kandidati za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk.\* Bolniki s pozitivnimi *NTRK* genskimi fuzijami so kandidati za zdravljenje s TRK inhibitorji\*. PD-L1 CPS uporabljamo za selekcioniranje bolnikov, ki so primerni za kombinirano zdravljenje s sistemsko kemoterapijo in imunoterapijo\*.

\* Po registraciji TRK zaviralcev in zaviralcev imunskih kontrolnih točk pri EMA in umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenim financiranjem zdravljenja ZZZS.

### 1. Prvi red zdravljenja adenokarcinomov s sistemsko terapijo:

- Zaradi manjše toksičnosti je zaželeno kombinirano zdravljenje z dvema citostatikoma.
- Citostatske sheme, kjer kombiniramo več kot dva citostatika, naj se uporabljajo le pri bolnikih z dobrim splošnim stanjem zmogljivosti (WHO 0-1).
- Zaželeno je, da citostatska shema v prvem redu zdravljenja vsebuje fluoropirimidine in derivate platine; zaradi manjše toksičnosti se namesto cisplatina pogosteje uporablja oksaliplatin.
- Kapecitabin in S1 sta enakovredna 5-FU.
- Bolniki s prekomerno ekspresijo receptorja HER2 (IHC 3+ oz. FISH  $\geq 2$ ) so kandidati za zdravljenje s trastuzumabom v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo po shemi FOLFOX/XELOX.
- Zdravljenje s trastuzumabom se ne sme uporabljati sočasno z zdravljenjem z antraciklini.



**Sheme sistemskega zdravljenja prvega izbora:**

FOLFFOX (5-FU + oksaliplatin) / CapOx (kapecitabin + oksaliplatin)/ S1 + oksaliplatin

trastuzumab-CapOx / FOLFFOX (standardno zdravljenje pri prekomerni ekspresiji HER2)

5-FU / kapecitabin/ S1 + cisplatin

nivolumab\* + kemoterapija (PDL1 CPS  $\geq$  5)pembrolizumab\* + kemoterapija (PDL1 CPS  $\geq$  10)**Sheme sistemskega zdravljenja drugega izbora:**

FOLFIRI (5-FU + irinotekan)

paklitaksel + karboplatin

5-FU / kapecitabin/ S1 monoterapija

docetaksel monoterapija

DCF (docetaksel + cisplatin + 5-FU)

DCX (docetaksel + cisplatin + kapecitabin)

docetaksel + oksaliplatin + 5-FU

docetaksel + oksaliplatin + kapecitabin

**2. Drugi red in kasnejši redi zdravljenja adenokarcinomov s sistemsko terapijo:**

- Za sistemsko terapijo drugega reda so primerni bolniki, ki so še vedno v dobrem splošnem stanju zmogljivosti (WHO 0-1).
- Izbira sheme zdravljenja je odvisna od sheme, ki je bila uporabljena v prvem oz. prejšnjem redu zdravljenja.
- Ramucirumab v kombinaciji s paklitakselom se uporablja kot standardno zdravljenje drugega reda.

**Sheme sistemskega zdravljenja prvega izbora:**

ramucirumab + paklitaksel

ramucirumab monoterapija

docetaksel monoterapija

paklitaksel monoterapija

irinotekan monoterapija

FOLFIRI (5-FU + irinotekan)

**Tretja in kasnejše linije zdravljenja**

pembrolizumab - v drugi in kasnejših linijah zdravljenja pri MSI-H oz. dMMR tumorjih\*

trifluridine-tipiracil \*

entrectinib / larotrectinib pri *NTRK* genskih fuzijah\*

\* Po registraciji pri EMA in umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja ZZS.

\*\* CPS = Combined Positive Score«.

**3. Sistemsko zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma požiralnika**

- Za sistemsko terapijo so primerni bolniki, ki so v dobrem splošnem stanju zmogljivosti (WHO 0-1).
- Zaželeno je, da citostatska shema v prvem redu zdravljenja vsebuje fluoropirimidine in derivate platine, zaradi manjše toksičnosti se namesto cisplatina pogosteje uporablja oksaliplatin.
- Za sistemsko terapijo drugega reda so primerni le bolniki, ki so še vedno v dobrem splošnem stanju zmogljivosti (WHO 0-1). Glede vrste sistemske terapije drugega reda ni standarda, svetujemo kemoterapijo na bazi taksanov. Bolniki z izraženim PD-L1 so kandidati za zdravljenje:

**Sheme sistemskega zdravljenja prvega reda:**

FOLFFOX (5-FU + oksaliplatin) / CapOx (kapecitabin + oksaliplatin)/ S1 + oksaliplatin

FOLFFOX (5-FU + oksaliplatin) / CapOx (kapecitabin + oksaliplatin) / S1 + oksaliplatin + pembrolizumab\* (PDL1 CPS  $\geq$  10)**Sheme sistemskega zdravljenja drugega reda:**

paklitaksel + karboplatin

nivolumab\*

pembrolizumab \*

- v drugi in kasnejših linijah zdravljenja pri MSI-H oz. dMMR tumorjih\*

- v drugi in kasnejših linijah zdravljenja pri PD-L1 CPS  $\geq$  10\*,\*\***tretja in kasnejše linije zdravljenja**

taksani

irinotekan

\* Po registraciji pri EMA in umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja ZZS.

\*\* CPS = Combined Positive Score«.

## SLEDENJE BOLNIKOV

Namen sledenja je zgodnje odkritje lokalne ponovitve tumorja, ko je bolezen morda še resektabilna in zato operacija smiselna. Ostali cilji sledenja so: ugotavljanje in zdravljenje metahronih rakov, zdravljenje kasnih zapletov zdravljenja, prehranska in psihološka podpora bolnika ter vrednotenje uspešnosti zdravljenja.

Sledenje naj bi bilo individualizirano in je odvisno od stadija bolezni, starosti bolnika in možnosti nadaljnega zdravljenja v primeru ponovitve bolezni.

Bolnike, ki so bili zdravljeni z namenom ozdravitve, sledimo prvi dve leti po zaključenem zdravljenju na vsake 3 mesece (izmenično kirurg in radioterapevt), 2-5 let po zaključenem zdravljenju na 6 mesecev (izmenično kirurg in radioterapevt). Po petih letih zaključenega zdravljenja pa operirane bolnike praviloma sledijo le torakalni kirurgi nadaljnjih 5 let, praviloma enkrat letno.

V grobem se pri asimptomatskem bolniku priporoča:

- anamneza in klinični pregled;
- laboratorijski pregled krvi, endoskopija z biopsijo in slikovne preiskave le, če obstaja klinična indikacija;
- prehranska evaluacija.

## PREHRANSKA PODPORA IN TERAPIJA

### Prehransko stanje bolnikov z rakom požiralnika

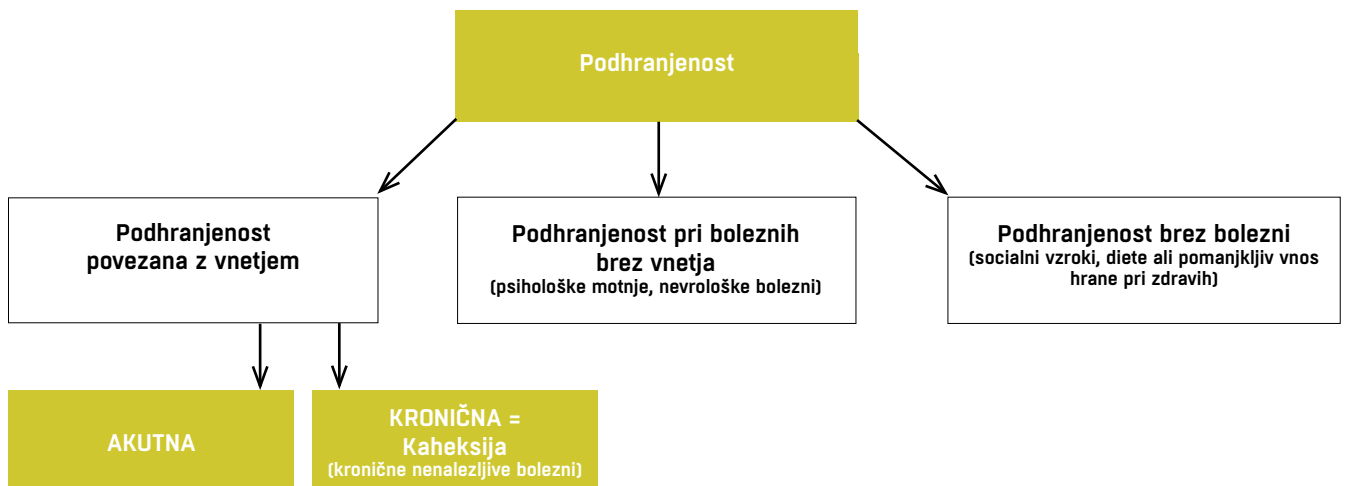
Bolniki z rakom požiralnika spadajo med prehransko najbolj ogrožene skupine bolnikov, prehransko ogroženih je do 79 % bolnikov. Po dostopnih podatkih gre torej za prehransko najbolj ogroženo skupino bolnikov z rakom, izguba telesne mase (TM) > 10 % je prisotna pri več kot 70 % bolnikov že ob postavitvi diagnoze. Pri mnogih bolnikih se hitro razvijejo tudi motnje prehranskega stanja (Tabela 1), ki potrebujejo prehransko zdravljenje. Ključna motnja prehranskega stanja je podhranjenost, ki ima večinoma različno in kompleksno patogenezo in tako predstavlja patofiziološko različne motnje presnove (Tabela 2). Zato je pri vseh bolnikih z rakom požiralnika ob postavitvi diagnoze potrebno presejanje za prehransko ogroženost, ki jo nato redno ponavljamo. Pri vseh bolnikih, ki so prehransko ogroženi, je potrebna opredelitev prehranskega stanja.

Najpogosteje do podhranjenosti privede hitra izguba TM zaradi disfagije, ki je tudi primarni simptom raka požiralnika. Bolniki imajo najprej težave s požiranjem trde hrane, ki jim sledijo težave z požiranjem mehke hrane, tekočin in nazadnje tudi sline. Ker je pri raku požiralnika izrazit tudi sistemski vnetni odziv na tumorsko bolezen in različne oblike specifičnega zdravljenja, podhranjenost še pospeši razvoj kaheksije (Tabela 3) z značilno anoreksijo in zvišanimi kazalci vnetja. Ker je

Tabela 1: Motnje prehranskega stanja.

Motnje prehranskega stanja	Pridružena stanja
<ul style="list-style-type: none"> <li>• podhranjenost</li> <li>• prekomerna telesna masa</li> <li>• debelost</li> <li>• motnje mikrohranil in elektrolitov</li> <li>• sindrom ponovnega hranjenja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sarkopenija</li> <li>• krhkost</li> </ul>

Tabela 2: Patofiziološke oblike podhranjenosti.



izguba TM in razvoj kaheksije slab prognostični znak, je pri bolnikih z rakom požiralnika zgodnja prehranska obravnava in individualno usmerjena prehranska intervencija terapevtska prioriteta. Ločimo *prehransko podporo*, s katero vzdržujemo prehransko stanje med zdravljenjem, in prehransko terapijo, s katero zdravimo motnje prehranskega stanja.

### Vpliv terapije raka požiralnika in sopojevov zdravljenja na razvoj motenj prehranskega stanja

*Operativni poseg* na požiralniku ali ezofagogastričnem stiku neposredno vpliva na bolnikovo sposobnost za zadosten vnos hrane. Zaradi zmanjšane volumna želodca se pojavi zgodnja sitost, refluks želodčne vsebine, pogosta je tudi slabost in bruhanje. Kadar je resekciji v zgornjem predelu prebavil pridružena tudi vagotomija, je pogosta tudi staza v želodcu in njegova dilatacija. V primeru zapletov po operativnem posegu, kot je na primer dehiscenca anastomoze, je vnos hrane še dodatno zmanjšana. Ob nezadostnem energijskem in hranilnem vnosu je poleg proteinske energijske podhranjenosti pogosto prisotna tudi pomanjkanje mikrohranil.

Pri *radioterapevtskem zdravljenju* se ob vnetju sluznice pogosto razvije tudi odinofagija in zožitve požiralnika. Požiranje je vedno bolj boleče in težje, zato se močno zmanjša peroralni vnos hrane. Kadar se razvije traheozofagealnega fistula, vnos hrane preko ust ni več možen.

Vnetje sluznic zgornjih prebavil povzročajo tudi nekatere oblike kemoterapije. Kadar poteka zdravljenje s kemoterapijo sočasno z radioterapevtskim zdravljenjem, se simptomom vnetja požiralnika pridruži še stomatitis, neredko pa tudi slabost, bruhanje in diareja. V zadnjem primeru gre za odpoved prebavil in vnos hrane preko prebavil postane popolnoma nemogoč.

Pri bolnikih z *napredovalim rakom požiralnika* se za paliativno zdravljenje disfagije lahko uporabijo tudi opornice in dilatacija zožitev požiralnika. Ti posegi lahko izboljšajo peroralno toleranco vnosa hrane do to mere, da zadostuje za paliativno prehransko podporo.

### Prehranska obravnava bolnika z rakom požiralnika

Prehranska podpora je vzporedna pot zdravljenja bolnikov z rakom. Proces prehranske obravnave se prične ob postavitvi prehranske diagnoze in bolnika prehransko spremljamo ves

Tabela 3: Diagnostični kriteriji rakaste kaheksije.

<p><b>Glavni diagnostični kriteriji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prisotnosti kronične bolezni,</li> <li>• nehotena izguba 5 odstotkov telesne teže v največ zadnjih 12 mesecih</li> </ul>
<p><b>Dodatni diagnostični kriteriji (za diagnozo kaheksije so potrebni 3):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmanjšana mišična moč (meritev v najnižji tercili),</li> <li>• utrujenost,</li> <li>• anoreksija,</li> <li>• nizek indeks puste telesne mase,</li> <li>• patološki izvidi biokemičnih preiskav (zvišanje vnetnih kazalcev – CRP &gt; 5,0 mg/l, IL 6 &gt; 4,0 pg/ml, anemija – Hb &lt; 120 g/l, hipalbuminemija &lt; 32 g/l).</li> </ul>
<p>Rakasta kaheksija: izguba 5 odstotkov telesne teže v zadnjih 6 mesecih ali pri vsaki izgubi telesne mase za &gt; 2 odstotka in ITM &lt; 20.</p>

čas zdravljenja rakaste bolezni. Prehransko podporo in terapijo izvajamo glede na stanje prehranske ogroženosti in bolnikovo presnovno stanje.

Prehranska obravnava je sestavljena iz več korakov:

#### 1. Presejanje na prehransko ogroženost

Predstavlja začetni del, za klinično prakso uporabljamo vprašalnik NRS 2002, ki je validiran tudi za ambulantno obravnavo rakastih bolnikov. V bolnišnicah izvajamo presejanje 1 x tedensko, ambulantno na 1-3 mesece. Če je seštevek NRS 3 točke ali več, so bolniki prehransko ogroženi.

2. Pri prehransko ogroženih bolnikih izvedemo prehranski pregled in oceno prehranskega stanja ter postavimo prehransko in presnovno diagnozo. Prehranski pregled vsebuje naslednje diagnostične procese: prehranski pregled in oceno prehranskega stanja (prehranska diagnoza, presnovna diagnoza), ki vključuje diagnostične procese: *ocena energijskega in hranilnega ravnotežja, telesni pregled bolnika, meritev sestave telesa (bioimpedančna metoda), ocena telesne zmogljivosti (lestvica po Karnovskem) (Tabela 4), funkcijski testi za presejanje na sarkopenijo (moč stiska roke, vstajanje s stola v 15 sekundah) (Tabela 5) in laboratorijske preiskave krvi (hemogram, DKS, albumini, CRP, feritin, krvni sladkor, elektroliti, magnezij, fosfat, kalcij, jetrni testi, kreatinin, sečnina, urat, holesterol, trigliceridi).*

Za oceno sestave telesa lahko poleg bioimpedančne metode uporabimo tudi dvojno absorpcijsko denzitometrijo, preiskave MR in CT, ki so bile že narejene v diagnostične namene. Te metode omogočajo natančnejšo oceno sarkopenije (Tabela 5) in miosteatoze, kar ima terapevtsko in prognostično vrednost.

3. Na osnovi prehranskega pregleda postavimo diagnozo prehranskega stanja in stopnjo prizadetosti prebavil. Prav tako ugotovljamo, ali je pri bolnikih že prisotna odpoved prebavil. Odpoved prebavil predstavlja spekter bolezenskih stanj prebavil, ko je njihova funkcija zmanjšana do te mere, da ni več možna absorpcija hranil in/ali vode in elektrolitov za ohranjanje zdravja. Zaradi tega je potrebno njihovo parenteralno nadomeščanje z delno ali popolno parenteralno prehrano.

4. Na osnovi prehranskega pregleda naredimo individualiziran prehranski načrt, v katerem opredelimo cilje prehranske podpore ali terapije in prehranske ukrepe (medicinska prehrana, izbrana hrana, dopolnilna parenteralna prehrana, ipd.) ter aktivnosti (prehransko svetovanje, učenje umetne prehrane), s katerimi bomo reševali prehranske probleme in zagotavljali bolnikove prehranske potrebe.

Primeri prehranskih strategij pri različnih prehranskih težavah so navedeni v Tabeli 6.

5. Vrste in načini prehranske podpore in terapije za bolnike z rakom požiralnika:

*modifikacija osnovne prehrane, oralna prehranska dopolnila (OPD), enteralno hranjenje (PEG, hranilna jejunostoma), parenteralna prehrana (Tabela 6).*

6. Prehransko podporo spremljamo in prilagajamo glede na bolnikovo prehransko in presnovno stanje.

Za optimalen uspeh zdravljenja in zmanjšanje njegovih neželenih učinkov je potrebno izvajati prehransko podporo kot vzporedno terapevtsko pot tako pri kurativnih kot tudi paliativnih bolnikih. Podporni prehranski ukrepi in prehranska terapija so nabolj učinkoviti, kadar jih izvajamo v povezavi z individualno prilagojeno gibalno terapijo in ustrezno psihološko podporo.

Tabela 4: Lestvica po Karnovskem.

Lestvica po Karnovskem	
brez bolezni	100
normalno aktiven z malo simptomi	90
normalno aktiven z nekaj truda, nekaj simptomov	80
skrbi zase, ne zmore dela ali vsakdanjih aktivnosti	70
občasno potrebuje pomoč	60
pogosto potrebuje pomoč ali zdravstveno oskrbo	50
onemogel, potrebuje nego	40
povsem onemogel, potrebuje hospitalizacijo	30
hudo bolan, potrebuje aktivno podporno zdravljenje	20
moribunden	10
smrt	0

Tabela 5: Diagnostični kriteriji sarkopenije.

SARKOPENIJA Diagnostični kriterij
1. majhna mišična moč* 2. nizka mišična masa in/ali kakovost mišic** 3. nizka telesna zmogljivost (funkcija)***
<p><b>Verjetnost sarkopenije</b> ugotavljamo s kriterijem 1.  <b>Diagnozo sarkopenije</b> potrdimo s kriterijem 1 in 2.            Kadar so izpolnjeni kriteriji 1, 2, in 3 je prisotna <b>huda sarkopenija</b>.</p> <p>*moč stiska roke: moški &lt; 27 kg, ženske &lt; 16 kg, vstajanje s stola &lt; 5 dvigov v 15 sek            **nizka mišična masa: denzitometrični kriterij = <math>ASM/višina^2</math>, moški &lt; 7,0 kg/m<sup>2</sup>, ženske &lt; 5,5kg/m<sup>2</sup> (ASM-ependikularna skeletna masa); bioimpedančni kriteriji, FFMI (indeks nemaščobne mase, ang. fat free mass index) moški &lt; 17, ženske &lt; 15; kakovost mišic: nizek fazni kot (&lt; 4)</p>



Tabela 6: Strategije za prehransko obravnavo pri bolnikih z rakom požiralnika in gastroezofagealnega prehoda.

Prehranske težave	Strategija
Disfagija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mehka sočna hrana</li> <li>• tekoča/kašasta dieta</li> <li>• dobro prežvečena hrana</li> <li>• številni majhni obroki</li> <li>• visokokalorični in visokoproteinski OPD</li> <li>• vnos tekočin skupaj s hrano</li> </ul>
Anoreksija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• številni majhni obroki visokokalorične hrane</li> <li>• visokokalorični in visokoproteinski OPD</li> <li>• farmakoterapija za stimulacijo apetita</li> </ul>
Refluks	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sedeči položaj med hranjenjem</li> <li>• številni majhni obroki</li> <li>• počasi in dobro prežvečena hrana</li> <li>• visokoproteinska in nizkomaščobna dieta</li> <li>• izogibanje kofeinu, čokoladi, alkoholu, kajenju in meti</li> <li>• farmakoterapija z blokatorji H2 receptorjev in antacidi</li> </ul>
Zgodnja sitost	<ul style="list-style-type: none"> <li>• številni majhni obroki visokokalorične in visokoproteinske hrane</li> <li>• hrana z visoko hranilno vrednostjo</li> <li>• izogibanje gaziranim pijačam in hrani z veliko vlakninami in nizko kalorično vrednostjo ter hrani z visoko vsebnostjo maščob</li> </ul>
Dumping sindrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• številni majhni obroki, izmenjujeta naj se tekočina in hrana</li> <li>• omejitev vnosa enostavnih ogljikovih hidratov</li> <li>• postopno povečevanje obrokov brez prehranskih omejitev</li> </ul>
Zastoj hrane v želodcu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• številni majhni obroki, izmenjujeta naj se tekočina in kašasta hrana</li> <li>• sedeči položaj med hranjenjem</li> <li>• farmakoterapija za stimulacijo peristaltike in praznjenja žedoča</li> <li>• omejitev vnosa hrane z visoko vsebnostjo maščob</li> </ul>
Interpozicija kolona /jejunuma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• izmenjujeta naj se tekočina in kašasta hrana</li> <li>• za posamezen bolus hrane večkratno požiranje</li> <li>• hranjenje preko gastro ali jejunostome</li> </ul>
Stent v požiralniku	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dobro prežvečena hrana</li> <li>• tekoča/kašasta dieta</li> <li>• izogibanje vlakninasti in lepljivi hrani</li> <li>• visokokalorični in visokoproteinski OPD</li> </ul>
Driska	<ul style="list-style-type: none"> <li>• povečan vnos tekočin, da nadomestimo izgube</li> <li>• hrana s topnimi vlakninami (izogibanje netopnim vlakninam)</li> <li>• farmakoterapija</li> </ul>
Slabost in bruhanje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hrana brez vonja, z nizko vsebnostjo maščob in lahko prebavljiva</li> <li>• vroča in mrzla hrana naj se ne mešata</li> <li>• številni majhni obroki, počasno hranjenje</li> <li>• pred hranjenjem omejitev fizične aktivnosti ter po hranjenju omejitev ležanja</li> <li>• farmakoterapija z antiemetiki</li> <li>• zadosten vnos tekočin, da nadomestimo izgube</li> </ul>
Vnetje požiralnika in ustne votline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• izogibanje vroči, močno začinjeni ali pekoči hrani in pijači</li> <li>• izogibanje kajenju in alkoholu</li> <li>• mehka sočna hrana in izogibanje suhi, dražeči hrani, ki lahko poškoduje sluznico</li> </ul>

## LITERATURA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2022. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network. Pridobljeno s spletne strani: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf).
2. F. Lordick, C. Mariette, K. Haustermans, R. Obermannová, D. Arnold. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2016) 27 (suppl 5):v50-v57.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
4. ECIS - European Cancer Information System. European Union, 2022. Pridobljeno s spletne strani: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>.
5. Zadnik V, Primic Žakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol*. 2017 Feb 22;51(1):47-55.
6. Zadnik V, Zagar T, Lokar K, Tomšič S, Duratović Konjević A, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka Republike Slovenije, 2021. Pridobljeno s spletne strani: <https://www.onko-i.si/rrs>.
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1023-1075.
8. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, eds. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020.
9. Sever N, Plut S, Štabuc B. Indikacije za zdravljenje Barrettovega požiralnika z radiofrekvenčno ablacijo. *Gastroenterolog* 2019; 23 (1):5-9.
10. Štabuc B, Finderle S, Sever N, Plut S. Rak požiralnika. *Gastroenterolog* 2020;24 (1):5-11.
11. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson L. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016 Jan;111(1):30-50.
12. Qumseya B, Sultan S, Bain P, Jamil L, Jacobson B, Anandasabapathy S et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointestinal endoscopy* 2019;90 (3):335-59
13. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Kay Washington M, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer, 2017.
14. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th ed. AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Mar;6(2):119-130.
15. Siewert JR, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction; classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996; 9:173-182.
16. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographical classification in 1002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232:353-361.
17. Grabsch HI, Mapstone NP, Novelli M. Standards and datasets for reporting cancers: Dataset for histopathological reporting of oesophageal and gastric carcinoma. London: The Royal College of Pathologists, 2019, review 2022. Pridobljeno s spletne strani: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/f8b1ea3d-5529-4f85-984c8d4d8556e0b7/g006-dataset-for-histopathological-reporting-of-oesophageal-and-gastric-carcinoma.pdf>.
18. Lam A, Bourke M, Chen R, Fiocca R, Fujii S, Fujishima F, et al. Carcinoma of the Oesophagus Histopathology Reporting Guide, 2nd ed. Sydney: International Collaboration on Cancer Reporting, 2021. Pridobljeno s spletne strani: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/digestive-tract/carcinoma-of-the-oesophagus>.
19. Shi C, Berlin J, Branton PA et al: CAP Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Esophagus. Northfield: College of American Pathologists, 2020. Pridobljeno s spletne strani: <https://documents.cap.org/protocols/cp-giupper-esophagus-20-4100.pdf>.
20. WHO Classification of Tumours. Digestive system tumours. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol 1). Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
21. Mandard A.M, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al: Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma: clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994; 73: 2680-2686.
22. Dhakras P, Uboha N, Horner V, Reinig E, Matkowskyj KA. Gastrointestinal cancers: current biomarkers in esophageal and gastric adenocarcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020;5:55.
23. UpToDate. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer. Pridobljeno s spletne strani: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathobiology-of-esophageal-cancer/>.
24. Dulak AM, Stojanov P, Peng S, Lawrence MS, Fox C, Stewart C, Bandla S, Imamura Y, Schumacher SE, Shefler E, et al. Exome and whole-genomesequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity. *Nat Genet*. 2013;45(5):478–86.
25. Wang K, Johnson A, Ali SM, Klempner SJ, Bekaii-Saab T, Vacirca JL, Khaira D, Yelensky R, Chmielecki J, Elvin JA, et al. Comprehensive genomic profiling of advanced esophageal squamous cell carcinomas and esophageal adenocarcinomas reveals similarities and differences. *Oncologist*. 2015;20(10):1132–9.
26. Sakanaka K, Ishida Y, Fujii K, Itasaka S, Miyamoto S, Horimatsu T, et al. Long-term outcome of definitive radiotherapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma. *Radiation Oncology*. 2018 Jan 18;13(1):7.
27. Takebayashi K, Tsubosa Y, Matsuda S, Kawamorita K, Niihara M, Tsushima T, et al. Comparison of curative surgery and definitive chemoradiotherapy as initial treatment for patients with cervical esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2017 01;30(2):1–5.

28. Kneuertz PJ, Kamel MK, Stiles BM, Lee BE, Rahouma M, Nasar A, et al. Robotic Thymectomy Is Feasible for Large Thymomas: A Propensity-Matched Comparison. *Ann. Thorac. Surg.* 2017 Nov;104(5):1673–8.
29. Nagpal K, Ahmed K, Vats A, Yakoub D, James D, Ashrafian H, et al. Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis. *Surg Endosc.* 2010 Jul;24(7):1621–9.
30. Arya S, Markar SR, Karthikesalingam A, Hanna GB. The impact of pyloric drainage on clinical outcome following esophagectomy: a systematic review. *Dis Esophagus.* 2015 Jun;28(4):326–35.
31. Konradsson M, Nilsson M. Delayed emptying of the gastric conduit after esophagectomy. *J Thorac Dis.* 2019 Apr;11(Suppl 5):S835–44.
32. Liu L, Gong L, Zhang M, Wu W. The effect of prophylactic thoracic duct ligation during esophagectomy on the incidence of chylothorax and survival of the patients: an updated review. *Postgrad Med.* 2021 Apr;133(3):265–71.
33. Mariette C, Gronnier C, Duhamel A, Mabrut J-Y, Bail J-P, Carrere N, et al. Self-expanding covered metallic stent as a bridge to surgery in esophageal cancer: impact on oncologic outcomes. *J Am Coll Surg.* 2015 Mar;220(3):287–96.
34. Kjaer DW, Nassar M, Jensen LS, Svendsen LB, Mortensen FV. A bridging stent to surgery in patients with esophageal and gastroesophageal junction cancer has a dramatic negative impact on patient survival: A retrospective cohort study through data acquired from a prospectively maintained national database. *Dis Esophagus.* 2017 Feb 1;30(3):1–7.
35. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497-1504.
36. Hanna WC, Sudarshan M, Roberge D, David M, Waschke KA, Mayrand S, et al. What is the optimal management of dysphagia in metastatic esophageal cancer? *Curr Oncol* 2012;19:e60–66.
37. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2074-2084.
38. Chan KKW, Saluja R, Delos Santos K, Lien K, Shah K, Cramarossa G, Zhu X, Wong RKS. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis. *Int J Cancer.* 2018 Jul 15;143(2):430–437.
39. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Jun 20;39(18):1995–2004.
40. Hulshof MC, Geijsen ED, Rozema T, Oppedijk V, Buijsen J, Neelis KJ, et al. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol.* 2021 Sep 1;39(25):2816–2824.
41. Smyth EC, Gambardella V, Cervantes A, Fleitas T. Checkpoint inhibitors for gastroesophageal cancers: dissecting heterogeneity to better understand their role in first-line and adjuvant therapy. *Ann Oncol.* 2021;32(5):590–9.
42. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):191–203.
43. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635–648.
44. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019; 393:2051–8.
45. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol* 2020; 148:157–166.
46. Shi Z, Zhu X, Ke S, Qiu H, Cai G, Zhangcai Y, Chen Y. Survival impact of concurrent chemoradiotherapy for elderly patients with synchronous oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma: A propensity score matching and landmark analyses. *Radiother Oncol.* 2021 Nov;164:236–244.
47. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):49–64.
48. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):11–48.
49. Riccardi D, Allen K. Nutritional management of patients with esophageal and esophagogastric junction cancer. *Cancer control* 1999; 6:64–72.
50. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007; 26:289–301.
51. Kozjek NR, Mrevlje Ž, Koroušić Seljak B, Kogovšek K, Zakotnik B, Takač I, et al. Kaheksija pri bolnikih z rakom. *Zdr Vestn.* 2013;82:133–41.
52. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 01;48(1):16–31.
53. Rotovnik-Kozjek N, Božič T, Kogovšek K, Štabuc B, Petrica L, Berlec K, et al. Slovenska priporočila za obravnavo odraslih bolnikov s kronično odpovedjo prebavil. *Onkologija.* 2021; 1(25):86–93.

© 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/>

# Smernice za obravnavo bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom analnega kanala in kože perinealno (analnega roba)

Recommendations for the management of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal region

Anderluh Franc<sup>1</sup>, Oblak Irena<sup>1</sup>, Šečerov Ermenc Ajra<sup>1</sup>, Jeromen Peressutti Ana<sup>1</sup>, Breclj Erik<sup>1</sup>, Reberšek Martina<sup>1</sup>, Velenik Vaneja<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana  
Korespondenca: mag. Anderluh Franc, dr. med.  
E-mail: fanderluh@onko-i.si  
Poslano / Received: 7.9.2022  
Sprejeto / Accepted: 27.9.2022  
doi:10.25670/oi2022-014on

## UVOD

Rak analnega kanala in analnega roba se pojavlja redko. V Sloveniji vsako leto na novo zboli v povprečju 20 bolnikov, več žensk kot moških. V zadnjih letih incidenca raste predvsem pri mladih homoseksualnih moških, najverjetneje zaradi okužb s spolno prenosljivima humanim papiloma virusom (HPV) in virusom humane imunodeficiencie (HIV), ki sta znana povzročitelja te bolezni. Rak analnega kanala in analnega roba je prvenstveno področna bolezen, saj bolnike z oddaljenimi zasevki odkrijemo v manj kot 10%. Osrednjo vlogo pri zdravljenju karcinomov analnega kanala in analnega roba brez oddaljenih zasevkov ima radikalna radiokemoterapija, razen pri skrbno izbranih bolnikih s karcinomi analnega roba, kjer je dovoljena tudi lokalna ekscizija. Radikalna radiokemoterapija omogoča popolni odgovor kar v 80-90%, kar se odraža tudi v odličnem izidu zdravljenja s petletnim preživetjem v 80%. Bolniki v kliničnem stadiju cT1-2 imajo 6.5% verjetnost zasevkov v ingvinalnih bezgavkah, bolniki v stadiju cT3-4 pa kar 16% verjetnost. Operacija, in sicer abdominoperinealna ekscizija (APR), ima vlogo pri zdravljenju ostanka bolezni po radikalni radiokemoterapiji. V prihodnosti si veliko obetamo od cepiv proti HPV, ki bi morda lahko preprečila nastanek s tem virusom povzročene bolezni.

