

ISSN 1408-1741 / letnik XXIV / št. 2 / str. 1-101 / december 2020

# ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA



## Izvirni znanstveni članki

- 6** **Pogledi bolnikov in onkologov na uvajanje telemedicine v času epidemije COVID-19 / *Patients' and oncologists' perspectives on telemedicine implementation during COVID-19 epidemic***  
Oražem Miha, Oblak Irena, Španić Tanja, Ratoša Ivica
- 12** **Deset let Državnega presejalnega programa za raka dojk DORA / *Ten years of the National breast cancer screening programme DORA***  
Jarm Katja, Hertl Kristijana, Krajc Mateja, Šval Cveto, Kutnar Veronika, Kurir Mateja, Primic Žakelj Maja, Zadnik Vesna, Kadivec Maksimiljan

## Pregledni strokovni članki

- 24** **Ocena kadrovskih potreb za izvajanje zdravljenje raka v Republiki Sloveniji / *Estimation of requirements of human resources for cancer treatment in the Republic of Slovenia***  
Lokar Katarina, Bernot Marjana, Ebert Moltara Maja, Marc Malovrh Mateja, Pribaković Brinovec Radivoje, Skela Savič Brigita, Zadnik Vesna, Žagar Tina, Zakotnik Branko

## Smernice

- 34** **Priporočila za zdravljenje bolnikov s ploščatoceličnim rakom kože / *Recommendations for the treatment of patients with planocellular skin cancer***  
Perić Barbara, Blatnik Olga, Luzar Boštjan, Pižem Jože, Ocvirk Janja, Hočevar Marko, Strojjan Primož, Bremec Tomi, Reberšek Martina
- 44** **Priporočila za obravnavo bolnic z rakom zunanjega spolovila / *Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with vulvar cancer***  
Merlo Sebastjan, Kovačević Nina, Šegedin Barbara, Arnež Tine, Bebar Sonja, Gazić Barbara, Gornjec Andreja, Kobal Borut, Kobav Manja, Pakiž Maja, Škof Erik, Takač Iztok, Zadnik Vesna, Zobec Logar Helena Barbara

## Smernice

### 60 **Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke /** *Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with colorectal cancer*

Brecelj Erik, Velenik Vaneja, Reberšek Martina, Boc Nina, Oblak Irena, Zadnik Vesna, Krajc Mateja, Frković Grazio Snježana, Gašljević Goran, Novaković Srdjan, Ebert Moltara Maja, Anderluh Franc, Šečerov Ermenc Ajra, Edhemović Ibrahim, Pilko Gašper, Petrič Rok, Trotošek Blaž, Rotovnik Kozjek Nada, Josimović Tamara, C. Škufca Smrdel Andreja, Popovič Peter, Yasmin Hunt Marianna, Kramer Sonja, Ocvirk Janja, Jeromen Peressutti Ana, Omejc Mirko, Potrč Stojan, Krebs Bojan, Štabuc Borut, Tomažič Aleš, Mušič Maja, Volk Neva, Boc Marko, Hlebanja Zvezdana, Mesti Tanja, Ignjatović Marija, Blatnik Ana, Hribernik Nežka, Benedika Jernej

---

## Navodila avtorjem

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

### 99 *Instructions for authors for the preparation and submission of the manuscript*

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

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

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

S strokovno pregledanimi prispevki revija ozavešča klinične zdravnike in jih seznanja z najnovejšimi informacijami in glavnimi smernicami razvoja njihove stroke. Tako omogoča globlje razumevanje in 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 10.000 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 10,000 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**

Vesna Zadnik, Jasna But-Hadžić

**Uredniški odbor / Editorial board**

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

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

Jezikovna zadruga Soglasnik

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

Rogač RMV, d.o.o.

**Tisk / Printing**

Tisk Žnidarič 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.  
Open access journal.

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

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 10.250 izvodov.  
The journal is published twice a year in 10.250 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: Pogledi bolnikov in onkologov na uvajanje telemedicine v času epidemije COVID-19*  
*Cover illustration: Patients' and oncologists' perspectives on telemedicine implementation during COVID-19 epidemic*

# Pogledi bolnikov in onkologov na uvajanje telemedicine v času epidemije covid-19

## Patients' and oncologists' perspectives on telemedicine implementation during COVID-19 epidemic

Oražem Miha<sup>1, 2</sup>, Oblak Irena<sup>1, 2</sup>, Španić Tanja<sup>3, 4</sup>, Ratoša Ivica<sup>1, 2</sup>

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

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

<sup>3</sup>Europa Donna - The European Breast Cancer Coalition, Piazza Amendola 3, Milan, Italy

<sup>4</sup>Združenje Europa Donna Slovenija, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

E-mail: iratos@onko-i.si

Poslano / Received: 3.10.2020

Sprejeto / Accepted: 9.10.2020

doi: 10.25670/oi2020-007on

### IZVLEČEK

**Izhodišča:** Pandemija koronavirusne bolezni 2019 (covid-19) je zaradi epidemioloških ukrepov, zlasti spodbujanja fizične distance, marsikje po svetu pospešila uvajanje telemedicine v klinično prakso. Zato smo želeli pridobiti stališča onkoloških bolnikov in zdravnikov do tovrstne obravnave v onkologiji.

**Metode:** K izpolnjevanju dveh ločenih kvantitativnih vprašalnikov smo med 27. majem in 11. junijem 2020 prek elektronske pošte ter s pomočjo Slovenskega združenja organizacij bolnikov z rakom (ONKO NET) povabili bolnike z rakom, ki so bili bodisi na aktivnem zdravljenju bodisi na sledenju po zaključenem zdravljenju, in zdravnike onkologe. Dodatno je bil v Sektorju radioterapije Onkološkega inštituta Ljubljana izveden presečni dan za bolnike med obsevanjem.

**Rezultati:** Na spletni ali natisnjen vprašalnik za bolnike je odgovorilo 475 bolnikov, od tega 310 (65,3 %) na aktivnem onkološkem zdravljenju in 132 (27,8 %) v fazi sledenja. Skoraj polovica bolnikov (48,4 %) je kot primarno diagnozo navedla rak dojke. Več kot desetina vseh (11,3 %) je zaradi pandemije želela opustiti zdravniški pregled. V zasebnem življenju jih pametni telefon ali tablico uporablja 72,4 % in vsaj 30 % bolnikov bi bilo pripravljeneh v bodoče pogosteje uporabljati telemedicinske storitve.

Od 168 povabljenih zdravnikov jih je na vprašalnik odgovoril 101 (60 %) in ocenil, da bi s pomočjo telemedicine lahko opravil 21 % (0–80 %) vseh svojih storitev. Če bi se sami znašli v vlogi bolnika, bi bila pripravljena po telemedicini poseči dobra polovica sodelujočih (54,5 %).

**Zaključki:** Uporaba telemedicine v onkologiji bi bila ob upoštevanju nekaterih omejitev sprejemljiva za pomemben del bolnikov in zdravnikov.

**Ključne besede:** telemedicina, covid-19, onkologija

### ABSTRACT

**Introduction:** Due to epidemiological measures, especially physical distancing, the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has accelerated the implementation of telemedicine in clinical practice. We therefore aimed to gather oncology patients' and oncologists' perspectives on the value of telemedicine in oncology care.

**Methods:** Between May 27 and June 11 2020 we invited oncology patients to respond to our online quantitative questionnaire with the help of the patients' organisation ONKO NET. Oncologists were invited via email to respond to a separate questionnaire. A cross-sectional day has also been selected to include patients currently undergoing radiotherapy at the Institute of Oncology in Ljubljana.

**Results:** We have gathered responses from 475 patients, out of which 310 (65.3%) were undergoing active oncology treatment and 132 (27.8%) were in follow-up care. Almost half of the patients (48.4%) were patients with breast cancer. One tenth of the patients (11.3%) were thinking of missing their doctor's appointment due to the pandemic. Approximately two thirds of patients (72.4%) reported owning smartphones or tablets and 30% would be willing to use telemedicine more often. Out of 168 invited oncologists, 101 responded (60%) and estimated that telemedicine would be suitable for 21% of their services (0–80%). More than half of them would be willing to use telemedicine if they were patients themselves (54.5%).

**Conclusion:** Despite its limitations, the wider implementation of telemedicine in oncology care would be acceptable to a significant number of oncology patients and oncologists.

**Keywords:** telemedicine, COVID-19, oncology

## UVOD

Izbruh novega koronavirusa (SARS-CoV-2), povzročitelja pandemije koronavirusne bolezni 2019 (covid-19), je nekoliko nepričakovano povzročil enega največjih premikov digitalnega komuniciranja v zdravstvu, saj se je poleg klasičnih, medicini dobro poznanih ukrepov za preprečevanje respiratornih okužb (umivanje in razkuževanje rok ter površin, uporaba zaščitnih mask in higiena kašlja) spodbujalo tudi drastično omejevanje fizičnih stikov (1, 2). Številni onkološki centri so že poročali o reorganizaciji delovnih procesov za zaščito ranljivih skupin bolnikov in zdravstvenih delavcev ter zagotovitev čim bolj nemotene oskrbe v času pandemije. Kot eno izmed prilagoditev navajajo večjo uporabo telemedicinskih storitev (3). V Italiji je tako kar 62,4 % radioterapevtskih oddelkov zaradi pandemije uvedlo telekonzultacije (4). Skoraj dve tretjini ameriških zdravnikov (63 %) sta ob začetku pandemije covid-19 uporabljali telemedicino. Približno polovica ameriških zdravnikov pa je tovrstne storitve uporabila prvič (4, 5).

Telemedicinske storitve, ki v širšem smislu vključujejo vse od telefonskega klica in posveta prek elektronske pošte do zdravljenja na daljavo, v ožjem pa predvsem videoposvet z zdravnikom, so v nekaterih vejah medicine že dobro poznane. Kljub temu se je zanimanje za zdravstveno obravnavo na daljavo pri nas v večjem obsegu povečalo šele letos kot neposredna posledica pandemije covid-19, ko je zaradi epidemioloških ukrepov dostopnost do ambulantnih pregledov postala otežena. Poleg ukrepov, ki jih izvajamo v javnozdravstvenih zavodih, dostop bolnikov do zdravniškega otežujejo tudi drugi dejavniki. Med najpogostejše navedenimi razlogi so odločba o karanteni, težava z organizacijo prevoza in strah pred okužbo s SARS-CoV-2 (4). Zato ni presenetljivo, da je v nedavni globalni raziskavi o vplivu pandemije na organizacijo zdravstvene oskrbe kar 41 % zdravnikov odgovorilo, da se pripravljajo na morebitno poslabšanje epidemiološke situacije z vlaganjem v telemedicino (7).

Široko dostopne spletne aplikacije za digitalno komuniciranje omogočajo lažjo implementacijo telemedicine, in če je ta smiselno vključena v obravnavo, jo nekateri bolniki celo spodbujajo (8). Pomembno je, da tak način obravnave sprejmejo tako bolniki kot tudi zdravstveno osebje. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) smo v ta namen izvedli raziskavo, s katero smo želeli s pomočjo vprašalnika za bolnike in zdravnike onkologe razumeti dejavnike, ki vplivajo na uvedbo telemedicine v onkološko obravnavo, ter raziskati, kakšen je odnos bolnikov in zdravnikov do telemedicine. Del rezultatov naše raziskave je bil že predhodno objavljen (9). Ugotovili smo, da v onkološki oskrbi pravzaprav nimamo izkušenj z videokonzultacijami. Tretjina anketiranih bolnikov (30,6 %) je izrazila zanimanje za pogostejšo uporabo telemedicine kot v času pred pandemijo in približno 15 % bolnikov je pogršalo možnost videoposveta v prvih mesecih razglašene epidemije covid-19 v Sloveniji. Od 82 zdravnikov onkologov, ki so se opredelili glede uporabe telemedicinskih storitev v bodoče, jih je le 7 % odgovorilo, da telemedicina zanje ne pride v poštev. V podobnem odstotku so telemedicino zavrnil tudi bolniki z rakom (9). V pričujočem prispevku predstavljamo drugi del rezultatov raziskave, ki se nanašajo na vprašanja o težavah s prevozom, računalniški pismenosti in konkretne razloge v korist ali proti uporabi telemedicine v onkologiji.

## METODE

Raziskava je na OIL potekala med 27. majem in 11. junijem 2020. Prvi vprašalnik je bil namenjen bolnikom, ki so se v času raziskave zdravili na OIL ali pa so bili na sledenju po zaključnem zdravljenju. Vabilo za sodelovanje in povezavo do spletnega

vprašalnika so bolniki prejeli na elektronski naslov s pomočjo Slovenskega združenja organizacij bolnikov z rakom ONKO NET, ki povezuje 7 največjih organizacij bolnikov v Sloveniji (<https://www.onkonet.si/>). Vprašalnik za bolnike je vseboval 29 vprašanj. Dodatno smo v Sektorju radioterapije izvedli presečni dan in bolnike med obsevanjem povabili k reševanju natisnjenga vprašalnika.

Zdravniki, zaposleni na OIL, so po elektronski pošti prejeli vabilo za sodelovanje in povezavo do spletnega vprašalnika, sestavljene ga iz 25 vprašanj.

Pri obdelavi podatkov smo uporabili opisno statistiko, frekvenčne tabele in izračune odstotnih deležev posameznih odgovorov. Podatki so bili analizirani ločeno za skupino bolnikov in ločeno za skupino zdravnikov onkologov. Natančneje smo metode raziskovanja opisali v drugi publikaciji (9). Raziskavo sta odobrili Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav (ERID-KSOPKR-0037/2020) in Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana (ERIDEK-0038/2020).

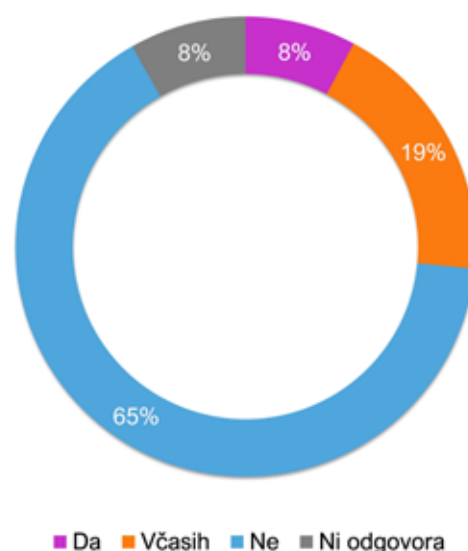
## REZULTATI

### Bolniki

Spletni ali natisnjeni vprašalnik je izpolnilo 475 bolnikov. V času izpolnjevanja je bilo 310 (65,3 %) bolnikov na aktivnem onkološkem zdravljenju in 132 (27,8 %) bolnikov v fazi sledenja po zaključenem onkološkem zdravljenju, 33 (6,9 %) bolnikov pa na to vprašanje ni odgovorilo. Bolniki so kot primarno diagnozo najpogostejše navedli raka dojke ( $n = 230$ ; 48,4 %), raka glave in vratu ( $n = 34$ ; 7,1 %), raka pljuč ( $n = 27$ ; 5,7 %) in raka prostate ( $n = 25$ ; 5,2 %). Desetina bolnikov ( $n = 54$ ; 11,3 %) je zaradi pandemije covid-19 želela opustiti pregled na OIL ali v drugem zdravstvenem zavodu. Zaradi stiske ali strahu pred okužbo s SARS-CoV-2 je 9 bolnikov (1,9 %) poiskalo tudi pomoč, najpogostejše pri prijateljih in na oddelku za psihoonkologijo OIL. Organiziranje prevoza do onkologa je redna ali vsaj občasna težava skoraj tretjine onkoloških bolnikov ( $n = 126$ ; 27 %) (slika 1).

Slika 1: Težave bolnikov z organizacijo prevoza na specialistično onkološko obravnavo.

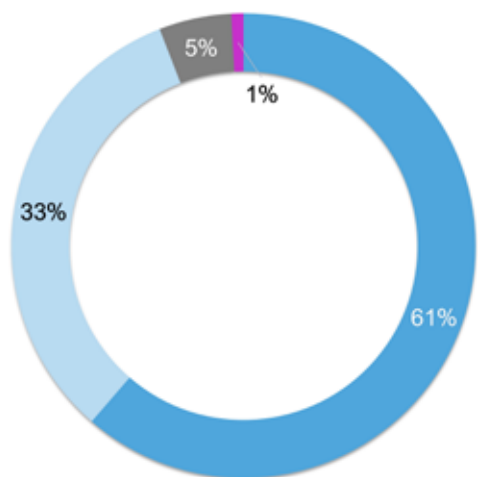
"Organiziranje prevoza do zdravnika onkologa mi predstavlja težavo." ( $n = 475$ )



Več kot polovica (n = 262; 55,2 %) bolnikov je v času razglašene epidemije covid-19 v Sloveniji obiskala katerega od zdravstvenih zavodov oziroma opravila pregled pri zdravniku. Ob začetku epidemije covid-19 je nekaj več kot četrtina bolnikov kontaktirala svojega onkologa, in sicer po elektronski pošti (n = 20; 4,2 %), po telefonu (n = 107; 22,5 %) in le izjemoma prek videopovezave (n = 2; 0,4 %). Več kot 90 % anketiranih bolnikov je svojo izkušnjo s posvetom na daljavo ocenilo kot dobro ali zelo dobro, 1 % zelo slabo, medtem ko se 5 % anketiranih bolnikov ni opredelilo (slika 2). Velika večina bolnikov (n = 344; 72,4 %) v vsakdanjem življenju uporablja pametni telefon ali tablico oziroma osebni računalnik (n = 311; 65,5 %). Petina (n = 101; 21,3 %) bolnikov ne uporablja pametnega telefona, tablice ali računalnika. Bolniki so ocenili tudi svoje računalniško znanje (slika 3).

Slika 2: Izkušnja bolnikov s telekonzultacijami v obdobju razglašene epidemije covid-19 v Sloveniji.

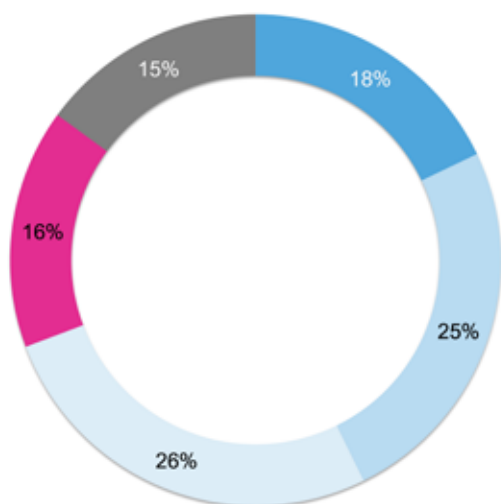
Kako ocenjujete vašo izkušnjo s posvetom na daljavo z vašim zdravnikom onkologom? (n = 121)



■ Zelo dobro ■ Dobro ■ Niti dobro, niti slabo ■ Zelo slabo

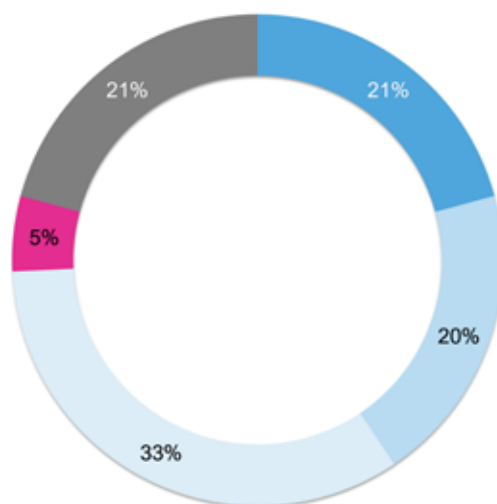
Slika 3: Samoocena računalniškega znanja anketiranih bolnikov (A) in zdravnikov (B).

A. Bolniki (n = 475)



■ Zelo dobro ■ Dobro ■ Povprečno ■ Slabo ■ Ni odgovora

B. Zdravniki (n = 101)



■ Zelo dobro ■ Dobro ■ Povprečno ■ Slabo ■ Ni odgovora

Velika večina anketiranih bolnikov (n = 287; 75,1 %) je tudi v prihodnje pripravljena uporabljati informacijsko tehnologijo kot eno od orodij za sporočanje neželenih učinkov med zdravljenjem ali po zaključenem zdravljenju. Več kot polovica anketiranih bolnikov (n = 230; 59,0 %) je tudi izrazila zanimanje za sodelovanje v morebitnih bodočih projektih telemedicine na OIL. Najpogostejša mnenja bolnikov z rakom o telemedicini nasploh pa so zapisana v tabeli 1.

### Zdravniki

Spletni vprašalnik je bil razposlan 168 zdravnikom OIL. Deloma ali v celoti ga je izpolnil 101 zdravnik (60 %). Srednji odstotek okvirne ocene skupnega deleža storitev, ki bi jih lahko zdravnik opravil s pomočjo telemedicine, je znašal 21 % (razpon 0–80 %) in se med različnimi specializacijami ni pomembno razlikoval: za specialiste onkologije z radioterapijo 22 % (5–61 %), za specialiste internistične onkologije 21 % (3–72 %) in za vse druge zdravnike 22,5 % (0–80 %).

Štiriinštirideset (43,6 %) zdravnikov je menilo, da bi bila telemedicina primerna za sledenje onkoloških bolnikov po zaključenem zdravljenju, 44 (43,6 %), da je primerna za pregled izvidov in razlago opravljenih preiskav, in 54 (53,5 %), da je primerna za dodaten pogovor z bolnikom.

Mnenja zdravnikov onkologov o telemedicini so zapisana v tabeli 2. Nekaj več kot polovica anketiranih zdravnikov (n = 55; 54,5 %) bi tudi storitev telemedicine uporabila zase, če bi se znašli v vlogi bolnika.

Tabela 1: Mnenja bolnikov o telemedicini

BOLNIKI	
+	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nimam znanja.</li> <li>Nimam znanja, vendar bi se bil/-a pripravljena izobraziti.</li> <li>Nimam izkušenj.</li> <li>Me ne zanima.</li> <li>Ne potrebujem, ni razlogov.</li> <li>Potreboval/-a bi pomoč sorodnikov.</li> <li>Ne vem, kaj je to.</li> <li>Skrbi me varstvo podatkov.</li> <li>Prestar/a sem za to.</li> <li>Ni pogojev oziroma opreme.</li> <li>Pogrešal/-a bi osebni stik z zdravnikom.</li> <li>Pomembnejši mi je pogovor na štiri oči.</li> <li>Slabo razumevanje slovenščine.</li> <li>Ni mi všeč digitalna komunikacija.</li> <li>Ne želim, da se kontrolni pregledi v bodoče zamenjajo za virtualne.</li> <li>Ne more nadomestiti fizičnega pregleda.</li> <li>Zelo je pomemben čas, ki ga onkološki bolniki preživimo s svojim onkologom.</li> <li>Telemedicina je hladna.</li> <li>Telemedicina je neosebna.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ni potnih stroškov.</li> <li>Vse je lažje (ugodnejše), ni stroškov in podobno, zelo priporočam.</li> <li>Uporabljal/-a bi v primeru slabše epidemiološke slike.</li> <li>Uporabno se mi zdi za bolnike iz oddaljenih krajev.</li> <li>Elektronska pošta je priročna.</li> </ul>

Tabela 2: Mnenje zdravnikov o telemedicini

ZDRAVNIKI	
+	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Skrbi me, da bi bil videoposvet časovno potraten.</li> <li>Težave s prekinitvijo telefonske (video-) povezave.</li> <li>Težava je tudi slabša tehnična podpora in slaba internetna povezava.</li> <li>Telemedicina je slab in zamuden način komunikacije.</li> <li>Ne vem, ali bi znal/-a uporabljati.</li> <li>Varovanje zasebnosti in osebnih podatkov.</li> <li>Možnost snemanja razgovora.</li> <li>Ni kliničnega pregleda.</li> <li>Pogrešal/-a bi osebni stik z bolnikom.</li> <li>Pomembna je tudi neverbalna komunikacija.</li> <li>Težavna komunikacija s starejšimi bolniki in z bolniki, ki slabše slišijo.</li> <li>Skrbi me napačno razumevanje moje razlage bolniku.</li> <li>Ni sprejemljivo za moje bolnike in moje redno delo.</li> <li>Ni primerna za bolnike na aktivnem sistemskem zdravljenju s kemoterapijo.</li> <li>Skrbi me, da bi bili potem 24/7 na razpolago, tudi za druga vprašanja.</li> <li>Telemedicina se mi zdi dodatna obremenitev.</li> <li>Preveč administracije, ki je povezana s posvetom.</li> <li>Skrbi me slaba organizacija.</li> <li>Skrbi me, da lahko pri bolniku v sledenju zgrešiš napredovanje bolezni (še posebno, če bolnik ne opravi slikovne in laboratorijske diagnostike).</li> <li>Večja je možnost zdravniške napake.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ni omejitvev.</li> <li>Ne najdem negativnih razlogov.</li> <li>Zanimiva za hiter posvet.</li> <li>Dobrodošlo orodje.</li> <li>Dobro načrtovana in predvsem usmerjena v specialistične storitve, bi lahko pomenila napredek pri našem delu.</li> <li>Bolnikom prihrani čas in vožnjo na obravnavo.</li> <li>Telemedicina je udobna in ima dober potencial zmanjšanja stroškov zdravstvene oskrbe.</li> <li>Primerna za nekatere storitve.</li> <li>Kot možnost, s katero bi lahko izvedli »presejanje«, kateri bolniki zares potrebujejo fizični pregled.</li> <li>Zelo uporabna pri vodenju bolnikov v paliativni oskrbi, je ustrezna za nekatere bolnike v sledenju; primerna bi bila lahko za predoperativni anesteziološki pregled za bolnike brez ali z dobro urejenimi pridruženimi kroničnimi boleznimi; ustrezna bi bila lahko za razlago negativnih izvidov genetskega testiranja; primerna bi bila tudi za bolnike s kroničnimi boleznimi, ki jih vodijo zdravniki specialisti družinske medicine.</li> <li>Ima vlogo v prihodnosti ob ustrezni reorganizaciji delovnega procesa.</li> <li>Zelo pomembna tudi za medbolnišnične konzultacije.</li> <li>Lahko, če je temu ustrezno namenjen in ovrednoten čas.</li> <li>Vsekakor je vredno poskusiti.</li> <li>Z videokonzultacijo so moje izkušnje pozitivne.</li> </ul>

## DISKUSIJA

Zaradi pandemije bolezni covid-19 se je v Sloveniji marca in aprila 2020 skoraj popolnoma ustavila večina neurgentnih zdravstvenih storitev. Obravnava onkoloških bolnikov na OIL je ob strogih previdnostnih ukrepih za zavezitev širjenja okužb v veliki meri potekala dalje. Eden od ukrepov za zniževanje števila istočasno čakajočih v prostorih OIL in s tem zmanjševanja tveganja okužb je bilo tudi telefonsko sledenje bolnikov po zaključenem zdravljenju.

V naši raziskavi nas je zanimalo predvsem splošno mnenje in odnos bolnikov z rakom ter onkologov do telemedicine. Vsaj 50 % zdravnikov OIL in vsaj 30 % bolnikov bi v bodoče (pogosteje kot pred pandemijo covid-19) uporabili storitve telemedicine. Poleg tega je najmanj 59 % bolnikov, zdravljenih z obsevanjem, in vsaj 61 % onkologov raditerapevtov menilo, da bi bile videokonzultacije lahko pomemben prispevek k izboljšanju zdravstvene oskrbe med epidemijo covid-19 v Sloveniji (9).

Telemedicina ima kar nekaj prednosti. Omogoča poljubno razporeditev posvetov in se časovno lahko prilagodi potrebam vseh, ki so vanjo vključeni. Prednosti telekonzultacij so predvsem udobje lastnega doma, prihranek časa in fleksibilnost časovnega intervala posveta, v času pandemije pa tudi zmanjšanje možnosti širjenja okužbe (5, 10). Za kar 27 % anketiranih bolnikov organiziranje prevoza do zdravnika onkologa pomeni redno ali vsaj občasno težavo. Marsikateremu bolniku bi občasna uporaba telekonzultacije tako olajšala pot do zdravniškega nasveta. Poročali smo že o mnenju bolnikov in zdravnikov o telemedicini v onkologiji. Bolniki in zdravniki so se strinjali z naslednjimi trditvami o telemedicini: telemedicina je udobna (71,4 % oziroma 62,2 %), omogoča hiter dostop do zdravniškega nasveta (64,3 % oziroma 75 %), prihrani bolnikov čas (60,3 % oziroma 91,7%), prihrani stroške bolnika (53,2 % oziroma 69,4 %) in prihrani bolnikovo energijo (55,4 % oziroma 80,5 %) (9). Dodatno je več kot polovica (52,3 %) bolnikov menila, da bi bili z dostopom do telemedicinskih storitev manj odvisni od pomoči drugih (9). Čeprav ustrezna izvedba telekonzultacij zahteva vsaj osnovno naložbo v strojno in programsko opremo, je dolgoročno pričakovati prihranek stroškov tako izvajalcev zdravstvene oskrbe kakor tudi posrednih stroškov, ki jih imajo z zdravljenjem bolniki. Parikh s sodelavci navaja, da (sicer v ameriškem sistemu) že manjše spremembe klasičnega delovnega procesa, uvedba telekonzultacij in občasnega dela od doma za medicinsko osebje občutno zmanjšajo stroške radioterapevtskega oddelka (10).

Kljub na prvi pogled številnim pozitivnim vidikom telemedicine je treba opozoriti, da ta najverjetneje ne more nadomestiti odnosa med bolnikom in zdravnikom, ki je temelj dobre medicine in se gradi z osebnimi stiki (11, 12). Na to opozarjajo tudi zgoraj predstavljeni komentarji bolnikov in zdravnikov. V anketni raziskavi med ameriški onkologi radioterapevti jih je sicer kar 92 % menilo, da je posvet na daljavo najprimernejši za sledenje po zaključenem zdravljenju. S tem so se strinjali tudi bolniki, vendar le za tiste primere, kadar klinični status ni bil nepogrešljiv del posveta (13). Posebna previdnost je zato na mestu za lokalizacije, kjer je natančen klinični pregled ključnega pomena za zgodnje odkrivanje recidivov ali posledic zdravljenja (na primer rak glave in vratu, ginekološki rak, rak analnega kanala). Nadalje je težava osnovno znanje in dostop do ustrezne informacijske tehnologije oziroma internetne infrastrukture (4). Slovenija je na področju digitalne tehnologije ob začetku pandemije covid-19 sicer takoj uvedla številne ukrepe za obvladovanje krize. Uveden je bil širok nabor novih rešitev in orodij informacijske tehnologije, videokonference ter spletni nakupi pa so postali del vsakdanjika. Splošna razširjenost fiksnih širokopasovnih povezav ostaja stabilna pri 83 % in je nad 78-odstotnim povprečjem Evropske unije, medtem

ko je pokritost z omrežjem 4G splošno razširjena in zajema 99 % gospodinjstev (14). Čeprav je Slovenija kot država razmeroma dobro pripravljena, pa bi širša uporaba telemedicinskih storitev lahko zmanjšala dostopnost do zdravniškega posveta starejši in bolj ranljivi populaciji bolnikov (15). Pomen varnosti in zasebnosti v telemedicini so v naši raziskavi poudarili tako bolniki kot zdravniki. Nedvomno je pomembno, da bi lahko bolniki vzpostavili videoklic prek varnega spletnega portala, ki omogoča zasebnost, varnost ter dostop do elektronskega zdravstvenega kartona (1). Na drugi strani pa so številni zdravniki izrazili pomisleke, kako bi ob že tako velikih delovnih obremenitvah vpeljali telekonzultacije v redno delo.

Kar nekaj prednosti in pasti komuniciranja na daljavo je zbranih tudi v priročniku Sporazumevanje v družinski medicini (16). Ob upoštevanju pravil komuniciranja, etičnih in strokovnih smernic je taka oblika svetovanja lahko varna, preprosta in dostopna ter pomeni pridobitev pri zagotavljanju kakovostne stalne oskrbe bolnikov (16). S proaktivnim delovanjem lahko marsikatero prepreko pri vpeljevanju telemedicine (kot ene od številnih zdravniških storitev) odpravimo. Identifikacija posameznih dejavnikov v naši raziskavi, ki otežujejo uporabo telemedicinskih storitev (denimo neznanje, težave z dostopom do opreme in tehnologije), je prvi korak, nadalje pa bosta poleg izobraževanja o uporabi telemedicine in reorganizacije delovnih procesov v bodoče pomembna tudi vključitev stališč bolnikov oziroma njihovih predstavnikov, skrbna ocena stroškovne učinkovitosti telemedicinskih storitev za zdravstvene zavode in primerno povračilo stroškov zdravstvene zavarovalnice.

## ZAKLJUČEK

Z raziskavo smo dobili vpogled v dejavnike, ki vplivajo na uvedbo telemedicine v onkološko obravnavo na OIL. Bolniki, ki so bili zajeti v raziskavo, so izrazili zanimanje za uporabo informacijske tehnologije v onkološko obravnavo tudi v prihodnje. Ob upoštevanju nekaterih omejitev je uporaba telemedicine v onkologiji sprejemljiva za pomemben del bolnikov in zdravnikov.

## LITERATURA

1. Telemedicina ali kaj storiti, ko število na novo odkritih bolnikov z rakom upade za polovico? Pridobljeno 28. 9. 2020 s spletne strani: <https://manager.finance.si/8965120/Telemedicina-ali-kaj-storiti-ko-stevilo-na-novo-odkritih-bolnikov-z-rakom-upade-za-polovico?cctest&>.
2. Navodila za delovne organizacije v zvezi z novim koronavirusom SARS-CoV-2. Pridobljeno 28. 9. 2020 s spletne strani: <https://www.nijz.si/navodila-za-delovne-organizacije-v-zvezi-z-novim-koronavirusom-sars-cov-2>.
3. Orazem M, Ratosa I. COVID-19 pandemic as an opportunity for the radiotherapy department. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020;32:e175–e176.
4. Abdel-Wahab M, Rosenblatt E, Prajogi B, Zubizarreta E, Mikhail M. Opportunities in Telemedicine, Lessons Learned After COVID-19 and the Way Into the Future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:438–43. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.07.006.
5. Jereczek-Fossa BA, Pepa M, Marvaso G, Bruni A, Buglione di Monale e Bastia M, Catalano G, et al. COVID-19 outbreak and cancer radiotherapy disruption in Italy: Survey endorsed by the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *Radiother Oncol* 2020;149:89–93. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.061.

6. Join Sermo's HCP Sentiment Study Series. Pridobljeno 28. 9. 2020 s spletne strani: <https://www.sermo.com/hcp-sentiment-study-series/>.
7. Week 14 (September 17 - September 20): COVID-19 Real Time Barometer Data. Pridobljeno 29.9.2020 s spletne strani: <https://app.sermo.com/covid19-barometer>.
8. Hamilton E, Van Veldhuizen E, Brown A, Brennan S, Sabesan S. Telehealth in radiation oncology at the Townsville Cancer Centre: Service evaluation and patient satisfaction. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;15:20–5. doi:10.1016/j.ctro.2018.11.005.
9. Orazem M, Oblak I, Spanic T, Ratosia I. Telemedicine in Radiation Oncology Post-COVID-19 Pandemic: There Is No Turning Back. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:411–5. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.06.052.
10. Parikh NR, Chang EM, Kishan AU, Kaprealian TB, Steinberg ML, Raldow AC. Time-Driven Activity-Based Costing Analysis of Telemedicine Services in Radiation Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:430–4. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.06.053.
11. Finazzi T, Papachristofilou A, Zimmermann F. "Connection Failed": A Word of Caution on Telemedicine in Radiation Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:435–7. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.06.061.
12. Leonard KE, Kalman MA. The meaning of touch to patients undergoing chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 2015;42:517–26. doi:10.1188/15.ONF.517-526.
13. Gutkin PM, Prionas ND, Minneci MO, Allen E 3rd, Balazy KE, Rahimy E, et al. Telemedicine in Radiation Oncology: Is It Here to Stay? Impacts on Patient Care and Resident Education. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Oct 1;108(2):416–420. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.047.
14. Indeks digitalnega gospodarstva in družbe (DESI) 2020 (Slovenija). Pridobljeno 29.9.2020 s spletne strani: <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/scoreboard/slovenia> (accessed September 29, 2020).
15. Nouri S, Khoong EC, Lyles CR, Karliner L. Addressing Equity in Telemedicine for Chronic Disease Management During the Covid-19 Pandemic. Pridobljeno 30. 9. 2020 s spletne strani: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.20.0123>.
16. Petek D, Selič P, Petek Šter M, Kolšek M, Rifel J, Jemec Zalar B, et al. Sporazumevanje v družinski medicini: priručnik. Ljubljana: Katedra za družinsko medicino Medicinske fakultete, 2016. Pridobljeno 3. 10. 2020 s spletne strani: [https://www.mf.uni-lj.si/application/files/6515/3843/3893/4\\_pripocnik.pdf](https://www.mf.uni-lj.si/application/files/6515/3843/3893/4_pripocnik.pdf).

© 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/>

# OPENeP

by **better**

## Okolje, kjer je varnost pacientov na prvem mestu.

WWW.BETTER.CARE



# Deset let Državnega presejalnega programa za raka dojk DORA

## Ten years of the National breast cancer screening programme DORA

Jarm Katja<sup>1</sup>, Hertl Kristijana<sup>1</sup>, Krajc Mateja<sup>1</sup>, Šval Cveto<sup>1</sup>, Kutnar Veronika<sup>1</sup>, Kurir Mateja<sup>1</sup>, Primic Žakelj Maja<sup>1</sup>, Zadnik Vesna<sup>1</sup>, Kadivec Maksimiljan<sup>1</sup>

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

Korespondenca: Katja Jarm, dr. med.

E-mail: kjarm@onko-i.si

Poslano / Received: 30.4.2020

Sprejeto / Accepted: 8.10.2020

doi:10.25670/oi2020-008on

### IZVLEČEK

Priporočila za vzpostavitev presejalnih programov za raka dojk je leta 2003 izdala Evropska komisija in države članice Evropske unije pozvala, da jih vzpostavijo do leta 2008.

V Sloveniji od leta 2008 deluje Državni program za raka dojk DORA, ki je konec leta 2017 vključeval vse slovenske ženske iz ciljne skupine. Ženske v starosti od 50 do 69 let so vsaki dve leti pisno vabljeni na presejalni pregled z mamografijo, ki omogoča odkritje še netipnih sprememb v dojki. Ob sumljivih spremembah na mamografiji so povabljene na nadaljnjo obravnavo, če je odkrit rak dojke, pa tudi na zdravljenje. Od leta 2018 v okviru programa deluje 21 mamografov v 16 stacionarnih in 3 mobilnih presejalnih enotah, kjer se opravljajo presejalne mamografije, in 2 presejalno-diagnostična centra za nadaljnjo obravnavo žensk in zdravljenje raka, odkritega v presejanju.

Program DORA deluje v skladu z visokimi standardi Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti presejanja za raka dojk in zagotavlja enako obravnavo za vse udeleženke v katerikoli presejalni enoti v Sloveniji. Cilj presejalnega programa je ob vsaj 70-odstotni udeležbi žensk doseči znižanje umrljivosti za rakom dojk v ciljni populaciji za 25–30 %. Letno merjeni kazalniki kakovosti programa kažejo, da je program učinkovit in vodi k omenjenemu cilju.

Značilnosti slovenskega organiziranega programa so: centraliziran populacijski program, vabljenje žensk z vnaprej določenim terminom slikanja, dvojno odčitavanje, konsenz konferenca, nadaljnja obravnava je del presejalnega postopka, multidisciplinarni sestanki, presejalni register z enotno aplikacijo za vnašanje vseh presejalnih korakov, od vabila do mamografij in nadaljnje obravnave, nadzor kakovosti dela radioloških inženirjev in radiologov, stalen strokovni nadzor nad izvajalci programa in letno merjenje kazalnikov kakovosti programa.

**Ključne besede:** presejanje, rak dojk, nadzor kakovosti, presejalni register, evropske smernice

### ABSTRACT

*In 2003, European Commission issued recommendations for breast cancer screening programme implementation and called upon member states to establish it until 2008.*

*Slovenian national breast cancer screening programme DORA started inviting women in 2008 and finished national implementation in 2017. Women aged 50 to 69 are invited to attend screening mammography every 2 years. Mammography can show clinically occult impalpable breast lesions. In case of positive mammography test, women are invited for further assessment of lesions, and treated in case of a breast cancer diagnosis. Since 2018, screening mammographies are performed on 21 mammographic machines at 16 stationary and in 3 mobile screening centres. Additionally, further assessment and screen-detected cancer treatment take place at two screening and diagnostic centres at the Institute of Oncology Ljubljana and at the Maribor University Medical Centre.*

*DORA programme follows European guidelines for quality control in screening from the very beginning and provides equal care for all invited women in all DORA screening units throughout Slovenia. The aim of the screening programme is to decrease breast cancer mortality rates in the target population by 25-30%, with precondition of 70% uptake. Slovenian programme effectiveness is proven by acceptable performance indicators' results.*

*Characteristics of Slovenian organized breast cancer screening are: centralized population-based programme, invitations with prefixed appointment for eligible women, double reading, consensus conference, further assessment is managed by screening programme, multidisciplinary meetings, screening registry with a special computer software for registration of all screening and assessment activities, quality assurance for radiologists and radiographers, regular quality control for programme providers, yearly monitoring of screening performance indicators.*

**Keywords:** screening, breast cancer, quality control, screening registry, European guidelines

## 1. UVOD

Svet Evropske unije in Evropski parlament sta leta 2003 na podlagi dokazov iz številnih raziskav državam članicam priporočila, naj do leta 2008 vzpostavijo organizirane presejalne programe za raka materničnega vratu, dojke ter debelega črevesa in danke. Dokument vsebuje priporočila za vrsto uporabljanih presejalnih testov, starostno obdobje in presejalni interval (1, 2).

Dolgoročni cilj presejanja za raka dojke je zmanjšati umrljivost za to boleznijo v ciljni populaciji za 25–30 %. Presejalni program lahko doseže zastavljene cilje le, če je udeležba oseb iz ciljne populacije zadostna, večja od 70 % (2–4).

Priprave na vzpostavitev presejanja za rak dojke v Sloveniji so se začele leta 2003. Po pregledu različnih možnih načinov in ob pomoči evropske svetovalne skupine smo se leta 2007 odločili za centralizirano organizacijsko obliko presejalnega programa na osnovi priporočil Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti presejanja za raka dojke (smernice EU) (5). Kakovost je temeljnega pomena za zgodnje odkrivanje raka dojke in zmanjšanje umrljivosti. Uvedli smo izključno digitalne mamografske aparate. Načrtovana sta bila dva presejalno-diagnostična centra (PDC), na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (UKC MB), ter več mobilnih presejalnih enot, ki bi se premikale po državi. Vse postopke v presejanju so pred začetkom nadzorovali in preverili evropski strokovnjaki z različnih področij pod vodstvom koordinatorja Skupine za nadzor kakovosti v presejanju iz Mednarodne agencije za raziskave raka. Prve ženske so bile v programu DORA slikane 21. aprila 2008 (6).

Program je bil od leta 2008 do 2015 omejen le na dve območni enoti (OE) Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) od skupno desetih, Ljubljano in Maribor. Mamografsko presejanje je potekalo na OIL, v Zdravstvenem domu (ZD) Ljubljana, v UKC in ZD Maribor, v Splošni bolnišnici Trbovlje in dveh mobilnih enotah. Leta 2014 so se začele intenzivne priprave na širjenje programa po Sloveniji s spremembo prvotnega predloga širjenja programa, ki so jo narekemale predvsem zaostrene finančne razmere v državi. V sodelovanju deležnikov programa je nastal Strateški načrt programa DORA 2015–2020, ki je opredelil posodobljeno organizacijo programa. Načrt določa merila, postopke in časovnico za širitev programa na celo državo z natančno opredelitvijo nalog in odgovornosti posameznih deležnikov ter s poudarkom na nadzoru kakovosti. Ključni novosti tega načrta širitve sta uporaba obstoječih digitalnih mamografov v javnih zdravstvenih ustanovah po Sloveniji, ki bodo nadomestili večino prej načrtovanih mobilnih enot, in usmerjeno usposabljanje izvajalcev za delo v programu DORA (7).

Dokler program DORA ni stekel po vsej Sloveniji, so imele ženske z območij, kjer program še ni bil vzpostavljen, pravico do presejalnega mamografskega pregleda dojke z napotnico izbranega zdravnika kot prej (6).

Namen prispevka je predstaviti program DORA in njegove strateške ter zdravstvene rezultate v prvih desetih letih delovanja.

## 2. METODE

Ciljna populacija programa DORA so vse ženske v starostni skupini od 50 do 69 let, ki so registrirane v Centralnem registru prebivalstva Slovenije. Število ustreznih žensk je to število, zmanjšano za število žensk po prebolelem invazivnem ali neinvazivnem raku dojke, ki je registriran v Registru raka Republike Slovenije (RRRS). Udeležba pomeni, kolikšen delež žensk od vabljenih se mamografije tudi udeleži. Občutljivost programa je bila izračunana kot delež žensk z rakom dojke, ki so bili odkriti v presejanju po pozitivnem presejalnem testu, glede na vse odkrite rake dojke v presejani skupini žensk. Za izračun tega kazalnika potrebujemo število intervalnih rakov (5). Specifičnost programa je bila izračunana kot delež žensk brez raka

dojk po normalnem presejalnem testu glede na število vseh presejalnih žensk, ki jim ni bil odkrit rak dojke. Kazalnika sta bila izračunana za obdobje 2008–2015.

### 2.1 PROGRAM DORA

Državni presejalni program za raka dojke DORA (DOjka in RAk) je organiziran populacijski presejalni program zgodnjega odkrivanja raka dojke s presejalno mamografijo za ženske v starosti od 50 do 69 let, ki so v program aktivno vabljene na dve leti. Pregled z mamografijo omogoča, da na zanesljiv način zaznamo rakave spremembe v dojkah, ko še niso tipne. Merila za vabljenje žensk so: stalno ali začasno prebivališče (od leta 2019) v Republiki Sloveniji, starost med 50 in 69 let, status zavarovane osebe v skladu z določbami Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (veljavna kartica zdravstvenega zavarovanja ZZZS), brez predhodne diagnoze invazivnega ali neinvazivnega raka dojke, registriranega v RRRS (8).

Podatki o ustreznih ženskah so v Registru DORA (opisan v nadaljevanju), ki ima zakonsko podlago, da se povezuje z drugimi registri (9). Pravico zavarovanih oseb do zgodnjega odkrivanja raka dojke v Sloveniji iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja določa 23. člen Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (10). ZZZS letno namenja sredstva za izvajanje presejalnega programa DORA z umestitvijo sredstev za upravljanje in za izvajanje zdravstvenih storitev v Splošni dogovor (8). Program DORA pri izvajanju presejalnega programa upošteva smernice EU (5).

### 2.2 ORGANIZACIJA PROGRAMA DORA

Nosilec in upravljalca organiziranega presejanja za raka dojke v Sloveniji je OIL, ki imenuje vodjo programa. Program poteka v sodelovanju z deležnikoma: Ministrstvom za zdravje (MZ) in ZZZS. Usmerjevalni odbor je nadzorni organ vseh treh presejalnih programov za raka in ga imenuje MZ. Naloge in odgovornosti vseh organov so opredeljene v Programskih smernicah programa DORA (8) in Presejalnem pravilniku (11). OIL kot upravljalca vodi program, strokovno nadzoruje in koordinira izvajalce, organizira in izvaja izobraževanje kadrov, upravlja računalniško aplikacijo DORA in podatkovno skladišče, vodi centralni sistem vabljenja s klicnim centrom in obvešča ženske o izvidih, skrbi za odnose z javnostmi ter spremlja uspešnost programa s kazalniki kakovosti (slika 1).

Izvajalci zdravstvenih storitev programa (mamografij, diagnostike) so javni zdravstveni zavodi, ki so v skladu s programskimi smernicami pridobili status presejalnega centra programa DORA (11). Mamografsko presejanje v okviru organiziranega presejalnega programa izvaja 13 presejalnih centrov v desetih OE ZZZS, presejanje, dodatno diagnostiko in zdravljenje raka, odkritega v presejanju, pa dva PDC na OIL (za osrednjo in zahodno Slovenijo) in v UKC MB (za vzhodno Slovenijo).

Stacionarni presejalni centri programa DORA (tabela 1) so morali v postopku vključevanja v presejalni program izpolnjevati dva vstopna kriterija (zaledje 13.000 žensk iz ciljne populacije in tehnične zahteve), poleg tega pa še vnaprej določena stroga merila s preverjanjem izpolnjevanja Zahtev za vključitev izvajalcev v program DORA s področja osebja, opreme in prostorov (8). V vsakem presejalnem centru je za presejanje namenjen en digitalni (full field) mamografski aparat, razen na OIL in v UKC MB sta po dva mamografa. Poleg omenjenih centrov se presejanje izvaja še v treh dislociranih presejalnih enotah (prostori v najemu OIL) (tabela 2). Program ima tudi tri mobilne presejalne enote, ki se premikajo med kraji Vrhnika, Kamnik, Idrija, Litija, Postojna in Jesenice.

Slika 1: Organizacijska shema programa DORA (8, 11).



### 2.3 REGISTER DRŽAVNEGA PRESEJALNEGA PROGRAMA DORA

Podatki presejalnega programa se stekajo v Register organiziranega zgodnjega odkrivanja in obravnave raka dojk oziroma Register DORA. Je sistematičen populacijski presejalni register, dnevno posodobljen in shranjuje podatke na individualni ravni. Register DORA je opredeljen v Zakonu o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (okvir 1) (9).

Podatke o ustreznih ženskah register pridobiva iz drugih registrov, na dnevni ravni je povezan s Centralnim registrom prebivalstva (Ministrstvo za notranje zadeve, podatki o starosti in vitalnem statusu), Registrom prostorskih enot (Geodetska uprava RS, podatki o prebivališču) in RRRS (Onkološki inštitut Ljubljana, podatki o raku dojk). Register podpira aplikacija DORA z različnimi moduli (za vabljenje, mamografijo, odčitavanje in diagnostiko), razvita posebej za DORO. Omogoča spremljanje vseh postopkov presejanja, od vabila do načrta za zdravljenje

za posamezno žensko po posameznih presejalnih krogih, shranjevanje vseh izvidov preiskav in nadzorovanje podatkov v programu. Register DORA je povezan tudi z bolnišničnim in radiološkim informacijskim sistemom OIL ter sistemom za arhiviranje slik (PACS). Vse presejalne mamografije so shranjene v centralnem DORA PACS na OIL. Vse presejalne enote uporabljajo aplikacijo DORA in pošiljajo mamograme v DORA PACS prek prostranega omrežja (6).

Osebnosti podatki so obravnavani v skladu s predpisi, ki urejajo področje varovanja osebnih podatkov (12).

### 2.4 POTEK PRESEJANJA

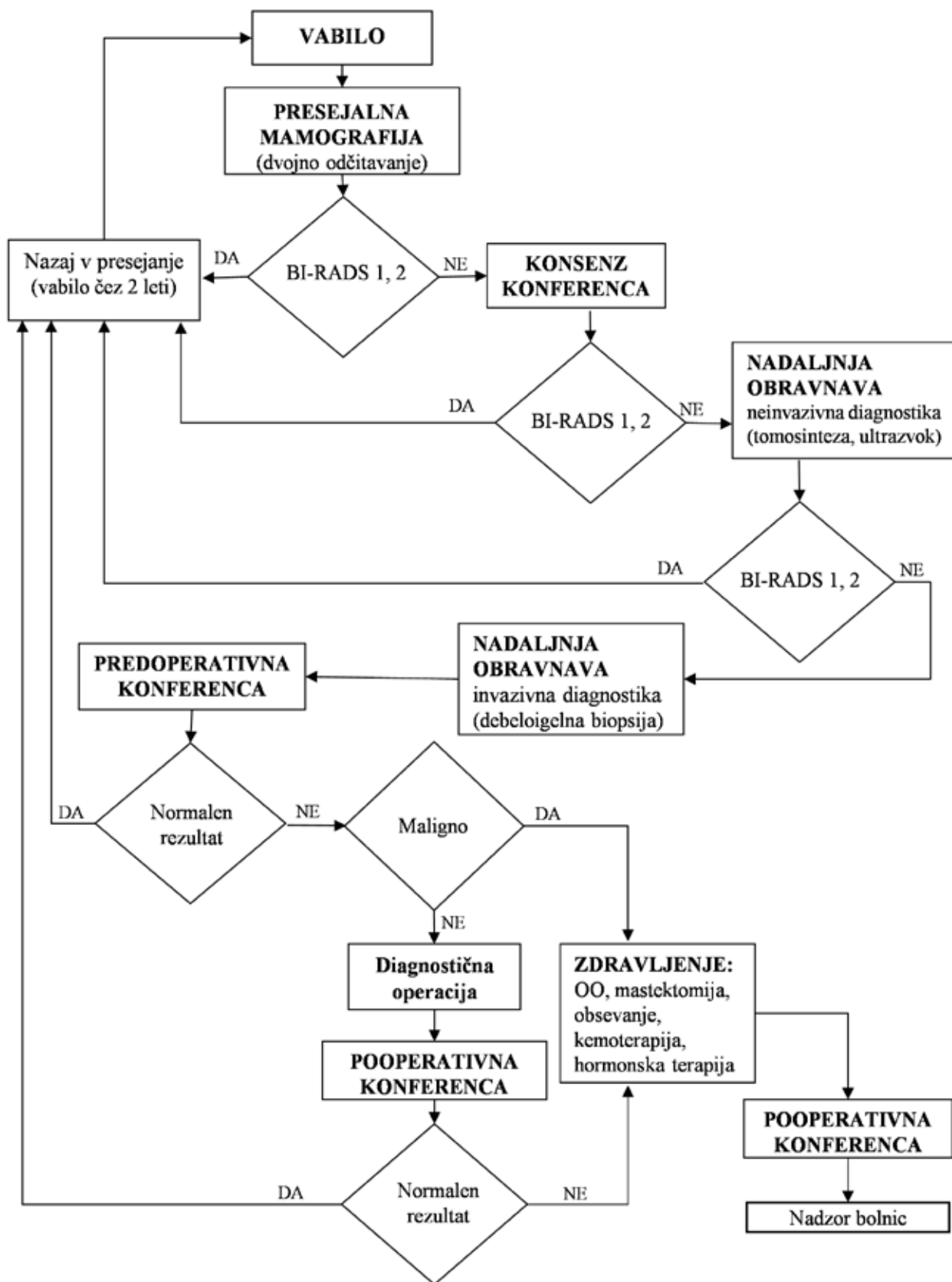
Presejanje vključuje vabljenje, mamografsko slikanje, odčitavanje mamografij, konsenz konferenco, nadaljnje preiskave ter v primeru punkcije spremembe v dojki in operacije še predstavitev na pred- in pooperativni konferenci (slika 2).

Okvir 1: Namen vodenja Registra organiziranega zgodnjega odkrivanja in obravnave raka dojk

#### Zbirka Register DORA se vodi zaradi:

1. načrtovanja, organizacije (vključno s ciljanim vabljenjem), vodenja, izvajanja strokovnega nadzora ter ocenjevanja učinkovitosti organiziranega presejanja in zgodnjega odkrivanja raka dojk;
2. zagotavljanja ustreznega protokola informacij tako med izvajalci programa kot med registrom in izvajalci (zagotavljanje optimalne strokovne obravnave žensk in povratne informacije izvajalcem);
3. spremljanja in zagotavljanja kakovosti izvajanja vseh postopkov presejanja;
4. izvajanja kliničnih in epidemioloških raziskav ter stroškovne analize.

Slika 2: Algoritem presejanja v programu DORA.



Op.: OO = ohranitvena operacija, BI-RADS 1, 2 = normalen izvid presejalne mamografije.

### 2.4.1 VABLJENJE ŽENSK

Oblikovanje urnikov slikanja in pošiljanje vabil vsem slovenskim ženskam poteka v Registru in klicnem centru DORA na OIL. Ženske ustrezne starosti po pošti prejmemo pisno vabilo na slikanje približno tri tedne pred datumom slikanja. V vabilu so vnaprej določeni datum, ura in lokacija slikanja. Za presejalni pregled ženske ne potrebujejo napotnice. Če jim termin ne ustreza, se lahko prenaročijo po brezplačnem telefonu, ki deluje tri ure vsak delavnik v klicnem centru, prek spletne strani ali elektronske pošte. Ženske, ki ne pridejo na slikanje, dobijo čez nekaj tednov še drugo vabilo, opomnik. Če se presejanja tudi takrat ne udeležijo, so ponovno povabljeni čez dve leti. V vmesnem času se lahko kadarkoli same naročijo na pregled v programu.

Ženske iz posameznih občin so povabljeni v vnaprej določeno presejalno enoto programa DORA, ki sledi razporeditvi občin po OE ZZZS (slika 3).

### 2.4.2 PRESEJALNI PREGLED

Ob uri na vabilu žensko v presejalni enoti sprejme zdravstveni administrator ali radiološki inženir, ženska pa podpiše informirani pristanek. Celoten postopek s slikanjem vred ne traja več kot pol ure. Radiološki inženir pred slikanjem postavi ženski nekaj vprašanj o preteklih posegih na dojkah in o trenutnih težavah z dojkami ter opravi inspekcijo dojke. Ugotovitve in anamnezo vnese v aplikacijo DORA. Ti zapisi so pomembna informacija za radiologe pri odčitavanju. Mamografijo opravi v dveh projekcijah, CC (*ang. craniocaudal ali od zgoraj navzdol*) in MLO (*ang. mediolateral oblique ali polstranska*) ter slike pošlje v DORA PACS. Vsako mamografsko sliko neodvisno odčitata dva radiologa. Radiologi uporabljajo klasifikacijo BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System); kategorije BI-RADS 3 ne uporabljajo, kategorija 4 ima vrednosti 4a in 4b (13). Če oba odčitavalca označita mamografski izvid kot normalen (BI-RADS 1 ali 2), ženska v dveh delovnih dneh na dom dobi obvestilo o

normalnem izvidu mamografije. Če eden ali oba odčitavalca ocenita mamografsko vidno spremembo v dojki kot sumljivo, slike ženske ponovno obravnavajo na konsenz konferenci, kjer odčitavalca in odgovorni radiolog skupaj ponovno pregledajo slike in se odločijo za dodatne preiskave, če je treba. Rezultate mamografije po konsenz konferenci ženska izve v 2 do 7 delovnih dneh po mamografiji.