## DEJAVNIKI TVEGANJA

Rak analnega kanala in analnega roba povezujejo s spolno prenosljivimi okužbami s HPV, ki povzročajo tudi ano-genitalne bradavice ali kondilome. Poročajo, da so pri več kot 70% bolnikov z invazivnim karcinomom analnega kanala našli okužbo s HPV, in sicer z visoko rizičnima sevoma HPV tip 16 ali 18. Karcinom se pogosteje pojavlja tudi pri bolnicah, ki so že zbolele zaradi karcinoma vratu maternice, nožnice ali zunanjega spolovila, pri bolnikih z oslabiljenim imunskim sistemom (po transplantaciji organov, okužbi s HIV), različnimi avtoimunskimi boleznimi in pri kadilcih.

## PREVENTIVA

Uporaba kondomov lahko prepreči spolno prenosljive bolezni, tudi okužbo s HPV in/ali HIV. Znano je, da sta visoko rizični intraepitelijski perianalna (PAIN) in analna neoplazija (AIN) predrakavi spremembi, ki lahko vodita v razvoj invazivnega karcinoma perianalne kože ali analnega kanala. Prepoznavna in uspešno zdravljenje PAIN in AIN lahko prepreči nastanek karcinoma. Ugotovimo jo lahko s citološkim pregledom vzorcev, HPV testiranjem, digitorektalnim pregledom, anoskopijo in/

ali biopsijo. V prihodnosti si najverjetneje lahko veliko obetamo tudi od cepiv proti visoko rizičnim sevom HPV, ki bi morda lahko preprečila nastanek s temi sevi povzročene bolezni.

## ANATOMIJA

Analna regija vključuje analni kanal in analni rob. Obstajajo različne definicije analnega kanala: kirurške, anatomske in histološke. V smernicah so uporabljene kirurške (funkcionalne) definicije, po katerih je analni kanal omejen s sfinkterskimi mišicami. Zgornja meja, ki **analni kanal** deli od rektuma, je tipni zgornji rob analnega sfinktra in puborektalne mišice, torej anorektalni prstan. Spodnja meja je analni vhod, tipna brazda med spodnjim robom notranjega sfinktra in subkutanelega dela zunanjega sfinktra. **Analni rob** se začne na analnem vhodu in vključuje perianalno kožo v polmeru 5-6 cm od ploščatoceličnega kožno- sluzničnega spoja.

## HISTOLOGIJA

Analni kanal je, v nasprotju s sluznico rektuma ki je pokrita z žleznim epitelom, prekrit s ploščatoceličnim epitelom. Na meji med analnim kanalom in rektumom najdemo prehodni epitel, ki ima značilnosti žleznega epitela, ploščatoceličnega epitela in urotela. Analni rob je pokrit s kožo, torej s ploščatoceličnim epitelom, ki je pokrit z dlakami in bogat z apokrinimi žlezami. Prisotnost dlak ali apokrinih žlez v tumorjih analnega roba jih lahko ločuje od tumorjev analnega kanala. Vedno ni možno razločiti ali gre za tumor analnega roba ali za tumor analnega kanala, ker tumor lahko vrašča v obe področji.

Histološko ločimo intraepitelijske spremembe (PAIN in AIN) in invazivni ploščatocelični rak. **AIN in PAIN** sta predstopnji invazivnega ploščatoceličnega karcinoma analnega kanala in perianalne regije. Znanih podatkov o prevalenci AIN/PAIN v splošni populaciji ni, ocenjujejo, da jo je manj kot 1%. Veliko bolj pogostejša je pri imunokompromitiranih bolnikih.

Ločimo tri stopnje displazije analne in perianalne neoplazije:

- AIN/PAIN I: zmerna displazija v spodnji tretjini epidermisa;
- AIN/PAIN II: srednja displazija, ki zajema spodnjo in srednjo tretjino epidermisa;
- AIN/PAIN III: visoka displazija, ki zajema celoten epidermis.

Vse tri stopnje so pogosto povezane z okužbo s HPV: AIN/PAIN I in II s HPV tip 6 in 11, pri AIN/PAIN III pa gre najpogosteje za okužbo s HPV tip 16 in 18.

Stopnji I in II AIN/PAIN displazije lahko spontano degradirata ali napredujeta v stopnjo III, iz katere se lahko razvije invazivni karcinom. Ocenjujejo, da AIN III v ploščatocelični karcinom napreduje pri približno 10% bolnikih.

**INVAZIVNI PLOŠČATOCELIČNI RAK** ima različne podtipе: poroženevajoči in neporoženevajoči tip, bazaloidni ali kloakogeni tip, ki pa ga po novi klasifikaciji sedaj prištevamo k neporoženevajočemu tipu ploščatoceličnega karcinoma. Tumorji analnega roba so praviloma dobro diferencirani (G1), poroženevajočega velikoceličnega tipa.

## TNM KLASIFIKACIJA

Za določitev stadija raka analnega kanala in analnega roba uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (8. revizija, 2017), ki je za obe vrsti raka enaka.

### T; primarni tumor:

<b>T x</b>	tumorja ne moremo oceniti
<b>T 0</b>	ni znakov tumorja
<b>Tis</b>	karcinom »in situ« (Bowanova bolezen, »high-grade« skvamozna intraepitelijska lezija (HSIL), AIN II-III)
<b>T 1</b>	tumor velikosti ≤ 2cm T 2 tumor velikosti 2-5 cm T 3 tumor velikosti > 5cm
<b>T 4</b>	tumor katerekoli velikosti, ki vrašča v sosednje organe, kot so nožnica, sečnica, mehur

\* **Direktno vraščanje v steno danke, perirektalno kožo, podkožno tkivo ali mišice sfinktra se ne klasificira kot T4.**

### N; področne bezgavke:

<b>N x</b>	področnih bezgavk ne moremo oceniti
<b>N 0</b>	ni zasevkov v področnih bezgavkah
<b>N 1</b>	zasevki v ingvinalnih, mezorektalnih, internih ali eksternih iliakalnih bezgavkah
<b>N 1a:</b>	zasevki v ingvinalnih, mezorektalnih ali internih iliakalnih bezgavkah
<b>N 1b:</b>	zasevki v eksternih iliakalnih bezgavkah
<b>N 1c:</b>	zasevki v eksternih iliakalnih bezgavkah in katerihkoli bezgavkah iz stadija N 1a

### M; oddaljeni zasevki:

<b>M 0</b>	ni oddaljenih zasevkov
<b>M 1</b>	oddaljeni zasevki

## Stadiji

<b>Stadij 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadij I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadij II A</b>	T2	N0	M0
<b>Stadij II B</b>	T3	N0	M0
<b>Stadij III A</b>	T1-2	N0	M0
<b>Stadij III B</b>	T4	N0	M0
<b>Stadij III C</b>	T3-4	N1	M0
<b>Stadij IV</b>	Tx	Nx	M1



## PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKIH Z NOVO ODKRITIM RAKOM ANALNEGA KANALA IN ANALNEGA ROBA

Poleg anamneze in kliničnega pregleda morajo imeti bolniki opravljene naslednje preiskave:

- digitorektalni pregled in klinični pregled ingvinalnega področja (v primeru suma prizadetosti ingvinalnih bezgavk, je potrebna tanko-igelnna punkcija oz. po potrebi UZ vodena citološka punkcija ali biopsija);
- anoskopijo z biopsijo sumljivih sprememb za histološko potrditev bolezni;
- nuklearno magnetno resonanco (NMR) medenice;
- računalniško tomografijo (CT) prsnega koša;
- CT trebuha;
- ginekološki pregled pri ženskah (za izključitev preraščanja v nožnico ali primarnega karcinoma vratu maternice);
- odvzem krvi za krvne in biokemične preiskave;
- HIV testiranje, če je postavljen sum na okužbo (po potrebi tudi določanje nivoja CD4);
- PET-CT (preiskava za zamejitev bolezni in pomoč pri načrtovanju obsevanja).

**Glede na to, da gre za razmeroma redko bolezen, ki zahteva multidisciplinarno obravnavo, mora biti dokumentacija vseh bolnikov pred pričetkom zdravljenja obravnavana na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo specialiti onkološke kirurgije, specialiti radioterapije in onkologije ter specialiti internistične onkologije!**

### SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z ANALNO ALI PERIANALNO INTRAEPITELIJSKO NEOPLAZIJO (AIN ALI PAIN)

Odločitev o načinu zdravljenja je odvisna od stopnje displazije, mesta displazije in obsega površine displazije.

#### AIN/PAIN I in II

Zdravljenje je lahko kirurško ali konzervativno npr. z Aldaro (imikvimod) ali drugimi vrstami lokalnega nekirurškega zdravljenja kot so krioterapija, laserska terapija, elektrokoagulacija,...

#### AIN III

Zdravljenje je podobno kot pri AIN/PAIN I in II. Displazija pogosto zajema širše področje, zato so pri diagnostiki potrebne številne biopsije. O fokalni AIN govorimo, če ta zajema manj kot 30% oboda analne cirkumference. Takšne lezije je možno kirurško odstraniti brez kasnejših posledic. Obsežnejše lezije, ki zajemajo več kot 30% oboda ali so multifokalne, kirurško brez kasnejših zapletov, kot so npr. stenoze, ekscidiramo težje. Pri takih bolnikih priporočamo ekscizijo najbolj sumljivega področja.

#### PAIN III

PAIN III displazija lahko zajame kožne adnekske. Priporočeno je kirurško zdravljenje z robovi v zdravem. Pogosto je potrebno kritje defekta z lokalnim režnjem. Lokalne nekirurške metode kot so npr. krioterapija, elektrokoagulacija, laserska terapija in podobno, imajo visok delež ponovitve.

Zdravljenje z obsevanjem z/brez kemoterapije se ne priporoča!

Pomembno je skrbno spremljanje bolnikov po kirurški odstranitvi AIN/PAIN s namenom čim prejšnjega odkritja ponovitve bolezni ali progressa v invazivno obliko. Pri bolnikih z AIN/PAIN I in II displazijo, ki niso imunokompromitirani, se priporočajo kontrole enkrat letno, pri bolnikih z AIN/PAIN III displazijo in pri imunokompromitiranih bolnikih pa pogosteje, na 4-6 mesecev. Pri ženskah z odkrito AIN/PAIN neoplazijo je potrebno opravljati tudi redne ginekološke preglede.

### SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM ANALNEGA KANALA

**Po histološki potrditvi bolezni je bolnika nujno potrebno predstaviti na multidisciplinarnem konziliju za odločitev o vrsti specifičnega onkološkega zdravljenja!**

Osnovno zdravljenje raka analnega kanala je zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo, v primeru ostanka ali ponovitve bolezni pa radikalna ekscizija – »en-block« resekcija (APR). Pred pričetkom zdravljenja je potrebno bolnike seznaniti, da jim bo zdravljenje okvarilo fertilno sposobnost in jim, predvsem mlajšim, ki še želijo otroke, omogočiti kriokonzervacijo.

#### RADIKALNA RADIOKEMOTERAPIJA

Obsevanje s sočasno kemoterapijo je standardno zdravljenje bolnikov z rakom analnega kanala stadijev I – III. Pomembno je, da je celokupni čas zdravljenja z radiokemoterapijo čim krajši. Kakršnekoli prekinitve zdravljenja in s tem podaljševanje celokupnega časa zdravljenja lahko pomembno vplivajo na slabšo lokalno kontrolo bolezni in preživetje brez kolostome.

**Obsevanje:** uporabljamo VMAT ali IMRT tehniko obsevanja s simultano integriranim dodatkom doze. Dokazano je namreč, da tehniki VMAT ali IMRT, v primerjavi s 3-D konformalnim načinom obsevanja, omogočata manj toksičnih sopojavov med oziroma po obsevanju, najverjetneje pa tudi boljše učinkovitost zdravljenja v smislu boljše lokoregionalne kontrole bolezni in preživetja. Za natančnejše načrtovanje obsevanja bolniki pripravijo na obsevanje opravijo na PET-CT, po presoji radioterapevta pa lahko tudi na NMR simulatorju. Med pripravo in obsevanjem bolniki ležijo na hrbtu. Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku s fotonskim snopom energij  $\geq 6$  MV. V kolikor tumor izhaja iz analnega kanala oziroma zajema zunanji sfinkter, bolnik na to področje dobi bolus iz želatine. V tumorski tarčni volumen (»gross tumor volume« - GTV) so vključeni tumor in vse znane patološke bezgavke. V klinični tarčni obsevalni volumen (CTV) je vključen primarni tumor z 2.5 cm velikim varnostnim robom, patološke bezgavke z varnostnim robom 1-2 cm (ob upoštevanju anatomskih mej) ter področne bezgavke (perirektalne, presakalne, obojestranske zunanje in notranje iliakalne bezgavke ter obojestranske ingvinalne bezgavke). Pri vseh stadijih bolezni elektivno obsevamo vse področne regije, razen pri zgodnjem stadiju T1 N0, kjer lahko izpustimo obsevanje ingvinalnih in/ali visokih pelvičnih bezgavk.

Skupna doza na elektivni volumen je 45 Gy v 30 frakcijah (doza na frakcijo 1.5 Gy). Skupna doza na tumor je 54 Gy v 30 frakcijah (doza na frakcijo 1.8 Gy) za T1-2 tumorje in 57 Gy v 30 frakcijah (doza na frakcijo 1.9 Gy) za T3-4 tumorje. Patološke bezgavke manjše od 3 cm prejmejo 54 Gy v 30 frakcijah, tiste  $\geq 3$  cm pa 57 Gy v 30 frakcijah.

#### Sočasna kemoterapija:

Zdravljenje s sočasno kemoterapijo se prične na prvi dan

obsevanja. Shema vsebuje 96-urno aplikacijo 5-fluorouracila (5-FU) v odmerku 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan, ki jo bolnik prejme 1. in 5. teden obsevanja ali kapecitabin v odmerku 825 mg/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno, ki ga bolnik prejema le na obsevalne dni. Odmerek kapecitabina bolnik vzame eno uro pred obsevanjem in nato čez 12 ur. Prvi ali drugi dan obsevanja se v bolusu doda Mitomycin C v odmerku 10 mg/m<sup>2</sup> (maksimalni odmerek 20 mg), ki se ga nato ponovi 29. dan zdravljenja v istem odmerku. Za drugo aplikacijo Mitomycina C se odločamo pri stadijih T3-4 N0 oz. N+ boleznih.

Pri uvedbi sistemske terapije je potrebno natančno preučiti sočasna obolenja in splošno klinično stanje bolnika. V primeru suma na prisotno ishemično bolezen srca je sočasna aplikacija kemoterapije s 5-FU kontraindicirana. Bolnika s HIV okužbo brez aktivne oblike boleznih, lahko praviloma zdravimo tako kot bolnike brez HIV okužbe. V primeru aktivne boleznih (predvsem v primeru oportunističnih okužb) pa je nujna prilagoditev zdravljenja s kemoterapijo (zmanjšanje doz ali izpustitev Mitomycina C).

### SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM ANALNEGA ROBA

**Po histološki potrditvi boleznih je bolnika nujno potrebno predstaviti na multidisciplinarnem konziliju za odločitev o vrsti specifičnega onkološkega zdravljenja!**

Bolnikom z dobro do zmerno diferenciranim (G1-2) ploščatočeličnim karcinomom analnega roba v stadiju cT1 N0 M0, se lahko napravi lokalna ekscizija z varnostnimi robovi ≥ 1 cm. Lokalna ekscizija je dovoljena tudi pri skrbno izbranih T2 tumorjih:

- tumor, ki jasno vznikne iz perianalne kože in je jasno ločen od analnega sfinktra in analnega kanala;
- možna je radikalna ekscizija brez da bi prizadeli mišice zapiralke;
- ob odsotnosti patoloških regionalnih bezgavk.

V primeru nezadostnih robov je potrebna reekscizija. V kolikor reekscizija ni mogoča, se priporoča obsevanje z ali brez sočasne kemoterapije.

Vsi ostali bolniki v stadiju cT2-4 Nx M0 in tisti s slabo diferenciranimi (G3) T1 N0 tumorji potrebujejo zdravljenje z radikalno radiokemoterapijo, ki je podobna kot pri bolnikih s karcinomom analnega kanala (opisano zgoraj).

### EVALVACIJA PO RADIKALNI RADIOKEMOTERAPIJI IN SLEDENJE BOLNIKOV

V 8-12 tednih po zaključku radikalne radiokemoterapije bolnika natančno klinično pregledamo, vključno z digitorektalnim pregledom in pregledom ingvinalnih bezgavk. V primeru kliničnega popolnega odgovora nadaljnji pregledi sledijo na 3-6 mesecev, do 5 let po zaključenem specifičnem onkološkem zdravljenju. Pregledi poleg že omenjenega vključujejo še anoskopijo in slikovne preiskave prsnega koša, trebuha in medenice, praviloma enkrat letno vsaj prve 3 leta po zaključenem zdravljenju.

### SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PONOVI TVIJO ALI OSTANKOM BOLEZNI PO RADIKALNI RADIOKEMOTERAPIJI RAKA ANALNEGA KANALA ALI ANALNEGA ROBA

V primeru, da 8-12 tednov po zaključenem zdravljenju ob kliničnem pregledu ugotovimo ostanek boleznih, ponavljamo evalvacijo na 4-6 tednov, do doseženega kliničnega popolnega

odgovora. Nadaljnje sledenje je podobno kot pri bolnikih, ki že po 8-12 tednih dosežejo popolni odgovor.

V primeru stagnacije boleznih tudi še 6. mesec po zaključni radiokemoterapiji je potrebna ponovna biopsija, bolnik pa mora ponovno opraviti tudi preiskave za zamejitev boleznih. V primeru lokoregionalnega ostanka boleznih v medenici bolniku svetujemo APE, v primeru ostanka ali ponovitve boleznih v ingvinalnih bezgavkah pa disekcijo ingvinalnih bezgavk ali obsevanje tega področja, če le to ni bilo obsevano že v sklopu primarnega zdravljenja. V kolikor pri bolniku ugotovimo razsoj v druge organe, mu svetujemo sistemske kemoterapije, v kolikor bolnikovo stanje to dopušča. Po presoji multidisciplinarnega konzilija lahko v primeru stagnacije dokončno odločitev o operaciji odložimo do maksimalno 12 mesecev od zaključka radiokemoterapije.

V primeru ugotovljenega lokalnega in/ali regionalnega progressa boleznih kadarkoli med oziroma po zaključni radiokemoterapiji, so indicirane ponovne zamejitvene preiskave in v primeru, da ne gre za metastatsko bolezen, reševalna operacija. Pri lokalni ponovitvi pride v prvi vrsti v poštev APR po principih totalne mezorektalne ekscizije. Ker je pri recidivu analnega kanala pogosto potrebno narediti široko perianalno ekscizijo s posledično večjim defektom in zaradi obsevanja slabšim celjenjem, je smiselno kritični defekt z vezanim mišično-kožnim režnjem. V primeru metastaz v ingvinalne bezgavke se opravi ingvinalna disekcija z ali brez APR (glede na lokalno ponovitev).

V primeru lokalne in/ali regionalne ponovitve boleznih kadarkoli po zaključni radikalni radiokemoterapiji, po kateri je sprva prišlo do kliničnega popolnega odgovora, se po opravljenih zamejitvenih preiskavah v primeru nemetastatske boleznih prav tako priporoča poskus reševalne operacije.

### BOLNIKI Z ODDALJENIMI ZASEVKI ŽE OB POSTAVITVI DIAGNOZE

Sistemske razsoje boleznih ugotovimo pri 10-20% bolnikov. Najpogosteje ugotovimo razsoj v jetra, manj pogosto v pljuča in bezgavke izven medenice. Za način zdravljenja se odločamo individualno, saj je le to mnogokrat odvisno od velikosti, števila in lokalizacije oddaljenih zasevkov, stanja zmogljivosti bolnika, pridruženih boleznih, kakor tudi delovanja jeter in ledvic ter bolnikovih težav. V kolikor gre samo za zasevke v jetrih, prihaja v poštev tudi kirurški poseg ali drugo lokalno ablativno zdravljenje (stereotaktično obsevanje, radiofrekvenčna ablacija,...), za kar pa se odločamo na multidisciplinarnem konziliju za vsakega bolnika posebej. Če gre pri bolniku za izolirano metastatsko bolezen v paraaortnih bezgavkah se lahko odločamo za obsevanje s sočasno kemoterapijo. V poštev prihajajo tudi paliativni kirurški posegi ali obsevanje oddaljenih zasevkov, če ti povzročajo bolniku težave ter ustrezno paliativno in podporno zdravljenje.

### Sheme sistemske terapije pri generaliziranem karcinomu analnega kanala:

- karboplatin + paklitaksel kot terapija izbora v prvem redu;
- 5-FU + cisplatin;
- FOLFCIS;
- mFOLFOX6;
- modificiran DCF;
- imunoterapija z anti-PD-1 zaviralci imunskih kontrolnih točk: nivolumab, pembrolizumab v drugem in nadaljnjih redih sistemskega zdravljenja.

**LITERATURA**

1. Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register Republike Slovenije, 2019.
2. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Anal Carcinoma – Version 2.2020.
3. Glynne-Jones R, Nillson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, Arnold D. Anal Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25(suppl 3): iii10-iii20.
4. Oblak I, Petrič P, Anderluh, Velenik V, Fras AP. Long term outcome after combined modality treatment for anal cancer. *Radiol Oncol* 2012; 46(2): 145-152.
5. Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ, Levien DH, Hyman NH, Buie WD. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jan;51(1):2-9.
6. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529: A phase-2 evaluation of dose-painted Intensity Modulated Radiation Therapy in combination with 5- Fluorouracil and Mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiation Biol Phys*. 2013; 86: 27- 33.
7. Elson JK, Kachnic LA, Kharofa JR. Intensity modulated radiotherapy improves survival and reduces treatment time in squamous cell carcinoma of the anus: a National cancer data base study. *Cancer* 2018; 124: 4383-4392.
8. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):516-24..

© 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/>

# ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI IN PODALJŠAJTE PREŽIVETJE

## Pri bolnikih z mHSPC, zdravljenje samo z ADT ni dovolj.

**ZDRAVILO ERLEADA® JE SEDAJ ODOBRENO TUDI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HORMONSKO OBČUTLJIVIM, METASTATSKIM RAKOM PROSTATE (mHSPC).<sup>1</sup>**

Zgodnja uporaba zdravila ERLEADA+ADT v primerjavi z ADT pomembno podaljša preživetje bolnikov in zmanjša tveganje za napredovanje bolezni, hkrati pa prihrani druge oblike zdravljenja za kasnejše stadije bolezni.<sup>1-3</sup>

### Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA\*

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

**Ime zdravila:** Erleada 60 mg filmsko obložene tablete. **Kakovostna in količinska sestava:** 60 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, hipromelozo acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicificirana), črni in rumeni železov dioksid, makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec, titanov dioksid. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni. Za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSPC) v kombinaciji z odtegnitvijo androgenov. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek je 240 mg (štiri 60 miligramske tablete) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadoliberina. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa se naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki  $\geq 3$ . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila prekiniti začasno in ne dokončno, dokler se simptomi ne izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, nato pa z zdravljenjem nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg), če je potrebno. Starejšim bolnikom, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa uporaba ni priporočljiva. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje. Apalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugimi predispozicijskimi dejavniki, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Pri bolnikih, ki so prejemali apalutamid je prišlo do padcev in zlomov, zato je treba pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike pa spremljati po ustaljenih smernicah in premisliti o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti. Bolnike je treba spremljati tudi glede znakov in simptomov ishemične bolezni srca in ishemičnih možganskožilnih bolezni ter optimizirati obvladovanje dejavnikov tveganja, kot so hipertenzija, diabetes ali dislipidemija, skladno s standardno oskrbo. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev, se je načeloma treba izogibati, če je terapevtski učinek teh zdravil za bolnika zelo pomemben in njihovega odmerjanja ni mogoče enostavno prilagajati na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulansi se je treba izogibati. Če se predpiše apalutamid, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožilja spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni. Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome, ki nakazujejo na SJS/TEN. Ob pojavu teh simptomov je treba zdravljenje z zdravilom nemudoma prekiniti, bolniki pa morajo takoj poiskati zdravniško pomoč. Zdravila se ne sme ponovno uvesti pri bolnikih, pri katerih se je pojavil SJS/TEN med jemanjem zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Apalutamid je

induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil. Pri sočasnem odmerjanju tega zdravila s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 ali močnih zaviralcev CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila. Ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij. Pri sočasni uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasni uporabi s substrati UDP glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s substrati P gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N desmetil presnovek zavirata prenašalce OCT2, OAT3 in MATE. Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejemali levprorelinijev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost leuprolidu v stanju dinamičnega ravnovesja. Skrbna presoja je potrebna tudi pri sočasni uporabi z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi, zato lahko to zdravilo škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo je kontraindicirano pri nosečnicah in ženskah, ki bi lahko zanosile in se ne sme uporabljati med dojenjem. **Neželeni učinki:** Hipotroidizem, zmanjšan apetit, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, disgeevzija, ishemične možganskožilne bolezni, konvulzije, ishemična bolezen srca, podaljšanje intervala QT, vročinski oblivi, hipertenzija, driska, kožni izpuščaji, srbenje, alopecija, SJS/TEN, zlomi, artralgija, mišični krči, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik Dzp:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija **Predstavniki imetnika Dzp v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana **Režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec **Datum zadnje revizije besedila:** 10. februar 2022 **Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.**

Viri:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA® (apalutamid).
2. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13-24
3. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13-24. Supplementary information.

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00, e-mail: info@janssen-slovenia.si

 **Erleada**®  
(apalutamid) tablete



# Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji

Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with ovarian cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer

Kovačević Nina<sup>1,4</sup>, Šegedin Barbara<sup>1,4</sup>, Merlo Sebastjan<sup>1,4</sup>, Bebar Sonja<sup>1</sup>, Blatnik Ana<sup>1</sup>, Cokan Andrej<sup>2</sup>, Cvjetičanin Branko<sup>3</sup>, Fokter Dovnik Nina<sup>2</sup>, Gazič Barbara<sup>1</sup>, Grčar Kuzmanov Biljana<sup>1</sup>, Gregorič Brigita<sup>1</sup>, Horvat Matej<sup>2</sup>, Janša Vid<sup>3</sup>, Knez Jure<sup>2</sup>, Kobal Borut<sup>3</sup>, Kobav Manja<sup>1</sup>, Krajc Mateja<sup>1</sup>, Krajec Maja<sup>1</sup>, Lasič Mateja<sup>3</sup>, Novaković Srdjan<sup>1</sup>, Pakiž Maja<sup>2</sup>, Ravnik Maja<sup>2</sup>, Smrkolj Špela<sup>3</sup>, Strojnik Ksenija<sup>1</sup>, Škof Erik<sup>1</sup>, Takač Iztok<sup>2</sup>, Vivod Gregor<sup>1</sup>, Zadnik Vesna<sup>1</sup>, Zobec Logar Barbara Helena<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>3</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.

E-mail: nkovacevic@onko-i.si

Poslano / Received: 1.10.2022

Sprejeto / Accepted: 11.10.2022

doi:10.25670/oi2022-015on

## UVOD

Rak jajčnikov je najpogostejši vzrok smrti pri ženskah, ki zbolijo za ginekološkimi raki. Za večino obolenih z napredovalim rakom je bolezen usodna. Razlog za to je slaba prepoznavnost bolezni v zgodnjih stadijih, ko je zdravljenje učinkovito.

V Sloveniji na žalost še vedno nimamo programa za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov in bolezen je pri večini bolnic (pribl. ¾ vseh obolenih) odkrita v napredovanih stadijih, ko je prognoza slaba.

Poznavanje zgodnjih znakov bolezni je tako pri zdravnikih kot pri ženskah pomanjkljivo, posledično sta diagnostična pot in tudi triažiranje obolenih v ustrezno usposobljeno zdravstveno ustanovo pogosto napačna.

Diagnozo postavimo po opravljenih ustreznih diagnostičnih preiskavah, potrdimo pa s patohistološko diagnozo. Do 90 % rakov jajčnikov je epiteljskega izvora, drugi so redki. Temeljni način zdravljenja je kirurški poseg, katerega namen je odstraniti bolezen v celoti in doseči stanje brez makroskopskega ostanka. Sledi sistemsko zdravljenje, obsevanje pa pri zdravljenju raka jajčnikov za zdaj ne igra pomembne vloge. Rak jajčnikov glede na obseg bolezni in razširjenost razvrstimo v štiri stadije FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique), kar omogoča določitev optimalne terapije za vsako bolnico in napoved izida bolezni. Uporablja se tudi klasifikacija TNM (T = velikost ali razširitev primarnega tumorja,

N = prizadetost regionalnih bezgavk, M = prisotnost ali odsotnost oddaljenih metastaz). Obe klasifikaciji sta mednarodno dogovorje-



ni in omogočata med- sebojno primerjavo rezultatov zdravljenja.

V naslednjih poglavjih obravnavamo diagnostiko in zdravljenje raka jajčnikov pri na novo odkriti bolezni, ponovitvi bolezni in tudi sledenje bolnic po zaključenem zdravljenju.

Zdravljenje raka jajčnikov je dokazano najuspešnejše v specializiranih ustanovah z dobro usposobljenimi ginekološko-onkološko usmerjenimi specialisti.

Pričujoče besedilo vsebuje pojasnilo k priporočilom za zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka (PPSC) v Sloveniji. Priporočila temeljijo na soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji. Zapisana priporočila so zgolj usmeritev, o nadaljnjih ukrepih odloča lečeča zdravnica oziroma zdravnik v skladu s kliničnimi anamnestičnimi podatki, v soglasju z bolnico ter v skladu s sodobnimi načeli obravnave. Odločitev, kako obravnavati posamezno bolnico, je pravica in odgovornost zdravnice oziroma zdravnika, ki jo spremlja in zdravi.

## 1. EPIDEMIOLOGIJA RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Ocenjujemo, da v svetu letno za rakom jajčnikov zbolijo več kot 310.000 žensk, dve tretjini med njimi v visoko razvitih državah. Najvišje so incidence v vzhodni Evropi in Rusiji, sledijo preostala Evropa, Severna Amerika in Oceanija. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2020 je bila v Evropi 11,5 zbolelega na 100.000 prebivalk. Slovenija je z vrednostjo 12,2/100.000 malce nad evropskim povprečjem, najvišja je bila incidenca v Latviji (20,4/100.000). V razvitem svetu v zadnjih letih opazamo zmanjševanje števila zbolelih za rakom jajčnikov. Umrljivost za rakom jajčnikov je visoka predvsem v nerazvitem svetu. Letno zaradi raka jajčnikov umre več kot 200.000 žensk. V Evropi imajo najvišje starostno standardizirane umrljivostne stopnje na Poljskem in v Latviji, tudi Slovenija je s 7,5 umrlega na 100.000 prebivalk malce nad evropskim povprečjem (6,8/100.000).

V obdobju 2014–2018 je v Sloveniji povprečno letno za rakom jajčnikov zbolelo 150 žensk (14,4/100.000), umrlo pa 145 (13,9/100.000). Dodatno smo imeli v Sloveniji letno še 59 novih bolnic z mejno malignimi tumorji jajčnikov in 60 bolnic z rakom jajcevodov. V zadnjih letih opazamo spremembe v razvrščanju tumorjev – več rakov, ki so bili v preteklosti uvrščeni med rake jajčnikov, se v novjšem času opredeljuje kot rak jajcevodov. Domače in mednarodne rutinske statistike med raka jajčnikov ne prištevajo rakov jajcevodov. Med vsemi ženskimi raki skupaj zavzemajo v Sloveniji invazivni raki jajčnikov z 2,1 % deseto mesto po pogostosti, če jim prištejemo še rake jajcevodov, pa preidejo že na osmo mesto po pogostosti z 2,5 % vseh. V zadnjih letih opazamo tudi pri nas rahel upad incidence raka jajčnikov – starostno standardizirana incidenčna stopnja pada za približno 1 % letno, groba pa nekoliko manj. Nasprotno pa je incidenca mejno malignih rakov jajčnikov, od leta 2014 pa tudi rakov jajcevodov, v porastu. Umrljivostne stopnje raka jajčnikov se v zadnjih letih praktično ne spreminjajo. V dosedanjih analizah geografskih razlik v pojavljanju raka jajčnikov v Sloveniji ugotavljamo, da pri nas ni območij, kjer bi imele prebivalke večje tveganje bolezni.

### ZNAČILNOSTI BOLNIC IN BOLEZNI

Za rakom jajčnikov in jajcevodov zbolevalo ženske v vseh starostnih obdobjih, bolezen pa je pogostejša po 50. letu. Več kot polovico bolnic odkrijemo v starosti 50–75 let, v zadnjih 15 letih se opazno zvišuje delež bolnic, ki so ob diagnozi starejše od 75 let.

Bolnice z mejno malignimi tumorji zbolevalo le izjemoma po 75. letu, deleža zbolelih pred 50. letom in po njem pa sta podobna in se s časom značilno ne spreminjata.

Približno tri četrtine bolnic ima bolezen odkrito v razsejanem stadiju.

Najpogostejše rak jajčnikov nastane iz epiteljskih celic, redki so tumorji kličnih celic ali tumorji, ki nastanejo iz opornega tkiva. Zadnji dve skupini se pogosteje pojavljata pri mladih. Manj kot 5 % bolnic bolezni nima mikroskopsko potrjene. Med potrjenimi je največ adenokarcinomov (89 %), druge histološke vrste so se pojavile pri manj kot 2 % bolnic.

### PREŽIVETJE

Preživetje bolnic z rakom jajčnikov se s časom ne izboljšuje; še vedno v petih letih po diagnozi umre več kot polovica bolnic. Petletno čisto preživetje bolnic, zbolelih v letih 2012–2016, je bilo 40-odstotno. Visoka umrljivost je v prvi vrsti posledica velikega deleža napredovalih primerov, saj so imele bolnice, zbolele med letoma 2012 in 2016, v razsejanem stadiju le 35-odstotno petletno relativno preživetje, če so imele ob diagnozi regionalno razširjeno bolezen, 63-odstotno, če je bil tumor omejen le na jajčnik, pa 80-odstotno. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj je petletno čisto preživetje pri starih 75 in več let 15-odstotno, pri mlajših pa nad 50 %. Stalen pozitiven časovni trend izboljšanja preživetja se kaže le v starostni skupini 50–75 let.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in na ozemljih kažejo, da se je čisto petletno preživetje slovenskih bolnic z rakom jajčnikov v zadnjem petletnem obdobju nekoliko izboljšalo v primerjavi s predhodnim obdobjem, vendar izboljšanje ni statistično značilno. Z bolnicami, ki so zbolele v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 18. mesto.

### NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Dobro znana nevarnostna dejavnika raka jajčnikov sta ničrodnost in neplodnost. Poleg hormonskih dejavnikov (povečana raven serumskega gonadotropina pospešuje maligno transformacijo) je za povečano tveganje rakov jajčnikov odgovorna tudi izpostavljenost nekaterim dražilom (npr. smukey in azbest). Nasprotno pa imajo manjše tveganje raka jajčnikov ženske, ki imajo zaradi nižane ravni hipofiznih gonadotropinov zavrto ovulacijo (nosečnost, oralni kontraceptivi). Dokazano je, da imajo manjše tveganje ženske po histerektomiji in salpingektomiji.

Z mehanizmom zavrte ovulacije pa ni možno razložiti vseh ugotovljenih dejavnikov tveganja. V novejših raziskavah se posebna pozornost namenja vlogi drugih hormonov ter imunskih dejavnikov. Dosedanja spoznanja o vlogi estrogenov, androgenov, folikel stimulirajočega hormona (FSH), spolne hormone vezočega globulina (SHBG) in inzulinu podobnega rastnega faktorja (IGF) so si nasprotujoča. Za kakršnekoli klinično uporabne zaključke na tem področju bodo potrebne nadaljnje raziskave.

Družinska obremenjenost je eden od najpomembnejših nevarnostnih dejavnikov raka jajčnikov. Pripisujemo ji približno 10 % vseh primerov. Tveganje se poveča za trikrat, če sta za rakom jajčnikov zboleli vsaj dve sorodnici v prvem kolenu. Ženske, ki so nosilke mutacije genov BRCA 1/2 in tiste z Lynchvim sindromom, imajo 30–70-odstotno tveganje, da bodo zbolele za rakom jajčnikov.

Posebnih priporočil za preprečevanje zbolevanja, razen vzdrževanja normalne telesne teže in hrane z veliko sadja in zelenjave, nimamo. Presejalnih preiskav za odkrivanje bolezni, ko še ne povzroča težav, za zdaj ne priporočajo, seveda pa mora vsaka ženska, ki ima kakršnekoli težave, čim prej na ginekološki pregled.

Za ženske z anamnezo družinskega raka dojke ali jajčnikov (sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 40. letom, sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk, sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojk, dve sorodnici v prvem in drugem kolenu z rakom dojk pred 60. letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost, tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk in/ali jajčnikov) sta indicirana obravnava v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje na Onkološkem inštitutu (OI) v Ljubljani in genetsko testiranje.

## 2. HISTOPATOLOGIJA RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Pred začetkom zdravljenja je treba diagnozo tumorja jajčnikov potrditi s histološko preiskavo. Opredeliti je treba histološki tip tumorja in glede na tip tudi njegove druge značilnosti ter določiti stadij bolezni. Standardiziran histološki izvid je ključen za določitev stadija bolezni, optimalno zdravljenje in napoved poteka bolezni. Omogoča tudi sistematično zbiranje podatkov za primerjavo epidemioloških in histopatoloških parametrov različnih populacij in raziskave, ki bodo morda prispevale k novim spoznanjem in uspešnejšemu zdravljenju.

Tumorje jajčnikov glede na njihov izvor delimo v devet skupin:

- Epitelijski tumorji.
- Mezenhimski tumorji.
- Mešani mezenhimski in epitelijski tumorji.
- Stromalni „Sex-cord“ tumorji.
- Germinalni tumorji.
- Mešani tumorji.
- Mezotelijski tumorji.
- Tumorjem podobne lezije.
- Sekundarni tumorji.

Epitelijski tumorji predstavljajo 75 % vseh tumorjev in kar 90–95 % malignih tumorjev jajčnikov, zato so tudi smernice za histopatološko obravnavo tumorjev jajčnikov v prvi vrsti namenjene epitelijskim tumorjem ter veljajo tudi za epitelijske tumorje jajcevodov in primarne peritonealne rake.

Epitelijski tumorji jajčnikov so heterogena skupina tumorjev, ki jih glede na tip celic delimo na serozne, mucinozne, endometrioidne, svetlocelične, prehodnocelične in ploščatocelične, glede na maligni potencial pa na benigne, mejno maligne in maligne.

Maligne epitelijske tumorje jajčnikov lahko na podlagi histopatoloških in molekularnih lastnosti razdelimo v pet glavnih tipov, ki predstavljajo skupaj več kot 95 % ovarijskih karcinomov:

- Serozni karcinom visoke stopnje malignosti (70 %).
- Endometrioidni karcinom (10 %).
- Svetlocelični karcinom (10 %).
- Mucinozni karcinom (3 %).
- Serozni karcinom nizke stopnje malignosti (do 5 %).

Pet tipov raka jajčnikov predstavlja pet različnih bolezni z različnimi epidemiološkimi lastnostmi, dejavniki tveganja, prekursorjskimi lezijami, načini zasevanja, molekularnimi lastnostmi, odgovori na kemoterapijo in različno napovedjo poteka bolezni (Tabela 1).

Kljub klasifikaciji glede na tip celic pa v jajčniku ni nobene izvorne benigne epitelijske celice, iz katere bi epitelijski tumorji lahko nastali. Zato je veljalo, da ti izvirajo izključno iz krovnege epitelija jajčnikov (mezotela) in epitelijskih inkluzijskih cist, ki prek milerijske neometaplazije pridobijo morfološke lastnosti tubarnega ali endocervikalnega epitelija oz. endometrija. Danes vemo, da serozni karcinom visoke stopnje malignosti vznikne iz prekursorjske epitelijske lezije jajcevodov, endometrioidni in svetlocelični karcinom jajčnika pa iz endometrioze jajčnikov. Poleg histološkega tipa karcinomom jajčnikov določamo tudi stopnjo diferenciacije tumorja (gradus). Večinoma uporabljamo trotirni sistem gradiranja, za serozne karcinome pa dvotirni sistem. Svetlocelični karcinom je po definiciji karcinom visoke stopnje malignosti. Dosedanje raziskave niso potrdile neodvisnega napovednega pomena gradusa za preživetje bolnic znotraj posamezne skupine karcinomov. Določanje gradusa pa je pomembno za razlikovanje med seroznim karcinomom nizke in visoke stopnje malignosti.

Tabela 1: Rak jajčnikov: klinične in molekularne lastnosti petih najpogostejših tipov.

	HGSC	LGSC	MC	EC	CCC
Dejavniki tveganja	BRCA 1/2	?	?	HNPCC	?
Prekursorjska lezija	STIC	serozni mejno maligni tumor	cistadenom/ mejno maligni tumor endometrijoza	endometrijoza	
Molekularna abnorm.	BRCA, p53	BRAF, KRAS	KRAS, HER2	PTEN ARID1A	HNF ARID1A
Kemosenzitivnost	visoka	srednja	nizka visoka	nizka	
<b>Napoved</b>	<b>slaba</b>	<b>srednja</b>	<b>dobra</b>	<b>dobra</b>	<b>srednja</b>

HGSC = serozni karcinom visoke stopnje malignosti, LGSC = serozni karcinom nizke stopnje malignosti, MC = mucinozni karcinom, EC = endometrioidni karcinom, CCC = svetlocelični karcinom, HNPCC = hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom, STIC = serozni tubarni intraepitelijski karcinom.

Čeprav serozni karcinom visoke stopnje malignosti predstavlja več kot dve tretjini karcinomov jajčnikov, pa to nikakor ne pomeni, da lahko karcinome delimo zgolj na dva tipa, torej serozni karcinom visoke stopnje malignosti in druge. Gre za klinično, morfološko in genetsko povsem različne bolezni. Klasifikacija karcinomov jajčnikov v zgolj dve skupini onemogoča razumevanje biologije tumorjev in preprečuje možnost izboljšanja zdravljenja bolnic z manj pogostimi tipi raka jajčnikov.

Za oceno razširjenosti bolezni določamo patološki in stadij FIGO. Patolog navadno določi patološki stadij po kirurški odstranitvi primarnega tumorja in na podlagi klasifikacije TNM, glede na mikroskopske ugotovitve pa tudi stadij FIGO. Dokončni stadij FIGO določi konzilij, ki upošteva vse klinične, radiološke, patološke in citološke ugotovitve opravljenih preiskav.

## 2.1. MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

### Vrsta vzorca (makroskopsko)

Desnostranska ooforektomija, levostranska ooforektomija, desnostranska salpingo-ooforektomija, levostranska salpingo-ooforektomija, obojestranska salpingo-ooforektomija, supracervikalna histerektomija, histerektomija, omentektomija, peritonealna biopsija, drugo (navedi), neznano.

### Podatek o vzorcu

Intakten, prerezan ali fragmentiran, orientiran ali neorientiran, površina tumorja intaktna ali rupturirana.

### Teža in velikost vzorca

Teža v gramih.

Velikost v centimetrih (v treh dimenzijah izmerimo oba jajčnika in jajcevoda, maternico ter druge organe, če so zajeti v vzorcu).

### Kapsula jajčnika

Zadebeljena, adhezije, krvavitve, ruptura, gladka ali iregularna površina.

### Rezna ploskev jajčnika

Opiši skorjo, sredico in hilus jajčnika, morebitne cistične spremembe, vsebino ciste in velikost. So prisotni rumeno telesce, kalcifikacije, krvavitve?

### Jajcevod

Dolžina, seroza (fibrin, krvavitve, adhezije), stena (zadebeljena, rupturirana), mukoza (atrofična, hiperplastična, videz fimbrij), lumen (prehoden, dilatiran, vsebina, premer), ciste v paraovarijskem področju, velikost, debelina stene.

### Tumor

Mesto in distribucija (desni jajčnik, levi jajčnik, oba jajčnika, ni mogoče določiti, drugo).

Velikost (največja dimenzija in po možnosti še preostali dve dimenziji v cm).

Zunanji videz in rezna ploskev (barva in konsistenca, gladek ali papilaren, soliden ali cističen; vsebina v cističnih prostorih, krvavitve, nekroza kalcifikacije).

## 2.2. VZORČENJE

### Površina jajčnika

Površino jajčnika vzorčimo zelo previdno in pazimo, da se ne izsuši. Zajetost površine jajčnika je pomemben element pri določitvi stadija tumorjev, ki so omejeni na jajčnik. Prisotnost karcinoma na površini jajčnika lahko vpliva na način zdravljenja. Pri bolnicah s preventivno ooforektomijo zaradi družinske anamneze raka jajčnikov in/ali dojke je lahko na površini jajčnika prisoten povsem droben karcinom, ki bi bil za bolnico potencialno usoden in ki ga v primeru nenatančnega makroskopskega pregleda površine jajčnika lahko spregledamo.

### Primarni tumor

Vzorčenje načeloma poteka na razdaljah enega centimetra vzdolž najdaljše osi tumorja, število vzorcev pa prilagodimo glede na heterogenost makroskopskega videza tumorja oz. zahtevnost patohistološke diagnoze. Mejno maligne serozne tumorje z mikropapilarnimi žarišči ali žarišči mikroinvazije moramo izdatno vzorčiti, preden izključimo možnost nizko malignega seroznega karcinoma. Mucinozne tumorje (zlasti tumorje s solidnimi področji), solidne teratome in maligne germinalne tumorje po presoji vzorčimo izdatneje glede na makroskopski videz. Ob težavah z diagnozo oz. diferencialno diagnozo velja, da so dodatni vzorci tumorja bolj informativni kot dodatne imunohistokemične ali druge specialne preiskave. Površino jajčnika vzorčimo na mestu, kjer se je tumor jajčnika najbolj približa, število vzorcev pa je odvisno od makroskopskega videza oz. prepričljivega ali sumljivega preraščanja površine. Adhezije, rupturirana mesta in morebitne kirurške robove, ki so zajeti s tumorjem, vzorčimo ločeno.

Jajčnik(a) in jajcevod(a) pri bolnicah z mutacijo BRCA in bolnicah z družinsko anamnezo raka jajčnikov/dojke vedno vzorčimo v celoti, tudi če sta makroskopsko povsem brez posebnosti. Jajcevod(a) vzorčimo po protokolu „SEE-FIM“: distalni del jajcevoda s fimbrijami in infundibulumom jajcevoda odrežemo in narežemo vzdolžno na 2 do 3 mm ter vzorčimo v celoti. Istus in ampulo jajcevoda pa narežemo prečno na 2 do 3 mm ter prav tako vzorčimo v celoti.

### Jajcevod

Če makroskopsko ni vidne lezije, vzorčimo po en vzorec iz vsakega jajcevoda. Če je jajcevod tumorsko spremenjen, odvezamo reprezentativne vzorce, da lahko mikroskopsko opredelimo dele jajcevoda, ki so zajeti s tumorjem, oz. opredelimo druge patološke spremembe v jajcevodu.

### Maternica

Če je tumor viden makroskopsko, vzorčimo reprezentativne vzorce za opredelitev razširjenosti tumorja, določitev globine invazije v miometriju (če tumor izvira iz endometrija) in opredelitev, ali gre za zasevek iz jajčnika v miometriju, zasevek iz miometrija v jajčnik ali neodvisen primarni tumor maternice.

### Omentum

Če je tumor viden makroskopsko, odvezamo nekaj reprezentativnih vzorcev, če tumorja makroskopsko ne vidimo, omentum izdatno vzorčimo. Pri mejno malignem tumorju jajčnikov ali nezrelem teratomu z makroskopsko vidnimi implantati odvezamo številne vzorce implantatov. Čeprav ni splošnega konsenza glede števila vzorcev, ki jih je treba odvzeti pri makroskopsko normalnem omentumu pri bolnici s seroznim

mejno malignim tumorjem, seroznim karcinomom ali nezrelim teratomom, velja priporočilo, da odvzamemo 10 reprezentativnih vzorcev. Identifikacija invazivnega ali nezrelega implantata lahko izrazito vpliva na prognozo in zdravljenje.

### Bezgavke

Iz bezgavk, ki so makroskopsko vidno preraščene s tumorjem, odvzamemo reprezentativne vzorce, bezgavke, ki so makroskopsko videti neprizadete, vzorčimo v celoti.

### Drugi histološki vzorci za določitev stadija bolezni

Če ni makroskopsko vidnega tumorja, vzorčimo v celoti. Če gre že makroskopsko za jasen tumor, odvzamemo le reprezentativne vzorce. Pri mejno malignem tumorju jajčnika ali nezrelim teratomu z makroskopsko vidnimi implantati odvzamemo številne vzorce implantatov.

### Drugi odstranjeni organi oz. tkivo

Za opredelitev razširjenosti tumorja na druge organe oz. tkivne strukture odvzamemo reprezentativne vzorce.

## 2.3. HISTOLOŠKI PREGLED VZORCA

Standardiziran histopatološki izvid mora vsebovati naslednje podatke:

- Vzorec zajema
  - Desni jajčnik
  - Levi jajčnik
  - Desni jajcevod
  - Levi jajcevod
  - Maternica
  - Maternični vrat
  - Omentum
  - Peritonej
  - Drugo: naštej
  - Ni možno določiti
- Način odvzema vzorca
  - Desnostranska ooforektomija
  - Levostranska ooforektomija
  - Desnostranska salpingo-ooforektomija
  - Levostranska salpingo-ooforektomija
  - Obojestranska salpingo-ooforektomija
  - Subtotalna desnostranska ooforektomija
  - Subtotalna levostranska ooforektomija
  - Supracervikalna histerektomija
  - Histerektomija
  - Omentektomija
  - Peritonealna biopsija
  - Drugo:
  - Ni možno določiti

- Tumor
  - Mesto primarnega tumorja
  - Desni jajčnik
  - Levi jajčnik
  - Desni in levi jajčnik
  - Drugo: naštej
  - Ni možno določiti

Kljub čedalje številnejšim dokazom, da vsaj nekateri (če ne vsi) tumorji jajčnikov izvirajo iz jajcevodov, še vedno velja, da kot mesto primarnega tumorja šteje mesto z največjo tumorsko maso. V nekaterih primerih težko določimo mesto primarnega tumorja, vendar pa to ne vpliva na način zdravljenja bolnice, ki je za določen tip tumorja enako ne glede na to, ali je primarno mesto jajcevod, jajčnik ali peritonej.

Kadar enak tip karcinoma hkrati zajema jajčnik in maternico, je težko določiti mesto primarnega tumorja. V teh primerih uporabimo določene kriterije, ki nam pomagajo določiti mesto izvora, in sicer: velikost in distribucija tumorjev, prekancerozna lezija (atipična hiperplazija endometrija, endometrioza, adenofibrom jajčnika), histološka slika, molekularno-genetske preiskave.

Na podlagi distribucije tumorja v jajčniku lahko sklepamo o njegovem izvoru. Če je prizadeta predvsem površina jajčnika, pri čemer ni jasne tumorske mase, gre najverjetneje za primarni peritonealni tumor s sekundarnim širjenjem v jajčnik. Če je tumor lociran zlasti na področju hilusa jajčnika, gre bolj verjetno za zasevek ali pa primarni tumor, ki izvira iz tkivnih struktur hilusa.

Včasih (zlasti če gre za tumor z visoko stopnjo malignosti) le na osnovi morfoloških lastnosti ni možno opredeliti, za katero vrsto epiteljskega tumorja gre, zato se v teh primerih izvedejo imunohistokemične preiskave.

Po naročilu onkologa se tumorsko tkivo pošlje na oddelek za molekularno diagnostiko za genotipizacijo somatskih mutacij (npr. BRCA 1/BRCA 2 – PARP (polyadenosine diphosphate-ribose polymerase) inhibitorji).

- **Površina jajčnika**
  - Tumor zajema površino jajčnika
  - Tumor ne zajema površine jajčnika
- **Velikost tumorja**
  - Največji premer tumorja (v cm):
  - Velikosti ni možno določiti
- **Histološki tip tumorja**

(Kurman RJ: WHO Klasifikacija tumorjev jajčnika 2019; <http://codes.iarc.fr/topography/C56>)

### Stopnja malignosti – histološki gradus

#### NE GRADIRAMO

- Mucinozni karcinom
- Svetlocelični karcinom
- Maligni Brennerjev tumor
- Mesonephric-like adenokarcinom

## GRADIRAMO PO TROTIRNEM SISTEMU

- Endometrioidni - gradus 1-3

## GRADIRAMO PO DVOTIRNEM SISTEMU

- Serozni - nizka in visoka stopnja malignosti

- Karcinosarkom vsebuje najpogosteje karcinomsko komponento visokega gradusa in sarkomsko komponento, ki je lahko homologna ali heterologna.

- **Implantati** (samo za napredovale serozne/seromucinozne mejno maligne tumorje)

Neinvazivni implantati

Niso prisotni

Prisotni

Epitelijski (Kje?)

Dezmoplastični (Kje?)

Invazivni implantati

Niso prisotni

Prisotni (Kje?)

- **Kontralateralni jajčnik in drugi organi oz. tkiva**

Kontralateralni jajčnik

Zajet s tumorjem

Ni zajet s tumorjem

Ni kontralateralnega jajčnika

Za omentum, maternico, peritonej, drugo (naštej) prav tako navedemo, ali so zajeti s tumorjem.

- **Učinek zdravljenja** (za tumorje po neoadjuvantnem zdravljenju)

Odgovor na neoadjuvantno zdravljenje določamo na vzorcih iz jajčnikov, jajcevodov in omentuma. Za vzorce iz omentuma določimo tudi CRS (chemotherapy response score).

- **Limfovaskularna invazija**

Ni prisotna

Prisotna

Sumljiva

- **Regionalne bezgavke**

Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk)

### 3. MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

#### Dedni rak jajčnikov – genotipizacija netumorskega tkiva

Večina rakov jajčnikov je sporadičnih, manjši delež uvrščamo med dedne oblike, ki se navadno pojavljajo v sklopu sindroma dednega raka dojke in jajčnikov ter sindromov Lynch in Peutz-Jeghers. Za sindrom dednega raka dojke in jajčnikov so značilne zarodne (germinalne) patogene ali verjetno patogene različice (PR/VPR) v genih BRCA 1 in BRCA 2, za sindrom Lynch v genih MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 in EPCAM ter za sindrom Peutz-Jeghers v genu STK11. Čeprav je po podatkih iz literature dedni rak jajčnikov pogost pri bolnicah s sindromom Peutz-Jeghers, po najnovejših smernicah NCCN (National comprehensive cancer network) PR/VPR v genu STK11 ne uvrščajo med tiste, ki povzročajo povečano ogroženost za nastanek raka jajčnikov. V skladu s smernicami NCCN imajo povečano tveganje za razvoj raka jajčnikov osebe s PR/VPR v genih: BRCA 1, BRCA 2, BRIP1, EPCAM, MSH2, MLH1, MSH6, PALB2, PMS2, RAD51C in RAD51D.

Izbor genov, za katere poročamo PR/VPR na OI Ljubljana, je širši, saj vključuje vse gene, ki so značilni za sindrom dednega raka dojke in jajčnikov: ATM, BARD1, BRCA 1, BRCA 2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MSH2, MLH1, MSH6, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 in TP53.

Testiranje za dedne oblike raka jajčnikov na Oddelku za molekularno diagnostiko izvajamo na DNA, izolirani iz krvi preiskovane osebe. Naročanje testiranja za dedne oblike raka jajčnikov poteka prek Oddelka za onkološko klinično genetiko, kjer pred napotitvijo na odvzem krvi opravijo prvi genetski posvet ter ob predaji rezultata testiranja tudi drugi genetski posvet.

#### Genotipizacija tumorjev

Epitelijski tumorji (karcinomi) so najpogostejši histološki tip raka jajčnikov in jajcevodov. Skupaj predstavljajo približno 90–95 % vseh rakov na jajčnikih in jajcevodih. Epitelijske tumorje jajčnikov delimo glede na njihove klinične, patomorfološke in molekularno-biološke lastnosti na tip I (serozni karcinomi nizkega malignega potenciala, svetlocelični karcinomi, mucinozni karcinomi, endometrioidni karcinomi) in tip II (serozni karcinomi visokega malignega potenciala, nediferencirani karcinom in karcinosarkom). Potek maligne transformacije se pri tipu I razlikuje od poteka pri tipu II. Pri tipu I prevladujejo mutacije v protoonkogenih, kot so KRAS, BRAF, PIK3CA, PPP2R1A in CTNBN1, ter v tumorskih supresorskih genih, kot sta PTEN in ARID1A. Za tip II (serozni karcinomi visokega malignega potenciala) je značilno, da so v tumorjih prisotne mutacije v tumorskih supresorskih genih TP53 ter BRCA 1 in BRCA 2.

Ob potrditvi diagnoze raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC je treba bolnico napotiti na genetsko svetovanje in testiranje (če tega nima že opravljenega). Po priporočilih evropskega združenja za ginekološko onkologijo in evropskega združenja internističnih onkologov (ESGO-ESMO) in ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO) je testiranje za zarodne različice v genih BRCA 1 in BRCA 2 ter drugih genih, povezanih z dednimi raki jajčnikov, nujno pri vseh bolnicah z epitelijskim rakom jajčnikov, ne glede na klinične značilnosti tumorjev ali družinsko anamnezo.

Po priporočilih ASCO je genotipizacija tumorjev (»somatic tumor testing«)



potrebna za vse bolnice, ki nimajo dokazanih zarodnih PR/VPR v genih BRCA 1 ali BRCA 2. Po priporočilih ESMO-ESGO je genotipizacija tumorjev nujna za določanje okvar v genih BRCA 1 in BRCA 2 pri bolnicah z nemucinoznim rakom jajčnikov. Če sta BRCA 1 in BRCA 2 nespremenjena (brez klinično pomembnih različic), je treba razmisliti tudi o določanju okvar v drugih genih, ki sodelujejo v procesu homologne rekombinacije. Še posebej to velja za gene RAD51C, RAD51D, BRIP1 in PALB2. Pri bolnicah s svetloceličnim karcinomom, mucinoznim karcinomom ali endometrioidnim karcinomom je potrebna genotipizacija tumorjev za opredelitev okvar v genih MMR, tj. genih za popravljanje DNA (»Mismatch Repair«), ali opredelitev mikrosatelitske nestabilnosti (MSI). Genotipizacija tumorjev za določanje okvar v genih MMR ali MSI se lahko izvaja tudi pri bolnicah z drugimi vrstami epiteljskega raka jajčnikov.

#### 4. POSTAVITEV DIAGNOZE RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Rak jajčnikov je bolezen, pri kateri ni značilnih simptomov in kliničnih znakov, po katerih bi postavili diagnozo. Ko so prisotni sicer neznačilni simptomi, je bolezen navadno napredovala. Pri raku jajčnikov ima bolnica lahko neznačilne prebavne motnje, občutek napihnjenosti, bolečino v trebuhu ali mali medenici, zgodnji občutek sitosti ali spremembe v pogostosti uriniranja. Na podlagi takšnih simptomov ali zaradi kakšne druge indikacije je ženska napotena na slikovno diagnostiko.

Prvi pregled ob kliničnem sumu na tumor jajčnikov je najpogostejše narejen pri izbranem ginekologu na primarni ravni. Večina tumorjev, ki jih ultrazvočno ugotovi prvi ginekolog, je benigne narave. Maligni tumorji na področju jajčnikov, jajcevodov, peritoneja male medenice in drugih organov v mali medenici se redkeje pojavljajo, zato je smiselna centralizacija diagnostike teh tumorjev (Slika 1).

Pravilna karakterizacija na novo ugotovljenih tumorjev na področju jajčnikov, jajcevodov in peritoneja male medenice je zelo pomembna za načrtovanje pravilnega zdravljenja in mora biti narejena pred kakršnimkoli operativnim posegom. Ženske s tumorji jajčnikov, jajcevodov ali peritoneja, za katere obstaja tveganje, da so maligni, morajo biti obravnavane v centrih za ginekološko onkologijo. Ženske z benignimi tumorji pa so po drugi strani lahko obravnavane tudi na sekundarni ravni ali celo spremljane konzervativno na primarni ravni.

Slika 1: Začetna obravnava bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC.

ZAČETNA OBRAVNAVA		
OSNOVNE PREISKAVE	NADALJNJE PREISKAVE	
<p><b>ANAMNEZA</b> Osebna anamneza Družinska anamneza Sedanja anamneza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• napihnjenost</li> <li>• pelvična ali abdominalna bolečina</li> <li>• neješčnost</li> <li>• občutek hitre sitosti</li> <li>• urinarni simptomi (urgenca, pogostost) brez drugih znakov malignosti</li> </ul> <p><b>SPLOŠNI KLINIČNI PREGLED</b> Sumljiva/tipna medenična masa, odkrita ob pregledu Ascites Povečan obseg trebuha Splošni status zmogljivosti</p> <p><b>GINEKOLOŠKI KLINIČNI PREGLED Z VAGINALNIM ULTRAZVOKOM</b></p> <p><b>UZ TREBUHA</b></p> <p><b>LABORATORIJSKI IZVIDI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemogram</li> <li>• DKS</li> <li>• Biokemija</li> <li>• Ledvični retenti</li> <li>• Tumorski označevalec CA 125</li> </ul>	<p>OSTALI TUMORSKI OZNAČEVALCI OB KLINIČNI INDIKACIJI</p> <p>CT TREBUHA IN PRSNEGA KOŠA</p> <p>PREGLED PREBAVIL OB KLINIČNI INDIKACIJI</p> <p>EKSPERTNI ULTRAZVOK</p> <p>IOTA ENOSTAVNA PRAVILA IN ADNEX</p>	<p>DIAGNOSTIČNA OPERACIJA (LAPAROSKOPIJA)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aspiracija ascitesa ali peritonealni izpirek</li> <li>2. Pregled površine peritoneja → biopsija sumljivih sprememb</li> <li>3. Ob odsotnosti sumljivih sprememb → naključna biopsija peritoneja v medenici (odvzem vsaj 5 vzorcev), odvzem citoloških brisov parakolično in s površine diafragme (postrgati diafragmo)</li> <li>4. Biopsija adneksov ali uni/bilateralna adnektomija</li> <li>5. Natančen operativni zapisnik, ki naj vsebuje podatke o: <ul style="list-style-type: none"> <li>• razširjenosti bolezni ob vstopu v trebušno votlino</li> <li>• ostanku bolezni po nepopolni operaciji: če je nepopolna, je treba zabeležiti velikost največje spremembe ter število vseh sprememb</li> </ul> </li> </ol>

## ULTRAZVOČNA PREISKAVA

Transvaginalna ultrazvočna preiskava je v klinični praksi na splošno sprejeta kot standardna preiskava izbora v diagnostiki patologije v mali medenici, vendar je njena diagnostična zanesljivost odvisna od izkušenosti preiskovalca. Evropska federacija združenj za rabo ultrazvoka v medicini je sicer objavila zahteve po minimalnem izobraževanju za zagotovitev zadovoljive kakovosti ginekološkega ultrazvoka (UZ). Ta priporočila predvidevajo tri ravni znanja in izkušenj. Tako predvidevajo, da preiskovalec na najvišji, tretji ravni (III) največ delovnega časa posveti ultrazvočni diagnostiki ter učenju in raziskavam na tem področju. Preiskovalec na drugi (II.) ravni je med izobraževanjem opravil vsaj dva tisoč ginekoloških ultrazvočnih preiskav. To raven znanja naj bi bila pridobljena v času specifičnega ekspertnega ultrazvočnega izobraževanja. Za vzdrževanje druge ravni znanja je treba opraviti vsaj 500 preiskav na leto. To je pomembno poudariti, saj je raziskava pokazala, da je pri ekspertni ultrazvočni preiskavi pri ženskah s sumom na rak jajčnikov značilno manj nepotrebnih velikih kirurških posegov in krajša doba hospitalizacije, kadar diagnostiko opravi ekspertni preiskovalec na tretji ravni znanja v primerjavi z manj izkušenim preiskovalcem (druga raven).

Na podlagi objavljenih raziskav lahko trdimo, da ima subjektivna ocena tumorjev in t. i. prepoznavna vzorcev (»pattern recognition«) ekspertnega ultrazvočista odlično diagnostično zanesljivost za ločevanje malignih in benignih tumorjev jajčnika. V veliko primerih lahko z ultrazvočnim prepoznavanjem tumorjev tudi ocenimo najverjetnejšo specifično histopatološko sliko tumorja.

Če ekspertnega (tretja raven) preiskovalca ni na voljo, pa obstajajo za oceno malignosti tumorjev številni diagnostični algoritmi. S temi si lahko učinkovito pomagamo pri oceni malignosti, načrtovanju nadaljnje diagnostike in zdravljenju. V svetovnem merilu je eden najpogosteje uporabljenih **indeks RMI** (»risk of malignancy«). RMI temelji na ultrazvočni oceni tumorja, menopavznem statusu in ravni tumorskega markerja cancer antigen CA 125. Pozneje se je pojavilo več izboljšav indeksa RMI, vendar te niso zagotovile klinično pomembnih prednosti pred originalno objavljenim algoritmom. Moore in sodelavci so objavili algoritem **ROMA** (»risk of ovarian malignancy«), ki temelji tako na CA 125 kot tudi humanem epididimalnem proteinu HE4. Kljub temu poznejše raziskave niso pokazale prednosti uporabe algoritma ROMA pred indeksom RMI. Metaanaliza je pokazala celo višjo specifičnost indeksa RMI v primerjavi z ROMA pri predmenopavzalnih ženskah in podobno diagnostično natančnost pri ženskah po menopavzi. Pomankljivost indeksa RMI je v tem, da ne poda tveganja za malignost tumorja, in v tem, da v glavnem temelji na ravni CA 125. To pomeni, da je občutljivost za mejno maligne tumorje ali invazivni maligni tumor v zgodnjem stadiju precej nizka.