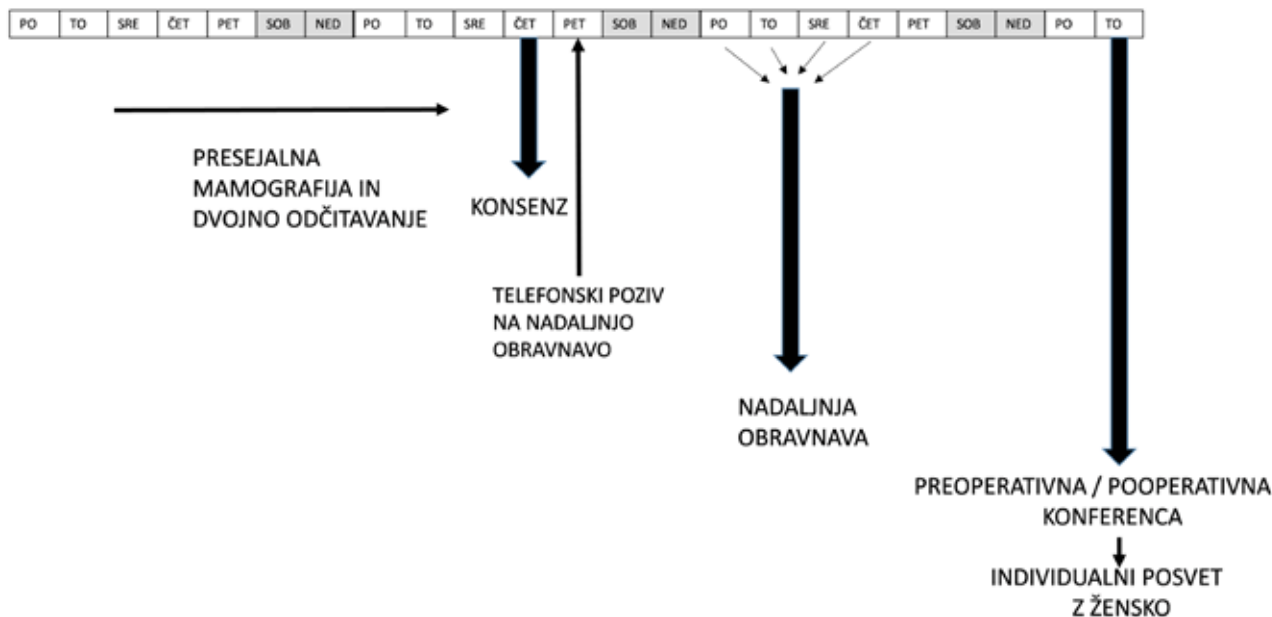
### 2.4.3 NADALJNJA OBRAVNAVA

Nadaljnjo obravnavo izvajajo radiologi v PDC, in sicer v 4 do 10 dneh po mamografiji (slika 4). Ženska je na dodatno diagnostiko poklicana osebno po telefonu iz PDC. Vsi diagnostični postopki so strogo ločeni (časovno in prostorsko) od presejalnih, da se zdrave in (morebitne) bolne ženske ne srečujejo. Vsa dodatna diagnostika se opravi v istem dnevu, razen magnetnoresonančno slikanje. Dve tretjini sprememb razrešijo z neinvazivni postopki (tomosinteza, ciljana kompresija s povečavo, projekcija dekolteja, XCCL- ali XCCM-projekcija (*angl. exaggerated cranio-caudal lateral or medial*), mediolateralna stranska projekcija, ultrazvočna preiskava, občasno tudi magnetna resonanca in kontrastna mamografija) in ženska dobi informacijo o normalnih rezultatih še isti dan. Če je potrebna biopsija dojke, se tudi ta opravi v istem dnevu, in sicer ultrazvočna debeloigelnna punkcija ali stereotaktična debeloigelnna vakuumska punkcija na ležeči mizi. Po punkciji sprememb v dojki je ženska predstavljena na multidisciplinarni predoperativni konferenci, kjer sodelujejo odgovorni radiolog, radiologi odčitavalci, patolog, kirurg, zdravstveni administrator in medicinska sestra. Ženska sklep konzilija izve takoj po konferenci, ko ji odgovorni radiolog osebno predstavi rezultate punkcije in v primeru potrebne operacije tudi datum prvega obiska pri kirurgu. Ženska dobi tudi datum za dodatne predoperativne preiskave (ultrazvočno preiskavo pazduhe, magnetnoresonančno preiskavo dojke), če so potrebne. Po operaciji izvide vsake ženske obravnavajo na kooperativni konferenci. Vse opisane postopke in sklepe konferenc osebje vnaša v aplikacijo DORA.

Slika 3: Zemljevid slovenskih občin glede na vabljenje ustreznih žensk v presejalno enoto programa DORA. Odebeljena rdeča črta označuje meje OE ZZZS.



Slika 4: Časovni potek presejalnega postopka v programu DORA.



Slika 5: Večtirno zagotavljanje kakovosti v programu DORA.



#### 2.4.4 NADZOR KAKOVOSTI

Zagotavljanje kakovosti vseh korakov presejanja (slika 5) je prioriteta programa DORA. Za vse zaposlene je pred začetkom dela v presejanju zahtevano posebno dodatno usposabljanje. Poleg tega se izvaja strokovni nadzor nad izvajalci programa.

Enkrat na leto se preverja kazalniki kakovosti v vseh presejalnih centrih in obeh PDC. Bienalno se izvaja tudi presoja stacionarnih centrov na terenu. V primeru nedoseganja zahtevanih standardov se neprimerne izvajalce izključijo iz programa (5, 8, 14).

Za delo v programu DORA mora radiolog izpolnjevati določene pogoje. Prepoznavanje sprememb v dojkah je zaradi neznačilnega videza majhnih rakov odvisno od izkušenosti odčitovalca. Zaradi tega smernice EU priporočajo neodvisno dvojno odčitavanje vseh mamografij v presejanju. Rezultati odčitavanj se ves čas računalniško beležijo in analizirajo, in sicer specifičnost in občutljivost odčitovalcev, obvezno je tudi skupno pregledovanje intervalnih rakov dvakrat na leto ter prisotnost na konsenz konferencah. Vsak radiolog v programu DORA mora na leto odčitati vsaj 5.000 presejalnih mamografij, odgovorni radiolog več kot 10.000.

Radiološki inženirji opravijo multidisciplinarni tečaj s teoretičnim in praktičnim delom ter vsaki dve leti obnovitveni tečaj. Vsak inženir mora tedensko opraviti vsaj 36 presejalnih mamografij. Kakovost pozicioniranja (mamogramov) dvakrat na leto preverja vodilna inženirka na OIL, za kar so inženirji v programu DORA razvili tudi svojo unikatno metodo objektivnega ocenjevanja.

Patologi in kirurgi imajo specifično urjenje, delo se meri s kazalniki kakovosti, patologi uporabljajo dvojno odčitavanje.

Nadzor tehnične kakovosti mamografov in drugih aparatov izvaja medicinski fizik z Zavoda za varstvo pri delu. Za ta nadzor je bila oblikovana posebna aplikacija ORQA (Online Radiological Quality Assurance), v kateri se dnevno zbirajo in analizirajo tehnični podatki z mamografov.

Uspešnost programa merimo s kazalniki kakovosti, ki jih določajo smernice EU. To aktivnost omogoča Register DORA z doslednim beleženjem vseh korakov v presejanju.

### 3. REZULTATI

#### 3.1 ŠIRJENJE PROGRAMA DORA PO STRATEŠKEM NAČRTU 2015–2020

Splošna bolnišnica Ptuj je bila prva priključena ustanova po usmeritvah novega načrta, in sicer v letu 2015. Leta 2016 se je program v skladu s časovnico načrta razširil na pet OE ZZZS, in sicer v OE Kranj, Koper, Nova Gorica, Novo mesto in Krško z odprtjem štirih presejalnih centrov, ki so izpolnili vse zahteve za vključitev v program DORA. Naslednje leto je sledila vključitev še treh preostalih OE ZZZS, Murska Sobota, Celje in Ravne na Koroškem (tabela 1). S tem smo vsem ustreznim ženskam v Sloveniji med 50. in 69. letom zagotovili pravico do vključitve v program DORA. Širitev po strateškem načrtu je bila dokončno zaključena v začetku leta 2018 z odprtjem treh dodatnih presejalnih enot, in sicer v OE Kranj, OE Celje in OE Krško; presejalna mobilna enota OIL na Jesenicah, presejalni center v ZD Celje in mamograf v SB Brežice (tabela 1).

Konec leta 2018 je začel delovati PDC programa DORA v UKC MB, kamor so na nadaljnje preiskave in zdravljenje napotene ženske iz severovzhodne Slovenije.

#### 3.2 REZULTATI PROGRAMA DORA V PRVIH DESETIH LETIH

S postopnim vzpostavljanjem programa DORA se je geografska pokritost države od aprila 2008 do konca leta 2017 povečala s 14 % na 100 %. V program smo od aprila 2008 do aprila 2018

Tabela 1: Postopno vključevanje presejalnih enot v program DORA v letih 2008–2018

LETO VKLJUČITVE V PROGRAM DORA	STACIONARNI PRESEJALNI CENTRI PROGRAMA DORA
2008	Onkološki inštitut Ljubljana
2013	Univerzitetni klinični center Maribor
2014	Zdravstveni dom Ljubljana
	Zdravstveni dom Maribor
2015	Splošna bolnišnica Ptuj
2016	Bolnišnica za ginekologijo in porodništvo Kranj
	Splošna bolnišnica Izola
	Splošna bolnišnica Nova Gorica
	Zdravstveni dom Novo mesto
2017	Splošna bolnišnica Murska Sobota
	Splošna bolnišnica Slovenj Gradec
	Splošna bolnišnica Celje
2018	Zdravstveni dom Celje
	<b>DISLOCIRANE PRESEJALNE ENOTE PROGRAMA DORA</b>
2013	Splošna bolnišnica Trbovlje
2015	Zdravstveni dom Domžale
2018	Splošna bolnišnica Brežice
	<b>MOBILNE PRESEJALNE ENOTE PROGRAMA DORA</b>
2010	mobilna enota 1
2010	mobilna enota 2
2018	mobilna enota 3
	<b>PRESEJALNO-DIAGNOSTIČNA CENTRA PROGRAMA DORA</b>
2008	Onkološki inštitut Ljubljana
2018	Univerzitetni klinični center Maribor

povabili 231.600 žensk, nekatere večkrat za več presejalnih krogov, tako da smo poslali 394.122 vabil. Slikanja se je udeležilo 170.000 žensk, nekatere večkrat v več presejalnih krogih. Za ženske, ki so bile slikane med prvimi aprila 2008, se je namreč aprila 2018 začel že šesti presejalni krog. V desetih letih smo opravili 312.262 presejalnih mamografij, raka dojke smo odkrili pri 2.004 ženskah. Polovica odkritih rakov v programu DORA je diagnosticirana v stadiju I (rak, manjši od 2 cm, negativne bezgavke), petina jih je neinvazivnih. Rezultate presejalnega testa in obravnave glede na 1.000 v programu slikanih žensk prikazuje okvir 2. V desetih letih je bila povprečna udeležba vabljenih žensk v programu 73-odstotna (15). Občutljivost programa znaša 82 % (število intervalnih rakov je bilo 228), specifičnost pa 96 %.

### 3.3 PROGRAM DORA V LETU 2018

V letu 2018 je program DORA dosegel več pomembnih mejnikov.

(I) Na presejalno mamografijo smo povabili ženske iz prav vseh slovenskih občin.

(II) Slikanih je bilo največ žensk v 10 letih (90.171), udeležba povabljenih je bila 74-odstotna. Okoli 2.600 žensk je bilo napotenih na dodatne obravnave, pri 544 ženskah je bil odkrit rak dojke. Program je deloval v 10 območnih enotah ZZZS v 16 javnih zdravstvenih zavodih na 21 digitalnih mamografij. Mamografije je opravljalo 96 radioloških inženirjev po vsej Sloveniji, odčitavalo pa jih je 17 radiologov, od teh so 4 odgovorni radiologi (tabela 2) (16, 17).

(III) Program je praznoval 10. obletnico in jo praznoval s slavnostno akademijo, ki so se je udeležili visoki tuji gostje, ki so sodelovali pri vzpostavljanju programa (16).

(IV) Konec leta 2018 je v mariborskem UKC začel delovati drugi PDC programa (16, 17).

(V) Leta 2018 je program poleg zaključka širitve po strateškem načrtu (zagon zadnjih treh presejalnih enot) dosegel tudi dva dosežka, ki ga z uradnimi predpisi umeščata na zemljevid zdravstvene politike. Oba sta zabeležena kot cilja presejalnih programov za raka v Državnem programu za obvladovanje raka 2017–2021 (18). V Uradnem listu RS je bil 4. 5. 2018 objavljen Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B), ki se je začel uporabljati 1. 1. 2019. Med zbirke je bil uvrščen tudi Register DORA (9). Za upravljanje zbirke osebnih podatkov je program DORA od leta 2008 deloval v skladu z odločbo informacijskega pooblaščenca. Vzpostavitev zbirke podatkov programa DORA v ZZPPZ-B je pomenila zakonsko podlago za upravljavsko infrastrukturo programa, nabor in spremljanje ciljne populacije, zbiranje ter hranjenje podatkov ter vrednotenje uspešnosti programa (okvir

1). Upravljalca zbirke osebnih podatkov je OIL (9).

(VI) Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka je bil 24. 8. 2018 objavljen v Uradnem listu RS. Določa namen, organizacijo in delovanje treh presejalnih programov za raka v Sloveniji (11). Sodelavci programa smo v skladu s presejalnim pravilnikom pripravili Programske smernice s standardnimi postopki dela, ki so bile leta 2019 potrjene na usmerjevalnem odboru presejalnih programov in januarja 2020 na strokovnem svetu OIL (8).

## 4. RAZPRAVA

Slovenski državni presejalni program za raka dojke DORA po desetih letih v ciljni populaciji žensk žanje zaupanje. Za vabljenje ženske organizirano presejanje pomeni odmik od ustaljene prakse, kjer so v oportunističnem sistemu pri preventivni mamografiji srečale zdravnika in bile deležne kliničnega pregleda dojke. V programu žensko obravnava zdravnik le v primeru dodatne diagnostike, takih pa je manj kot 5 %.

Svet Evropske unije je državam pri vzpostavljanju presejalnega programa priporočal populacijski in organiziran pristop z zagotavljanjem kakovosti na vseh ravneh presejanja. Glavna prednost takega organiziranega programa pred neorganiziranim je večja zaščita pred možnimi slabostmi presejanja. Ker je presejalni program proces, ne le presejalna preiskava, je učinkovitost programa odvisna od kakovosti vsakega koraka v tem procesu. Smernice EU in Drugo poročilo Evropske unije o presejanih programih za raka v Evropi poudarjata predpogoje za učinkovit presejalni program (5, 19): (i) z zakonom (predpisom) določena politika presejanja, ki določa ciljno populacijo, presejalni test in presejalni interval, (ii) javno financiranje presejanja, (iii) določen načrt za vabljenje ustrezne populacije, (iv) oblikovanje upravljalvske skupine, zadolžene za implementacijo programa, (v) vzpostavljen sistem za zagotavljanje kakovosti. Ugotavljamo, da slovenski program za raka dojke izpolnjuje vse naštetne predpogoje.

Vzpostavitev programa na državni ravni je potekala počasneje zaradi spremembe prvotnega načrta programa, saj je širitev postala organizacijsko bolj kompleksna. Vključitev že obstoječih ustanov je namreč zanje pomenila prilagoditev infrastrukture in osebja zahtevam programa DORA.

### 4.1 POSEBNI POUČENI V PROGRAMU DORA

Presejanje kot zdravstvena storitev se razlikuje od obravnave simptomatskih posameznikov in v presejanje vključena populacija ljudi se razlikuje od bolnikov, ki sami iščejo zdravniško pomoč. Pri presejanju zdravstveni sistem išče morebitne bolnike, saj vabimo navidezno zdrave ljudi in jih zmotimo v njihovem

Okvir 2: Rezultati mamografij in nadaljnje obravnave glede na 1.000 žensk v programu DORA (16)

#### Med 1.000 ženskami, ki opravijo presejalno mamografijo v programu DORA, jih bo:

- 110 obravnavanih na konsenz konferencah (brez njihove vednosti oziroma navzočnosti),
- 970 imelo normalen rezultat mamografije,
- 30 imelo odkrite nejasne spremembe na mamografskih slikah in bodo opravile dodatno diagnostiko:
  - 11 od teh jih bo imelo biopsijo dojke,
  - 6 jih bo imelo postavljeno diagnozo raka dojke po biopsiji.

Tabela 2: Glavne značilnosti in novosti v organiziranem presejalnem programu DORA v letu 2018

POPULACIJA (SURS 2018H1)		NOVOSTI IN PREDNOSTI
število žensk v Sloveniji	1.041.415	Osebo vabilo z vnaprej določenim terminom
število žensk v ciljni populaciji	291.419	Brez kliničnega pregleda dojk
število ustreznih žensk	282.347	Neodvisno dvojno odčitavanje mamogramov
število letno povabljenih žensk	okoli 140.000	Komunikacijske veščine
število letno slikanih žensk*	okoli 105.000	Veliko število odčitavanj
NAČIN PRESEJANJA		
ciljna populacija	ženske, 50 - 69 let	Predpisano minimalno število mamografij (za rad. inženirje) in odčitavanj (za radiologe)
presejalni test	mamografija (digitalna, full field)	Multidisciplinarni sestanki
presejalni interval	2 leti	Konsenz konferenca
način vabljenja	vabilo z določenim terminom	Nadaljnja obravnava je del programa
INFRASTRUKTURA, OSEBJE (število)		Centralizirana nadaljnja obravnava
nosilec presejalnega programa	1	Brez citologije
presejalni in diagnostični center	2	Ločena obravnava zdravih in simptomatskih žensk
mamografi	21	Dvojno odčitavanje v patologiji
stacionarne presejalne enote	16	Hitri rezultati presejanja in diagnostike
mobilne presejalne enote	3	Dodatno usposabljanje osebja
radiologi odčitovalci	17	Standardi kakovosti po Evropskih smernicah**
odgovorni radiologi	4	Dnevno preverjanje tehnične kakovosti mamografov
radiološki inženirji	96	Nadzor kakovosti dela zaposlenih
ostalo osebje v presejalni upravljavski enoti: medicinske sestre, administratorke, patologi, kirurgi, IT, specialist JZ, PR, projektni vodja, medicinski fizik	25	Predpisana politika presejanja Centralizirano upravljanje Programske smernice s SOP Register presejalnega programa Centraliziran informacijski sistem in monitoring
OBSEG PROGRAMA V DRŽAVI		Povezave z drugimi registri (raka, prebivalcev)
pokritost države s programom	100%	Merjenje kazalnikov kakovosti programa
število opravljenih mamografij	90.171	Spremljanje intervalnih rakov
udeležba	74%	Plačilo po opravljenem primeru

Op.: \* Če je udeležba povabljenih žensk 75-odstotna. \*\* European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis.

SURS 2018H1 – število prebivalcev v Statističnem uradu Republike Slovenije na dan 1. 1. 2018, IT – specialist informatike, PR – svetovalec za odnose z javnostmi, JZ – javno zdravje, SOP – standardni operativni postopki.

vsakdanjem življenju. Nekatere postopke presejanja in dodatne diagnostike, odnos osebja do vključenih ljudi, načine sporočanja rezultatov presejalnih testov in dodatno diagnostiko je treba prilagoditi tako, da so udeležencem čim bolj prijazni in neobremenjujoči, rezultati presejanja in obravnava morajo biti hitri. Odnos osebja do udeležencev in približanje storitve populaciji je odločilnega pomena za udeležbo v presejanju in uspeh programa na populacijski ravni (20).

Program DORA je namenjen zgodnjemu odkrivanju raka dojk pri (navidežno) zdravih ženskah med 50. in 69. letom. Ženske, ki imajo vidne ali tipne spremembe dojk, za program DORA niso ustrezne in jih opredeljeni zdravniki še naprej napotujejo v centre/ambulante za bolezni dojk. Klinični pregled dojk ni del presejalnega slikanja v programu, ženske z aktualnimi težavami z dojkami pa potrebujejo drugačno obravnavo kot v programu DORA – z drugačnimi metodami in pogostejšim sledenjem. Zato

poleg organizirane presejalne mamografije še vedno potekajo pregledi dojk, na katere ženske lahko po svoji strokovni presoji napotita ginekolog ali osebni zdravnik. Vsem udeleženkam presejalnega programa DORA tudi svetujemo, da si v obdobju med dvema presejalnima mamografijama same redno mesečno pregledujejo dojke in ob novonastali spremembi na dojkah takoj obišejo osebne zdravnika ali ginekologa. Za rakom dojk namreč lahko zbolijo tudi med dvema mamografskima slikanema, govorimo o intervalnem raku.

Leta 2018 so bile posodobljene Smernice za diagnostiko in zdravljenje raka dojk. Nove smernice v sklopu zgodnjega odkrivanja raka dojk pri zmerno ogroženih asimptomatskih ženskah zdaj vključujejo tudi program DORA, prejšnje so ga le za splošno populacijo (21). Ženske po 50. letu, ki so bolj ogrožene, da zbolijo za rakom dojk zaradi družinske obremenitve ali reproduktivnih dejavnikov (zmerna ogroženost), spremljamo vsako leto, in sicer

s programom DORA vsaki dve leti, vmes pa opravijo klinični pregled in mamografijo v območnem centru za bolezni dojk (22). Kategorija ogroženosti (populacijska, zmerna in visoka) se določi s pomočjo matematičnih modelov za izračun ogroženosti. Priporočljiv program za izračun ogroženosti je S-IBIS (22, 23).

Žensk po prebolelem invazivnem ali neinvazivnem raku dojk v skladu s smernicami v program DORA ne vabimo, saj potrebujejo drugačen nadaljnji nadzor po končanem zdravljenju. Podatek o raku dojk programu omogoča povezava z RRRS. Po končanem zdravljenju zdravniki ženske spremljajo vsako leto z mamografijo v ustanovah, v katerih so bile zdravljene, oziroma v centrih za bolezni dojk (22).

## 4.2 NAČRTI PROGRAMA DORA V PRIHODNOSTI

Izzivi programa v prihodnosti so ambiciozni. Med kratkoročnimi cilji želimo program DORA še bolj približati ženskam, da bo postal bolj dostopen in s tem še bolj prijazen ženskam tako, da bodo vabljeni v njim najbližjo presejalno enoto ne glede na regionalne meje ZZZS. Prizadevamo si doseči čim večjo udeležbo ciljne populacije žensk v programu v vsaki OE ZZZS, celo nad 75 %. Velik cilj je graditi prizadevno ekipo sodelavcev, zaradi katerih je program prijazen in učinkovit. Še naprej bo program zagotavljal visoko kakovost in strokovnost izvajanja zdravstvenih storitev ter si za to prizadeval s stalnim izobraževanjem in preverjanjem kakovosti dela v vseh korakih presejanja. Na kratko to pomeni, da se bo program izvajal v skladu z zahtevnimi strokovnimi smernicami kakovosti EU tudi v prihodnje. Le tako bo ostal vzdržan in se bo lahko prilagodil morebitnim spremembam smernic EU za presejanje raka dojk, kot je širitev ciljne starostne skupine na 45 do 74 let.

Nekatere druge preventivne programe bi lahko delno vključili v infrastrukturo programa DORA, denimo spremljanje žensk z velikim tveganjem za raka dojk ali žensk po prebolelem raku dojk, saj bi bile tako deležne vrhunskih storitev mamografije. Ravno zaradi te zagotovitve primerne kakovosti bi se v prihodnje lahko vse preventivne mamografije tudi pri mlajših bolj ogroženih ženskah, ki niso ciljna skupina, opravljale v programu DORA. Vsi našti izzivi vključujejo širše konstruktivne dogovore z vsemi deležniki, ki zagotavljajo presejalni program.

Poleg omenjenega je pred programom DORA v prihodnosti morda tudi izziv spremembe presejalne politike, in sicer presejanje žensk glede na njihovo individualno tveganje za nastanek raka dojk, če se bo prednost in učinkovitost takega izbora pokazala v izsledkih raziskav in če bo to priporočila iniciativa za raka Evropske komisije (24).

Dolgoročni cilj organiziranega presejanja je zniževanje umrljivosti zaradi raka dojk pri ženskah med 50. in 69. letom. Vpliv presejanja kot učinek javnozdravstvenega ukrepa na populaciji lahko merimo več let po zaključeni implementaciji, ko je vsa ustreznost populacija žensk več presejalnih krogov vključena v presejanje.

## 5. ZAKLJUČEK

Slovenski presejalni program za raka dojk že od vsega začetka sledi usmeritvam smernic EU, kar je temeljnega pomena za stalnost in učinkovitost programa. Po desetih letih postopne implementacije so bile v program vključene vse slovenske regije in tako so dobile vse slovenske ustrezne ženske pravico do sodelovanja v organiziranem presejanju. Čeprav je prizadevanje za vzpostavitev kakovostnih in enakih storitev presejanja na državni ravni podaljšalo čas implementacije programa, rezultati programa izkazujejo, da je bilo to smiselno. Tudi druge evropske države so za to potrebovale okoli 10 let.

V slovenskem zdravstvenem sistemu je program DORA prepoznan po vrhunskih zdravstvenih storitvah, ki jih izkazuje s transparentnimi in jasno merljivimi učinki s pomočjo enotne informacijske tehnologije. Posebna pridobitev organiziranega presejalnega programa pa je tudi, da se novosti in večja kakovost zdravstvenih storitev iz njega prelivajo na storitve zunaj organiziranega programa, v diagnostični sistem.

## LITERATURA

1. Council of the European Union. European Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). OJ L 327, pp.34–38 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 10.3.2020 s spletne strani: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32003H0878>.
2. European Parliament, Committee on Women's Rights and Equal Opportunities, JOENS, 2002. European Parliament Resolution on Breast Cancer in the European Union (2002/2279(INI)).
3. Breast cancer screening, 2002. IARC Handbooks on Cancer Prevention. Volume 7. pp.179–81.
4. Breast Cancer Screening, 2016. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 15.
5. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. 4th ed. Luxembourg: European Commission, 2006.
6. Krajc M. Državni presejalni program za raka dojk – Dora: specialistična naloga. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
7. Strateški načrt programa DORA 2015-2020. Strokovni svet programa DORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2015.
8. Programske smernice programa DORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2019.
9. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B), 2018. Uradni list Republike Slovenije št. 65/00, 47/15, 31/18.
10. Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (ZZVZZ), 2017. Uradni list Republike Slovenije št. 72/06, 114/06, 91/07, 76/08, 62/10, 87/11, 40/12, 21/13, 91/13, 99/13, 99/13, 111/13, 95/14, 47/15, 61/17, 64/17. 23. člen.
11. Pravilnik za izvajanje organiziranih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka, 2018. Uradni list Republike Slovenije št. 57/18.
12. Uredba (EU) 2016/679 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 27. aprila 2016 o varstvu posameznikov pri obdelavi osebnih podatkov in o prostem pretoku takih podatkov ter o razveljavitvi Direktive 95/46/ES (Splošna uredba o varstvu podatkov).
13. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, et al. ACR BI-RADS® Mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston VA, American College of Radiology; 2013.
14. Kadivec M, Hertl K, Krajc M, Jarm K, Zdešar U. Državni program DORA. V: Takač I, Geršak K, urednika. Ginekologija in perinatologija. Maribor: Medicinska fakulteta, 2016; 145-55.

15. Kadivec M, Kurir M, Hertl K, Jarm K, Mate K, Škrbec V, et al. Letno poročilo o Državnem presejalnem programu za raka dojk DORA v letu 2017 ter plan za leto 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2018.
16. Jarm K, Šval C, Krajc M, Kurir M, Kadivec M, Hertl K, et al. Program DORA v letu 2018. V: Zbornik predavanj, 8. izobraževalni dan programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2018: 28–34 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 1.11.2019 s spletne strani: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/izobrazevanja/8-zorin-dan/zbornik/>.
17. Kadivec M, Jarm K, Mate K, Škrbec V, Duratović Konjević A, Šval C, et al. Letno poročilo 2018 o Državnem presejalnem programu za raka dojk DORA in plan za leto 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2019.
18. Državni program obvladovanja raka 2017–2021. Republika Slovenija: Ministrstvo za zdravje, 2017.
19. Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Basu P, Segnan N, et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 12.1.2020 s spletne strani: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major\\_chronic\\_diseases/docs/2017\\_cancerscreening\\_2ndreportimplementation\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf).
20. Jarm K, Ivanuš U, Krajc M, Primic-Žakelj M. Državna presejalna programa za raka materničnega vratu in dojke. V: Grmek-Košnik I, Hvalič Touzery S, Skela-Savič B, uredniki. Kronične bolezni sodobne družbe : od zgodnjega odkrivanja do paliativne oskrbe : zbornik prispevkov z recenzijo. Jesenice: Fakulteta za zdravstvo, 2014: 99-106.
21. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2014.
22. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2018.
23. IBIS projekt. Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti z rakom dojk v slovenski populaciji [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 12.11.2019 s spletne strani: <http://www.sicris.si/public/jqm/prj>.
24. European Commission Initiative on Breast Cancer [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 12.3.2020 s spletne strani: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/organisation-of-screening-programme>.

© 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/>

# Lonsurf®

trifluridin/tipiracil

Več časa za trenutke, ki štejejo



## Kolorektalni rak

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 vključujejo 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

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.

Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf®. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.



### Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. **SESTAVA\***: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE\***: Kolorektalni rak – zdravilo Lonsurf je indicirano 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 vključujejo 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 – 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. **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. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (20 mg/m<sup>2</sup>/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmerjanje, izračunano glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek (oz. 15 mg/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. **KONTRAINDIKACIJE\***: Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOMBUJENA IN PREVIDNOSTNI UKREPI\***: **Supresija kostnega mozga**: Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne sme začeti, če je absolutno število nevtrofilcev < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, če je število trombocitov < 75 x 10<sup>9</sup>/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvedbi je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. **Toksičnost za prebavila**: Potrebna je uporaba antiemetikov, antiaroidikov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerke. **Ledvična okvara**: Zdravilo Lonsurf ni primerno za uporabo pri bolnikih s končno stopnjo ledvične okvare. Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. **Jetrna okvara**: Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočljiva. **Proteinurija**: Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. **Pomožne snovi**: Zdravilo vsebuje laktozo. **INTERAKCIJE\***: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudinom), hormonskimi kontraceptivi. **PLODNOST\*, NOSEČNOST IN DOJENJE\***: Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA\***: Ženske in moški morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOZNE IN UPRAVLJANJA STROJEV\***: Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI\***: **Zela pogosti**: nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost. **Pogosti**: okužba spodnjih dihal, febrilna nevtropenija, limfopenija, hipalbuminemija, dispepsija, periferna nevtropija, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, boleznin ustne votline, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrodisezesteije, izpuščaji, alopecija, pruritus, suha koža, parestezija, pekoč občutek, letargija, omotica, glavobol, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, diplopija, katarakta, suho oko, vrtoglavica, neugodje v ušesu, angina pectoris, aritmija, palpitacije, embolija, hipertenzija, hipotenzija, vročinski oblivi, pljučna embolija, plevralni izlivi, izcedek iz nosu, distonija, 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, dispesija, 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, žulj, boleznin nohtov, otekanje sklepov, artralgijska bolečina v kosteh, mialgijska bolečina, 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, kseroze, nelagodje, zvišanje kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktivirane parcilne trombolitinskega časa (APTC), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšana hematokrit. **Post-marketingiške izkušnje**: intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE\***: Neželeni učinki, 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, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavljata antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiraciljev klorid. Po prizvemu 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, tipiraciljev 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**: april 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.

# Ocena kadrovskih potreb za izvajanje zdravljenja raka v Republiki Sloveniji

Estimation of requirements of human resources for cancer treatment in the Republic of Slovenia

Lokar Katarina<sup>1</sup>, Bernot Marjana, Ebert Moltara Maja, Marc Malovrh Mateja<sup>2</sup>, Pribaković Brinovec Radivoje<sup>3</sup>, Skela Savič Brigita<sup>4</sup>, Zadnik Vesna<sup>1</sup>, Žagar Tina<sup>1</sup>, Zakotnik Branko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

<sup>3</sup>Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup>Fakulteta za zdravstvo Angele Boškin, Spodnji Plavž 3, 4270 Jesenice

Korespondenca: prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med.

E-mail: bzakotnik@onko-i.si

Poslano / Received: 3.10.2020

Sprejeto / Accepted: 18.10.2020

doi:10.25670/oi2020-009on

## IZVLEČEK

Epidemiološki kazalniki kažejo, da je rak v Sloveniji veliko javnozdravstveno breme. Med vzroki smrti je na prvem mestu pri moških in na drugem mestu pri ženskah. Za zagotavljanje primerne zdravstvene obravnave bolnikov z rakom v prihodnje je nujna ustrezna kadrovska zasedba, saj zadostni in primerno usposobljeno osebje pomeni osnovo za celostno izvajanje zdravstvene obravnave bolnikov z rakom v Sloveniji. V okviru Ciljnega raziskovalnega projekta Analiza stanja in ocena kadrovskih potreb za izvajanje zdravljenja raka v Republiki Sloveniji je bil razvit fleksibilen napovedovalni model za načrtovanje potrebnega zdravstvenega osebja za zdravljenje raka in paliativno oskrbo bolnikov z rakom. Izdelana je bila ocena kadrovskih potreb za kratkoročno obdobje do leta 2021 ter dolgoročno obdobje do leta 2030. V rezultatih so prikazane ocene kadrovskih potreb na podlagi podatkov o številu novih

primerov raka za vse rake skupaj in za pogoste rake, to je raka debelega črevesa in danke, raka pljuč, raka dojke, raka prostate ter skupaj za druge rake. Kadrovske ocene za izvajanje zdravljenja raka so bile izračunane za vsako navedeno lokacijo raka glede na vrsto zdravljenja ter po poklicnih skupinah v zdravstvu. Kadrovske potrebe za paliativno oskrbo so bile izdelane na podlagi podatkov o umrljivosti za vse rake skupaj po ravneh paliativne oskrbe. Predstavljena metodologija omogoča različnim deležnikom v kratkoročnem petletnem obdobju hitre izračune letnih kadrovskih potreb le na podlagi podatkov o incidenci in umrljivosti, na daljša obdobja in pri večjih spremembah v zdravstvenem sistemu pa omogoča poglobljeno analizo kadrovskih potreb ter preizkušanje različnih scenarijev.

**Ključne besede:** načrtovanje zdravstvenega osebja, zdravljenje raka, paliativna oskrba, incidenca, umrljivost, napovedovanje

**ABSTRACT**

According to epidemiological indicators, cancer is a major public health burden in Slovenia, as it is the leading cause of death among men and number two among women. Adequate staffing is necessary to ensure adequate care for cancer patients in the future, as sufficient and suitably qualified human resources represent the basis for the comprehensive implementation of oncology care in Slovenia. Within the target research project - Analysis and estimation of requirements of human resources for cancer treatment in Slovenia, a flexible forecasting model was developed for planning the required healthcare staff for cancer treatment and palliative care of cancer patients. An estimate of staffing needs was made for the short term until 2021 and the long term until 2030. The results show staffing estimates based on data on the number of new cancer cases for all cancers combined and for common cancers, i.e. colorectal cancer,

lung cancer, breast cancer, prostate cancer and together for other cancers. Staffing estimates for the implementation of cancer treatment were calculated for each listed cancer location according to the type of treatment and by healthcare workers. Staffing needs for palliative care were based on mortality data for all cancers together by palliative care levels. The presented methodology enables various stakeholders in the short-term 5-year period to quickly calculate annual staffing needs only on the basis of incidence and mortality data, and for longer periods and in case of major changes in the health system allows in-depth analysis of staffing needs and testing of different scenarios.

**Keywords:** healthcare staff planning, cancer treatment, palliative care, incidence, mortality, predictions

**UVOD**

Epidemiološki kazalniki kažejo, da je rak v Sloveniji veliko javnozdravstveno breme, saj je med vzroki smrti na prvem mestu pri moških in na drugem mestu pri ženskah (1, 2). Tudi globalni kazalniki kažejo, da je rak epidemija sodobnega časa.

Zmanjševanje bremena raka na sistematičen in dolgoročen način je mogoče le s celovitim obvladovanjem raka v Sloveniji. S tem namenom je leta 2010 nastal Državni program obvladovanja raka (DPOR) z zastavljenimi cilji do leta 2015. Za obdobje do leta 2021 je slovenska vlada aprila 2017 potrdila nov DPOR 2017-2021 (1, 3).

Celostno obvladovanje raka je eden najzahtevnejših segmentov v celotnem zdravstvu tako v tujini kot v Sloveniji. Zaradi obsega ukrepov in velikega števila akterjev je celostno obvladovanje raka pomembno, zlasti ker vključuje upravljanje in načrtovanje vseh potrebnih sredstev v zdravstvu za obvladovanje raka, vključno s kadri, ter koordinirane, nacionalno vodene in trajnostno financirane zdravstvene storitve za področje raka, vključno s preventivo, diagnostiko, zdravljenjem, rehabilitacijo in paliativno oskrbo.

Diagnostika in zdravljenje raka sta kompleksna procesa, ki zahtevata sodelovanje številnih zdravstvenih dejavnosti. Zdravljenje bolnikov v multidisciplinarnih centrih za zdravljenje raka, ki obravnavajo dovolj veliko število bolnikov z določeno vrsto raka, je ena ključnih zahtev kakovostne obravnave bolnikov v onkologiji. Sodobno zdravljenje raka zahteva v onkologijo usmerjene specialiste kirurgije, radioterapije in interniste onkologe, ki zagotavljajo multidisciplinarnost. V ta multidisciplinarni proces so vključene tudi psihoonkologija, farmacija, dietetika, rehabilitacija in zdravstvena nega. Državni program obvladovanja raka v obdobju 2017-2021 si prizadeva doseči šest horizontalnih ciljev za področje diagnostike in zdravljenja kot eno prednostnih nalog celotnega programa in eden ključnih ciljev je vzpostaviti mrežo delujočih onkoloških centrov sistemskega zdravljenja/kirurškega zdravljenja/radioterapije (1).

Za uspešno zdravljenje bolnikov z rakom je najpomembnejše prvo zdravljenje. Tega mora načrtovati multidisciplinarni tim. Približno 40 % bolnikov z rakom potrebuje tudi paliativno oskrbo, ki se vključuje v zdravstveno obravnavo že v času zdravljenja raka (1). V Sloveniji smo v okviru Ciljnega raziskovalnega projekta Analiza stanja in ocena kadrovskih potreb za izvajanje zdravljenja raka v Republiki Sloveniji (4) razvili fleksibilen napovedovalni model za načrtovanje potrebnega zdravstvenega osebja za zdravljenje raka in paliativno oskrbo bolnikov z rakom ter na podlagi modela pripravili projekcijo zahtevanega zdravstvenega osebja za kratkoročno obdobje do leta 2021 ter dolgoročno obdobje do leta 2030.

**METODE DELA**

Osnovni vir podatkov o incidenci raka je bila podatkovna baza Registra raka Republike Slovenije (RRRS). Pripravili smo podatke o številu novih primerov raka (incidenci), ugotovljenih v letu 2016, za vse rake skupaj in za pogoste rake po izbranih skupinah: vsi raki (C00–C96), rak debelega črevesa in danke (C18–C20), rak pljuč (C33–C34), rak dojke (C50), rak prostate (C61), preostali raki (vsi raki razen C18–C20, C33–C34, C50, C61). Kadrovske potrebe za izvajanje zdravljenja raka smo ocenili za vsako navedeno lokacijo raka glede na vrsto zdravljenja ter po poklicnih skupinah v zdravstvu. Za področje radioterapije smo naredili izračune za polni delovni čas. Na področju zdravstvene nege je več različnih profilov znanj in usposobljenosti kadra. Potrebe po medicinskih sestrah smo izračunali skupaj in nismo določali razmerja med različnimi profili kadra zdravstvene nege (zdravstveni tehnik, diplomirana medicinska sestra, medicinska sestra s specialnimi znanji, s specializacijo, z naprednimi znanji). V času izvajanja projekta (4) smo imeli na voljo incidenčne podatke za leto 2016, zato smo tudi druge podatke uporabljali za leto 2016, če ti niso bili na voljo, pa za leto 2017. Izračuni potreb bolnikov po posameznih vrstah zdravljenja ne temeljijo na podatkih RRRS o izvedenih prvih zdravljenjih v letu 2016, ampak na ocenah potreb in optimalne izraba posamezne vrste zdravljenja iz strokovne literature (5, 6, 7).

**Določitev izhodiščnega ekvivalenta polne zaposlitve**

Po podatkih SURS je bilo v Sloveniji v zdravstveni dejavnosti v letu 2016 plačanih ur 2088, od tega je približno 80 % opravljenih ur (1680 ur), preostalo so bili plačani odmori in odsotnosti (8). Pri 40-urnem tedenskem delovniku to znese v Sloveniji 42 tednov učinkovitega dela na leto. Učinkovni delovni čas se nanaša na čas, v katerem je delavec na razpolago delodajalcu in izpolnjuje delovne obveznosti iz pogodbe o zaposlitvi, kar vključuje tudi priprave na delo, organizacijske ovire, odpovedi pregledov in zdravljenj, izobraževanja na delovnem mestu in podobno. Zato smo pri izračunih to dodatno upoštevali (v deležu 25 % učinkovitega delovnega časa) v primerih, kjer to ni bilo že upoštevano v privzeti metodologiji iz literature. Za izračune smo kot 1 ekvivalent polne zaposlitve (FTE) uporabili opravljene ure (neto), v zadnjem koraku pa smo za končno število potrebnega kadra za zdravljenje raka število zaposlenih preračunali v bruto FTE s korekcijskim faktorjem 1,3, ki vključuje plačane odmori in odsotnosti (8). Delovne naloge zaposlenih, ki niso vezane neposredno na zdravljenje bolnikov, pri izračunih niso upoštevane. V primerih prevzetih metodologij iz literature smo tako vse FTE prilagodili slovenskemu sistemu.

### Kadrovski normativi za kirurško zdravljenje raka

Iz podatkov RRRS o incidenci raka za leto 2016 in ocen potreb po kirurškem zdravljenju glede na lokacijo raka (5) smo izračunali število bolnikov z operativnim zdravljenjem. Ministrstvo za zdravje (MZ) smo zaprosili za podatke o številu operacijskih posegov po slovenskih bolnišnicah (mali, srednji, veliki) in številu opravljenih ur za posamezno kategorijo posegov iz Kazalnikov spremljanja učinkovitosti virov – kadrovski viri za leto 2017 (9). Na podlagi podatkov RRRS o prvih operativnih zdravljenjih smo pripravili seznam operativnih posegov za zdravljenje raka, ki so bili izvedeni leta 2016. Razširjeni strokovni kolegij za onkologijo (RSK) smo zaprosili, da posegom iz seznama določi eno od časovnih kategorij, ki jih uporablja MZ: mali operativni poseg do 30 minut, mali operativni poseg do 60 minut, srednji operativni poseg (od 60 do 120 minut), veliki operativni poseg (nad 120 minut). Iz podatkov MZ o vseh operativnih posegih v slovenskih bolnišnicah smo na podlagi podatkov RRRS izračunali delež onkoloških operativnih posegov po velikosti in pripadajoče število ur. Za izhodišča izračuna potrebnega kadra za operativne posege smo uporabili kazalnike učinkovitosti MZ za operacijsko dejavnost (9), ki poleg časovnega normativa operacijskega posega opredeljuje tudi sestavo ekipe za posege, posebni tarifni del Kolektivne pogodbe za zdravnike in zobozdravnike (10), ki razvršča kirurge na podlagi posebnih pogojev dela (PPD), in Modro knjigo standardov in normativov zdravnikov in zobozdravnikov (11), ki določa za kirurgijo standarde dela. Število potrebnega kadra zunaj operacijske dvorane smo izračunali le za zdravstveno nego na pred- in pooperativnih hospitalnih oddelkih. Potrebe po kadru za zdravstveno nego smo izračunali po avstralskih kadrovskih standardih (12), ki temeljijo na znanstvenih podlagah in so uzakonjeni. Za izračun povprečne ležalne dobe za operativno zdravljenje raka smo uporabili podatke iz strokovnega poročila Onkološkega inštituta Ljubljana za leto 2016 (13). Za kirurge tega nismo dodatno izračunali, ker smo pri izračunu upoštevali 13 ur dela na teden v operacijski dvorani, tako da so preostale delovne ure namenjene delu na oddelkih, v ambulantah, konzilijih in podobno. Glede na incidenco posamezne vrste raka smo preračunali potrebno število kadra bruto za kirurško zdravljenje raka ter določili FTE (1 FTE = število novih bolnikov / zdravstvenega delavca).

### Kadrovski normativi za zdravljenje raka z obsevanjem

Iz podatkov RRRS o incidenci raka za leto 2016 in ocen optimalnega zdravljenja raka z obsevanjem glede na lokacijo raka (6) smo izračunali število bolnikov za zdravljenje z obsevanjem. Potrebe po kadru za radioterapevte, medicinske fizike, dozimetriste in radiološke inženirje smo izračunali na podlagi kadrovskih normativov oziroma standardov Mednarodne agencije za atomsko energijo (IAEA) za veliko akademsko bolnišnico v državi z visokim dohodkom (14). Podatke o ambulantnih pregledih, hospitalizacijah, načrtovanju in trajanju obsevanja smo okvirno določili s pomočjo strokovnega poročila Onkološkega inštituta Ljubljana za leto 2016 (13), učbenika Onkologija – učbenik za študente medicine (15), kadrovskih normativov za radioterapijo sprejetih na RSK (16) in na podlagi člankov (6, 16). Potrebe po kadru za zdravstveno nego smo izračunali po avstralskih kadrovskih standardih (12), ki temeljijo na znanstvenih podlagah in so uzakonjeni. Za izračun povprečne ležalne dobe za zdravljenje raka z obsevanjem smo uporabili podatke iz strokovnega poročila Onkološkega inštituta Ljubljana za leto 2016 (13). Glede na incidenco posamezne vrste raka smo preračunali potrebno število kadra bruto za zdravljenje raka z obsevanjem ter določili FTE (1 FTE = število novih bolnikov / zdravstvenega delavca).

### Kadrovski normativi za sistemsko zdravljenje raka

Iz podatkov RRRS o incidenci raka za leto 2016 in ocen optimalnega zdravljenja raka z zdravili glede na lokacijo raka (7) smo izračunali število bolnikov za zdravljenje raka z zdravili. Pri raku dojke in prostate smo delež zdravljenja z zdravili prilagodili zaradi upoštevanja manjkajočega hormonskega zdravljenja. Potrebe po kadru za interniste onkologe smo izračunali na podlagi kadrovskih normativov iz literature (7, 18, 19). Potrebe po kadru za zdravstveno nego smo za ambulantno kemoterapijo in dnevno bolnišnico izračunali po kanadskih kadrovskih normativih (18), za bolnišnično zdravstveno nego pa po avstralskih kadrovskih standardih (12), ki temeljijo na znanstvenih podlagah in so uzakonjeni. Podatke o številu obiskov na bolnika, ambulantnih obravnava in hospitalizacijah smo okvirno določili s pomočjo strokovnega poročila Onkološkega inštituta Ljubljana za leto 2016 (13), kadrovskih normativov za internistično onkologijo, potrjenih na RSK (20), in na podlagi člankov (18, 21). Potrebe po kadru za farmacevte in farmacevtske tehnike smo izračunali na podlagi osebno pridobljenih podatkov za bolnišnico na Dunaju (AKH Wien). Podatki iz AKH Wien so za 50.000 infuzijskih pripravkov na leto sledeči: 4 klinični farmacevti, 10 farmacevtskih tehnikov (priprava), ki so v komori 2 uri na dan (preostali čas dela druge stvari), 2 komori za pripravo, polni delovni čas od ponedeljka do petka, priprava od 8. do 16. ure. Pri kadrovskih standardih na podlagi podatkov iz AKH Wien so upoštevani tudi standardi kakovosti za področje onkološke farmacevtske dejavnosti (22). Podatke o številu obiskov na bolnika in številu pripravkov smo okvirno določili s pomočjo strokovnega poročila Onkološkega inštituta Ljubljana za leto 2016 (13). Glede na incidenco posamezne vrste raka smo preračunali potrebno število kadra bruto za zdravljenje raka z zdravili ter določili FTE (1 FTE = število novih bolnikov / zdravstvenega delavca).

### Kadrovski normativi za paliativno oskrbo

Iz podatkov Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) o umrljivosti za rakom v letu 2016 (23) in ocen potreb po paliativni oskrbi (24) smo izračunali število bolnikov s potrebo po specialistični paliativni oskrbi. Potrebe po kadru za paliativno oskrbo temeljijo na strokovnem mnenju in dokumentu Normativi paliativne oskrbe v obravnavi bolnikov z rakom (25) specialističnega tima za paliativno oskrbo, ki pa temelji na kanadskem modelu organizacije paliativne oskrbe in kadrovskih normativih (24) ter avstralskem modelu organizacije paliativne oskrbe in kadrovskih normativih (26). Izračuni za paliativno oskrbo niso narejeni ločeno po pogostih vrstah raka, ampak za vse vrste raka skupaj. Izračune za število hospitalizacij smo naredili na podlagi avstralskih podatkov (27), Zdravstvenega statističnega letopisa Slovenije 2016 (23) in strokovnega poročila Onkološkega inštituta Ljubljana za leto 2016 (13). Glede na incidenco posamezne vrste raka smo preračunali potrebno število kadra bruto za paliativno oskrbo ter določili FTE (1 FTE = število umrlih bolnikov / zdravstvenega delavca).

### Projekcije incidence in umrljivosti

Za predvidevanje potreb po onkološkem zdravljenju smo ocenili prihodnja gibanja bremena raka. Pripravili smo ocene in trende incidence od leta 2021 do 2030. Pri časovnih trendih smo ocenjevali delež letne spremembe incidence z regresijsko analizo Joinpoint, ki je izdelana na podlagi metodologije, ki so jo razvili Kim s sodelavci (28). Ocenjene trende smo vključili v napovedovalni model incidence raka. Napovedne vrednosti incidence so temeljile na opazovanih incidencah raka iz podatkovne baze RRRS za obdobje 1962–2016 na podatkih o velikosti in starostni strukturi prebivalstva, ki smo jih pridobili iz baze SURS SI-STAT (29), ter na projekcijah prebivalstva EUROPOP 2018 po starosti, spolu in letu za Slovenijo, ki jih je pripravil Eurostat (30). Za

modeliranje napovednih vrednosti incidence za leto 2021 in 2030 smo uporabili metodologijo NORDPRED (31), v kateri smo uporabili model starost-obdobje-kohorta (age-period-cohort model) s funkcijo »power link«, kot jo priporoča Moller s sodelavci (32). Predvidevanje potreb po paliativni oskrbi smo izračunali na enak način, le da so ocene in projekcije temeljile na podatkih o umrljivosti podatkovne baze NIJZ v obdobju 1987–2016 (33). Vsa modeliranja smo izvedli v programskem orodju R z uporabo urejevalnika RStudio.

## REZULTATI

Izračuni kadrov so bili narejeni na podlagi predhodno predstavljene metodologije. V tabeli 1 je prikazana ocena kadrovskih potreb za področje onkološke kirurgije za leto 2016, 2021 in 2030 po lokacijah raka.

Za raka debelega črevesa in danke je 1 FTE bruto za kirurga 60, za medicinsko sestro v anesteziji 365, za operacijsko medicinsko sestro 160 in za medicinsko sestro v hospitalu 105 novih bolnikov na leto. Za raka pljuč je 1 FTE bruto za kirurga 190, za medicinsko sestro v anesteziji 760, za operacijsko medicinsko sestro 505 in za medicinsko sestro v hospitalu 305 novih bolnikov na leto. Za raka dojke je 1 FTE bruto za kirurga 80, za medicinsko sestro v anesteziji 465, za operacijsko medicinsko sestro 200 in za medicinsko sestro v hospitalu 90 novih bolnikov na leto. Za raka prostate je 1 FTE bruto za kirurga 105, za medicinsko sestro v anesteziji 560, za operacijsko medicinsko sestro 340 in za medicinsko sestro v hospitalu 210 novih bolnikov na leto. Za vse druge rake je 1 FTE bruto za kirurga 95, za medicinsko sestro v anesteziji 640, za operacijsko medicinsko sestro 265 in za medicinske sestre v hospitalu 140 novih bolnikov na leto.

V tabeli 2 je prikazana ocena kadrovskih potreb za področje radioterapije za leto 2016, 2021 in 2030 po lokacijah raka.

Za raka debelega črevesa in danke je 1 FTE bruto za radioterapevta 490, za medicinskega fizika 490, za dozimetrista 1260, za radiološkega inženirja 210 in za medicinsko sestro v hospitalu 1.130 novih bolnikov na leto. Za raka pljuč je 1 FTE bruto za radioterapevta 190, za medicinskega fizika 170, za dozimetrista 305, za radiološkega inženirja 70 in za medicinsko sestro v hospitalu 215 novih bolnikov na leto. Za raka dojke je 1 FTE bruto za radioterapevta 175, za medicinskega fizika 155, za dozimetrista 280, za radiološkega inženirja 65 in za medicinsko sestro v hospitalu 2.220 novih bolnikov na leto. Za raka prostate je 1 FTE bruto za radioterapevta 240, za medicinskega fizika 240, za dozimetrista 420, za radiološkega inženirja 95 in za medicinsko sestro v hospitalu 2.680 novih bolnikov na leto. Za vse druge rake je 1 FTE bruto za radioterapevta 390, za medicinskega fizika 360, za dozimetrista 640, za radiološkega inženirja 140 in za medicinsko sestro v hospitalu 345 novih bolnikov na leto.

V tabeli 3 je prikazana ocena kadrovskih potreb za zdravljenje raka z zdravili za leto 2016, 2021 in 2030 po lokacijah raka.

Za raka debelega črevesa in danke je 1 FTE bruto za internista onkologa 160, za medicinsko sestro 120, za farmacevta 1065 in za farmacevtskega tehniko 425 novih bolnikov na leto. Za raka pljuč je 1 FTE bruto za internista onkologa 125, za medicinsko sestro 95, za farmacevta 505 in za farmacevtskega tehniko 340 novih bolnikov na leto. Za raka dojke je 1 FTE bruto za internista onkologa 140, za medicinsko sestro 105, za farmacevta 465 in za farmacevtskega tehniko 355 novih bolnikov na leto. Za raka prostate je 1 FTE bruto za internista onkologa 335, za medicinsko sestro 240, za farmacevta 2085 in za farmacevtskega tehniko 830 novih bolnikov

Tabela 1: Ocena kadrovskih potreb za operativno zdravljenje raka.

Kirurško zdravljenje raka	Število kadra (bruto)	Rak debelega črevesa in danke			Rak dojke			Rak pljuč		
	Leto	2016	2021	2030	2016	2021	2030	2016	2021	2030
	Incidenca	1468	1303	1209	1400	1490	1718	1521	1509	1744
	Delež operacij (%)	78	78	78	89	89	89	31	31	31
	Število bolnikov z operativnim zdravljenjem	1145	1016	943	1249	1326	1529	464	468	541
	Kirurgi (operator in asistenca)	24	22	20	18	19	21	8	8	9
	Operacijske medicinske sestre	9	8	8	7	7	9	3	3	3
	Medicinske sestre v anesteziji	4	4	3	3	3	4	2	2	2
	Medicinske sestre v hospitalu	14	12	12	16	17	19	5	5	6
	Število kadra (bruto)	Rak prostate			Ostali raki			Vsi raki		
Leto	2016	2021	2030	2016	2021	2030	2016	2021	2030	
Incidenca	1690	1798	2281	8993	9641	11542	15072	15725	18478	
Delež operacij (%)	39	39	39	58	58	58	58	58	58	
Število bolnikov z operativnim zdravljenjem	654	701	889	5247	5592	6694	8760	9103	10596	
Kirurgi (operator in asistenca)	16	17	22	95	101	121	159	166	195	
Operacijske medicinske sestre	5	5	7	34	36	44	56	58	68	
Medicinske sestre v anesteziji	3	3	4	14	15	18	25	26	31	
Medicinske sestre v hospitalu	8	9	11	64	69	82	108	112	132	

\* Vsi raki razen raka debelega črevesa in danke, raka dojke, raka pljuč in raka prostate

Opazovane vrednosti Napovedane vrednosti

Tabela 2: Ocena kadrovskih potreb za zdravljenje raka z obsevanjem

Zdravljenje raka z obsevanjem	Število kadra (bruto)	Rak debelega črevesa in danke			Rak dojke			Rak pljuč		
	Leto	2016	2021	2030	2016	2021	2030	2016	2021	2030
	Incidenca	1468	1303	1209	1400	1490	1718	1521	1509	1744
	Optimalna utilizacija RT (%)	25	25	25	87	87	87	77	77	77
	Število bolnikov z RT zdravljenjem	367	326	302	1218	1296	1495	1171	1162	1343
	Radioterapevti	3	3	2	8	9	10	8	8	9
	Fiziki*	3	3	2	9	10	11	9	9	10
	Dozimetristi*	1	1	1	5	5	6	5	5	6
	RTG inženirji*	7	6	6	22	23	26	22	22	25
	Medicinske sestre v hospitalu	1	1	1	1	1	1	7	7	8
Zdravljenje raka z obsevanjem	Število kadra (bruto)	Rak prostate			Ostali raki			Vsi raki		
	Leto	2016	2021	2030	2016	2021	2030	2016	2021	2030
	Incidenca	1690	1798	2281	8993	9641	11542	15072	15725	18478
	Optimalna utilizacija RT (%)	58	58	58	39	39	39	48	48	48
	Število bolnikov z RT zdravljenjem	980	1043	1323	3499	3721	4407	7235	7548	8870
	Radioterapevti*	7	8	10	23	25	30	49	52	61
	Fiziki*	7	8	10	25	27	32	52	54	64
	Dozimetristi*	4	4	5	14	15	18	30	31	37
	RTG inženirji*	18	19	24	64	69	82	137	143	168
	Medicinske sestre v hospitalu	1	1	1	26	28	33	36	37	44

\* Izračuni za polni delovni čas

■ Opazovane vrednosti ■ Napovedane vrednosti

\*\* Vsi raki razen raka debelega črevesa in danke, raka dojke, raka pljuč in raka prostate

na leto. Za vse druge rake je 1 FTE bruto za internista onkologa 185, za medicinsko sestro 140, za farmacevta 890 in za farmacevtskega tehnika 470 novih bolnikov na leto.