Za izboljšanje kakovosti in standardizacije ultrazvočne diagnostike adneksalnih tumorjev je bila ustanovljena mednarodna skupina za analizo tumorjev jajčnika (IOTA - International Ovarian Tumour Analysis group). Skupina je leta 2000 sprva definirala pojme, ki opisujejo adneksalne tumorje. Na podlagi te standardizacije je skupina nato razvila napovedne modele, ki so temeljili na logistični regresiji. Tako sta modela LR1 (vključuje 12 spremenljivk) in LR2 (vključuje šest spremenljivk) po diagnostični natančnosti prekašala indeks RMI. Na podlagi algoritma LR1 lahko tako tudi manj izkušeni ultrazvočisti zanesljivo ločujejo maligne ter benigne tumorje. Danes najširše klinično uporabni so t. i. IOTA Simple Rules. Ti vključujejo pet ultrazvočnih lastnosti. Na podlagi prisotnosti/odsotnosti lastnosti lahko tumor klasificiramo kot verjetno malignen ali benignen. Tako ocenimo 80 % tumorjev, za druge je model nezanesljiv. Sistematični

pregled literature je pokazal, da IOTA Simple Rules in algoritem LR2 delujeta diagnostično boljše v primerjavi z vsemi drugimi algoritmi, ki so na voljo. Druga metaanaliza je potrdila te ugotovitve, ob tem pa ugotovila, da je diagnostični postopek v dveh korakih (IOTA Simple Rules v prvem koraku in ocena tumorja s strani ekspertnega ultrazvočista v drugem koraku) enakovreden samostojni oceni tumorja s strani ekspertnega ultrazvočista. Na podlagi teh ugotovitev so bili IOTA Simple Rules vključeni v številna nacionalna priporočila za diagnostiko in obravnavo adneksalnih tumorjev. Pozneje je skupina IOTA objavila model ADNEX (»Assessment of Different Neoplasias in the AdneXa«). Ta poskuša ob sami verjetnosti za malignost predvideti tudi invazivnost in stadij tumorja. Velika multicentrična raziskava, ki je primerjala šest diagnostičnih modelov (RMI, LR2, Simple Rules, model Simple Rules Risk in model ADNEX z ali brez CA 125) je pokazala, da imata IOTA Simple Rules in model ADNEX najboljšo diagnostično vrednost za karakterizacijo adneksalnih tumorjev.

Glede na zapisano priporočamo:

1. Ob prvem pregledu pri ginekologu na primarni ravni, pri katerem se ugotovi tumor na področju jajčnikov/jajcevodov/peritoneja male medenice, svetujemo pregled v skladu z »IOTA enostavnimi pravili«. Lahko se uporabi tudi model ADNEX.
2. Ženske, pri katerih preiskava v skladu z »IOTA enostavnimi pravili« pokaže, da gre za malignen tumor ali za tumor, ki ga ni mogoče opredeliti (ima benigne in maligne značilnosti), je treba poslati na nadaljnjo diagnostiko v terciarni center s stopnjo nujnosti ZELO HITRO. Enako velja, če se uporabi model ADNEX za ženske, ki imajo zmerno (10–50 %) ali visoko tveganje (> 50 %) za maligno bolezen. Pri teh ženskah svetujemo, da že ginekolog porodničar na primarni ravni izda napotnice za CT (računalniška tomografija) slikanje trebuha in prsnega koša s stopnjo nujnosti ZELO HITRO. Preiskava naj bo opravljena v centrih, kjer so zaposleni subspecializirani radiologi za področje trebušne votline.
3. Vsaka ženska, pri kateri preiskava pri ekspertnem ultrazvočistu ali »IOTA enostavna pravila« oziroma model ADNEX potrdijo sum na maligno bolezen ali te ni mogoče izključiti, mora biti po osnovnih dodatnih preiskavah (CT- slikanje trebušne votline in prsnega koša) obravnavana na ginekološko-onkološkem predoperativnem konziliju.

## VLOGA DRUGIH SLIKOVNIH PREISKAV

Natančna opredelitev na novo nastalega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega raka in ustrezne slikovne diagnostične metode so zelo pomembne pri obravnavi bolnic pred začetkom operativnega zdravljenja.

Slikovna diagnostika usmerja kirurški pristop, način in obseg operacije ter omogoča lažjo predoperativno pojasnilno dolžnost ginekologa onkologa. ESGO, ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology), IOTA in Evropsko združenje za ginekološko endoskopijo so razvili klinično pomembna in na dokazih temelječa priporočila o predoperativni diagnostiki tumorjev jajčnika za oceno razširjenosti bolezni, vključno s tehnikami slikanja, tumorskimi markerji in napovednimi modeli. Splošni dogovor za zdravljenje onkoloških bolezni v Sloveniji je, da se kar najbolj sledi priporočilom omenjenih strokovnih organizacij. Treba je vzpostaviti tudi multidisciplinarno sodelovanje z radiologi in slediti evropskim priporočilom Združenja za radiologijo (ESR). Kljub upoštevanju tujih smernic in priporočil sta zelo pomembna analiza in vrednotenje lastnih

rezultatov. Priporočamo, da se v centrih, kjer se zdravijo z operacijo bolnice z rakom jajčnikov, ustanovi poleg multidisciplinarnega ginekološko-onkološkega konzilija tudi multidisciplinarni ginekološko-onkološko-radiološki konzilij za obravnavo zahtevnejših, kompleksnih in nejasnih primerov ali pa zagotovi prisotnost specializiranega radiologa na že obstoječem ginekološko-onkološkem konziliju (Slika 2).

### VLOGA MAGNETNE RESONANCE IN RAČUNALNIŠKE TOMOGRAFIJE

Slikanje z magnetno resonanco (MR), samostojno ali v kombinaciji s preiskavo CT, po podatkih objavljenih raziskav omogoča določitev razširjenosti bolezni (velikost in razširjenost tumorja, prisotnost karcinoze peritoneja, opredelitev prizadetosti sosednjih in oddaljenih organov). V našem prostoru je preiskava CT široko dostopna in dokaj hitro izvedljiva. Je zamejitevna preiskava izbora, s katero je mogoče oceniti resektabilnost bolezni in popolnost citoreduktivne operacije brez makroskopskega ostanka bolezni. Odločitev, da bolnica ni primerna kandidatka za citoreduktivno operacijo, nikoli ne sme temeljiti samo na preiskavi CT. Upoštevati je treba celoten klinični vtis in drugo predoperativno diagnostiko.

V začetnem stadiju bolezni se poudarja pomen UZ-diagnostike in MR z namenom razlikovanja med benigno in maligno patologijo. V naši klinični praksi je za opredelitev spremembe na jajčnikih osnovna preiskava transvaginalni UZ. MR-preiskava je potrebna le v posebnih primerih, za oceno infiltracije v sosednje organe, za opredelitev nejasnih tumorjev (mlajše bolnice) in pri nosečnicah. Izjemnega pomena pri oceni MR-diagnostike so izkušnje radiologa s področja ginekološke onkologije.

Računalniška tomografija s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET-CT) ima v predoperativni diagnostiki raka jajčnikov manjšo vlogo in se rutinsko zanjo ne odločamo. Uporabna je pri razlikovanju malignih od mejnih ali benignih tumorjev jajčnikov z omejeno učinkovitostjo pri nekaterih histoloških podtipih tumorja (svetlocelični, mucinozni invazivni tip). Lahko pa ima pomembno vlogo pri opredelitvi lokalizacije bolezni predvsem pri ponovitvi bolezni, odkrivanju metastaz, zlasti zunaj trebušne votline, ali pri karakterizaciji nejasnih lezij na področjih, ki bi lahko spremenila klinično obravnavo.

### VLOGA TUMORSKIH MARKERJEV

Tumorski markerji so pri obravnavi tumorjev jajčnikov komplementarna preiskava ultrazvočni preiskavi. Zaradi nižje specifičnosti tumorskih markerjev v začetnih stadijih raka jajčnikov je transvaginalni ultrazvok prva preiskava izbora v diagnostiki patologije v mali medenici.

CA 125 ostaja najprimernejši tumorski marker pri predoperativni diagnostiki tumorjev jajčnikov. Pri bolnicah z epitelnim rakom jajčnikov je CA 125 v stadiju I zvišan ( $\geq 35$  U/L) v 50 %, v stadiju II v 80–90 % in v stadiju III in IV v več kot 90 %. Specifičnost znižujejo ugotovitve, da je lahko povišan pri drugih ginekoloških in neginekoloških stanjih (menstruacija, pelvična vnetna bolezen, endometrioz, miomi maternice, ciroza jeter, bolezen pljuč, debelost, perikarditis, divertikulitis itd.). CA 125 je pomemben še za postoperativno napovedovanje prognoze, uporablja se za spremljanje odziva na zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo pri primarno inoperabilnem raku jajčnikov ter pri sledenju bolnic po končanem zdravljenju.

Številnim raziskavam tumorskega markerja HE4, indeksa RMI in algoritma ROMA, vključujoč metaanalize, ni uspelo dokazati bistveno boljše senzitivnosti in specifičnosti pri ločevanju benignih

tumorjev od malignih v primerjavi s samostojno uporabo CA 125. Glede na nekatere raziskave ima HE4 boljšo občutljivost in specifičnost pri odkrivanju zgodnjih oblik raka jajčnikov.

Odločitev o napotitvi bolnic s tumorjem jajčnikov v terciarno ustanovo naj temelji predvsem na ultrazvočni oceni tumorja jajčnika in uporabi »IOTA enostavnih pravil« ter modela ADNEX (glej poglavje ultrazvočna preiskava), in ne na posameznem testu tumorskih markerjev.

Pri mlajših bolnicah ( $\leq 40$  let) zaradi večje možnosti stromalnih in germinalnih malignomov jajčnikov določamo tumorske markerje alfa-fetoprotein (AFP),  $\beta$ -humani horionski gonadotropin (HCG), laktat dehidrogenaza (LDH) in inhibin.

Diferencialno diagnostično, glede na klinično sliko, določamo tumorske markerje karcinoembrionalni antigen (CEA), CA 19-9 ter CA 15-3 kot pomoč pri ločevanju primarnih tumorjev jajčnika od gastrointestinalnih tumorjev, tumorjev pankreasa ter zasevkov v jajčnikih.

Priporočila, povzeta po konsenzu ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE (Evropsko združenje za gastrointestinalno endoskopijo) (Predoperativna obravnava tumorjev jajčnikov), ki so izšla junija 2021:

1. CA 125 je najprimernejši tumorski marker pri predoperativni obravnavi tumorjev jajčnikov. CA 125 ni uporaben kot tumorski marker za presejalni test za rak jajčnikov.
2. HE4 in ROMA ne izboljšata natančnosti razlikovanja med benignimi in malignimi tumorji jajčnikov v primerjavi z uporabo le CA 125.
3. CA 125 ne pripomore k izboljšanju natančnosti napovednih modelov, ki temeljijo na ultrazvočnih lastnostih, pri ločevanju benignih od malignih tumorjev jajčnikov.
4. CA 125 je uporaben kot tumorski marker v primerih suma na maligni tumor jajčnikov kot razlikovanje med mejno malignim tumorjem jajčnikov, zgodnjim ali napredovalim rakom jajčnikov ter zasevkih v jajčnikih.
5. CEA in CA 19-9 v posameznih primerih pomagata pri ločevanju primarnih tumorjev jajčnikov od sekundarnih zasevkov v jajčnikih.

### VLOGA DIAGNOSTIČNE LAPAROSKOPIJE

Dokončna diagnoza raka jajčnikov je praviloma postavljena s histopatološkim pregledom tkiva. Vse diagnostične in terapevtske postopke, pri katerih obstaja zmerno ali visoko tveganje za maligno bolezen, je treba opraviti v terciarni ustanovi, ki omogoča specializirano obravnavo bolnic z ginekološko-onkološkim obolenjem. Na podlagi slikovne diagnostike je pri postavljenem sumu na maligni tumor jajčnikov/jajcevodov/peritoneja v zgodnjem stadiju ali mejno malignega tumorja smiselno primarno radikalno kirurško zdravljenje v obliki zamejitevne operacije (stadij I-IIA) (Slika 3). Če s slikovnimi preiskavami ni jasno, ali gre za bolezen, pri kateri je možna primarna citoreduktivna operacija, je smiselno nadaljevanje diagnostike z diagnostično laparoskopijo. Ob diagnostični laparoskopiji lahko ocenimo operabilnost bolezni. Sistematski pregled dokazov je pokazal, da je laparoskopija lahko dobro orodje za oceno neoperabilnosti bolezni. Tako je 69–100 % žensk, pri katerih je bila bolezen ocenjena kot operabilna, na koncu tudi imelo optimalen kirurški poseg. Proti možnosti primarne operabilnosti govorijo difuzna infiltrativna karcinoza mezenterija tankega črevesja, difuzna karcinoza tankega črevesja v takem obsegu, da bi resekcija vodila do sindroma kratkega črevesja (dolžina  $< 1,5$  m), difuzna infiltracija želodca/dvanajstnika, glave ali osrednjega

dela trebušne slinavke, infiltracija trunkusa caliakusa, hepatalnih arterij ali leve gastrične arterije. Tudi metastatska bolezen (IVb) je v določenih primerih lahko resektabilna. Za oceno operabilnosti raka jajčnikov s pomočjo diagnostične laparoskopije je bila razvita tudi ocena operabilnosti po Fagottiju, katere cilj je bil standardizirati in objektivizirati ugotovitve diagnostične laparoskopije. Točkovni sistem, ki je bil razvit za to, je omogočil specifičnost za suboptimalno citoredukcijo 100-odstotno. Drug objektiviziran točkovni sistem, ki je bil razvit v ta namen, je Sugarbakerjev točkovni sistem peritonealne karcinoze (PCD), ki se v sicer v evropskih centrih uporablja v manjšem obsegu. Primerjava obeh točkovnih sistemov na majhnem številu pacientov je sicer pokazala, da je Sugarbakerjev sistem bolj občutljiv za uspeh celotne citoreduktivne operacije v primerjavi s Fagottijevim točkovnim sistemom.

Diagnostična laparoskopija je dobro orodje za ocenjevanje operabilnosti malignih tumorjev jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, ob tem pridobimo material za histopatološko diagnostiko tumorja. Indikacijo za diagnostično laparoskopijo naj postavi ginekološko-onkološki konzilij. Izvedena naj bo v centru, kjer tudi kirurško zdravijo ženske z rakom jajčnikov, izvede naj jo kirurg z izkušnjami za kirurško zdravljenje raka jajčnikov. Operacijski zapisnik naj bo standardiziran in naj vsebuje eno od standardiziranih ocen za operabilnost (Fagotti, Sugarbaker), kar je pomembno za spremljanje zdravljenja in za načrtovanje operativnega posega.

### VLOGA ULTRAZVOČNO VODENE BIOPSIJE

Kadar s slikovnimi preiskavami jasno ugotavljamo bolezen, ki ni primarno operabilna, pri ženskah, ki zaradi pridruženih obolenj ali splošnega kliničnega stanja niso kandidatke za primarno kirurško zdravljenje, ali pri sumu na ponovitev malignega obolenja v mali medenici, je ultrazvočno vodena biopsija primerna alternativa diagnostični laparoskopiji in laparoskopski biopsiji tumorja. Transvaginalna ali transabdominalna ultrazvočno vodena biopsija je minimalno invaziven poseg, ki omogoči zanesljivo histološko verifikacijo.

V primerjavi s tankoigelnno citološko preiskavo debeloigelnna biopsija omogoča pridobitev tkivnega vzorca, primerne za histopatološko analizo, vključno z imunohistokemijskimi preiskavami. Raziskave so pokazale, da je s transvaginalno ali transabdominalno vodeno biopsijo možno dobiti primeren vzorec pri vseh kandidatkah.

Priporočamo:

1. Kadar je ženska s slikovnim sumom na napredovali rak jajčnikov/jajcevodov/peritoneja v odlični splošni kondiciji, ima diagnostična laparoskopija prednost pred ultrazvočno vodeno biopsijo tumorjev (razen pri zelo jasni slikovni sliki primarno inoperabilnega procesa, recimo pri parenhimskih zasevkih).
2. Kadar ženska zaradi pridruženih obolenj in drugih stanj ni primeren kandidat za radikalno zdravljenje, kadar gre za pretežno solidne tumorje neznanega značaja ali kadar gre s slikovno diagnostiko za nedvoumno neoperabilno bolezen, svetujemo transvaginalno ali transabdominalno ultrazvočno vodeno debeloigelnno biopsijo tumorja ali drugih tumorskih mas (na primer infiltriran omentum, intrahepatalni zasevki v jetrih).

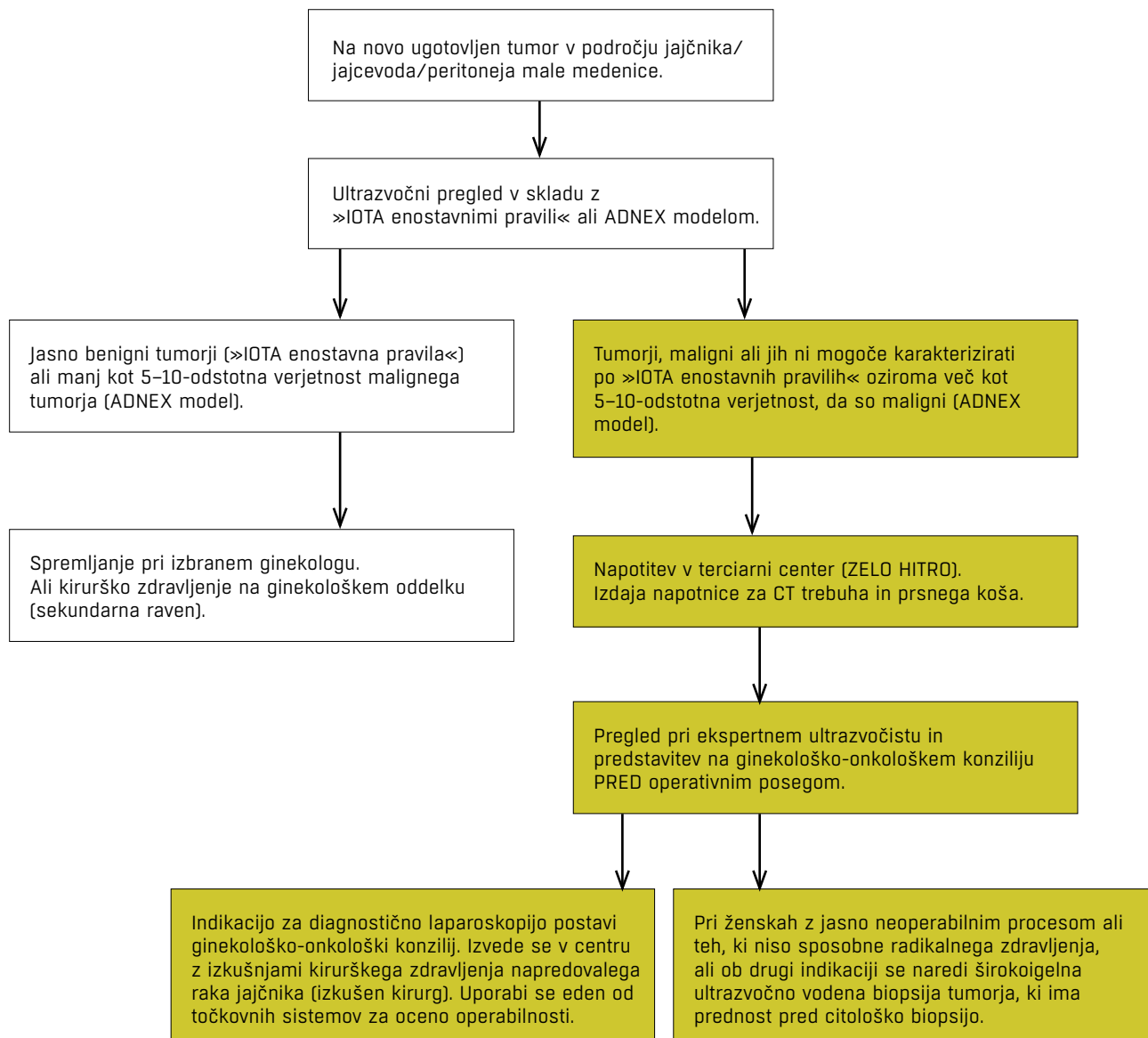
### VLOGA PREISKAV ZA UGOTAVLJANJE SPLOŠNEGA STANJA ZMOGLJIVOSTI, UREJENOSTI PRIDRUŽENIH KRONIČNIH BOLENIJ, KRHKOSTI

Priporočila narekujejo, da bi morali pri vseh starejših bolnikih v sklopu načrtovanja zdravljenja opraviti geriatrično oceno, vendar pa ni standardnega točkovnika, ki bi bil ustrezno validiran in bi bil dovolj preprost za uporabo v vsakdanji klinični praksi. Pogosto se uporablja točkovnik Ameriškega združenja za anesteziologijo (ASA), ki je ustrezen za napovedovanje morebitnih anestezioloških zapletov med operacijo, slabo pa napove pooperativne zaplete.

V oceni krhkosti bolnic je lahko uporaben Charlsonski indeks komorbiditet (CCI), ki ima dobro pozitivno napovedno vrednost za določanje ogroženosti za smrt v naslednjih desetih letih in bi lahko bil uporaben pri načrtovanju obsega zdravljenja. Modificiran indeks krhkosti (mFI) opisuje 11 spremenljivk. Če bolnik izpolnjuje štiri ali več, spada v skupino visoko ogroženih bolnikov, pri katerih je treba premisliti o standardnem zdravljenju. Celovita geriatrična ocena (CGA) ocenjuje več področij in sistematično razdeli bolnike v skupine glede na tveganje za pojav pooperativnih zapletov. Ocenjujejo se telesna pripravljenost, pridružena obolenja, število predpisanih zdravil, prehranskistatus, kognitivna sposobnost in čustveno stanje bolnikov. Randomizirane kontrolirane raziskave so pokazale, da intervencije, ki so v skladu s CGA, ugodno vplivajo na zdravje, funkcionalni status in smrtnost.

Prehranski status, ki ga lahko ocenjujemo kot nehoteno izgubo 10–15 % telesne teže ali kot prisotnost hipoalbuminemije (albumin < 35 g/L), se pogosto omenja kot negativni napovedni dejavnik za pojav pooperativnih zapletov, prav tako pa je preživetje pri bolnikih s hipoalbuminemijo slabše.

Slika 2: Priporočen algoritem obravnave žensk s tumorjem jajčnikov/jajcevodov/peritoneja male medenice.



## 5. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

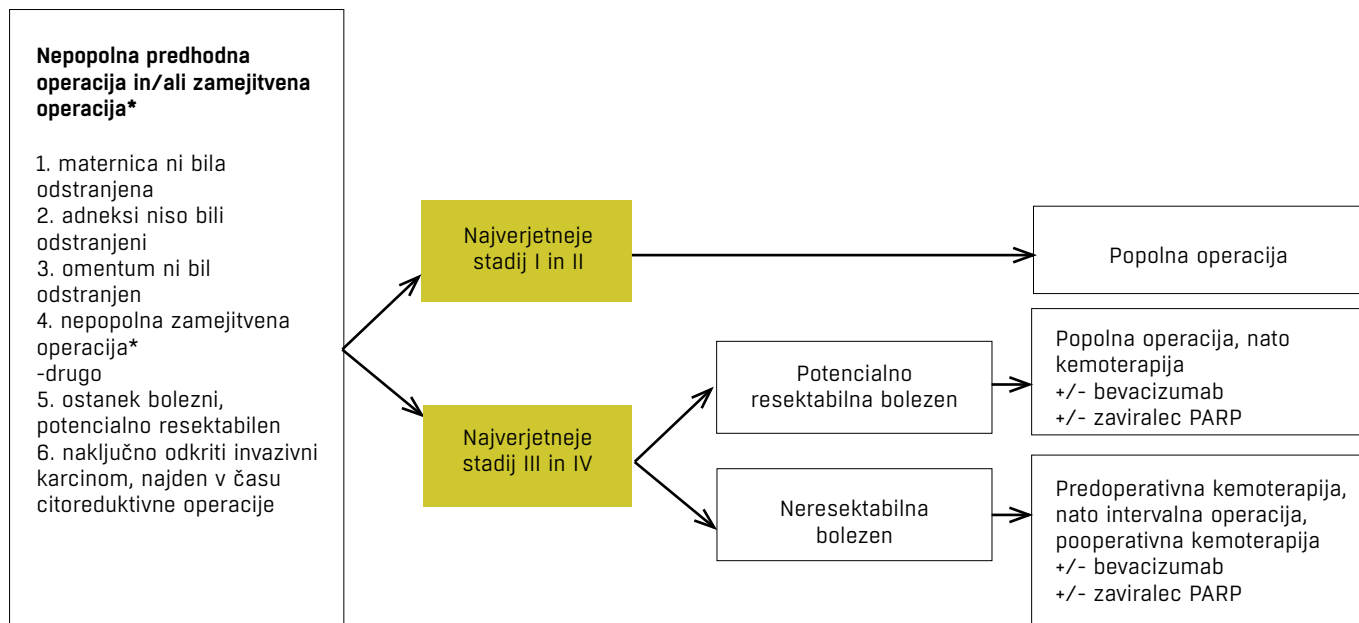
Zdravljenje malignih tumorjev jajčnikov/jajcevodov/peritoneja temelji na ustreznem kirurškem posegu, katerega namen je odstraniti vidne tumorje, postaviti kirurški stadij bolezni in lajšati simptome. Kirurški poseg za zdravljenje raka jajčnikov/jajcevodov/peritoneja pogosto zahteva multidisciplinarni pristop med operativnim posegom in neposredno po njem ter zahteva specialno znanje in izkušnje ne samo kirurga, ki izvaja poseg, ampak tudi preostale kirurške ekipe. Centralizacija zdravljenja je tako smotrna s strokovnega stališča (dokazano boljše preživetje, če se ženska zdravi v ustreznem centru) kot tudi organizacijskega ter finančnega stališča. Pred kakršnimkoli operativnim posegom pri ženski, ki ima klinični, laboratorijski in slikovni sum na maligni tumor jajčnikov/jajcevodov/peritoneja ali ga

ni mogoče izključiti, je potrebna predoperativna predstavitev na ginekološko-onkološkem konziliju. Zelo pomembni so tudi predoperativno svetovanje ženski, predstavitev vseh možnosti pristopa k zdravljenju in aktivno soodločanje ženske pred začetkom zdravljenja.

V Evropi najpomembnejši organizaciji, ki obravnavata zdravljenje malignih tumorjev jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, sta ESGO in ESMO, ki sta izdali skupen konsenz s priporočili za zdravljenje teh tumorjev. Dodatno je ESGO izdal priporočila za kazalnike kakovosti, ki naj jih izpolnjuje center, ki zdravi ženske z napredovalim rakom jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, ter priporočila za celostno perioperativno skrb za ženske s to patologijo. Konsenz v Sloveniji za to področje je, da se kar najbolj sledi priporočilom krovnih evropskih organizacij.



Slika 3: Naključno odkrit rak s predhodno operacijo.



\* Zamejitvena ali »staging« operacija je operacija za določitev razširitve bolezni.

## 5.1. PRIMARNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

### 5.1.1. RAK JAJČNIKOV TIPA I (SEROZNI KARCINOMI NIZKE STOPNJE MALIGNOSTI, ENDOMETRIOIDNI KARCINOMI NIZKE STOPNJE MALIGNOSTI, MUCINOZNI KARCINOM, SVETLOCELIČNI KARCINOM IN MALIGNI BRENNERJEV TUMORJ TER MEJNO MALIGNI (ATIPIČNI PROLIFERATIVNI) TUMORJI JAJČNIKOV.

Rak jajčnikov tipa I se patogenetsko, imunohistokemično ter molekularno genetsko povsem razlikuje od raka jajčnikov/jajcevodov/peritoneja tipa II (serozni karcinom visoke stopnje malignosti). Zato se tudi klinično ti tumorji obnašajo drugače. Pri raku jajčnikov tipa I in mejno malignih tumorjih jajčnikov, ki so njihova predrakava sprememba, je pričakovati, da bo tumor ob postavitvi diagnoze najverjetneje omejen na jajčnik, pri seroznih podtipih v 50 % na oba jajčnika. Okoli 70 % teh tumorjev bo torej ob postavitvi diagnoze v stadiju I, pri drugih bodo zasevki najpogosteje prisotni v obliki invazivnih implantov na površini peritoneja ali omentuma. Zajetost retroperitonealnih bezgavk je redka (nad 10 % za serozni karcinom nizke stopnje malignosti in pod 2 % za endometrioidni karcinom nizke stopnje malignosti in ekspanzivni mucinozni karcinom). Ti tumorji rastejo počasi in imajo odlično prognozo (75 % petletno preživetje in 70 % 10-letno). So slabo občutljivi za sistemsko zdravljenje s kemoterapijo. Praviloma se zdravijo kirurško, s popolno odstranitvijo vseh vidnih tumorjev, nekateri pa so tudi hormonsko odvisni (npr. serozni in endometrioidni karcinom nizke stopnje malignosti in delno tudi mucinozni) (Slika 4). Ker imajo odlično prognozo in navadno počasen potek, pride v poštev pred zdravljenjem posvet o ohranitvi reproduktivne sposobnosti, če zbolí ženska v rodni dobi in si želi tovrstno zdravljenje.

Praviloma se poseg načrtuje prek laparotomije, pri kateri je nižja verjetnost kirurškega razlitja tumorja in večja verjetnost celovitega posega za postavitve stadija. Celovit poseg za postavitev stadija zajema odstranitev obeh adneksov in maternice,

peritonealne izpirke, peritonealne biopsije, omentektomijo (vsaj infrakolično) in odstranitev pelvičnih in paraaortnih bezgavk do ravni renalnih žil. Vendar pa, glede na naravo tumorjev, pride v poštev tudi pristop prek laparoskopije, če izkušen kirurg oceni, da je verjetnost razlitja tumorja majhna in da se lahko izvede celovit poseg za postavitev stadija.

Pri teh tumorjih pogosto prihaja v poštev hitra medoperativna diagnostika z zmrzlim rezom, še posebej v primerih, ko je ženska v pomenopavzi ali ko ni želje in/ali varne možnosti ohranitve reproduktivne sposobnosti pri mlajših ženskah. Tako se v enem samem posegu lahko izvede celovit poseg za postavitev stadija. Hitra medoperativna diagnostika je seveda smiselna ob tumorjih, slikovno in klinično omejenih na jajčnik. Smiselno jo je načrtovati vnaprej na predoperativnem ginekološko-onkološkem konziliju in se z obolelo žensko vnaprej dogovoriti o obsegu načrtovane operacije ter jo aktivno vključiti v odločitev. Pred posegom je treba razložiti, da izvid hitre medoperativne diagnostike ni dokončen izvid in se lahko pomembno razlikuje od končnega izvida.

Če tumor iz te skupine najdemo naključno pri operativnem posegu zaradi tumorja, ki je predoperativno ocenjen kot benigni, svetujemo ponovni poseg za postavitev stadija. Potreben je poseg za postavitev stadija z oceno peritonealnih površin in omentuma. Ponovni poseg samo za odstranitev bezgavk (če so bili peritonealne površine in omentum že biopsirani) pa ni vedno nujen, če bezgavke na slikovnih preiskavah niso zajete in njihov status ne bi spremenil odločitve o nadaljnjem zdravljenju. Ta odločitev mora biti individualna, sprejeta na ginekološko-onkološkem konziliju, ob aktivnem soodločanju ženske, saj ni nujno, da bi ponovni poseg spremenil odločitev o nadaljnjem zdravljenju ali vrsti sledenja, lahko pa je povezan z višjo obolevnostjo in zapleti.

Mejno maligni tumorji so predrakava sprememba invazivnih rakov jajčnikov tipa I. Imajo odlično prognozo, rastejo počasi in se redko ponovijo. Ponovijo se praviloma v obliki neinvazivne bolezni in le v okoli 1 % v obliki invazivne (pogosteje pri mucinoznem tipu). Tudi ponovitev bolezni je visoko ozdravljiva s kirurškim posegom, zato je njihovo kirurško zdravljenje lahko

individualizirano in pride v poštevanj manj radikalen pristop pri želji po ohranitvi reproduktivne sposobnosti ter ohranitvi hormonskega statusa.

Priporočila, povzeta po konsenzu ESGO-ESMO, za invazivni zgodnji rak jajčnikov (ki je praviloma tip I):

1. Laparotomija je standardni pristop h kirurškemu zdravljenju. Individualno v določenih okoliščinah se lahko poseg za postavitev stadija izvede tudi laparoskopsko. Ne glede na vrsto vstopa v trebušno votlino je potreben maksimalen trud, da se tumor ne razlije v trebušno votlino.
2. Pri invazivnih tumorjih, ugotovljenih naključno po posegu zaradi tumorja, predoperativno ocenjenega kot benignega, svetujemo ponovni poseg za postavitev stadija s poudarkom na oceni prisotnosti zasevkov na peritoneju in omentumu.
3. Standardni poseg za postavitev stadija zajema odstranitev obeh adneksov in maternice, izpirke peritoneja, biopsije peritoneja, omentektomijo (vsaj infrakolično) ter odstranitev retroperitonealnih bezgavk (pelvičnih in paraaortnih do ravni renalnih žil).

Priporočila, povzeta po konsenzu ESGO-ESMO za mejno maligne tumorje:

1. Standardno zdravljenje mejno malignih tumorjev je kirurško z odstranitvijo vseh vidnih tumorjev in kirurško s postavitvijo stadija bolezn (histerektomija z obojestransko adneksotomijo, omentektomija, peritonealni izpirki in peritonealne biopsije). Ne svetuje se odstranitev retroperitonealnih bezgavk, razen če so slikovno ali klinično sumljive.
2. Standardni kirurški poseg je prek laparotomije, se pa lahko izvede laparoskopsko, če izkušen kirurg oceni, da je verjetnost razlitja tumorja minimalna ter lahko opravi celoten poseg za postavitev stadija.
3. Pri mladih ženskah je sprejemljiv pristop z odstranitvijo samo tumorja in ohranitvijo jajčnika (ob tem, da se naredi postavitev stadija na peritonealnih površinah). Pri mucinoznih mejno malignih tumorjih se svetuje adneksotomija (enostranska). Ohranitev jajčnikov in maternice je možna tudi pri višjih stadijih mejno malignih tumorjev. Pred kirurškim zdravljenjem se svetuje predstavitev na ginekološko-onkološkem konziliju ter specialistu reproduktivne medicine. Zelo pomembno je pojasnila dolžnost do ženske.