Izračuni za paliativno oskrbo so narejeni za vse rake skupaj za tri nivoje paliativne oskrbe: primarni nivo, sekundarni nivo brez enote za paliativno oskrbo (EPO) ter sekundarni nivo z EPO in terciarni nivo z akutnim paliativnim oddelkom (APO). Izračuni so predstavljeni v tabeli 4.

Za paliativno oskrbo je 1 FTE bruto za zdravnika specialista 60, za krožečega zdravnika 300, za koordinatorja paliativne oskrbe 120, za medicinsko sestro 25, za socialnega delavca 140, za psihologa 300, za fizioterapevta 625, za strokovnjaka za duhovno podporo 1.560, za strokovnjaka za prehransko podporo, farmacevta in psihiatra pa 2.080 umrlih bolnikov na leto.

## RAZPRAVA

Glede na to, da je količina in kakovost zdravstvene oskrbe neposredno odvisna od kakovosti in števila zaposlenega zdravstvenega osebja, je načrtovanje zdravstvenega osebja v javnem interesu ter kot tako tudi predmet političnih odločitev (34). Zato metode, izbrane za oceno zahtev po človeških virih, odražajo politične in ekonomske odločitve ter družbene vrednote, na katerih temelji sistem zdravstvenega varstva. Na primer, v zdravstvenem sistemu, ki se financira iz javnih sredstev in dostop do storitev temelji na potrebah, je epidemiologija glavna determinanta zahtev po zdravstvenem osebju (35).

Epidemiološki kazalniki kažejo, da je rak v Sloveniji veliko javnozdravstveno breme, saj je med vzroki smrti na prvem mestu pri moških in na drugem mestu pri ženskah. Tudi globalni kazalniki kažejo, da je rak epidemija sodobnega časa. Za rakom zbolijo okoli 15 tisoč Slovencev na leto. Med nami živi že več kot 100.000 ljudi, ki so kadarkoli zboleli zaradi ene od rakavih bolezni (prevalenca). Ker je pojavnost raka večja med starejšimi (samo tretjina zbolelih je ob diagnozi mlajša od 65 let), slovensko prebivalstvo pa se stara, je pričakovati, da bo breme te bolezni pri nas vse večje, tudi če ostane raven nevarnostnih dejavnikov enaka, kot je danes. (1, 2).

Zdravstvene obravnave bolnikov z rakom, katere sestavni del sta zdravljenje in paliativna oskrba, ni mogoče zagotavljati brez usposobljenega zdravstvenega osebja. Da bi dosegli najboljše rezultate za bolnike z rakom, potrebujemo multidisciplinarni tim usposobljenih in izkušenih strokovnjakov na področju onkologije (36). Na strani ponudbe zdravstvenega osebja se v onkologiji srečujemo s pomanjkanjem delovne sile, vključno z zdravniki, medicinskimi sestrami, farmacevti in drugimi zdravstvenimi delavci ter sodelavci. Glede na naraščajoče breme raka pa to postaja kritična točka. Ne srečujemo se le s primanjkljajem v številu, ampak tudi s primanjkljajem primerno izobraženih in usposobljenih zdravstvenih delavcev v onkologiji. Ta neuskkljenost med ponudbo in povpraševanjem lahko ogrozi skrb za bolnika, varnost in kakovost (37).

V zadnjih 20 letih so bile v Sloveniji na področju načrtovanja kadrov v zdravstvu izdelane analiza profesionalne demografije zdravnikov in zobozdravnikov (38), projekcija potreb po medicinskih sestrah (39) in projekcija zdravnikov in medicinskih sester

Tabela 3: Ocena kadrovskih potreb za zdravljenje raka z zdravili

Sistemske potrebe za zdravljenje raka	Število kadra (bruto)	Rak debelega črevesa in danke			Rak dojke			Rak pljuč		
	Leto	2016	2021	2030	2016	2021	2030	2016	2021	2030
	Incidenca	1468	1303	1209	1400	1490	1718	1521	1509	1744
	Optimalna utilizacija sistemske th. (%)	59	59	59	70	70	70	73	73	73
	Število bolnikov s sistemskim zdravljenjem	866	768	713	980	1043	1203	1110	1102	1273
	Internist onkolog	9	8	8	10	11	12	12	12	14
	Medicinske sestre	12	11	10	13	14	16	16	16	18
	Farmacevti	1	1	1	3	3	4	3	3	3
	Farmaceutski tehniki	3	3	3	4	4	5	4	4	5
	Število kadra (bruto)	Rak prostate			Ostali raki			Vsi raki		
Leto	2016	2021	2030	2016	2021	2030	2016	2021	2030	
Incidenca	1690	1798	2281	8993	9641	11542	15072	15725	18478	
Optimalna utilizacija sistemske th. (%)	30	30	30	53	53	53	55	55	55	
Število bolnikov s sistemskim zdravljenjem	507	539	684	4766	5110	6117	8290	8562	9990	
Internist onkolog	5	5	7	49	52	62	86	90	106	
Medicinske sestre	7	7	10	64	69	82	112	116	137	
Farmacevti	1	1	1	10	11	13	17	18	21	
Farmaceutski tehniki	2	2	3	19	21	25	33	35	41	

\* Vsi raki razen raka debelega črevesa in danke, raka dojke, raka pljuč in raka prostate

□ Opazovane vrednosti ■ Napovedane vrednosti

(40). Omenjene projekcije so temeljile na modelu ponudbe delovne sile. V okviru Ciljnega raziskovalnega projekta Analiza stanja in ocena kadrovskih potreb za izvajanje zdravljenja raka v Republiki Sloveniji (4) smo razvili orodje, ki omogoča hitre izračune letnih kadrovskih potreb le na podlagi podatkov o incidenci in umrljivosti za različne profile zdravstvenih delavcev in sodelavcev. V rezultatih smo predstavili ocene kadrovskih potreb za celotno Slovenijo. Delovne naloge zaposlenih, ki niso vezane neposredno na zdravljenje bolnikov, pri izračunih niso bile upoštevane. Ker pa model temelji na letnem FTE ter letni incidenci in umrljivosti, ga je mogoče uporabiti tudi na ravni posameznih zdravstvenih ustanov. V takih primerih je treba pri izračunavanju kadra pri številu zaposlenih upoštevati tudi krajše delovne čase in dodatne naloge ter odgovornosti zaposlenih, kot so vodenje, pedagoško in raziskovalno delo.

V Sloveniji so bili pripravljene in s strani RSK za onkologijo potrjeni kadrovski normativi za radioterapevte (16) in interniste onkologe (20). V okviru projekta CRP (4) smo zato izračunali število radioterapevtov za potrebe zdravljenja z obsevanjem in internistov onkologov za zdravljenje raka z zdravili tudi po teh standardih ter dobili zelo podobne oziroma skoraj enake rezultate. Za izračun potrebnega števila radioterapevtov in onkologov internistov po slovenskih normativih je treba imeti na voljo veliko podatkov, zato predlagamo uporabo predstavljene metodologije, ker je izračun enostavnejši.

Prihodnost česarkoli je težko napovedovati. Večji izziv pri načrtovanju zdravstvenega osebja je, da so ocene za bodoče

potrebe odvisne od ocen prihodnjih epidemioloških trendov, te pa temeljijo na opaženih trendih v preteklosti. Pretekli trendi nam pomagajo ocenjevati bodoče zahteve po zdravstvenem osebju ter nam tudi omogočajo preizkušati različne predpostavke. Kot pri vseh poskusih napovedovanja prihodnosti so modeli načrtovanja zdravstvenega osebja odvisni od ocen prihodnjega stanja sveta in vsebujejo negotovost. Raven negotovosti se povečuje s trajanjem cikla načrtovanja. Zato je treba načrtovanje potreb po zdravstvenem osebju obravnavati kot kontinuiran proces, ki prepoznava in vključuje nove informacije, ko se te pojavijo (41).

Za predvidevanje potreb po zdravljenju bolnikov z rakom smo ocenili prihodnja gibanja bremena raka. Pripravili smo ocene in trende incidence za leto 2021 in 2030. Predstavljene napovedi temeljijo na sledečih parametrih:

- obstoječi sistem zdravstvenega varstva,
- trenutni načini zdravljenja raka,
- obstoječi načini delitve dela in nalog med različnimi zdravstvenimi delavci in sodelavci,
- potrebe bolnikov po določenih vrstah zdravljenja raka glede na vrsto raka so določene na podlagi objav v literaturi, in ne dejanskega števila izvedenih zdravljenj v Sloveniji,
- pri zdravstveni negi so izračunane potrebe po kadru narejene skupaj, določitev razmerja med različnimi profili kadra spada v domeno stroke zdravstvene nege.

Tabela 4: Ocena kadrovskih potreb za onkološko paliativno oskrbo

	Število kadra (bruto)	Vsi raki								
		2016			2021			2030		
Paliativna oskrba	Leto	2016			2021			2030		
	Število umrlih	6247			6147			6721		
	Potreba po paliativno oskrbi (%)	75			75			75		
	Število bolnikov s potrebo po paliativni oskrbi	4685			4610			5041		
	Nivo paliativne oskrbe	Primarni nivo	Sekundarni nivo brez EPO	Sekundarni nivo z EPO in terciarni nivo APO	Primarni nivo	Sekundarni nivo brez EPO	Sekundarni nivo z EPO in terciarni nivo APO	Primarni nivo	Sekundarni nivo brez EPO	Sekundarni nivo z EPO in terciarni nivo APO
	Zdravnik specialist	23	9	70	23	9	70	25	10	77
	Zdravnik na kroženju	0	0	21	0	0	20	0	0	22
	Koordinator	0	0	51	0	0	51	0	0	56
	Medicinska sestra	72	9	174	69	9	168	75	10	184
	Socialni delavec	10	5	30	10	5	29	11	5	32
	Psiholog	0	0	21	0	0	20	0	0	22
	Fizioterapevt	0	0	10	0	0	10	0	0	11
	Duhovna podpora	0	0	4	0	0	4	0	0	4
	Prehranska podpora	0	0	3	0	0	3	0	0	3
	Farmacevt	0	0	3	0	0	3	0	0	3
Psihiater	0	0	3	0	0	3	0	0	3	
Administracija	0	0	43	0	0	42	0	0	46	

■ Opazovane vrednosti ■ Napovedane vrednosti

Pristop, predstavljen v tem članku, nam omogoča tudi prilaganje novim trendom ter preizkušanje različnih scenarijev. Tako zasleduje cilj vzpostavitve sistema načrtovanja ter napovedovanja kadrovskih virov v zdravstvu kot kontinuiranega procesa, v katerem sodelujejo ključni zainteresirani deležniki, izhajajoč iz zahtev Resolucije o nacionalnem planu zdravstvenega varstva, Skupaj za družbo zdravja 2016–2025 (42).

## ZAKLJUČEK

Napovedovalni model in metodologija izračunavanja kadrov, ki smo ju razvili v okviru projekta (4), omogočajo razvoj razprave med deležniki in so ključno orodje za odločanje in sprejem potrebnih ukrepov. Predstavljena metodologija izračunavanja kadrov omogoča različnim deležnikom v kratkoročnem petletnem obdobju hitre izračune letnih kadrovskih potreb le na podlagi podatkov o incidenci in umrljivosti. Po drugi strani pa metodologija na daljša obdobja in ob večjih spremembah v zdravstvenem sistemu, izobraževalnem sistemu, zdravljenju raka, učinku presejalnih programov omogoča poglobljeno analizo kadrovskih potreb in preizkušanje različnih scenarijev.

## LITERATURA


1. Državni program obvladovanja raka 2017-2021. Pridobljeno 10. 2. 2019 s spletne strani: <http://www.dpor.si/>
2. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020.
3. Državni program obvladovanja raka v Sloveniji 2010–2015. Pridobljeno 10. 2. 2019 s spletne strani: <http://www.dpor.si/>
4. Ciljni raziskovalni projekt Analiza stanja in ocena kadrovskih potreb za izvajanje zdravljenje raka v Republiki Sloveniji. Pridobljeno 10. 8. 2020 s spletne strani: <https://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna-in-izobrazevalna-dejavnost/programi-projekti-in-studije/programi-in-projekti-arrrs/projekt/analiza-stanja-in-ocena-kadrovskih-potreb-za-izvajanje-zdravljenje-raka-v-republiki-sloveniji>.
5. Zafar SN, Siddiqui AH, Channa R, Ahmed S, Javed AA, Baffor A. Estimating the Global Demand and Delivery of Cancer Surgery. *World J Surg* (2019) 43:2203–2210. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05035-6>.
6. Ingham Institute for Applied Medical Research (IIAMR) – Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE). Review of optimal radiotherapy utilisation rates. CCORE report; 2013. Dostopno na: <https://inghaminstitute.org.au/wp-content/uploads/2017/05/RTU-Review-Final-v3-02042013.compressed.pdf> (10. 3. 2020)
7. Wilson BE, Jacob S, Yap ML, Ferlay J, Bray F, Barton MB. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study. *The Lancet Oncology* (2019) 20(6). DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30163-9.
8. SURS. Struktura delovnega časa, Slovenija, 2016. Pridobljeno 20. 5. 2020 s spletne strani: <http://www.stat.si/StatWeb/prikazi-novico?id=7343>.
9. Navodila za izpolnitev vprašalnika za leto 2017. Pridobljeno 15. 4. 2019 s spletne strani: [http://www.mz.gov.si/si/za\\_izvajalce\\_zdravstvenih\\_storitev/poslovanje\\_javnih\\_zdravstvenih\\_zavodov/gradivo\\_za\\_pripravo\\_letnih\\_porocil/](http://www.mz.gov.si/si/za_izvajalce_zdravstvenih_storitev/poslovanje_javnih_zdravstvenih_zavodov/gradivo_za_pripravo_letnih_porocil/).
10. Posebni tarifni del Kolektivne pogodbe za zdravnike in zobozdravnike v Republiki Sloveniji zaradi realizacije Zakona o sistemu plač v javnem sektorju, stran 7357. Pridobljeno 15. 4. 2019 s spletne strani: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2008-01-2578?sop=2008-01-2578>
11. Modra knjiga standardov in normativov zdravnikov in zobozdravnikov. - Ljubljana : Zdravniška zbornica Slovenije : Sindikat zdravnikov in zobozdravnikov Fides : Slovensko zdravniško društvo, 2011. . Pridobljeno 23. 4. 2019 s spletne strani: <https://sindikatifides.si/obvestila/modra-knjiga-standardov-normativov-za-delo-zdravnikov-zobozdravnikov>
12. The Safe Patient Care (Nurse to Patient and Midwife to Patient Ratios) Act 2015 was assented to on 13 October 2015 and came into operation on 23 December 2015: *Special Gazette* (No. 426) 22.12.15 p. 2. Pridobljeno 10. 5. 2019 s spletne strani: <https://www2.health.vic.gov.au/health-workforce/nursing-and-midwifery/safe-patient-care-act>
13. Letno poročilo za leto 2016, Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 1. 4. 2019 s spletne strani: [https://www.onko-i.si/onkoloski\\_institut/o\\_nas/katalog\\_ijz/dokumenti\\_ijz/arhiv\\_porocilo\\_poslovanja](https://www.onko-i.si/onkoloski_institut/o_nas/katalog_ijz/dokumenti_ijz/arhiv_porocilo_poslovanja)
14. IAEA. Staffing in Radiotherapy: An Activity Based Approach. IAEA HUMAN HEALTH REPORTS No. 13. Vienna, 2015.
15. Onkologija [Elektronski vir] : učbenik za študente medicine. Urednika Strojani P, Hočevnar M. Ljubljana : Onkološki inštitut Ljubljana, 2018.
16. Normativi: radioterapija. 17. 5. 2017 (neobjavljeno).
17. Waddle MR, Chen RC, Arastu NH, Green RL, Jackson M, Qaqish BF, Camporeale J, Collichio FA, Marks LB. Unanticipated hospital admissions during or soon after radiation therapy: Incidence and predictive factors. *Pract Radiat Oncol*. 2015 May-Jun;5(3):e245-53. doi: 10.1016/j.prro.2014.08.004. Epub 2014 Sep 17.
18. Cancer Care Ontario. The Systemic Task Force Report 2000. <https://collections.ola.org/mon/6000/10313910.pdf> (8. 1. 2020).
19. Rivera, F, Andres, R, Felip, E, Garcia-Campelo, R, Lianes, P, Llombart, A, Piera, J M, Puente, J, Rodriguez, C A, Vera, R, Virizuella, J A, Martin, M, Garrido, P. Medical oncology future plan of the Spanish Society of Medical Oncology: challenges and future needs of the Spanish oncologists. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(4): 508–518. doi: 10.1007/s12094-016-1595-9
20. Normativi za SIO. (neobjavljeno).
21. Hassett MJ, Rao SR, Brozovic S, Stahl JE, Schwartz JH, Maloney B, Jacobson JO. Chemotherapy-related hospitalization among community cancer center patients. *Oncologist*. 2011;16(3):378-87. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0354. Epub 2011 Feb 24.
22. ESOP. QUAPOS 6. Standardi kakovosti za področje onkološke farmacevtske dejavnosti. ESOP: 2018.
23. NIJZ. Zdravstveni statistični letopis Slovenije. Pridobljeno 10. 5. 2019 s spletne strani: <https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2016>
24. The Canadian Society of Palliative Care Physicians. Staffing Model for Palliative Care Programs. Canadian Society of Palliative Care Physicians. August 2019. Dostopno na: [http://www.virtualhospice.ca/Assets/CSPCP-Palliative-Care-Staffing-Model-Full-Paper-Aug-2019\\_20190809144315.pdf](http://www.virtualhospice.ca/Assets/CSPCP-Palliative-Care-Staffing-Model-Full-Paper-Aug-2019_20190809144315.pdf) (9. 3. 2020)
25. Normativi paliativne oskrbe v obravnavi bolnikov z rakom. (še neobjavljeno).
26. Palliative Care Australia. Palliative care Service Development Guidelines. Januar 2018. Dostopno na: [https://palliativecare.org.au/wp-content/uploads/dlm\\_uploads/2018/02/PalliativeCare-Service-Delivery-2018\\_web-1.pdf](https://palliativecare.org.au/wp-content/uploads/dlm_uploads/2018/02/PalliativeCare-Service-Delivery-2018_web-1.pdf) (9. 3. 2020)
27. Palliative care services in Australia. Admitted patient palliative care and hospital-based facilities 2016-2017. Dostopno na: <https://www.aihw.gov.au/getmedia/33aac7d-9305-4ef9-88a3-18c01714e75f/Admitted-patient-palliative-care-and-hospital-based-facilities-2019.pdf.aspx> (9. 3. 2020)
28. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in medicine* 2000; 19(3): 335–51.2.
29. SURS. Pridobljeno 10.3. 2020 s spletne strani: <https://www.stat.si/statweb>

30. EUROPOP2018. SURS. Pridobljeno 10.3. 2020 s spletne strani: <https://www.stat.si/statweb>
31. Moller B, Fekjaer H, Hakulinen T, Tryggvadottir L, Storm HH, Talback M, Haldorsen T: Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the year 2020. *Eur J Cancer Prev* 2002, 11(Suppl 1):S1-96.
32. Moller B, Fekjaer H, Hakulinen T, Sigvaldason H, Storm HH, Talback M, Haldorsen T: Prediction of cancer incidence in the Nordic countries: empirical comparison of different approaches. *Stat Med* 2003, 22:2751-2766.
33. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47-55. doi:10.1515/raon-2017-0008
34. Paolo Michelutti. Health workforce planning in EU. Deliverable D052 "Handbook on Health Workforce Planning Methodologies across EU Countries" E.B. APPROVED (06.03.2015) Published by the Ministry of Health of the Slovak Republic Bratislava 2015 ISBN 978-80-89825-00-4 HANDBOOK ON HEALTH WORKFORCE PLANNING METHODOLOGIES ACROSS EU COUNTRIES. Dostopno na: [http://healthworkforce.eu/wp-content/uploads/2015/11/150306\\_WP5\\_D052-Handbook-on-HWF-Planning-Methodologies-across-EU-Countries\\_Release-1\\_Final-version.pdf](http://healthworkforce.eu/wp-content/uploads/2015/11/150306_WP5_D052-Handbook-on-HWF-Planning-Methodologies-across-EU-Countries_Release-1_Final-version.pdf) (15. 12. 2017)
35. Birch S, O'Brien-Pallas L, Alksnis C, Murphy G, Thompson D. (2003). Beyond demographic change in human resources planning: an extended framework and application to nursing. *Journal of Health Services Research and Policy* 8: 225-9.
36. ECCO. Pridobljeno 15. 12. 2017 s spletne strani: <http://www.ecco-org.eu/Policy/Policy-Priorities/Oncology-Workforce>
37. Levit L, Smith AP, Benz EJ, Ferrell B. (2010). Ensuring Quality Cancer Care Through the Oncology Workforce. *Journal of Oncology Practice*, 6 (1).
38. Albreht T. Analiza profesionalne demografije zdravnikov in zobozdravnikov v Sloveniji 1986 do 1995 z ocenami za obdobje 1996 do 2010: specialistično delo. Ljubljana, Inštitut za varovanje zdravja RS, 1997.
39. Albreht T. Analiza preskrbljenosti z medicinskimi sestrami ter ovrednotenje stopenjskih ukrepov in projekcij do leta 2033. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2004 (interno poročilo).
40. Albreht T. Omerzu M, Pribaković Brinovec R. Projekcije kadrov v zdravstvu. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2014 (interno poročilo).
41. Birch S, Mason T, Sutton M, Whittaker W. (2013). Not enough doctors or not enough needs? Refocusing health workforce planning from providers and services to populations and needs. *J Health Serv Res Policy*, 18 (2): 107-113.
42. Resolucija o nacionalnem planu zdravstvenega varstva 2016-2025 »Skupaj za družbo zdravja« ReNPZV (16-25). (2016). Uradni list RS št. 25, str. 3407-3.

© 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 BOLJŠO PRIHODNOST BOLNIKOV z AML in MDS

## TRECONDI®

TREOSULFAN

### NOVO - ZA NAPREDNO KONDICIONIRANJE

Treosulfan v kombinaciji s fludarabinom je indiciran kot del pripravljalnega zdravljenja (kondicioniranja) pred transplantacijo alogeničnih krvotvornih matičnih celic (allogeneična hematopoietic stem cell transplantation - alloHSCT) pri odraslih bolnikih z malignimi in nemalignimi boleznimi in pri pediatričnih bolnikih, starejših od enega meseca, z malignimi boleznimi.

Primerjava kondicioniranja na podlagi treosulfana s kondicioniranjem na podlagi busulfana je prikazala:

- značilno daljše celotno preživetje,
- manjšo smrtnost, povezano s transplantacijo,
- in daljše preživetje brez dogodkov.

**Trecondi® - kondicioniranje na podlagi treosulfana - učinkovita shema kondicioniranja z zmanjšano toksičnostjo.**

medac

MEDIS

Referenca: EPAR - Public assessment report; adopted, first published: 22.07.2019; EMA/903773/2019 (<https://www.ema.europa.eu/en>)

#### Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Trecondi / treosulfan

**Ime in sestava zdravila:** Trecondi 1 g prašek za raztopino za infundiranje. Ena viala vsebuje 1 g treosulfana. Trecondi 5 g prašek za raztopino za infundiranje. Ena viala vsebuje 5 g treosulfana. **Terapevtske indikacije:** Treosulfan v kombinaciji s fludarabinom je indiciran kot del pripravljalnega zdravljenja (kondicioniranja) pred transplantacijo alogeničnih krvotvornih matičnih celic (allogeneična hematopoietic stem cell transplantation - alloHSCT) pri odraslih bolnikih z malignimi in nemalignimi boleznimi in pri pediatričnih bolnikih, starejših od enega meseca z malignimi boleznimi. **Odmerjanje in način uporabe:** Dajanje treosulfana mora nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje s pripravljalnimi zdravljenji, ki mu sledi alloHSCT. **Odmerjanje:** Za priporočene odmerke in razporede dajanja glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Odrasli z maligno boleznijo:** Treosulfan dajemo v kombinaciji s fludarabinom. **Odrasli z nemaligno boleznijo:** Treosulfan dajemo v kombinaciji s fludarabinom s tiotepo ali brez njega. **Starejši:** Pri nobeni podskupini starejše populacije ni potrebno prilagajanje odmerka. **Okvara ledvic in jeter:** Pri blagi ali zmerni okvari prilagajanje odmerka ni potrebno, je pa treosulfan kontraindiciran pri bolnikih s težko okvaro. **Pediatrična populacija:** Treosulfan dajemo v kombinaciji s fludarabinom, s tiotepo (intenzivirana shema; shema FT10 14TT) ali brez tiotepo (shema FT10 14). Varnost in učinkovitost treosulfana pri otrocih, mlajših od 1 meseca, še nista bili dokazani. **Način uporabe:** Treosulfan je namenjen za intravensko uporabo v obliki dnevne infuzije. **Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila:** Pri ravnanju s treosulfanom se izogibajte vdihavanju, stiku s kožo in stiku s sluznicami. Nosečnice ne smejo rokovati s citotoksičnimi zdravili. Zdravilo moramo dajati intravensko z uporabo varne tehnike za preprečitev ekstravazacije. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Mielosupresija: Močna mielosupresija s pancytopenijo je želeni terapevtski učinek pripravljalnega zdravljenja na podlagi treosulfana, ki nastopi pri vseh bolnikih. Zato je priporočljivo pogosto spremljanje števila krvničk do okrevanja krvotvornega sistema. Med fazami težke nevtropenije (mediano trajanje nevtropeničnega obdobja je 14-17,5 dni pri odraslih in 21-24 dni pri pediatričnih bolnikih) se zveča tveganje okužb. Zato pride v poštev profilaktično ali empirično zdravljenje proti okužbam (bakterijskim, virusnim, glivičnim). Podpora v obliki rastnih faktorjev (G-CSF, GM-CSF), trombocitov in/ali rdečih krvničk dajemo, kadar je indicirano. **Sekundarne maligne bolezni:** Sekundarne maligne bolezni so dokazane komplikacije pri dolgoročno preživelih bolnikih po alloHSCT. Ni znano, koliko k njihovu pojavljanju prispeva treosulfan. Bolniku je treba razločiti možno tveganje druge maligne bolezni. Na podlagi podatkov, pridobljenih pri ljudeh, je Mednarodna agencija za raziskave raka (International Agency for Research on Cancer - IARC) klasificirala treosulfan kot rakotvorno snov za ljudi. **Mukozitis:** Oralni mukozitis (vključno z zelo težkim) je zelo pogost neželeni učinek kondicioniranja na podlagi treosulfana, ki mu sledi alloHSCT. Priporočljiva je uporaba profilakse mukozitisa (npr. lokalna protimikrobna sredstva, sredstva za zaščito pregrade, led in ustrezna oralna higiena). **Cepiva:** Sočasna uporaba živih atenuiranih cepiv ni priporočljiva. **Plodnost:** Treosulfan lahko zmanjša plodnost. Zato je treba moškim, ki se zdravijo s treosulfanom, svetovati, naj med zdravljenjem in do 6 mesecev po zdravljenju ne zaplodijo otroka in naj se posvetujejo o možnosti zamrznitve sperme pred začetkom zdravljenja, ker obstaja možnost nepovratne neplodnosti zaradi zdravljenja s treosulfanom. Pri bolnicah pred menopavzo se pogosto pojavita supresija jajčnikov in amenoreja s simptomi menopavze. **Pediatrična populacija:** **Epileptični napadi:** Obstajajo posamezna poročila o epileptičnih napadih pri dojenčkih (starih  $\leq$  4 mesece) s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi po pripravljalnem zdravljenju s treosulfanom v kombinaciji s fludarabinom ali ciklofosfamidom. Zato je treba dojenčke, stare  $\leq$  4 mesece, spremljati glede znakov nevroloških neželenih učinkov. Čeprav ni bilo mogoče dokazati, da je bil vzrok treosulfan, pride pri otrocih, mlajših od 1 leta, v poštev uporaba profilakse s klonazepamom. **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:** Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s kondicioniranjem na podlagi treosulfana, obstaja značilna povezava med starostjo in toksičnostjo za dihalo. Pri otrocih, mlajših od enega leta (predvsem z nemalignimi boleznimi, posebno imunskimi pomanjkljivostmi), je bila pogostejša respiracijska toksičnost stopnje III/IV, mogoče zaradi okužb pljuč, ki so že obstajale pred začetkom pripravljalnega zdravljenja. **Plenični izpuščaji:** Plenični izpuščaji se lahko pojavijo pri majhnih otrocih zaradi izločanja treosulfana v urin. Zato je treba do 6-8 ur po vsaki infuziji treosulfana pogosto menjavati plenice. **Ekstravazacija:** Treosulfan velja za iritant. Pri intravenskem dajanju je treba uporabljati varno tehniko. Če posumimo na ekstravazacijo, je treba izvesti splošne varnostne ukrepe. Za noben specifičen ukrep ni bilo dokazano, da bi bil posebej priporočljiv. **Interakcije:** Pri kemoterapiji z velikimi odmerki niso opazili medsebojnega delovanja treosulfana z drugimi zdravili. **Natančne študije in vitro** niso popolnoma izključile možnih interakcij med visokimi koncentracijami treosulfana v plazmi in substrati CYP3A4, CYP2C19 ali P-gp. Zato med zdravljenjem s treosulfanom ne smejo dajati zdravil z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin), ki so substrati za CYP3A4, CYP2C19 ali P-gp. Vpliv treosulfana na farmakokinetiko fludarabina ni znan. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Spolno aktivni moški in ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in do 6 mesecev po končanem zdravljenju uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Treosulfan je kontraindiciran med nosečnostjo. Med zdravljenjem s treosulfanom je treba prenehati z dojenjem. Treosulfan lahko zmanjša plodnost pri moških in ženskah. Moški naj se posvetujejo o možnosti zamrznitve sperme pred začetkom zdravljenja, ker obstaja možnost nepovratne neplodnosti. Kot je znano za druga alkilirajoča sredstva za kondicioniranje, lahko tudi treosulfan pri ženskah pred menopavzo povzroči supresijo jajčnikov in amenorejo s simptomi menopavze. **Povzetek neželenih učinkov:** Za popoln seznam neželenih učinkov glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, te informacije vključujejo najpogostejše ugotovljene neželene učinke. Najpogostejše ugotovljeni neželeni učinki (odrasli/pediatrični bolniki) po kondicioniranju na podlagi treosulfana, ki mu sledi alloHSCT, vključujejo infekcije (13,1 %/11,4 %), bolezni prebavil (navzea [39,5%/30,7 %], stomatitis [36,0%/69,3 %], bruhanje [22,5%/43,2 %], driska [15,6%/33,0 %], bolečina v trebuhu [10,4%/17 %]), utrujenost (15,1%/2,3 %), febrilna nevtropenija (11,3%/1,1 %), edemi (7,8%/0 %), izpuščaji (7,2%/12,5 %) in zvišanje alanin-transaminaze (ALT [5,1%/9,1 %]), aspartat-transaminaze (AST [4,4%/8,0 %]), gama glutamil transferaze (γGT [3,7%/2,3 %]) in bilirubina (18,8%/5,7 %). **Način in režim predpisovanja in izdaja zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet:** medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Theaterstr. 6, 22880 Wedel, Nemčija. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Datum revizije besedila: 03/2020.

# Priporočila za zdravljenje bolnikov s ploščatoceličnim rakom kože

## Recommendations for the treatment of patients with planocellular skin cancer

Barbara Perić<sup>1</sup>, Blatnik Olga<sup>1</sup>, Luzar Boštjan<sup>2</sup>,  
Pižem Jože<sup>2</sup>, Ocvirk Janja<sup>1</sup>, Hočevar Marko<sup>1</sup>,  
Strojan Primož<sup>1</sup>, Bremec Tomi<sup>3</sup>, Reberšek Martina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Dermatološka klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

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

E-mail: bperic@onko-i.si

Prejeto / Received: 20.09.2020

Sprejeto / Accepted: 1.10.2020

doi:10.25670/oi2020-010on

### UVOD

Ploščatocelični rak kože (angl. cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC) skupaj z bazalnoceličnim rakom kože uvrščamo med nemelanomske kožne rake ali keratinocitne kožne rake. Ti tumorji namreč nastanejo iz keratinocitov. Tvrstni kožni raki so znatno pogostejši kot melanom in najpogostejša vrsta raka izmed vseh znanih rakov svetlopoltih ljudi. Ocenjeno je, da cSCC predstavlja 20 % nemelanomskih kožnih rakov. Diagnozo cSCC postavimo predvsem na podlagi klinične slike, namen zdravljenja pa je popolna odstranitev tumorja. cSCC raste lokalno destruktivno in redko zaseva v regionalne bezgavke. Zdravljenje sicer lahko pusti neželene kozmetične posledice, a prognoza teh tumorjev je dobra. 5-letno preživetje je  $\geq 90\%$ .

### OPREDELITEV PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE

Je pogosta oblika nemelanomskega kožnega raka, za katerega je značilna maligna proliferacija epidermalnih keratinocitov. Ločimo in situ obliko bolezni (Mb Bowen) ter invazivne tumorje. cSCC je potrebno razlikovati od drugih oblik ploščatoceličnega raka, kot so ploščatocelični raki glave in vratu, saj ne gre za isto bolezen. Kljub temu, da je cSCC najpogostejše lokalno omejen primarni tumor, poznamo tudi napredovale oblike bolezni. Te lahko opredelimo kot lokalno napredovale tumorje (LacSCC) in metastatske tumorje (mcSCC).

### EPIDEMIOLOGIJA

Incidence cSCC v Sloveniji ne beležimo sistematično, kot to počnemo pri kožnem melanomu in drugih rakih. Ker gre večinoma za počasi rastoče rake, ki ne zasevajo, bolezen zdravimo s preprostim kirurškim posegom ali različnimi destruktivnimi metodami, poročanje o odkritju tega raka pa je s tem manj zanesljivo.

Vemo, da je v Sloveniji nemelanomski kožni rak najpogostejši med vsemi raki. Število obolelih se vsako leto poveča za 3 %. Zbolijo predvsem starejši. V skupini starejših od 80 let zbolijo za tem rakom 650 oseb na 100.000 prebivalcev. Vsako leto tako za nemelanomskim kožnim rakom v Sloveniji zbolijo 2.500 oseb. Zbolijo predvsem zaradi bazalnoceličnega raka, po pogostosti temu sledi cSCC, redke pa so nekatere druge oblike raka kože. Petino vseh odkritih primerov tako predstavlja cSCC. Tumor je redek pri mlajših od 45 let, a podatki kažejo, da incidenca v državah z visoko izpostavljenostjo UV žarkom narašča tudi pri mlajših. Pri nas je incidenca največja v osrednji Sloveniji, na Primorskem in v Prekmurju. Bolezen se najpogosteje pojavi na glavi in vratu pri moških in na zgornjih okončinah pri ženskah. Redkeje se razvije na trupu. Ker ta rak redko zaseva, je umrljivost majhna, letno zaradi te bolezni umre okrog 30 oseb.

Kljub temu da incidence zaradi preprostosti zdravljenja, nizke umrljivosti ter pogosto multiplih tumorjev invazivnega cSCC večina držav ne beleži zanesljivo, je iz zbranih podatkov mogoče sklepati, da incidenca narašča tako v svetu kot pri nas ter da invazivna oblika cSCC skupaj z in situ obliko in aktiničnimi keratozami predstavlja pomemben javnozdravstveni problem (Tabela I).

Tabela 1: Ocena starostno standardizirane incidenca cSCC v izbranih državah\*

Država	Časovni okvir	Starostno standard. incidenca /100.000
Avstralija Queensland Tasmanija		270 467 175
UK	2013-2015	77 moški, 31.4 ženske
Irska	1994-2011	66.1 moški in 30.6 ženske
Norveška	2008-2011	20 moški in 15 ženske
ZDA	2012	
sever		46.3 – 134.5 moški 15.7 – 42.9 ženske
jug		233.2 – 497.1 moški 83.3 – 180.5 ženske
ZDA Rochester Epidemiology Project	1976 - 1984	207.5 moški 128.8 ženske
Japonska	2007 - 2016	Z 14.7 na 51.6 pri starejših od 80 let

\* Povzeto po European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention

## PROGNOZA

Primarni invazivni cSCC je najpogosteje indolentni tumor, ki se, če je ustrezno zdravljen, redko ponovi ali metastazira. Večina tumorjev ima dobro prognozo z > 90 % 5-letno ozdravljivostjo. Ocenjujejo, da se bolezen ponovi v 2.7–4.6 %, zaseva pa v 1.2–4 %, pri čemer je ocenjeno, da zaseva v regionalne bezgavke v 3.7 %. Najpogosteje zasevajo tumorji glave in vratu v bezgavke vratu in obušešno slinavko. Ti zasevki predstavljajo kar 85 % vseh regionalnih zasevkov cSCC. Ocenjeno je tudi, da 2.1 % bolnikov umre zaradi cSCC (specifična umrljivost). Večino zasevkov odkrijemo v prvih dveh letih po postavitvi diagnoze. Verjetnost zasevkov narašča s starostjo, moškim spolom, pri tumorjih ustnice in uhlja, ob imunosupresiji ter drugih dejavnikih, značilnih za tumorje z visokim tveganjem.

Pri imunosuprimiranih bolnikih se cSCC pogosteje ponovi (13 %) in pogosteje zaseva (5–8 %), običajno prav tako v drugem letu po odstranitvi primarnega tumorja. Pri teh bolnikih je več lokoregionalnih ponovitev bolezni, podvoji se tudi tveganje za oddaljene zasevke.

## DEJAVNIKI TVEGANJA

### Okolje

Izpostavljenost UV žarkom naravnega (sonce) ali umetnih (solarij) virov je najpomembnejši dejavnik tveganja za cSCC. Incidenca cSCC je najvišja pri svetlopolti populaciji na geografski lokaciji z visoko izpostavljenostjo UV žarkom. Tveganje je odvisno od fototipa kože in je največje pri osebah svetle polti, svetlih las, modrih oči in ob prisotnosti peg (fototip I in II po Fitzpatricku). Na pojav tumorja vpliva verjetno kumulativna

doza izpostavljenosti UV žarkom, saj pogostost bolezni narašča s starostjo – 80% bolnikov je starejših od 60 let. Večino cSCC odkrijemo pri bolnikih z znaki fotostaranja, med katere sodijo tudi aktinčne keratoze (AK). Kljub temu se klinično očitne AK le redko transformirajo v cSCC, v 5-letnem obdobju opazovanja zgolj 1/1000.

Tveganje ob uporabi solarija je največje pri tistih, ki ga pričnejo uporabljati pred 25 letom starosti. Poleg UV žarkov tveganje poveča tudi predhodno zdravljenje z obsevanjem in zdravljenje s fotokemoterapijo (PUVA).

Neodvisno od izpostavljenosti soncu se tveganje za cSCC poveča pri kadilcih 2-krat v primerjavi z nekadilci. Poveča se tudi z uživanjem alkohola, pri čemer je opisano celo razmerje med dozo in tveganjem; za vsakih 10 g zaužitega etanola dnevno se tveganje poveča za 1.11 (95 % interval zaupanja 1.06–1.16).

Drugi redki dejavniki tveganja so še izpostavljenost arzenu, policikličnim aromatičnim ogljikovodikom (industrijska olja in lubrikanti), pesticidom in herbicidom.

### Humani papiloma virusi

Raziskave zadnjih let kažejo na to, da okužba z  $\beta$ -HPV znatno zveča pogostost cSCC pri imunosuprimiranih bolnikih ( $\beta$ -HPV 8,9 in 15). Trenutno domnevamo, da virus potencira učinek UV žarkov tako, da zavre popravljalne mehanizme DNK ter apoptozo po UV povzročeni poškodbah.

### Imunosupresija

Imunosupresija je eden pomembnejših dejavnikov tveganja za pojav tega kožnega raka. Tveganje za nastanek cSCC je povečano pri bolnikih po presaditvi solidnih organov (65–250-krat), kostnega mozga (9–18-krat), s kronično limfocitno levkemijo (8–10-krat), pri okuženih s HIV (če  $CD4 < 200$  c/ml) ter pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo (kemoterapija, konvencionalna in tarčna sintezna zdravila, biološka zdravila).

Monozdravljenje bolnikov z metastatskim kožnim melanomom z BRAF zaviralci vemurafenibom, dabrafenibom ali enkorafenibom poveča tveganje za nastanek cSCC. Mehanizem je verjetno spodbujena proliferacija keratinocitov ob paradoksnu aktivirani MAPK (mitogen aktivirani protein kinazi) signalni poti celic brez mutacije BRAF-a v prisotnosti onkogene RAS mutacije. cSCC se pojavlja pogosteje ob monozdravljenju kot ob kombiniranem zdravljenju z BRAF/MEK zaviralci.

Tudi pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi lokalno napredovalega ali metastatskega bazalnoceličnega raka z vizmodegibom (zaviralec ježkove poti), so opisali večjo pojavnost cSCC, mehanizem še ni povsem znan.

### Kronično vnetje

Večje tveganje za nastanek cSCC predstavljajo kronične razjede (Marjolinov ulkus), brazgotine po opeklinah, kronični radiacijski dermatitis ter kronične vnetne dermatoze (diskoidni lupus eritematosus, porokeratoza, sklerozantni lihen, ...). Pri navedenih obolenjih se poveča tudi tveganje za zasevanje, saj cSCC zaseva v 26 %.

### Genetska predispozicija

cSCC se pojavlja pri bolnikih z naslednjimi dednimi sindromi: pigmentna kseroderma (XPA-XPG in XPV), sindrom Ferguson-Smith (TGFBR1), sindrom Lynch/Muir-Torre sindrom (MLH1 in MSH2) okulokutani albinizem (TYR, OCA2, MATP/OCA4, TYR1), veruciformna epidermodisplazija (EVER1, EVER2) in

distrofična bulozna epidermoliza. Poleg določenega fenotipa so za bolnike s temi sindromi značilni multipli cSCC, povečano pa je tveganje tudi za druge vrste raka.

V nastanek cSCC so poleg omenjenih dednih sindromov vpletene tudi številne druge zarodne mutacije genov, povezanih z nizkim ali srednje velikim tveganjem za cSCC, ki vplivajo na pigmentacijo (MC1R, ASIP, TYR, SLC45A2, OCA2, IRF4 in BNC2), imunski odziv (FOXPI, HLA-DQA1 in CADMI), pa tudi taki, katerih vloge še ne poznamo (TPRG1/GP63, BNC2/CNTLN).

Sekveniranje je pokazalo tudi, da je za cSCC značilno visoko breme somatskih mutacij večinoma tumor- supresorskih genov z značilnim UV podpisom. Pester nabor t. i. driver mutacij (TP53, CDKN2A, NOTCH1, NOTCH2, AJUBA, HRAS, CPSP8, FAT1 in KMT2C), kaže na to, da so mogoče številne poti nastanka tega tumorja. Mutacija Ras je prisotna v 21 % primerov cSCC (9 % HRAS, 7 % NRAS, 5 % KRAS).

## KLINIČNA SLIKA

Diagnozo cSCC postavimo na podlagi kliničnega pregleda in klinične ter dermoskopske slike kožnega tumorja. Če ocenimo, da gre za tumor z visokim tveganjem, mora biti del kliničnega pregleda tudi palpacija pripadajoče bezgavčne lože. Klinična slika cSCC je odvisna od velikosti, diferenciacije, pigmentacije, lokalizacije, razširjenosti tumorja ter tipa kože. Največkrat nastane na soncu izpostavljenih delih telesa (glava, vrat, zgornje okončine, hrbtišča rok).

### Aktinične keratoze (vključno z Bowenoidno keratozo) - prekanceroze

Vzniknejo na mestih, ki so kronično izpostavljena soncu (glava, vrat, hrbtišča rok, zgornje okončine), običajno so multiple.

Videti so kot eritematozne, mestoma luščeče, neostro omejene makule. Sčasoma se poroženelost povečuje, lahko nastane rožiček, vendar eritematozna podlaga ostaja v nivoju kože in ni indurirana. Lahko so simptomatske (pekoč in zbadajoč občutek) ob znojenju ali izpostavljenosti soncu.

*Diferencialna diagnoza: solarni lentigo, lentigo maligna (pigmentirana AK).*

### Mb. Bowen (eSCC in situ)

Je počasi rastoč, ostro omejen, asimptomatski, eritematozen, okrogel ali ovalen, mestoma hiperkeratotičen plak.

*Diferencialna diagnoza: psoriza, tineja, superficialni bazalnocelični karcinom, Mb. Paget (areola dojke), ekstramamarni Mb. Paget (genitalije).*

### Erythroplasia Queyrat

Gre za SCC in situ na glansu penisa, notranjem lista prepucija, perianalno ali vulvi pri ženskah. Videti je kot ostro omejena, okrogla ali nepravilno oblikovana, navadno ploščata in eritematozna sprememba.

### Keratoakantom (KA)

Številni KA vzniknejo v povezavi z AK. Uvrščamo ga med dobro diferenciran cSCC. Pojavlja se predvsem na glavi, vratu, hrbtiščih rok in zgornjih okončinah kot hitro rastoča papula, ki navadno zraste v 4-8 tednih. Kasneje se oblikuje v kupolasto oblikovan eritematozen nodus s centralnim keratinskim čepom, običajno premera 1-3 cm. V obdobju rasti so izrazito palpatorno občutljivi,

lahko spontano regredirajo po približno 6-12 tednih.

Multipli KA se lahko pojavljajo v sklopu nekaterih sindromov (Muire-Torre, Ferguson-Smith, Grzybowski).

*Diferencialna diagnoza: amelanotični nodularni melanom, atipični fibroksantom, karcinom Merklovih celic.*

### Invazivni cSCC

V zgodnji fazi invazivnega cSCC običajno opažamo manjšo eritematozno papulo ali plak, včasih z luščečo ali hiperkeratotično površino. Lezija se sčasoma povečuje, postane čvrsta na otip, ulcerira in tvori hemoragično krusto.

Dobro diferencirana oblika cSCC je običajno ostro omejena, hiperkeratotična ali verukoidna sprememba, včasih ima centralno videz kraterja.

Slabo diferencirana oblika cSCC je običajno neostro omejena, nekeratotična in krvaveča sprememba.

*Diferencialna diagnoza:*

*V zgodnji fazi - iritirana seboroična keratoza, hiperkeratotična AK, superficialni bazalnocelični karcinom.*

*V pozni fazi - amelanotični melanom, atipični fibroksantom, karcinom Merklovih celic, adneksalni tumorji.*

### Lokalno napredovali cSCC

LacSCC se pojavi kot posledica številnih ponovitev ob nepravilnem zdravljenju primarnega cSCC ali zaradi agresivnejšega biološkega potenciala cSCC. Običajno gre za obsežnejši tumor z vraščanjem v okolno kožo in invazijo v globlje strukture (npr. orbita, sinusi, mišice, kost, perinevalna infiltracija) ter s posledično pridruženimi simptomi. LacSCC ne moremo zdraviti s kirurškim posegom ali radioterapijo ali pa bi zdravljenje s kirurškim posegom povzročilo neželene zaplete, morbiditeto ali deformacijo. Po klasifikaciji TNM bi tovrstni tumorji večinoma ustrezali T3/T4 tumorjem.

### Metastatski cSCC

Metastatski cSCC (mcSCC) vključuje tumorje z zasevki v regionalnih bezgavkah, in transit zasevke ali oddaljene zasevke, kjer je potrebno tudi sistemsko zdravljenje. Ti tumorji ustrezajo stadiju III ali IV po 8. izdaji AJCC, ki pa ne opredeli prisotnosti in transit zasevkov.

## DERMOSKOPSKA SLIKA

### Aktinična keratoza

AK ima v predelu glave dermoskopsko videz jagodičaste spremembe, ki jo na eritematozni podlagi sestavljajo bledorumenkaste odprtine foliklov, obdane z belim halojem (pseudomreža), okrog katerega opažamo vijugaste ali pikčaste krvne žile.

### cSCC in situ (Bowenova bolezen)

cSCC in situ ima dermoskopsko videz luščeče spremembe z glomeruloidnimi in pikčastimi krvnimi žilami, razporejenimi v skupinah.

### Invazivni cSCC

Invazivni cSCC ima videz luščeče, navadno hiperkeratotične spremembe z ulceracijo in hemoragičnimi krustami. Dermoskopsko je vidno iregularno razporejeno polimorfno (glomeruloidno, v obliki lasnic, linearne potekajoče) žilje z okolnim belim halojem.

## DIAGNOZA

Diagnozo cSCC potrdimo spomočjo ekscizijske biopsije, incizijske biopsije, punch biopsije ali aspiracijske biopsije s tanko iglo (ABTI). Izbira je odvisna od mesta tumorja in velikosti. Morebitne zasevke v bezgavkah potrdimo prav tako s pomočjo ABTI.

## PATOHISTOLOŠKI PREGLED KOŽE

Odstranjeno kožo na sprejemu stehamo in ustrezno fiksiramo. Fiksiran vzorec izmerimo in pobarvamo s tušem, pri čemer upoštevamo morebitno orientacijo vzorca s kirurškimi šivi. Opišemo spremembe na površini (simetričnost, barvo, omejenost, površino, prisotnost ulceracije, nivo rasti), jih izmerimo in izmerimo njihovo oddaljenost od najbližjega stranskega roba. Vzorec narežemo pravokotno z daljšo osjo na 3-5 mm debele rezine in opišemo videz sprememb na reznih ploskvah ter njihovo oddaljenost od globokega roba.

Tkivne rezine v celoti namenimo za patohistološko preiskavo. Iz večjih rezin odvajamo reprezentativne vzorce. Lezije, manjše od 3 cm v najdaljšem premeru, vzorčimo v celoti. Iz večjih lezij odvajamo reprezentativne vzorce. Vedno moramo vzorčiti mesto, najbližje stranskemu in globokemu kirurškemu robu. Odvajamo reprezentativne vzorce mest izven lezije.

## Reekscizije

Ob reeksciziji vzorec kože, manjši od 10 cm v daljšem premeru, vzorčimo v celoti. Iz večjih v celoti vzorčimo le področje brazgotine, če je ta dolga do 10 cm. Če je daljša, odvajamo reprezentativne vzorce brazgotine in mesta, sumljiva za morebiten ostanek tumorja. Odvajamo posamezne vzorce iz mest izven brazgotine.

## Biopsije varovalnih bezgavk

Bezgavko na sprejemu ustrezno fiksiramo. Fiksirano bezgavko izmerimo. Previdno odstranimo okolno maščevje. Bezgavko narežemo na vzporedne prečne rezine, debeline 2 mm. Opišemo rezno ploskev (obarvanost, prisotnost žariščnih lezij, zamaščenost). Opišemo in izmerimo morebitne žariščne lezije. V kasete položimo primerno številno rezin, ki morajo biti orientirane v isto smer. Iz vsakega parafinskega bloka v laboratoriju odrežejo po dve rezini. Prvo pobarvajo s hematoksilinom in eozinom, drugo s širokospektralnim keratinom CK AE1/AE3. Rezine pregledamo in po presoji naročimo dodatne poglobitve in/ali barvanja. Če zasevka ne najdemo, bezgavko opredelimo kot negativno. Če je v bezgavki zasevek, navedemo njegovo lokacijo (kapsularna, subkapsularna, parenhimska, ekstenzivna), velikost in morebitno širjenje v ekстранodalno maščevje.

## Disekcija bezgavčne lože

Vzorec na sprejemu stehamo. Če na sprejemu patolog ugotovi, da je v resektatu večji zasevek, lahko po presoji zasevek prereže in resektat fiksira. Pred izolacijo bezgavk resektat izmerimo, izmerimo morebitni kožni ekscizat in opišemo morebitne spremembe na koži (brazgotina, žariščne spremembe). Izoliramo vse bezgavke in jih položimo v kasete. Bezgavke, večje od 5 mm v najmanjšem premeru, prerežemo. Opišemo videz in ev. rezno ploskev bezgavk ter navedemo število izoliranih bezgavk.

Standardiziran patohistološki izvid mora vsebovati podatke o številu pozitivnih bezgavk, številu vseh izoliranih bezgavk, velikosti največjega zasevka, velikosti največje metastatske bezgavke in morebitnem širjenju zasevkov v ekстранodalno maščevje.

## Standardiziran patohistološki izvid

Standardiziran patohistološki izvid vsebuje naslednje podatke:

- Koža, lokacija ...
- Način odvzema (ekscizija, resekcija ...)
- Invazivni ploščatocelični karcinom
- Histološki tip:
  - običajni, poroženevajoči
  - običajni, neporoženevajoči
  - bazaloidni
  - akantolitični
  - vretenastocelični (sarkomatoidni)
  - dezmooplastični
  - drugo (adenoskvamozni, verukozni, folikularnega izvora, z divergentno diferenciacijo ...)
- Gradus
  - 1
  - 2
  - 3
  - 4 (nediferencirani)
- Premer tumorja v mm (kombinacija makroskopske in mikroskopske ocene)
- Nivo/raven invazije:
  - dermis
  - podkožno maščevje
  - skeletna mišica
  - fascija
  - kost
  - ostalo
- Globina invazije v mm (na 0,1 mm natančno)
- Ulceracija
  - odsotna
  - prisotna
- Ploščatocelični karcinom in situ ob invazivnem ploščatoceličnem karcinomu
  - odsoten
  - prisoten
- Limfovaskularna invazija
  - odsotna
  - prisotna v tumorju
  - prisotna izven tumorja
- Perinevralna invazija
  - odsotna
  - prisotna znotraj tumorja
  - prisotna izven tumorja
- Oddaljenost invazivnega ploščatoceličnega karcinoma od stranskega kirurškega roba v mm (navedi na 0,1 mm natančno)
- Oddaljenost ploščatoceličnega karcinoma in situ od stranskega kirurškega roba v mm (navedi na 0,1 mm natančno)
- Oddaljenost invazivnega ploščatoceličnega karcinoma od globokega kirurškega roba v mm (navedi na 0,1 mm natančno)
- Invazivni ploščatocelični karcinom sega v stranski kirurški rob (navedi kateri, če je vzorec orientiran)
- Invazivni ploščatocelični karcinom sega v globoki kirurški rob (navedi kateri, če je vzorec orientiran)

- Ploščatocelični karcinom in situ sega v stranski kirurški rob (navedi kateri, če je vzorec orientiran)
- Druge spremembe:
  - odsotne
  - navedi druge spremembe, npr. aktinična keratoza ...
- Kategorija tumorskega stadija T:
  - pT IN STADIJ PRIMARNEGA cSCC
  - pT1 premer tumorja < 20mm
  - pT2 premer tumorja > 20 mm in ≤ 40 mm
  - pT3 premer tumorja > 40 mm
  - pT4a tumor z makroskopskim vraščanjem v kost/kostni mozeg
  - pT4b tumor z vraščanjem v aksialni skelet/bazo lobanje/v foramne

- Globoka invazija = invazija preko podkožnega maščevja in/ali debelina tumorja > 6 mm (debelino merimo od granularnega sloja normalnega epidermisa ob tumorju do najglobljega dela tumorja).

- pT1, pT2 tumorji, ki imajo globoko invazijo (glej zgoraj), so po definiciji pT3!

- Perinevralna invazija = pT3 (če je prizadeti živec debelejši od 0,1 mm ali če je perinevralna invazija v podkožnem maščevju).

Stadij	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	vsak N	M0
	Vsak T	vsak	

#### KLASIFIKACIJA TNM

Obstaja več klasifikacij cSCC, v priporočilu navajamo klasifikacijo ki povzema 8. izdajo American Joint Committee on Cancer (AJCC). Ta opredeljuje nemelanomske kožne rake glave in vratu z izjemo Merklavega raka kože. Ob tem je potrebno poudariti, da klasifikacija ne opredeljuje ploščatoceličnih tumorjev sluznice glave in vratu. Slabost večine, pa tudi te klasifikacije AJCC, je heterogenost stadija III in tako ne povsem realna opredelitev prognoze bolnikov z regionalnimi zasevki cSCC. Nekoliko nezanesljiva je tudi napovedna vrednost opredelitve bolnikov z metastatsko boleznijo.

Tabela 2: Klinična stadiji cSCC, povzeti po klasifikaciji AJCC:

<b>TX</b>	primarnega tumorja ni mogoče oceniti
<b>T0</b>	ni znakov primarnega tumorja
<b>Tis</b>	In situ karcinom
<b>T1</b>	tumor ≤ 2 cm premera z < 2 dejavnikoma tveganja*
<b>T2</b>	tumor > 2 cm premera ALI katerekoli velikosti z ≥ 2 dejavnikoma tveganja
<b>T3</b>	tumor vrašča v maksilo, mandibulo, orbito ali temporalno kost
<b>T4</b>	tumor vrašča v skelet ali perinevralno vraščanje lobanjske baze

<b>NX</b>	regionalnih zasevkov ni mogoče oceniti
<b>N0</b>	ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
<b>N1</b>	zasevek ene ipsilateralne bezgavke ≤ 3 cm premera
<b>N2</b>	zasevek ene ipsilateralne bezgavke > 3 cm a ≤ 6 cm premera ALI multipli ipsilateralni zasevki v bezgavkah ≤ 6 cm premera
<b>N3</b>	zasevek v bezgavki > 6 cm premera
<b>ODDALJENI ZASEVKI</b>	
<b>M0</b>	ni oddaljenih zasevkov
<b>M1</b>	oddaljeni zasevki

Stadij	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T1-T3	N1	M0
	T1-T3	N2, N3	M0
	T4	Vsak N	M0
	Vsak T	Vsak N	M1

#### NEINVAZIVNO ZDRAVLJENJE

Poleg kirurškega zdravljenja, ki zagotovi najmanj ponovitev bolezni, poznamo tudi številne neinvazivne oblike zdravljenja cSCC.