### 5.1.2. RAK JAJČNIKOV/JAJCEVODOV/PERITONEJA TIPA II – SEROZNI KARCINOM VISOKE STOPNJE MALIGNOSTI

Rak jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, serozni, z visoko stopnjo malignosti, je praviloma razsejan ob postavitvi diagnoze. Predrakava sprememba je STIC (angl. serous tubal intraepithelial carcinoma) na sluznici jajcevoda. Zgodaj ob maligni alteraciji se maligne celice razširijo na sosednje organe in po peritonealnih površinah ter v retroperitonealne bezgavke ob ovarijski arteriji in veni. Po pogostosti sledi karcinoma na plevri, parenhimski zasevki v jetrih in pljučih. Prognoza je pomembno slabša kot pri tumorjih tipa I (petletno preživetje med 30 in 40 %).

Osnovno zdravljenje zajema kirurško zdravljenje z odstranitvijo vseh vidnih tumorjev ter sistemsko zdravljenje s kemoterapijo in drugimi oblikami sistemskega zdravljenja (Slika 4). Navadno je to povezano z obsežnimi operativnimi posegi. Operativni poseg se lahko naredi kot prvi korak pri zdravljenju, lahko pa kot odloženi poseg po predoperativni sistemski terapiji (kemoterapija). Trenutno imamo rezultate dveh velikih raziskav (CHORUS

in SCORPION), ki zaključujeta, da odložen operativni poseg ni inferioren primarni operaciji v onkološkem izhodu, je pa lahko povezan z manj med- in pooperativnimi zapleti ter obolevnostjo. Odločitev o vrstnem redu zdravljenja lahko temelji na točkovnih sistemih (na primer AGO) ali na izvidu predoperativne diagnostične laparoskopije (glej poglavje o diagnostiki).

Osnovni pristop h kirurškemu posegu je prek laparotomije. Standardno odstranimo maternico, oboje adneksa, omentum, retroperitonealne bezgavke do renalnih žil oziroma vse makroskopsko vidne tumorje (kar je lahko povezano z resekcijo dela črevesa, delno odstranitvijo jeter, odstranitvijo vranice, obsežnim posegom v retroperitoneju, lahko tudi v prsnem košu). Če je bolezen jasno razširjena v trebušni votlini, slikovno in klinično negativnih retroperitonealnih bezgavk ni treba odstranjevati, odstranimo pa klinično sumljive.

Najpomembnejši neodvisni prognostični dejavnik je popolna odstranitev vseh vidnih tumorjev, kar je povezano z obsežnim operativnim posegom in s tem visokim tveganjem za med- in pooperativne zaplete in obolevnost. Poseg pogosto zahteva od kirurga posebna znanja in izkušnje, ki niso del standardnega učenja v času specializacije ginekologije in porodništva. Prav tako zahteva prisotnost kirurgov drugih specialnosti, ki imajo posebna znanja (abdominalni kirurg z dodatnim subspecialnim znanjem operiranja v zgornjem abdomnu, urolog z dodatnim znanjem radikalnih onkoloških posegov in reševanja težjih uroloških zapletov, žilni kirurg, torakalni kirurg). Ti kirurgi so tudi člani predoperativnega konzilija, ko je to potrebno. Prav tako mora biti na voljo dodatno izkušena anesteziološka ekipa za vodenje žensk z obsežno maligno boleznijo. Vsi ti člani ekipe, pa tudi specializirane medicinske sestre, transfuzijska služba, patološka služba, fizioterapija in dostop do intenzivne terapije najvišje ravni, morajo biti na voljo v centru, ki kirurško zdravi napredovali rak jajčnikov/jajcevodov/peritoneja. Izjemnega pomena je prospektivno zbiranje kazalnikov kakovosti in njihova analiza. Kirurško zdravljenje v centrih, ki teh zahtev ne izpolnjujejo, je povezano s slabšim preživetjem žensk in je zato strokovno neustrezno.

Posebne pomena je ustrezna perioperativna obravnava žensk, s katero se kar najbolj zniža obseg negativnega stresa organizma kot reakcije na obsežen operativni poseg. Natančna priporočila so zapisana v priporočilih ESGO za perioperativno obravnavo žensk z napredovalim rakom jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, pri katerih načrtujemo obsežen operativni poseg. V osnovi ta priporočila sledijo spoznanjem raziskav in ukrepov, znanih pod imenom »kirurgija s pospešenim okrevanjem« (angl. ERAS), in se od klasične perioperativne obravnave razlikuje predvsem v odsotnosti ukrepov, ki povečajo stresni odziv organizma in s tem obolevnost po posegu, niso pa povezani s koristmi (dolgotrajno predoperativno stradanje, rutinsko predoperativno mehansko čiščenje črevesa, dolgotrajno pooperativno stradanje, neustrezna protibolečinska terapija in terapija za zmanjševanje pooperativne slabosti, nekritična uporaba drenov in katetrov, neustrezna antibiotična in antitrombotična profilaksa in drugo).

Priporočila, povzeta po naštetih dokumentih evropskih krovnih organizacij:

1. Standardno kirurško zdravljenje napredovalega raka jajčnikov je prek laparotomije in zajema popolno odstranitev vseh makroskopsko vidnih tumorjev.
2. Izbor bolnic za primarni kirurški poseg ali za odložen kirurški poseg se naredi na predoperativnem ginekološko-onkološkem konziliju, kjer se načrtuje in predvideva obsežnost posega. Najpomembnejši cilj operativnega posega je odstranitev vseh vidnih tumorjev. Če je možna, ob sprejemljivem tveganju za med- in pooperativne zaplete in

obolevnost, ima prednost primarna operacija. Za odločitev je pomembna celostna klinična slika (tudi pridružena obolenja, krhkost ženske, pričakovana življenjska doba, simptomi). Več o diagnostiki v posebnem poglavju.

3. Center, kjer se zdravijo ženske z napredujočim rakom jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, naj kar najbolj sledi kazalnikom kakovosti krovne evropske organizacije ESGO.
4. Ženske, ki so operirane zaradi napredujočega raka jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, naj se vedijo v skladu s sodobnimi priporočili za pred-, med- in pooperativno obravnavo, ki znižujejo verjetnost zapletov in pooperativno obolevnost.
5. Ženske s seroznim karcinomom jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, tudi v omejenem stadiju, načeloma niso primerne za ohranitev reproduktivne sposobnosti. Odločitve in posvet o tem morajo biti izrazito individualizirani in sprejeti s širokim konsenzom ginekološko-onkološkega konzilija, vključno s specialistom reproduktivne medicine.

## 5.2. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PONOVIŠKE RAKA JAJČNIKOV/JAJCEVODOV/PERITONEJA

### 5.2.1. RADIKALNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PONOVIŠKE BOLEZNI

Kot pri primarnem zdravljenju je tudi za odločitev o kirurškem zdravljenju ponovitve raka pomemben tip tumorja. Rake tipa I, ki so navadno počasi rastoči in slabo odzivni na sistemsko zdravljenje, navadno tudi ob ponovitvi zdravimo kirurško. Kirurško zdravljenje ima torej prednost, če je le izvedljivo. Še posebej to velja za mejno maligne tumorje in še posebej za ženske, pri katerih smo pri prvem zdravljenju ohranili reproduktivno sposobnost. Kirurško zdravljenje v teh situacijah je praviloma prek laparotomije in za odstranitev vseh vidnih tumorjev. Pri vsaki ženski mora biti predoperativno narejena ustrežna slikovna diagnostika, če je potrebno in izvedljivo, tudi predoperativna biopsija s histološko potrditvijo (Slika 5). Bolnica mora biti predstavljena na ginekološko-onkološkem konziliju.

Pri rakih tipa II (primarni serozni karcinomi visoke stopnje malignosti) pa je odločitev o ponovnem radikalnem operativnem posegu (sekundarna operacija za odstranitev vseh vidnih tumorjev) težja. Zadnja objavljena prospektivna raziskava DESKTOP III je sicer pokazala, da je v določenih okoliščinah tudi sekundarni poseg lahko povezan z boljšim onkološkim izidom (preživetjem brez ponovitve tumorja in celokupnim preživetjem), mora pa poseg biti brez makroskopskega ostanka tumorja. Osnovni kriteriji, ki so v tej raziskavi bili povezani z boljšim izidom, so: ponovitev bolezni več kot šest mesecev po zadnji kemoterapiji s preparati platine, pozitiven točkovnik AGO (dobro splošno stanje zmogljivosti, primarni poseg je bil brez makroskopskega ostanka tumorja, ni več kot 500 mL ascitesa), odsotnost miliarne karcinoze oziroma neoperabilnih zasevkov na slikovni diagnostiki, odsotnost jasnih kontraindikacij za obsežen operativni poseg (pridružena obolenja, predhodni hudi pooperativni zapleti). Odločitev mora biti narejena individualno in na ginekološko-onkološkem konziliju, ob aktivni vključitvi ženske v odločanje.

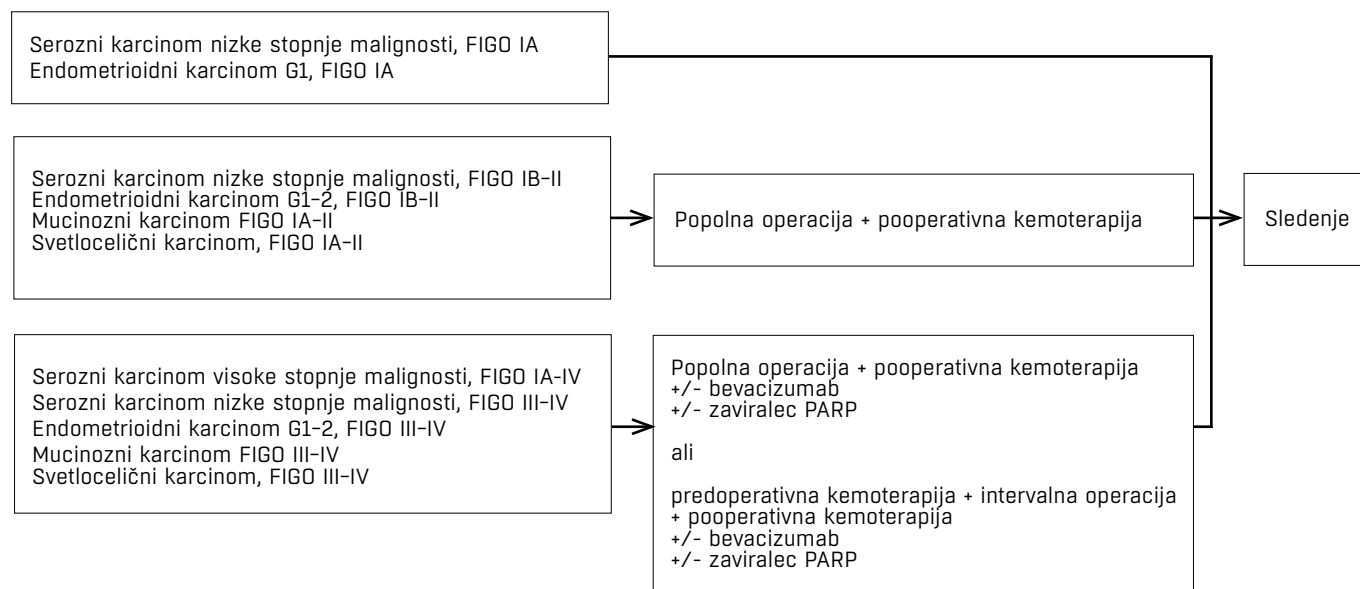
Priporočila, povzeta po konsenzu ESGO-ESMO:

1. Popolna odstranitev tumorja(ev) pri prvi ponovitvi raka jajčnikov/jajcevodov/peritoneja je možna. Pri nekaterih tipih raka je najboljša oblika zdravljenja. Pri seroznih karcinomih visoke stopnje malignosti pa je lahko pri dobro izbranih primerih povezana z boljšim preživetjem.
2. Radikalni kirurški posegi pri drugi in poznejših ponovitvah bolezni pridejo v poštev le v redkih, dobro izbranih primerih, v visoko specializiranem centru.

### 5.2.2. PALIATIVNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Najpogostejše bolezensko stanje v paliativnem obdobju napredujočega raka jajčnikov/jajcevodov/peritoneja je pojav malignega ileusa. Obravnava malignega ileusa v teh okoliščinah mora biti v centrih, kjer je prisoten tim, ki se ukvarja z zdravljenjem raka jajčnikov/jajcevodov/peritoneja. Obravnava je namreč zahtevna in multidisciplinarna. Urgentni operativni poseg namreč ni

Slika 4: Zdravljenje glede na patohistološki podtip in stadij.



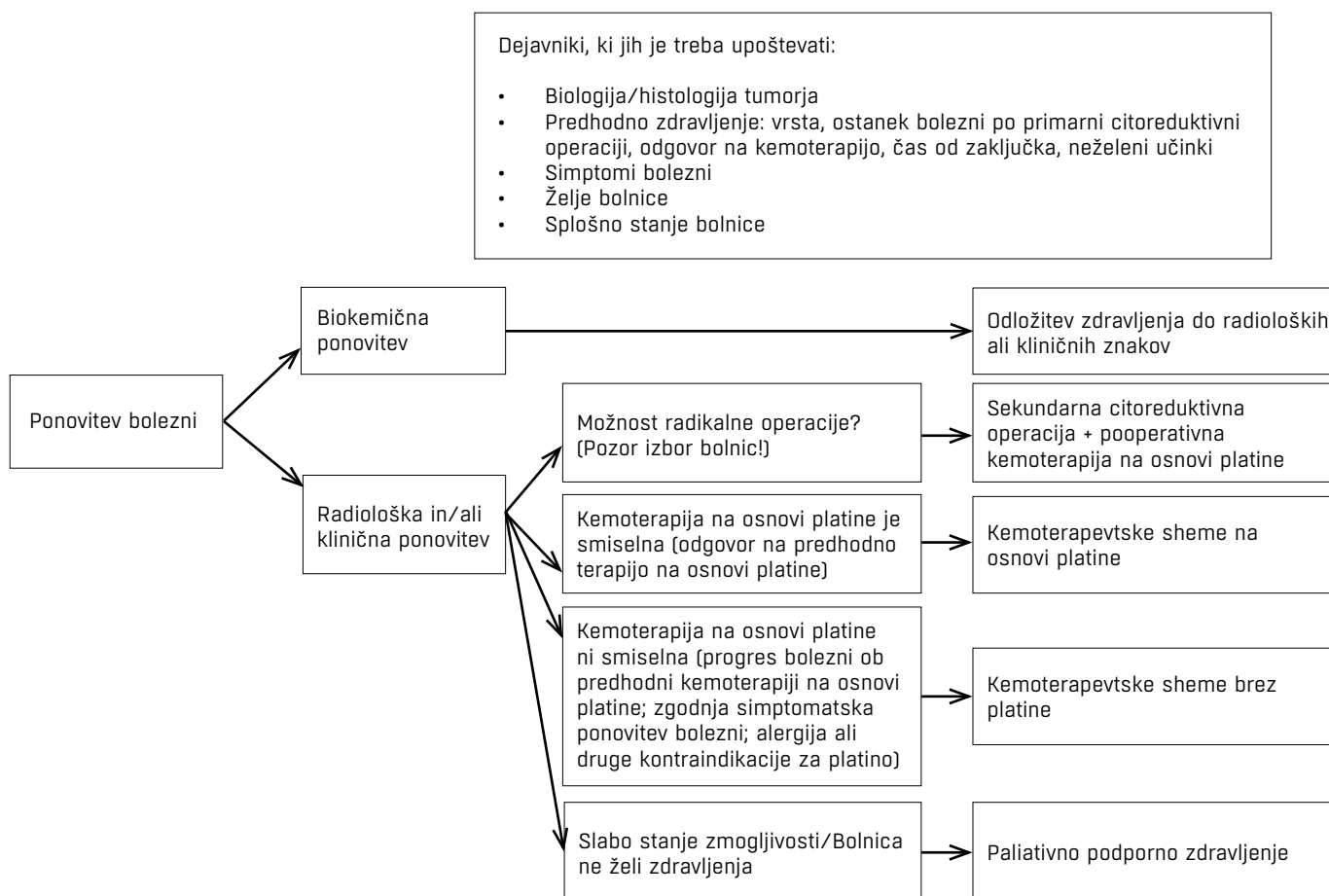
nujno povezan z dobrotitjo oziroma je lahko povezan s krajšim preživetjem in nižjo kakovostjo življenja kot konzervativni pristop. Odločitev mora tako biti multidisciplinarna, sodelovati morajo zdravniki, ki dobro poznajo osnovno bolezen (ginekološki onkolog, internistični onkolog, specialist abdominalni kirurg, anesteziolog), ter specialist paliativne medicine. Razmislek o kirurškem posegu pride v poštev, kadar je ženska v dobri splošni kondiciji, nima pridruženih bolezni, slikovno pa gre najverjetneje za lokalizirano oviro, ki povzroča mehanski ileus na enem mestu. Prav tako so pomembni klinični in laboratorijski izvidi, ki kažejo na splošno stanje ženske, kot so kaheksija, nizke vrednosti albuminov, visoke vrednosti C reaktivnega proteina (CRP), obsežen ascites. Operativni posegi so lahko povezani z visoko verjetnostjo ponovitve malignega ileusa, neizvedljivostjo posega zaradi obsežne karcinoze, hudimi kirurškimi zapleti, sepso, bolečinami. Individualno pri posameznicah pride v poštev tudi vstavev stentov (požiralnik, rektum). Konzervativni pristop zajema zdravila v obliki podkožnih injekcij ali elasto-

mernih črpalk, ki vsebujejo kortikosteroide, opioidne analgetike, spazmolitike, podkožne infuzije fiziološke raztopine. Svetuje se svetovanje glede prehranjevanja. Odsvetujemo intravenozno prehranjevanje in dolgotrajno antibiotično terapijo, če ne gre za reverzibilno stanje in ni načrtovan operativni poseg.

Priporočilo, povzeto po konsenzu ESGO-ESMO:

1. Maligni ileus naj se obravnava izrazito individualno in celostno. Najpomembnejša je zagotovitev najvišje možne kakovosti življenja. Operativni posegi imajo omejeno vrednost, odločitev mora biti individualna in multidisciplinarna ter obvezno ob sodelovanju bolnice. Najpomembnejši je dober paliativni pristop.

Slika 5: Ponovitev bolezni.



## 6. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Epitelijski rak jajčnikov, jajcevodov in PPSC imajo enak kliničen potek in enako sistemsko zdravljenje, zato so vsi obravnavani enako. Sistemsko zdravljenje pri epiteljskem raku jajčnikov, jajcevodov in PPSC uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja ali pri zdravljenju ponovitve bolezni (Slika 6).

Slika 6: Sistemsko zdravljenje.

<p><b>KEMOTERAPIJA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pooperativna (adjuvantna):             <ul style="list-style-type: none"> <li>Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> + karboplatin AUC 6 (6 ciklusov na 3 tedne) – standardno zdravljenje</li> <li>Paklitaksel 60 mg/m<sup>2</sup> + karboplatin AUC 2 (18 ciklusov na 1 teden) – predvsem pri starejših in bolnicah v slabšem stanju zmogljivosti</li> <li>Karboplatin AUC 5 (6 ciklusov na 3 tedne) – pri bolnicah v slabem stanju zmogljivosti, ki niso sposobne za kombinacijo citostatikov</li> <li>PLD 30 mg/m<sup>2</sup> + karboplatin AUC 5 (6 ciklusov na 4 tedne) – alternativna možnost pri bolnicah, ki niso primerne za paklitaksel</li> </ul> </li> <li>Predoperativna (neoadjuvantna) – pri stadiju III/IV pri bolnicah, ki niso kandidatke za optimalno citoredukcijo             <ul style="list-style-type: none"> <li>scheme enake kot pri pooperativni kemoterapiji</li> <li>po 3–6 ciklusih ocena operabilnosti, nato intervalna citoreduktivna operacija</li> <li>po intervalni citoredukciji 3–4 ciklusi pooperativne kemoterapije</li> </ul> </li> <li>Paliativna kemoterapija: če citoreduktivna operacija ne pride v poštev             <ul style="list-style-type: none"> <li>scheme enake kot pri pooperativni kemoterapiji</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>TARČNA ZDRAVILA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bevacizumab:             <ul style="list-style-type: none"> <li>možnost pri stadiju IIIB, IIIC ali IV</li> <li>sočasno s kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji po koncu zdravljenja s kemoterapijo (ne glede na mutacijo v genu BRCA 1/2)</li> <li>pri bolnicah z mutacijo BRCA 1/2 ali okvaro homologne rekombinacije lahko v kombinaciji z vzdrževalnim zdravljenjem z olaparibom (financiranje kombiniranega zdravljenja s strani ZZSZ še ni odobreno)</li> </ul> </li> <li>Olaparib:             <ul style="list-style-type: none"> <li>možnost pri stadiju III ali IV</li> <li>vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji pri bolnicah z rakom visoke stopnje malignosti, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine (le bolnice z mutacijo v genu BRCA 1/2)</li> </ul> </li> <li>Niraparib:             <ul style="list-style-type: none"> <li>možnost pri stadiju III ali IV</li> <li>vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji pri bolnicah z rakom visoke stopnje malignosti, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine (ne glede na mutacijo v genu BRCA 1/2)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>HIPEC (angl. heated intraperitoneal chemotherapy)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le izjemoma oz. v sklopu klinične raziskave</li> </ul>

## 6.1. PRIMARNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

V Tabeli 2 prikazujemo citostatske sheme, ki jih uporabljamo v primarnem zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC. Priporočeno je zdravljenje s shemami na osnovi platine.

### Pooperativno sistemsko zdravljenje

Pooperativno sistemsko zdravljenje se priporoča pri večini bolnic z epiteljskim rakom jajčnikov, izjema so karcinomi nizke stopnje malignosti, stadija FIGO IA. Priporočena je kombinirana kemoterapija na osnovi platine (karboplatin, cisplatin) in paklitaksel. Izkazalo se je, da je uporaba karboplatina ali cisplatina po učinkovitosti enakovredna, vendar so neželeni učinki zdravljenja različni. Pri cisplatinu je več slabosti, nevrotoksičnosti, ledvične toksičnosti, anemije, pri karboplatinu pa se večkrat pojavljata trombocitopenija in granulocitopenija.

Kontraindikacije za kombinacijo paklitaksel in karboplatina so slabo splošno stanje zmogljivosti (PS  $\geq$  3 po svetovni zdravstveni organizaciji (WHO)), po- membna pridružena obolenja (srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, nevropatija itd.), neobvladljivi

va preobčutljivost za zdravila, visoka starost bolnic. Kot alternativa paklitakselu se lahko uporabi PLD, ki pa ima dokazano več hemato- loške in kožne toksičnosti ter stomatitisa, manj pa nevrotoksičnosti in alopecij.

Pri bolnicah s slabšim stanjem zmogljivosti, pridruženimi obolenji in visoko starostjo je pričakovati, da bodo težko prenašale kombinirano sistemsko zdravljenje v polnih tritedenskih odmerkih in je manj verjetno, da bodo zdravljenje tudi ustrezno zaključile. V tem primeru lahko uporabimo tedensko obliko kombiniranega zdravljenja po shemi paklitaksel – karboplatin ali pa karboplatin v monoterapiji.

Intraperitonealna kemoterapija ali HIPEC (*angl. heated intraperitoneal chemotherapy*) ni del standardnega zdravljenja, uporablja se le izjemoma.

### Predoperativno sistemsko zdravljenje

Rak jajčnikov je pogosto odkrit v napredovalem stadiju (FIGO IIC in IV). Če radikalno operativno zdravljenje po mnenju kirurga ni možno oziroma bolnice niso sposobne za kirurško

Tabela 2: Primarno sistemsko zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC

Primarno sistemsko zdravljenje	Sheme citostatikov	Dolžina kroga	Število krogov
	Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> + karboplatin AUC 6	3 tedne	6
	Paklitaksel 60 mg/m <sup>2</sup> + karboplatin AUC 2	1 teden	18
	Karboplatin AUC 5	3 tedne	6
<b>Alternativno</b>			
	PLD 30 mg/m <sup>2</sup> + karboplatin AUC 5	4 tedne	6

PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin; AUC – area under a curve



zdravljenje, prihaja v poštev zdravljenje s predoperativno kemoterapijo. Namen predoperativnega zdravljenja je izboljšanje stanja bolnice oziroma klinični odgovor, ki bi povečal verjetnost radikalnega operativnega posega.

Opravljenih je bilo več prospektivnih raziskav, pri katerih so bolnice z napredujočim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC stadija FIGO III ali IV in primarno inoperabilnim tumorjem prejele 3–4 kroge predoperativne kemoterapije. Nato so sledili intervalna operacija za maksimalno citoredukcijo in pooperativno še 3–4 krogi sistemskega zdravljenja. Izkazalo se je, da zdravljenje s predoperativno kemoterapijo ni inferiorno v primerjavi s primarno kirurgijo. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene s predoperativno kemoterapijo, je bilo celo manj zapletov v pooperativnem obdobju.

V predoperativnem zdravljenju je priporočena uporaba citostatskih shem na osnovi platine, enako kot v pooperativnem zdravljenju (Tabela 2). Svetuje se 3–6 krogov predoperativnega zdravljenja, pooperativno pa še dodatno 3–4 kroge.

### Vzdrževalno zdravljenje

Pri bolnicah z napredujočo boleznijo (stadij IIIB, IIIC, IV) imamo za vzdrževalno zdravljenje na voljo dve vrsti tarčnih zdravil: bevacizumab in zaviralce PARP (*angl. poly (ADP-ribose) polymerase*).

#### Bevacizumab

Bevacizumab je tarčno zdravilo (monoklonsko protitelo), ki deluje kot zaviralec vaskularnega endotelnega rastnega dejavnika (*angl. vascular endothelial growth factor, VEGF*). Bevacizumab lahko priključimo standardni kemoterapiji (od drugega kroga) in nadaljujemo kot vzdrževalno zdravljenje po zaključeni kemoterapiji. Bevacizumab apliciramo intravensko vsake tri tedne, priporočen odmerek je 15 mg/kg, trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 15 mesecev.

#### Zaviralci PARP

Olaparib je prvo registrirano tarčno zdravilo iz skupine zaviralcev PARP, proteinov, ki sodelujejo pri popravljanju napak v deoksiribonukleinski kislini (DNK). Pri bolnicah z napredujočim (FIGO stadij III in IV) epiteljskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z zarodno ali somatsko mutacijo gena BRCA 1/2 z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine je olaparib registriran kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje po zaključeni kemoterapiji. Olaparib je peroralno zdravilo v obliki tablet (tablete 150 mg in 100 mg). Priporočen začetni dnevni odmerek olapariba je dvakrat 300 mg, trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 24 mesecev. Bolnice, ki imajo po 2 letih znake bolezni in bi jim nadaljevanje zdravljenja po mnenju internista onkologa dodatno koristilo, lahko zdravljenje prejemajo več kot 2 leti.

Niraparib je drugi zaviralec PARP, ki je registriran kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah z napredujočim epiteljskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z mutacijo gena BRCA 1/2 ali brez nje z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine. Niraparib je peroralno zdravilo v obliki kapsul (kapsule 100 mg). Priporočen začetni dnevni odmerek nirapariba je 200 mg ali 300 mg v enem odmerku, trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 36 mesecev.

Registrirano je tudi kombinirano vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom in olaparibom pri bolnicah z okvaro homologne rekombinacije (*angl. homologous recombination deficiency, HRD*),

opredeljeno z mutacijo gena BRCA 1/2 in/ali genomsko nestabilnostjo, z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) je odobril financiranje zdravljenja z zdravili bevacizumab, olaparib in niraparib v monoterapiji, medtem ko financiranje zdravljenja s kombinacijo olapariba in bevacizumaba v Sloveniji za zdaj še ni odobreno.

## 6.2. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PONOVIŠE RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Sistemsko zdravljenje predstavlja temeljno zdravljenje makroskopsko vidne ponovitve bolezni (z UZ, CT, rentgenom (RTG) ali s kliničnim pregledom). V preteklosti so se o vrsti sistemskega zdravljenja odločali predvsem na osnovi arbitrarno določenih časovnih intervalov od zaključka predhodnega sistemskega zdravljenja do ponovitve bolezni, t. i. intervala brez platine. Zaradi številnih pomanjkljivosti se strogo časovno opredeljena definicija občutljivosti oz. odpornosti bolezni na platino v zadnjih letih opušča. Bolnicam brez preobčutljivosti ali drugih kontraindikacij ob napredovanju bolezni ponudimo zdravljenje na osnovi platine, če ni prišlo do napredovanja bolezni med predhodnim zdravljenjem na osnovi platine ali zgojdnje simptomatske ponovitve bolezni zelo hitro po zaključku predhodnega zdravljenja na osnovi platine. Navadno uporabljamo karboplatin v kombinaciji s PLD, gemcitabinom, paklitakselom ali karboplatin v monoterapiji. Če iz zgoraj opisanih razlogov zdravljenje na osnovi platine ni več mogoče, priporočamo monoterapijo z drugimi citostatiki. Prognoza bolezni je pri teh bolnicah slabša. V Tabeli 3 so prikazane sheme sistemskega zdravljenja, ki jih uporabljamo pri zdravljenju ponovitve bolezni.

V obeh skupinah bolnic lahko kemoterapiji dodamo bevacizumab, če ga bolnica še ni prejela med predhodnim zdravljenjem in če za tovrstno zdravljenje ni kontraindikacij.

Če bolnica v predhodnem zdravljenju še ni prejela zaviralca PARP, ga lahko v primeru ponovitve bolezni uporabimo kot vzdrževalno zdravljenje po delnem ali popolnem odgovoru na kemoterapijo na osnovi platine ali kot monoterapijo. Olaparib, niraparib in rukaparib so registrirani za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih se je ponovil epiteljski rak jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z delnim ali popolnim odgovorom na kemoterapijo na osnovi platine. Rukaparib je poleg tega registriran kot monoterapija za zdravljenje ponovitve epiteljskega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z zarodno ali somatsko mutacijo gena BRCA 1/2 za bolnice po dveh ali več linijah zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine in z nezmožnostjo nadaljnjega zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine.

V Sloveniji je ZZZS do zdaj odobril financiranje vzdrževalnega zdravljenja ponovitve bolezni z zdravili bevacizumab, olaparib in niraparib, če bolnice s temi zdravili predhodno še niso bile zdravljene. Zdravilo bevacizumab je indicirano ne glede na mutacijo v genu BRCA 1/2, apliciramo ga intravensko vsake tri tedne, priporočen odmerek je 15 mg/kg. Olaparib je v Sloveniji ZZZS odobril samo za bolnice s somatsko ali zarodno mutacijo gena BRCA 1/2. Priporočljiv začetni odmerek olapariba je dvakrat 300 mg dnevno. Niraparib je indiciran ne glede na prisotnost mutacije v genu BRCA 1/2. Priporočljiv začetni odmerek nirapariba je 200 mg ali 300 mg dnevno v enem odmerku. Vzdrževalno zdravljenje z zdravili bevacizumab, olaparib in niraparib pri zdravljenju ponovitve bolezni poteka do napredovanja bolezni ali do pojava toksičnosti.

Zdravljenja z rukaparibom v Sloveniji za zdaj ni odobril ZZZS.

V zelo redkih primerih tumorjev s prisotno fuzijo gena nevrotropne receptorske tirozin kinaze (NTRK) ob izčrpanih standardnih možnostih zdravljenja pride v poštev tarčno zdravljenje z zdraviloma entrektinib ali larotrektrinib.

### Intraperitonealna kemoterapija in HIPEC

Zaradi toksičnosti in nasprotujočih si rezultatov raziskav rutinska uporaba teh pristopov zunaj kliničnih raziskav ni priporočena.

## 7. OBSEVANJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Vloga obsevanja pri zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov in PPSC se je v zadnjih desetletjih zelo spremenila. V preteklosti se je zdravljenje z obsevanjem uporabljalo kot dopolnilno obsevanje celega trebuha in medenice. Danes sta najpogostejši indikaciji paliativno obsevanje ter ciljano obsevanje z veliko dozo ob jasno omejeni ponovitvi bolezni, tako lokalno kot sistemsko.

### Dopolnilno obsevanje

Pred uvedbo učinkovitega zdravljenja s sistemsko kemoterapijo se je zdravljenje z obsevanjem uporabljalo kot dopolnilno zdravljenje z namenom uničenja mikrozasevkov po predhodnem kirurškem zdravljenju. V obsevalno polje je bilo zajeto področje celega trebuha in medenice (abdominalna kopel). Dobrobit takšnega zdravljenja je bila majhna, zdravljenje pa primerno za bolnice z majhnim bremenom bolezni po dobri kirurški citoredukciji, brez makroskopskega ostanka. Zdravljenje z obsevanjem je spremljala velika toksičnost. Od akutnih sopojavov so bili najpogostejši hematološka toksičnost (zmanjšanje kapacitete kostnega mozga), slabost, utrujenost in tudi driska. Od kroničnih stranskih učinkov pa so se pojavljali predvsem gastrointestinalni (10–15 % bolnic),

okvara jetrne funkcije in pneumonitis (do 20 % bolnic).

Z razvojem sistemske terapije se je zdravljenje z dopolnilnim obsevanjem zaradi velike toksičnosti opustilo. Poleg tega so raziskave pokazale večje število ponovitev bolezni pri obsevanih bolnicah v primerjavi s tistimi, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo. V 80. letih prejšnjega stoletja so obsevanje celega trebuha večinoma opustili.

Danes z modernimi obsevalnimi tehnikami lahko pri obsevanju celega trebuha in medenice dosežemo bistveno nižjo dozo na rizične organe, zato poteka več raziskav, ki vnovič ugotavljajo dobrobit takšnega zdravljenja pri izbranih bolnicah.

### Paliativno obsevanje

Danes zdravljenje z obsevanjem najpogosteje uporabljamo zaradi paliative. Namen takšnega zdravljenja je lajšanje težav ob napredovali bolezni, kot so krvavitve iz nožnice, bolečina zaradi pritiska retroperitonealnih mas, kostnih zasevkov, težave zaradi možganskih zasevkov. Z obsevanjem lahko dosežemo zmanjšanje tumorske lezije in s tem zmanjšanje prisotnih težav. Glede na podatke iz raziskav je opisana zaustavitev krvavitve v 88–93 %, zmanjšanje bolečine pa pri 65–87 % bolnic, ki so paliativno obsevane.

Pri takšnem zdravljenju uporabljamo enostavne obsevalne tehnike, malo število frakcij z večjo dozo na frakcijo. Po podatkih številnih raziskav tako lahko zmanjšamo bolečino in krvavitve pri velikem deležu bolnic. Pri izbranih bolnicah z izolirano ponovitvijo bolezni v medenici lahko z intraoperativno radioterapijo dosežemo dobro lokalno kontrolo.

### Obsevanje lokaliziranega ostanka ali zasevka z veliko dozo

V primeru lokaliziranega ostanka ali lokalizirane neoperabilne ponovitve bolezni prihaja v poštev obsevanje z veliko dozo. Namen takšnega zdravljenja je izboljšanje lokalne kontrole. Z obsevanjem lahko dosežemo tudi dolgotrajno lokalno kontrolo in tako vplivamo na izboljšanje preživetja.

Tabela 3: Primarno sistemsko zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC

Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni	Citostatske sheme	+/- bevacizumab**** +/- zaviralec PARP*****
Zdravljenje na osnovi platine je smiselno (odgovor na predhodno zdravljenje na osnovi platine)	PLD* + karboplatin paklitaksel + karboplatin gemcitabin + karboplatin karboplatin cisplatin**	
Zdravljenje na osnovi platine ni smiselno (napredovanje ob predhodnem zdravljenju na osnovi platine/zgodnja simptomatska ponovitev bolezni/alergija ali druge kontraindikacije za platino)	PLD* gemcitabin paklitaksel topotekan etopozid docetaksel ... entrektinib/larotrektrinib v primeru fuzij NTRK***	

\* PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin

\*\* Cisplatin – izjemoma pri alergiji na karboplatin

\*\*\* NTRK – nevrotropna receptorska tirozin kinaza

\*\*\*\* Bevacizumab se lahko doda ob kemoterapiji in kot vzdrževalno zdravljenje, če ni kontraindikacij in ni bil dodan v primarnem oz. predhodnem zdravljenju.

\*\*\*\*\* Zaviralec PARP se lahko doda kot vzdrževalno zdravljenje, če pride do delnega ali popolnega odgovora na zdravljenje s platino, pri bolnicah, ki ga niso prejemale v primarnem oz. predhodnem zdravljenju.

Pri obsevanju uporabljamo moderne obsevalne tehnike, s katerimi lahko dosežemo veliko dozo v tumorski formaciji ob sprejemljivih stranskih učinkih zaradi obsevanja priležnih organov ali tkiv.

### Stereotaktično obsevanje

Pri skrbno izbranih bolnicah z oligometastatsko boleznijo prihaja v poštev tudi zdravljenje s stereotaktičnim obsevanjem (SBRT). Do napredovanja bolezni pri večini bolnic pride zunaj obsevalnega polja. Namen SBRT je predvsem podaljšanje intervala do ponovne uvedbe sistemskega zdravljenja. Indikacijo za takšno vrsto obsevanja poda radioterapevtski kolegij. Na odločitev vplivajo velikost, število in lega zasevkov ter lega priležnih struktur. Zdravljenje je primerno za bolnice v odličnem stanju zmogljivosti z dobro omejeno boleznijo. Objavljene raziskave kažejo, da lahko pri skrbno izbranih bolnicah s takšnim zdravljenjem dosežemo dobro lokalno kontrolo bolezni (do 90 % bolnic), v posameznih primerih celo popolni odgovor (do 60 % bolnic).

### Prihodnost

Poteka več raziskav, ki ugotavljajo učinek sočasne tarčne terapije ali imunoterapije in obsevanja. Prav od kombinacije teh zdravljenj pričakujemo nove priložnosti pri obravnavi bolnic.

## 8. SLEDENJE PO ZDRAVLJENJU RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

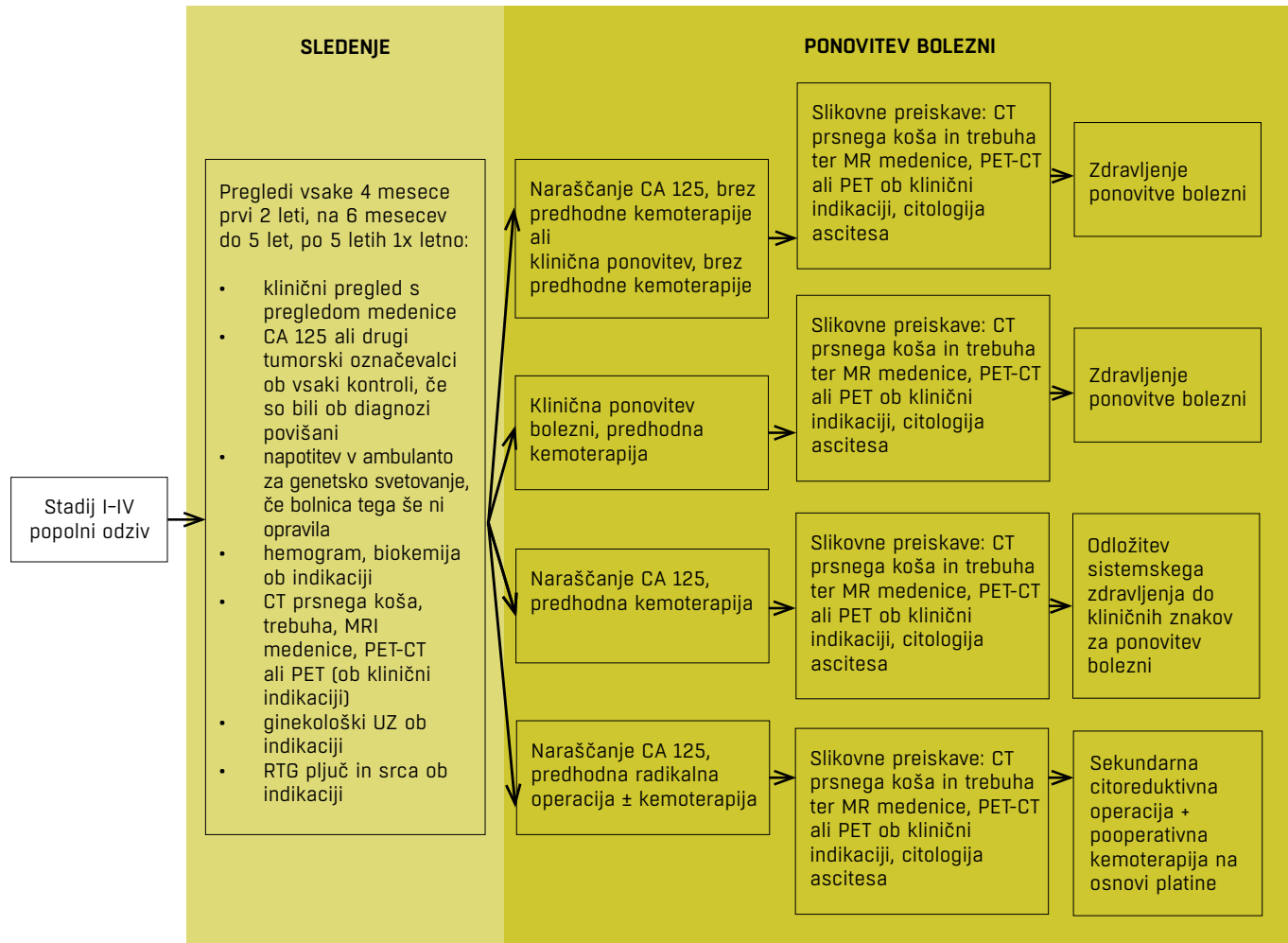
Prvi dve leti po zaključenem zdravljenju so predvidene kontrole pri ginekologu onkologu na štiri mesece, nato tri leta na šest mesecev in potem enkrat na leto (Slika 7). Ob kontrolnem pregledu se opravijo vaginalni pregled, ginekološki UZ ter opsijsko kontrola tumorskega označevalca CA 125. Bolnici je treba ob začetku spremljanja povedati, da se lahko CA 125 začne dvigovati nekaj mesecev pred pojavom kliničnih znakov in simptomov, zdravljenje s kemoterapijo samo zaradi dviga tumorskega markerja pa ni smiselno. Bolnica naj tudi sama razmisli, ali želi spremljanje s CA 125.

Pri raku jajčnikov tipa I se spremljanje izvaja dlje časa (vsaj 10 let) in s slikovno diagnostiko (ginekološki UZ-pregled, CT trebuha in/ali prsnega koša), saj se zdravljenje izvaja praviloma kirurško.

Ob sumu na ponovitev bolezni (klinični pregled sumljiv za ponovitev ali porast vrednosti CA 125) se opravi ginekološki UZ, CT trebuha in/ali prsnega koša. MR se opravi glede na izvid CT abdomna in/ali toraksa. Ascites in sumljive spremembe pošljemo na citološko preverjanje.

Vsem bolnicam, ki imajo serozni rak jajčnikov visoke stopnje malignosti, svetujemo obravnavo v ambulanti za genetsko svetovanje in testiranje, če tega še niso opravile.

Slika 7: Spremljanje po zaključenem zdravljenju.



## 9. ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE PRI RAKU JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEM PERITONEALNEM SEROZNEM RAKU V SLOVENIJI

Verjetnost prisotnosti patogenih različic (PR) v genih BRCA 1/2 pri epitelijem raku jajčnikov je po podatkih iz literature več kot 10-odstotna. Pri najpogostejšem histološkem podtipu raka jajčnikov (serozni adenokarcinom visoke stopnje malignosti) je ta verjetnost največja, med 13 in 22 %. Analiza rezultatov genetskega testiranja pri bolnicah z rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC, opravljena na OI Ljubljana, kaže, da je nosilk zarodnih PR v genih BRCA 1 in BRCA 2 23 %. V sklopu sindroma dednega raka dojke in/ali jajčnikov ugotavljamo povečano ogroženost za razvoj raka jajčnikov tudi pri nosilkah PR v genih RAD51C, RAD51D in BRIP1. Posamične študije kažejo, da je lahko ogroženost za razvoj raka jajčnikov nekoliko povečana tudi pri nosilkah PR v genih ATM in PALB2, vendar zanje ta povezava še ni jasno dokazana.

V družinah, kjer se deduje okvarjen gen BRCA 1, običajno več članic ene družine že pred 50. letom zbolijo za rakom dojke in/ali jajčnikov. Pri nosilkah PR je verjetnost, da zbolijo za rakom jajčnikov, okoli 44-odstotna (pri ženski brez PR 1- do 2-odstotna). Tudi pri nosilkah okvarjenega gena BRCA 2 beležimo povečano zbolevanje za rakom dojke in jajčnikov. Ogroženost za raka jajčnikov je nekoliko nižja kot pri BRCA 1, in sicer znaša okoli 17 %.

Drugi najpogostejši dedni sindrom, v sklopu katerega se lahko pojavlja rak jajčnikov, je sindrom Lynch, ki je posledica PR v enem izmed naštetih genov: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ali EPCAM. Zanj je značilna velika ogroženost za razvoj raka debelega črevesa, kjer je diagnoza pri bolnikih pogosto postavljena že pred 50. letom. Ženske nosilke pa poleg raka debelega črevesa občutno pogosteje in mlajše kot druge bolnice zboleajo za rakom telesa maternice ter rakom jajčnikov. Verjetnost, da bo ženska s tem sindromom zbolela za rakom jajčnikov, je med 10 in 17 %, najpogosteje gre histološko za epitelijemski rak jajčnikov endometrioidnega ali svetloceličnega tipa. V sklopu tega sindroma se lahko pogosteje pojavljajo tudi raki želodca, sečil, tankega črevesa, trebušne slinavke, žolčnih vodov ter določeni možganski tumorji.

Nekateri redki histološki tipi raka jajčnikov so prav tako lahko posledica dedne predispozicije (primer je povezava med PR gena SMARCA4 in drobnoceličnim rakom jajčnikov hiperkalcemičnega podtipa). Prav tako lahko povečajo ogroženost za razvoj redkega benignega stromalnega tumorja jajčnikov – SCTAT (*angl. sex cord tumors with annular tubules*) PR v genu STK11. PR v tem genu povzročajo sicer sindrom Peutz-Jeghers. Nosilke PR v genu DICER1 so bolj ogrožene za razvoj sicer redkih stromalnih tumorjev jajčnikov – na primer Sertoli-Leydigovega tumorja in ginandroblastoma (Tabela 4).

Izvid genetskega testiranja je lahko pomemben za načrtovanje zdravljenja in ga zato priporočamo vsem bolnicam z epitelijemskim nemucinoznim rakom jajčnikov (Slika 8). Testiranje je upravičeno tudi glede na sorazmerno velik delež dedno obremenjenih posameznic med bolnicami z epitelijemskim rakom jajčnikov.

PR v genih BRCA 1/2, pa tudi drugih, ki so vzročno povezane z nastankom bolezni, so lahko prisotne v vseh celicah telesa (zarodne različice) ali pa omejene zgolj na tumorsko tkivo (tumorske oz. somatske različice). Zato lahko genetsko testiranje opravimo iz tumorskega in/ali zdravega tkiva.

Zato, da bi genetski izvid, ki je pomemben za načrtovanje zdravljenja, onkologi pridobili v najkrajšem možnem času in da bi obenem pri teh bolnicah tudi klinični genetiki preverili možnost prisotnosti dednega sindroma, ki je lahko pomemben tako za bolnico kot za svoje, smo na OI Ljubljana pripravili klinično pot

genetske obravnave bolnic z epitelijemskim nemucinoznim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC.

Ob postavljeni diagnozi epitelijemskega nemucinoznega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC lečeči onkolog izda izpolnjeno napotnico za molekularno genetsko preiskavo za genotipizacijo somatskih mutacij iz tumorskega tkiva in priloži kopijo histološkega izvida tumorskega tkiva, odvzetega pri operaciji ali biopsiji. Onkolog obvesti bolnico, da jo bo le ob pomembnih najdbah v tumorju ali v družinski anamnezi Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje povabila na dodatno genetsko obravnavo. Če tumorskega tkiva ni na voljo, onkolog izda prednostno napotnico za obravnavo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje. Prav tako lahko, če tumorskega tkiva ni možno pridobiti, genotipizacijo tumorskih celic izvedemo iz citopatološkega materiala (maligni ascites, plevralni izliv ali metastatske bezgavke). Oddelek za molekularno diagnostiko pošlje originalne izvide genotipizacije somatskih mutacij iz tumorskega tkiva napotnemu onkologu in kliničnemu genetiku. Po prejetju kopije tega izvida in izpolnjenega vprašalnika za družinsko anamnezo specialist klinične genetike glede na izvid in družinsko anamnezo določi potek nadaljnje obravnave. Če je izvid na somatske PR v tumorju pozitiven, se bolnica povabi na genetski posvet in test za zarodne PR (opravi se testiranje na znano PR iz tumorja še iz vzorca krvi). Če je izvid na zarodno okvaro negativen, se specialist klinične genetike odloči za panelno testiranje s sekvenciranjem naslednje generacije le ob pozitivni osebni ali družinski anamnezi, sumljivi za prisotnost dednega sindroma za raka. Če je anamneza negativna, se bolnica ne vabi in se genetska obravnava zaključí.

Identifikacija nosilcev PR je pomembna za kaskadno genetsko testiranje in predsimpltomatsko testiranje krvnih sorodnikov, ki lahko tako soodločajo o presejalnih pregledih in preventivnih operacijah, ki dokazano podaljšujejo življenje. Nosilec PR priporočamo preventivne ukrepe glede na genetsko okvaro in trenutne smernice ter v sklopu klinične onkogenetske obravnave izdamo pisna priporočila.

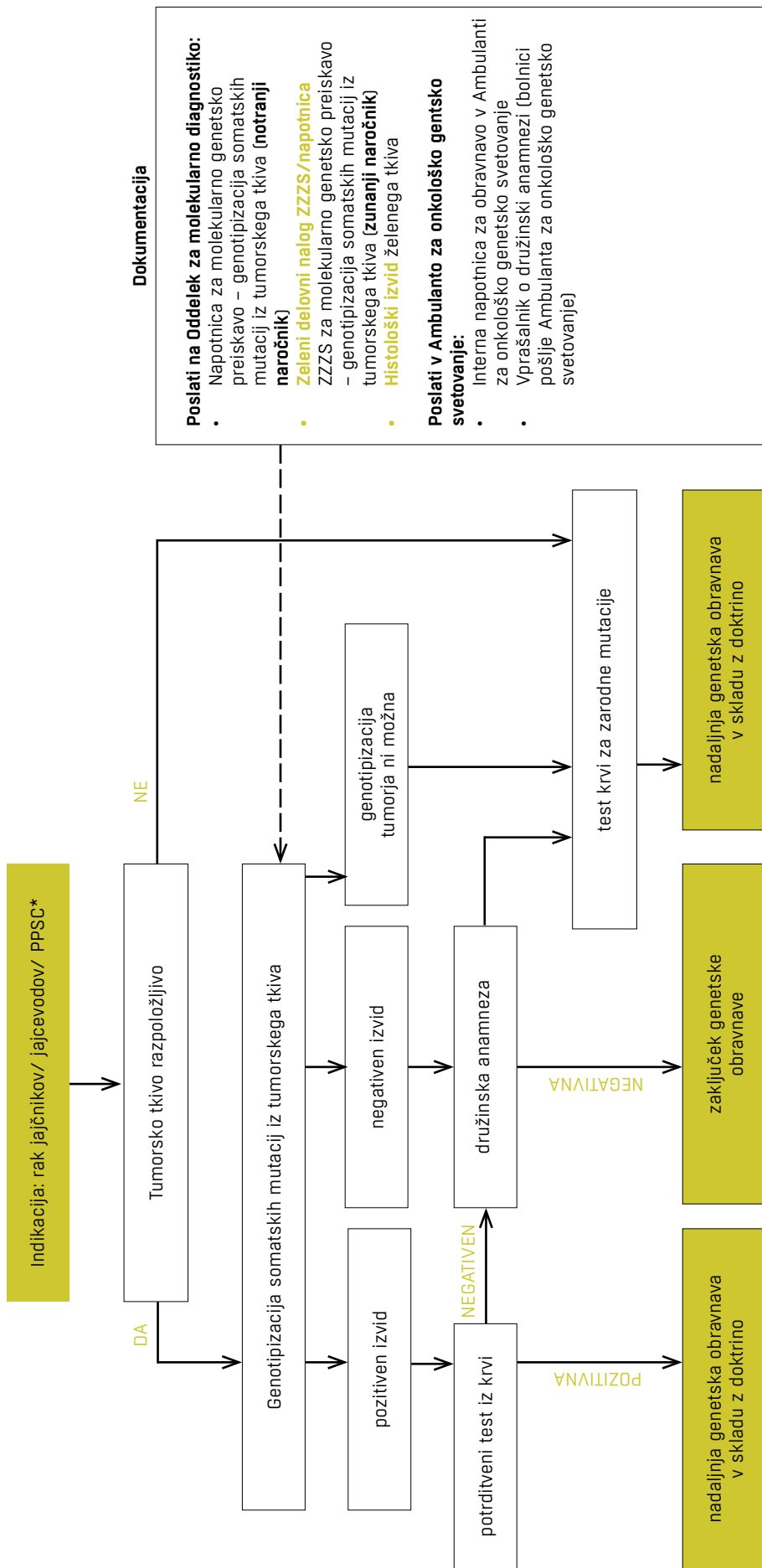
Kljub napredku diagnostične medicine učinkovitega presejalnega testa za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov ne poznamo. Edini učinkovit ukrep za bolj ogrožene posameznice je preventivna kirurgija (tubektomija in ovariektomija), ki se opravi navadno po zaključku rodne dobe (priporočilo se izda v odvisnosti od okvarjenega gena, družinske anamneze in v okviru mnenja Konzilija multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje). Tubektomija po končani rodni dobi se za zdaj ne uvršča med z dokazi podprte ukrepe za zmanjševanje ogroženosti raka jajčnikov pri bolj ogroženih. Potekajo pa klinične raziskave, ki proučujejo uspešnost tubektomije po končani reprodukciji z odloženo ovariektomijo pri 50. letih. Trenutno še ni jasno, ali so po tubektomiji ženske še vedno ogrožene za epitelijemski rak jajčnikov.

Tabela 4: Genetsko potrjena večja ogroženost za razvoj raka jajčnikov pri nosilkah..

GEN	PREPREČEVANJE RAKA JAJČNIKOV in PRESEJANJE/ZGODNJE ODKRIVANJE
BRCA 1	<p><b>Ocena ogroženosti za raka jajčnikov: 36–53 %</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profilaktična adnektomija med 35. in 40. letom</li> <li>• do adnektomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.–10. dan menstruacijskega ciklusa), z začetkom med 30. in 35. letom, oziroma 5–10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)</li> </ul>
BRCA 2	<p><b>Ocena ogroženosti za raka jajčnikov: 11–25 %</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profilaktična adnektomija med 40. in 45. letom</li> <li>• do adnektomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.–10. dan menstruacijskega ciklusa), z začetkom med 30. in 35. letom, oziroma 5–10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)</li> </ul>
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM	<p><b>Ocena ogroženosti za raka jajčnikov:</b></p> <p><b>MSH2, MLH1: &gt; 10 %</b></p> <p><b>MSH6: &lt; 13 %</b></p> <p><b>PMS2: &lt; 3 %</b></p> <p><b>EPCAM: &lt; 10 %</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odločitev o profilaktični adnektomiji mora biti individualizirana, preventivne ukrepe priporočamo ob upoštevanju prisotnosti tipa genetske okvare (različna ogroženost glede na gen), družinske obremenitve z rakom jajčnikov, zaključku rodne dobe, menstrualnem statusu, pridruženih boleznih in v sklopu multidisciplinarnе obravnave</li> <li>• do adnektomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.–10. dan menstruacijskega ciklusa), z začetkom 5–10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)</li> </ul>
ATM	<p><b>Blago povečana ogroženost za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov: &lt; 3 %</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preventivne ukrepe priporočamo ob upoštevanju družinske obremenitve s tem rakom</li> </ul>
PALB2	<p><b>Blago povečana ogroženost za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov: 3–5 %</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preventivne ukrepe priporočamo ob upoštevanju družinske obremenitve s tem rakom</li> </ul>
BRIP1, RAD51C, RAD51D	<p><b>Ocena ogroženosti za raka jajčnikov: &gt; 10 %</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profilaktična adnektomija med 45. in 50. letom</li> <li>• do adnektomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.–10. dan menstruacijskega ciklusa), z začetkom 5–10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)</li> </ul>
STK11, SMARCA4, DICER1	<p><b>Personaliziran program</b> ginekoloških pregledov in pogovor o možnostih preventivnih kirurških posegov glede na mnenje specialista klinične genetike</p>



Slika 8: Klinična pot genetske obravnave bolnic z epitelijским nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarnim peritonealnim seroznim karcinomom (kratak povzetek).



\*PPSC – primarni peritonealni serozni karcinom

**KATEGORIJE TNM IN STADIJI FIGO**

FIGO	TNM	
I	T1	Omejena rast tumorja na jajčnik(a)
IA	T1a	Tumor omejen na en jajčnik (kapsula intaktna) ali jajcevod, tumorja ni na površini jajčnika ali jajcevoda, brez malignih celic v ascitesu ali peritonealnem izpirku
IB	T1b	Tumor omejen na oba jajčnika (kapsula intaktna) ali jajcevod, tumorja ni na površini jajčnika ali jajcevoda, brez malignih celic v ascitesu ali peritonealnem izpirku
IC		Tumor omejen na en ali oba jajčnika ali jajcevoda ter ena izmed naslednjih možnosti:
IC1	T1c1	Kontaminacija ob kirurškem posegu
IC2	T1c2	Ruptura kapsule pred operacijo ali tumor na površini jajčnika ali jajcevoda
IC3	T1c3	Maligne celice v ascitesu in/ali peritonealnem izpirku
II	T2	Omejena rast tumorja na enem ali obeh jajčnikih ali jajcevodih s širjenjem v medenico ali primarni peritonealni rak
IIA	T2a	Širjenje in/ali zasevki v/na maternici in/ali jajcevodih in/ali jajčnikih
IIB	T2b	Širjenje na ostala intraperitonealna tkiva medenice
III	T1/T2-N1	Tumor omejen na en ali oba jajčnika ali jajcevoda ali primarni peritonealni rak, s citološko ali histološko potrjenimi peritonealnimi zasevki zunaj medenice in/ali zasevki v retroperitonealnih bezgavkah
IIIA1		Samo pozitivne retroperitonealne bezgavke (citološko ali histološko potrjene)
IIIA1(i)		Zasevki velikosti do 10 mm v največjem premeru
IIIA1(ii)		Zasevki velikosti več kot 10 mm v največjem premeru
IIIA2	T3a2-N0/N1	Mikroskopski peritonealni zasevki zunaj medenice, z ali brez pozitivnih retroperitonealnih bezgavk
IIB	T3b-N0/N1	Makroskopski peritonealni zasevki zunaj medenice velikosti do 2 cm, z ali brez zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah
IIIC	T3c-N0/N1	Makroskopski peritonealni zasevki zunaj medenice velikosti več kot 2 cm, z ali brez zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah (vključuje širjenje tumorja na kapsulo jeter in vranice brez zajetosti parenhima)
IV	vsi T, vsi N, M1	Oddaljeni zasevki (izključeni peritonealni zasevki)
IVA		Plevralni izliv s pozitivno citologijo
IVB		Parenhimski zasevki in zasevki v organih izven trebušne votline (vključuje ingvinalne bezgavke in bezgavke zunaj trebušne votline)

## LITERATURA

1. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo- controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(17): 2039–45.
2. Ataseven B, Du Bois A, Reinthaller A, et al. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol.* 2015; 138(3): 560–5.
3. Avesani G, Arshad M, Lu H, et al. Radiological assessment of peritoneal cancer index on preoperative CT in ovarian cancer is related to surgical outcome and survival. *Radiol Med.* 2020; 125: 770–6.
4. Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. *Am Fam Physician.* 2016; 93(8): 676–81.
5. Bois AD, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *Journal of Clinical Oncology.* 2020; 38(15): 6000–9.
6. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2473–83.
7. Chacón E, Dasí J, Caballero C, et al. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm versus Risk Malignancy Index-I for Preoperative Assessment of Adnexal Masses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2019; 84(6): 591–8.
8. Clarke BA, Gilks B. Ovarian carcinoma: Recent Developments in Classification of tumor histological subtype. *Canadian Journal of Pathology.* 2011; 3(3): 33–42.
9. Climent MT, Serra A, Gilabert-Estellés J, et al. Comparison of Peritoneal Carcinomatosis Scoring Methods in Predicting Resectability and Prognosis in Gynecologic Malignancies. *J Clin Med.* 2021; 10(12): 25–53.
10. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390 (10106): 1949–61.
11. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29; 728–60.
12. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019; 30; 672–705.
13. Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19: 3–9.
14. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 23– 34.
15. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21(2): 271–82.
16. Dohan A, Hoeffel C, Soyer P, et al. Evaluation of the peritoneal carcinomatosis index with CT and MRI. *Br J Surg.* 2017; 104: 1244–9.
17. Du Bois AD, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(17): 1320–9.
18. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15(5): 679–91.
19. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti I, eds. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 7th Edition. Springer: New York; 2011.
20. Education and Practical Standards Committee, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall Med.* 2006; 27: 79–105.
21. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(8): 1156–61.
22. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION- NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(11): 1657–64.
23. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy and safety of first-line single- agent carboplatin vs carboplatin plus paclitaxel for vulnerable older adult women with ovarian cancer: a GINECO/GCIG randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(6): 853–61.
24. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2018 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. In. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
25. Ferrero A, Fuso L, Tripodi E, et al. Ovarian cancer in elderly patients: Patterns of care and treatment outcomes according to age and modified frailty index. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27(9): 1863–71.
26. Ferrucci L, Guralnik JM, Cavazzini C, et al. The frailty syndrome: A critical issue in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol. Hematol.* 2003; 46(2): 127–37.
27. Fields EC, McGuire WP, Lin L, et al. Radiation Treatment in Women with Ovarian Cancer: Past, Present, and Future. *Front Oncol.* 2017; 7: 177.
28. Flores-Balcázar CH, Urías-Arce DM. Radiotherapy in women with epithelial ovarian cancer: historical role, current advances, and indications. *Chin Clin Oncol.* 2020; 9(4): 49.

29. Fotopoulou C, Concin N, Planchamp F, et al. Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30(4): 436–40.
30. Fotopoulou C, Planchamp F, Aytulu T, et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the peri-operative management of advanced ovarian cancer patients undergoing debulking surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31(9): 1199–206.
31. Gadelhak B, Tawfik AM, Saleh GA, et al. Extended abdominopelvic MRI versus CT at the time of adnexal mass characterization for assessing radiologic peritoneal cancer index (PCI) prior to cytoreductive surgery. *Abdom Radiol*. 2019; 44: 2254–61.
32. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(25): 2391–402.
33. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 95(1): 1–8.
34. Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006; 101(3): 436–40.
35. Harter P, Heitz F, Ataseven B, et al. How to manage lymph nodes in ovarian cancer. *Cancer*. 2019; 125: 4573–7.
36. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *NEJM*. 2019; 380(9): 822–32.
37. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(2): 289–95.
38. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020; 21(4): 531–40.
39. Iftode C, D'Agostino GR, Tozzi A, et al. Stereotactic body radiation therapy in oligometastatic ovarian cancer: a promising therapeutic approach. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28: 1507–13.
40. Iorio GC, Martini S, Arcadipane F, et al. The role of radiotherapy in epithelial ovarian cancer: a literature overview. *Medical Oncology*. 2019; 36(7): 64.
41. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97(10): 922–9.
42. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(3): 449–62.
43. Kaijser J, Van Gorp T, Sayasneh A, et al. Differentiating stage I epithelial ovarian cancer from benign disease in women with adnexal tumors using biomarkers or the ROMA algorithm. *Gynecol Oncol*. 2013; 130(2): 398–9.
44. Kaijser J, Van Gorp T, Smet ME, et al. Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 43(1): 89–97.
45. Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, et al. Low-grade serous ovarian cancer: a review. *Gynecologic oncology*. 2016; 143(2): 433–8.
46. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015; 386(9990): 249–57.
47. Kim B, Park Y, Kim B, et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33(1): e22624.
48. Klinična pot za genetske obravnave bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarno peritonealnim seroznim karcinomom. *Interni dokumenti KP – 11 – 5030 - Verzija/16.03.2021*.
49. Konstantinopoulos AP, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *JCO*. 2020; 38: 1222–45.
50. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: A prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010; 76(3): 208–17.
51. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH, eds. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. 5th Edition. Lyon France: IARC Press; 2019. WHO Classification of tumors.
52. Lawrence AE, Fallat ME, Hewitt G, et al. Understanding the Value of Tumor Markers in Pediatric Ovarian Neoplasms. *J Pediatr Surg*. 2020; 55(1): 122–5.
53. Lawrie TA, Rabbie R, Thoma C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10: CD010482.
54. Lazzari R, Ronchi S, Gandini S, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastatic ovarian cancer: a step toward a drug holiday. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018; 101: 650–60.
55. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(8): 852–61.
56. Llueca A, Serra A, Herraiz JL, et al. Peritoneal carcinomatosis index as a predictor of diaphragmatic involvement in stage III and IV ovarian cancer. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 2771–7.
57. Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the peritoneal cancer index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 1708–15.

58. Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol.* 2018; 151(1): 159–65.
59. Macchia G, Lazzari R, Colombo N, et al. A large, multicenter, retrospective study on efficacy and safety of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in oligometastatic ovarian cancer (MITO RT1 Study): a collaboration of MITO, AIRO GYN, and MaNGO groups. *Oncologist.* 2020; 25: 311–20.
60. Mascilini F, Quagliozzi L, Moro F, et al. Role of transvaginal ultrasound-guided biopsy in gynecology. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(1): 128–32.
61. McCluggage G. Datasets for the histopathological reporting of neoplasms of the ovaries and fallopian tubes and primary carcinomas of the peritoneum (3rd edition). The royal College of Pathologists. 2010.
62. Melo Â, Verissimo R, Farinha M, et al. Discriminative value of CA-125, HE4, Risk of Malignancy Index II (RMI-II) and Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) in the differential diagnosis of pelvic masses: conclusions from a referral Centre in Portugal. *J Obstet Gynaecol.* 2018; 38(8): 1140–5.
63. Meys EMJ, Kaijser J, Kruitwagen RFP, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016; 58: 17–29.
64. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(22): 2154–64.
65. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(26): 2495–505.
66. Movahedi Lankarani S, Baker PM, Gilks B, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary. College of American pathologists. 2015.
67. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(19): 2811–8.
68. Nasser S, Lazaridis A, Evangelou M, et al. Correlation of preoperative CT findings with surgical and histological tumor dissemination patterns at cytoreduction for primary advanced and relapsed epithelial ovarian cancer: a retrospective evaluation. *Gynecol Oncol.* 2016; 143: 264–9.
69. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Genetic/familial high risk assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic version 1. 2022 ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)).
70. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Genetic/familial high risk assessment: colorectal version 1. 2021 ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf)).
71. Novak S, Hotujec S, Strojnik S, et al. Analiza trenda napotitev na onkološko genetsko obravnavo pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja in predstavitev novih kliničnih poti obravnave. *Onkologija.* 2021; 2: 6–14.
72. Novaković S. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojke. V: TAKAČ, Iztok (ur.), ARKO, Darja. *Ginekološka onkologija.* 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze v Mariboru, 2020. str. 49–56.
73. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003; 361(9375): 2099.
74. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 385–94.
75. Permuth WJ, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol.* 2009; 472: 413–37.
76. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2484–96.
77. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006; 24(29): 4699–707.
78. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5): 699–709.
79. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(4): 396–405.
80. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 620–31.
81. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014; 124: 1–5.
82. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012; 460: 237–49.
83. Pujade Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32(13): 1302–8.
84. Pujade Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al.; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1274–84.
85. Pujade Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3323–9.



86. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecologic Oncology quality indicators for advanced ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26 (7): 1354–63.
87. Ray Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(25): 2416–28.
88. Register raka Republike Slovenije. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS; 2018.
89. Reuss A, du Bois A, Harter P, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29 (8): 1327–31.
90. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 1694–706.
91. Rochet N, Kieser M, Sterzing F, et al. Phase II study evaluating consolidation whole abdominal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with advanced ovarian cancer stage FIGO III - The OVAR-IMRT-02 Study. *BMC Cancer*. 2011; 28(11): 41.
92. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio ASC, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2016; 141(2): 303–11.
93. Rutten MJ, van de Vrie R, Bruining A, et al. Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25: 407–15.
94. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA Oncol*. 2021; 7(2): 230–7.
95. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer*. 2013; 108(12): 2448–54.
96. Shen F, Lu S, Peng Y, et al. Performance of ROMA based on Architect CA 125 II and HE4 values in Chinese women presenting with a pelvic mass: A multicenter prospective study. *Clin Chim Acta*. 2017; 471: 119–25.
97. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, eds. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition. Wiley-Blackwell: Oxford; 2009.
98. Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage II) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: A randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13: 278–86.
99. Stewart BW, Wild CP, eds. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
100. Swisher EM, Lin KK Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 75–87.
101. Thabet A, Somarouthu B, Oliva E, et al. Image-guided ovarian mass biopsy: efficacy and safety. *J Vasc Interv Radiol*. 2014; 25: 1922–7.
102. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on preoperative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31(7): 961–82.
103. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 16(5): 500–5.
104. Timmerman D. The use of mathematical models to evaluate pelvic masses; can they beat an expert operator? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18(1): 91–104.
105. Torkzad MR, Casta N, Bergman A, et al. Comparison between MRI and CT in prediction of peritoneal carcinomatosis index (PCI) in patients undergoing cytoreductive surgery in relation to the experience of the radiologist. *J Surg Oncol*. 2015; 111: 746–51.
106. Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, et al. Comparison of »pattern recognition« and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(4): 357–65.
107. Van Calster B, Valentin L, Froyman W, et al. Validation of models to diagnose ovarian cancer in patients managed surgically or conservatively: multicentre cohort study. *BMJ*. 2020; 370: 2614.
108. van de Vrie R, Rutten MJ, Asseler JD, et al. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2019; 3: CD009786.
109. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(3): 815–25.
110. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(10): 943–53.
111. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2012; 107(4): 588–91.
112. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, Grimm S, et al. Risk scores to guide referral decisions for people with suspected ovarian cancer in secondary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2018; 22(44): 1–264.
113. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol*. 2017; 28(4): 727–32.
114. Yanaranop M, Jantarateptewan N, Tiyayon J, et al. Significance of Serum Human Epididymis Protein 4 and Cancer Antigen 125 in Distinguishing Type I and Type II Epithelial Ovarian Cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28(6): 1058–65.

115. Yap OW, Kapp DS, Teng NN, et al Intraoperative radiation therapy in recurrent ovarian cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(4): 1114-21.
116. Yazbek J, Raju SK, Ben-Nagi J, Holland TK, Hillaby K, Jurkovic D. Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(2): 124–31.
117. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018. [Citirano 2022 Feb 15]. Dosegljivo na: [www.slora.si](http://www.slora.si)
118. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, et al. Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36: 767–72.

© 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/>

# Zvonka Zupanič Slavec: Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem: poglavje Razvoj onkologije

doc. dr. Grošelj Blaž, dr. med. Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana



prof. dr. Zvonka Zupanič Slavec, dr. med (foto: Matic Štojs)

Profesorica Zvonka Zupanič Slavec, vodilna slovenska raziskovalka zgodovine medicine, je v svojem življenjskem opusu, tetralogiji o zgodovini in razvoju zdravstva na naših tleh (četrta knjiga prihaja na knjižne police prihodnje leto), ustvarila nekaj, kar le redko najdemo pri drugih narodih. Šele ob tako imenitnem ogledalu se lahko zavemo, kako bogata je zgodovina slovenske medicine in koliko briljantnih posameznikov ji je tlakovalo pot.

Tretja knjiga obsega zgodovino in razvoj infektologije, nevrologije, onkologije, dermatovenerologije, zobozdravstva, predkliničnih ved, zgodovino zdravstvenega šolstva in poglavje o razvoju zdravniške zbornice Slovenije.

Format in nekaj kilogramska teža tretje knjige govorita o presežnem delu, ki je kljub obsegu tudi izjemno temeljito in precizno. Že v hitrem preletu je jasno, da je količina zbranih informacij ogromna, tudi za najbolj oddaljene spomine je neredko priložen slikovni dokaz.

Če se omejim samo na poglavje Razvoj onkologije, avtorica predstavi pronicljiv vpogled v razvoj onkologije na Slovenskem – do praktično specialističnega detajla namreč uspe orisati, kako se je področje onkologije vzpostavljalo, od samih začetkov pred dobrimi stotimi leti, pa vse do danes. Ob branju kmalu postane jasno, da je slovenska onkologija že od začetkov v koraku z vsemi svetovnimi trendi in s tedanjimi svetovnimi velesilami. Naj naštejemo le nekaj primerov.

Verjetno gre umeščenosti prvih slovenskih onkologov v prostor srednje Evrope na roko, da so se prva zdravljenja kožnih rakov z obsevalno terapijo (prvi brahiterapevtski pristop) začela skoraj istočasno s tovrstnimi zdravljenji v Ameriki, na območju drugje po avstro-ogrski monarhiji in s podobnimi poskusi v nekaj največjih evropskih mestih. Začetki najzahtevnejših operacij prav tako segajo v prva leta 20. stoletja. Tako so prve odstranitvene operacije zaradi raka na materničnem vratu in telesu opravljali le nekaj let za tem, ko je tovrstno metodo razvil dunajski kirurg dr. Wertheim. Tovrstne uspešne operacije pri nas so v tistem času (ko še ni bilo antibiotikov) indikator ne samo odlične kirurške tehnike posameznika, temveč govorijo tudi o kakovosti vse podporne medicine (anestezija, zdravstvena nega itn.). Leta 1938 ustanovljeni Banovinski inštitut za raziskovanje in zdravljenje novotvorb je bil med prvimi petimi svetovnimi inštitucijami, kjer so se lotili raziskovanja in zdravljenja raka sistematično, centralizirano in multidisciplinarno. Že nekaj let pred tem je tedanji vodilni onkolog doc. Cholewa začel voditi evidenco bolnikov in statistično spremljati pojavljanje raka. Vodilna figura slovenske povojne onkologije pa je bila prof. Božena Ravnihar, ki je z entuziazmom in vizijo zaznamovala dolga povojna desetletja. Na njeno pobudo je bil leta 1950 v Sloveniji ustanovljen prvi evropski register, ki pokriva celotno geografsko območje neke populacije (in tretji v svetovnem merilu), Centralni register raka za Slovenijo. Le leto kasneje so začeli z zdravljenjem s kemoterapevtiki in s tem tlakovali pot onkološki internistiki. Leta 1955 je bila uvedena specializacija iz radioterapije, takrat velika eksotika v evropskem merilu.

Avtorici skozi poglavje Razvoj onkologije uspe stkati čvrsto nit, ki bralca vodi od prve do zadnje strani. Postavljeni so tudi spomeniki velikanom slovenske onkologije – zdravnikom, raziskovalcem, predstojnikom, direktorjem ... – vse od začetkov. Tako je delo tudi kronološki in poimenski leksikon vodilnih oseb. Kot onkologa me je prijetno presenetila globina in jasnost podanih informacij o tudi najbolj kompleksnih konceptih in metodah, ki jih uporabljamo danes. Vsekakor vsakemu, ki ga zanima zgodovina medicine priporočam, da si preberejo, če ne celotne tetralogije pa vsaj poglavja, ki se tičejo njegove stroke.

Gotovo bo vsak prijetno presenečen nad kakovostjo medicine in primerljivostjo s svetom, razvojem in entuziazmom posameznikov, ki so tudi v kasnejših, najbolj svinčenih časih vodili stroko naprej.

Tako sistematične in temeljite enciklopedije razvoja celotnega zdravstva in strok je v tujini težko najti. Profesorica Zupanič Slavec, iskrene čestitke!



ZVONKA ZUPANIČ SLAVEC

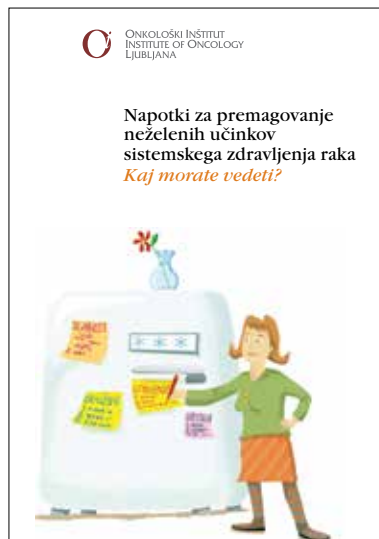
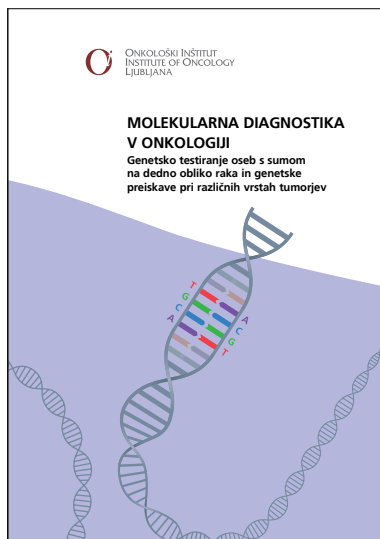
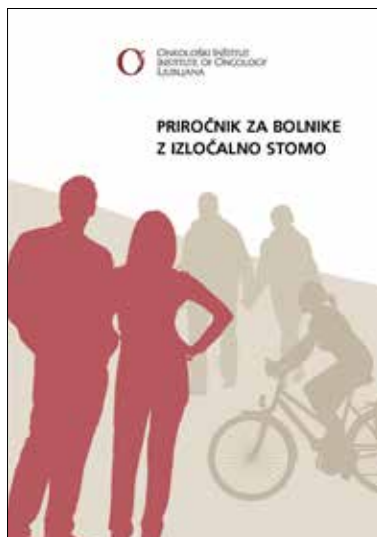
# Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem

**INFEKTOLOGIJA,  
NEVROLOGIJA,  
DERMATO-  
VENEROLOGIJA,  
ONKOLOGIJA,  
ZOBOZDRAVSTVO,  
STROKOVNO-  
ZDRAVSTVENE VEDE,  
PREDKLINIKA,  
ZDRAVSTVENO ŠOLSTVO**



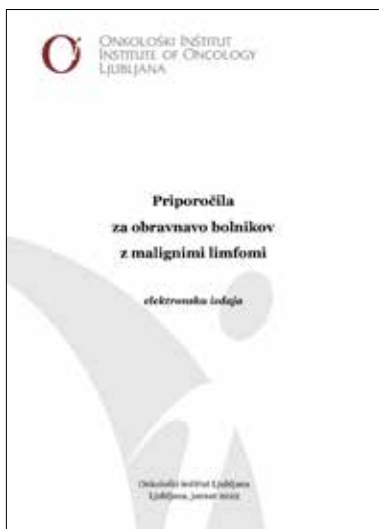
**III. KNJIGA**

# PUBLIKACIJE ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA



## PUBLIKACIJE ZA JAVNOST IN BOLNIKE

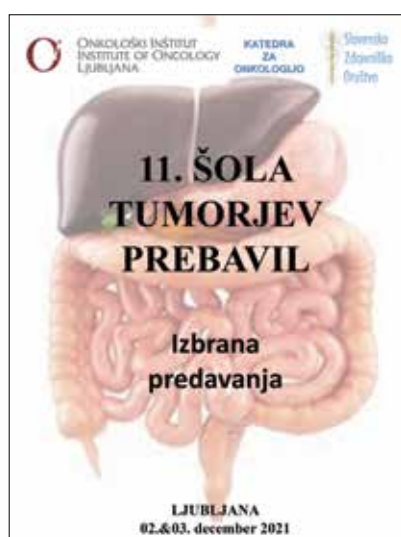
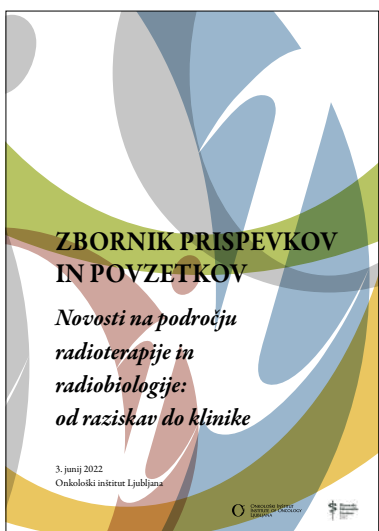
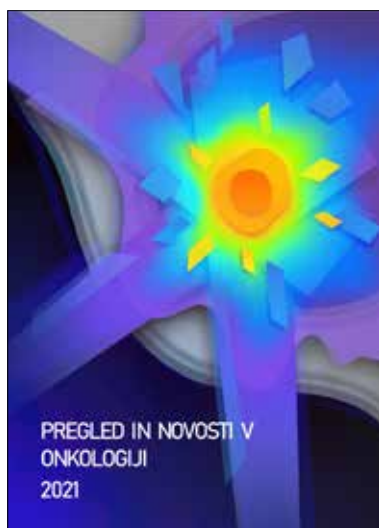
[www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije](http://www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije)



## PRIPOROČILA (SMERNICE) IN KLINIČNE POTI

[www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti](http://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](http://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov)

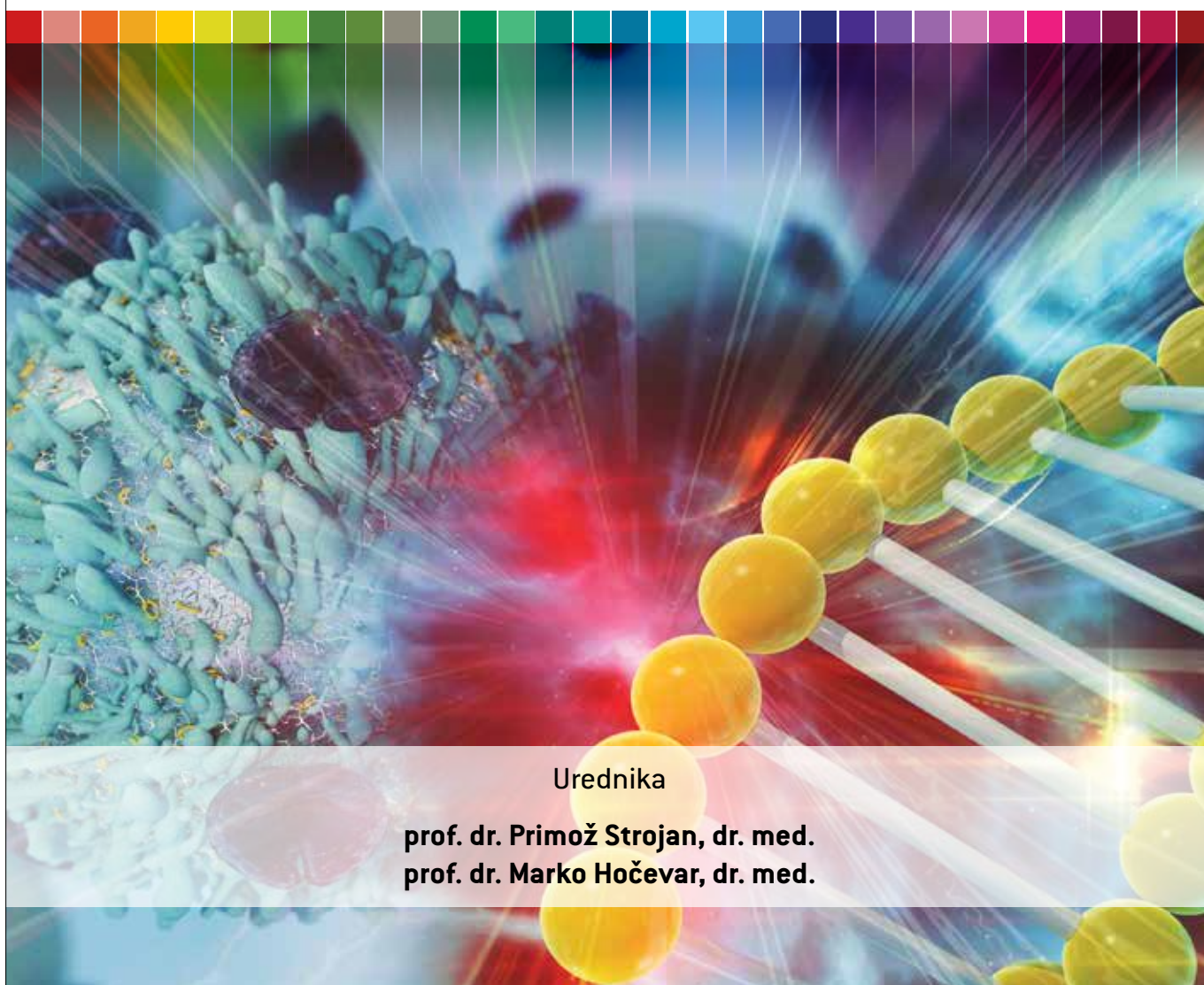


ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

INSTITUTE  
OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

# ONKOLOGIJA

## UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

**prof. dr. Primož Strojani, dr. med.**

**prof. dr. Marko Hočvar, 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/](https://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija/)*





ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

# Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure  
[www.onko-i.si/strokovna\\_knjiznica](http://www.onko-i.si/strokovna_knjiznica)

# PREŽIVETJE BOLNIKOV Z RAKOM

ZBOLELIH V LETIH 1997–2016 V SLOVENIJI

Vesna Zadnik  
Katarina Lokar

Tina Žagar  
Amela Duratović Konjević

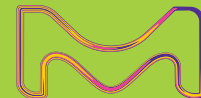
Sonja Tomšič  
Branko Zakotnik

*Publikacija Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji je na voljo tudi na spletu: [www.onko-l.si/rrs](http://www.onko-l.si/rrs).*

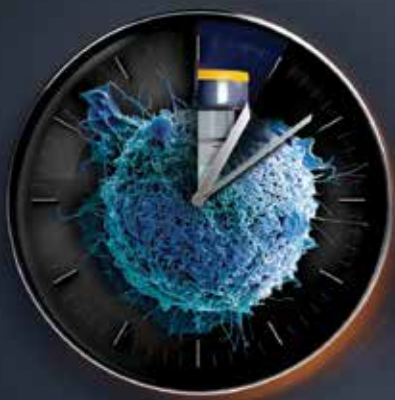
*Dostopna je tudi v angleškem jeziku.*







Pravi čas



Izbrani bolnik



Najboljši odziv



Naše poslanstvo se nadaljuje

**ERBITUX**  
CETUXIMAB

**MERCK**

#### Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

**Sestava:** En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG, protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom. 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. 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 ( $\geq 3$ . 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 ( $\geq 1/10$ ): hipomagneziemija, povečanje ravni jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). 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](http://www.jazmp.si) ali na [drug.safety.easterneurope@merckgroup.com](mailto:drug.safety.easterneurope@merckgroup.com).

Samo za strokovno javnost.

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

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



# 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, predstavitev 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](http://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](http://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 pripravljene v slovenskem jeziku. Naslov, izvleček in ključne besede prispevkov morajo biti napisane tudi v angleškem jeziku. Besedila naj bodo shranjena v formatu .doc, .docx ali .odt.

### Opredelitev tipologije prispevka

V reviji Onkologija objavljamo izvirne znanstvene in pregledne članke, strokovne članke, smernice, prikaze primerov in poročila z dogodkov.

Uredništvo razvrsti posamezni prispevek po veljavni tipologiji za vodenje bibliografij v sistemu COBISS (dostopno na: [http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija\\_slv.pdf](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 **vancouverški način citiranja**.

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al. Elektronske povezave je treba preveriti.

#### Primeri za citiranje literature:

Primer za knjigo:

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

Primer za knjigo, katere avtor je organizacija:

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

Primer za poglavje iz knjige:

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

Primer za članek iz revije:

- 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.

Primer za članek iz revije, katerega avtor ni znan:

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

Primer za 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.

Primer za 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(Suppl2): 89–97.

Primer za članek iz zbornika referatov:

- 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.

Primer za magistrske naloge, doktorske disertacije in Prešernove nagrade:

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

Primer za elektronske vire:

- EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 13. 8. 2016 s spletne strani: <http://www.equatornetwork.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](http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative_content_analysis_theoretical_foundation.pdf?sequence=1).

Primer za zaključeno znanstveno zbirko podatkov:

- 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.

## Tabele

Tabele naj bodo v besedilu prispevka na mestu, na katerega spadajo. Napisane morajo biti ali v Excelu ali v Wordu v tabeli. Sestavljajo naj jih vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Oštevilčite jih po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom. V legendi naj bodo pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

## Slike, ilustracije in fotografije

Slike morajo biti profesionalno izdelane, posredujte jih v ločenih datotekah v najvišji možni ločljivosti, v besedilu pa jasno označite mesto, na katerem je slika.

Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Ročno izpisano besedilo v sliki je nedopustno.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika naj bo razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave v sliki. Uporaba okrajšav v besedilu k sliki je nedopustna. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu.

Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

## Merske enote

Naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

## Kratice in okrajšave

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovu in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, na katerem se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo izraz, ki ga nadomešča, polno izpisan, v nadaljnjem besedilu navajajte kratico.

## 3 – NAVODILA ZA PREDLOŽITEV PRISPEVKA

Revija za svoje uredniško in založniško delo uporablja Open Journal System (OJS), dostopen na: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>. Avtor naj natančno sledi navodilom za oddajo prispevka in izpolni vse zahtevane rubrike.

Avtor je dolžan zaradi anonimnosti recenzentskega postopka

prispevek oddati v elektronski obliki po spletnem sistemu revije v dveh ločenih datotekah:

### 1. naslovno stran,

ki vključuje naslov članka, avtorje v vrstnem redu, kot morajo biti navedeni v članku, in popolne podatke o vseh avtorjih (priimek, ime, akademski in strokovni naziv, zaposlitev, e-poštni naslov) in podatek o tem, kdo je korespondenčni avtor;

### 2. besedilo prispevka,

ki je anonimizirano in ki vključuje naslov članka (obvezno brez avtorjev in kontaktnih podatkov), izvleček, ključne besede, besedilo članka v predpisani strukturi ter seznam literature.

Če prispevek vsebuje tudi ilustrativno gradivo (slike, fotografije, ilustracije itd.), avtor odda vsako posebej. Njihovo mesto v besedilu naj primerno označi.

Sočasno mora avtor obvezno oddati tudi **obrazec z izjavami**: izjava o avtorstvu in o izvornosti prispevka, dovoljenje za objavo prispevka, izjava o morebitnem navzkrižju interesov, izjava o financiranju, izjava o možnem tveganju za človeške ali živalske subjekte raziskave in zahvala. Izjave morajo podpisati vsi avtorji članka. Obrazec z izjavami najdete na <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>.

Postopek dvojno slepe zunanje recenzije neodvisno vodi uredniški odbor.

Odločitve uredniškega odbora glede prispevka temeljijo na pomembnosti, izvornosti, jasnosti in relevantnosti članka za obseg znanstvene revije in njeno vsebino. Revija svojim bralcem in bolnikom zagotavlja, da so objavljene raziskave natančne in v skladu z najvišjimi etičnimi standardi.

Recenzentsko delo predstavlja pomemben prispevek k uredniški odločitvi in je izjemnega pomena pri zagotavljanju strokovnosti in kakovosti objav. Strokovno mnenje recenzentov uredniku pomaga pri odločanju o objavi in tudi avtorjem pri popravkih njihovih prispevkov.

Na podlagi objektivnosti in strokovnega znanja uredništvo določi recenzente, ki pisno ocenijo kreposti in šibkosti pisne raziskave, komentirajo etične zadržke študije, avtorju podajo uporabne predloge za izboljšave neobjavljenega prispevka ter zaznajo in preprečijo kršitve v raziskavi, vključno s preverjanjem za plagiatstvo, manipulacijo citatov, ponarejanje ali prirejanje podatkov. Revija, uredništvo in recenzentstvo v postopku identifikacije in procesiranja domnevnih kršitev v raziskavi delujejo v skladu s smernicami Odbora za etiko objavljanja (COPE).

Recenzent in avtor sta anonimna. Njuni identiteti sta med celotnim postopkom recenzije zaupni. Recenzent prejme besedilo članka brez avtorjevih osebnih podatkov.

Po zaključenem recenzentskem postopku uredništvo članek vrne avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in pripravi čistopis. Avtor je dolžan izboljšave pregledati in jih v največji meri upoštevati ter članek dopolniti v roku, ki ga določi uredništvo. Če avtor članka ne vrne v roku, se članek zavrne. Če avtor katere od predlaganih izboljšav ne upošteva, mora to pisno pojasniti.

Čistopis uredništvo pošlje v jezikovni pregled.

Po jezikovnemu pregledu oblikovalec oblikuje besedilo. Avtor prejme prvi natis v korekturo s prošnjo, da v njem označi vse morebitne napake. Korekture je treba vrniti v treh delovnih dneh, sicer uredništvo meni, da se avtor s prvim natisom strinja.

Posodobljeno 6.5.2020







# Prvo v Evropski uniji odobreno bispecifično protitelo za zdravljenje folikularnega limfoma, ki je usmerjeno proti CD20xCD3.

# Lunsumio<sup>®</sup>

mosunetuzumab

Zdravilo Lunsumio je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim (refraktarnim) folikularnim limfomom (FL), ki so prejeli vsaj dve predhodni sistemski zdravljenji.<sup>1</sup>

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

Vir: 1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lunsumio. Dostopno julij 2022 na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_sl.pdf)

## Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Lunsumio

**Ime zdravila:** Lunsumio 1 mg/30 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
**Kakovostna in količinska sestava:** Lunsumio 1 mg koncentrat za raztopino za infundiranje: Ena viala vsebuje 1 mg mosunetuzumaba v 1 ml, v koncentraciji 1 mg/ml. Lunsumio 30 mg koncentrat za raztopino za infundiranje: Ena viala vsebuje 30 mg mosunetuzumaba v 30 ml, v koncentraciji 1 mg/ml. Mosunetuzumab je humanizirano protitelo (imunoglobulin) polne dolžine, izotipa G1 (IgG1), usmerjeno proti CD20/CD3, pridobljeno iz celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Lunsumio je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim (refraktarnim) folikularnim limfomom (FL), ki so prejeli vsaj dve predhodni sistemski zdravljenji. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Lunsumio se sme dajati le pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za uporabo zdravil za zdravljenje raka, in v okolju, ki omogoča ustrezno zdravstveno obravnavo in obvladanje hudih reakcij, kot je sindrom sproščanja citokinov (cytokine release syndrome - CRS). **Odmerjanje:** Profilaksa in premedikacija: Bolniki, ki prejmejo zdravilo Lunsumio, morajo biti dobro hidrirani. Priporočena premedikacija in priporočeni odmerki za vsak 21-dnevni cikel so podrobno prikazani v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Trajanje zdravljenja:** Zdravilo Lunsumio je treba dajati 8 ciklov, razen če se pri bolniku pojavi nesprejemljiva toksičnost ali bolezen napreduje. Bolniki, ki dosežejo popolni odziv, po 8 ciklih ne potrebujejo nadaljnjega zdravljenja. Bolniki, ki po 8 ciklih zdravljenja z zdravilom Lunsumio dosežejo delni odziv ali imajo stabilno bolezen, morajo dobiti dodatnih 9 ciklov zdravljenja, razen če se pojavijo nesprejemljiva toksičnost ali bolezen napreduje. **Prilagoditev odmerka:** Zdravljenje bolnikov, pri katerih se pojavijo učinki 3. ali 4. stopnje, je treba začasno prekiniti, dokler simptomi ne minejo. **Način uporabe:** Zdravilo Lunsumio je namenjeno le za intravensko uporabo. Zdravilo Lunsumio je treba razredčiti z upoštevanjem aseptičnega postopka. Dati ga je treba v intravenski infuziji po namenski infuzijski liniji. Za dajanje zdravila Lunsumio ne uporabljajte linjskega filtra, uporabite pa lahko filtre v kapalni komori. Zdravila Lunsumio se ne sme dati kot hiter intravenski odmerek ali bolus. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sindrom CRS:** Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lunsumio, se je pojavil CRS, vključno z življenju ogrožajočimi reakcijami. Z infundiranjem povezane reakcije se lahko kažejo z enako klinično sliko kot CRS. Premedikacijo morajo bolniki prejeti vsaj od začetka zdravljenja do konca 2. cikla zdravljenja. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov ali simptomov CRS. Naročiti jim je treba, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se kadar koli pojavijo znaki ali simptomi CRS. V primeru pojavnosti CRS morajo zdravniki uvesti podporno zdravljenje. **Resne okužbe:** Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lunsumio, so se pojavile resne okužbe. Po infundiranju zdravila Lunsumio so pri nekaterih bolnikih opažali febrilno nevtropenijo. Bolniki z aktivnimi okužbami ne smejo prejeti zdravila Lunsumio. Zdravilo Lunsumio je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb, s pridruženimi boleznimi, ki lahko povečajo nagnjenost k okužbam, ali z intenzivnim predhodnim imunosupresivnim zdravljenjem. Bolniki morajo dobiti ustrezna profilaktična zdravila. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov okužbe pred in po dajanju zdravila Lunsumio ter jih ustrezno zdraviti. **Zagon tumorja:** Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lunsumio, so poročali o zagonu tumorja. Specifičnih dejavnikov tveganja za pojav zagona tumorja niso ugotovili. Vendar pa obstaja tveganje za prizadetost in umrljivost bolnika zaradi učinka mase tumorja ob zagonu tumorja pri bolnikih z obsežnimi tumorji, ki se nahajajo v neposredni bližini dihalnih poti in/ali vitalnih organov. Pri bolnikih, ki prejmejo zdravilo Lunsumio, je treba nadzorovati in ocenjevati kritična anatomsko mesta glede pojavnosti zagona tumorja. **Sindrom razpada tumorja:** Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lunsumio, so poročali o sindromu razpada tumorja. Bolniki morajo dobiti ustrezno profilaktično zdravljenje. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov sindroma razpada tumorja; to še zlasti velja za bolnike z velikim tumorskim bremenom ali hitro rastočimi tumorji ter bolnike z zmanjšanim delovanjem ledvic. Spremljati je treba biokemijske izvide bolnikov in v primeru odstopanja takoj ukrepati. **Imunizacija:** Sočasno z zdravilom Lunsumio se ne sme dajati živih in/ali živih oslabiljenih cepiv. **Kartica za bolnika:** Zdravnik, ki zdravilo predpiše, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Lunsumio. Bolnik mora dobiti kartico za bolnika in izrecno navodilo, naj jo ima vedno pri sebi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Prehodnega klinično pomembnega učinka na substrat CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom ni mogoče izključiti, saj uvedba zdravila Lunsumio povzroči prehodni porast citokinov, to pa lahko povzroči zavrtje encimov CYP450. Pri uvedbi zdravila Lunsumio bolnikom, ki se zdravijo s substrati CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom, je treba razmisliti o spremljanju zdravljenja. Odmerek sočasno uporabljanega zdravila je treba ustrezno prilagoditi. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so bili sindrom sproščanja citokinov, nevtropenija, zvišana telesna temperatura, hipofosfatemija in glavobol. Najpogostejši resni neželeni učinki so bili CRS, zvišana telesna temperatura in pljučnica. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si). Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. **Verzija:** 1.0/22



Dodatne informacije so na voljo pri:  
Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13g, 1000 Ljubljana  
Samo za strokovno javnost.