#### Načini zdravljenja AK (prekanceroze)

- krioterapija
- kiretaža in elektrodesikacija (hiperkeratotične AK)
- 3,75 % in 5 % imikvimod krema
- 5 % 5-fluorouracil krema
- 0,5 % 5-fluorouracil v kombinaciji z 10 % salicilno kislino
- 3 % diklofenak v 2,5 % hialuronskem gelu
- ablativni postopki (dermabrazija, laser)
- kemični piling s trikloroacetno kislino
- fotodinamična terapija s topikalno aplikacijo 5-ALA (5-aminolevulinska kislina) ali MAL (metil-aminolevulinat)
- vermilionektomija z ablativnim laserjem (aktinični heilitis)

#### Načini zdravljenja cSCC in situ (Mb. Bowen)

- krioterapija
- kiretaža in elektrodesikacija
- 5 % imikvimod krema
- 5-fluorouracil krema
- fotodinamična terapija z lokalno aplikacijo 5-ALA (5-aminolevulinska kislina) ali MAL (metil-aminolevulinat)

#### Možni načini zdravljenja nizkorizičnega cSCC

Zlati standard zdravljenja cSCC je kirurško zdravljenje. V primeru nizkorizičnega cSCC (primarni tumor, predvsem tisti velikosti < 1 cm, dobro omejen, brez ulceracije, histološko dobro diferenciran, na trupu in okončinah) in pri bolnikih z visokim tveganjem za

razvoj cSCC ter s številnimi lezijami, prihaja v poštev zdravljenje s krioterapijo (dva cikla pomrzovanja po 30 sekund s 3-5 mm varnostnim robom) ter s kiretažo in elektrodeseikacijo.

## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Z uspešnostjo kirurškega zdravljenja lahko primerjamo vse druge metode zdravljenja. Kirurška odstranitev tumorja kože omogoča patohistološko oceno celotnega tumorja, oceno globokega in stranskih robov in tako najzanesljivejšo preprečitev lokalne ponovitve bolezni. Namen uspešnega kirurškega posega je ozdravitev ob optimalnem funkcijskem in estetskem rezultatu zdravljenja.

Kirurško zdravljenje načrtujemo glede na klinični izgled tumorja in anatomsko lego tumorja. Ob načrtovanju ne smemo pozabiti na klinični pregled regionalnih bezgavk. Kirurško zdravljenje omejenega cSCC lahko opravi družinski zdravnik, dermatolog, kirurg, otorinolaringolog, oftalmolog. V primeru lokalno, lokoregionalno in metastatsko napredovale bolezni pa je potrebno bolnika predstaviti na multidisciplinarnem Konziliju za kožne rake.

Pred načrtovanjem kirurškega zdravljenja cSCC slikovna diagnostika v večini primerov ni potrebna, svetujemo jo zgolj v naslednjih:

- cSCC nastal v kronični rani,
- > 2 cm premera,
- sega globlje od podkožja,
- Breslow > 2mm,
- slabo diferenciran,
- perinevralna invazija,
- vretenastocelični, dezmozoplastični, akantolitični, karcinosarkomatozni in adenoskvamozni podtip,
- hitra rast, ponovitev bolezni,
- zajema ustnico, uho,
- imunosuprimiran bolnik.

Ob kliničnem sumu na regionalne zasevke opravimo ABTI s citološko analizo vzorca. Ob klinično neprizadetih bezgavkah bolnikov z visokorizičnimi tumorji svetujemo UZ regionalne bezgavčne lože z morebitno ABTI. Pri oceni lokalnega napredovanja cSCC in destrukcije okolnih tkiv opravimo MRI (ocena prizadetosti mehkih tkiv, perinevralne invazije) ali CT preiskavo z uporabo kontrastnega sredstva (ocena destrukcije kostnine).

Ekscizija kožnega tumorja z ustreznim varnostnim robom zdrave kože je najuspešnejši način zdravljenja, saj zagotavlja 5-letno ozdravitev 95 % bolnikov. Kirurški poseg lahko opravimo kot klasično ekscizijo tumorja ali po metodi Mohove mikrografske kirurgije. Mohova kirurgija se v Sloveniji redko uporablja.

Klasična vretenasta ekscizija tumorja s 5 mm varnostnim robom je tako najpogostejši način zdravljenja. Orientacijo odstranjenega vzorca kože vedno označimo. Sledi patohistološka ocena robov. Če imamo možnost pregleda vseh robov vzorca, lahko te ocenimo tudi po metodi zmrzlega reza v času posega. Pomembno je, da zagotovimo ustrezno oddaljenost invazivne komponente tumorja od roba izrezanega vzorca; morebitna in situ komponenta ali keratoakantotične spremembe na uspeh ekscizije ne vplivajo.

Ekscizijo načrtujemo v skladu z napetostnimi linijami kože. Zajeti mora podkožje, ohranimo pa spodaj ležečo fascijo, perihondrij ali periost, če v te tumor ne vrašča. Robove rane najpogosteje primarno zašijemo, lahko pa svetujemo redne preveze ter celjenje per secundam. Če je potrebno kritje nastalega defekta, se odločimo za kožni presadek delne debeline. Obsežne rekonstrukcije defekta, ki vključujejo kožne režnje so smiselne le, če je patohistološko potrjena popolna odstranitev cSCC z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni ter ustrezen rob.

Na podlagi končnega patohistološkega izvida in ocene tveganja za ponovitev ali progres cSCC sklepamo o ustreznosti ekscizije. Ločimo tumorje z nizkim in visokim tveganjem za ponovitev ali progres bolezni (Tabela 3). Pri tumorjih z visokim tveganjem ali nepopolno odstranjenih tumorjih opravimo reekscizijo primarne brazgotine vedno, ko je to mogoče (Tabela 4).

Bolnike z LacSCC, pri katerih začetno kirurško zdravljenje z ustreznim kozmetičnim in funkcionalnim izidom ni mogoče, predstavimo na multidisciplinarnem konziliju. Po začetnem sistemskem zdravljenju ali radioterapiji je smiselno ponovno razmisliti o možnosti popolne kirurške odstranitve tumorja.

Tabela 3: Dejavniki tveganja nizko- in visokorizičnih cSCC

Tveganje	Premer	Predel	Globina invazije	Histo. značilnosti	Kirurški rob	Imunosupresija
Nizko	< 2cm	UV izpostavljeni deli razen uho/ustnica	< 6 mm, nad podkožnim maščevjem	dobro diferenciran, običajna oblika ali verukozna oblika	v zdravo	NE
Visoko	> 2 cm	uho/ustnica, UV neizpostavljen predel (dlan/podplat) cSCC na mestu kronične rane, opeklin, brazgotine, obsevanja, lokalna ponovitev	> 6 mm, invazija prek podkožnega maščevja	zmerno ali slabo diferenciran, akantolitični, vretenasti, dezmozoplastičen, karcinosarkomatozni, adenoskvamozni podtip, perinevralna invazija	nepopolna	DA (transplantacija, kronična imunosupresivna bolezen ali zdravljenje)

Tabela 4: Priporočen makroskopski rob kirurške ekscizije glede na globino invazije tumorja in dejavnike tveganja za lokalno ponovitev bolezni ali zasevanje

Tveganje	Značilnosti cSCC	Odstotek zasevanja	Rob ekscizije
minimalno	≤ 2 mm	0 %	5 mm
nizko	2.01 – 6 mm	4 %	5 do 10* mm
visoko	> 6 mm	16 %	10 mm

\* reekscizija kot pri visokotveganih tumorjih, če so prisotni dejavniki, značilni za visoko tveganje, navedeni v Tabeli 1

## KIRURGIJA REGIONALNIH ZASEVKOV cSCC

### Biopsija varovalne bezgavke (*angl. sentinel node biopsy, SNB*)

V preteklosti so raziskovalci skušali opredeliti prognostičen pomen SNB pri cSCC, a žal dokončnega odgovora na to vprašanje nimamo. Metaanaliza 19-ih temu namenjenih raziskav, v katero je bilo vključenih 130 bolnikov, je pokazala, da je SNB pozitiven pri 12.3 % bolnikov s premerom tumorja > 2 cm. Z bolnikom, ki ga zdravimo zaradi cSCC z značilnostmi visokotveganih tumorjev, se pogovorimo o možnosti SNB. Poseg je namreč varen, saj je tveganje za pooperativne zaplete le 5-10 %.

Če s SNB potrdimo zasevek v bezgavki, temu sledi disekcija bezgavčne lože.

### Disekcija regionalne bezgavčne lože

Poročila o pogostosti regionalnih zasevkov cSCC so različna, nekateri navajajo tudi do 13 % ponovitev bolezni v obliki zasevkov v bezgavkah. Kljub temu da zaradi majhnega števila bolnikov z zasevki v regionalnih bezgavkah ni zanesljivih podatkov o priporočenem obsegu in uspehu disekcije regionalnih bezgavčnih lož, ta poseg svetujemo bolnikom s klinično odkritimi in z ABTI potrjenimi zasevki cSCC. Raziskave so namreč pokazale, da je preživetje brez bolezni pri bolnikih po disekciji bezgavčne lože in radioterapiji daljše kot pri tistih, ki so bili zgolj obsevani. Bolnikom, katerih stanje zmogljivosti in obseg bolezni to dopušča, tako vedno svetujemo kirurški poseg.

Bolniku s potrjenim zasevkom v bezgavčni loži izključimo oddaljene zasevke s slikovno diagnostiko (PET-CT, CT trebuha in prsnega koša s kontrastom). Po potrebi opravimo tudi CT bezgavčne lože za oceno vraščanja tumorja v okolne strukture. Zaradi lokalno agresivne rasti tumorja je priporočljivo, da oceno operabilnosti in poseg opravi kirurg, več disekcij bezgavčnih lož.

Odstranimo celotno bezgavčno ložo, upoštevajoč anatomske meje. V primeru zasevka v predelu obušesne slinavke opravimo superficialno parotidektomijo istočasno z odstranitvijo vseh petih nivojev vratnih bezgavk. V primeru solitarnega zasevka v bezgavki velikosti ≤ 3 cm priporočamo selektivno vratno disekcijo. V primeru zasevkov v pazduhi odstranimo vse tri nivoje bezgavk. V primeru potrjenega zasevka v predelu dimelj svetujemo odstranitev ingvinalnih, iliakalnih in obturatornih bezgavk.

Zdravljenje bolnika, pri katerem zaradi lokoregionalno napredovale bolezni kirurški poseg ni mogoč, vedno načrtujemo na multidisciplinarnem konziliju. Ob uspešnem sistemskem zdravljenju ali radioaterapiji je tudi pri teh bolnikih smiselno zdravljenje zasevkov v bezgavkah zaključiti s popolno odstranitvijo bezgavčne lože.

Zasevki cSCC v regionalnih bezgavkah pomembno vplivajo na tveganje za ponovitev bolezni in preživetje bolnikov; ocenjeno 5-letno preživetje brez bolezni je 59 – 83 %.

### Kirurško zdravljenje lokalno napredovalega in metastastkega cSCC

Lokalno ponovitev bolezni in in transit zasevke odstranimo v celoti kirurško, če število, anatomska lega in velikost tumorjev to dopuščata.

V primeru, da kirurški poseg ni mogoč, zdravljenje načrtujemo multidisciplinarno.

Izbranim bolnikom z LacSCC okončin lahko ponudimo tudi zdravljenje s hipertermično izolirano ekstremitetno perfuzijo (*angl. hyperthermic isolated limb perfusion, HILP*) okončine s TNF-alfa in melfanom. Poseg opravimo v splošni anesteziji. V raziskave, ki so namenjene učinkovitosti HILP, so pogosto vključeni tudi bolniki z napredovalim cSCC okončin, rezultati pa govorijo v prid uspešni lokalni kontroli bolezni. Pomembno je, da z uspešno opravljeno HILP tem bolnikom lahko prihranimo amputacijo uda.

Možnost zdravljenja bolnikov s krvavečimi in bolečimi kožnimi zasevki je tudi elektrokemoterapija z uporabo bleomicina ali cisplatina. Poseg je kratek in ga lahko opravimo v sklopu dnevne bolnišnice. Raziskovalci poročajo o uspešnem zmanjšanju težav in kontroli rasti tumorjev s to metodo.

### RADIOTERAPIJA (RT)

V tem poglavju so navede indikacije za RT cSCC (nivo dokazov: kategorija 2A).

### PRIMARNI TUMOR

#### RT kot primarno zdravljenje

Bolniki, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje: starejši od 60 let, pričakovan je slabši funkcionalni/kozmetični rezultat; bolniki, ki odklonijo ali niso sposobni za kirurški poseg.

- tumorji z nizkim tveganjem
- tumorji z visokim tveganjem

#### Pooperativna RT

Po **popolni kirurški odstranitvi (RO)**: obsežno perinevralno širjenje (prizadetost živca pod mejo dermisa ali večjega živca premera ≥ 1 mm); premer tumorja > 2 cm; infiltracija v globino > 6 mm ali preko meje podkožnega maščevja; erozija kosti.

- tumorji z visokim tveganjem

Po **neopopolni kirurški odstranitvi (R1/R2)**: ni možna reekscizija; bolniki, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje).

- tumorji z nizkim tveganjem
- tumorji z visokim tveganjem

## PODROČNE BEZGAVKE

### RT kot primarno zdravljenje

- neoperabilna bolezen ( $\pm$  sistemska terapija, po presoji multidisciplinarnega Konzilija za kožne rake, MDK)

### Pooperativna RT

- trup in ekstremitete: multiple bezgavke in/ali ekstrakapsularno širjenje
- glava in vrat:
  - brez ekstrakapsularnega širjenja in ena bezgavka  $\leq 3$  cm  $\rightarrow$  možnost RT po presoji MDK
  - brez ekstrakapsularnega širjenja in  $\geq 2$  bezgavki ali ena bezgavka  $> 3$  cm  $\rightarrow$  RT
  - ekstrakapsularno širjenje  $\rightarrow$  RT ( $\pm$  sistemska terapija, po presoji MDK)
  - nepopolna odstranitev bezgavk(e)  $\rightarrow$  RT ( $\pm$  sistemska terapija, po presoji MDK)

### ODDALJENI ZASEVKI

- uporaba RT po presoji MDK

### NAČELA RT CSCC

- Pri obsevanju primarnega tumorja z žarki energij v MV območju je potrebna uporaba bolusa (za zagotavljanje ustrezno visoke kožne doze).
- Boljši kozmetični učinek je dosežen z daljšimi režimi obsevanja z več frakcijami in naj bi se uporabljali tudi v slabše prekravljenih delih in področjih blizu hrustanca.
- V primeru obsežne perinevralne invazije (klinično očitna prizadetost živca; prizadetost večjega živca z imenom, še posebej v področju glave in vratu) je potrebno razmisliti o vključitvi v obsevalno polje tudi poti lokalnih živcev proksimalno od tumorja.
- RT je kontraindicirana pri bolnikih z genetskimi motnjami, povezanimi z večjo dovzetnostjo za nastanek kožnega raka (npr. sindrom bazalnoceličnega nevusa).
- RT je pogojno kontraindicirana pri bolnikih z boleznimi vezivnega tkiva (npr. skleroderma).
- V primeru lokalne ponovitve bolezni po predhodni RT (znotraj obsevalnega polja) naj bi se ponovno RT (re-iradiacija) rutinsko ne uporabljalo.

### PRIMARNI TUMOR

#### RT kot primarno zdravljenje

- tumorji premera  $< 2$  cm:
  - 30 Gy v 5 fx/2-3 tednih
  - 38-40 Gy v 8-10 fx/2 tednih
  - 50-55 Gy/3-4 tednih
  - 60-64 Gy/6-7 tednih

- tumorji premera  $\geq 2$  cm, T3/4 ali invazija v kost ali v globino:
  - 60-70 Gy/6-7 tednih
  - 45-55 Gy/3-4 tednih

### Pooperativna RT

- 60-66 Gy/6-7 tednih
- 50 Gy/4 tednih

## PODROČNE BEZGAVČNE LOŽE

### Brez predhodne operacije

- klinično negativne, s povišanim tveganjem za zasevke: 50 Gy/5 tednih
- klinično pozitivne: 60-70 Gy/6-7 tednih

### Po predhodni operaciji

- popolna odstranitev in brez ekstrakapsularnega širjenja: 50-60 Gy/5-6 tednih
- nepopolna odstranitev ali ekstrakapsularno širjenje: 60-70 Gy/6-7 tednih

### Živci (proksimalni potek)

- klinično sumljivo za infiltracijo: 50-60 Gy/5-6 tednih

## RADIOKEMOTERAPIJA

Skupaj z RT naj bi se uporabljali naslednji sistemski agensi:

- cemiplimab
- cisplatin (nivo dokazov: kategorija 3)
- cisplatin + 5-fluorouracil (nivo dokazov: kategorija 3)
- cetuksimab
- karboplatin (nivo dokazov: kategorija 3)

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

### Adjuvantno sistemsko zdravljenje

Standardno adjuvantno sistemsko zdravljenje cSCC ni registrirano in ga ne priporočamo.

V primeru radikalne ekscizije cSCC ni indicirano pooperativno sistemsko zdravljenje, smiselna je vključitev v klinično raziskavo, v kolikor je ta na voljo.

V primeru radikalne ekscizije z visokim tveganjem za ponovitev sledi obsevanje z ali brez sistemskega zdravljenja ter, če je mogoče, vključevanje v klinične raziskave.

### Sistemsko zdravljenje lokalno in lokoregionalno napredovalega nemetastatskega neoperabilnega cSCC

Mnenje o zdravljenju nemetastatskega LacSCC ter lokoregionalno napredovalega cSCC poda multidisciplinarni konzilij za posameznega bolnika glede na njegovo splošno stanje, sočasne bolezni in zdravila, ki jih jemlje. Sistemsko zdravljenje vodi internist onkolog.

#### V kombinaciji z obsevanjem:

- vključitev v klinično raziskavo (v kolikor je na voljo),
- sistemska terapija:
  - cemiplimab
  - cisplatin (kategorija 3)
  - karboplatin (kategorija 3)
  - cisplatin+5-FU (kategorija 2B)
  - zaviralci EGFR (cetuksimab) (kategorija 2A).

#### Samo sistemska terapija:

- vključitev v klinično raziskavo (v kolikor je na voljo),
- cemiplimab (kategorija 2A),
- v kolikor so kontraindikacije za zaviralce imunskih nadzornih točk:
  - cisplatin (kategorija 2B)
  - karboplatin (kategorija 2B)
  - cisplatin+5-FU (kategorija 2A)
  - zaviralci EGFR (cetuksimab) (kategorija 2A).

### Sistemsko zdravljenje napredovalega neresektabilnega in mcSCC

- cemiplimab (kategorija 2A)
- pembrolizumab\*
- vključitev v klinično raziskavo, v kolikor je na voljo.
- v kolikor so kontraindikacije za zaviralce imunskih nadzornih točk:
  - karboplatin (kategorija 2B)
  - cisplatin+/-5-FU (kategorija 2A)
  - zaviralci EGFR (cetuksimab) (kategorija 2A).

\*Po registraciji s strani EMA in umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja s strani ZZZS

Če je na voljo možnost vključitve v klinično raziskavo, se priporoča le-to. O sistemskem zdravljenju se odločamo individualno pri vsakem bolniku, glede na obsežnost metastatske bolezni, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in njegovih sočasnih bolezni ter redno terapijo, ki jo jemlje zaradi sočasnih bolezni.

Imunoterapija s cemiplimabom se zaenkrat ne priporoča v sistemskem zdravljenju bolnikov cSCC, ki nastane kot posledica imunosupresivne terapije po transplantaciji organa, saj iz kliničnih raziskav ni podatkov o varnosti imunoterapije za te bolnike. Tem bolnikom se priporoča zdravljenje z zaviralcem EGFR cetuksimabom, sistemsko kemoterapijo ali kombinacijo, glede na splošno stanje bolnika.

## PREPREČEVANJE

Med preventive ukrepe za preprečevanje cSCC uvrščamo zaščito kože pred UV žarki (ustrezna oblačila, pokrivala, nanos krem z visokim zaščitnim faktorjem, ki ščitijo pred UVA in UVB žarki, izogibanje soncu med 10. in 16. uro), neuporabo solarijev, redno pregledovanje in samopregledovanje kože ter zdravila.

### Preprečevanje (zmanjšanje) nastanka cSCC z zdravili

Z namenom preprečiti ali zmanjšati tveganje za nastanek novega cSCC pri bolnikih s številnimi in/ali agresivnejšimi oblikami cSCC so bile narejene študije z nekaterimi sistemskimi (retinoidi, nikotinamid, nesteroidni antirevmatiki) in lokalnimi zdravili (5-fluorouracil, kalcipotriol, tretinoin).

Retinoida (acitretin, izotretinoin) sta se izkazala za učinkoviti zdravili za zmanjšanje pojava cSCC pri bolnikih z visokim tveganjem (npr. po transplantaciji organov, pri zdravljenju s terapijo PUVA, prejemanju BRAF zaviralcev), vendar se ju zaradi številnih neželenih učinkov rutinsko ne uporablja.

Nikotinamid (vodotopna oblika vitamina B3) poveča učinkovitost intrinzičnih popravljalnih mehanizmov in zmanjšuje imunosupresivni učinek UV sevanja. Enoletno prejemanje nikotinamida zmanjša pojavnost cSCC za 30 %. Učinek zdravila je izražen le za čas jemanja le-tega.

Pri bolnikih po transplantaciji organov se zaradi imunosupresivnega zdravljenja lahko pojavljajo številni cSCC. Za zmanjšanje pojavnosti cSCC prihaja v poštev znižanje odmerka in/ali zamenjava imunosupresivnega zdravila (npr. zaviralci mTOR namesto zaviralcev kalcinevrina, mikofenolat mofetil namesto azatioprina).

## SLEDENJE PO ZAKLJUČKU ZDRAVLJENJA

Sledenje bolnikom po zaključku zdravljenja je namenjeno zgodnjemu odkritju ponovitve bolezni ter odkritju novih keratinocitnih rakov kože ali kožnega melanoma. Relativno tveganje za nov primarni kožni melanom ob tem je 1.99 pri moških in 2.58 pri ženskah. 5-letna verjetnost novega primarnega cSCC je 42.1 %.

Sledenje bolnikom s cSCC je prilagojeno oceni tveganja na podlagi odstranjenega primarnega cSCC ter morebitnega lokalnega ali metastatskega razsoja primarnega tumorja. Sledenje vključuje pregled celotne kože ter pregled in palpacijo brazgotine po odstranitvi tumorja in pripadajoče bezgavčne lože. Pri visokem tveganju kliničnim pregledom dodamo še UZ pregled bezgavčnih lož. V primeru, da začetnega zdravljenja ni opravil dermatolog, svetujemo pregled pri dermatologu v 6–12 mesecih po zaključku zdravljenja. Bolnike z metastatsko neoperabilno boleznijo v času zdravljenja s sistemsko terapijo spremlja internist onkolog.

Pri starejših in oslabeledih bolnikih po zdravljenju tumorjev z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni na soncu izpostavljeni koži prilagodimo pogostost pregledov tveganju in bolnikovim potrebam.

Za večino bolnikov je po zaključku zdravljenja cSCC priporočeno sledenje, predstavljeno v tabeli 5.

Tabela 5: Priporočilo sledenja bolnikom po zaključku zdravljenja cSCC

cSCC tveganje	Klinični pregled	Slikovna diagnostika	Morebitna ponovitev
Nizko	6-12 mesecev, 5 let	Ne	Nov primarni kožni tumor
Visoko	3-6 mesecev 2 leti, 6-12 mesecev 3. do 5. leto, letno kasneje	UZ bezgavčne lože 3-6 mesecev 2 leti (glede na tveganje)	Lokalna ponovitev, nov primarni tumor, regionalni zasevki
LacSCC ali mcSCC	Vsake 3 mesece 5 let	UZ bezgavčne lože 3-6 mesecev 5 let nato vsakih 6-12 mesecev. CT/MRI/ PET-CT glede na klinično sliko ali vsakih 6 - 12 mesecev	Regionalni zasevki in oddaljeni zasevki
Imunosupresija*	6 - 12 mesecev doživljenjsko glede na karakteristike primarnega tumorja	Glede na lastnosti primarnega tumorja	Nov primarni tumor, regionalni zasevki, oddaljeni zasevki

\*Pri bolnikih z imunosupresijo, hematološkimi obolenji, genetsko predispozicijo in predhodnimi multiplimi cSCC razmislimo o pregledih, ki si sledijo vsakih 3-6 mesecev doživljenjsko.

## LITERATURA

1. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention. Eur J Cancer. 2020 Mar;128:60-82. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.007.
2. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. Eur J Cancer. 2020 Mar;128:83-102. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.008.
3. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 24. 6. 2020 s spletne strani <http://www.slora.si/>.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Squamous Cell Carcinoma Skin Cancer. Version 2.2020. Pridobljeno 14. 6. 2020 s spletne strani <https://www.nccn.org/>.
5. Cancer Council Australia. Clinical Guidelines Network. Version 2019. Pridobljeno 24. 6. 2020 s spletne strani [https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Keratinocyte\\_carcinoma/Epidemiology\\_CSCC](https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Keratinocyte_carcinoma/Epidemiology_CSCC).

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

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

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

# Priporočila za obravnavo bolnic z rakom zunanjega spolovila

Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with vulvar cancer

Merlo Sebastjan<sup>1</sup>, Kovačević Nina<sup>1</sup>, Šegedin Barbara<sup>1</sup>, Arnež Tina<sup>2</sup>, Bebar Sonja<sup>1</sup>, Gazić Barbara<sup>1</sup>, Gornjec Andreja<sup>1</sup>, Kobal Borut<sup>2</sup>, Kobav Manja<sup>1</sup>, Pakiž Maja<sup>3</sup>, Škof Erik<sup>1</sup>, Takač Izток<sup>3</sup>, Zadnik Vesna<sup>1</sup>, Zobec Logar Helena Barbara<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: asist. dr. Sebastjan Merlo, dr.med

E-mail: smerlo@onko-i.si

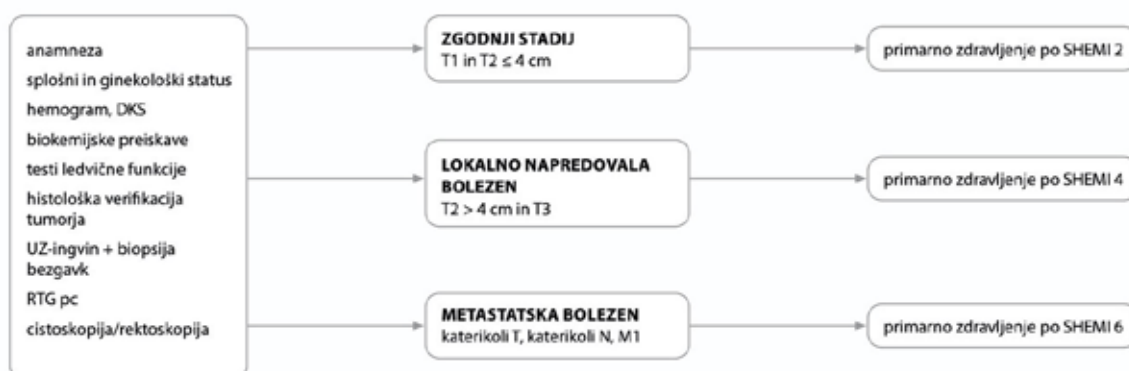
Prejeto / Received: 15.9.2020

Sprejeto / Accepted: 15.10.2020

doi:10.25670/oi2020-011on

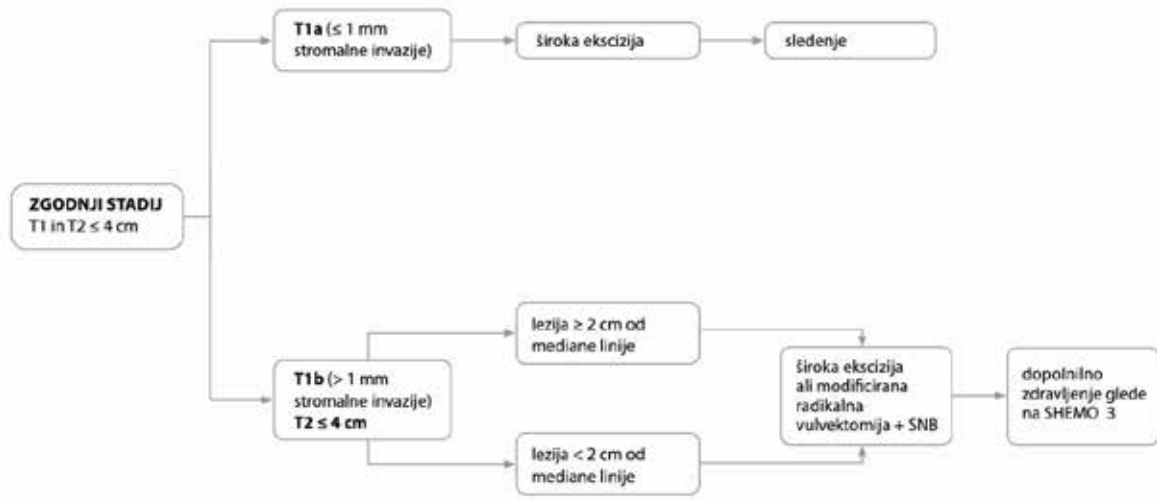
## I. DEL ALGORITMOV: Začetna obravnava

Shema 1: Osnovne preiskave, določitev stadija in odločitev o prvem zdravljenju

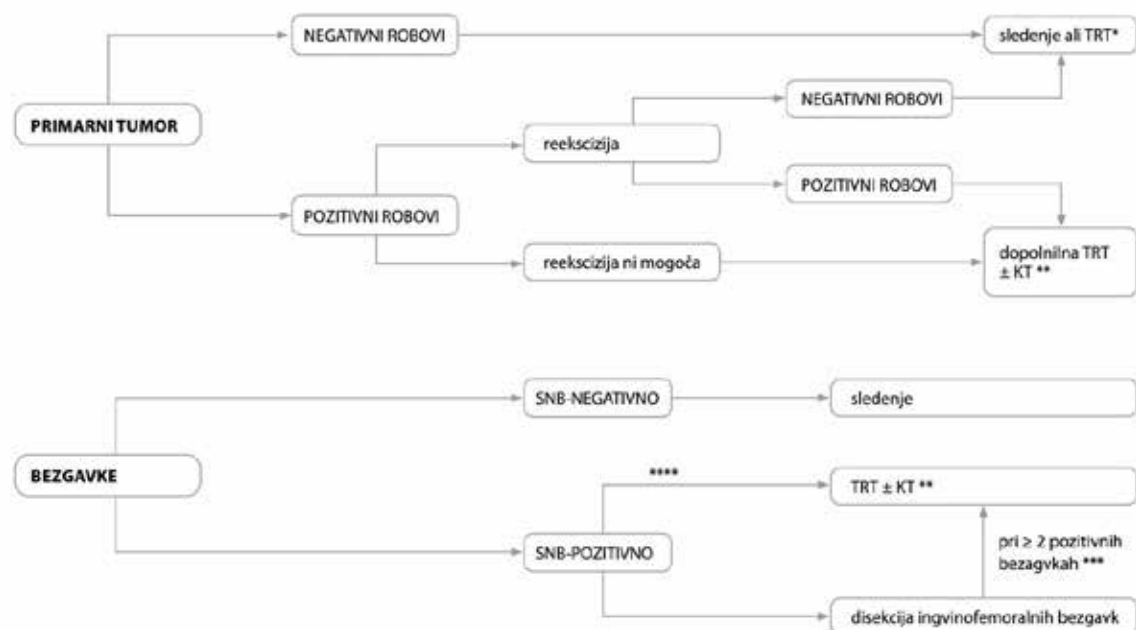


## II. DEL ALGORITMOV: Prvo zdravljenje

Shema 2: Zgodnji stadij



Shema 3: Dopolnilno zdravljenje



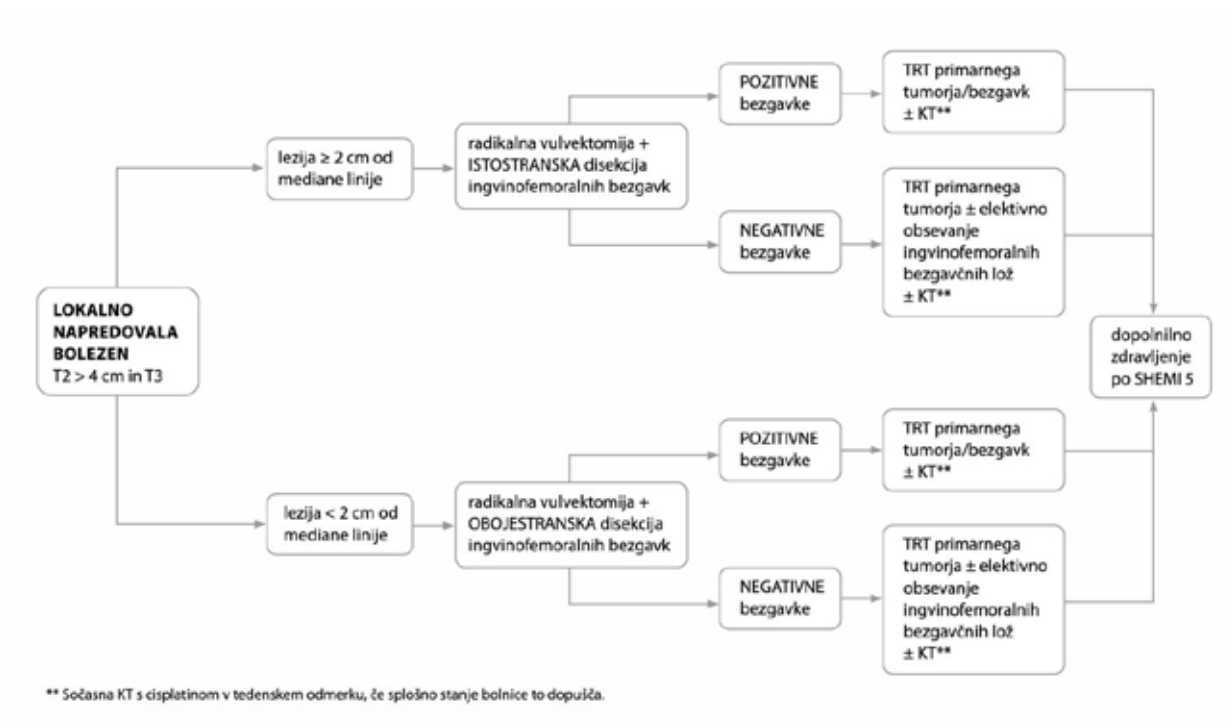
\* V primeru drugih dejavnikov tveganja.

\*\* Sočasna KT s cisplatinom v tedenskem odmerku, če splošno stanje bolnice to dopušča.

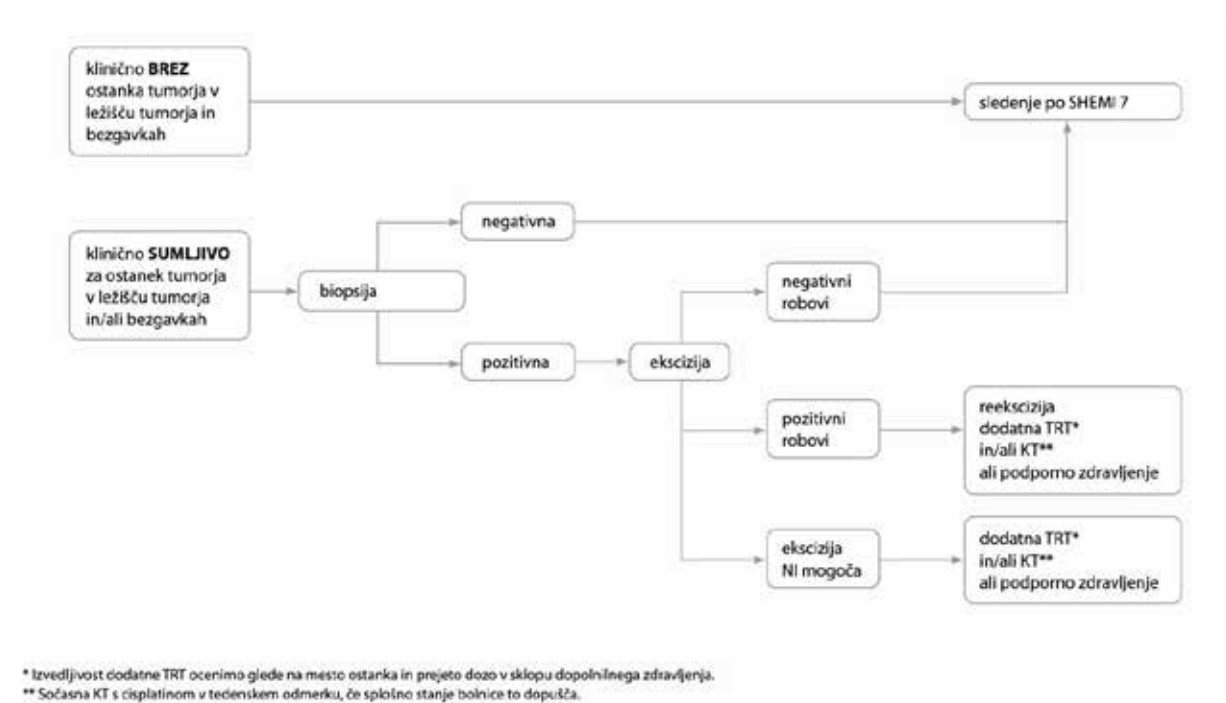
\*\*\* Dokazi za dobrobit dopolnilnega obsevanja pri le eni pozitivni bezgavki niso zanesljivi.

\*\*\*\* V kolikor disekcija ingvinoferoralnih bezgavk ni izvedljiva.

Shema 4: Lokalno napredovala bolezen



Shema 5: Ocena odziva na dopolnilno zdravljenje



Shema 6: Metastatska bolezen



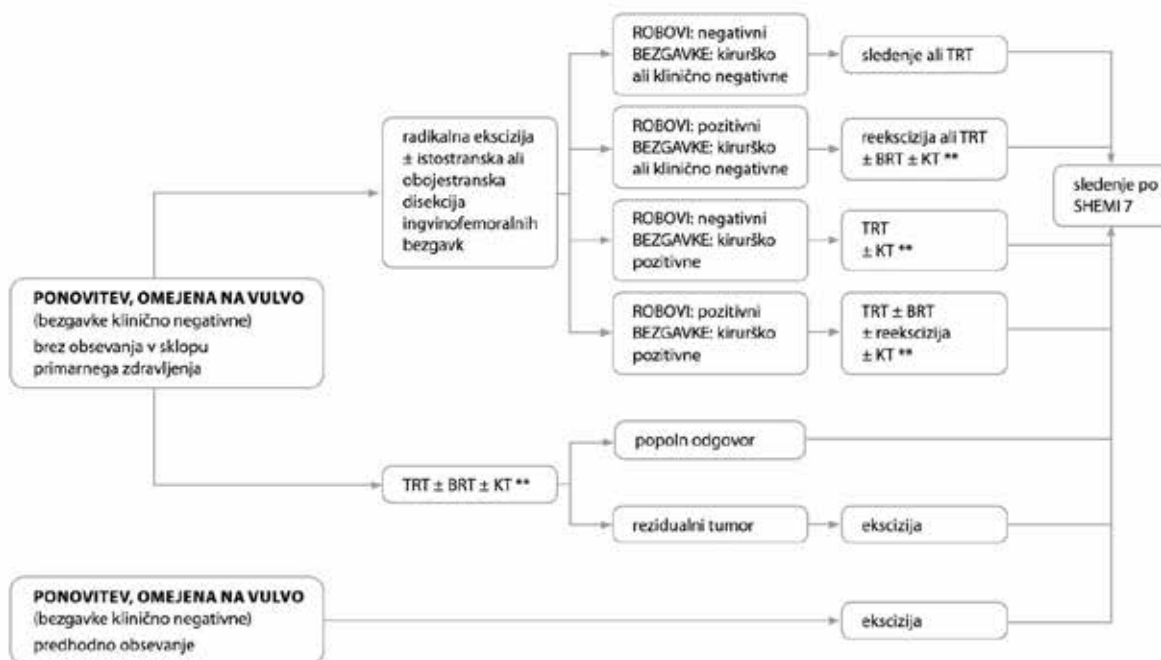
### III. DEL ALGORITMOV: Spremljanje po končanem zdravljenju

Shema 7: Spremljanje po končanem zdravljenju



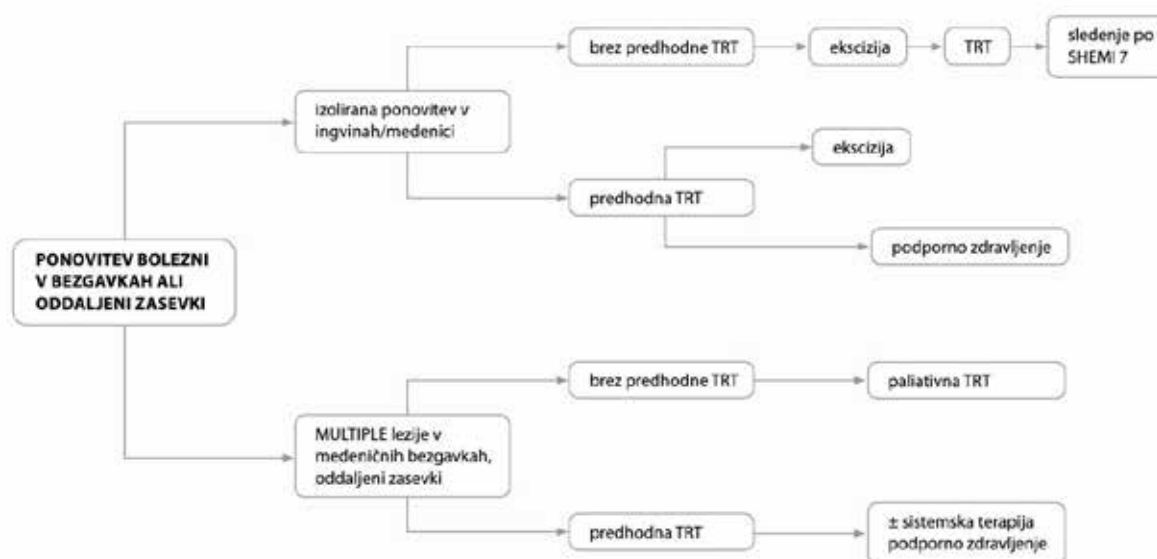
### IV. DEL ALGORITMOV: Zdravljenje ponovitve bolezni

Shema 8: Ponovitev bolezni omejena na zunanje spolovilo



\*\* Sočasna KT s cisplatinom v tedenskem odmerku, če splošno starje bolnice to dopušta.

Shema 9: Ponovitev bolezni v bezgavkah ali oddaljenem mestu



## POJASNILO K PRIPOROČILOM

### PREGOVOR

V Sloveniji približno 4 do 5 odstotkov vseh ginekoloških rakov prejme diagnozo raka zunanjega spolovila. Med letoma 2010 in 2014 je v Sloveniji za rakom zunanjega spolovila na leto povprečno zbolelo 44, umrlo pa 23 žensk. Bolezen je najpogostejša pri starejših od 80 let, manjši vrh pojavljanja beležimo še pri ženskah, starih okoli 50 let. Preživetje bolnic z rakom zunanjega spolovila se v zadnjih letih nekoliko izboljšuje. Opazovano petletno preživetje zbolelih med letoma 2010 in 2014 je bilo 48-odstotno.

Postavitev diagnoze raka zunanjega spolovila temelji na natančnem pregledu zunanjega spolovila z biopsijo ter dokončnim histopatološkim pregledom. Več kot 85 odstotkov vseh malignih tumorjev zunanjega spolovila je ploščatoceličnih karcinomov oziroma njihovih predstopenj. Ključno vlogo pri njihovem nastanku ima okužba z onkogenim humanim papiloma virusom (HPV), najpogosteje s sevoma HPV 16 in 18. Večje tveganje za raka imajo ženske z večjim številom spolnih partnerjev in tiste, ki so zgodaj začele spolno življenje.

Zdravljenje raka zunanjega spolovila pogosto obsega kombinacijo kirurškega in radioterapevtskega, redko tudi sistemskega zdravljenja. Zato lahko dolgotrajno in močno vpliva na kakovost življenja.

V poglavjih, ki sledijo, pojasnjujemo postopke v diagnostiki, zdravljenju in sledenju bolnic z rakom zunanjega spolovila. Na koncu je podrobno navedena tudi strokovna literatura, na katero smo se oprli pri pripravi priporočil. Ta temeljijo na ugotovitvah, podprtih z dokazi, ob soglasju avtorjev. Pri pripravi priporočil so sodelovali zdravniki specialisti, člani multidisciplinarnega ginekološko-onkološkega konzilija z Onkološkega inštituta Ljubljana, KO za ginekologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Klinike za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor ter KO za plastično in rekonstrukcijsko kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Pri pripravi smo se v veliki meri naslonili na priporočila treh evropskih združenj za obravnavo bolnic z rakom zunanjega

spolovila: Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (*angl. European Society of Gynecological Oncology – ESGO*), Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (*angl. European Society for Radiation Oncology – ESTRO*) in Evropskega združenja za patologijo (*angl. European Society for Pathology – ESP*). Stopnje priporočil, navedene v slovenskih priporočilih, so usklajene z evropskimi priporočili.

### Stopnja priporočila je povzeta po skupnih priporočilih ustanov ESGO, ESTRO in ESP:

**Stopnja A:** vsaj ena metaanaliza, sistematičen pregled ali randomizirana raziskava, ocenjena z 1<sup>++</sup>, ki se neposredno nanaša na ciljno populacijo ali skupek dokazov v obliki raziskav, ocenjenih z 1<sup>+</sup>, s konsistentnimi rezultati, ki se neposredno nanašajo na ciljno populacijo.

**Stopnja B:** skupek dokazov v obliki raziskav, ocenjenih z 2<sup>++</sup>, s konsistentnimi rezultati, ki se neposredno nanašajo na ciljno populacijo, ali ekstrapolirani dokazi iz raziskav, ocenjenih z 1<sup>++</sup> ali 1<sup>+</sup>.

**Stopnja C:** skupek dokazov v obliki raziskav, ocenjenih z 2<sup>+</sup>, s konsistentnimi rezultati, ki se neposredno nanašajo na ciljno populacijo, ali ekstrapolirani dokazi iz raziskav, ocenjenih z 2<sup>++</sup>.

**Stopnja D:** dokazi ravni 3 ali 4 ali rezultati, ekstrapolirani iz raziskav, ocenjenih z 2<sup>+</sup> : najboljša priporočena praksa na podlagi klinične prakse avtorjev priporočil.

### EPIDEMIOLOGIJA RAKA ZUNANJEGA SPOLOVILA

Rak zunanjega spolovila je redka bolezen. Največja incidenca je v Evropi in Južni ter Severni Ameriki, medtem ko se ta rak v Aziji in Afriki pojavi le izjemoma. Slovenija se po podatkih, zbranih v 10. različici raziskave Rak na petih kontinentih, po incidenci uvršča v zgornjo desetino držav. V svetu rak zunanjega spolovila obsega 4 do 5 % vseh ginekoloških rakov. Strokovnjaki ocenjujejo, da za njim na leto zboli okoli 27 tisoč žensk.

V Sloveniji je v letih 2010 do 2014 na leto za rakom zunanjega spolovila povprečno zbolelo 44 žensk (4,2 na 100.000 žensk), umrlo pa 23 (2,2 na

100.000 žensk). V analizi opazimo značilen porast incidence okoli leta 2003, umrljivost zadnja leta stagnira. Omenjeni porast incidence časovno sovpadajo z uvedbo Državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA. Ali sta dogodka zares povezana, pa bo treba proučiti v nadaljnjih raziskavah. Ob koncu leta 2014 je med nami živelo 383 bolnic, ki jim je bila kadarkoli v življenju postavljena diagnoza raka zunanjega spolovila; 40 jih je zbolelo v zadnjem letu, 101 pa v zadnjih petih letih.

Za rakom zunanjega spolovila zboleljajo starejše ženske, najpogostejši je pri starejših od 80 let. Manjši vrh pojavljanja je zaznati še pri ženskah, starih okoli 50 let. V zelo podobnih deležih imajo bolnice ob diagnozi omejeno ali lokalno razširjeno bolezen, le izjemoma je postavljena v razsejanem stadiju. Deleži posameznih stadijev se v zadnjih desetih letih niso pomembno spreminjali. Samo pri 40 odstotkih bolnic je oboleli del zunanjega spolovila natančneje opredeljen: v 18 odstotkih gre za raka velikih sramnih ustnicah, v 12 odstotkih je lezija preraščajoča, v 7 odstotkih se pojavi rak malih sramnih ustnic in v 4 odstotkih rak ščegetavčka. Večina bolnic (83 %) ima ploščatocelični karcinom, ki je v polovici primerov opredeljen kot kartinizirajoči, pri ostalih pa natančnejšega opisa ni. Sledijo bolnice z bazalnoceličnim karcinomom (9 %) in melanomom (3 %). Preostale histološke vrste so opredeljene le izjemoma. Razmerje med ploščato- in bazalnoceličnimi karcinomi se s starostjo v naši populaciji ne spreminja.

Preživetje bolnic z rakom zunanjega spolovila se v zadnjih letih nekoliko izboljšuje. Opazovano petletno preživetje zbolelih med letoma 2004 in 2009 je bilo 43-odstotno, medtem ko je skupina tistih, ki je za rakom zunanjega spolovila zbolela med letoma 2010 in 2014, preživela pet let v 48 odstotkih. Preživetje pri bolnicah z lokalizirano boleznijo je značilno boljše od tistih, ki imajo ob diagnozi lokalno razširjeno bolezen. Za zbolele med letoma 2010 in 2014 je bilo opazovano petletno preživetje zbolelih z lokalizirano obliko bolezni 64-odstotno, v razsejano pa 35-odstotno. Nobena od osmih bolnic iz tega obdobja, ki so imele ob diagnozi sistemsko razširjeno bolezen oziroma stadij ni bil določen, ni preživela pet let po diagnozi.

Mednarodnih primerjav preživetja bolnic z rakom zunanjega spolovila do sedaj ni bilo izvedenih. Mednarodna raziskava EURO-CARE-5 prikazuje relativna petletna preživetja za združeno skupino bolnic z rakom zunanjega spolovila in nožnice. Povprečno evropsko relativno petletno preživetje je bilo tako v tej raziskavi za zbolele med letoma 2000 in 2007 56-odstotno, v Sloveniji 60-odstotno. Najboljše preživetje je bilo na Nizozemskem, kjer je preživelo 65 odstotkov bolnic.

Ključno vlogo pri nastanku ploščatoceličnih karcinomov zunanjega spolovila ima okužba z onkogenim humanim papiloma virusom (HPV), najpogosteje s sevoma 16 in 18. Večje tveganje za raka imajo ženske z večjim številom spolnih partnerjev in tiste, ki so zgodaj spolno aktivne. Podobno kot pri raku materničnega vratu so bolj ogrožene tudi kadilke in imunokompromitirane bolnice. Večje tveganje imajo tudi ženske, ki so že prebolele enega od anogenitalnih rakov in ženske z in situ karcinomom vulve.

## OSNOVE HISTOPATOLOŠKE PREISKAVE IN DOLOČANJE STADIJA

Klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization – WHO) deli tumorje zunanjega spolovila na epiteljske, nevroektodermalne, mezenhimske, melanocitne, germinativne, limfoidne in sekundarne tumorje. Več kot 85 odstotkov vseh malignih tumorjev vulve so ploščatocelični karcinomi oziroma njihove predstopnje. V skupino epiteljskih tumorjev poleg ploščatoceličnega karcinoma in njegovih predsto-

penj uvrščamo tudi benigne ploščatocelične lezije, bazalnocelični karcinom, žlezne benigne in maligne tumorje ter nevroendokrine tumorje. Zadnji so podobno kot maligni melanom, mezenhimski tumorji in tumorji drugih skupin veliko redkejši od ploščatoceličnega karcinoma.

## Ploščatocelični tumorji in njihove predstopnje

Patogeneza ploščatoceličnega karcinoma zunanjega spolovila lahko poteka po dveh različnih poteh. Prva je posledica okužbe s HPV in ta povzroči nastanek ploščatocelične ali skvamozne intraepiteljske lezije (SIL), praviloma visoke in le redko nizke stopnje malignosti (HSIL oziroma LSIL). Spremembe so običajno multifokalne, pogostejše pri mlajših ženskah. Druga pot vključuje diferencirano vulvarno intraepiteljsko neoplazijo (diferencirani VIN). Diferencirani VIN ni povezan z okužbo s HPV, temveč s sklerotičnim ali ploščatim 'lišajem' (lichen sclerosus oziroma lichen planus). Invazivni karcinom se običajno razvije pri starejših ženskah. Možno je tudi prepletanje obeh patogenetskih poti.

Predstopnje ploščatoceličnega karcinoma zunanjega spolovila so torej SIL nizke stopnje malignosti (zelo redko), SIL visoke stopnje malignosti in diferencirani tip vulvarne intraepiteljske neoplazije.

**SIL nizke stopnje malignosti ali LSIL** (sopomenke iz starejših klasifikacij so klasični VIN1, blaga ploščatocelična displazija, ploščati kondilom) je intraepiteljska ploščatocelična lezija, ki je posledica produktivne okužbe s HPV. Izraz 'low grade' oziroma nizka stopnja malignosti se v tem primeru nanaša na nizko tveganje za razvoj v invazivni karcinom. Najpogostejši je v re-produktivnem obdobju žensk, povezan je z okužbo z nizko in/ali visokorizičnimi humanimi papiloma virusi (HPV-LR, HPV-HR). Značilne histološke spremembe so hiperplazija ploščatega epitelija, blaga jedrna atipija parabazalnih celic, parakeratoza in hiperkeratoza, običajno je prisotna tudi koilocitoza. Tveganje, da napreduje v invazivni karcinom, je zelo majhno in večina lezij spontano izgine.

**SIL visoke stopnje malignosti ali HSIL** (sopomenke iz starejših klasifikacij so klasični VIN2 ali VIN3, Bowenoidni VIN, zmerna ali huda ploščatocelična displazija, karcinom in situ) je intraepiteljska ploščatocelična lezija z visokim tveganjem za razvoj v invazivni karcinom, če je pravočasno ne zdravimo. Povezan je z okužbo z visoko rizičnimi humanimi papiloma virusi (HPV-HR), najpogosteje s HPV 16 in redkeje s HPV 18. HSIL je pogosto multifokalen in se lahko pojavi skupaj z bradavicami zunanjega spolovila ter cervikalno, vaginalno in/ali analno ploščatocelično intraepiteljsko lezijo. Pogostejši je pri mlajših oziroma predmenopavznih ženskah. Histološko ga tvori gostocelična populacija nediferenciranih celic z visokim jedrnocitoplazmatskim razmerjem s pridruženo akantozo, parakeratozo in hiperkeratozo, lahko so prisotni koilociti. Imunohistokemična reakcija na p16 je difuzno močno pozitivna, reakcija na p53 pa negativna. Približno 15 odstotkov lezij se ponovi kljub popolni kirurški odstranitvi. Če spremembe segajo v robove, pa se lezija ponovi v kar polovici primerov.

**Diferencirani tip vulvarne intraepiteljske neoplazije (diferencirani VIN)** je HPV-negativna intraepiteljska ploščatocelična proliferacija z atipijo celic bazalnega sloja in patološko diferenciacijo keratinocitov (sinonima iz prejšnjih klasifikacij sta VIN-simplex in karcinom in situ, 'simplex type'). Diferencirani VIN ni povezan z okužbo s HPV, temveč pogosto vznikne na predelu sklerotičnega ali ploščatega lišaja oziroma lihna (lichen sclerosus oziroma lichen planus). Pogostejši je pri starejših

ženskah. Verjetnost, da se razvije v invazivni karcinom, se veča s starostjo oziroma trajanjem kroničnih kožnih vnetnih bolezni na anogenitalnem območju. Diferencirani VIN redko diagnosticiramo kot samostojno lezijo zunanjega spolovila. Običajno se pojavi hkrati z invazivnim ploščatoceličnim karcinomom zunanjega spolovila, najpogosteje ob robu začetne invazije v stromo. Morfološke spremembe so lahko zelo subtilne, značilne pa so atipije celic bazalnega sloja s hiperkromazijo jeder, izstopajočimi nukleoli in atipičnimi mitozami ter epidermalni podaljški (rete ridges), ki segajo globoko v dermis in lahko med seboj anastomozirajo. Poroženevanje je ohranjeno, prisotni pa sta diskeratoza in hiperkeratoza. Imunohistokemična reakcija na p16 je negativna. Čeprav je na p53 lahko pozitivna, pa v diagnostiki diferencirane tipa VIN načeloma ni uporabna. V nekaterih primerih so z molekularnimi preiskavami potrdili mutacijo p53.