Zdravilo še ni krilo iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.  
Datum priprave informacije: avgust 2022  
M-SI-0000555(v1.0)

# CALQUENCE V MOČ ZAUPANJA

## PODATKI NEPOSREDNE PRIMERJAVE: CALQUENCE V PRIMERJAVI Z IBRUTINIBOM



ZNAČILNO NIŽJA POJAVNOST ATRIJSKE FIBRILACIJE/UNDULACIJE KATERE KOLI STOPNJE PRI CALQUENCE V PRIMERJAVI Z IBRUTINIBOM PRI BOLNIKIH S KLL, KI SO PREDHODNO PREJEMALI VSAJ ENO ZDRAVLJENJE.<sup>1</sup>

Primarni opazovani dogodek, neinferiorno preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival), je bil dosežen.

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

### Calquence 100 mg trde kapsule

**SESTAVA:** Ena trda kapsula vsebuje 100 mg akalabrutiniba. Akalabrutinib je selektiven zaviralec Brutonove tirozin-kinaze. **INDIKACIJE:** Zdravilo Calquence je kot monoterapija ali v kombinaciji z obinutuzumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdavljeno kronično limfocitno levkemijo. In kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje s tem zdravilom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Priporočeni odmerek je 100 mg akalabrutiniba dvakrat na dan. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Informacija o priporočenih prilagoditvah odmerka zdravila Calquence v primeru neželenih učinkov  $\geq 3$ . stopnje in pri uporabi z zaviralci ali induktorji CYP3A in zdravili za zmanjšanje izločanja želodčne kisline najdete v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Kliničnih študij pri bolnikih z okvaro ledvic ni izvedli. Bolnike z blago ali zmerno okvaro ledvic so zdravili v kliničnih študijah zdravila Calquence. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se zdravilo Calquence lahko uporabi le, če koristi odtehtajo tveganje; te bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnosti. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih na dializi ni. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Vendar je treba bolnike z zmerno okvaro jeter natančno nadzorovati glede znakov toksičnosti. Zdravila Calquence ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Bolniki s hudimi srčno-žilnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije zdravila Calquence. Varnost in učinkovitost zdravila Calquence pri otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do 18 let nista bili dokazani. Zdravilo Calquence je namenjeno za peroralno uporabo. Kapsule je treba zaužiti cele z vodo, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje. Kapsul se ne sme gristi, raztapljati ali odpirati. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** **Krvavitve:** Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z obinutuzumabom, so se pojavile večje krvavitve, vključno s krvavitvami v osrednjem živčevju in gastrointestinalnimi krvavitvami, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Ti dogodki so se pojavili tako pri bolnikih s trombocitopenijo kot tudi pri tistih brez nje. Na splošno pa so bile krvavitve manj hudi dogodki, ki so vključevali podplutbe in pethetje. Bolniki, ki prejemajo antitrombotična zdravila, imajo večje tveganje za krvavitve. Varfarin ali drugih antagonistov vitamina K se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Calquence. **Okužbe:** Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z obinutuzumabom, so se pojavile resne okužbe (bakterijske, virusne ali glivične), vključno s smrtnimi primeri. Te okužbe so se večinoma pojavile brez nevtropenije 3. ali 4. stopnje. **Reaktivacija virusov:** Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Calquence, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B. Med uporabo zdravila Calquence v okviru predhodnega ali sočasnega imunosupresivnega zdravljenja so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), vključno s primeri s smrtnim izidom. Zdravniki morajo PML upoštevati v diferencialni diagnostiki pri bolnikih, ki imajo nove nevrološke, kognitivne ali vedenjske znake ali simptome, oziroma se jim ti znaki ali simptomi poslabšajo. V primeru suma na PML je treba zdravljenje z zdravilom Calquence prekiniti, dokler PML ni izključena. **Citopenije:** Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z obinutuzumabom, so se med zdravljenjem pojavile citopenije 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo. **Drugi primarni malignomi:** Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z obinutuzumabom, so se pojavili drugi primarni malignomi, vključno s kožnim in nekožnim rakom. O kožnem raku so poročali pogosto. **Atrijska fibrilacija:** Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z obinutuzumabom, se je pojavila atrijska fibrilacija/undulacija. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A in zdravila Calquence lahko poveča izpostavljenost akalabrutinibu in tako poveča tveganje za toksične učinke. Nasprotno pa lahko sočasna uporaba induktorjev CYP3A zmanjša izpostavljenost akalabrutinibu in tako pomeni tveganje za nezadostno učinkovitost. Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A se je treba izogniti. Če bo uporaba teh zaviralcev kratkotrajna (npr. antiinfektivna zdravila do sedem dni), je treba zdravljenje z zdravilom Calquence prekiniti. V primeru uporabe zmernega zaviralca CYP3A je treba bolnike skrbno nadzorovati glede znakov toksičnosti. Sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za nezadostno učinkovitost. **NEŽELENI UČINKI:** Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Calquence v monoterapiji, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki katere koli stopnje okužba, glavobol, driska, podplutbe, mišično-skeletne bolečine, navzea, utrujenost, kašelj in izpuščaji. Najpogosteje poročani neželeni učinki  $\geq 3$ . stopnje so bili okužba, levkopenija, nevtropenija, anemija in anemija. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Calquence v okviru kombiniranega zdravljenja, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki katere koli stopnje okužba, mišično-skeletne bolečine, driska, glavobol, levkopenija, nevtropenija, kašelj, utrujenost, artralgijska, navzea, omotica in zaprtje. Najpogosteje poročani neželeni učinki  $\geq 3$ . stopnje so bili levkopenija, nevtropenija, okužba, trombocitopenija in anemija. Med bolniki, zdravljenimi z monoterapijo zdravila Calquence, so o prenehanju zdravljenja zaradi neželenih učinkih poročali pri 9,3 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali pljučnico, trombocitopenijo in drisko. O zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov so poročali pri 4,2 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali reaktivacijo hepatitisa B, sepsa in drisko. Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Calquence v obliki kombiniranega zdravljenja, so o prenehanju zdravljenja zaradi neželenih učinkov poročali pri 10,8 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali pljučnico, trombocitopenijo in drisko. O zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov so poročali pri 6,7 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali nevtropenijo, drisko in bruhanje. **POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE:** Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna. **VRSTA IN VSEBINA OVOJNINE:** Aluminij/aluminijski pretisni omoti s simboli sonca/lune, vsebujejo 6 ali 8 trdih kapsul. Škatle s 56 ali 60 kapsulami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom. **DATUM REVIZIJE BESEDILA:** december 2021 (SI-1955) **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.

**Reference:** 1. Byrd, J. C., Hillmen, P., Ghia, P., Kater, A. P., Chanan-Khan, A., Furman, R. R., ... & Jurczak, W. (2021, July). Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. American Society of Clinical Oncology (ASCO).



Dodatne informacije so na voljo pri družbi Astrazeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana. Tel. (01) 51 35 600

Samo za strokovno javnost.

SI-2138







Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključuje kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor).<sup>1</sup>



Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen.<sup>1</sup>

# VEČ ČASA

za več trenutkov, ki štejejo

Podaljša celokupno preživetje  
v 3. liniji zdravljenja bolnikov z mCRC in mGC<sup>2,3</sup>



Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonsurf, december 2020.

2. Mayer R et al. N Engl J Med. 2015;372:1909-19. 3. Shitara K et al.

Lancet Oncol. 2018;19:1437-1448.

Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf®.

Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.

**Lonsurf**<sup>®</sup>  
trifluridin/tipiracil

**Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete**

**SESTAVA:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida).

**TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Kolorektalni rak ‡ v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključuje kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF ‡ Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR ‡ Epidermal Growth Factor Receptor). Rak želodca ‡ v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen.

**ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m<sup>2</sup>/odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja.

**OPOMBE:** Najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (20 mg/m<sup>2</sup>/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmerek izračunan glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek.

**NEZELENI UČINKI:** Zelo pogosti: nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost. Pogosti: okužba spodnjih dihal, febrilna nevtropenija, limfopenija, hipalbuminemija, dispepsija, periferna nevropatija, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, bolezi ustne votline, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrodisezije, izpuščaj, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, pireksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. Občasni: septični šok, infekcijski enteritis, pljučnica, okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, tinea pedis, okužba s kandido, bakterijska okužba, okužba, nevtropenična sepsa, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, monocitoza, dehidracija, hiperglikemija, hiperkalemija, hipokalemija, hipofosfatemija, hipematemija, hiponatremija, hipokalciemija, protin, anksioznost, nespečnost, nevtroksičnost, disestezijska, hiperestezija, hipostezijska, sinkopa, parestezija, pekoč občutek, letargija, omotica, glavobol, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, diplopija, katarakta, suho oko, vrtoglavica, neugodje v ušesu, angina pectoris, aritmija, palpacije, embolija, hipertenzija, hipotenzija, vročinski oblivi, pljučna embolija, pleuralni izliv, izcedek iz nosu, disfonija, orofaringealna bolečina, epistaksa, kašelj, hemoragični enterokolitis, krvavitve v prebavilih, akutni pankreatitis, ascites, ileus, subileus, kolitis, gastritis, refluksni gastritis, ezofagitis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, razjede v ustih, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, proktalgija, bukalni polip, krvavitve dlesni, glositis, parodontalna bolezen, bolezen zob, siljenje na bruhanje, flatulenca, slab zadah, hepatotoksičnost, razširitev žolčnih vodov, luščenje kože, urtikarija, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, eritem, akne, hiperhidroza, žuli, boleznih nohtov, otekanje sklepov, artralgija, bolečina v kosteh, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabelost, mišični krči, bolečina v okončinah, ledvična odpoved, neinfektivni cistitis, motnje mikcije, hematurija, levkociturija, motnje menstruacije, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, kseroza, nelagodje, zvišanje kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktiviranega parcialnega trombotastinskega časa (aPTČ), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšanje hematokritja.

**PREVELIKO ODMERJANJE:** Neželene učinke, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI:** Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimitotični, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavljata antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-kinaze TPaze, tipiracilijev klorid. Po prizemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiracilijev klorid.

**PAKIRANJE:** 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila:** december 2020. \*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, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.



# NOV STANDARD ZA mOS PRI UROTELIJSKEM KARCINOMU

Zdravilo BAVENCIO je indicirano kot monoterapija za VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE V PRVI LINIJI za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala.<sup>1</sup>

mOS 22,1

meseča<sup>\*1</sup>

z zdravilom BAVENCIO®  
+ BSC



mOS 14,6

meseča<sup>\*1</sup>

z BSC samo

HR = 0,70 (95 % CI: 0,56-0,86), dvostranska vrednost p = 0,0008

#### Samo za strokovno javnost

Merck, d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana.  
Pfizer Luxembourg SARL, Branch Office Ljubljana,  
Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana

Ni za nadaljno distribucijo.

Prosimo, da se pred predpisovanjem in izdajanjem morebitno omenjenih zdravil seznanite s celotnimi povzetki glavnih značilnosti zdravila.

UC = (urothelial carcinoma) urotelijski karcinom

<sup>\*1</sup>Datum zaključka zajema podatkov: 19. januar 2020. V skupini z zdravilom BAVENCIO + BSC je zdravljenje mediano trajalo 25,3 tedna (razpon: 2,0 – 173,9) in v skupini z BSC 13,1 tedna (razpon: 0,1 – 168,4).<sup>1</sup>

BSC = (best supportive care) najboljša podporno oskrba, CI = (confidence interval) interval zaupanja, mOS = (median overall survival) mediano celokupno preživetje, HR = (hazard ratio) razmerje ogroženosti.

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bavencio, september 2022.

2. Merck: interni podatki.

MERCK 

SI AYER-0004\_10/2022

#### Skrajsan povzetek glavnih značilnosti zdravila

##### Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

**Sestava:** 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba. Avelumab je humano monoklonsko protitelesko IgG1, usmerjeno proti imunomodulacijskemu proteinskemu ligandu PD-L1 celične površine, ki je pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC). Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala. Zdravilo Bavencio je v kombinaciji z akstinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC). **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek zdravila Bavencio v monoterapiji je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60-minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna. Dajanje zdravila Bavencio naj se nadaljuje v skladu s priporočenim načrtom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnike je treba pred prvimi 4 infuzijami zdravila Bavencio premedicirati z antihistaminikom in paracetamolom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, vključno s pireksijo, mrzlico, pordevanjem, hipotenzijo, dispnejo, piskajočim dihanjem, bolečinami v hrbtu, bolečinami v trebuhu in urtikarijo. Pri neželenih učinkih 3. ali 4. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje ustaviti in avelumab trajno ukiniti. Pri neželenih učinkih 1. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % hitrosti prvotnega infundiranja. Pri bolnikih z neželenimi učinki 2. stopnje, povezanimi z infundiranjem, je treba z infundiranjem začasno prekiniti, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na 1. stopnjo ali izvenijo, nato pa z infundiranjem nadaljevati s 50 % počasnejšo hitrostjo infundiranja. Pri ponovnem pojavu neželenih

učinkov 1. ali 2. stopnje, povezanih z infundiranjem, lahko bolnik avelumab prejema še naprej, ob natančnem spremljanju, po ustrezni spremembi hitrosti infundiranja in premedikaciji s paracetamolom in antihistaminikom. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba z ustrežno oceno potrditi njihovo etiologijo ali izključiti druge vzroke. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabo avelumaba odložiti in bolniku dati kortikosteroide. **Interakcije:** Studij 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 %), hiponatremija (3,6 %), dispneja (3,5 %) in bolečine v trebuhu (2,6 %). Resni neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in učinki, povezani z infundiranjem. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Pakiranje:** Velikost pakiranja je 1 steklena viala z 10 ml koncentrata v skatli. **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:** september 2022

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si) ali na [drug.safety.easterneurope@merckgroup.com](mailto:drug.safety.easterneurope@merckgroup.com).

Samo za strokovno javnost.

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

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







# Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non small cell lung cancer), pozitivnim na anaplastično limfomsko kinazo (ALK), ki še niso bili zdravljeni z inhibitorjem ALK.<sup>1</sup>

## SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ALUNBRIG

▼ 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. **Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPc).**

**Ime zdravila:** ALLUNBRIG 30 mg filmsko obložene tablete; ALLUNBRIG 90 mg filmsko obložene tablete; ALLUNBRIG 180 mg filmsko obložene tablete

**Kakovostna in količinska sestava:** ALLUNBRIG 30 mg filmsko obložene tablete. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba. ALLUNBRIG 90 mg filmsko obložene tablete. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba. ALLUNBRIG 180 mg filmsko obložene tablete. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba. **Indikacije:** Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non small cell lung cancer), pozitivnim na anaplastično limfomsko kinazo (ALK), ki še niso bili zdravljeni z inhibitorjem ALK. Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC pozitivnim na ALK, ki so bili predhodno zdravljeni z zdravilom krizotinib. **Odmerjanje/način uporabe:** Priporočeni začetni odmerek je 90 mg enkrat na dan prvih 7 dni, nato pa 180 mg enkrat na dan. Če se je manjše zdravilo Alunbrig prekine za 14 dni ali dlje iz drugega razloga kot so neželeni učinki, je treba zdravljenje nadaljevati z odmerkom 90 mg enkrat na dan za obdobje 7 dni, preden se odmerek poveča na predhodno toleriran odmerek. Če odmerek ni bil zaužit ali se je po zaužitju pojavilo bruhanje, se dodatnega odmerka ne sme zaužiti in je potrebno naslednji odmerek zaužiti ob predhodno načrtovanem času.

**Prilagoditve odmerka: Huda okvara jeter:** priporočljiv zmanjšan začetni odmerek 60 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh, ter nato 120 mg enkrat na dan. **Huda okvara ledvic:** priporočljiv zmanjšan začetni odmerek 60 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh, ter nato 90 mg enkrat na dan. Starejši: odmerka ni treba prilagajati. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (pri uporabi brigatiniba):** Neželeni učinki na pljuča Pri bolnikih lahko pride do hudih, življenjsko nevarnih in smrtnih neželenih učinkov na pljučih, vključno z značilnostmi, ki so enake kot pri IPB/pnevmonitisi. Večina neželenih učinkov na pljuča je bila opažena v prvih 7 dneh zdravljenja. Neželeni učinki na pljuča stopnje 1-2 so bili odpravljeni s prekinitvijo zdravljenja ali spremembo odmerka. Višja starost in kratek interval (manj kot 7 dni) med zadnjim odmerkom krizotiniba in prvim odmerkom zdravila Alunbrig sta bila neodvisno povezana s povečano stopnjo teh neželenih učinkov na pljuča. Nekateri bolniki so zaradi pnevmonitisa zboleli kasneje med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig. Bolnike je treba v prvem tednu zdravljenja treba skrbno spremljati zaradi novih ali poslabšanih simptomov dihal (npr. dispneja, kašelj itd.). Bolnike, pri katerih so se pojavili znaki pnevmonitisa s poslabšanimi simptomi bolezi dihal, je treba nemudoma pregledati. Če sumite na pnevmonitis, je treba odmerjanje zdravila Alunbrig začasno prekiniti, bolnika pa oceniti glede morebitnih drugih vzrokov simptomov (npr. pljučna embolija, napredovanje tumorja, infekcijska pljučnica). Odmerek je treba ustrezno spremeniti. **Hipertenzija:** treba je redno nadzorovati krvni tlak. **Bradikardija:** Redno je treba spremljati srčni utrip in krvni tlak. **Motnje vida:** Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli simptomih motenj vida. Pri novih ali poslabšanih hudih motenj vida je treba upoštevati oftalmološko oceno in razmisлити o zmanjšanju odmerka. **Zvišanje kreatin fosfokinaze (CPK):** Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli nepojasnih bolečinah v mišicah, občutljivosti ali šibkosti mišic. **Zvišanje encimov trebušne slinavke:** treba je redno nadzorovati koncentracijo amilaze in lipaze. **Hepatotoksičnost:** pojavilo se je zvišanja jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza) in bilirubina. Glede na resnost laboratorijsko odkritih nepravilnosti je treba zdravljenje začasno prekiniti in ustrezno spremeniti odmerek. **Medsebojno delovanje zdravil:** Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Alunbrig z močnimi zaviralci CYP3A. Če se sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Alunbrig zmanjšati s 180 mg na 90 mg ali z 90 mg na 60 mg. Po prekinitvi uporabe močnega zaviralca CYP3A je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig nadaljevati z odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Alunbrig z močnimi in zmernimi induktori CYP3A. **Plodnost:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito nehormonsko kontracepcijo. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabijo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig. Laktoza Zdravilo Alunbrig vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

**Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo brigatiniba v plazmi: Zaviralci CYP3A brigatinib je substrat CYP3A4/5. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov irakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A, je povečala koncentracijo brigatiniba v krvi. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z nekaterimi protivirusnimi zdravili (npr. indinavirjem, nefinavirjem, ritonavirjem, sakvinavirjem), makrolidnimi antibiotiki (npr. klaritromicinom, telitromicinom, troleandomicinom), antimikotiki (npr. ketokonazolom, rikonazolom), mifepridolom in nefazodonom, se je treba izogibati. Zmerni zaviralci CYP3A (npr. diltazem in verapamil) lahko povečajo AUC brigatiniba za približno 40%. Pri kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A prilagajanje odmerka ni potrebno. Grenivka ali sok grenivke lahko prav tako zviša koncentracijo brigatiniba v plazmi in se je je treba izogibati. Zaviralci CYP2C8: brigatinib je substrat CYP2C8. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov gemfibrozila, ki je močan zaviralec CYP2C8, je zmanjšala koncentracijo brigatiniba v krvi. Pri sočasnem odmerjanju močnih zaviralcev CYP2C8 prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaviralci P-gp in BCRP: Pri sočasni uporabi z zaviralci P-gp in BCRP prilagajanje odmerka zdravila Alunbrig ni potrebno. Učinkovine, ki lahko znižajo koncentracijo brigatiniba v plazmi: Induktori CYP3: sočasna uporaba večkratnih odmerkov rifampicina, je zmanjšala koncentracijo brigatiniba v krvi. Treba se je izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, rifabutinom, fenobarbitalom in šentjanževko. Zmerni induktori CYP3A lahko zmanjšajo AUC brigatiniba za približno 50%. Izogibati se je treba sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z, vendar ne omejeno na efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin in nafcilin. Učinkovine, katerim lahko brigatinib spremeni koncentracijo v plazmi: Substrati CYP3A: brigatinib je induktor CYP3A4. Zmanjša lahko koncentracije v plazmi pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki se v glavnem presnavljajo s CYP3A. Zato je treba pri sočasni uporabi zdravila Alunbrig s substrati CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanilom, fentanilom, kinidinom, ciklosporinom, sirolimusom, takrolimusom) izogibati, ker se lahko zmanjša njihova učinkovitost. Zdravilo Alunbrig lahko inducira tudi druge encime in transporte (npr. CYP2C, P-gp) preko enakih mehanizmov, ki so odgovorni za indukcijo CYP3A (npr. aktivacija pregnanskega X receptorja). Transportni substrati: Sočasna uporaba brigatiniba s substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin), BCRP (npr. metoteksat, rosuvastatin, sulfasalazin), organskim kationskim prenašalcem 1 (OCT1), proteini za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (Mate1), in 2K (MATE2K) lahko poveča njihovo koncentracijo v plazmi. Bolnike je treba skrbno spremljati, ko je zdravilo Alunbrig sočasno uporabljeno s substrati teh transporterjev z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin, dabigatran, metoteksat). **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi/Kontracepcija za moške in ženske: Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosi in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabijo učinkovito nehormonsko kontracepcijo in moškim, naj med zdravljenjem ne zaplodijo otroka. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabijo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig. **Nosečnost:** V primeru jemanja zdravila Alunbrig med nosečnostjo lahko to povzroči okvaro ploda. Če se zdravilo Alunbrig uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, je treba bolnico seznaniti s potencialno nevarnostjo za plod. **Dojenje:** Ni znano, ali se zdravilo Alunbrig izloča v materino mleko. **Plodnost:** Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu zdravila Alunbrig na plodnost. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki (>25%), o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Alunbrig pri priporočenem režimu odmerjanja, so zvišana AST, hiperglikemija, hiperglikemija, zvišana CPK, navzea, povečana lipaza, zmanjšano število limfocitov, povečana ALT, diarreja, povečana amilaza, utrujenost, kašelj, glavobol, povečana alkalna fosfataza, hipofosfatemija, zvišana vrednost APIT, izguba teže, bruhanje, dispneja, hipertenzija, zmanjšano število belih krvnih celic, mialgija in periferna nevropatija. Najpogostejši resni neželeni učinki (>2%), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alunbrig pri priporočenem režimu odmerjanja, razen pri učinki, povezanih z napredovanjem neoplazme, so bili travmatični, pljučnica in dispneja. Za podrobne profile neželenih učinkov zdravila Alunbrig in medsebojno delovanje z drugimi zdravili glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. O katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila morate poročati na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke: Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenska ulica 22, SI-1000 Ljubljana. Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Posebna navodila za shranjevanje: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Imenitno dovoljenje za promet z zdravilom: Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Valensbaek Strand, Danska. Datum priprave informacije: Marec 2022. Režim izdaje zdravila: Rp/Spec. Dodatne informacije so na voljo pri: Takeda Pharmaceuticals d.o.o., Bleiweisova cesta 30, Ljubljana, tel: 059 082 480.

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ALLUNBRIG, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_sl.pdf), Datum revizije besedila: 25. feb. 2022



OSREDOTOČENI NA  
UČINKOVITOST IN  
PRENOSLJIVOST<sup>1, 2</sup>

ON SE BO OSREDOTOČIL NA  
TISTO, KAR JE ZANJ  
POMEMBNO

**NUBEQA®** – izviren zaviralec AR, ki podaljša življenje brez metastaz in celokupno preživetje moškega z nmCRPC z MINIMALNIM VPLIVOM na njegov življenjski slog<sup>1, 2</sup>

Moški zdravljeni z  
zdraviloma Nubeqa® + ADT  
imajo v primerjavi z ADT:\*

**40 MESECEV**  
mediani  
čas MFS<sup>1</sup>

**31 %**  
MANŠE TVEGANJE  
za smrt<sup>3</sup>

**POGOSTOST**  
ND PRIMERLJIVA  
z ADT<sup>2</sup>

**PREKINITVE ZDRAVLJENJA**  
zaradi ND  
NISO POGOSTEJŠE<sup>2</sup>

\*Mediana MFS: 40,4 meseca z zdraviloma Nubeqa + ADT v primerjavi z 18,4 meseca z ADT; HR: 0,41 (95 % CI, 0,34–0,50) P < 0,001; Mediana OS: ni bila dosežena v nobeni od skupin v raziskavi z zdraviloma Nubeqa + ADT v primerjavi z ADT; HR: 0,69 (95 % CI, 0,53–0,88) P = 0,003; Zdravljenje je zaradi ND prekinilo 8,9 % bolnikov v skupini Nubeqa + ADT v primerjavi z 8,7 % bolnikov v skupini ADT.<sup>1, 2</sup>

ADT: zdravljenje z odtegnitvijo androgenov; AR: androgenski receptor; MFS: preživetje brez metastaz; nmCRPC: nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate; OS: celokupno preživetje; ND: neželeni dogodki; HR: razmerje ogroženosti; CI: interval zaupanja

**Viri:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila NUBEQA® (darolutamid). 2. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235–1246. 3. Fizazi K, Shore N, Tammela T et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 15):5514.

#### NUBEQA 300 mg filmsko obložene tablete

**Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila!**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg darolutamida. Obloga tablete: kalcijev hidrogenfosfat (E 341), premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat (E 470b), povidon (E 1201). Filmska obloga: hipromeloza, laktoza monohidrat, makrogol (E 1521) titanov dioksid (E 171). Ena filmsko obložena tableta vsebuje 186 mg laktoze monohidrata. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo NUBEQA je indicirano za zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, pri katerih obstaja visoko tveganje za pojav metastaz. **ODMERNOSTI IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek je 600 mg darolutamida (dve tableti po 300 mg) dvakrat na dan, kar ustreza skupnemu dnevniemu odmerku 1200 mg. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Nosečnice ali ženske v rodni dobi. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Okvara ledvic: razpoložljivih podatkov pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je malo. Pri teh bolnikih bi bila izpostavljenost lahko povečana, zato jih je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov. Okvara jeter: razpoložljivih podatkov pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je malo, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa darolutamida niso preučevali. Pri teh bolnikih bi bila izpostavljenost lahko povečana, zato jih je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov. **Nedavne bolezni srca in ožilja:** v klinične študije niso bili vključeni bolniki, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih katero od klinično pomembnih boleznih srca in ožilja, vključno z možgansko kapjo, miokardnim infarktom, hudo/nestabilno angino pectoris, obvodom koronarne/periferne arterije in simptomatskim kongestivnim srčnim popuščanjem. Zato varnost darolutamida pri teh bolnikih ni bila dokazana. **Sočasna uporaba drugih zdravil:** uporaba močnih induktorjev CYP3A4 in P-gp med zdravljenjem z darolutamidom lahko zniža koncentracijo darolutamida v plazmi in ni priporočljiva, razen če ni drugih alternativnih možnosti zdravljenja. Treba je razmisliti o izbiri nadomestnega sočasnega zdravila, pri katerem je možnost za indukcijo CYP3A4 ali P-gp manjša. Bolnike je treba spremljati glede neželenih učinkov za substrate BCRP, OATP1B1 in OATP1B3, saj pri sočasnem dajanju z darolutamidom lahko pride do povečanja koncentracije teh substratov v plazmi. Sočasnemu dajanju z rosuvastatinom se je treba izogibati, razen če ni drugih alternativnih možnosti zdravljenja. **Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov:** lahko podaljša interval QT. Pri bolnikih z anamnezo dejavnikov tveganja za podaljšanje intervala QT in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT, mora zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom NUBEQA oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, vključno z možnostjo pojava Torsade de pointes. **Informacije o pomožnih snoveh:** zdravilo NUBEQA vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **NEŽELENI UČINKI:** zelo pogosti: izčrpanost/astenična stanja, znižano število nevtrofilcev, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti AST. Pogosti: ishemična bolezen srca (vključuje arteriosklerozo koronarne arterije, koronarno bolezen, okluzijo koronarne arterije, stenozo koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, akutni miokardni infarkt, angino pectoris, nestabilno angino, miokardni infarkt, miokardno ishemiijo), srčno popuščanje (vključuje srčno popuščanje, akutno srčno popuščanje, kronično srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kardiogeni šok), izpuščaj, bolečine v okončinah, mišično-skeletne bolečine, zlomi. **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** Rp/spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Nemčija. **Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na:** Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana / [mi.slovenia@bayer.com](mailto:mi.slovenia@bayer.com).

**Datum zadnje revizije besedila:** EU 03\_10.2020

**Datum priprave informacije:** 5. 3. 2021

MA-M\_DAR-SI-0002-1



Samo za strokovno javnost.

PP-NUB-SI-0002-1 03.2021

**NUBEQA®**  
(darolutamid) 300 mg  
tablete

# KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

**KEYTRUDA**<sup>®</sup>  
(pembrolizumab, MSD)

## KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 21 indikacij rakavih obolenj<sup>1</sup>

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

**Ime zdravila:** KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 50\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 1\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni v 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  $\geq 10$ , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 50\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability - high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnem rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali žolčnika in žolčnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq 1$ . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z 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 ali neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq 10$ ; 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  $\geq 10$  in predhodno niso prešli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovale boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq 1$ . **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Testiranje MSI/MMR:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je 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  $\geq 65$  let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabiti zdravilo KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** **Imunsko pogojeni neželeni učinki** (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali 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 zavrnitve pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uporabo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je medijaci 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 (n = 1.480) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni (n = 5.375) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunskih pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 3.123 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (55 %), navzea (54 %), utrujenost (38 %), netvopenjia (36 %), zaprtost (35 %), alopecija (35 %), diareja (34 %), bruhanje (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 % in pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 75 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg 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 %), prosteinurija (27 %), sindrom palmarno-planterne eritrodizestezijske (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z 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 %. 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;

Pripravljeno v Sloveniji, 08/2022; SI-KEY-00481 EXP: 08/2024

**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.**



# IBRANCE<sup>®</sup>

## palbociklib

## ZAUPANJE, ZGRAJENO NA MOČI

**Za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega HR+/HER2- raka dojč:**

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze,
- v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje.

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina (*LHRH - Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*).

### BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trde kapsule<sup>(1)</sup>**

**IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg filmsko obložene tablete<sup>(2)</sup>**

**Sestava in oblika zdravila:** (1) Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba in 56 mg, 74 mg ali 93 mg laktoze (v obliki monohidrata). (2) Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba. **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonske receptorje (HR - *Hormone Receptors*) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) negativnega raka dojč: v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek je 125 mg enkrat na dan 21 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1), celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo odmerjanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (PGZZ). Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan ter nato enkrat na mesec, glejte PGZZ za fulvestrant. **Prilagajanja odmerkov:** Za prilagajanja odmerkov zaradi hematološke toksičnosti glejte preglednico 2, zaradi nehematološke toksičnosti pa preglednico 3 v PGZZ-ju. Pri bolnikih s hudo intersticijsko boleznijo pljuč (ILD)/pnevmonitisom je treba zdravljenje trajno prekiniti. **Posebne skupine bolnikov:** *Starejši:* Prilagajanje odmerka ni potrebno. *Okvara jeter ali ledvic:* Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ali blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočeni odmerek 75 mg enkrat na dan po shemi 3/1. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba. (1) Jemanje s hrano, priporočljivo z obrokom. (2) Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje. (1, 2) Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Kapsule oz. tablete zdravila je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** *Ženske v pred- in perimenopavzi:* Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadolibarina. *Hematološke bolezni:* Pri nevtropeniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitvev odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati. *ILD/pnevmonitis:* Pri bolnikih se lahko pojavita huda, življenjsko ogrožajoča ali smrtna ILD in/ali pnevmonitis, kadar zdravilo jemljejo v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. hipoksija, kašelj, dispneja), in pri pojavu novih ali poslabšanju respiratornih simptomov oz. sumu na ILD/pnevmonitis zdravljenje prekiniti. *Okužbe:* Zdravilo lahko poveča nagnjenost k okužbam, zato je bolnike treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti. *Okvara jeter ali ledvic:* Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ali ledvic je treba zdravilo uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti. (1) *Laktoza:* Vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** *Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba:* *Zaviralci CYP3A:* Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkinega soka, se je treba izogibati. *Induktorji CYP3A:* Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati. *Učinek zdravil za zmanjševanje kisline:* (1) Če palbociklib zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. (2) Klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. *Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil:* Pri sočasni uporabi bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. *Študije in vitro s prenašalci:* Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojč (BCRP). Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Palbociklib lahko zavira prizemni prenašalec organskih kationov OCT1. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojit. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja naj moški zato razmislijo o hrambi sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti:* okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, tromboticopenija, pomanjkanje teka, stomatitis, navzea, diareja, bruhanje, izpuščaji, alopecija, suha koža, utrujenost, astenija, pireksija, povečane vrednosti ALT/AST. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 21.07.2022

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

**HR+/HER2-** = pozitiven na hormonske receptorje in negativen na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2.

**Literatura:** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 21.7.2022.



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,  
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855  
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, Ljubljana

PP-IBR-SVN-0003  
Datum priprave: oktober 2022.  
Samo za strokovno javnost.