### Ploščatocelični ali skvamozni karcinom

Ploščatocelični ali skvamozni karcinom zunanjega spolovila je invazivni epiteljski tumor, ki ga sestavljajo različno diferencirane ploščate celice. Je najpogostejši maligni tumor vulve, njegova incidenca pa se povečuje s starostjo. Del karcinomov zunanjega spolovila je povezanih z okužbo z visoko rizičnimi HPV, kajenjem in SIL visoke stopnje (HSIL), del karcinomov vulve pa s kroničnimi vnetnimi spremembami kože vulve (lichen sclerosus, lichen planus) in diferencirano obliko VIN, ki praviloma ni posledica okužbe s HPV. Karcinomi, ki so posledica okužbe s HPV, so običajno bazaloidnega tipa. Tvorijo jih kohezivni skupki nezrelih epiteljskih celic, ki morfološko spominjajo na HSIL. Za bradavičaste (*angl. warty oziroma condylomatous*) tumorje so značilne izrazite atipije celic povrhnjega sloja, podobne spremembam ob okužbi s HPV, lahko je prisotno tudi poroženevanje. V večini primerov sta reakciji na HPV 16 in p16 pozitivni. Poroženevajoči karcinomi so večinoma dobro diferencirani in citološke atipije povrhnjega sloja so minimalne. Običajno so HPV- in p16-negativni, v okolici karcinoma pa je na koži zunanjega spolovila lahko prisoten diferencirani tip VIN, neredko tudi lichen sclerosus ali lichen planus. Verukozni karcinom je popolnoma diferenciran, neenakomerno poroženevajoči ploščatocelični tumor, ki raste ekspanzivno in infiltrira stromo v obliki širokih betičastih poganjkov. Atipija celic je minimalna, citoplazma obilna in izrazito eozinofilna. Reakciji na p16 in p53 sta negativni. Tveganje za ponovitev bolezni je odvisno od velikosti tumorja, multifokalnosti, prisotnosti HSIL in statusa ekscizijskih robov. Najpomembnejši napovedni dejavnik prizadetosti regionalnih bezgavk je globina invazije, status bezgavk pa je najpomembnejši napovedni dejavnik poteka bolezni.

### Bazalnocelični karcinom

Bazalnocelični karcinom zunanjega spolovila je infiltrativen tumor, ki ga tvorijo celice, podobne celicam bazalnega sloja epidermisa, z značilnim stopničastim vzorcem na robu lezije. Ploščatocelična diferenciacija je lahko prisotna, običajno v središču gnezd tumorskih celic. Bazalnocelični karcinom moramo razlikovati od bazaloidnega tipa skvamoznega karcinoma. Tumor običajno raste počasi in le redko zaseva v področne bezgavke.

### Žlezni tumorji

Pagetova bolezen je intraepiteljska neoplazma zunanjega spolovila z lastnostmi, podobnimi apokrinim ali ekrinim žlezam. Histološko so zanjo značilne velike celice z obilno citoplazmo, ki jih imenujemo Pagetove celice. Vznikne iz pluripotentnih zarodnih celic epidermisa. Invazija v dermis in njena globina sta

napovedna dejavnika prizadetosti regionalnih bezgavk. Pagetova bolezen je lahko tudi posledica neposrednega širjenja adenokarcinoma kožnih adneksov, anorektalnega ali urotelijskega karcinoma v epidermis kože zunanjega spolovila. Pomembno je, da jo prepoznamo, pomislimo na možnost širjenja karcinoma iz okolice in jo razlikujemo od malignega melanoma in situ, ki je Pagetovi bolezni morfološko zelo podoben.

Drugi žlezni tumorji zunanjega spolovila, tako benigni kot maligni, so zelo redki in lahko vzniknejo v Bartolinovih ali drugih specializiranih anogenitalnih žlezah (mammary-like glands oziroma periurethral glands of Skene) in žlezah znojnicah (ekrini karcinomi).

### Melanocitni tumorji

Maligni melanom je maligni tumor, ki vznikne iz melanocitov v epidermisu. Histološko so melanomi lahko vretenastocelični ali epiteloidnocelični. Tumorske celice imajo praviloma velika jedra in številne izstopajoče nukleole. V posameznih celicah je v citoplazmi lahko prisoten prašnat melaninski pigment. Standardiziran histološki izvid za maligni melanom zunanjega spolovila ali nožnice mora biti enak izvidu za maligni melanom kože na drugih lokacijah in mora vsebovati podatke o tipu rasti, debelini tumorja (Breslow), globini invazije (Clark), prisotnosti ulceracije, limfovaskularne in perinevralne invazije, satelitskih infiltratov, regresiji, infiltrirajočih limfocitov ter mitotski indeks in status kirurških robov. Klinični stadij, debelina tumorja (Breslow), večja od 1 mm, vertikalna rast tumorja, ulceracija in mitotski indeks večji od 1/mm<sup>2</sup>, so znani negativni napovedni dejavniki preživetja.

### Mezenhimski tumorji

Številne mezenhimske lezije, ki vzniknejo na predelu zunanjega spolovila, so težava za patologa. Predvsem zato, ker so redke in jih patolog vidi le redko ter so si morfološko in imunofenotipsko zelo podobne. Nekatero mezenhimske lezije so specifične za vulvovaginalno območje, v zunanjem spolovilu pa lahko vzniknejo tudi mezenhimski tumorji, ki se pogosto pojavljajo na drugih anatomskih lokacijah in le redko na vulvi. Specifični benigni mezenhimski tumorji so agresivni angiomksom, angiomiofibroblastom, superficialni miofibroblastom, celularni angiofibrom, fibroepiteljski stromalni polip, leiomiom in predpubertetni vulvarni fibrom, vzniknejo pa lahko tudi tumorji, kot so lipom, granularnocelični tumor, rabdomiom, nevrofibrom, hemangiom in drugi. Številni od naštetih specifičnih tumorjev vzniknejo iz celic specializirane subepiteljske strome spodnjega genitalnega trakta, ki sega od materničnega vratu do zunanjega spolovila, in so hormonsko odzivni. Najpogostejši maligni mezenhimski tumorji so embrionalni rabdomiosarkom, alveolarni rabdomiosarkom, leiomiosarkom in epiteloidni sarkom, vzniknejo pa lahko številni drugi sarkomi, ki pa so na predelu zunanjega spolovila zelo redki.

### Navodila za patologa

Opisana so priporočila za delo patologa, ki omogočajo poenotenje patoloških izvidov za karcinom zunanjega spolovila, ti pa zagotavljajo standardizirano kirurško in sistemsko zdravljenje. Osnovni podatki v histološkem izvidu zagotavljajo ključne informacije, ki skupaj s kliničnimi določajo prognozo in omogočajo zanesljive epidemiološke in klinične raziskave.

**MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA**

<b>Opis vrste vzorca</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lokalna/široka ekscizija</li> <li>• parcialna/totalna/radikalna vulvektomija</li> <li>• drugo (označi kirurg na napotnico)</li> </ul>
<b>Podatek o tem, kakšen vzorec je bil sprejet v laboratorij</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fiksiran/nefiksiran</li> <li>• vrsta uporabljenega fiksativa</li> <li>• nepoškodovan/prerezan</li> <li>• orientiran/neorientiran</li> </ul>
<b>Določitev teže in velikosti vzorca</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• teža v gramih</li> <li>• velikost vzorca merimo v treh dimenzijah</li> </ul>
<b>Opis tumorja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• velikost (določimo vsaj v največji meri)</li> <li>• makroskopska oddaljenost od robov</li> <li>• opis rezne ploskve</li> <li>• največja debelina tumorja na prerezu</li> <li>• mesto tumorja (veliki/mali labij, klitoris, drugo)</li> <li>• multifokalnost tumorja</li> </ul>
<b>Opis kože zunaj tumorja</b>	
<b>Opis drugih organov ali tkiv, ki so pridruženi v vzorcu</b>	
<b>Bezgavke</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• varovalna bezgavka</li> <li>• ingvinofermalne bezgavke</li> <li>• pelvične bezgavke</li> </ul>

Vzorčimo reprezentativne rezine tumorja, mesto najgloblje invazije in mesto prehoda tumorja v področje kože brez makroskopsko vidne tumorske infiltracije, kirurške robove (zgornji, spodnji, stranski, globoki), rezine s spremenjeno kožo, markirana mesta (ki jih označi kirurg) in mesto morebitnih predhodnih ekscizij.

**MIKROSKOPSKI PREGLED VZORCA**

<b>Histološki tip tumorja (skladno s klasifikacijo WHO)</b>	
<b>Histološki gradus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• G1 – dobro diferenciran</li> <li>• G2 – zmerno diferenciran</li> <li>• G3 – slabo diferenciran</li> <li>• G4 – nediferenciran</li> </ul>
<b>Debelina tumorja</b>	debelino tumorja merimo v mm od njegove površine do najgloblje točke invazije, v primeru poroženevanja na površini pa od granularnega sloja epidermisa do najgloblje točke invazije
<b>Globina invazije</b>	globino invazije merimo v mm od dermalno-epidermalne najbolj površinske dermalne papile do točke najgloblje invazije
<b>Tip infiltracije</b>	• infiltrativni/ekspanzivni
<b>Prisotnost limfovaskularne invazije</b>	
<b>Patološke spremembe na predelu zunaj tumorja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LSIL/HSIL</li> <li>• diferencirani VIN</li> <li>• lichen sclerosus/planus</li> </ul>
<b>Kirurški robovi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• invazivni karcinom sega v rob</li> <li>• oddaljenost invazivnega karcinoma od najbližjega roba</li> <li>• HSIL sega v rob</li> <li>• oddaljenost HSIL od najbližjega roba</li> <li>• diferencirani VIN sega v rob</li> <li>• oddaljenost diferenciranega VIN od najbližjega roba</li> </ul>
<b>Status regionalnih, varovalnih ali drugih bezgavk (razmerje med številom metastatskih in vseh pregledanih bezgavk)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• število bezgavk z zasevki, manjšimi od 5 mm</li> <li>• število bezgavk z zasevki, večjimi od 5 mm</li> <li>• število bezgavk z mikrozasevki</li> <li>• število bezgavk z izoliranimi tumorskimi celicami</li> <li>• širjenje tumorja v perinodalno maščevje</li> </ul>

**POSTAVITEV DIAGNOZE RAKA ZUNANJEGA SPOLOVILA**

Postavitev diagnoze raka zunanjega spolovila temelji na natančnem pregledu zunanjega spolovila z biopsijo ter dokončnim histopatološkim pregledom. Obravnava bolnice se začne z natančno anamnezo, ki naj bo usmerjena ne samo v simptome in dejavnike tveganja, ampak tudi v pridružene bolezni ter stanja, ki vplivajo na specifično onkološko zdravljenje.

Pregled zunanjega spolovila je nujni del postavitve diagnoze. Pomemben je natančen opis sumljivih sprememb, njihova velikost, število, položaj (centralni, periferni del zunanjega spolovila, prehajanje mediane linije, oddaljenost od linije mediane), premakljivost, palpatorna ocena infiltracije globljih struktur, zajetost sosednjih organov (sečnica, zadnjik, sečni mehur, danka) ter ocena možne ekscizije z makroskopskim varnostnim robom. Bimanualni in rektalni pregled sta potrebna za oceno prehajanja tumorja v nožnico in danko. Pregled naj zajema tudi kolposkopski pregled nožnice in materničnega vratu, saj se HPV pojavlja v 86 odstotkih predrakavih sprememb zunanjega spolovila in v 28,6 odstotka rakov zunanjega spolovila. Pomembna sta pregled ingvinalne lože z oceno velikosti, premakljivosti, konsistence bezgavk in kože nad mestom ingvinalnih bezgavk ter palpacija supraklavikularnih bezgavk.

**Klinični pregled**

Pri bolnicah, pri katerih je prisoten sum na maligno bolezen zunanjega spolovila ob že prej prisotni patologiji (atrofični sklerozni lihen, patološki citološki bris zunanjega spolovila), svetujemo vulvoskopijo. Gre za sistematičen pregled zunanjega spolovila z uporabo povečave (običajno najmanjša povečava na kolposkopu z belo svetlobo), ki zajame celotno zunanje spolovilo. Uporabo 3- do 5-odstotne oetne kisline prilagodimo pretežno poroženevajočemu epitelu, kar pomeni, da uporabimo obilno količino na zložencu in počakamo vsaj 5 minut, preden začnemo pregledovati spolovilo. Uporaba oetne kisline na zunanjem spolovilu je sicer nizko specifična, saj je oetno bel epitel značilen za vse HPV-spremembe na spolovilu.

**Odvzem vzorca za histološko preiskavo**

Postavitev diagnoze je histološka po ciljni biopsiji. Pomembno je, da vzorec odvezamo tam, kjer je tkivo vitalno. V sredini sprememb, ki so v obliki razjed, mehurčkov, ob atrofiji in brazgotinah, je pogosto nekroza, granulacijsko tkivo, fibrin, vnetje. Takšen vzorec ni primeren, zato svetujemo odvzem biopsije blizu roba, s čimer zajamemo tudi vitalen površinski epitelij. Velikost bioptičnega materiala naj bo vsaj 4 mm. Pred biopsijo poskrbimo za lokalno analgezijo.

**Ocena zajetosti bezgavk**

Oceno zajetosti bezgavk lahko opravimo z ultrazvočnim (UZ) pregledom ingvinalnih lož. Občutljivost in specifičnost ultrazvočne preiskave bezgavk pri raku zunanjega spolovila sta po nekaterih podatkih 76-odstotni in 91-odstotni, s pozitivno in negativno napovedno vrednostjo 83 in 87 odstotka. Ob sumu na zajetost bezgavk po slikovni diagnostiki lahko opravimo biopsijo s tanko ali debeloigelnno metodo. Ultrazvočno vodena tankoigelnna biopsija omogoča citološki pregled bezgavke in ima ocenjeno občutljivost, specifičnost, negativno in pozitivno napovedno vrednost 80, 100, 93 in 100 odstotkov ter je po nekaterih objavah v teh lastnostih boljša od magnetnoresonančne (MR) ocene ingvinalnih bezgavk. Ultrazvočno vodena debeloigelnna biopsija omogoča histološki pregled tkiva. Podatkov o uspešnosti te metode za bolnice z rakom zunanjega spolovila v literaturi ni, čeprav se debeloigelnna biopsija ingvinalnih bezgavk uporablja v vsakdanji praksi pri drugih tumorjih bezgavk. Ultrazvočni pregled ingvinalnih bezgavk z ultrazvočno vodeno tanko- ali debeloigelnno biopsijo je razmeroma preprosta, dostopna in poceni preiskava, ki jo lahko opravimo ambulantno. Predoperativna ocena zajetosti ingvinalnih bezgavk vpliva na odločitev o kirurškem pristopu.

## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA ZUNANJEGA SPOLOVILA

Na izbiro kirurškega posega vpliva velikost primarnega tumorja, njegova lokacija, status ingvinalnih in medeničnih bezgavk ter prizadetost okoliških struktur.

### Vrste kirurških posegov

Med kirurškimi posegi primarnega tumorja se odločamo med široko ekscizijo zunanjega spolovila, vulvektomijo simplex ter radikalno vulvektomijo (odstranitev primarnega tumorja s povrhnjo ingvinalno limfadenektomijo). Glede na status bezgavk in velikost primarnega tumorja pa se odločamo še med biopsijo varovalne bezgavke (SNB) in radikalno ingvinalno limfadenektomijo.

Če je bolezen razširjena lokalno in so prizadete okoliške strukture (sečnica, nožnica, dank), pridejo v poštev izjemno radikalni posegi, vključno z zadnjo, sprednjo ali popolno eksentericijo medenice ter abdominoperinealno ekscizijo.

### Varnostni rob

Pri kirurški odstranitvi želimo zagotoviti vsaj 1 cm zdravega tkiva (varnostnega roba) okoli primarnega tumorja. Zadosten varnostni rob pomembno zmanjša verjetnost lokalne ponovitve bolezni, vendar ga je v določenih anatomskih predelih težko doseči. Pomembno je, da je bilo v opravljenih raziskavah opisano približno 20-odstotno krčenje preparata. To pomeni, da je bil pred posegom vrisan 10-milimetrski varnostni rob pri mikroskopskem pregledu velik le 8 mm.

### Ocena prizadetosti bezgavk

Poti širjenja ploščatoceličnega raka so tri. Najpogosteje zaseva limfogeno v ingvinofemoralne bezgavke, hematogeni razsoj je zelo redek, tudi neposredno razraščanje je redko.

Standardno kirurško zdravljenje zgodnjih stadijev raka zunanjega spolovila (T1, T2) brez tipljivo povečanih ingvinalnih bezgavk je bila široka lokalna ekscizija tumorja z varnostnim robom 1 cm in enostranska ali obojestranska ingvinofemoralna limfadenektomija skozi ločene reze.

Pri zgodnjih stadijih bolezni najdemo zasevke v ingvinofemoralnih bezgavkah le pri 20 do 30 odstotkih bolnic. Vse druge (70 % ali več) od posega nimajo koristi, močno pa se poveča obolevnost. Od uvedbe ločenih incizijskih mest se je število zapletov sicer zmanjšalo, še vedno pa pogosto nastanejo limfedemi (25–70 %), limfociste ali dehiscence rane (20–40 %).

Zanesljive diagnostične metode za določitev predoperativnega statusa ingvinofemoralnih bezgavk ni. S palpacijo najdemo le 25 odstotkov metastatskih bezgavk. Senzitivnost magnetne resonance (MR) naj bi bila glede na literaturo le 40- do 50-odstotna. Dobra metoda za potrditev zasevkov v področnih bezgavkah je ultrazvočno vodena tankoigelnna biopsija, vendar je uspešnost te metode močno odvisna od izkušenosti preiskovalca.

### Biopsija varovalne bezgavke

Prav pomanjkanje neinvazivnih tehnik za ugotavljanje statusa ingvinofemoralnih bezgavk, odsotnost zasevkov v bezgavkah pri večini bolnic v nižjih stadijih bolezni in pogosta obolevnost po limfadenektomiji je vodila do razvoja minimalno invazivne kirurške tehnike (biopsije varovalne bezgavke) pri raku zunanjega spolovila, kar je danes standardno zdravljenje.

Varovalna bezgavka je opredeljena kot prva bezgavka v limfatičnem sistemu, v katerega se drenira limfa iz primarnega

tumorja. Histološka preiskava varovalne bezgavke naj bi bila reprezentativna za vse druge bezgavke na tem območju. Histološko negativna varovalna bezgavka naj bi napovedovala odsotnost zasevkov v drugih nevarovalnih bezgavkah. V raziskavi GROINSS-V so po odstranitvi tumorja (velikosti . 4 cm) in varovalnih bezgavk ingvinalno, ki so bile negativne, opazili ponovitev bolezni pri 2,3 odstotka bolnic (spremljali so jih 35 mesecev). Lažno negativna napovedna vrednost je bila 2,9 odstotka. V raziskavi GOG (Gynecologic Oncology Group) skupine, protokol 137, pa je bila lažna negativna napovedna vrednost 3,7 odstotka.

Biopsija varovalne bezgavke se lahko opravi bolnicam, pri katerih je:

- histološko potrjen rak zunanjega spolovila z globino invazije več kot 1 mm
- tehnično izvedljivo injiciranje potrebnih substanc v okolico tumorja
- potrjena odsotnost povečanih in fiksiranih bezgavk v ingvinalnih predelih
- Varovalno bezgavko označujemo vedno na dva načina: s  $^{99m}\text{Tc}$  (tehnecij) vezanim nanokolidom in patentnim modrilom. Ta način je najzanesljivejši, saj varovalno bezgavko najdemo v 97,7 odstotka (95 % CI, 96–98 %). Samo z vbрызganjem modrila po podatkih iz literature najdemo varovalno bezgavko le v 68,7 odstotka (95 % CI, 63–74 %), samo s tehnecijem ( $\text{Tc } 99\text{m}$ ) pa v 94 odstotkih (95 % CI, 90–96 %).

Kolid vbрызgam s tanko iglo intradermalno na štirih mestih tik ob zunanjem robu tumorja. Sledi limfoscintigrafija z gama kamero. Prva aktivna točka je varovalna bezgavka, njen položaj označimo na koži. Včasih se pokaže več mest z visoko aktivnostjo, v takem primeru označimo vsa. Tik pred začetkom operacije ob robu tumorja vbрызgamo modrilo (na istih mestih, kot smo predhodno vbрызgali izotop). Na koži na označenem mestu naredimo 3 do 4 cm dolg rez, pazljivo razmikamo tkiva, da preprečimo krvavitev. Tako lažje najdemo modro obarvano bezgavko. Njeno aktivnost preverjam z ročno gama kamero. Bezgavko previdno odstranimo. Če najdemo naslednjo modro obarvano bezgavko z manjšo aktivnostjo, odstranimo tudi to.

Sledi odstranitev tumorja na zunanjem spolovilu s širokim varnostnim robom. Za radikalno vulvektomijo se odločimo le v primeru multifokalne rasti tumorja. Pregled bezgavke po metodi zaledenelega reza ni primeren, ker uniči bezgavko in ni možen njen nadaljnji pregled (ang. ultrastaging). Počakamo na dokončni izvid in po potrebi bolnico ponovno operiramo. Če je v varovalni bezgavki zasevek, naredimo ingvinofemoralno limfadenektomijo, izjemoma se lahko odločimo za pooperativno obsevanje (odločitev sprejmemo za vsako bolnico posebej, tudi glede na druge prognostične dejavnike).

Po odstranitvi varovalne bezgavke ingvinalno pride do ponovitve bolezni v tem predelu v manj kot 3 odstotkih. Po kompletni ingvinofemoralni limfadenektomiji pride do ponovitve bolezni pri 1 odstotku bolnic ali manj. Po superficialni ingvinalni limfadenektomiji pride do ponovitve bolezni ingvinalno pri 5 do 7 odstotkih. Triodstotna verjetnost za ponovitev bolezni ingvinalno je zadovoljivo tveganje glede na zelo zmanjšano obolevnost po odstranitvi varovalne bezgavke v primerjavi z obolevnostjo po kompletni ingvinofemoralni limfadenektomiji (dehiscenca rane, 11,7 % : 34,0 %; limfedem, 1,9 % : 25,2 %).

Izvedba ingvinalne limfadenektomije na preživetje nima vpliva. Preživetje bolnic s ponovitvijo bolezni v ingvinalne bezgavke je majhno.

Ponovna izvedba odstranitve varovalne bezgavke ingvinalno ob lokalni ponovitvi bolezni (velikost tumorja . 4 cm) je po zadnjih raziskavah mogoča. Postopek je tehnično težji, uspešnost odkrivanja varovalne bezgavke pa zato manjša kot ob primarni operaciji (84 %).

DiSaia s sodelavci je bil prvi, ki je že leta 1991 domneval, da površinske ingvinalne bezgavke pri raku zunanjega spolovila verjetno služijo kot varovalne bezgavke za vse globlje ležeče. Prvo raziskavo je 1994 leta objavil Levenback. Varovalne bezgavke je označil s pomočjo modrila in zanesljivost postopka nadziral s poznejšo kompletno ingvinofemoralno limfadenektomijo. Tri leta pozneje je deCesare objavil rezultate raziskave, pri kateri je za iskanje varovalnih bezgavk uporabil intraoperativno gama kamero. Obe metodi je združil Hullu, ki je varovalne bezgavke označil s predoperativno limfoscintigrafijo in intraoperativno z modrilom.

### Rekonstrukcijske rešitve po obsežnih kirurških posegih

Mehkotkivne vrzeli v predelu ženskega zunanjega spolovila, nožnice in presredka so lahko posledica prirojenih anomalij ali pridobljenih stanj, ki so posledica poškodb ali resekcij zaradi vnetij in rakavih obolenj. Rak, ki prizadene to območje, lahko izvira iz sečil, rodil, prebavil ali kože. Rekonstrukcije tovrstnih vrzeli so zapletene, saj gre običajno za tkiva, ki so bila večkrat operirana ali zdravljena z radioterapijo. Omenjeni dejavniki slabo vplivajo na prekrvljenost tkiv, podaljšujejo čas celjenja in onemogočajo kritje vrzeli s preprostimi tehnikami, kot so direktni šiv ali kožni presadek. Pogosto so bolnice tudi sistemsko prizadete

zaradi pridruženih bolezni, kot sta sladkorna bolezen in periferna arterijska okluzivna bolezen.

Bolnicam je treba omogočiti normalno odvajanje urina in blata ter neboleče spolne odnose. Občutljivost ter estetski videz rekonstruiranega predela sta manj pomembna.

Zaradi obsežnosti resekcij je včasih treba napraviti kolostomo in derivacijo urina, kar omejuje rekonstruktivne možnosti z režnji s trebuha. Za neboleče spolne odnose moramo zagotoviti ustrezen premer vhoda ter dolžino nožnice, ki ima trpežen mehkotkivni pokrov, ki preprečuje poškodbe in nastajanje kroničnih ran. Pri bolnicah z ohranjeno maternico je treba omogočiti porodno pot. To je sicer redkost, saj maternico pri obsežnih posegih navadno odstranimo. Izjema so mlajše bolnice.

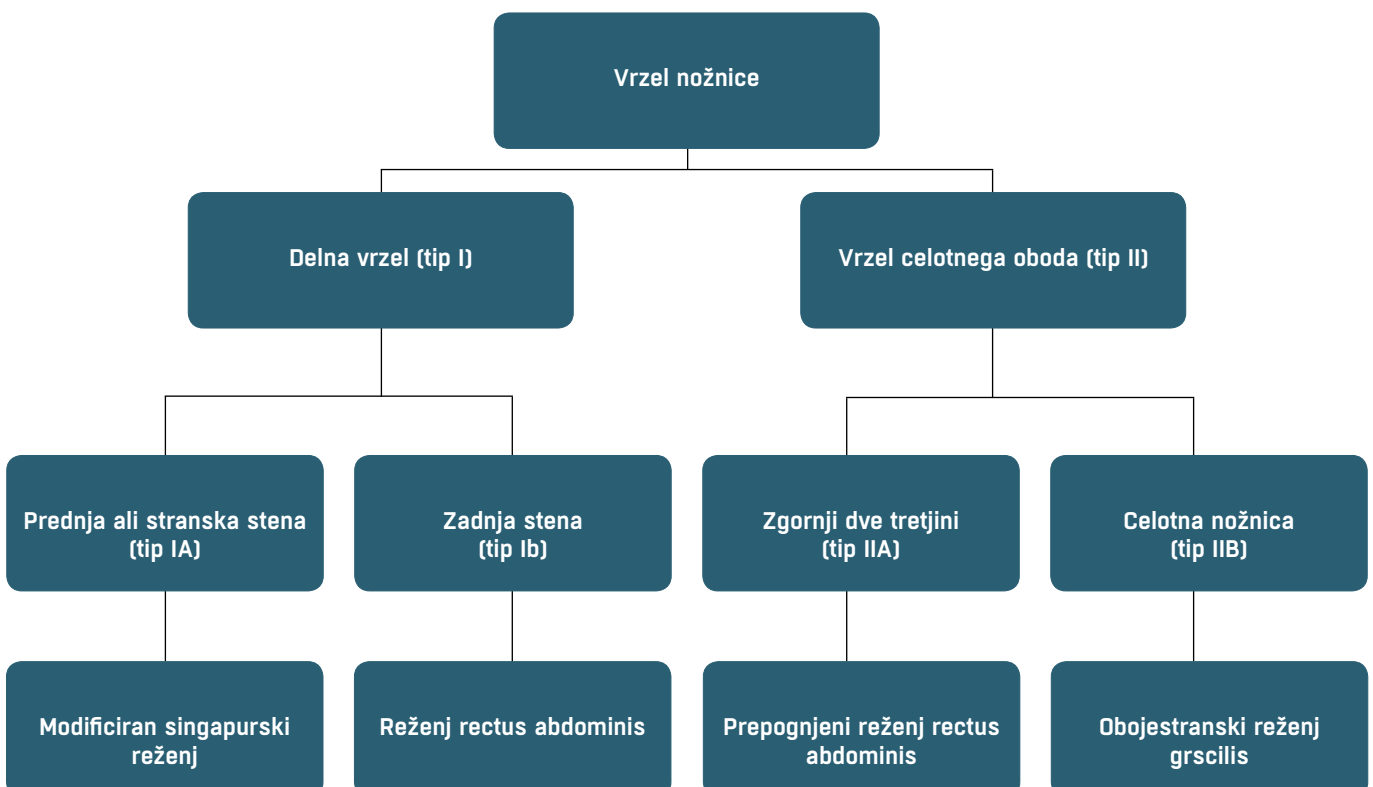
Estetski vidik je pomemben predvsem pri manjših ali delnih ekscizijah na zunanjem spolovilu. V tem primeru je cilj rekonstrukcije simetrično zunanje spolovilo.

### Tipi rekonstrukcije

Povrhnje vrzeli vulve lahko zaradi ohlapnosti tkiv v okolici bodisi direktno zašijemo ali pa jih prekrijemo z lokalnimi kožno-podkožnimi režnji. Če so vrzeli plitve in obsežne, jih prekrijemo s kožnimi presadki.

Pri prekrivanju večjih vrzeli, ki vključujejo tudi nožnico, si pomagamo s klasifikacijo po Cordeiru, ki tip rekonstrukcije prilagodi anatomske regiji vrzeli nožnice (slika 1).

Slika 1: Klasifikacija vrzeli vagine in njihova rekonstrukcija po Cordeiru



Večje vrzeli torej prekrivamo z mišično-kožnimi ali fascio-kožnimi režnji, ki imajo robustno in predvidljivo prekrvavitev. V vrzel jih všijemo kot napredujoči reženj V-Y ali kot transpozicijski reženj. Reženj v vrzel pripelje dobro prekrvljeno tkivo in tako pripomore k boljšemu in hitrejšemu celjenju. Najpogostejši dajalski mesti sta trebušna stena in stegno.

**Singapurski reženj** je fascio-kožni reženj, ki temelji na vejah arterije pudende. Leži v medialni stegenski gubi, bazo ima v višini zadnjega roba vhoda v nožnico. Je delno oživčen in se ga lahko uporabi eno- ali obojestransko.

**Reženj rectus abdominis** je mišično-kožni reženj, ki temelji na globoki spodnji epigastrični arteriji. Kožni otok oblikujemo vertikalno, transverzalno ali poševno, glede na potrebe rekonstrukcije. Primeren je za prekrivanje velikih vrzeli, saj s svojim volumnom zapolni malo medenico po izpraznitvenih operacijah in tako preprečuje enterokutane fistule ter herniacijo črevesja.

**Reženj gracilis** je mišično-kožni reženj, ki temelji na medialni cirkumfleksni stegenski arteriji. Če uporabimo reženj gracilis obojestransko, lahko rekonstruiramo celotno nožnico, obenem pa ima dovolj volumna, da zapolni medenico po izpraznitveni operaciji. Kožni otoki režnja so manj zanesljivi kot pri režnju rectus abdominis, zlasti pri čezmerno prehranjenih bolnicah.

**Režnji iz glutealne gube** temeljijo na arteriji pudendi in njenih vejah. So fascio-kožni režnji z zadostnim volumnom. Z obojestranskim režnjem lahko rekonstruiramo celotno nožnico, brazgotina na odvzemnem mestu pa je relativno skrita. V tem predelu lahko uporabimo tudi prebodnične režnje, ki temeljijo na spodnji glutealni arteriji.

**Prosti režnji** se pri rekonstrukciji anogenitalnega predela uporabljajo zelo redko.

Rekonstruktivni posegi anogenitalnega predela so zapleteni. Poseg je treba skrbno načrtovati in rekonstrukcijo prilagoditi površini in globini vrzeli. Pri tem je treba upoštevati lokalno in splošno stanje bolnice. Cilj rekonstrukcije je čimprejšnja vrnitev bolnice v karseda normalen življenjski tok.

## OBSEVANJE PRI RAKU ZUNANJEGA SPOLOVILA

### Dopolnilno obsevanje

Namen pooperativnega (dopolnilnega) obsevanja kateregakoli območja je zmanjšanje verjetnosti lokalne in/ali regionalne ponovitve bolezni, podaljšanje preživetja brez ponovitve bolezni in celokupnega preživetja. Ker je rak zunanjskega spolovila redek, je malo tudi randomiziranih raziskav o dopolnilnem zdravljenju. Večina podatkov o učinkovitosti dopolnilnega obsevanja izvira iz majhnih nerandomiziranih, najpogosteje retrospektivnih raziskav, večinoma gre za dokaze nivoja C ali D. Nekatera priporočila slonijo tudi na podatkih, ekstrapoliranih iz učinkovitega dopolnilnega zdravljenja drugih tumorskih lokalizacij, denimo raka zadnjika in raka materničnega vratu.

### Obsevanje ležišča tumorja

Najbolje definirana dejavnika tveganja za ponovitev bolezni v ležišču primarnega tumorja sta pozitiven ali bližnji kirurški rob, pri čemer soglasja o definiciji bližnjega kirurškega roba v mednarodnem prostoru ni. Na odločitve

o dopolnilnem obsevanju ležišča tumorja lahko vplivajo tudi drugi dejavniki tveganja, kot so velikost tumorja, globina invazije, prisotnost limfovaskularne invazije (LVI), način rasti ter prisotnost neinvazivne oblike v kirurškem robu. Pri analizi vzorcev oskrbe

(*angl. patterns of care*) bolnic z rakom zunanjega spolovila v svetu so ugotovili, da je najpogostejši dejavnik tveganja, pri katerem se radioterapevt onkolog ali multidisciplinarni konzilij odloči za dopolnilno obsevanje ležišča tumorja, bližnji ali pozitivni resekciski rob (v 39 % poslanih odgovorov), redkeje pa ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja, kot so napredovali stadij (9 %), globoka invazija (9 %) in prisotnost limfovaskularne invazije (7 %).

### Bližnji ali pozitivni resekciski rob

V retrospektivni raziskavi dejavnikov za ponovitev bolezni po operaciji raka zunanjskega spolovila, objavljeni v devetdesetih letih prejšnjega stoletja, se je kot pomemben napovedni dejavnik izkazal resekciski rob, enak ali večji od 8 mm. Pri nobeni od bolnic z robom, enakim ali večjim od 8 mm, ni prišlo do lokalne ponovitve bolezni, medtem, ko je v skupini bolnic z robom, manjšim od 8 mm, do ponovitve prišlo pri 48 odstotkih bolnic.

Rezultati nedavno objavljene nemške retrospektivne raziskave AGO-CaRE-1 vpliva oddaljenost tumorja vsaj 8 mm od resekciskega roba na verjetnost lokalne ponovitve niso potrdili. Druga nemška multicentrična retrospektivna analiza 257 bolnic pa je pokazala boljše petletno celokupno preživetje pri bolnicah z negativnim resekciskim robom v primerjavi s tistimi s pozitivnim ali bližnjim (enako ali manj kot 10 mm) resekciskim robom (66,1 % : 49,2 %,  $p = 0,005$ ). Dopolnilno obsevanje ležišča tumorja je pri bolnicah s pozitivnim ali bližnjim resekciskim robom izboljšalo petletno celokupno preživetje z 29 na 67,6 odstotka ( $p < 0,0001$ ), s čimer se je preživetje teh bolnic izenačilo s preživetjem bolnic z negativnim resekciskim robom. V starejši retrospektivni raziskavi je pooperativno obsevanje zmanjšalo verjetnost lokalne ponovitve pri bolnicah s pozitivnim ali bližnjim (manj kot 8 mm) resekciskim robom z 58 na 16 odstotkov ( $p = 0,0048$  oziroma 0,036), kar pa se ni odrazilo v izboljšanju celokupnega preživetja. V ameriški retrospektivni analizi operiranih bolnic z rakom zunanjskega spolovila so Viswanathanova in sodelavci ugotovili bližnji resekciski rob (manj kot 10 mm) pri 56 odstotkih, pozitivni rob pa pri 10 odstotkih bolnic. Štiri leta po zdravljenju je bilo brez lokalne ponovitve bolezni 82, 63 oziroma 37 odstotkov bolnic z negativnim, bližnjim in pozitivnim resekciskim robom. Pri bolnicah z bližnjim in pozitivnim robom je obsevanje z dozo, enako ali večjo od 56 Gy pomembno zmanjšalo verjetnost ponovitve bolezni v ležišču tumorja. Največjo verjetnost ponovitve bolezni so imele bolnice z resekciskim robom, manjšim od 5 mm.

V priporočilih ESGO (European Society of Gynaecological Oncology), objavljenih leta 2017, so dopolnilnemu obsevanju pri bolnicah z bližnjim ali pozitivnim resekciskim robom podelili stopnjo priporočila „, kar pomeni, da gre za načelo dobre prakse, in ne za odločitev, ki temelji na dokazih. Kot prednostni ukrep pri bolnicah s pozitivnim resekciskim robom, če je to mogoče, priporočajo ponovno ekscizijo, vendar tudi to priporočilo nosi stopnjo.

### Obsevanje bezgavčnih lož

Pri bolnicah s klinično negativnimi ingvinalnimi bezgavkami je pri preprečitvi regionalne ponovitve bolezni operacija (limfadenektomija) z dopolnilnim obsevanjem v primeru pozitivnih bezgavk učinkovitejša kot le obsevanje ingvinalnih bezgavčnih lož. Edina randomizirana raziskava, ki je primerjala oba načina zdravljenja, je bila predčasno zaključena zaradi velikega števila ponovitev bolezni po obsevanju v primerjavi z operativnim zdravljenjem (18,5 % : 0 %). Pri bolnicah s pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami po vulvektomiji in ingvinalni limfadenektomiji je obsevanje medeničnih bezgavk učinkovitejše zdravljenje kot njihova odstranitev. V randomizirani raziskavi GOG-37 je bilo

po operaciji več regionalnih ponovitev bolezni (23,6 % : 5,1 %), celokupno preživetje je bilo slabše (54 % : 68 %) v primerjavi z obsevanimi bolnicami. Tudi po dolgotrajnem sledenju (mediano sledenje 74 mesecev) je razlika v celokupnem preživetju in preživetju brez napredovanja bolezni ostala statistično značilna, poznejše posledice zdravljenja (kronični limfedem, deskvamacija kože) so bile enako pogoste v obeh skupinah bolnic.

### Vloga dopolnilnega obsevanja glede na število pozitivnih bezgavk

Nedvoumna prednost dopolnilnega obsevanja je bila dokazana za bolnice z dvema ali več pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami (stopnja priporočila B), medtem ko obsevanje bolnic z le eno pozitivno bezgavko ostaja nedorečeno. Pozitivne ingvinalne bezgavke so najpogostejša indikacija za odločitev o dopolnilnem obsevanju regionalnih bezgavčnih lož, saj se zanj v tem primeru odloči več kot polovica centrov, ki so sodelovali v analizi vzorcev oskrbe teh bolnic.

V randomizirani raziskavi GOG-37 je bila prednost obsevanja medeničnih bezgavk pri celokupnem preživetju najbolj izražena pri bolnicah z dvema ali več pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami in pri bolnicah s fiksiranimi ingvinalnimi bezgavkami. V retrospektivni raziskavi AGO-CaRE 1 je dopolnilno obsevanje pri bolnicah z dvema ali tremi pozitivnimi bezgavkami značilno izboljšalo triletno preživetje brez napredovanja bolezni (39,6 % : 25,9 %,  $p = 0,004$ ), medtem ko pri bolnicah z eno ali več kot tremi pozitivnimi bezgavkami razlika ni bila statistično značilna. V nobeni od skupin bolnic dopolnilno obsevanje ni vplivalo na celokupno preživetje.

Več retrospektivnih raziskav ni pokazalo izboljšanja preživetja brez ponovitve bolezni in bolezensko specifičnega preživetja po obsevanju bolnic z eno pozitivno bezgavko. Nasprotno pa je raziskava SEER pokazala izboljšanje petletnega bolezensko specifičnega preživetja po dopolnilnem obsevanju tudi pri bolnicah z eno pozitivno bezgavko. Dopolnilno obsevanje v isti skupini bolnic ni vplivalo na izboljšanje preživetja, če je bilo odstranjenih več kot 12 bezgavk.

### Vloga dopolnilnega obsevanja pri ekstrakapsularni ekstenziji

Samostojni napovedni dejavnik za celokupno preživetje in regionalno ponovitev bolezni je ekstrakapsularna ekstenzija (ECE), ne glede na število pozitivnih bezgavk. V analizi vzorcev oskrbe bolnic z rakom zunanega spolovila so se le v 14 odstotkih sodelujočih centrov odločili za obsevanje bezgavčnih lož na podlagi prisotnosti ekstrakapsularne ekstenzije. Priporočila ESGO iz leta 2017 priporočajo dopolnilno obsevanje pri bolnicah z ekstrakapsularno ekstenzijo (stopnja priporočila B), priporočila NCCN (National Comprehensive Cancer Network) pa tega stanja ne omenjajo kot samostojne indikacije za dopolnilno obsevanje, priporočajo pa povečanje doze s 50 do 55 Gy na 54 do 64 Gy.

### Principi radioterapije

Pripravo na obsevanje opravimo na simulatorju računalniške tomografije (CT). Če bolnično stanje in zmožnost to dopušča, ob pripravi in obsevanju leži v položaju žabe (*angl. frog leg*), kar omogoča zmanjšanje doze na kožo notranjega dela stegen. Pripravo opravimo s polnim mehurjem in praznim črevesom ob uporabi standardnega protokola. Če je treba, ob pripravi uporabimo bolus, ki omogoča povečanje doze na koži in v podkožju. Pooperativno brazgotino in morebiten makroskopski ostanek tumorja označimo z žičko ali drugim radioplačnim materialom. V obsevalno polje glede na histopatološki izvid vključimo ležišče tumorja, ki mu pri bližnjem ali pozitivnem resekcijem

robu dodamo do 2 cm varnostnega roba. Pri bolnicah s pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami v obsevalno polje vključimo ingvino-femoralne in medenične bezgavčne lože do višine razcepišča iliakalnega žilja. V obsevalno polje praviloma vključimo bezgavke obojestransko, lahko pa se samostojno odločimo tudi za enostransko vključitev ingvinalnih in/ali medeničnih bezgavk, upošteva se stanje zmogljivosti bolnice in mesto primarnega tumorja. Pri bolnicah s pozitivnimi medeničnimi bezgavkami, kar pri raku zunanega spolovila sicer že velja za metastatsko bolezen, zgornjo mejo ustrezno prilagodimo, najpogosteje tako, da sega en bezgavčni nivo nad nivo prizadetih bezgavk.

Dopolnilno obsevanje je priporočljivo izvesti v 6 tednih po operaciji (stopnja priporočila), najpozneje pa v 8 tednih po operaciji.

Ležišče tumorja pri negativnih resekcijem robnih praviloma obsevamo s skupno dozo 50 Gy v dnevni frakciji po 2 Gy petkrat tedensko, regionalne bezgavčne lože pa z dozo 45 do 50 Gy v dnevni frakciji po 1,8 do 2 Gy. Za povečanje doze na ležišče tumorja se lahko odločimo v primeru pozitivnih resekcijem robov, za povečanje doze na bezgavčne lože pa pri ekstrakapsularni ekstenziji ali ostanku patoloških bezgavk.

### Dopolnilno obsevanje in sočasna kemoterapija

Podatkov o sočasni kemoterapiji pri obsevanju raka zunanega spolovila je malo. Odločitev o dodatku citostatikov ob obsevanju zato temelji na rezultatih raziskav o zdravljenju drugih ploščatoceličnih rakov, kot je rak materničnega vratu (RMV), kjer je v randomiziranih raziskavah in metaanalizah dokazana učinkovitost tovrstnega zdravljenja. Sočasna kemoterapija s cisplatinom je priporočena pri bolnicah z dvema ali več pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami (stopnja priporočila C), lahko pa se zanj odločimo tudi pri bolnicah s pozitivnim kirurškim robom in bolnicah s preraščanjem tumorja čez kapsule bezgavke, ne glede na število prizadetih bezgavk.

Na področju raka zunanega spolovila je objavljena le ena večja retrospektivna raziskava, ki je primerjala učinek dopolnilne kemoterapije pri bolnicah s pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami, ki so bile zdravljenje tudi z dopolnilnim obsevanjem. Dopolnilna kemoterapija je v primerjavi le z dopolnilnim obsevanjem pri teh bolnicah značilno podaljšala srednje preživetje (z 29,7 na 44 mesecev,  $p = 0,001$ ). V isti raziskavi so ugotavljali tudi, da se je v Združenih državah Amerike delež bolnic z regionalno napredovalim rakom zunanega spolovila, ki prejmejo dopolnilno kemoterapijo, pomembno povečal, in sicer z 10,6 v letu 1998 na 41 odstotkov v letu 2006.

### Radikalno obsevanje

Radikalno obsevanje pride v poštev, ko kirurško zdravljenje ni izvedljivo zaradi napredovale bolezni ali zaradi pridruženih bolezni in/ali slabega stanja zmogljivosti bolnice.

### Primarno zdravljenje z radikalnim obsevanjem

Z zamejitvenimi preiskavami, kot so računalniška tomografija prsnega koša in trebuha ali PET CT, izključimo razsoj bolezni. Senzitivnost in specifičnost takšne preiskave za ugotavljanje zasevkov v bezgavkah je primerljiva z računalniško tomografijo ali magnetno resonanco s kontrastom (prek 90 %), je pa pri PET CT več lažno pozitivnih rezultatov. Magnetnoresonančno slikanje opravimo v sklopu zamejitvenih preiskav za boljši prikaz tumorja in zasevkov v bezgavkah. Če bolnično stanje dopušča, obsevanje kombiniramo s tedenskimi aplikacijami cisplatina v dozi 40 mg/m<sup>2</sup>.

Priprava na obsevanje poteka na podlagi slikanja z računalniško tomografijo, če je možno, z uporabo kontrastnega sredstva in fuzijo z magnetnoresonančnimi slikami v istem položaju, kot se bo bolnica obsevala. Mesto primarnega tumorja in tipnih oziroma vidnih bezgavk označimo z žicami in/ali drugimi radioopasnimi markerji, priporočljiva je tudi fotodokumentacija. Na mesto primarnega tumorja in zajetih dimeljskih bezgavk z infiltracijo kože in podkožja položimo bolus, ki je lahko individualno prilagojen za bolnico in omogoča povečanje doze v podkožju in koži.

V tarčni volumen CTV (*angl. clinical target volume*) vključimo primarni tumor in zunanje spolovilo. Če sega tumor onkraj meja zunanjega spolovila, dodamo varnostni rob 1 cm, če je zajeta nožnica, dodamo nad tumorjem 3-centimetrski varnostni rob, če je zajeta danko, sečnica ali mehur, pa 2-centimetrski varnostni rob. Vključimo vse prizadete bezgavke in bezgavčne skupine: ingvinofermoralne, obturatorne bezgavke, bezgavke ob notranjem, zunanjem in skupnem iliakalnem žilju. Če je zajeta zadnja stena zgornje polovice nožnice ali zadnjik in mišica zapiralka, se lahko odločimo za vključitev presakralnih oziroma perirektalnih bezgavk.

Obsevanje poteka z volumetričnim modulirajočim ločnim obsevanjem (*angl. volumetric modulated arc radiotherapy – VMAT*) ali intenzitetno modulirajočim obsevanjem (*angl. intensity modulated radiotherapy – IMRT*). Doza na primarni tumor in bezgavke znaša okoli 60 Gy, lahko tudi več, 1,8 do 2 Gy na frakcijo. Zaradi izrazitih akutnih toksičnih sopojavov na koži in sluznici obsevanega predela so potrebne redne tedenske kontrole bolnic, po potrebi hospitalizacija. Od poznih stranskih učinkov se lahko glede na obsevani predel razvije inkontinenca za blato ali vodo ter kronični limfedem spodnjih okončin.

### **Radikalno obsevanje ob ponovitvi bolezni po operaciji**

Ob ponovitvi bolezni je mogoče uvesti obsevanje, če bolnica še ni prejela takšnega zdravljenja. Načela zdravljenja z obsevanjem so enaka kot pri primarnem radikalnem obsevanju. Prognoza je boljša pri bolnicah s ponovitvijo bolezni v predelu zunanjega spolovila v primerjavi s ponovitvijo v dimeljskih bezgavkah.

### **Predoperativna kemoradioterapija pri lokalno napredovalem raku**

Pri bolnicah v dobri psihofizični kondiciji z zelo razširjeno boleznijo in zajetimi več organskimi sistemi, kot so mehur, sečnica, danko ali mišica zapiralka, lahko poskusimo uvesti zdravljenje s predoperativnim obsevanjem z namenom zmanjšanja tumorskega volumna in pripravo na radikalen kirurški poseg. Takšen pristop je smiseln, če je z operacijo, ki sledi obsevanju, mogoče odstraniti tumor brez ostanka. Doza obsevanja je 45 do 50 Gy, lahko z dodatkom doze na makroskopski tumor z bezgavkami ali brez njih do skupne doze 57,6 do 64 Gy, 1,8 do 2 Gy na frakcijo, s sočasno kemoterapijo s cisplatinom.

Po potrebi pred operativnim posegom ponovimo diagnostično magnetnoresonančno (MR) slikanje, morebiti tudi druge zamejitvene preiskave (CT prsnega koša in trebuha ali PET CT). Kirurški poseg naj sledi obsevanju znotraj osmih tednov. Ob popolnem kliničnem odgovoru po obsevanju je potrebna histološka potrditev z biopsijami 6 do 8 tednov po koncu obsevanja. Po podatkih iz literature je s takšnim pristopom mogoče doseči tudi do 50-odstoten popoln histopatološki odgovor pri tumorjih T3 in T4.

### **Preživetje po radikalnem zdravljenju z obsevanjem**

Celokupno preživetje je odvisno od številnih dejavnikov, saj gre večinoma za starejše bolnice s številnimi pridruženimi boleznimi. Pomembni dejavniki, ki vplivajo na preživetje, so starost, stadij FIGO, velikost primarnega tumorja in status

bezgavk. V večini raziskav poročajo o medianem preživetju (po 31 mesecih 76 %). Podatkov o dolgotrajnih preživetjih je malo.

Glede na pridobljene podatke iz literature je celokupno petletno preživetje brez bolezni 50-odstotno, lokalna kontrola pa nekaj več kot 55-odstotna. Prisotnost pozitivnih bezgavk zmanjša možnost preživetja za 50 odstotkov, lokoregionalno kontrolo pa za približno 60 odstotkov.

Bolnice s prejeto večjo dozo od 54 Gy imajo boljše možnosti preživetja. Celokupno preživetje bolnic, zdravljenih s predoperativno radiokemoterapijo, je po podatkih iz raziskave GOG 205 z medianim časom spremljanja 24,8 meseca približno 60-odstotno, v primeru doseženega popolnega histopatološkega odgovora pa približno 75-odstotno.

### **SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA ZUNANJEGA SPOLOVILA**

Podatki o vlogi sistemskega zdravljenja pri zdravljenju raka zunanjega spolovila so zelo skopi in temeljijo na manjših nerandomiziranih kliničnih raziskavah faze II, v katere je bilo vključenih manj kot 50 bolnic, ki so bile zdravljene z različnimi vrstami kemoterapije. Za zdaj se kemoterapija kot samostojno predoperativno (neoadjuvantno) ali pooperativno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje ne priporoča. Uporabiti jo je mogoče le kot paliativno sistemsko zdravljenje metastatske bolezni, ko drugi načini zdravljenja niso možni.

V raziskavah so uporabljali različne citostatike (cisplatin, paklitaksel, bleomicin, navelbin, 5-FU) v kombinacijah ali v monoterapiji. Delež odgovorov na zdravljenje je bil od 0 do 40 odstotkov, srednje preživetje brez napredovanja bolezni od enega do desetih mesecev, srednje celokupno preživetje do 19 mesecev. Zaradi toksičnosti cisplatina se v zadnjih letih pri zdravljenju metastatskega raka zunanjega spolovila vse bolj uporablja karboplatin, ki je manj toksičen. Po analogiji z metastatskim rakom materničnega vratu se v zadnjih letih, tudi pri zdravljenju metastatskega raka zunanjega spolovila, vse bolj uporablja kombinacija karboplatina in paklitaksela, ker je podobno učinkovita in manj toksična izbira od kombinacije cisplatina in paklitaksela.

Zdravljenje s kemoterapijo se lahko uporablja v kombinaciji s sočasnim obsevanjem (kemoradioterapija) bodisi kot samostojno zdravljenje bodisi kot predoperativno (neoadjuvantno) zdravljenje pri bolnicah z lokalno napredovalo boleznijo. Pri kemoradioterapiji uporabljamo različne citostatike (cisplatin, 5-FU, mitomicin-C) z namenom boljšega lokalnega učinka obsevanja (kemosenzibilizacija). Ker je sočasno zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem povezano z večjo toksičnostjo, med obsevanjem uporabljamo manjše odmerke citostatikov, zato gre dejansko za lokalno, in ne za sistemsko zdravljenje.

Vloga in pomen sistemskega zdravljenja s tarčnimi zdravili pri zdravljenju napredovalega raka zunanjega spolovila ostaja za zdaj neznana. Na voljo imamo podatke manjše klinične raziskave s tarčnim zdravilom erlotinibom (zaviralec epidermalnega rastnega faktorja – EGFR), v katero je bilo vključenih 41 bolnic z napredovalo oziroma metastatsko boleznijo. Delni odgovor je bil dosežen v 27 odstotkih primerov, srednje preživetje brez napredovanja je bilo kratko (mediani čas zdravljenja 3 mesece), zdravljenje pa je bilo povezano z veliko neželenimi učinki.

## ZDRAVLJENJE PONOVIŠNE BOLEZNI

Bolnice z rakom zunanjega spolovila imajo po podatkih iz literature od 25- do 50-odstotno petletno preživetje, ki se kljub sodobnejšim načinom kirurškega in obsevalnega zdravljenja v zadnjih desetletjih ni povečalo. Zdravljenje ponovitve raka zunanjega spolovila je težavno, saj gre pogosto za bolnice, ki so starejše od 60 let in imajo številne pridružene bolezni. Zapleti zdravljenja so zato pogostejši.

O zdravljenju ponovitve raka zunanjega spolovila v literaturi najdemo malo podatkov in jasnih napotkov. Objavljenih raziskav ni veliko in v večini so retrospektivne. Prav tako ne najdemo jasne razlage, kdaj opredelimo na novo nastali tumor kot nov primarni tumor ali kot ponovitev bolezni.

Do ponovitve raka zunanjega spolovila pride pri 12 do 37 odstotkih bolnic s planocelularnim karcinomom, ki je najpogostejši. V prvih dveh letih po primarnem zdravljenju se pojavi 40 do 80 odstotkov ponovitev bolezni. Preživetje teh bolnic je slabše kot pri tistih, pri katerih se bolezen ponovi po več kot dveh letih po primarnem zdravljenju. Večina ponovitev bolezni v ingvinalnih bezgavkah se pojavi že v prvem letu po primarnem zdravljenju. Oddaljene metastaze so redkejše, običajno se pojavijo v prvih dveh letih po primarnem zdravljenju.

Tveganje za nastanek lokalnega recidiva se večja s starostjo bolnice, velikostjo tumorja, multifokalnim vznikom rasti tumorja, globino invazije več kot 2 mm, prisotnostjo limfovaskularne invazije in metastazami v bezgavkah. Pojav metastatskih bezgavk v ingvinalnih predelih vedno pomeni ponovitev bolezni z lokalnim recidivom ali brez njega.

Diagnostična obravnava obsega natančno anamnezo in ginekološki pregled. Potrebna je biopsija vseh klinično sumljivih lezij, da potrdimo in zamejimo obseg bolezni. Sumljive ingvinalne bezgavke citološko punktiramo. Pri sumu na prisotnost oddaljenih metastaz te potrdimo ali ovržemo z računalniško tomografijo trebuha in prsnega koša. Pri lokalno napredovali bolezni je potrebna še cistoskopija in/ali rektoskopija.

### Kirurško zdravljenje ponovitve bolezni

Metoda izbora zdravljenja lokalne ponovitve bolezni je kirurgija. Poseg je težavnejši pri večjih tumorjih, zlasti kadar je ta v bližini sečnice ali danke. Težavo pomeni tudi predhodno rekonstruktivni poseg z mišično-kožnimi ali kožnimi režnji. Po prejšnjih kirurških posegih je lokalna anatomija spremenjena, več je fibroznega tkiva po brazgotinjenju, na uspešnost celjenja rane vpliva tudi morebitno obsevanje po prvem zdravljenju, pogostejše so dehiscence in vnetja. Če kirurški poseg zaradi slabega splošnega stanja bolnice s pridruženimi boleznimi ali zaradi obsežnosti ponovitve bolezni ni izvedljiv, pride v poštev obsevanje s sočasno kemoterapijo ali brez nje.

Izbira zdravljenja pri lokalni ponovitvi bolezni je široka lokalna ekscizija tumorja, hemivulvektomija ali radikalna vulvektomija z odstranitvijo bezgavk ali brez nje. Vrsto operacije izberemo glede na lokacijo in velikost recidivnega tumorja. Najpogostejši zapleti po teh posegih so vnetje rane, brazgotinjenje nožnice in urinska inkontinenca.

Ponovna odstranitev varovalne bezgavke je mogoča, a težavna. Pomen take operacije v literaturi ni dokončno opredeljen in bo predmet bodočih raziskav. Po podatkih iz literature pride do druge ponovitve bolezni pri 28 do 50 odstotkih bolnic, njihovo petletno preživetje pa je 20- do 79-odstotno.

Pri obsežnem lokalno napredovalem recidivnem raku zunanjega spolovila je mogoče izvesti tudi pelvično eksenteracijo. Gre za

obsežen kirurški poseg z veliko možnostjo zapletov in neugodnimi posledicami za bolnico, kot so psihične težave zaradi iznakaženosti in izguba seksualne zmožnosti.

Pri ponovitvi bolezni v ingvinalnih bezgavkah je izbira zdravljenja odvisna od velikosti tumorja, primarnega zdravljenja in časa do pojava ponovitve bolezni. V poštev pride ileoingvinalna disekcija bezgavk ali le odstranitev metastatskih bezgavk. Preživetje teh bolnic je praviloma nizko in le nekoliko boljše, če bolnice še pooperativno obsevamo.

Pojav kožnih metastaz je posebna oblika ponovitve raka zunanjega spolovila. Nastale naj bi iz metastatskih tumorskih skupkov v limfatičnih vodih. Ta oblika ponovitve bolezni je razmeroma redka, imajo pa te bolnice izjemno slabo prognozo ne glede na način zdravljenja. Uspešna kirurška odstranitev teh metastaz je mogoča le takrat, ko se te pojavijo na koži mons pubisa in jih je malo.

Bolnice s pojavom oddaljenih metastaz imajo zelo slabo prognozo, najpogosteje se pojavijo zasevki v iliakalnih in paraortnih bezgavkah, jetrih, pljučih in kosteh. Kirurški poseg pride v poštev le ob pojavu izoliranih metastaz na jetrih ali v pljučih. Običajno je zdravljenje paliativno.

### Obsevanje pri ponovitvi bolezni

V primeru lokalne ali regionalne ponovitve bolezni lahko bolnice zdravimo z obsevanjem le, če ta predel ni bil v obsevalnem polju pri primarnem zdravljenju bolezni ali pa bolnica primarno sploh ni bila zdravljena z obsevanjem.

Odločitev glede zdravljenja je individualna, upoštevati je treba obseg in mesto ponovitve bolezni, stanje bolnice in morebitno predhodno zdravljenje z obsevanjem.

Če bolnica v primeru ponovitve bolezni ni primerna za ponovno operativno zdravljenje, lahko poskusimo z radikalnim obsevanjem (postopek poteka na enak način, kot je zapisano v poglavju Radikalno obsevanje). V obsevalno polje zajamemo celotno območje ponovitve bolezni, regionalne bezgavčne lože, lahko tudi ležišče primarnega tumorja. Če je mogoče, radikalno obsevanje pri ponovitvi bolezni poteka sočasno s tedenskimi aplikacijami kemoterapije. V primeru ponovitve bolezni le v predelu zunanjega spolovila imajo bolnice boljše prognozo kot ob regionalni ponovitvi bolezni.

**Paliativno obsevanje.** Če je bolezen izjemno napredovala in zdravljenje z namenom ozdravitve ni možno, občasno lahko izberemo tudi paliativno obsevanje za lajšanje težav. Poteka z majhnim številom obsevanj in z večjo dnevno dozo. Predvsem pa je pri takšnih bolnicah pomembna optimalna podporna in simptomatska terapija.

**Predoperativno obsevanje.** Pri lokoregionalno napredovali bolezni brez morebitnih oddaljenih zasevkov, pri kateri bi bilo primarno operativno zdravljenje izjemno mutilantno ali tehnično ne bi bilo izvedljivo, lahko zdravljenje začnemo s predoperativno radio(kemo)terapijo. Namen takšnega zdravljenja je zmanjšanje osnovne bolezni, da bi bolezen postala tehnično operabilna in operacija manj mutilantna. Za tak začetek zdravljenja se na multidisciplinarnem konziliju odločimo, kadar bolezen vrašča v sosednja tkiva (sečnica, zadnjik) ali kadar so ingvinalne bezgavke izjemno povečane in fiksirane. Izhodiščni obseg bolezni natančno fotodokumentiramo, obseg primarne bolezni lahko označimo tudi s tetovažo, ki je v pomoč pri morebitnem nadaljevanju zdravljenja. Obsevamo z manjšo dozo kot pri radikalnem obsevanju.

S takšnim zdravljenjem redko dosežemo popoln odgovor (*angl. complete remission - CR*), v tem primeru je svetovana histološka potrditev učinka obsevanja 6 do 12 tednov po končani radio- (kemo)terapiji. V primeru ostanka bolezni je treba rezidualno bolezen zdraviti z operacijo, če je poseg izvedljiv (ocena operabilnosti). Z obsevanjem lahko dosežemo zmanjšanje regionalnega obsega bolezni in s tem mobilizacijo fiksiranih bezgavk ter zmanjšanje primarnega tumorja, kar omogoča popolno kirurško odstranitev z zadostnim varnostnim robom.

## SPREMLJANJE BOLNIC

Trenutno ni dovolj zanesljivih dokazov, ki bi potrdili enotno shemo spremljanja po radikalnem zdravljenju raka zunanega spolovila. Lokalni recidivi se lahko pojavijo kadarkoli, zato se v splošnem priporoča doživljenjsko spremljanje.

Evropsko združenje za ginekološko onkologijo predlaga naslednji režim:

- Po primarnem kirurškem zdravljenju opravimo prvi pregled 6 do 8 tednov pooperativno, nato izvajamo klinične preglede zunanega spolovila in dimelj na 4 mesece v obdobju dveh let. Naslednja tri leta sledijo pregledi dvakrat na leto. Po izteku tega obdobja je smiselno še naprej izvajati letne klinične preglede, kar je še posebno pomembno pri bolnicah s povečanim tveganjem, kot so tiste z diagnozo lichen sclerosus oziroma planus.
- Po kemoterapevtskem oziroma radioterapevtskem zdravljenju se 10 do 12 tednov po končanem zdravljenju priporoča računalniška tomografija (CT) oziroma diagnostika PET CT za potrditev remisije. Pozneje se priporočajo klinični pregledi zunanega spolovila in dimelj na 4 mesece prvi dve leti, nato pregledi dvakrat letno tri leta in nato letni pregledi, ki so zlasti zaželeni pri bolnicah s povečanim tveganjem.

## Klasifikacija TNM in stadiji FIGO

MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA	
Opis vrste vzorca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lokalna/široka ekscizija</li> <li>• parcialna/totalna/radikalna vulvektomija</li> <li>• drugo (označi kirurg na napotnico)</li> </ul>
Podatek o tem, kakšen vzorec je bil sprejet v laboratorij	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fiksiran/nefiksiran</li> <li>• vrsta uporabljenega fiksativa</li> <li>• nepoškodovan/prerezan</li> <li>• orientiran/neorientiran</li> </ul>
Določitev teže in velikosti vzorca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• teža v gramih</li> <li>• velikost vzorca merimo v treh dimenzijah</li> </ul>
Opis tumorja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• velikost (določimo vsaj v največji meri)</li> <li>• makroskopska oddaljenost od robov</li> <li>• opis rezne ploskve</li> <li>• največja debelina tumorja na prerezu</li> <li>• mesto tumorja (veliki/mali labij, klitoris, drugo)</li> <li>• multifokalnost tumorja</li> </ul>
Opis kože zunaj tumorja	
Opis drugih organov ali tkiv, ki so priloženi v vzorcu	
Bezavke	<ul style="list-style-type: none"> <li>• varovalna bezgavka</li> <li>• ingvino-femoralne bezgavke</li> <li>• pelvične bezgavke</li> </ul>

Vzorčimo reprezentativne rezine tumorja, mesto najgloblje invazije in mesto prehoda tumorja v področje kože brez makroskopsko vidne tumorske infiltracije, kirurške robove (zgornji, spodnji, stranski, globoki), rezine s spremenjeno kožo, markirana mesta (ki jih označi kirurg) in mesto morebitnih predhodnih ekscizij.

## Vodila pri spremljanju zdravljenja bolnic

Spremljanje bolnic po radikalnem zdravljenju zajema anamnezo, klinični pregled in svetovanje. Ob sumu na lokalni recidiv je treba opraviti biopsijo, ob sumu na bolezen v dimljah oziroma razširjeno bolezen pa ustrezno slikovno diagnostiko. Zgodnje odkrivanje še operabilnih recidivov lahko pomembno izboljša kakovost življenja, vendar trdnih dokazov o vplivu sledenja na obolevnost (morbidity) in umrljivost (mortality) trenutno nimamo.

Znano je, da je lichen sclerosus pomemben dejavnik tveganja za razvoj raka zunanega spolovila, zato je pri teh bolnicah še toliko pomembnejše, da se udeležujejo pregledov na predvidene intervale. Trenutno ni podatkov, ki bi dokazovali pozitivni ali negativni vpliv lokalnega zdravljenja lichenoidnih sprememb na pojav raka zunanega spolovila.

## LITERATURA

1. Merlo S., Kovačević N., urednik. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom zunanega spolovila. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2020: str. 46-48.

Dostopno tudi na

<http://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?lang=slv&id=12612>

MIKROSKOPSKI PREGLED VZORCA	
Histološki tip tumorja (skladno s klasifikacijo WHO)	
Histološki gradus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• G1 – dobro diferenciran</li> <li>• G2 – zmerno diferenciran</li> <li>• G3 – slabo diferenciran</li> <li>• G4 – nediferenciran</li> </ul>
Debelina tumorja	debelino tumorja merimo v mm od njegove površine do najgloblje točke invazije, v primeru poroženevanja na površini pa od granularnega sloja epidermisa do najgloblje točke invazije
Globina invazije	globino invazije merimo v mm od dermalno-epidermalne najbolj površinske dermalne papile do točke najgloblje invazije
Tip infiltracije	• infiltrativni/ekspanzivni
Prisotnost limfovaskularne invazije	
Patološke spremembe na predelu zunaj tumorja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LSIL/HSIL</li> <li>• diferencirani VIN</li> <li>• lichen sclerosus/planus</li> </ul>
Kirurški robovi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• invazivni karcinom sega v rob</li> <li>• oddaljenost invazivnega karcinoma od najbližjega roba</li> <li>• HSIL sega v rob</li> <li>• oddaljenost HSIL od najbližjega roba</li> <li>• diferencirani VIN sega v rob</li> <li>• oddaljenost diferenciranega VIN od najbližjega roba</li> </ul>
Status regionalnih, varovalnih ali drugih bezgavk (razmerje med številom metastatskih in vseh pregledanih bezgavk)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• število bezgavk z zasevki, manjšimi od 5 mm</li> <li>• število bezgavk z zasevki, večjimi od 5 mm</li> <li>• število bezgavk z mikrozasevki</li> <li>• število bezgavk z izoliranimi tumorskimi celicami</li> <li>• širjenje tumorja v perinodalno maščevje</li> </ul>

**SEZNAM OKRAJŠAV****BRT** brahiradioterapija**CR** popoln odgovor (*ang. complete remission*)**CT** računalniška tomografija**CTV** tarčni volumen (*angl. clinical target volume*)**DKS** diferencialna krvna slika**ECE** ekstrakapsularna ekstezija (*angl. extracapsular extension*)**EGRF** zaviralec epidermalnega ravnega faktorja**ESGO** European Society of Gynaecological Oncology**FIGO** Federation Internationale de Gynecologie d'Obstetrique**HPV** humani papiloma virusi (*angl. human papillomaviruses*)**HPV LR** nizko rizični humani papiloma virusi  
(*angl. human papillomaviruses low-risk*)**HPV HR** visoko rizični humani papiloma virusi  
(*angl. human papillomaviruses high-risk*)**IMRT** intenzitetno modulirajoče obsevanje  
(*angl. intensity modulated radiotherapy*)**LVI** limfovaskularna invazija**MR** magnetnoresonančno slikanje**NCCN** National Comprehensive Cancer Network**PET CT** pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija**SIL** ploščatocelična intraepitelijska lezija  
(*angl. squamous intraepithelial lesion*)**LSIL** ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje  
(*angl. low-grade squamous intraepithelial lesion*)**HSIL** ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje  
(*angl. high-grade squamous intraepithelial lesion*)**RMV** rak materničnega vratu**RTG** pc rentgenogram pljuč in srca**SNB** biopsija varovalne bezgavke  
(*angl. sentinel node biopsy*)**TRT** teleradioterapija**UZ** ultrazvok**VIN** vulvarna intraepitelijska neoplazija**VMAT** volumetrično modulirajoče ločno obsevanje  
(*angl. volumetric modulated arc radiotherapy*)**WHO** Svetovna zdravstvena organizacija  
(*angl. World Health Organization*)

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

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

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

# Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke

## Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with colorectal cancer

Brecelj Erik<sup>1</sup>, Velenik Vaneja<sup>1</sup>, Reberšek Martina<sup>1</sup>, Boc Nina<sup>1</sup>, Oblak Irena<sup>1</sup>, Zadnik Vesna<sup>1</sup>, Krajc Mateja<sup>1</sup>, Frković Grazio Snježana<sup>2</sup>, Gašljević Gorana<sup>1</sup>, Novaković Srdjan<sup>1</sup>, Ebert Moltara Maja<sup>1</sup>, Anderluh Franc<sup>1</sup>, Šečerov Ermenc Ajra<sup>1</sup>, Edhemović Ibrahim<sup>1</sup>, Pilko Gašper<sup>1</sup>, Petrič Rok<sup>1</sup>, Trotovšek Blaž<sup>2</sup>, Rotovnik Kozjek Nada<sup>1</sup>, Josimović Tamara<sup>1</sup>, Andreja C. Škufca Smrdel<sup>1</sup>, Popovič Peter<sup>2</sup>, Yasmin Hunt Marianna<sup>1</sup>, Kramer Sonja<sup>1</sup>, Ocvirk Janja<sup>1</sup>, Jeromen Peressutti Ana<sup>1</sup>, Omejc Mirko<sup>2</sup>, Potrč Stojan<sup>3</sup>, Krebs Bojan<sup>3</sup>, Štabuc Borut<sup>2</sup>, Tomažič Aleš<sup>2</sup>, Mušič Maja<sup>1</sup>, Volk Neva<sup>1</sup>, Boc Marko<sup>1</sup>, Hlebanja Zvezdana<sup>1</sup>, Mesti Tanja<sup>1</sup>, Ignjatović Marija<sup>1</sup>, Blatnik Ana<sup>1</sup>, Hribernik Nežka<sup>1</sup>, Benedik Jernej<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: dr. Erik Brecelj, dr. med

E-mail: ebrecelj@onko-i.si

Prejeto / Received: 1.10.2020

Sprejeto / Accepted: 20.10.2020

doi:10.25670/oi2020-012on

### UVOD

Zdravljenje raka širokega črevesa in danke je predmet hitrega razvoja, zato smo se odločili za posodobitev smernic. V Sloveniji imamo izjemne rezultate presejalnega programa SVIT, saj se zaradi odkrivanja premalognih sprememb incidenca kolorektalnega raka vztrajno niža, hkrati pa odkrivamo tumorje v nižjem stadiju, kar ima za posledico boljše rezultate zdravljenja. Dobrega zdravljenja kolorektalnega raka ni brez kvalitetne diagnostike. Za zdravljenje in oceno kvalitete dela je pomembna patološka obdelava. Vedno več odločitev o zdravljenju sprejemamo na podlagi molekularne diagnostike. S pomočjo genetskega svetovanja in testiranja odkrivamo potencialne bolnike prej. Na področju sistemske terapije prihajajo nova zdravila in nove terapevtske sheme. Radioterapija raka danke je vedno bolj natančna in zato uspešnejša. Kirurško zdravljenje raka širokega črevesja je standardizirano z mezokolčno escizijo, danke pa s totalno mezorektalno ekscizijo. Zaradi uspešnega zdravljenja raka danke z radiokemoterapijo se soočamo s skupino bolnikov, ki imajo po radiokemoterapiji kompleten odgovor na zdravljenje. Po novih smernicah takih bolnikov ne bomo več zdravili kirurško, ampak jih

bomo natančno spremljali. To je velik premik v obravnavi te bolezni, ki pa ima še številna nerešena vprašanja. Z namenom kompletnega odgovora na terapijo se zdravi z radiokemoterapijo tudi začetne tumorje danke. Zdravljenje metastatske bolezni je vedno bolj multidisciplinarno s sistemsko terapijo, lokalnimi metodami in kirurško, če je možno in smiselno.

V ospredje vedno bolj prihaja podporno zdravljenje, ne samo preživetje, pomembna postaja tudi kvaliteta življenja. Onkološko zdravljenje ni več samo onkološko. Za doseganje dobrih rezultatov je potrebna tudi prehranska podpora.

Žal se je pred pisanjem teh smernic poslovil od nas vrhunski patolog doc. dr. Matej Bračko. Izjemen strokovnjak, ki je v Sloveniji postavil temelje pato-histološko-diagnostike kolorektalnega raka, primerljive z najboljšimi centri po svetu. Bil je ne samo izjemen strokovnjak, ampak tudi cenjen kolega in mentor številnim zdravnikom, ki se ukvarjamo z zdravljenjem kolorektalnega raka. Trudili se bomo, da bomo nadaljevali strokovno delo na njegovem, visokem novouju.

## EPIDEMIOLOGIJA

Za rakom debelega črevesa in danke zbolijo po svetu letno več kot 1.800.000 ljudi, umre pa jih skoraj 800.000; ta bolezen sodi po incidenci na tretje mesto med vsemi raki in je vzrok smrti pri približno devet odstotkih bolnikov, ki umrejo za rakom. Najvišje so incidence v Avstraliji, severni Ameriki in zahodni Evropi. Razlike med regijami so pri incidenci več kot desetkratne, pri umrljivosti so te razlike precej manjše. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja (star evropski standard) za leto 2018 je bila v Evropi 45,9 zbolelih na 100.000 prebivalcev. Slovenija je z vrednostjo 60,6/100.000 na petem mestu med 28. evropskimi državami. Pri primerjavi umrljivosti pa je po ocenah istega projekta Slovenija na 14. mestu, samo malo nad evropskim povprečjem. V razvitejših evropskih državah se umrljivost zaradi rakov debelega črevesa in danke že zmanjšuje, predvsem zaradi zgodnejšega odkrivanja bolezni in kakovostnejšega zdravljenja.

Po podatkih Registra raka RS je v obdobju 2012–2016 za raki debelega črevesa in danke povprečno letno zbolelo 1.438 oseb; 856 moških in 582 žensk. Letno zaradi raka debelega črevesa in danke v Sloveniji umre skoraj 800 ljudi, med nami pa je konec leta 2016 bivalo več kot 11.500 oseb z diagnozo raka debelega črevesa in danke (prevalenca). Raki na debelem črevesu in danki so z 10 % med vsemi raki po pogostosti na četrtem mestu. Najmanjši delež med njimi predstavljajo raki rektosigmoidne zveze (9 %). Rakov danke je 31 %, medtem ko se je med 863 primeri raka debelega črevesa največ primerov pojavilo na esastem delu debelega črevesa (38 %), sledita slepo črevo (17 %) in ascendentni del debelega črevesa (16 %). Število zbolelih se začne v populaciji strmo višati po 50. letu starosti, rak se po 20. letu začne pojavljati le pri dedno obremenjeni populaciji. Največ bolnikov ima ob diagnozi bolezen razširjeno v regionalne bezgavke; v letih 2012–2016 je bilo takih 55 %. V istem obdobju je imelo 21 % bolnikov omejeno bolezen, 23 % pa so jih odkrili v razsejani obliki; 1 % bolnikov stadija ni imelo določenega.

Incidenca raka debelega črevesa in raka danke je v Sloveniji rasla pri obeh spolih že od sredine petdesetih let zadnjega stoletja, do leta 2010 se je povečevala za približno 5 % letno. Uvedba Državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki (Svit) pa je povzročila padanje incidence; pri moških incidenca od leta 2010 pada za 4 % letno, pri ženskah pa za 3 %. Z uvedbo presejalnega programa Svit se za 4,5 % povprečno letno povečuje tudi delež omejenega stadija ob diagnozi. Med bolniki, ki jim je bila bolezen odkrita v programu Svit, jih je bilo kar 40 % diagnosticiranih v omejenem stadiju, med tem ko je bilo pri primerljivo starih odkritih izven presejanega programa takih le 13 %.

Rak debelega črevesa in danke spada med bolezni z dobrim preživetjem. V mednarodni raziskavi Concord-3 smo ugotovili, da petletno čisto preživetje bolnikov v več kot polovici evropskih držav že presega 60 %. Slovenija se na tej lestvici zbolelih med leti 2010 in 2014 uvršča na polovico evropske lestvice. Preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke se tako v tujini kot tudi pri nas postopoma veča. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov z rakom debelega črevesa, zbolelih v letih 2000–2004, je bilo 54 %, tistih, zbolelih deset let kasneje (2010–2014), pa 62 %. Pri bolnikih z rakom danke se je dvignilo iz 49 % v prvem Concord-3 obdobju na 60 % v zadnjem. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem že več kot 90 %, tistih z razsejano boleznijo pa komaj 9 %. Preživetje ni značilno odvisno od spola bolnika, se pa kaže jasen trend manjšanja preživetja z zviševanjem starosti ob diagnozi, saj imajo zboleli po 75. letu 51 % petletno čisto preživetje, tisti stari pod 75 ob diagnozi pa 65 %.

## PREVENTIVA

Približno tri četrtine rakov debelega črevesa in danke prištevamo med sporadične oblike. Pri njihovem nastanku so bistvenega pomena dejavniki, ki jih povezujemo z zahodnim načinom življenja: energijsko bogata prehrana z veliko rdečega mesa in živalskih maščob ter sedeč način življenja skupaj z razvadami, kot so čezmerno uživanje alkoholnih pijač in kajenje. Med varovalne dejavnike pa prištevamo uživanje vlaknin, ribjih jedi ter antioksidantov, dovolj gibanja in vzdrževanje normalne telesne teže. V primarni preventivi tako svetujemo predvsem zdrav način prehranjevanja in izogibanje škodljivim navadam.

Ključna pri zmanjševanju bremena rakov debelega črevesa in danke je tudi sekundarna preventiva. V njenem okviru se za zmanjšanje incidence in umrljivosti priporoča populacijsko presejanje s testom na prikrito krvavitev ter v primeru pozitivnega izvida diagnostično kolonoskopijo. Leta 2009 je pričel na področju celotne Slovenije delovati presejalni program za zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke (Svit). Namenjen je moškim in ženskam, starim od 50 do 74 let, ki se jih enkrat na dve leti povabi k testiranju blata na prikrito krvavitev. Letno je v programu Svit povabljenih več kot 300.000 oseb, odzivnost v letu 2018 je bila 65 %, dejansko presejane pa je bilo 60 % povabljenih populacije. Istega leta je bilo v okviru programa Svit opravljenih 10.682 kolonoskopij v 23 pooblaščenih kolonoskopskih centrih; odkritih je bil 201 primer raka debelega črevesa in danke, 2.149 oseb je imelo diagnosticiran napredovali adenom. Rezultati populacijskega presejanja v Sloveniji so po desetletnem delovanju programa SVIT že vidni, saj se, kot je razvidno iz epidemiološkega prikaza zgoraj, delež omejene bolezni ob diagnozi povečuje, incidenca pa se zmanjšuje.

Za posameznike z dedno predispozicijo za razvoj raka debelega črevesa in danke so glede na visoko ogroženost vzpostavljeni njim prilagojeni intenzivni programi spremljanja, ki praviloma vključujejo letne kolonoskopije. Pri visoko ogroženih posameznikih z dedno obliko polipoze se v sklopu multidisciplinarnе obravnave priporoča preventivna odstranitev debelega črevesa.

## ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje onkološka genetska ambulanta v sklopu dejavnosti onkološke klinične genetike.

### Indikacije za napotitev na onkološko genetsko svetovanje za oceno prisotnosti dednih sindromov povezanih z visoko ogroženostjo za raka debelega črevesa in danke (RDČD):

- znana patogena/verjetno patogena različica v družini
- ali
- osebna anamneza:
    - > kot 10 diagnosticiranih adenomov ali
    - ≥2 hamartozna polipa ali
    - ≥5 seriranih polipov
- ali
- **bolnik z RDČD ali rakom endometrija**, ki ustreza vsaj enemu izmed spodnjih pogojev:
    - diagnoza postavljena pred 50. letom starosti
    - imunohistokemično barvanje tumorja pokaže izgubo jedrnega izražanja enega ali več proteinov za popraviljanje neujemanja (MMR proteina) ali molekularno genetske preiskave kažejo, da gre za tumor z visoko izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-high)
    - prisotni sinhroni ali metahroni raki povezani s sindromom Lynch\*
    - ≥ en sorodnik v prvem kolenu, ki je pred 50. letom starosti zbolel z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch\*

- $\geq$  dva sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch\* ne glede na starost ob diagnozi
- izračun z uporabo modela PREMM5\*\*  $\geq 2,5\%$

ali

- **posameznik, ki nima RDČD ali raka endometrija**, ima pa glede na PREMM5\*\* izračun  $\geq 2,5\%$  verjetnost, da ima mutacijo v MMR genih ali ima pozitivno družinsko anamnezo z vsaj enim od spodnjih meril:
  - sorodnik v prvem kolenu z RDČD ali rakom endometrija z diagnozo pred 50. letom starosti
  - sorodnik v prvem kolenu z RDČD ali rakom endometrija in drugim sinhronim ali metahronim rakom, ki je povezan s sindromom Lynch\*
  - $\geq$  dva sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch\*, vsaj ena diagnoza mora biti postavljena pred 50. letom starosti
  - $\geq$  trije sorodniki v prvem ali drugem kolenu z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch\* ne glede na starost ob diagnozi
  - posameznik, ki ima sorodnika v prvem kolenu s polipozo
  - posameznik z dezmoindnim tumorjem, multifokalno ali bilateralno kongenitalno hipertrofijo pigmentnega epitelija mrežnice (CHRPE), kribriformno morularno varianto papilarnega raka ščitnice ali hepatoblastomom

#### \*raki, ki so povezani s sindromom Lynch:

RDČD, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega in biliarnega trakta, tumorji možganov (običajno glioblastom v povezavi s sindromom Turcot), ter sebacealne neoplazme in keratoakantomi v povezavi s sindromom Muir – Torre

\*\* **PREMM5 Model: Prediction Model for MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 and EPCAM Gene Mutations**

Dostopno na: <http://premm.dfci.harvard.edu/>

#### PROCES GENETSKE OBRAVNAVE VKLJUČUJE:

- natančno preverjanje celotne medicinske dokumentacije, vključno z analizo preverjene in usmerjene družinske anamneze
- preverjanje anamneze operativnih posegov
- usmerjen klinični pregled vezan na sindrom
- oceno ogroženosti in pripravo priporočil in napotitev na spremljanje glede na ogroženost za raka debelega črevesa in danke in raka, ki so povezani v določen dedni sindrom
- psihosocialno podpora

#### NAJBOLJ POGOSTI SINDROMI POVEZANI Z VISOKO OGRÖZENOSTJO ZA RDČD:

- sindrom Lynch
- klasična družinska adenomatozna polipoza (FAP)
- atenuiran FAP
- polipoza povezana z MUTYH
- druge oblike adenomatoznih polipoznih sindromov, povezanih z okvarami genov (npr. POLE, POLD1, NTHL1, MSH3)
- sindrom Peutz – Jeghers

- sindrom juvenilne polipoze
- serirani polipozni sindrom

#### NESINDROMSKI - DRUŽINSKA OGRÖZENOST

Ogroženost je lahko tudi nesindromska oz. družinska.

#### TNM KLASIFIKACIJA

Za določitev stadija raka debelega črevesa in danke uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (8. revizija, 2017), ki je za obe vrsti raka enaka.

#### T; primarni tumor:

TX primarnega tumorja ni možno oceniti

T0 Tumorja ne odkrijemo

Tis Karcinom in situ – intramukozni tumor

T1 tumor vrašča v submukozo

T2 tumor vrašča v muskularis proprio

T3 tumor preko muskularis proprie vrašča v perikolično ali perirektalno tkivo

T4 tumor vrašča v sosednje organe ali strukture in/ali prerašča visceralni peritonej

T4a tumor prerašča visceralni peritonej

T4b tumor vrašča v sosednje organe in strukture

#### N; področne bezgavke:

Nx regionalnih bezgavk ne moremo oceniti

N0 ni zasevkov v področnih bezgavkah

N1 zasevki v 1-3 področnih bezgavkah

N1a zasevki v 1 področni bezgavki

N1b zasevki v 2-3 področnih bezgavkah

N1c tumorski depozit (satelitni nodus\*) v neperitonealiziranem perikoličnem ali perirektalnem maščevju brez zasevkov v področnih bezgavkah

N2 zasevki v 4 ali več področnih bezgavk

N2a zasevki v 4-6 področnih bezgavkah

N2b zasevki v 7 ali več področnih bezgavkah

\*satelitni nodus: **diskretni makroskopski ali mikroskopski noduli karcinoma v perikoličnem/perirektalnem maščevju, v področju limfne drenaže primarnega tumorja, ki so diskontinuirani (od primarnega tumorja) in, v področju katerih histološko ni prepoznavnih rezidualnih elementov bezgavke, krvne žile ali živca.**

#### M; oddaljeni zasevki:

M0 ni oddaljenih zasevkov

M1 oddaljeni zasevki

M1a zasevki v enem organu (jetra, pljuča, ovarij, nepodročne bezgavke, brez peritonealnih zasevkov)

M1b zasevki v več kot enem organu

M1c zasevki peritoneja z/brez ostalih organov

**Stadiji**

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1-2	N0	M0
Stadij II A	T3	N0	M0
Stadij II B	T4a	N0	M0
Stadij II C	T4b	N0	M0
Stadij III A	T1-2	N1	M0
Stadij III B	T1	N2a	M0
	T3-4a	N1	M0
	T2-3	N2a	M0
Stadij III C	T1-2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0
Stadij III C	T4b	N1-2	M0
	T4b	N1-2	M0
Stadij IVA	Tx	Nx	M1a
Stadij IVB	Tx	Nx	M1b
Stadij IVC	Tx	Nx	M1c

**PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKI Z NOVO ODKRITIM RAKOM DEBELEGA ČREVEVA IN DANKE**

Poleg anamneze in kliničnega pregleda morajo imeti bolniki H Z rakom debelega črevesa in danke opravljene naslednje preiskave:

- digitorektalni pregled;
- totalna kolonoskopija z biopsijami ali polipektomijo sumljivih sprememb za histološko potrditev bolezni in označitev s tušem vsajd zgornjega in spodnjega roba tumorja CIRKULARNO ali od odstranjene večje sumljive polipoidne lezije (verjetnost sinhronih karcinomov je 4%, v 25-30% so prisotni polipi). Pri stenozirajočih tumorjih je potrebno preiskavo ponoviti v roku 3-6 mesecev po operaciji. V primeru, da totalna kolonoskopija ni mogoča, se naredi CT ali MR kolonografija.
- odvzem krvi za hemogram in biokemične preiskave ter tumorski marker CEA, CA 19-9;
- računalniška tomografija (CT) prsnega koša in trebuha z intravensko aplikacijo kontrasta za oceno lokalne razširjenosti tumorjev raka debelega črevesa in morebitnih oddaljenih metastaz pri tumorju debelega črevesa in danke
- MR jeter za oceno razširjenosti in resektabilnosti ob sumu na jetrne zasevke;
- scintigrafijo okostja (samo pri bolnikih s kliničnim sumom na prisotnost kostnih zasevkov);

\*PET-CT ni indiciran v rutinski predoperativni diagnostiki raka debelega črevesa. Uporaben je pri neopredeljenih lezijah za potrditev oziroma izključitev prisotnosti zasevkov.

**RAK DANKE**

Po definiciji je pri tumorju danke spodnji rob tumorja oddaljen 15 cm ali manj od anorektalne zveze (merjeno z rigidnim rektoskopom). Tumorj spodnje tretjine danke pričena 0-5 cm, srednje 5-10 cm in zgornje 10-15 cm od anorektalne zveze.

Poleg anamneze in kliničnega pregleda ter histološko potrjenega raka danke in preiskav za oceno oddaljenih metastaz morajo imeti bolniki z rakom danke opravljene naslednje preiskave za oceno lokalne razširjenosti bolezni:

**Za oceno lokalne in regionalne razširjenosti tumorja danke:**

- digitorektalni pregled (višina, lokalizacija, premakljivost tumorja, oddaljenost od sfinktra, vraščanje v sfinkter, funkcija sfinktrov);
- rektoskopijo, če totalna kolonoskopija ni izvedljiva;
- magnetno resonanco (MR) medenice. V kolikor ta iz kakršne-gakoli razloga ni izvedljiva, mora bolnik opraviti EUZ;
- endoluminalni ultrazvok (EUZ) danke zadošča le za tumorje stadija T1 N0;
- pri tumorskem vraščanju v sosednje organe (prostata, uterus, sečevoda, mehur, itd.) so potrebne dodatne preiskave - cistoskopija, CT urografija, endovaginalni UZ, itd.;
- zaželjena je manometrija analnega sfinktra pred nizko sprednjo ali intersfinkterno resekcijo;

\*CT medenice ni metoda izbora za oceno lokalne razširjenosti tumorja ali prizadetih področnih bezgavk in se je ne priporoča.

\*Dokumentacija vseh bolnikov z rakom danke mora biti pred pričetkom zdravljenja obravnavana na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo kirurg usmerjen v zdravljenje raka širokega črevesa in danke, specialist onkologije in radioterapije, specialist internistične onkologije, radiolog, po potrebi patolog, klinični dietetik in specialisti drugih področij. Na osnovi izvidov opravljenih preiskav in podatkov o stanju zmogljivosti in prehranskem statusu bolnika ter pridruženih boleznih se o načinu zdravljenja (predoperativno ali neoadjuvantno zdravljenje, primarno kirurško zdravljenje, paliativno zdravljenje) odločamo za vsakega bolnika individualno.

Po mednarodnih smernicah je MRI preiskava medenice najbolj primerna za oceno lokalnega stadija bolezni, saj prepozna tudi prognostične označevalce za lokalno ponovitev bolezni. CT preiskava sama po sebi nima mesta pri lokalni oceni stadija karcinoma danke.

MR preiskava je primerna za oceno vseh T stadijev (pri T1 tumorjih zadostuje samo endo-rektalna UZ preiskava (EUZ)). MR preiskava mora biti narejena v skladu s sprejetimi standardi, izvidi morajo biti standardizirani.

**Formular: Strukturiran izvid MR preiskave raka danke:****Strukturiran izvid MR preiskave danke:****DIS:** - oddaljenost spodnjega dela tumorja od anokutane črte .....(cm) in oddaljenost od zobate linije.....cm

Dolžina tumorja v ..... cm

Izgled:  polipoiden soliden od .....ure do .....ure mucinozen od .....ure do .....ure**T – T stadij:** ocena globine invazije tumorja T 1-2 T3 a (< 1 mm invazije v perirektalno maščevje) T3 b (1 - 5 mm invazije v perirektalno maščevje) T3 c (5 - 15 mm invazije v perirektalno maščevje) T3 d (> 15 mm invazije v perirektalno maščevje) T4 vrašćanje v okolne organe.....**A: infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.****N - bezgavke (»nodes«)** N0: ni vidnih patološko spremenjenih bezgavk N+ (premer > 9 mm) N+ (premer bezgavk 5-9 mm IN najmanj 2 dodatna kriterija (okrogla bezgavka, neostro razmejeni robovi, heterogen signal znotraj bezgavke) N+ (premer bezgavk < 5 mm IN okrogla bezgavka IN neostro razmejeni robovi IN heterogen signal znotraj bezgavke) N1 (1-3 sumljive bezgavke) N2 (>4 sumljive bezgavke)

število bezgavk izven MRF .....

**C:** CRM, najmanjša oddaljenost do MRF ... v mm

Mesto najmanjše oddaljenosti od MRF .... ura

**E:** EMVI  da  ne**Tehnična izvedba preiskave:**

Za preiskavo uporabljamo MR aparat z močjo najmanj 1,5T, s površinsko tuljavo, uporaba endorektalnega polnila (gela) ni potrebna. Prav tako ni potrebno aplicirati i.v. KS. Pred MR preiskavo je priporočljivo, da i.m. apliciramo spazmolitik, da preprečimo artefakte zaradi peristaltike črevesja. Za preiskavo uporabljamo večinoma T2 poudarjene sekvence, uporaba tehnik za izničenje maščob ni priporočljiva. Uporaba difuzije je priporočljiva pri zamejitveni preiskavi; pri ponovni preiskavi za oceno učinka zdravljenja je uporaba difuzije obvezna. Preiskavo začnemo s sagitalno T2 poudarjeno TE sekvenco, na kateri poiščemo tumor. Nadaljujemo s T2 poudarjeno aksialno sekvenco, na kateri mora biti prikazana celotna medenica (za oceno bezgavk, ki ležijo izven MRF). Nato nadaljujemo aksialno

s T2 poudarjeno sekvenco, s tankimi rezi (1- 3mm, < 4 mm), ki potekajo pravokotno na vzdolžno os rektuma na mestu tumorja, da lažje ocenimo infiltracijo v maščevje in oddaljenost od MRF. Preiskava mora zajemati vsaj 5 cm področje nad tumorjem

Pri nizko ležečih tumorjih moramo za prikaz sfinktrov prav tako paziti, da so prečni rezi pravokotni na os analnega kanala. Naredimo tudi koronarne reze za natančno oceno infiltracije v analni kompleks in puborektalne mišice.

Pri preiskavi z MR je razlikovanje med T2 in začetnimi T3 tumorji težje; spikula v perirektalno maščevje lahko predstavljajo dezmostoplastično reakcijo ali začetno maligno infiltracijo.

Preiskava z MR medenice s površinsko tuljavo je na splošno zelo zanesljiva pri ločevanju med T2 in T3 tumorji, med T3 in

T4 tumorji, oceni oddaljenosti tumorja do mezorektalne fascije (MRF), oceni prostih kirurških robov (CRM), oddaljenosti od anokutane črte, kраниokavdalni zamejitvi, prizadetosti bezgavk in prisotnosti ekstra muralne vaskularne invazije (EMVI).

Izvid MR preiskave mora vsebovati naslednje podatke:

Pomagamo si z opomnikom DISTANCE:

1. **DIS:** oddaljenost tumorja od anokutane črte. Oddaljenost merimo z ravno linijo, ki je najbolj podobna oceni z rigidnim rektoskopom. Ocenjujemo distalni rob tumorja od anokutane črte in zobate linije: 0-5 cm od anokutane črte: nizko ležeč tumor, 5-10 cm: tumor v srednjem delu rektuma in nad 10 cm: tumor v zgornji tretjini rektuma.
2. **T – T stadij:** ocena globine invazije tumorja po TNM klasifikaciji.
3. **A: infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.**
4. **N - bezgavke (»nodes«):** Preiskava z MR medenice s površinsko tuljavo je tudi zelo zanesljiva za prikaz bezgavk v perirektalnem maščevju in bezgavk izven MRF. Pri oceni prizadetosti bezgavk upoštevamo velikost bezgavk, njihovo razmejitev od okolice, intenziteto signala znotraj bezgavke. Velikost igra pomembno vlogo pri oceni maligne infiltracije, vendar ni določene mejne vrednosti velikosti bezgavke. Patološko spremenjene bezgavke se najpogosteje nahajajo znotraj MRF v višini tumorja ali proksimalno, pri napredovalih tumorjih so izven MRF. MR preiskava je zelo zanesljiva pri oceni prizadetosti bezgavk ob medenični steni (obturatorne in bezgavke ob arteriji iliaki interni). V primeru, da so prizadete bezgavke izven MRF, je to potrebno opisati posebej.
5. **C: CRM (»circumferential resection margin«)** pomeni infiltracijo v kirurški resekcijski rob. mrCRM je razdalja izmerjena na MR preiskavi od najbolj invazivnega dela tumorja do MRF. Kadar je izmerjena razdalja < 1 mm ocenjujemo da tumor vrašča v MRF. Pri oddaljenosti < 2 mm, ocenjujemo, da je sumljivo za vraščanje. Ocena oddaljenosti od MRF je pri nizko ležečih tumorjih zelo težka, saj anatomske strukture ležijo neposredno druga ob drugi.
6. **E: EMVI (ekstramuralna vaskularna invazija)** je neodvisni napovedni dejavnik za nastanek oddaljenih zasevkov. Na MR preiskavi vidimo razširjene perirektalne žile, signal znotraj žil je spremenjen.

Za prikaz števila jetrnih metastaz je MR s specifičnim jetrnim KS superioren nad CT preiskavo s KS, medtem ko je PET-CT bolj občutljiv za detekcijo jetrnih metastaz pri posameznem bolniku.

Diagnostika kostnih metastaz in metastaz v možganih je smiselna pri bolnikih s težavami.

#### **Sledenje po neoadjuvantni radio+/-kemoterapiji:**

EUZ, CT in MR zanesljivo ocenijo zmanjšanje tumorja po terapiji. Problem predstavljajo fibrozne spremembe, ki jih s slikovnimi metodami ne moremo razlikovati od ostanka tumorja, zato največkrat pride do precenjenega stadija (»overstaging«). Najbolj zanesljiva preiskava je MR preiskava. V izvidu moramo opisati prisotnost ostanka tumorja in/ali fibroze, oddaljenost spodnjega dela ostanka tumorja od ano-kutane linije in od analnega sfinktra, velikost tumorja in ostankov znotraj MRF, velikost in število sumljivih bezgavk znotraj in izven MRF (yN), vraščanje oz. oddaljenost do MRF in mesto.

Ocena recidiva v mali medenici: preiskava z MR, pomembne so zlasti T2 obtežene sekvence v različnih ravninah in difuzija.

**Strukturiran izvid MR preiskave danke po neoadjuvantni terapiji:****DIS:** - oddaljenost spodnjega dela tumorja od anokutane črte .....cm in oddaljenost od zobate linije.....cm

Dolžina tumorja v ..... cm

**yT stadij:** - popolnoma normalna stena rektuma – popoln regres

- zadebeljena stena rektuma – delni regres

- ostanek tumorja (glede na DWI signal)

 yT 1-2 yT3 a (< 1 mm invazije v perirektalno maščevje) yT3 b (1 - 5 mm invazije v perirektalno maščevje) yT3 c (5 - 15 mm invazije v perirektalno maščevje) yT3 d (> 15 mm invazije v perirektalno maščevje) yT4 vraščanje v okolne organe.....**yA:** infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.**yN - bezgavke (»nodes«)** N0: ni vidnih patološko spremenjenih bezgavk N1 (1-3 sumljive bezgavke) N2 (>4 sumljive bezgavke)

število bezgavk izven MRF .....

**C:** CRM, najmanjša oddaljenost do MRF ... v mm

Mesto najmanjše oddaljenosti od MRF .... ura

**E:** EMVI  da  ne**SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DEBELEGA ČREVEESA****KIRURGIJA RAKA DEBELEGA ČREVESJA****Kirurgija maligniziranih polipov (pT1 karcinomov)**

Maligniziran polip je definiran kot tisti, ki vsebuje karcinom, ki infiltrira submukoza (pT1).

Priporočljivo je, da se med kolonoskopijo mesto polipa označi.

Pri maligniziranih polipoidnih in sesilnih adenomih, ki so odstranjeni v enem kosu, v zdravo in nimajo dodatnih negativnih histoloških dejavnikov, kirurško zdravljenje ni potrebno.

Negativni histološki dejavniki so gradus 2, reseksijski rob &lt; 1 mm, globina invazije preko submukoze večja od 1 mm, limfova-skularna / venska invazija in tumorsko brstenje. Kot pomembna dejavnika se omenjata tudi slabo diferencirane skupine in peritumorska dezmozoplastična reakcija.

Pri maligniziranih sesilnih adenomih je kljub zgoraj navedenemu, večja možnost ponovitve bolezni, zasevkov v področnih bezgavkah in oddaljenih zasevkov, kot pri maligniziranih polipoidnih adenomih, zato je poleg observacije po pogovoru z bolnikom možno tudi kirurško zdravljenje.

Pri maligniziranih adenomih, ki so bili odstranjeni v večih kosih,

ki niso bili odstranjeni v zdravo ali pa imajo dodatne negativne histološke dejavnike, je priporočljivo kirurško zdravljenje.

Standardno kirurško zdravljenje je odprta, laparoskopna ali robotska kolektomija z odstranitvijo področnih bezgavk.

*Bolniki po odstranitvi maligniziranih polipov morajo biti predstavljeni na multidisciplinarnem konziliju. Priporočljivo je, da primere maligniziranega polipa pregledata najmanj dva patologa. O terapevtskih opcijah in rizikih za operacijo in ponovitev bolezni se je potrebno pogovoriti z bolnikom.***Kirurgija resektabilnega nemetastatskega raka debelega črevesa**

Standardna operacija je radikalna resekcija tumorja (R0 resekcija) s centralno ligaturo žil in odstranitvijo področnih bezgavk.

Nedavne retrospektivne študije so pokazale daljše preživetje brez bolezni po kompletni mezokolični eksciziji (CME) z visoko ligaturo pripadajočih žil in odstranitvijo apikalnih bezgavk v primerjavi z nekompletno mezokolično resekcijo z manj odstranjenimi bezgavkami.

Prednost imajo resekcije s primarno anastomozo.

Pri R0 resekciji tumorja poskušamo metastaze (jetra, ovariji..) odstraniti pri prvi operaciji. Če je smiselno in možno se pri

karcinozi peritoneja priporoča operacija v centru, ki izvaja peritonektomije.

Za urgentne posege se pri karcinozi peritoneja odločamo pri zapletih, kot so krvavitev, perforacija ali ileus.

Vse operacije se lahko izvajajo z odprto, laparoskopsko, robotsko tehniko, odvisno od izkušenj kirurga. Vsaj 12 bezgavk mora biti odstranjenih in pregledanih za ustrezno oceno N stadija.

Za laparoskopske in robotske resekcije veljajo enaki onkološki principi kot za odprte resekcije. Potrebno je pregledati celoten abdomen in izvesti visoko ligaturo žil, kot pri odprti operaciji. Prednosti so krajša hospitalizacija, manjša bolečina po operaciji, hitrejša okrevanje bolnika ter manjši vpliv na imunski sistem.

Laparoskopski operaciji se izogibamo pri ileusu in lokalno napredovalih (T4) ter perforiranih tumorjih.

Pri tumorjih, ki povzročajo obstrukcijo, se lahko odločimo za predoperativno pripravo s prehransko podporo in prehabilitacijo ter nato elektivno operacijo. Če obstrukcija zahteva urgenten poseg brez možnosti odloga operacije se lahko odločimo za:

- operacijo v eni fazi s kolektomijo z odstranitvijo vseh področnih bezgavk, lavažo črevesa med operacijo in primarno anastomozo (»on-table lavage«);
- operacijo v dveh fazah z resekcijo, izpeljavo začasne stome in kasnejše rekonstrukcijo (npr. resekcija po Hartmanu);
- le izpeljavo stome in kasnejše elektivna operacija. Izjemoma se odločimo za vstavev stenta.

Obseg kolektomije je odvisen od lokacije tumorja in prekrvavitve pripadajočega dela debelega črevesa.

Standardne operacije pri raku debelega črevesa:

- *tumorji slepiča, cekuma in desnega kolona*: desna hemikolektomija z visokimi ligaturami področnih arterij (ileokolične arterije, desne kolike in desne veje arterije kolike medije)
- *tumorji hepatične fleksure*: razširjena desna hemikolektomija z visokimi ligaturama ileokolične arterije in arterije kolike medije;
- *tumorji transverzuma*: resekcija transverzuma z resekcijo obeh fleksur in visoko ligaturo arterije kolike medije;
- *tumorji lienalne fleksure*: resekcija transverzuma in levega kolona z visokimi ligaturama arterije kolike medije in spodnje mezenterične arterije;
- *tumorji kolon descendensa in proksimalnega dela sigme*: leva hemikolektomija z visoko ligaturo spodnje mezenterične arterije;
- *tumorji sigme*: resekcija sigme z visoko ligaturo spodnje mezenterične arterije;
- *tumorji spodnjega dela sigme (rektosigmoidni prehod)*: resekcija rektosigme z visoko ligaturo spodnje mezenterične arterije.

#### **Kirurgija lokalno napredovalega raka debelega črevesa**

Kirurško zdravljenje lokalno napredovalih raka debelega črevesa je zahtevno in neredko zahteva multidisciplinarno sodelovanje kirurga usmerjenega v zdravljenje raka debelega črevesa in po potrebi kirurgov drugih specialnosti (urolog, ginekolog). Izvaja naj se le v centrih z zadostnimi izkušnjami s tovrstno patologijo

Za doseg R0 resekcije so navadno potrebne multivisceralne monoblok operacije.

*Bolnike z neresektibilnimi tumorji predstavimo na multidisciplinarnem konziliju zaradi odločitev o onkološkem zdravljenju.*

### **POOPERATIVNO ZDRAVLJENJE RAKA DEBELEGA ČREVESA S SISTEMSKO KEMOTERAPIJO**

S poperativnim adjuvantnim zdravljenjem karcinoma debelega črevesa začnemo v 4 do 8 tednih po operaciji. Adjuvantno zdravljenje je indicirano pri bolnikih v stadiju II in III.

#### **Stadij II**

Pri bolnikih stadija II je potrebna določitev MSI ali MMR (pMMR, dMMR). Prisotnost mikrosatelitne nestabilnosti - MSI-H\*\* govori za rezistenco na fluoropirimidine, kar pomeni, da le-ti niso učinkoviti pri dopolnilnem zdravljenju.

Bolniki stadija II\*, ki so MSI-L ali MSS, in imajo rizične dejavnike za večjo verjetnost ponovitve bolezni, kot so: pT4, slabo diferencirani tumorji, prisotnost vaskularne, perinevralne invazije in/ali karcinomske limfangioze, pozitivni kirurški robovi (R1 resekcija), operacija v ileusu, perforacija tumorja, manj kot 12 odstranjenih ali pregledanih področnih bezgavk, potrebujejo dopolnilno zdravljenje s fluoropirimidini.

Sistemske zdravljenje:

- Visoko rizični pMMR (mikrosatelitno stabilni): kapecitabin ali 5-FU 6 mesecev
- Visoko rizični dMMR (mikrosatelitno nestabilni), z dvema ali več rizičnimi dejavniki (pT4, perforacija in drugi): XELOX 3 mesece ali FOLFOX 6 mesecev

#### **Stadij III**

Stadij III\* – ne glede na MSI in napovedne dejavnike priporočamo dopolnilno zdravljenje s fluoropirimidini z oxaliplatinom ali v monoterapiji.

\*Opomba: potrebno je upoštevati sočasna obolenja, splošno klinično stanje bolnika in

pričakovano življensko dobo.

\*\*Opomba: Bolnike z MSI-H /izgubo MMR je zaradi verjetnosti prisotnosti sindroma Lynch smiselno napotiti na onkološko genetsko svetovanje in testiranje.

Sistemske zdravljenje:

- **Nizko rizični stadij III (T1-3/N1): XELOX 3 mesece**
- **Visoko rizični stadij III (T4 ali/in N2) : XELOX ali FOLFOX 6 mesecev**
- **Kapecitabin 6 mesecev v primeru kontraindikacij za oksaliplatin**

**Kemoterapevtske sheme:**

**Fluoropirimidini v monoterapiji\*:**

- 5-fluorouracil (5-FU) s kalcijevim folinatom (LF) (5-FU/LF):
- Kapecitabin: primerjavi s 5-FU peroralni fluoropirimidin zveča dobrobit za preživetje po petih letih še za dodatno skoraj 4% glede na 5-FU.

**Oksaliplatin\*\*\* v kombiniranem zdravljenju s fluoropirimidini:** pomembno podaljša preživetje brez ponovitve bolezni v primerjavi s fluoropirimidini v monoterapiji.

Oksaliplatin v kombinaciji s fluoropirimidini je učinkovitejši od monoterapije s fluoropirimidini:

- FOLFOX (kombinacija oksaliplatina s 5-FU v kontinuirani infuziji /LF)
- FLOX (oksaliplatin in bolusni 5-FU/LF)
- XELOX (oksaliplatin v kombinaciji s kapecitabinom)

## SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DANKE

Zdravljenje raka danke je multidisciplinarno in obsega tako lokalno (kirurgija, obsevanje) kot tudi sistemsko zdravljenje (kemoterapija).

### KIRURGIJA RAKA DANKE

#### Osnovni onkološko-kirurški principi

Temeljni princip je radikalno kirurško zdravljenje, ki poleg odstranitve primarnega tumorja, vključuje tudi delno ali totalno monoblok odstranitev mezorektuma in sigmoidnega mezokolona (odstranitev drenažnih begavk). Le v primeru T1 sm1-2 (po Kikuchiju) tumorjev, ki so dobro in/ali srednje diferencirani, brez limfovaskularne invazije, je dovoljeno odstopiti od navedenega temeljnega principa in narediti manj obsežen (lokalni) poseg z uporabo transanalne endoskopske mikrokirurške tehnike (TEM) in transanalne lokalne ekscizije. Pri odločitvi o samo lokalnem zdravljenju je potrebno upoštevati negativne napovedne dejavnike za rezidualni ostanek bolezni po lokalni eksciziji (glej stran 28.)

Za tumorje v zgornji tretjini danke, zadostuje delna odstranitev mezorektuma, vsaj 5 cm pod spodnjim robom tumorja. Pri tem se je treba izogniti efektu »konizacije«. Za tumorje v spodnji in srednji tretjini danke je potrebna totalna odstranitev mezorektuma. Glede na višino spodnjega roba tumorja, pri teh tumorjih je potrebno distalni resekciji rob postaviti na dno medenice oz. v analni kanal (če niso prizadeti elementi zunanje mišice zapiralk). Distalni resekciji rob je lahko 1 cm, ali še manj v primeru zelo nizkega tumorja po neoadjuvantnem zdravljenju.

Tumorje, ki imajo radialni rob tumorja oddaljen vsaj 1 mm od MRF operiramo po principih totalne mezorektalne ekscizije. Tumorje, ki zajemajo mezorektalno fascijo ali potencialno oz. za nesljivo infiltrirajo sosednje organe (T4) operiramo po principih multivisceralne monoblok resekcije.

Odstranitev drenažnih bezgavk (ekscizija mezorektuma in mezosigme poteka v nadaljevanju mezorektalne fascije) je potrebna vsaj do odcepišča leve količne arterije. Bolj proksimalna limfadenektomija do odcepišča spodnje mezenterične arterije nima dokazane onkološke koristi, lahko pa pomaga pri kompletni mobilizaciji vraničnega zavoja.

Rutinsko ne odstranjujemo »lateralnih« bezgavk (izven mezorektuma, v lateralni medenični steni ob notranji iliakalni arteriji). V primeru radiološko sumljivih/prizadetih lateralnih bezgavk je indicirano neoadjuvantno zdravljenje. Le v primeru suma na prizadetost lateralnih bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju je potrebna odstranitev le-teh.

Potrebno je identificirati in ohraniti avtonomne medenične živce (hipogastrična živca, spodnji in zgornji hipogastrični pletež).

Zagotavljanje prostih radialnih in distalnih robov preparata predstavlja končni cilj, ki edini lahko zagotovi kurabilno operacijo.

#### Tipi radikalnih operacij raka danke

Obstajata dva osnovna tipa radikalnih operacij raka danke:

- sprednje resekcije (operacije z ohranitvijo mišic zapiralk ter anastomozo med proksimalnim in distalnim delom črevesa) in
- abdominoperinealne ekscizije (operacije z žrtvovanjem mišic zapiralk oz. medeničnega dna in izpeljavo terminalne stome).

Sprednja resekcija je smiselna, kadar je možno ohraniti zadovoljivo funkcijo mišic zapiralk in obenem upoštevati onkološke principe o zadostnem radialnem in distalnim resekcijem robu. Glede na višino anastomoze poznamo tri vrste resekcij:

- sprednja visoka resekcija (anastomoza na intraperitonealnem delu rektuma)
- sprednja nizka resekcija (anastomoza na ekstraperitonealnem delu rektuma)
- intersfinkterična resekcija (anastomoza v analnem kanalu)

Pri zelo nizkih sprednjih in intersfinkteričnih resekcijah pride v poštev formacija »poucha«.

Kadar tumor vrašča v notranji in zunanji sfinkter mišice zapiralk oziroma kadar le-teh ni možno ohraniti ob upoštevanju onkoloških principov o zadostnih resekcijem robovih, je potrebno narediti abdominoperinealno ekscizijo (APE) in izpeljavo dokončne stome. Pri tej operaciji je potrebno upoštevati ekstralevatorni pristop (ELAPE), ki omogoča dodatno radialno plast in s tem boljše radialne robove in manjšo verjetnost perforacije preparata. Perinealni del operacije lahko izvajamo pri položaju bolnika na hrbtu ali trebuhu (zaželen pristop je v položaju na trebuhu), vendar o tem odloča vsak kirurg zase.

Ne glede na to ali pri bolniku izvajamo operacijo z ohranitvijo ali žrtvovanjem mišic zapiralk, je osnovni princip odstranitev rektuma z mezorektumom v nepoškodovani mezorektalni ovojnici (TME). V primeru ELAPE, preparat mora vsebovati dodatno plast, ki predstavlja levatorno muskulaturo z neodprto plastjo med levatorji in fascijo proprio recti.

Praviloma po ohranitveni operaciji izpeljemo začasno razbremenilno stomo, ileostomo ali transverzostomo. Po transverzostomi ima bolnik manjše iztoke. Razbremenilni stomi se lahko izognemo pri bolnikih, ki praviloma niso bili predoperativno onkološko zdravljeni z dobro prekrvavljeno in višje ležečo anastomozo, povsem brez tenzije.

V primeru abdominoperinealne ekscizije, ki je indicirana zaradi prizadetosti levatorno-sfinkternega kompleksa, je potrebno abdominalni del posega končati lateralno v višini narastišča levatorne muskulature, zadaj v višini trtice, spredaj pa v višini srednjega dela semenskih mešičkov oz. vagine. Potrebno je paziti, da se ne odpre prostor med mezorektumom in levatorno muskulaturo, ker bi s tem ogrozili varnostni rob.

Obsežen defekt, ki lahko nastane po abdominoperinelani eksciziji, lahko zapolnimo z vezanim rektus režnjem (VRAM reženj), omentumom, maternico, mrežico, z balonom Folyevega katetra, ki ga kasneje odstranimo ali na druge načine.

Vse operacije se lahko izvajajo z odprto, laparoskopsko, robotsko ali TA-TME tehniko, odvisno od izkušenj kirurga in tehničnih zmogljivosti bolnišnice. Transanalne resekcije TA-TME se priporoča le v študijah in v centrih z več izkušnjami z uporabo te tehnike.

Če tumor prerašča na sosednje organe oz. prerašča mezorektalno fascijo ali v primeru recidivnega raka, se lahko zdravljenje izvaja le v centrih z zadostnimi izkušnjami s tovrstno patologijo.

Kirurško zdravljenje lokalno napredovalih karcinomov rektuma in recidivov karcinoma rektuma je zahtevno in neredko zahteva multidisciplinarno sodelovanje kirurga usmerjenega v zdravljenje raka debelega črevesa in danke, urologa, ginekologa, ortopeda in kirurga plastika.

Pri lokalno napredovalih tumorjev, za dosego R0 resekcije, so praviloma potrebne multivisceralne monoblok resekcije. Pri preraščanju na maternico pri bolnicah opravimo zadnjo izpraznitev medenice rektuma skupaj z maternico in po potrebi zadnjim delom nožnice. Pri preraščanju v mehur, prostato ali sečnico pride v poštev totalna izpraznitev medenice. Pri preraščanju v zadnji del prostate lahko napravimo samo parcialno resekcijo zadnjega dela prostate. Enako pri omejenem preraščanju v steno mehurja samo parcialno resekcijo stene mehurja. Pri preraščanju v vezikule seminales je možna en-bloc resekcija rektuma z vezikulami.

Preraščanje v sakrum lahko zdravimo s parcialno resekcijo sakruma. Tumorji, ki vraščajajo v nivo S1 ali S2 so načeloma neresektabilni, razen če reseciramo samo sprednjo stran sakruma. Pri resekcijah sakruma se moramo zavedati nevarnosti prekinitve korenin sakralnih živcev ali ishiadičnega živca v celoti in posledično nevroloških izpadov na spodnji okončini, eno- ali obojestransko.

Pri preraščanju tumorja v lateralno steno medenice pride v poštev razširjena resekcija lateralne stene skupaj s tumorjem. Tudi pri tej operaciji je nevarnost poškodbe ishiadičnega živca ali njegovih korenin.

Obsežne defekte perinealno lahko krijemo z režnji, največkrat z vezanimi rektus -VRAM režnjem. To je pomembno tudi zaradi celjenja, saj tkivo perinealno po obsevanju slabše celi kot neobsevano tkivo.

Operacije lokalno napredovalih tumorjev rektuma in recidivov so mutilantne za bolnika, ki mora biti o tem natančno seznanjen pred odločitvijo za poseg.

Operacija mora biti dokumentirana s standardIZIRANIM operacijskim zapisnikom.

#### KIRURGIJA kot prvo zdravljenje je indicirano:

- Lokalni kirurški poseg je indiciran pri zgodnjih cT1N0 tumorjih brez negativnih napovednih dejavnikov za reziduani ostanek bolezni (glej stran 28.)
- TME operacija je indicirana pri tumorjih
  - cT1- s prisotnimi dejavniki tveganja za ponovitev (glej stran 28)
  - cT2N0;
  - cT3a,bN0 pričenši nad levatorji tj.v srednji ali zgornji tretjini danke brez ogrožene MRF in brez prisotne EMVI; pri cT1-3a,b N1 v zgornji tretjini danke brez ogrožene MRF ali prisotne EMVI

*Pri še nezdravljenih bolnikih s karcinomom rektuma, ki so v ileusu, je nujna izpeljava razbremenilne stome. Opraviti je potrebno vse preiskave za zamejitev bolezni in bolnika predstaviti na multidisciplinarnem konziliju za odločitev glede nadaljnega specifičnega onkološkega zdravljenja!*

#### PREOPERATIVNA RADIOTERAPIJA ALI RADIOKEMOTERAPIJA

Predoperativno obsevanje z/brez sočasne kemoterapije je standardno zdravljenje podskupin bolnikov z rakom danke stadijev I-III. Namen obsevanja je izboljšanje lokalne kontrole bolezni.

Dva načina predoperativnega obsevanja:

- **dolg režim s sočasno kemoterapijo** (predoperativna radiokemoterapija): Vsi bolniki so obsevani z intenziteto modulirajočim obsevanjem (IMRT) ali volumetrično tehniko (VMAT) do celokupnega odmerka (TD) 41,8 Gy na medenico z bezgavčnimi ložami ter simultanim integriranim dodatkom doze na tumor do 46,2 Gy pri T1-3 tumorjih in do 48,4 Gy pri T4 tumorjih v 22 frakcijah.
- **kratek režim: obsevanje s TD = 25 Gy v 5 zaporednih dneh brez sočasne kemoterapije.** Operacija lahko sledi v desetih dneh od začetka obsevanja, lahko pa so bolniki operirani z odlogom 8–10 tednov (odlog ima prednost zaradi manjših peripooperativnih zapletov). Kratek režim obsevanja se ne priporoča pri bolnikih s tumorjem v spodnji tretjini danke.

#### Sočasna kemoterapija v času obsevanja:

Sočasno z dolgim predoperativnim obsevalnim režimom prejemajo bolniki kemoterapijo s fluoropirimidini. Prednost ima per os kemoterapija s kapecitabinom, lahko pa bolniki prejmejo intravenozni 5FU/LF v kontinuirani infuziji, ki ima prednost pred KT v bolusu. Kapecitabin prejemajo bolniki neprekinjeno od pričetka do zaključka obsevanja.

Izbira režima predoperativnega obsevanja je odvisna od lege tumorja, stadija bolezni, ocene resektabilnosti tumorja, stanja zmogljivosti bolnika in pridruženih bolezni. Predoperativna radiokemoterapija ima prednost pred pooperativno, saj omogoča znižanje stadija bolezni in večjo verjetnost radikalne resekcije (R0). Za doseganje dobre lokalne kontrole je potrebna nižja obsevalna doza na medenico, saj ni prisotne hipoksije kot po operaciji. Toksičnost zdravljenja je nižja, ker se izognemo možnemu obsevanju fiksiranih vijug tankega črevesa zaradi adhezij po operaciji. Možna je tudi višja stopnja ohranitve mišice zapiralke in posledično izboljšana kakovost življenja bolnika.

#### \* Stadij I – cT1-2N0

- radioterapija z ali brez kemoterapije v kombinaciji z lokalno ekscizijo pri bolnikih s tumorji cT1-2 ki za standardno operacijo niso primerni ali jo odklonijo.
- pri tumorjih v spodnji tretjini danke, pri katerih zaradi lege tumorja ali anatomskih razmer obstaja verjetnost neradikalne resekcije (ogrožena MRF). Z namenom zniževanja stadija ima prednost predoperativna radiokemoterapija, po kratkem režimu pa obsevamo bolnike, ki za radiokemoterapijo niso sposobni; kirurški poseg sledi 8–10 tednov po zaključenem obsevanju.

#### \*\* Stadij II in stadij III

Pri tumorjih cT3a,b N0 v srednji in zgornji tretjini danke ter pri cT1-3a,bN1 v zgornji tretjini danke (spodnji rob tumorja na globini 10 cm ali več od anorektalne zveze), brez ogroženosti MRF ali prisotnosti EMVI, je indicirana samo TME operacija, pri nižje ležečih pa predoperativno obsevanje po dolgem ali kratkem režimu.

Pri stadiju cT3c,d je priporočeno predoperativno obsevanje po dolgem ali kratkem režimu odvisno od lege tumorja in ogroženosti MRF.

Pri bolnikih z visokim tveganjem za lokalno ponovitev bolezni (t.j. z ogroženim resekcijским robom) se praviloma odločamo za dolgi predoperativni režim zdravljenja. Visoko tveganje predstavljajo tumorji T4, MRF+ (oddaljenost 1mm ali manj od MRF), ogrožena MRF (oddaljenost < 2)mm od MRF, pozitivne bezgavke izven mezorektuma.

Če bolniki niso sposobni za dolg režim predoperativnega zdravljenja s konkomitantnim sistemskim zdravljenjem, je indicirano obsevanje po kratkem režimu in operacija z odlogom 8–10 tednov.

Tumorje, ki ležijo >12 cm od anorektalne zveze nad peritonealnim zavihkom zdravimo kot rake debelega črevesa. Bolnike s T4 tumorji, ki segajo v medenico, lahko zdravimo z radiokemoterapijo ali neoadjuvantno kemoterapijo.

### Tehnika obsevanja

Načrtovanje obsevanja poteka na CT simulatorju, lega bolnika na hrbtno. Debelina slikanega reza mora biti 3 mm. Bolniki so simulirani in obsevani po protokolu za polni mehur. Tarčni volumni morajo vsebovati tumor z varnostnim robom in regionalne bezgavke: mezorektalne, presakralne, obturatorne in ob a. iliki interni. Pri T4 tumorjih z večjim vraščanjem v genitourinarni strukturi v tarčni volumen vključimo tudi bezgavke ob a. iliki eksterni. Ingvinalne bezgavke vključimo samo pri tumorjih s

širjenjem skozi analni kanal do/preko anokutane linije ali vraščanjem v spodnjo tretjino vagine. Obsevanje poteka na linearnem pospeševalniku s fotonskim snopom energij 6–10 MV z IMRT ali VMAT tehniko. Dodatek doze dodamo simultano na tumor, po presoji zdravnika lahko tudi na prizadete bezgavke. Pri kratkem režimu dodatno samega tumorja (»boost« polje) ne obsevamo.

### Pooperativna sistemska kemoterapija

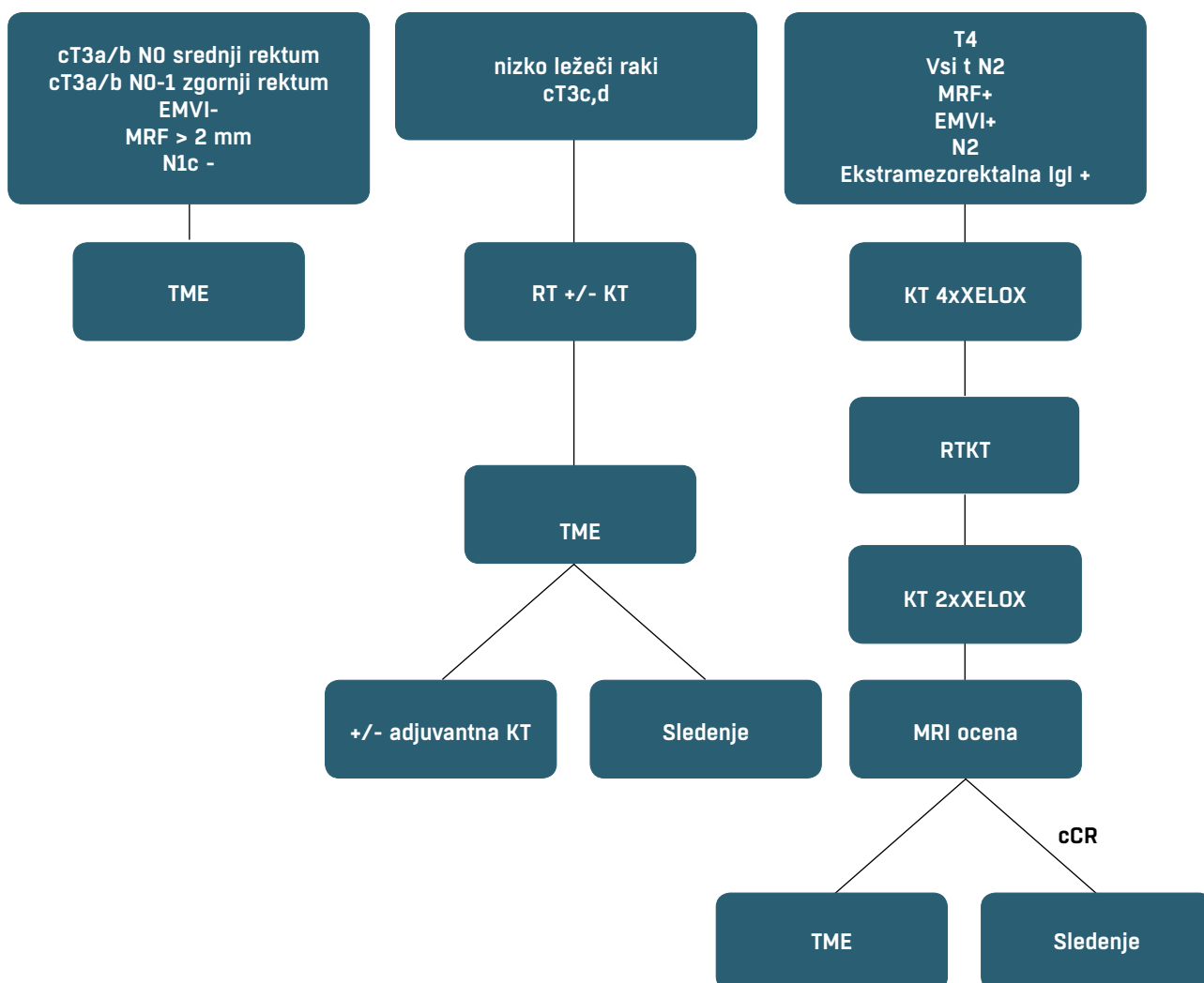
Bolniki po predoperativni radiokemoterapiji s fluoropirimidini in operaciji prejmejo še štirimesečno sistemsko zdravljenje s fluoropirimidini (5-FU/LF ali peroralni kapecitabin) z ali brez oksaliplatinom (po presoji multidisciplinarnega konzilija). Indikacije za dodatek oksaliplatinom so: brez ali slab odgovor tumorja na predoperativno zdravljenje (stopnja regresa po Dworaku 0-1), ypT4N0M0 in ypT1-4, N1-2.

Pri bolnikih s popolnim odgovorom na predoperativno zdravljenje (ypT0N0) dodatno pooperativno zdravljenje ni potrebno.

### Uvodna KT

V primeru čakalne dobe na obsevanje več kot 4 tedne lahko bolniki pred pričetkom obsevanja prejmejo 1–2 kroga uvedne KT s fluoropirimidini (5-FU/LF ali peroralni kapecitabin). V tem primeru se adjuvantna kemoterapija ustrezno skrajša.

Slika 1: Algoritem zdravljenja lokalno napredovalega raka danke



### Kompletno neoadjuvantno zdravljenje

Pri visoki ogroženosti za lokalno ponovitev in/ali oddaljen razsoj zdravljenje pričemo s sistemskim zdravljenjem s fluoropirimidini in oksaliplatinom (FOLFOX ali CAPOX). Bolniki 3 mesece prejema kemoterapijo (3x mFOLFOX6 ali 4x CAPOX), nato priključimo predoperativno RT/KT s kapecitabinom. V času odloga do operacije sledi še dodatna kemoterapija (2x mFOLFOX6 ali 2x CAPOX). Za tovrstno zdravljenje se odločamo pri tumorjih z eno ali več naslednjih značilnosti: cT4, EMVI+, N2, pozitivne ekstremezorektalne bezgavke, prisotnost EMVI.

Kompletno neoadjuvantno zdravljenje je indicirano tudi pri tumorjih T3 in vsakem TN1, v kolikor je naš cilj popolni klinični odgovor, če bolnik odklanja operacijo pred pričetkom zdravljenja.

\*Pri vsakem bolniku se za sistemsko zdravljenje v kombinaciji z oksaliplatinom odločamo individualno, potrebno je upoštevati splošno stanje bolnika in sočasne bolezni.

### Pooperativna radiokemoterapija

S pooperativno radiokemoterapijo zdravimo bolnike po radikalni resekciji karcinoma danke, ki niso bili predoperativno zdravljeni (tj. pred operacijo ugotovljen nižji klinični stadij bolezni, ki ne potrebuje predoperativnega zdravljenja). Opomba: potrebno je upoštevati razširjenost bolezni, radikalnost operacije, napovedne dejavnike in sočasna obolenja, splošno klinično stanje bolnika in pričakovano življensko dobo.

### Stanje po primarni transanalni eksciziji ali TEM

- Pri stadiju T1 N0, kjer negativni napovedni dejavniki (tumorsko infiltrirani kirurški robovi, velikost tumorja >3 cm, vaskularna invazija in karcinomska limfangioza, tumor sega v spodnj dve tretjini mukoze – sm2,3 invazija (po Kikuchiju: sm 2,3= invazija notranjih dveh 1/3 submukoze), slabo diferencirani tumorji – G3 in/ali v primeru dvoma v kakovost lokalnega kirurškega posega) niso prisotni, je dovolj le opazovanje.
- Pri stadiju T1 N0 s prisotnimi negativnimi napovednimi dejavniki (glej zgoraj) in pri vseh bolnikih v stadiju T2 N0 ali več (tudi pri tistih brez negativnih napovednih dejavnikov) se priporoča radikalna resekcija s TME, ki mu, v kolikor je to glede na dokončni patohistološki stadij potrebno po sklepu multidisciplinarnega konzilija, lahko sledi še ustrezno dopolnilno pooperativno zdravljenje. V kolikor bolnik radikalno resekcijo s TME odklanja ali zanj iz kakršnegakoli razloga ni primeren, je indicirana radiokemoterapija.
- V primeru, da je bil lokalni kirurški poseg opravljen, ob tem pa status regionalnih bezgavk ni znan – NX, je potrebno opraviti MRI medenice ne prej kot 4 tedne po posegu. V primeru N0 bolezni glej prejšnji dve alineji, v primeru sumljivih ali po slikovnih preiskavah nedvoumno pozitivnih bezgavk, pa je indicirana predstavitev na multidisciplinarnem konziliju, ki se odloči o radikalnem kirurškem zdravljenju s TME ali o predoperativni radiokemoterapiji, ki ji sledi TME operacija (odvisno od ocenjenega T in N stadija, glej poglavje o predoperativnem zdravljenju).

### Dopolnilno zdravljenje po primarni standardni operaciji s TME

Pri bolnikih po primarni radikalni resekciji karcinoma danke je pooperativna radiokemoterapija indicirana pri naslednjih patohistoloških značilnotih tumorja:

- MRF+ (≤ 2mm)
- perforacija v predelu tumorja
- nepopolna TME
- pN2
- ekстранodalni depoziti (pN1c) ali širjenje depozita izven kapsule prizadete bezgavke v bližini MRF
- pT4 (razen pri pT4a nad peritonealnim zavihkom)
- prisotna obsežna EMVI ali perinevralna invazija

Opomba: potrebno je upoštevati sočasna obolenja, splošno klinično stanje bolnika in pričakovano življensko dobo.

### Tehnika obsevanja

Pooperativno obsevamo medenico s TD=50,4 Gy, s tem da spodnji rob polja sega 1 cm pod anastomozo. Pri bolnikih, operiranih z abdominoperinealno resekcijo je v obsevalni volumen zajeta tudi brazgotina v perineju.

### Kemoterapija

Pooperativno zdravljenje s fluoropirimidini (kapecitabin ali 5-FU z levofolinom, med obsevanjem dozo prilagodimo) traja 6 mesecev. Pri visoko rizičnih bolnikih je glede eventualnega dodatka oksaliplatinu potrebno mnenje multidisciplinarnega konzilija. Visoko tveganje predstavljajo tumorji, pri katerih ni prišlo do zmanjšanja po predoperativnem zdravljenju: pT4, pN1-2, prisotnost EMVI, R1 resekcija.

## SPREMLJANJE BOLNIKOV PO NEOADJUVANTNI RADIOKEMOTERAPIJI RAKA DANKE S KOMPLETNIM ODGOVOROM (T.I. WATCH AND WAIT PROTOKOL)

Po neoadjuvantni radio-kemoterapiji ima lahko petina in več bolnikov kompleten odgovor na neoadjuvantno zdravljenje. V luči številnih negativnih posledic kirurškega zdravljenja raka danke se lahko takim bolnikom ob zelo skrbnem spremljanju po neoadjuvantni radiokemoterapiji in klinično kompletnem odgovoru priporoča samo spremljanje brez kirurškega posega. Ob potrjenem reziduumu se jih zdravi kirurško s TME. Zaradi kompleksnosti problema in še vedno številnim nerešenim vprašanjem glede spremljanja bolnikov se takšen pristop priporoča v multidisciplinarnem centru ob jasni seznanitvi bolnika z vsemi vidiki takšnega zdravljenja. Bolnik mora biti seznanjen z dejstvom, da so kljub številnim študijam še vedno nekatere nejasnosti. Nimamo tudi dovolj podatkov o poznih posledicah zdravljenja raka s samo radiokemoterapijo, še posebej pri tistih bolnikih, ki jim med natančnim spremljanjem ugotovimo ponovno rast tumorja.

### DEFINICIJA KOMPLETNEGA ODGOVORA;

- Digitorektalni pregled: tumor, ki je bil prej tipen, ni tipen. Ni ulkusa.
- Rektoskopija; ni rezidualnega tumorja, lahko le brazgotina (belkasta, teleangiektazije), Rutinsko se ne opravlja biopsij, ker imajo nizko senzitivnost. Prav tako biopsija ni smiselna, če še spremljamo učinek radiokemoterapije. Biopsije ne delamo vsaj 4 tedne pred PET-CT ali MRI preiskavo, ker so zaradi vnetja lahko rezultati slikovnih preiskav lažno pozitivni.

- MRI; Brez rezidualnega tumorja ali fibroza po obsevanju ali zadebelitev stene zaradi edema in fibroze IN brez patoloških bezgavk.
- **Prva ocene učinka neoadjuvantne terapije;** 8 tednov po zaključenem obsevanju; MRI, digitorektalni pregled, rektoskopija.

Na podlagi vseh preiskav odločitev o operaciji v primeru slabega odgovora na neoadjuvantno zdravljenje ali še dodatni kontroli čez 4 tedne v primeru skoraj popolnega odgovora ali vključitev v »watch and wait« protokoli ob kompletnem odgovoru.

Ob zelo dobrem odgovoru na neoadjuvantno terapijo in še manjšem ostanku bolezni zaradi še dodatnega odgovora na terapijo lahko;

- **Druga ocene učinka neoadjuvantne terapije;** 12 tednov po obsevanju; MRI, digitorektalni pregled, rektoskopija.

Po drugi oceni učinka načeloma dokončna odločitev o operaciji ali samo spremljanju.

Po potrebi lahko posamezne preiskave opravljamo tudi bolj pogosteje.

Tabela 1: Spremljanje bolnikov s kompletnim odgovorom na neoadjuvantno radiokemoterapijo;

ČAS OD KONCA OBSEVANJA	Digito-rektalni pregled	CEA, CA 19-9	SLIKOVNE PREISKAVE	ENDOSKOPIJA
3 mesece	+	+	MRI	rektoskopija
6 mesecev	+	+	MRI, PET-CT	rektoskopija
9 mesecev	+	+	MRI	rektoskopija
12 mesecev (1 l.)	+	+	MRI, CT	kolonoskopija
15 mesecev	+	+		
18 mesecev	+	+	CT, MRI	rektoskopija
21 mesecev	+	+		
24 mesecev (2 l.)	+	+	CT, MRI	rektoskopija
30 mesecev	+	+	MRI	rektoskopija
36 mesecev (3 l.)	+	+	CT, MRI	rektoskopija
42 mesecev	+	+	MRI	
48 mesecev (4 l.)	+	+	CT, MRI	rektoskopija
54 mesecev	+	+	MRI	
60 mesecev (5 l.)	+	+	CT, MRI	kolonoskopija
72 mesecev (6 l.)	+	+	MRI	rektoskopija
84 mesecev (7 l.)	+	+	MRI	rektoskopija
96 mesecev (8 l.)	+	+		rektoskopija
108 mesecev (9 l.)	+	+		rektoskopija
120 mesecev (10 l.)	+	+		kolonoskopija

## SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO RESEKTATOV KARCINOMA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

### Kirurški resektati

Skrben in natančen (tako makroskopski kot mikroskopski) pregled kirurških resektatov karcinoma debelega črevesa in danke je pogoj za kakovosten patološki izvid, ki je osnova za odločitev, kakšni bodo nadaljnji postopki z bolnikom.

Napotnice, ki spremljajo kirurške resektate, so pogosto pomanjkljive. Minimalni podatki, ki jih mora vsebovati kirurgova napotnica, so:

- tip operacije
- lokacija tumorja
- podatek o predhodnih patohistoloških preiskavah (patohistoloških izvidih) in laboratoriju, v katerem so bile opravljene
- podatki o morebitni KVČB (patohistološki izvidi, laboratorij v katerem so bile preiskave opravljene) in / ali drugih bolezni in družinski obremenjenosti z rakom
- predoperativni (klinični) stadij tumorja
- predoperativna terapija, tip terapije (če jo je pacient dobil, je nujen podatek o lokaciji tumorja!)

### Ključni podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri resektatih karcinoma kolona in rektuma

#### Makroskopski:

- Lokacija tumorja
- Velikost (največji premer) tumorja
- Perforacija tumorja
- Razdalja do bližjega intestinalnega in radialnega kirurškega roba
- Položaj tumorja glede na zavitek peritoneja (pri tumorjih rektuma)
- Razdalja do zobate črte (pri abdominoperinealni eksciziji)
- Ravnina, v kateri poteka kirurški radialni rob (pri tumorjih rektuma): mezorektalna, intramezorektalna, muskularis proprija
  - pri abdominoperinealnih ekscizijah je zaželeno, da ocenimo tudi ravnino, v kateri poteka radialni rob v področju levatorjev oz. sfinktrov: ekstralevatorska, sfinkterska, intrasfinkterska / submukozna / perforacija
  - pri mezokoličnih ekscizijah je zaželeno, da ocenimo tudi ravnino, v kateri poteka radialni rob: v ravnini mezokolona / intramezokolično / v ravnini muskularis proprije

#### Mikroskopski:

- Histološki tip tumorja
  - uporabljamo klasifikacijo WHO 2019. Daleč najpogostejši tip je adenokarcinom brez drugih oznak; redkeje so posebne variante: mucinozni (z >50% ekstracelularnega mucina), pečatnocelični (z >50% pečatnic), medularni, serirani, mikropilarni in adenomu podoben adenokarcinom, adenoskvamozni karcinom, skvamozni karcinom, karcinom s sarkomatoidno komponento, nevroendokrini in nediferencirani karcinom.
- Stopnja diferenciacije tumorja (gradus)
  - gradiramo le adenokarcinome brez drugih oznak, posebnih tipov pa ne

- gradiranje je bazirano na deležu tumorskega tkiva, ki tvori žleze, klasifikacija WHO iz 2019 priporoča dvostopenjsko klasifikacijo - na tumorje nizkega gradusa (po prejšnji klasifikaciji dobro in zmerno diferencirani tumorji z  $\geq 50\%$  žlezne diferenciacije) in visokega gradusa (po prejšnji klasifikaciji slabo diferenciran tumor z  $< 50\%$  žlezne diferenciacije)
- pri določitvi gradusa po WHO priporočilih ne upoštevamo brstenje tumorja ali prisotnost slabo diferenciranih skupin – te v izvidu poročamo ločeno
- Obseg lokalne invazije (pT – po TNM 8) in radikalnost posega
  - pri pT1 tumorjih je potrebno določiti obseg invazije v submukozo – izmeriti globino invazije preko lamine muskularis mukoze v submukozo v milimetrih, pri sesilnih lezijah določiti nivo invazije po Kikuchiju (sm1, sm2, sm3), pri pecljatih maligniziranih polipih pa nivo invazije po Haggittu (nivo 1, 2, 3 ali 4)
  - pri tumorjih pT3 natančno izmerimo tudi globino invazije v perikolična/perirektalna tkiva (v milimetrih)
  - status intestinalnega in radialnega resekcijskega roba - radialni resekcijski rob je rob neperitonealiziranih mehkih tkiv, na mestu, kjer je najbližji tumorju, ki vrašča v mehka tkiva, ta rob je nastal s topo ali ostro kirurško disekcijo mehkih tkiv v retroperitonealni ali subperitonealni smeri. Pri spodnjem delu rektuma, ki leži ekstraperitonealno, je radialni rob cirkumferenten.
  - razdaljo med tumorjem in robom natančno izmerimo. Če je razdalja  $\leq 1$  mm, šteje se resekcijo za neradikalno.
  - priporočljivo je, da v primerih, ko so metastatska bezgavka ali satelitni nodus ali intravaskularno ležeč tumor v bližini resekcijskega roba ( $\leq 1$  mm) tudi to poročamo
- Status bezgavk (pN – po TNM 8):
  - število histološko verificiranih bezgavk
  - število metastatskih bezgavk
  - število tumorskih depozitov (satelitnih nodusov), če so prisotni (v TNM 8 so tumorski depoziti / sateliti definirani kot makroskopsko ali mikroskopsko vidni karcinomski nodusi, ki niso v direktnem kontaktu s primarnim tumorjem in v področju katerih ni mogoče identificirati ostankov tkiva bezgavke, žile ali živca)
- Invazija v intramuralne in/ali ektramuralne vene – definirana kot prisotnost tumorja v intra- ali ektramuralnem z endotelom prekritem prostoru, v katerem so eritrociti, obdanem z mišico
- Invazija v male žilne prostore oz. limfovaskularna invazija - invazija v male žilne prostore prekrte z endotelom, brez mišice ali elastike v steni, kar vključuje invazijo v limfangije oz. karcinomske limfangioze, invazijo v kapilare in / ali postkapilarne venule (smiselno je, sicer ni obvezno, opisati ali gre na intra- ali ektramuralno invazijo)
- Perinevralna invazija (smiselno je, sicer ni obvezno, opisati ali gre na intra- ali ektramuralno invazijo)
- Brstenje tumorja (»tumor budding«) - definirano kot posamezne ali skupine  $\leq 4$  tumorskih celic v invazivnem robu tumorja, ki se določa v HE preparatu tumorja, pri 20x povečavi. V področju, ki kaže največ brstenja, določimo stopnjo brstenja – blago (Bd1), zmerno (Bd2) ali intenzivno (Bd3) - v skladu s tristopenjskim sistemom gradiranja po internacionalnemu konsenzualnemu sistemu iz leta 2016 (za vidno polje površine 0,785mm<sup>2</sup> so mejne vrednosti števila brstičev 0-4, 5-9 in  $\geq 10$ , mejne vrednosti pa je potrebno prilagoditi površini vidnega polja 20x povečave določenega mikroskopa)

- Ocena regresije tumorja (po neoadjuvantni terapiji)
  - uporabljamo petstopenjsko delitev po Dworaku: 0: brez regresije, 1: prevladuje vitalno tumorsko tkivo, 2: prevladuje fibroza, tumorja je malo, vendar ga lahko vidimo 3: redke tumorske celice, ki jih mikroskopsko težko identificiramo 4: popolna regresija, ni tumorja, le fibroza
- Histološko potrjene oddaljene metastaze
- Druge bolezenske spremembe (npr. KVČB, polipi)
- Imunohistokemične in molekularnobiološke lastnosti tumorja, pomembne za načrtovanje zdravljenja in prognozo
- Stadij pTNM (po 8. izdaji UICC)

#### Zaželeni neobvezni dodatni podatki:

- Fotodokumentacija resektata
- Dimenzije resektata
- Natančna lokacija prizadetosti radialnega roba pri tumorjih rektuma
- Prisotnost intratumorske in peritumorske limfoidne infiltracije
- Slabo diferencirane skupine (»poorly differentiated clusters«) - definirane kot solidne skupine  $\geq 5$  celic brez žlezne diferenciacije, prisotnost se stopnjuje (gradira) podobno kot tumorsko brstenje, v HE preparatu, pri 20x povečavi, z enakimi mejnimi vrednostmi (G1 <5, G2 5-9, G3  $\geq 10$  skupin). Ta lastnost tumorja je v primerjavi z brstjenjem tumorja morfološko lažje prepoznavna, lažje jo je kvantificirati, zato je tudi bolj reproducibilna. Malignizirani polipi, pri katerih so istočasno prisotni visok gradus brstenja tumorja in slabo diferenciranih skupin kažejo višji rizik za prisotnost metastatske bolezni v bezgakah, kot tumorji, k pri katerih je prisotno le intenzivno brstenje tumorja

#### Lokalne ekscizije pri zgodnjem karcinomu

Odločitev, ali je lokalna ekscizija zgodnjega karcinoma zadostna, ali pa je potrebno dodatno kirurško zdravljenje, je odvisna predvsem od histopatoloških lastnosti tumorja.

#### Podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri lokalnih ekscizijah karcinoma debelega črevesa in danke (v večini primerov gre za malignizirane polipe)

- Lokacija tumorja in tip vzorca (ELR, EMR, ESD, transanalna ekscizija)
- Dimenzije vzorca, morebitna fragmentiranost
- Histološki tip morebitnega preeksistentnega polipa (tubularni / tubulovilozni / vilozni / tradicionalni serirani adenom / mešani polip / sesilna serirana lezija / hamartomatozni polip ...) in stopnja mukozne neoplazije (displazije) v adenomu
- Histološki tip karcinoma
- Stopnja diferenciacije (gradus) karcinoma
- Globina invazije preko lamine muskularis mukoze v submukoza (v milimetrih) in če je to možno pri sesilnih lezijah stopnja obsega invazije po Kikuchiju (možno je le, če je v eksciziji zajeta celotna debelina submukoze, pod katero je vidna muskularis proprija) ali po Haggittu pri pecljatih polipih. Pri endoskopsko odstranjenih lezijah je ta določitev pogosto težavna in nezanesljiva, dostikrat sploh ni možna – predvsem je nezanesljiva v primerih, ko tumor v eksciziji sega v globoki rob

- Velikost celotne lezije in največji horizontalni premer karcinoma
- Invazija v manjše žile prostore (limfovaskularna invazija) in/ali vene
- Tumorsko brstenje
- Prizadetost robov (razdalja med invazivnim karcinomom in ekscizijskim robom)

Karcinomi, ki infiltrirajo le submukoza (pT1 tumorji), so v presejalnem programu razmeroma pogosti in predstavljajo problem, saj so priporočila o tem, pri katerih je verjetnost rezidualne bolezni tako nizka, da dodatno kirurško zdravljenje ni potrebno, različna. V večini raziskav so se za pomembne napovedne dejavnike izkazali status reseksijskega roba ( $\geq 1$ mm), obseg oz. globina invazije tumorja (<1mm), histološki gradus tumorja (nizki gradus), odsotnost limfovaskularne / venske invazije in tumorskega brstenja. Kot pomembni napovedni dejavniki se omenjajo tudi slabo diferencirane skupine in peritumorska dezmozoplastična reakcija. Ker je ocenjevanje invazije v polipu lahko subjektivno in ker je mogoče invazijo v adenomu zamenjati s psevdoinvazijo, priporočljivo je, da primere maligniziranega polipa pregledata najmanj dva patologa ter, da so vsi primeri maligniziranega polipa obravnavani na multidisciplinarnem konziliju (na ta način je delo organizirano v presejalnem programu Svit).

#### Kazalniki kakovosti dela patologa

Oddelek za patologijo, ki obravnava vzorce ekscizij in resekcij kolorektalnega raka, naj bi redno sledil kazalnike kakovosti dela posameznega patologa in oddelka kot celote. Pri tem se priporoča slediti naslednje kazalnike:

1. Čas do diagnoze
2. Število vzorcev polipektomij in število resektatov, ki jih obravnava posamezni patolog
3. Delež adenomov z mukozno neoplazijo (displazijo) visoke stopnje
4. Delež adenomov z vilozno komponento
5. Delež posameznih tipov seriranih sprememb (HP / SSL / SSL z displazijo / TSA) med vsemi polipi
6. Popolnost izvidov, glede priporočenih kriterijev, nomenklature in nabora podatkov, ki jih je potrebno poročati v izvidu, v skladu z veljavnimi smernicami – potrebno je ugotoviti ali obstajajo odstopanja, katera so ta odstopanja in koliko pogosto se javljajo
7. Delež primerov, pri katerih je izolirano <12 bezgavk v resektatu kolorektalnega karcinoma (subanaliza za karcinome rektuma oz. kolona)
8. Število bezgavk (mediana) izoliranih v resektatih (subanaliza za karcinome rektuma oz. kolona)
9. Delež ektramuralne venske invazije (subanaliza za karcinome rektuma oz. kolona)
10. Delež pT4 tumorjev (subanaliza za karcinome rektuma oz. kolona)

## Določanje statusa MMR proteinov

Okrog 15% rakov debelega črevesa in danke kaže visoko mikrosatelitno nestabilnost (MSI-H), ki je posledica defekta v izražanju proteinov za popraviljanje neujemanja DNK (mismatch repair, MMR): MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2. V večini primerov (12%) gre za sporadične tumorje, kjer je vzrok za MSI epigenetska (somatska) hipermetilacija promotora gena MLH1 ali mutacij v BRAF genu, redkeje (3%) pa gre za tumorje v sklopu Lynchevega sindroma (LS), kjer je vzrok za MSI zarodna mutacija enega od MMR genov.

Histopatološke lastnosti, ki kažejo, da gre morda za mikrosatelitno nestabilen tumor, so: številni intraepitelijski limfociti, peritumorski Crohnu podobni limfocitni infiltrati ter mucinozen, medularen ali nediferenciran oz. slabo diferenciran tip karcinoma.

Določanje statusa MSI (ki ga opravimo z molekularno-genetskimi preiskavami – glej poglavje »Molekularno-genetska diagnostika raka debelega črevesa in danke«) oziroma statusa MMR proteinov, ki ga opravimo z imunohistokemičnimi barvanji (IHK) ni pomembno le za odkrivanje bolnikov z Lynchevim sindromom, temveč ima tudi prognostični in prediktivni pomen. Prognoza mikrosatelitno nestabilnih tumorjev je ugodnejša kot pri mikrosatelitno stabilnih tumorjih, kar še posebej velja za tumorje v stadiju II. Se pa ti tumorji slabo odzivajo na terapijo s fluoropirimidini in kandidati za zdravljenje z imunoterapevtiki.

Zanesljivost molekularno-genetskih in IHK metod za določanje statusa MSI oziroma statusa MMR proteinov je podobna, metodi se štejeta za enakovredni. IHK testiranje za MMR proteine naj bi bilo opravljeno pri vseh primerih kolorektalnega karcinoma.

Ohranjena ekspresija vseh štirih MMR proteinov (MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2) govori v prid tem, da je delovanje MMR genov ohranjeno in je v tem primeru verjetnost, da gre za MSI-H tumor, majhna.

V primeru izgube enega od MMR proteinov (negativna IHK reakcija v jedrih tumorskih celic, ob pozitivni interni kontroli v normalnem tkivu) nam takšen rezultat predstavlja fenotipski, posredni dokaz, da MMR sistem ne deluje normalno. V primeru izgube MMR proteinov, da bi potrdili ali izključili možnost, da pri pacientu gre za LS, je potrebno opraviti dodatne molekularno-genetske preiskave.

V primeru izgube ekspresije MLH1 in PMS2 (kar je tudi najbolj pogosta najdba) je potrebno določiti mutacije v BRAF V600E in/ali določiti metilacijski status promotora MLH1 - prisotnost mutacije BRAF V600E in/ali hipermetilacije MLH1 govori za sporadičen tumor in določanje zarodnih mutacij v MMR genih ni indicirano. Odsotnost mutacije BRAF V600E in/ali MLH1 hipermetilacije pa sugerira možnost sindroma Lynch in je indicirano testiranje na zarodne mutacije v MLH1 - bolnika bo potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

V primeru izgube ekspresije MSH2 in MSH6 obstaja velika verjetnost sindroma Lynch - v tem primeru je indicirano testiranje na zarodne mutacije v MSH2 - v primeru negativnega rezultata je indicirano testiranje na zarodne mutacije v MSH6 - bolnika bo potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

V primeru izgube ekspresije le MSH6 ali le PMS2 obstaja velika verjetnost sindroma Lynch - v teh primerih je indicirano testiranje na zarodne mutacije v MSH6 oz. PMS2 - bolnika bo potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

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

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.....

Obseg operacije / tip vzorca .....

Neoadjuvantno zdravljenje:  ne  da \_\_\_\_\_ (navedi)  ni podatkaTumor odkrit v presejalnem programu:  ne  da  ni podatka**V resektatu skupne dolžine ..... cm so zajeti:**

- cekum
- slepič
- ascendentni kolon
- hepatična fleksura
- transverzni kolon
- descendentni kolon
- sigmoidni kolon
- rektum
- anus
- omentum
- drugo \_\_\_\_\_

**Lokacija tumorja:**

- cekum
- slepič
- ascendentni kolon
- hepatična fleksura
- transverzni kolon
- descendentni kolon
- sigmoidni kolon
- rektosigmoidni kolon
- rektum
- nedoločljivo

**Največji premer tumorja:**

- \_\_\_\_\_ mm
- nedoločljivo zaradi \_\_\_\_\_

**Perforacija tumorja:**

- Ne
- Da, v področju seroze
- Da, v retro/infraperitonealnem področju
- nedoločljivo zaradi \_\_\_\_\_

**Legat tumorja glede na zavihke seroze:****(za tumorje rektuma):**

- nad zavihkom (v celoti)
- v višini zavihka
- pod zavihkom (v celoti)
- nedoločljivo zaradi \_\_\_\_\_

**Radialni kirurški makroskopsko poteka:****(za tumorje rektuma):**

- v ravnini mezorektalne fascije (kompletna ekscizija)
- v intramezorektalni ravnini (skoraj kompletne ekscizija)
- v ravnini muskularis proprije (inkompletne ekscizija)

**Oddaljenost tumorja od zobate črte:****(za abdominoperinealne resekcije)**

- \_\_\_\_\_ cm
- tumor prerašča zobato črto

**Histološki tip tumorja:**

- Adenokarcinom brez drugih oznak (BDO)
- Mucinozni adenokarcinom
- Pečatnocelični adenokarcinom
- Serirani adenokarcinom
- Adenomu podoben adenokarcinom
- Mikropapilarni adenokarcinom
- Medularni adenokarcinom
- Drugi tipi \_\_\_\_\_
- Neuroendokrini tumor (NET)
  - NET gradus 1
  - NET gradus 2
  - NET gradus 3
  - Drugi tipi \_\_\_\_\_
- Neuroendokrini karcinom visoke stopnje
  - velikocelični
  - drobnocelični
- Mešani neuroendokrini ne-neuroendokrini tumor (MiNEM)
- Drugo \_\_\_\_\_

**Stopnja diferenciacije tumorja:**

- nizkega gradusa (dobro / zmerno diferenciran)
- visokega gradusa (slabo diferenciran)
- določitev ni smiselna glede na histološki tip

**Lokalna razširjenost tumorja:**

- ni tumorja (pT0)
- v submukozi (pT1)
- v muskularis proprije (pT2)
- v subserozno / perikolična / perirektalna tkiva (pT3)
  - globina invazije preko muskularis proprije \_\_\_\_\_ mm
- preraščanje seroze (pT4a)
- v okolne organe/strukture (pT4b)
  - \_\_\_\_\_ (organ / struktura)

**Globina invazije v sumukozi:**

- \_\_\_\_\_ mm
- nedoločljivo zaradi \_\_\_\_\_
- ni smiselno (>pT1 tumor)

**Stopnja obsega invazije po Kikuchiju (sesilne lezije)**

- sm1  sm2  sm3
- nedoločljivo zaradi .....
- ni smiselno (>pT1 tumor)

**Stopnja obsega invazije po Haggittu (pecljate lezije)**

- nivo 1  nivo 2  nivo 3  nivo 4  
 nedoločljivo zaradi \_\_\_\_\_  
 ni smiselno (>pT1 tumor)

**Invazija v vene:**

- ne  da, intramuralno  da, ektramuralno

**Invazija v male žilne prostore:**

- ne  da  sumljiva

**Perinevralna invazija:**

- ne  da  sumljiva

**Brstenje tumorja ('budding')**

- Bd1  Bd2  Bd1

**Slabo diferencirane skupine**

- G1  G2  G3

**Limfocitna infiltracija:****Intratumska:**

- ne / blaga (0-2 na 1 PVP)  
 izrazita ( $\geq 3$  na 1 PVP)

**Peritumska (Crohnu podobna):**

- ne  
 blaga/zmerna  
 izrazita

**Ocena odgovora tumorja na neoadjuvantno terapijo:**

- ne ocenjujemo  
 brez znakov regresije (Dworak 0)  
 regresija s prevladujočim tumorjem (Dworak 1)  
 regresija s prevladujočo fibrozo (Dworak 2)  
 zelo redke rezidualne tumorske celice (Dworak 3)  
 brez rezidualnih tumorskih celic (Dworak 4)

**Oddaljenost tumorja od bližjega intestinalnega roba:**

- tumor v robu  
  $\leq 1$  mm  
 \_\_\_\_\_cm

**Oddaljenost tumorja od radialnega roba:**

- tumor v robu  
  $\leq 1$  mm  
 \_\_\_\_\_cm

Število vseh regionalnih bezgavk: \_\_\_\_\_

Število bezgavk z metastazami: \_\_\_\_\_

Število tumorskih depozitov/satelitov: \_\_\_\_\_

**Histološko potrjene oddaljene metastaze:**

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

**Druge bolezenske spremembe**

- Polipi (tip, število): \_\_\_\_\_  
 FAP  
 KVČB  
 ulcerozni kolitis  
 Crohnova bolezen  
 neopredeljeno  
 divertikli  
 sinhroni karcinom(i) \_\_\_\_\_  
 drugo \_\_\_\_\_

**Rezultati imunohistokemije (npr. pri NET)**

- \_\_\_\_\_

**Patološki stadij (TNM, 8. izdaja UICC):**

(y)pT \_\_\_\_\_ (y)pN \_\_\_\_\_ (y)pM \_\_\_\_\_

**Imunohistokemija za MMR proteine:**

- ni 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 \_\_\_\_\_

**Interpretacija rezultatov IHK za MMR proteine:**

ni izgube ekspresije MMR proteinov - verjetnost, da gre za MSI-H tumor je majhna

izguba ekspresije MLH1 in PMS2 - priporočamo določanje mutacije v BRAF V600E in/ali določanje metilacijskega statusa promotorja MLH1 - prisotnost mutacije BRAF V600E in/ali hipermetilacije MLH1 govori za sporadičen tumor in določanje zarodnih mutacij v MMR genih ni indicirana; odsotnost mutacije BRAF V600E in/ali MLH1 hipermetilacije sugerira možnost sindroma Lynch, in testiranje na zarodne mutacije v MLH1 je indicirano - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije MSH2 in MSH6 - velika verjetnost za zarodne mutacije in sindroma Lynch - indicirano je testiranje na zarodne mutacije v MSH2; v primeru negativnega rezultata je indicirano testiranje na zarodne mutacije v MSH6 - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije le MSH6 - velika verjetnost za zarodne mutacije in sindroma Lynch - indicirano je testiranje na zarodne mutacije v MSH6 - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije le PMS2 - velika verjetnost za zarodne mutacije in sindroma Lynch - indicirano je testiranje na zarodne mutacije v PMS2 - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

**Status MMR določen z MSI testiranjem:**

- ni testirano  
 MSI-visok  
 MSI-nizek  
 MSI stabilen  
 testiranje ni uspelo

**BRAF (V600E) mutacijsko testiranje**

- ni testirano  
 mutiran  
 divji tip  
 testiranje ni uspelo

**Testiranje metilacije promotroja MLH1**

- ni testirano  
 metiliran  
 ni metiliran  
 nekonkluziven rezultat  
 testiranje ni uspe

**Obrazec za sinoptično poročanje patološkega pregleda ekscizij / polipektomij (kolorektalnega karcinoma / maligniziranih polipov)**

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.....

**Obseg operacije / tip vzorca**

- ni podatka
- polipektomija / endoskopska mukozna resekcija (ELR / EMR / REMR)
- endoskopska submukozna disekcija (ESD)
- transanalna endoskopska mikrokirurgija (TEMs)
- transanalna minimalno invazivna kirurgija (TAMIS)
- endoskopska resekcija v celotni debelini (EFTR)
- drugo \_\_\_\_\_ (specificiraj)

**Lokacija tumorja:**

- cekum
- slepič
- ascendentni kolon
- hepatična fleksura
- transverzni kolon
- descendentni kolon
- sigmoidni kolon
- rektum

**Endoskopska velikost lezije:**

- ni podatka  \_\_\_\_\_ (mm)

**Endoskopska klasifikacija polipa:**

- Pariška klasifikacija:  ni podatka  kategorija \_\_\_\_\_
- Klasifikacija lateralno se širječega tumorja:  ni podatka  kategorija \_\_\_\_\_
- Optična diagnoza:  ni podatka  kategorija \_\_\_\_\_

**Tumor odkrit v presejalnem programu:**  ne  da  ni podatka**Histološki tip polipa:**

- ni elementov polipa
- adenom \_\_\_\_\_ (tubularni, tubulovilozni ali vilozni)
- nizkega gradusa
- visokega gradusa
- sesilna serirana lezija
- sesilna serirana lezija z displazijo
- tradicionalni serirani adenom
- nizkega gradusa
- visokega gradusa
- hiperplastični polip
- mešani polip \_\_\_\_\_
- drugi tip \_\_\_\_\_

**Histološki tip tumorja / karcinoma:**

- Adenokarcinom brez drugih oznak (BDO)
- Mucinozni adenokarcinom
- Pečatnodelčni adenokarcinom
- Serirani adenokarcinom
- Adenomski podoben adenokarcinom
- Mikropapilarni adenokarcinom
- Medularni adenokarcinom
- Drugi tipi \_\_\_\_\_
- Neuroendokrini tumor (NET)
- NET gradus 1
- NET gradus 2
- NET gradus 3
- Drugi tipi \_\_\_\_\_
- Neuroendokrini karcinom visoke stopnje
- velikodelčni  drobnodelčni
- Mešani neuroendokrini ne-neuroendokrini tumor (MiNEM)
- Drugo \_\_\_\_\_

**Stopnja diferenciacije tumorja:**

- nizkega gradusa (dobro / zmerno diferenciran)
- visokega gradusa (slabo diferenciran)
- določitev ni smiselna glede na histološki tip

**Največji premer celotnega tumorja:**

- \_\_\_\_\_ mm
- nedoločljivo zaradi \_\_\_\_\_

**Največji premer karcinoma:**

- \_\_\_\_\_ mm
- nedoločljivo zaradi \_\_\_\_\_

**Globina invazije v sumukoza:**

- \_\_\_\_\_ mm
- nedoločljivo zaradi \_\_\_\_\_
- ni smiselno (>pT1 tumor)

**Stopnja obsega invazije po Kikuchiju (sesilne lezije)**

- sm1  sm2  sm3
- nedoločljivo zaradi .....
- ni smiselno (>pT1 tumor)

**Stopnja obsega invazije po Haggittu (pecljate lezije)**

- nivo 1  nivo 2  nivo 3  nivo 4
- nedoločljivo zaradi \_\_\_\_\_
- ni smiselno (>pT1 tumor)

**Invazija v vene:**

- ne  da, intramuralno  da, ekstramuralno

**Invazija v male žilne prostore:**

- ne  da  sumljiva

**Perinevralna invazija:**

- ne  da  sumljiva

**Brstenje tumorja ('budding')**

- Bd1  Bd2  Bd3

**\*Slabo diferencirane skupine**

- G1  G2  G

**\*Limfocitna infiltracija:**

Intratumorska:

- ne / blaga (0-2 na 1 PVP)  
 izrazita ( $\geq 3$  na 1 PVP)

Peritumorska (Crohnu podobna):

- ne  
 blaga/zmerna  
 izrazita

**Oddaljenost tumorja / karcinoma od lateralnega roba:**

- tumor v robu  
  $\leq 1$  mm  
 \_\_\_\_\_ mm  
 nedoločljivo zaradi \_\_\_\_\_

**Oddaljenost tumorja / karcinoma od globokega roba:**

- tumor v robu  
  $\leq 1$  mm  
 \_\_\_\_\_ mm  
 nedoločljivo zaradi \_\_\_\_\_

**Ocena lateralnih robov preeksistentne lezije**

- rob brez posebnosti  lezija v robu  
 nedoločljivo zaradi \_\_\_\_\_

**Lokalna razširjenost tumorja:**

- ni tumorja (pT0)  
 v submukozo (pT1)  
 v muskularis proprijo (pT2)  
 v perikolično / subserozno maščevje (pT3)

**Rezultati imunohistokemije (npr. pri NET)**

- \_\_\_\_\_

**Imunohistokemija za MMR proteine:**

- ni 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 \_\_\_\_\_

**Interpretacija rezultatov IHK za MMR proteine:**

ni izgube ekspresije MMR proteinov – verjetnost, da gre za MSI-H tumor je majhna

izguba ekspresije MLH1 in PMS2 – priporočamo določanje mutacije v BRAF V600E in/ali določanje metilacijskega statusa promoterja MLH1 - prisotnost mutacije BRAF V600E in/ali hipermetilacije MLH1 govori za sporadičen tumor in določanje zarodnih mutacij v MMR genih ni indicirana; odsotnost mutacije BRAF V600E in/ali MLH1 hipermetilacije sugerira možnost sindroma Lynch, in testiranje na zarodne mutacije v MLH1 je indicirano - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije MSH2 in MSH6 – velika verjetnost za zarodne mutacije in sindroma Lynch - indicirano je testiranje na zarodne mutacije v MSH2; v primeru negativnega rezultata je indicirano testiranje na zarodne mutacije v MSH6 - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije le MSH6 – velika verjetnost za zarodne mutacije in sindroma Lynch - indicirano je testiranje na zarodne mutacije v MSH6 - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije le PMS2 – velika verjetnost za zarodne mutacije in sindroma Lynch - indicirano je testiranje na zarodne mutacije v PMS2 - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

**Status MMR določen z MSI testiranjem:**

- ni testirano  
 MSI-visok  
 MSI-nizek  
 MSI stabilen  
 testiranje ni uspelo

**BRAF (V600E) mutacijsko testiranje**

- ni testirano  
 mutiran  
 divji tip  
 testiranje ni uspelo

**Testiranje metilacije promotroja MLH1**

- ni testirano  
 metiliran  
 ni metiliran  
 nekonkluziven rezultat  
 testiranje ni

## MOLEKULARNO-GENETSKA DIAGNOSTIKA RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) delimo na dedne in sporadične oblike. Dedne oblike nastanejo kot posledica patogenih sprememb v zarodnih celicah, medtem-ko sporadične oblike nastanejo kot posledica patogenih sprememb v somatskih celicah. Patogene spremembe pri raku so neposredne spremembe v zapisu DNA ali epigenetske spremembe, ki vplivajo na izražanje genov. Trenutno velja, da obstajajo vsaj tri molekularne poti za nastanek RDČD: 1) kromosomska nestabilnost (»Chromosomal instability – CIN«), 2) okvare v MMR genih, t.j. genih za popravljanje DNA (»Mismatch Repair«), 3) hipermetilacija CpG regij (»CpG island hypermethylation phenotype – CIMP«). Značilnost tumorjev, ki nastanejo po drugi ali tretji molekularni poti je mikrosatelitska nestabilnost (MSI).

### Dedne oblike RDČD

Dedne oblike RDČD se pojavljajo v sklopu različnih genetskih sindromov. Najpogosteje v sklopu sindroma Lynch (SL) in sindroma klasične družinske adenomatozne polipoze (FAP). Poleg omenjenih sindromov se RDČD pojavlja tudi v povezavi s sindromi kot so: atenuiran FAP (AFAP), polipoza povezana z MUTYH (MAP), sindrom Peutz – Jeghers, sindrom juvenilne polipoze (JPS) in serirani polipozni sindrom (SPS). Spremembe (različice) v genih povezanih z dednimi sindromi se prenašajo iz generacije v generacijo (so dedne). Osebe, ki so nosilci patogenih in verjetno patogenih različic v genih značilnih za dedne sindrome imajo večje tveganje, da zbolijo za rakom ki je povezan s specifičnim sindromom.

Zdravniki, ki zdravijo bolnike z novo odkritim rakom debelega črevesa in danke naj preverijo družinsko in osebno anamnezo in jih glede na indikacije napotijo na genetsko svetovanje (Glej poglavje – Onkološko genetsko svetovanje in testiranje). Zdravniki, ki opravljajo genetsko svetovanje, se na osnovi pridobljenih informacij o bolnikovi bolezni in boleznih v bolnikovi družini odločijo za napotitev bolnika na genetsko testiranje.

### Testiranje za dedne oblike RDČD

Testiranja za dedne oblike RDČD se izvajajo na DNA ali RNA izolirani iz krvi ali drugih neturmorskih tkiv. Testiranje izvajamo z metodo sekvenciranja naslednje generacije – NGS (»Next Generation Sequencing«). Vse patogene in verjetno patogene različice potrjujemo s ponovnim odvzecom vzorca in neposrednim sekvenciranjem po Sangerju ali z metodo hkratnega pomnoževanja od ligacije odvisnih sond – MLPA (»Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification« v primeru večjih delecij ali insercij). Na izvidih poročamo poleg patogenih in verjetno patogenih različic tudi različice z nejasnim kliničnim pomenom – VUS (»variants of uncertain significance«).

Geni, ki jih v tem trenutku testiramo za dedne oblike RDČD: APC, BMP1A, CHEK2, EPCAM, GALNT12, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NTHL1, POLD1, POLE, PMS2, PTEN, SMAD4, STK11, TP53.

### Sporadične oblike RDČD

Molekularno-genetske spremembe pri sporadičnih oblikah RDČD določamo na DNA ali RNA izolirani iz tkiv primarnih tumorjev ali metastaz. Večina teh tkiv, ki jih uporabljamo za izolacijo nukleinskih kislin je fiksiranih v formalinu in vključenih v parafin – FFPE vzorci (»formalin fixed paraffin embedded«). Testiranje izvajamo z metodami kot so NGS, PCR v realnem času – RT-PCR (»Real Time PCR«), PCR v kombinaciji

z fragmentno analizo, neposredno sekvenciranje po Sangerju, ali metilacijski MLPA (MS-MLPA).

V danem trenutku, edini klinični parameter, ki se uporablja za odločanje o klinični obravnavi bolnika z RDČD je status MMR genov. Na osnovi tega se bolnika obravnava kot bolnika s sporadičnim RDČD ali kot bolnika z visokim tveganjem za SL. Kot napovedni dejavniki so uporabne spremembe v genih KRAS in NRAS, ki napovedujejo izostanek odgovora na zdravljenje z zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR). Kot napovedni dejavniki so uporabne še pomnožitve gena ERBB2 ter NTRK fuzije. Klinično pomembne različice v genu BRAF imajo potencialno uporabno vrednost, kot prognostični in napovedni dejavniki.

### Genotipizacija genov KRAS, NRAS in BRAF

Vsi bolniki z metastatskim RDČD morajo biti testirani za klinično pomembne različice (mutacije) v genih KRAS, NRAS in BRAF. Bolniki z dokazanimi klinično pomembnimi različicami v genu KRAS ali NRAS v eksonih 2,3 ali 4 niso primerni za zdravljenje z zaviralci epidermalnega ravnega dejavnika (EGFR). Če je dokazana prisotnost klinično pomembne različice V600E (ali druge V600 aktivacijske različice) v genu BRAF bo zelo verjetno zdravljenje z zaviralci EGFR neuspešno razen, če se bolnika zdravi še z zaviralci BRAF.

Testiranje za KRAS, NRAS in BRAF naj se izvaja v certificiranih laboratorijih z izkazano uspešno opravljeno zunanjo kontrolo kakovosti. Za testiranje lahko uporabljamo DNA izolirano iz FFPE vzorcev primarnega tumorja ali metastaz saj so spremembe v teh treh genih identične v primarnih tumorjih in metastazah. Na Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana, določanje pomnožitev gena ERBB2 izvajamo z RT-PCR ali NGS.

### Določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI) in okvar v »DNA Mismatch Repair – MMR« genih

Mikrosatelitska nestabilnost (MSI) je stanje genske hipermutabilnosti t.j. nagnjenosti k nabiranju mutacij. MSI nastane zaradi okvar v MMR genih, t.j. v genih, ki kodirajo proteine za popravljanje neujemanja DNA (»Mismatch Repair«).

Klinično pomembne različice v MMR genih MLH1, MSH2, PMS2 ter MSH6 so značilne za SL vendar so prisotne tudi pri 15% - 20% sporadičnih RDČD. Za večino tumorjev s klinično pomembno različico (mutacijo) v MMR genih je značilna visoka mikrosatelitska nestabilnost – MSI-H. Kljub temu je prvi razlog za MSI-H status sporadičnih RDČD povečana metilacija (hipermetilacija) promotorja gena MLH1.

Določanje MSI statusa je pomembno za prepoznavo bolnikov s SL, prav tako pa lahko na podlagi MSI statusa pri bolnikih z rakom lahko predvidimo rezistenco na zdravljenje z določenimi kemoterapevtiki, ali lahko predvidimo odgovor na zdravljenje z imunoterapijo.

Določanje MSI ali statusa MMR proteinov je potrebno izvesti za vse bolnike z RDČD.

Določanje statusa MMR proteinov se izvaja z imunohistokemičnim barvanjem (IHC). Ob izostanku barvanja (izražanja) enega od MMR proteinov nam takšen rezultat predstavlja fenotipski, posredni dokaz, da MMR sistem ne deluje normalno.

Za neposredno določanje MSI se lahko uporablja validirana PCR ali NGS metoda. MSI določamo na nivoju DNA. S PCR ali NGS metodo določamo nestabilnost (napake) na večjem številu mononukleotidnih in dinukleotidnih ponovitev (t.i. mikrostelitnih

označevalcih). Pri ocenjevanju primerjamo stanje v tumorskem tkivu s stanjem v normalnem tkivu istega bolnika. Glede na delež okvarjenih mikrosatelitnih označevalcev ocenimo ali gre za mikrosatelitno stabilen vzorec - MSI-S, nizko mikrosatelitno nestabilnost - MSI-L, ali visoko mikrosatelitno nestabilnost - MSI-H. Za detekcijo MSI s PCR je priporočljiva uporaba testa, ki vsebuje vsaj 5 do 6 mononukleotidnih. V primeru določanja MSI s PCR in uporabe 6 mikrosatelitnih označevalcev je vzorec MSI-S, če noben od markerjev ne kaže nestabilnosti; MSI-L, če sta 1-2 markerja nestabilna; MSI-H, če so vsaj 3 markerji nestabilni. Določanje MSI s PCR ali NGS metodo naj se izvaja v nekonkluzivnih primerih IHC barvanja za MMR proteine. V primeru z IHC dokazane izgube barvanja enega od MMR proteinov (ali v primeru MSI-H) je potrebno za izključitev sporadične oblike raka najprej testirati tumor za klinično pomembno različico V600E v genu BRAF in določiti metilacijski status promotora gena. Opcijsko se lahko izvede tudi sekvenciranje MMR gena za katerega je dokazana izguba in v nekaterih primerih tudi sekvenciranje gena, ki nosi zapis za partnerski protein za katerega je dokazana izguba. Izguba proteina MLH1 in prisotnost V600E aktivacijske različice (ali druge V600 aktivacijske različice) v genu BRAF v 99% primerov izključuje sindrom Lynch (SL). Prav tako izguba proteina MLH1 ob povečani stopnji metilacije promotora gena MLH1 izključuje SL. Ne smemo pozabiti, da gre lahko za SL tudi pri 1% bolnikov z izgubo MLH1 in dokazano V600E različico v genu BRAF. Vse bolnike z dokazano MSI-H in brez dokazane aktivacijske različice v genu BRAF in brez spremembe metilacijskega statusa promotora gena MLH1 je potrebno napotiti na genetsko svetovanje in testiranje za SL. Prav tako je potrebno pazljivo ravnati z bolniki z dokazano MSI-H in dokazano aktivacijsko različico v genu BRAF in se o napotitvi na genetsko svetovanje odločiti na osnovi njihove družinske anamneze.

### Določanje pomnožitev gena ERBB2 (HER2)

Skladno s NCCN smernicami je določanje (testiranje) pomnožitve (amplifikacije) gena ERBB2 potrebno pri bolnikih s metastatskim RDČD zaradi uvedbe zdravljenja z zaviralci receptorja za humani epidermalni rastni dejavnik (»Human Epidermal growth factor Receptor 2«). Če je v tumorju bolnika že dokazana klinično pomembna različica v KRAS, NRAS ali BRAF, testiranje za prisotnost pomnožitve gena ERBB2 ni potrebno. Po podatkih iz literature je pomnožitev gena ERBB2 pri raku debelega črevesa in danke prisotna v približno 3% primerov. Občutno večji delež pomnožitev ERBB2 je v tumorjih brez klinično pomembnih različic v genih RAS in BRAF (RAS/BRAF wild type) in znaša med 5%-14%. Za dokazovanje pomnožitve gena ERBB2 se lahko uporablja validirano FISH ali NGS metodo.

### Določanje NTRK fuzij

NTRK fuzije so zelo redke pri RDČD. Prisotne so v približno 0.35% tumorjev brez klinično pomembnih različic v genih KRAS, NRAS in BRAF. Najpogosteje so prisotne v skupini tumorjev z okvaro v MMR genih (dMMR), še bolj natančno v skupini dMMR (MLH-1)/MSI-H. Zaviralci NTRK fuzij so učinkoviti samo v primeru prisotne fuzije in niso učinkoviti v primeru klinično pomembnih različic (mutacij) v NTRK. Po priporočilih NCCN smernic je smotrno testiranje le KRAS/NRAS/BRAF negativnih tumorjev RDČD, in morebiti še podskupino MSI-H tumorjev. Metodologija, ki je lahko uporabljena za določanje NTRK fuzij je IHC, FISH, NGS-DNA ali NGS-RNA. Zaradi redkih tumorjev z NTRK fuzijo je priporočljivo, da se najprej izvede IHC za NTRK fuzije in v primeru pozitivne reakcije potrdi z NGS. Potrditev NTRK fuzije z RNA-NGS se priporoča zaradi visokega odstotka lažno pozitivnih IHC rezultatov za NTRK fuzije.

## KIRURGIJA JETRNH ZASEVKOV RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

### I. Splošni principi pristopa pri bolniku s sumom na zasevke jeter zaradi raka DČD:

Če pri bolniku z rakom DČD z eno od slikovnih preiskav (UZ, CT, MR) odkrijemo eno ali več tumoroznih tvorbo v jetrih, lahko utemeljeno sumimo, da gre za jetrne zasevke raka DČD. Histološka oz. citološka verifikacija najdenih zasevkov ni indicirana! Izjemoma se za verifikacijo odločimo po mnenju multidisciplinarnega onkološkega konzilija.

Kadar ugotovimo zasevke hkrati s primarnim tumorjem ali pred tem, govorimo o sinhronih; o zgodnjih metahronih, če jih ugotovimo do 12 mesecev po operaciji primarnega tumorja; o kasnih metahronih zasevkih pa, če jih ugotovimo več kot 12 mesecev po operaciji primarnega tumorja;

Vsak bolnik z jetrnimi zasevki (resektabilnimi ali »neresektabilnimi«), z ali brez razsoja po ostalih organih, naj bo predstavljen na multidisciplinarnem onkološkem konziliju, kjer se odločamo glede vrste in strategije zdravljenja;

Trenutno velja, da le kurabilna (RO) kirurška resekcija (> 1mm varnostnega robu) jetrnih zasevkov nudi možnost dolgoročnega preživetja (5-letno preživetje tudi preko 50%). Zdravljenje jetrnih zasevkov je multimodalno in interdisciplinarno. V diagnostično terapevtski postopek na multidisciplinarnem konziliju morajo biti vedno vključeni jetrni kirurg, onkolog internist, onkolog radioterapevt, radiolog in praviloma tudi interventni radiolog, ki bodo ustrezno moderirali celoten postopek zdravljenja. Predstavitve bolnikov na multidisciplinarnem konziliju in kirurško zdravljenje se izvaja v enotah za jetrno kirurgijo v UKC Ljubljana, UKC Maribor ali OI Ljubljana.

Vsak bolnik s primarno neresektabilnimi jetrnimi zasevki, ki prejema neoadjuvantno kemoterapijo z namenom doseči resektabilnost, mora biti predstavljen na konziliju po tretjem ciklusu oz. najkasneje po petem ciklusu kemoterapije oz. po dveh oz. štirih mesecih (glede na vrsto kemoterapije).

Bolnike z metastazami na jetrih, ki so zdravljeni kirurško, pripravimo in vodimo pred, med in po operaciji po principih kirurgije s pospešenim okrevanjem (ERAS).

### Ocena funkcije jeter pred resekcijo jeter

- je do določene mere možna na osnovi preprostih laboratorijskih preiskav: (nivo holesterola v krvi, protrombinski čas, albumini, bilirubin, indio cianin green (ICG) test).
- pri razširjenih resekcijah (> 3 jetrne segmente), je potrebno oceniti volumen in funkcijo preostanka jeter s pomočjo CT volumetrije jeter in ICG test, npr. LiMon. Priporoča se da, se v primeru embolizacije ali ligature ene od vej vene portae ali v primeru ALPPS, izvede tudi funkcijska scintigrafija jeter (»HIDA scan«).

### Podatki o primarnem tumorju

Pred vsakim posegom na jetrih zaradi jetrnih zasevkov je potrebna endoskopska in CT in/ali MR zamejitev primarnega tumorja (pri sinhronih), ali izključitev recidiva oziroma novega tumorja (pri metahronih).

## Opredelitev sumljivih jetrnih sprememb in izključitev zunaj jetrnih zasevkov

### a. Slikovna diagnostika:

Opredeliti je potrebno velikost, število, lokalizacijo in odnos glede na anatomske strukture v jetrih in s sosednjimi organi (žilne in žolčne cevne strukture). Slikovne preiskave, ki so standard:

- CT jeter s kontrastom (nativno, arterijska faza, portalna faza v prečnih, sagitalnih in koronarnih rezih),
- MR jeter s hepatospecifičnim kontrastom (nativno, arterijska faza, portalno-venska faza, pozna venska faza in hepatospecifična faza v prečnih, sagitalnih in koronarnih rezih).

### b. Izključitev zunaj jetrnih zasevkov:

Zasevke v pljučih izključujemo s CT prsnega koša. V primeru suma na razsoj bolezni zunaj pljuč in jeter je, glede na mnenje konzilija, lahko indiciran PET CT.

### c. Dodatna diferenciacija morfološko nejasnih jetrnih lezij:

Dodatne preiskave pri nejasnih spremembah v jetrih so potrebne redko in jih izvedemo na osnovi priporočila multidisciplinarnega onkološkega konzilija (npr. UZ jeter s kontrastom, punkcijska verifikacija...).

## Indikacija, pristop in možnosti povečanja preostanka jeter pri resekciji jeter zaradi jetrnih zasevkov

### a. Indikacija za resekcijo:

- tehnično izvedljiva R0 resekcija
- ostanek jeter s pripadajočim portalnim pediklom (hepatična arterija, portalna vena, žolčni vod) in vensko drenažo (hepatalna vena) je vsaj 30% izhodiščnega zdravega jetrnega parenhima. Pri določenih bolnikih je potrebno ohraniti več kot >40% (KT, maščobno spremenjena jetra) in v primeru cirotično spremenjenih jetrih >50% jetrnega tkiva,
- obseg (ne indikacije) jetrne resekcije opredeljuje velikost, število in lega zasevkov.

### b. Kontraindikacije za resekcijo jeter pri RDČD:

Iz tehničnega aspekta predstavlja absolutno kontraindikacijo stanje, ko ne moremo izvesti R0 resekcije z ohranitvijo vsaj 30% jeter ter neobvladljivo zunaj jetrno obolenje.

### c. Operativni pristop za resekcije na jetrih je lahko:

- Klasičen z laparotomijo,
- Minimalno invaziven z laparoskopsko metodo.

### d. Problem premajhnega volumsko-funkcionanega bodočega preostanka jeter lahko rešujemo:

- interventno radiološko z embolizacijo kontralateralne vene porte,
- kirurško z ligaturo kontralateralne vene porte,
- kirurško z »ALPPS« postopkom z ali brez predhodnega zaprtja kontralateralnega portalnega venskega sistema.

## Strategija kirurškega zdravljenja:

Načeloma naj velja, da se strategija zdravljenja dogovori na onkološkem multidisciplinarnem konziliju! Upoštevati je potrebno bolnikovo splošno sposobnost za predvideno operacijo, kirurško tehnični aspekt in globalni onkološki prognostični aspekt (npr. Fong score...)

## a. Kirurška strategija zdravljenja metahronih jetrnih zasevkov:

Pri resektabilnih metahronimi zasevkih obstajajo tri možnosti:

- Takojšna resekcija jetrnega zasevka (PS 0, tehnično enostavna resekcija, ugodna prognoza),
- Takojšna resekcija jetrnega zasevka → pooperativna KT (manj ugodna prognoza),
- KT → resekcija → KT

## b. Kirurška strategija zdravljenja glede trenutka jetrne operacije in prioritete organa zdravljenja pri sinhronih jetrnih zasevkih (jetra ali črevo):

- -Sočasna resekcija sinhronih jetrnih zasevkov in primarnega tumorja je indicirana pri bolnikih v dovolj dobrem splošnem stanju in kadar ne gre za dve »major resekciji« (npr.: resekcija 3 ali več segmentov jeter, razširjena resekcija rektuma), kjer je tveganje za višjo stopnjo perioperativne obolevnosti in umrljivosti pomembno večja. Sočasna operacija se lahko izvede pred, med in po končanem drugem specifičnem onkološkem zdravljenju.
- Jetra najprej (»liver first, reverse approach«) strategija je smiselna pri asimptomatskih rakih, ki potrebujejo neo-adjuvantno onkološko zdravljenje, jetrni zasevki pa so še resektabilni.
- Primarni tumor najprej (»delayed liver resection«, »staged procedure«) je najpogostejši način zdravljenja. Jetrna resekcija se izvede z 2-3 mesečnim zamikom po resekciji primarnega tumorja in perioperativne KT.

## Bolniki z neresektabilnimi jetrnimi zasevki:

Pričnemo s sistemskim zdravljenjem (KT in/ali tarčnimi zdravili). Pri 10-20% bolnikih dosežemo regres bolezni, da je mogoča R0 resekcija.

## Nekirurške - lokoregionalne in ablativne tehnike:

Pri izbranih bolnikih, ki niso primerni za resekcijo, se lahko poslužimo lokoregionalnih in ablativnih metod zdravljenja jetrnih zasevkov, kot so: radiofrekventna ablacija, mikrovalovna ablacija, elektrokemoterapija, ireverzibilna elektroporacija, krioterapija, kemoembolizacija, radioembolizacija in stereotaktična radioterapija (SBRT). Izvajamo jih kot samostojno zdravljenje, ali komplementarno ob resekciji jeter (neugodno, globoko ležeče manjše zasevke).

## Presaditev jeter pri bolnikih z neresektabilnimi jetrnimi zasevki.

V republici Sloveniji se presaditev jeter pri bolnikih z zasevki kolorektalnega raka ne izvaja. Presaditev jeter pri pacientih z neresektabilnimi zasevki kolorektalnega raka omejenimi na jetra je možna v sklopu kliničnih študij in v državah z donorskimi programi, kjer število pridobljenih organov presega trenutne potrebe. Presaditev dela jeter živega dajalca pri pacientih z neresektabilnimi zasevki kolorektalnega raka omejenimi na jetra je možna v sklopu kliničnih študij in v ustanovah kjer se poseg že izvaja (10-20 posegov letno). Navkljub obetavnim rezultatom nekaterih raziskav, dokazi ne podpirajo uvajanja kliničnih programov ortotopne presaditve jeter pri rakastih obolenjih izven obstoječih meril in smernic.

### Spremljanje bolnika po resekciji jeter:

Bolniki po operaciji jetrnih zasevkov naj bodo spremljani najmanj 10 let po zdravljenju. Spremljanje vključuje določitev CEA in CA 19-9 ob vsakem kliničnem pregledu in slikovne preiskave s CT/MR jeter in CT prsnega koša. Prva slikovna preiskava je CT trebušnih organov 3 mesece po resekciji jeter in nato ponovno čez 6 mesecev in nato na 6 mesecev prva tri leta, po treh letih pa na 6–12 mesecev. CT pljuč naj se opravi 1 krat letno (načeloma hkrati s CT jeter). V vmesnem obdobju med posameznimi CT preiskavami jeter se poleg tumorskih markerjev opravi tudi UZ trebušnih organov.

Intenziteta spremljanja je po 5 letih lahko prilagojena bolniku oz. stopnji agresivnosti obolenja.

Z vsako reresekcijo jetrnega zasevka se začne »novo obdobje« sledenja.

## LOKALNO NEKIRURŠKO ZDRAVLJENJE JETRNH ZASEVKOV

### SBRT

Standardno zdravljenje resektabilnih zasevkov je kirurška resekcija.

V kolikor bolnik ni kandidat za operacijo ali se predvideva, da resekcija ne bi bila radikalna, so možni drugi postopki zdravljenja jetrnih zasevkov.

Stereotaktična radioterapija (SBRT) je novejša tehnika obsevanja, ki omogoča natančno posredovanje visoke doze obsevanja na tarčni volumen z minimalno dozno obremenitvijo sosednjih zdravih tkiv. Gre za neinvazivno metodo zdravljenja, kjer anestezija ni potrebna, zdravljenje je praviloma ambulantno. Pri tem uporabimo 1 do nekaj frakcij obsevanja (praviloma 3 frakcije). Omogoča od 70–100% lokalno kontrolo 1. leto in 60–90% 2. leto po SBRT. Ima zadovoljiv toksični profil s 1–10% G3–4 toksičnostjo.

Indikacije za SBRT jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke:

- Velikost zasevkov:  $\leq 6$  cm
- Številozasevkov:  $\leq 4$
- Brez aktivne ekstrahepatične bolezni
- $>700$  cc zdravih jeter
- Fokalni TU
- $>5$  mm oddaljenost od lumna črevesja

Najnižjo stopnjo tveganja imajo zasevki, ki se nahajajo centralno: stran od črevesja, reber, biliarnega trakta. Nizko stopnjo tveganja imajo zasevki, ki se nahajajo v zgornjih lateralnih jetrih, srednjo stopnjo tveganja imajo zasevki, ki ležijo centralno ob biliarnem traktu in visoko stopnjo tveganja za zaplete ob SBRT imajo lezije, ki ležijo ob bližini želodca in črevesja.

Tabela 2: Kriteriji za SBRT po Scorsetti s sod.

	BOLNIKI		
	Primerni	Mejni	Neprimerni
Število zasevkov	<3	4	>4
Velikost zasevkov (v cm)	1–3	3–6	>6
Oddaljenost od OAR (v mm)	>8	5–8	<5
Funkcija jeter	Child A	Child B	Child C
Zdrav jetrni parenhim (cc)	>1000	700–1000	<700

## INTERVENCIJSKA RADIO-ONKOLOGIJA JETRNH ZASEVKOV RAKA DEBELEGA ČREVESJA IN DANKE

### Perkutane lokalne ablativne metode

Perkutane ablativne metode (PAM) izvajamo pod kontrolo računalniške tomografije (CT), cone beam CT, ultrazvoka ali kombinaciji teh metod. Najbolj razširjena perkutana ablativna metoda pri nas in v svetu je radiofrekvenčna ablacija (RFA). V zadnjem času je vse več poročil o učinkovitosti mikrovalovne ablacije (MWA). Prednost MWA v primerjavi z RFA je predvsem učinkovitost metode v bližini žil večji, ker ni toplotno-hladilnega učinka (heat-sink effect), področje ablacije je večje in čas ablacije je krajši. PAM izvajamo pri bolnikih, ki imajo v jetrih največ 4 zasevke, premera največ do 5 cm.

### Priporočila: perkutane ablativne metode

- Pri bolnikih s samo nereseptabilnimi zasevki jeter, ali oligometastatsko boleznijo, pridejo v poštev lokalne perkutane ablativne metode, kot sta RFA ali MWA. Odločitev je treba sprejeti na multidisciplinarnem konziliju, ki temelji na lokalnih izkušnjah, značilnosti tumorjev in želje pacientov.
- PAM se lahko uporablja samostojno ali skupaj z kirurško resekcijo ali sistemsko kemoterapijo s ciljem uničenja vseh vidnih zasevkov.

### Perkutane lokalne intraarterijske metode

Nereseptabilne jetrne zasevke lahko zdravimo z intraarterijskimi metodami intervencijske onkologije kot sta transarterijska kemoembolizacija (*angl. transarterial chemoembolization, TACE*), intraarterijska aplikacija citostatika in radioembolizacija (*angl. selective intraarterial radioembolization, SIRT*). Za kemoembolizacijo uporabljamo večinoma novo embolizacijsko sredstvo DEB (*angl. drug eluting beads*), ki nase zelo dobro veže citostatik irinotekan. Postopek se imenuje DEBIRI (*angl. drug eluting beads irinotecan*) TACE. Pri unilobarni bolezni načrtujemo 2 posega DEBIRI v razmaku 4 tednov, pri vsakem posegu uporabimo 100 mg irinotekana. Pri bilobarni bolezni načrtujemo 4 posege v razmaku 2 tednov.

Pri SIRT lokalno perkutano intraarterijsko apliciramo radioaktivni itrij (Y90), ki je vezan na nosilce (delce velikosti 40–60  $\mu$ ). Nekroza tumorja je posledica  $\beta$  sevanja Y90. Prednost posega predstavlja dejstvo, da ga je možno večkrat varno ponoviti.\*

### Priporočila lokalne intraarterijske metode

- Bolnike s nereseptabilnimi zasevki jeter ali OMD lahko zdravimo z DEBIRI in SIRT, ko so izčrpane vse ostale možnosti sistemskega in operativnega zdravljenja.
- Unilobarno zdravljenje jetrnih zasevkov s SIRT (metoda je v postopku registracije pri ZZS) omogoča istočasno kontralateralno hipertrofijo, podobno kot imamo pri predoperativni embolizaciji portalne vene. Zaradi tega je SIRT dobra alternativa pri pacientih, pri katerih je načrtovan pooperativni ostanek jeter remajhen za varno izvedbo resekcije.

### Embolizacija portalne vene (EPV)

Embolizacija portalne vene je poseg intervencijske radiologije, ki ga opravljamo pri pacientih pred načrtovano obsežno jetrno resekcijo zaradi zasevkov RČD. Načrtovani predvideni ostanek jeter FLR (*angl. future remnant liver*), ki še zagotavlja primerno jetrno funkcijo po operaciji, je vsaj 30% celotnega jetrnega volumna zdravih jeter. Ob okvari jetrnega parenhima zaradi kemoterapije ali ciroze jeter je primeren odstotek volumna FLR zaradi slabše jetrne funkcije vsaj 30% in pri cirozi jeter 40%. Uspešnost hipertrofije zdravih predelov jeter kontroliramo 3 - 6 tednov po embolizaciji s pomočjo računalniško tomografske (CT) - ali magnetno resonančne (MR) volumetrije.

### Sledenje po perkutanih ablativnih metodah

CT ali MR s kontrastnim sredstvom so priznane standardne metode za ocenjevanje učinka zdravljenja. Slike preiskav, pridobljene 4 tedne po PAM, kažejo uspešno, popolno ablacijo kot nekrotično območje, ki se ne opacificira po aplikaciji kontrastnega sredstva (mRECIST kriteriji). Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju (kompletni odgovor) s PAM vključuje preglede s CT ali MR na 3-4 mesece.

### Sledenje po TACE

Prvo kontrolo po zdravljenju naredimo 2 mesece po zadnjem posegu s 3 faznim CT ali MR s hepatospecifičnim kontrastnim sredstvom, pri tem uporabljamo RECIST in mRECIST kriterije. Kadar je objektivni odgovor dosežen, kontroliramo bolnika s CT ali MR na 3-4 mesece prvo leto, nato vsakih 6 mesecev naslednje leto. Ob progresu bolezni multidisciplinarno ocenimo možnost ponovnega posega.

### Sledenje po SIRT

Za oceno odgovora na zdravljenje po SIRT uporabljajo kombinacijo Choi, RECIST in mRECIST kriterijev. Prvo kontrolo po zdravljenju naredimo 2 mesece po posegu. Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju s SIRT vključuje preglede s CT ali MR na 3-4 mesece prvo leto, kasneje kot pri sledenju kurativnega zdravljenja zasevkov.

## SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PONOVTIVJO RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

### Osnovni principi

Za zdravljenje se odločamo individualno, odvisno od lege, velikosti in lokalizacije primarnega tumorja, števila in lokalizacije zasevkov, biomarkerjev, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni. Namen zdravljenja je lahko ozdravitev ali le paliacija.

Pri velikih tumorjih, ki ožijo lumen črevesa, ali tumorjih, ki krvavijo, priporočamo kirurško

odstranitev tumorja debelega črevesa, pri tumorjih danke pa razbremenilno stomo ali izjemoma vstavev opornice. Dodatno predoperativno zdravljenje je pri tumorjih danke odvisno od odločitve multidisciplinarnega konzilija.

Pri bolnikih z resektabilnim solitarnim zasevkom v jetrih ali pljučih priporočamo operacijo le-tega ali uporabo ene od ablativnih tehnik v kolikor operacija ni izvedljiva.

Pri bolnikih z več zasevki v enem ali več organih pa zdravljenje s sistemsko terapijo, če klinično stanje bolnika to dopušča. Po zdravljenju s sistemsko terapijo vedno pretehtamo možnost operacije zasevkov.

Pred odločitvijo o sistemskem zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke je potrebna določitev mutacij v genih KRAS, NRAS in BRAF, HER 2 in NTRK genskih fuzij.\* V kolikor ni bila določena MMR ali MSI ob primarni diagnozi, jo je potrebno določiti ob ugotovitvi metastatske bolezni, za odločitev o zdravljenju z imunoterapijo z anti- PD-1 monoklinalnim protitelesom v monoterapiji ali v kombinaciji z anti CTLA-4 monoklinalnim protitelesom v primeru MSI-H ali dMMR\*.

*\*Po registraciji BRAF in MEK zaviralcev, anti-HER 2 zaviralcev, NTRK zaviralcev in anti-PD1 monoklinalnih protiteles protitelesom v monoterapiji ali v kombinaciji z anti CTLA-4 monoklinalnim protitelesom v primeru MSI-H ali dMMR pozitivnega metastatskega raka debelega črevesa in danke s strani EMA in umestitvi anti-PD1 monoklinalnih protiteles na B-listo zdravih in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja.*

Standardno zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom debelega črevesa in danke vključuje zdravljenje s citostatiki in tarčnimi zdravili. Med citostatiki uporabljamo fluoropirimidine (5-FU, kapecitabin), irinotekan in oksaliplatin v različnih shemah (FOLFIRI, FOLFOX, XELIRI, XELOX, FOLFOXIRI) v kombinaciji s tarčnimi zdravili (cetuximab, bevacizumab, panitumumab) v drugi liniji pa lahko FOLFIRI tudi z afliberceptom ali ramucirumabom). Cetuximab in panitumumab lahko uporabljamo tudi v monoterapiji, primeru BRAF mutacije kombinacijo BRAF zaviralca, anti-EGFR zaviralca in kemoterapije, ali BRAF in MEK zaviralca v kombinaciji z anti-EGFR zaviralcem, v primeru HER 2 pozitivnega in RAS nemutiranega tumorja pa anti-HER 2 zaviralce. V monoterapiji uporabljamo tudi citostatik trifluridine+tipiracil in tarčno zdravilo regorafenib, v primeru NTRK genskih fuzij NTRK zaviralec.

V kolikor radikalno zdravljenje zaradi obsežne metastatske bolezni ali sistemsko zdravljenje zaradi slabe splošne zmogljivosti, pomembnih sočasnih bolezni, ni možno, so bolniki zdravljeni paliativno z namenom lajšanja težav, ki jih povzročajo ponovitve (bolečine, krvavitve, težave z odvajanjem blata, ipd). V poštev prihajajo paliativni kirurški posegi ali obsevanje ali le ustrezna simptomatska terapija

### Zdravljenje lokoregionalne ponovitve raka danke

V primeru ponovitve raka danke se za način zdravljenja odločamo individualno. Izbor je odvisen od lokoregionalne razširjenosti bolezni in eventualne prisotnosti oddaljenih zasevkov, ocene o resektabilnosti recidiva, od vrste že prejetega zdravljenja ter od bolnikovih težav, splošnega stanja in sočasnih bolezni.

#### ***Bolniki, ki primarno niso bili zdravljeni z obsevanjem:***

Pri teh bolnikih je indicirano predoperativno zdravljenje, praviloma z dolgim režimom obsevanja s sočasno kemoterapijo in odlogom do operacije (veljajo principi kot pri primarnem zdravljenju lokoregionalno napredovalih rakov danke).

#### ***Bolniki, ki so bili primarno zdravljeni z obsevanjem:***

Za ponovno predoperativno obsevanje se odločimo, v kolikor je to izvedljivo glede na časovni interval od primarnega obsevanja, obseg bolezni in že prejeta doza okolišnjih tkiv.

V tumorski tarčni volumen (GTV) vključimo recidiv in znane patološke bezgavke. Planirni tarčni volumen (PTV) generiramo z robom 1-3cm okoli GTV. Bolniki so obsevani dvakrat dnevno z dozo 1.2-1.5 Gy na frakcijo do skupne doze 30-40.8 Gy. Ob tem prejema sočasno kemoterapijo s 5-FU ali kapecitabinom. Razmak med dnevnima frakcijama obsevanja mora biti vsaj 6 ur.

Uporabljammo IMRT ali 3D konformno tehniko obsevanja.

Operacija sledi 8-10 tednov po zaključenem predoperativnem zdravljenju.

V kolikor obsevanje ni možno, svetujemo pri resektabilnih recidivih karcinoma danke operacijo, pri neresektabilnih pa ustrezno paliativno zdravljenje. Kirurški posegi pri recidivu raka danke so zelo zahtevni in se izvajajo v centru z ustreznimi izkušnjami in s sodelovanjem drugih specialistov (urologije, ortopedije, ginekologije, rekonstruktivne kirurgije).

Pri bolnikih, ki niso kandidati za kirurški poseg, pretehtamo možnost (ponovnega) paliativnega obsevanja tumorja.

Pri paliativnih posegih neresektabilnega recidiva raka danke lahko uporabljamo ablativne metode npr. radiofrekvenčno ablacijo, mikrovalovno ablacijo, krioterapijo, elektrokemoterapijo.

**PRIMARNA OLIGOMETASTATSKA BOLEZEN**

**Sinhrono pljučne metastaze:**

- **RESEKTABILNA SOLITARNA METASTAZA** → radikalna resekcija primarnega tumorja (pri karcinomu danke po predoperativnem zdravljenju), sledi torakotomija in resekcija pljučne metastaze, nato sistemsko zdravljenje 6 mesecev. V primeru, da bolnik ni primeren za radikalno resekcijo, pride pri izbranih bolnikih v poštev SBRT pljučnega zasevka.
- **ŠTEVILNE PLJUČNE METASTAZE** → sistemsko zdravljenje: resektabilne → operacija. V primeru, da bolnik ni primeren za radikalno resekcijo, pride pri izbranih bolnikih v poštev SBRT pljučnih zasevkov.

V kolikor so zasevki neresektabilni → sistemsko zdravljenje za razsejano bolezen.

**Sinhrono resektabilne jetrne metastaze:**

**Rak debelega črevesa:**

Radikalna resekcija primarnega tumorja in sinhrona/metahrona operacija metastaz in nato sistemsko zdravljenje 6 mesecev.

ali

Uvodna kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z ali brez dodatka tarčnih zdravil za 2-3

mesece, čemur sledi operacija primarnega tumorja in metastaze in pooperativno drugi del kemoterapije.

ali

Radikalna resekcija primarnega tumorja debelega črevesa, čemur sledi XELOX ali FOLFOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z ali brez dodatka tarčnih zdravil za 2-3 mesece, čemur sledi operacija metastaze in pooperativno drugi del kemoterapije.

ali

Najprej operacija jetrnih metastaz. Takega pristopa se poslužujemo redkeje. Odločitev mora sprejeti multidisciplinarni konzilij.

**Rak danke:**

Uvodna kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z ali brez dodatka tarčnih zdravil kateri sledi predoperativno obsevanje po kratkem režimu in v času odloga do operacije še drugi del kemoterapije (v skupnem trajanju 3-4 mesece). Po presoji kirurškega tima sledi sočasna ali zaporedna operacija primarnega tumorja in zasevkov. Pooperativno bolniki prejmejo še tri mesece sistemsko zdravljenje.

ali

Radikalna resekcija metastaz, čemur sledi kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI za 3 mesece in predoperativno obsevanje po kratkem režimu v času pavze med sistemskim zdravljenjem ali predoperativna radiokemoterapija po dolgem režimu. Sledi operacija primarnega tumorja in pooperativno drugi del kemoterapije.

ali

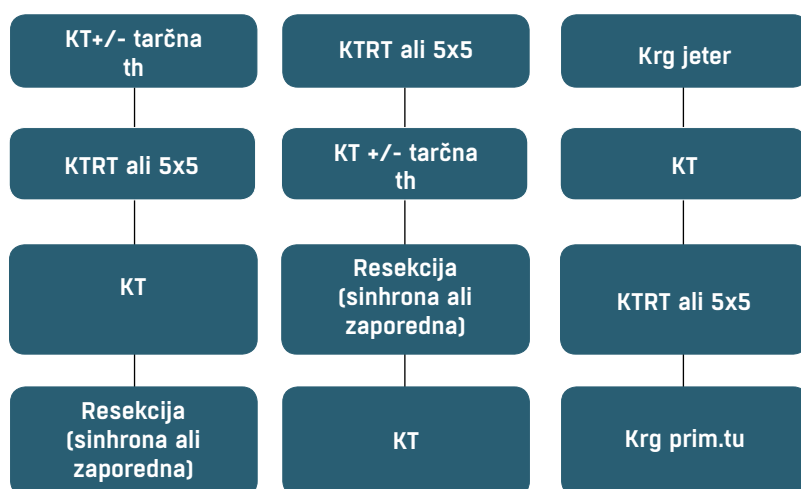
Predoperativno obsevanje po kratkem režimu (\*ali kemoradioterapija), ki ji sledi kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z/brez tarčnih zdravil. Po presoji kirurškega tima sledi sočasna ali zaporedna operacija primarnega tumorja in zasevkov. Pooperativno bolniki prejmejo še tri mesece sistemskega zdravljenja.

ali

Najprej operacija jetrnih metastaz. Takega pristopa se poslužujemo redkeje. Odločitev mora sprejeti multidisciplinarni konzilij.

*Opomba: Napredovali tumorji danke lahko po presoji konzilija predoperativno prejmejo dolg obsevalni režim. Odlog do operacije po predoperativnem obsevanju je lahko več kot 8-10 tednov.*

Slika 2: Algoritem možnosti zdravljenja oligometastatskega raka danke



### Sinhrono neresektabilne metastaze:

Pričnemo s sistemskim zdravljenjem, nato pa glede na učinkovitost le-tega po ponovnih zamejitvenih preiskavah pretehtamo možnost resekcije. V kolikor so metastaze resektabilne sledi operacija primarnega tumorja in metastaz ter nato nadaljujemo s sistemskim zdravljenjem do skupnega trajanja 6 mesecev. V kolikor po ponovnih zamejitveni preiskavah bolezen ostaja nere-sektabilna nadaljujemo s paliativnim zdravljenjem glede na odziv boleznih po smernicah za polimetastatsko bolezen.

Opomba: v primeru obstruktivnih težav svetujemo radikalno resekcijo primarnega tumorja debelega črevesa, v primeru nere-sektabilnega tumorja ali tumorja danke pa le razbremenilno stomo ali izjemoma vstavitev opornice. Pri primarnem tumorju v danki svetujemo predoperativno/paliativno obsevanje glede na možnost resekcije in simptome.

Pri vseh bolnikih je potrebna slikovna ocena učinkov zdravljenja na 2-3 mesece!

### HIPEC (hipertermična intraperitonealna kemoterapija)

Znano je, da približno pri 40 % bolnikov z RDČD v naravnem poteku bolezni pride do nastanka karcinoze peritoneja (KP). KP je lahko izolirana, lahko je v kombinaciji z zasevki na drugih lokacijah. Predstavlja glavni vzrok simptomatike bolnikov v smislu malignih zapor črevesa in ascitesa, ki vodita v poglobljeno anoreksijo in stopnjevanje bolečin. Tradicionalno je bila KP pri bolnikih z RDČD smatrana kot terminalna faza bolezni, saj je bilo preživetje bolnikov okoli 6 mesecev.

Peritonektomija oz. citoreduktivna kirurgija s hipertermično intraperitonealno kemoterapijo (HIPEC) sta metodi zdravljenja skrbno izbranih bolnikov zaradi KP s katero dosežemo izboljšanje preživetja teh bolnikov. Vključujeta odstranitev prizadetega peritoneja (peritonektomija) z multivisceralnimi resekcijami za doseg cilja, to je maksimalna citoredukcija vseh vidnih sprememb v trebuhu. KP je tako danes smatrana kot metastatska bolezen, ki jo ustrezno zdravimo lokoregionalno v kombinaciji s sistemsko terapijo. Kirurški posegi pri citoreduktivnih posegih so jasno definirani in splošno sprejeti, učinkovine za intraperitonealno kemoterapijo, njihovi odmerki in čas izpostavljenosti pa se med ustanovami precej razlikujejo. V lanskem letu je bil sprejet konsenz, da HIPEC ostaja metoda zdravljenja izbranih bolnikov, vendar pa so potrebne dodatne raziskave.

Učinki hipertermije in sočasne intraperitonealne kemoterapije so:

- povečan prehod kemoterapevtika (KT) v tkiva,
- povečana citotoksičnost KT,
- anti tumorski učinek hipertermije,
- intraperitonealno dosežemo večjo lokalno koncentracijo KT
- manjša sistemska toksičnost KT

Za pravi izbor bolnikov uporabljamo več kvantitativnih prognostičnih kazalcev: biološka agresivnost tumorja (gradus), uspešnost primarne resekcije, prizadetost bezgavk ob postavitvi diagnoze in obseg KP. Najpomembnejši med njimi je ocena razširjenosti in porazdelitve bolezni znotraj trebuha, t.i. indeks peritonealne karcinomatose (PCD), ki ga določamo preoperativno s pomočjo radioloških preiskav, še bolj natančno pa intraoperativno pri kirurški eksploraciji.

Ob sumu na karcinozo peritoneja pri RDČD je potrebno opraviti sledeče preiskave:

- CT trebuha in prsnega koša
- PET-CT
- MR trebuha z difuzijo poprotokolu za ugotavljanje karcinoze
- Lab. vrednost CEA in CA 19-9 v serumu

Kontraindikacije za peritonektomijo in HIPEC pri RDČD

- PCI nad 20
- prizadetost več kot 2/3 tankega črevesa oziroma mezenterija tankega črevesa
- metastatska bolezen jeter (več kot trije nesubkapsularni zasevki)
- prisotnost nere-sektabilne bolezni izven abdomna
- difuzna in obsežna KP
- progres KP ob sistemskem zdravljenju
- maligna obstrukcija črevesa
- starost več kot 70 let
- resna spremljajoča obolenja (kardiopulmonalna in ledvična obolenja, WHO index >2)

Bolniki z visokim tveganjem za progres s KP:

- tisti z minimalno KP ob primarni operaciji RDČD
- tisti z ovarijskimi zasevki
- tisti z perforiranimi tumorji oziroma iatrogeno perforacijo primarnega tumorja

Pri bolnikih z visokim tveganjem za KP je indicirano sledenje s CT trebuha. Ob pojavu KP je potrebno bolnika predstaviti kirurgu za HIPEC za presojo ali je kandidat za operacijo.

V primeru, da pri bolniku z RDČD ob primarni operaciji ugotovimo omejeno KP, je indicirana le eksploracija za intraoperativno oceno PCI. Kakršne koli resekcije v takem primeru, tudi eventualna resekcija primarnega tumorja, bistveno poslabšajo uspešnost citoredukcije in HIPEC-a, kar je znano iz študij (prejšnje število operacij (PSS - prior surgical score) pomembno vpliva na ponovitev bolezni in preživetje bolnikov). Če je indicirano, je smiselna le izpeljava razbremenilne stome. Potrebna je napotitev bolnika v ustreznih terciarni center, ki izvaja citoredukcijo in HIPEC.

### PIPAC

PIPAC (Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy ali intraperitonealna aerosolna kemoterapija pod povišanim pritiskom) se uporablja pri zdravljenju karcinoze peritoneja z namenom zmanjšanja simptomov zaradi karcinoze. Zdravimo prdvsem bolnike, ki ne prejemajo več sistemske terapije. Lahko se daje tudi ob sistemskem zdravljenju med enim in drugim ciklusom kemoterapije.

**PRIMARNA POLIMETASTATSKA BOLEZEN****Sistemsko zdravljenje**

Resekcija primarnega tumorja ali obvod oz. vstavev opornice v primeru grozeče obstrukcije, nato sistemsko zdravljenje.

**PRVI RED TERAPIJE:**

Kombinacija tarčnih zdravil s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini ali z oksaliplatinom in s fluoropirimidini (FOLFIRI, XELIRI, FOLFOX, XELOX, FOLFOXIRI) glede na biomarkerje- mutacije v KRAS in NRAS genu.

Pri bolnikih z nemutiranim KRAS in NRAS genom priporočamo v I.liniji zdravljenje z anti- EGFR zaviralci, cetuximaba ali panitumumab, še posebej za tumorje leve strani. V primeru tumorjev desne strani anti VEGFR zaviralec bevacizumab v kombinaciji s sistemske kemoterapije. Pri bolnikih, ki imajo mutacije v KRAS ali NRAS genu, priporočamo kemoterapijo v kombinaciji z bevacizumabom.

Pri BRAF mutiranih bolnikih priporočamo uporabo trojčka FOLFOXIRI, v kolikor bolnikovo stanje to dopušča, drugače eno izmed zgoraj navedenih KT.

Pri bolnikih z MSI nestabilni tumorji priporočamo imunoterapijo z anti- PD-1 zaviralcem ali kombinacijo z anti- PD-1 in anti-CTLA-4 zaviralcem.\*

**DRUGI RED TERAPIJE:**

Pri bolnikih z wt KRAS in NRAS, ki so v I. liniji prejeli cetuksimab ali panitumumab priporočamo v 2. liniji uporabo bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo z oksaliplatinom in s fluoropirimidini ali v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini, odvisno od prvega reda, če so v I. redu imeli kombinacijo KT na osnovi oksaliplatina (XELOX ali FOLFOX) je v drugi liniji možna tudi uporaba kemoterapije FOLFIRI v kombinaciji z afliberceptom.

Pri bolnikih, ki imajo mutacije v KRAS ali NRAS genu, priporočamo uporabo bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo z oksaliplatinom in s fluoropirimidini ali v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini, odvisno od prvega reda, če so v I. redu imeli kombinacijo KT na osnovi oksaliplatina (XELOX ali FOLFOX) je v drugi liniji možna tudi uporaba kemoterapije FOLFIRI v kombinaciji z afliberceptom ali ramucirumabom.

Pri BRAF mutiranih bolnikih priporočamo kombinacijo BRAF zaviralca z irinotekanom in anti- EGFR zaviralcem, ali kombinacijo BRAF in MEK zaviralca v kombinaciji z anti- EGFR zaviralcem.\*

Pri HER 2 pozitivnih bolnikih z nemutiranim RAS genom priporočamo terapijo s trastuzumabom v kombinaciji z lapatinibom ali pertuzumabom.\*

Pri bolnikih s NTRK mutacijami priporočamo terapijo s TRK zaviralcem.\*

**NADALJNJI REDI TERAPIJE:** kombinacija terapije, ki je bolnik še ni prejel, cetuksimab v

monoterapiji, ali panitumumab v monoterapiji (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena), če bolnik predhodno še ni prejel cetuksimaba ali panitumumaba, odvisno od učinkovitosti predhodne terapije in splošnega bolnikovega stanja.

- Regorafenib pri bolnikih, ki so že prejeli kemoterapijo na osnovi oksaliplatina in irinotekana.
- Trifluridin+tipiracil pri bolnikih, ki so že prejeli kemoterapijo na osnovi oksaliplatina in irinotekana.

**Možni načini zdravljenja:****Sheme sistemske kemoterapije brez ali v kombinaciji z bevacizumabom:**

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- FOLFOXIRI
- kapecitabin
- 5- FU\*\*

\*\*pri bolnikih z ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/h)

**Sheme sistemske kemoterapije brez ali v kombinaciji s cetuksimabom ali panitumumabom (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena):**

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- fluoropirimidini (kapecitabin ali 5-FU)

**Sistemske kemoterapije:**

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- FOLFOXIRI
- IROX
- kapecitabin
- 5- FU
- trifluridin+tipiracil

**Sheme sistemske kemoterapije v kombinaciji z afliberceptom:**

- FOLFIRI
- irinotekan

**Sheme sistemske kemoterapije v kombinaciji z ramucirumabom:**

- FOLFIRI
- irinotekan

**Tarčna zdravila v monoterapiji:**

- cetuksimab v monoterapiji (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena)
- panitumumab v monoterapiji (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena)
- regorafenib

**Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk v primeru MSI-H\*:**

- anti-PD-1 monoterapija: nivolumab, pemrolizumab
- anti-PD-1 v kombinaciji z anti-CTLA-4: nivolumab+ipilimumab

**HER-2 pozitiven in nemutiran RAS\*:**

- trastuzumab + pertuzumab
- trastuzumab+ lapatinib

**BRAF mutiran\*:**

- irinotekan+ cetuksimab + vemurafenib
- irinotekan+ panitumumab + vemurafenib
- dabrafenib+ trametinib + cetuksimab
- dabrafenib+ trametinib + panitumumab
- encorafenib + cetuksimab
- enkorafenib + panitumumab

**NTRK genske fuzije\*:**

- larotrektrinib
- entrektinib

\*Po registraciji s strani EMA in umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja s strani ZZSZS

**Paliativno obsevanje**

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

**Obsevanje primarnega tumorja ali lokalnega recidiva, ki ni operabilen:**

S konvencionalnim ali konformalnim načinom planiranja obsevamo tumor z varnostnim robom 1-2 cm. Običajna frakcionacija je TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah (vsak dan ali 2x/tedensko). V primeru ponovnega obsevanja je režim obsevanja in TD individualen.

**Zasevki v kosteh (v primeru bolečin ali osteolitične metastaze v aksialnem skeletu ali celo patološke frakture):**

Režim obsevanja je 1-10 frakcij s TD=8-30 Gy. Obsevanje je planirano na globino ali 3 D konformno.

**Akutna pareza zaradi zasevka, ki utesnjuje spinalni kanal:**

V veljavi je Protokol za akutno parezo Sektorja radioterapije OIL. Običajno obsevamo s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

**Obsevanje ČŽS:**

Pri difuznem razsoju v ČŽS obsevamo celo glavo s TD=20-30 Gy v 5-10 frakcijah. V primeru pooperativnega obsevanja je v obsevalno polje zajeto ležišče tumorja in /ali celoten ČŽS. Skupna prejeta doza na ČŽS je TD= 20-30 Gy v 5-10 frakcijah in do TD=39 Gy v 13 frakcijah na ležišče tumorja. Pri manjših zasevkih je možno stereotaktično obsevanje zasevkov z ali brez obsevanja celotnega ČŽS.

**Zasevki na drugih anatomskih lokalizacijah, ki povzročajo klinično simptomatiko:**

Režim obsevanja je od 1-10 frakcij do TD=8-30 Gy. Obsevanje je planirano na globino ali 3 D konformno.

**SLEDENJE RADIKALNO ZDRAVLJENIH BOLNIKOV**

Namen rednega sledenja bolnikov je:

1. zgodnje odkritje ponovitve bolezni, ki omogoča bolnikovo ozdravitev;
2. odkritje prekancerov in eventuelnih metahronih (novo nastalih) tumorjev, ki jih v zgodnji obliki lahko uspešno zdravimo;
3. pravočasno odkrivanje in zdravljenje kasnih zapletov zdravljenja;
4. omogoča psihološko podporo bolniku;
5. sledenje in vrednotenje uspešnosti našega dela.

Znano je namreč, da se rak RDČD ponovi kar pri 30-40% bolnikih po radikalnem zdravljenju. Kar 70% ponovitev odkrijemo v prvih dveh letih, 80% v prvih treh letih in  $\geq 90\%$  v petih letih po operaciji primarnega tumorja. Dokazano je, da redno sledenje bolnikov po zdravljenju izboljša izid bolezni, saj zmanjša smrtnost bolnikov zaradi raka za 9-13%. Sledenje moramo prilagoditi posameznemu bolniku, tako stadiju njegove bolezni, starosti bolnika, njegovemu splošnemu stanju, sočasnim boleznim ter možnostim nadaljnjega zdravljenja v primeru ponovitve bolezni.

Postopki sledenja so pri raku debelega črevesa in danke podobni. V primeru opravljene transanalne ekscizije se priporočajo proktoskopije in EUZ ali MRI. Po ostalih operativnih posegih se je izkazalo, da so izolirane lokalne ponovitve redke, zato sledenje z proktoskopijami ni smiselno.

Prvi dve leti po zdravljenju je vsake 3 mesece potreben klinični pregled in odvzem krvi za tumorski označevalec CEA. Po dveh letih se interval med posameznimi kontrolami podaljša na 6 mesecev. Kolonoskopija je svetovana v prvem letu po zdravljenju, oz. v 3-6 mesecih po zdravljenju, če ni bila zaradi stenozirajočega tumorja uspešno opravljena v času zamejitvenih preiskav pred pričetkom zdravljenja. Ponovila naj bi se po 3 letih in kasneje na vsakih 5 let, če ni bilo najti posebnih najdb. V nasprotnem primeru je interval do naslednje kontrolne kolonoskopije odvisen od patohistološkega izvida.

Slikovne preiskave, kot sta CT prsnega koša ter CT trebuha in medenice s KS se svetujejo na 6-12 mesecev v prvih petih letih po zaključku zdravljenja, predvsem za stadij III oziroma visoko rizične za ponovitev bolezni. V vmesnem obdobju lahko bolezen namesto s CT preiskavo zaradi dozne obremenitve sledimo z UZ celotnega abdomna IN RTG PC IN PO POTREBI UZ jeter s KS. Pri bolnikih z odsotnimi negativnimi prognostičnimi dejavniki, kot so angio- in limfangioin vazija ter slabo diferencirani tumorji, je dopustno sledenje z RTG pc in UZ trebuha v istih časovnih intervalih. Pri bolnikih z znano alergijo na jedno KS je smiselno opraviti UZ abdomna, UZ jeter z ultrazvočnim KS PP ter RTG pc. Pri raku danke je potrebna še MR preiskava medenice enkrat letno prve 3 leta po zdravljenju (Tabela 3). Prav tako je potrebno poudariti, da se PET-CT ne uporablja kot rutinska preiskava med sledenjem bolnikov, ter da pri bolnikih več kot pet let po zaključnem zdravljenju rutinsko sledenje z odvzemom krvi za tumorski marker CEA in slikovno diagnostiko s CT-jem ni več potrebno.

Tabela 3: Shema sledenja za bolnike brez ostanka bolezni

Vrsta preiskav	Sledenje (mesece)													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamneza, klinični pregled	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CEA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Proktoskopija (rak danke po transanalni resekciji)		+		+		+		+	+	+	+	+	+	+
Kolonoskopija	+			+								+		
SLIKOVNA DIAG (ct,uz, RTG)#		+		+		+		+		+		+		+
MRI medenice (pri raku danke)				+				+		+				

\* v primeru, da kolonoskopija zaradi stenozirajočega tumorja ni bila opravljena v sklopu opredelitve razširjenosti bolezni# GLEJ BESEDILO

Bolnike z zasevki po uspešnem zdravljenju sledimo podobno, vendar 10 let po zdravljenju; slikovno diagnostiko v prvih dveh letih po operaciji ponavljamo na 3-6 mesecev.

Bolnike z rakom debelega črevesa po operaciji ali zaključku adjuvantne kemoterapije praviloma sledijo kirurgi. Bolnike z rakom danke, ki so bili le operirani, sledijo kirurgi, v kolikor pa so bili zdravljeni kombinirano s predoperativnim obsevanjem z/brez kemoterapije ali pooperativno radiokemoterapijo, pa kontrolne preglede izvajajo izmenično kirurgi in radioterapevti onkologi do 5 let po zdravljenju.

V sklopu sledenja je poleg preiskav posebno pozornost potrebno nameniti še oceni prehranske ogroženosti (glej poglavje PREHRANA), preventivi, zdravljenju možnih zapletov zdravljenja ter spodbujanju zdravega sloga življenja. Bolnikom z rakom danke svetujemo krepitev mišic medeničnega dna bodisi kot preventivo ali pa v primeru že prisotne kronične diareje ali inkontinence. V primeru prisotne boleče nevropatije, ki nastane kot posledica prejetja kemoterapije z Oxaliplatinom, bolniku predpišemo analgetike za nevropatsko bolečino. V primeru obsevane medenice je potrebno sledenje kostne gostote, saj se kot kasni zaplet zdravljenja lahko pojavi zmanjšanje kostne gostote, ki lahko vodi v zlome kosti. specifičnega in kirurškega zdravljenja RDČD se lahko klinično odražajo na delovanju prebavil Pogosto je prisotna prizadetost prebavil zaradi postradiacijskega enteritisa, malabsorpcije ali kirurške resekcije. Ob slabem prehranskem stanju lahko vodi v odpoved prebavil. Zato je potrebno bolnike, ki imajo prehranske težave ali pa so prehransko ogroženi napotiti na prehransko obravnavo k kliničnemu dietetiku in individualno prilagoditi prehrano. Odsvetujemo nenadzorovano uživanje prehranskih dopolnil. Bolnikom sicer priporočamo zdrav življenjski slog z ustrežno prilagojeno prehrano funkcionalnemu stanju prebavil in telesni aktivnosti. Sledijo naj priporočilom za telesno aktivnost, ki jih prilagodijo svoji funkcionalni zmogljivosti. Cilj je vzdrževanje funkcionalne mase in stabilizacija prehranskega stanja. Osnovno izhodišče je 30 min zmerne vzdržljivostne vadbe vsak dan v tednu in vaje za moč 2-krat na teden. Omejijo naj uživanje alkohola in kajenja.

V primeru, da med sledenjem bolnika ugotovimo povišano vrednost tumorskega označevalca CEA, moramo ponoviti

preiskave, ki jih uporabljamo za zamejitev bolezni: klinični pregled bolnika, kolonoskopija, CT prsnega koša, CT trebuha, MRI male medenice pri sumu na ponovitev v mali medenici oz. pri raku danke. V kolikor te preiskave ne pojasnijo povišanega označevalca, opravimo še PET-CT. V kolikor je tudi ta preiskava negativna, ponavljamo slikovno diagnostiko na 3 mesece do razjasnitve. Zavedati pa se moramo, da je lahko tumorski označevalec CEA povišan (<10 ng/ml) tudi pri kadilcih, bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), pri Mb. Chron in ostalih vnetnih črevesnih obolenjih, jetrni cirozi, peptičnem ulkusu, zastoju v žolčevodih in ledvični odpovedi, v 16% pa je lahko povišan lažno. Zaradi možne lažno pozitivne vrednosti CEA v območju 5-15 ng/ml je smiselno pred uvedbo slikovne diagnostike test najprej ponoviti. Lažno pozitivne vrednosti CEA nad 15 ng/ml so izredno redke, vrednosti nad 35 ng/ml pa predstavljajo ponovitev bolezni. Pri ponovitvi raka RDČD je tumorski označevalec povišan kar pri 75% bolnikih. V kolikor je njegova vrednost >5 ng/ml je njegova senzitivnost 34% in specifičnost 84%. Pogosteje je povišan pri jetrnih in retroperitonealnih zasevkih in manjkrat pri lokalni in področni ponovitvi ali peritonealnih in pljučnih zasevkih. Poraste lahko 4-8 mesecev pred pojavom simptomov in znakov ponovitve bolezni.

#### PREHRANSKA PODPORA

Motnje prehranskega stanja (podhranjenost, sarkopenična debelost) in z njimi povezana stanja kot sta sarkopenija in krhkost, dokazano negativno vplivajo na izid zdravljenja bolnikov z RDČD. Pri teh bolnikih je slabši odziv na zdravljenje, med zdravljenjem je prisotno več toksičnih zapletov, daljša je hospitalizacija. Vse skupaj pripomore k slabšemu izhodu zdravljenja in slabši kvaliteti življenja.

Priporočila, ki so zasnovana na podlagi dokazov iz znanstvenih raziskav, zato pri vseh bolnikih, ki so zboleli za rakom, predlagajo **obvezno presejanje na prehransko ogroženost z validiranim orodjem** (v Sloveniji uporabljamo NRS 2002 in MUST) ob začetku zdravljenja in v rednih obdobjih poteka bolezni, ki jih pri RDČD prilagodimo stanju bolnika, in zdravljenju. Pri bolnikih, ki so prehransko ogroženi, je potrebna takojšnja prehranska

obravnavo in ustrezna prehranska podpora, ki jo izvede medicinsko osebje s specializiranim znanjem klinične prehrane. Prehranska intervencija je personalizirana in je sestavljena iz individualnega prehranskega svetovanja in/ali dodatno medicinsko prehrano, ki predstavlja dopolnilen energijski in hranilni vnos glede na spontani vnos hrane, toleranco različnih poti vnosa hrane in njeno učinkovitost. Prehranska intervencije se izvajajo na vseh nivojih zdravstvenega sistema, tudi primanem ter so integrirane tudi v paliativno obravnavo bolnika. Alternativne, niso priporočene, ker praviloma poslabšajo prehransko stanje. Prav tako se bolnikom odsvetuje nenadzorovano jemanje kakršnihkoli prehranskih dopolnil. Pri bolnikih, ki niso prehransko ogroženi, je priporočeno osnovno prehransko svetovanje in redno presejanje na prehransko ogroženost tekom zdravljenja in ob sledenju po zdravljenju boleznii.

### Prehransko stanje in obravnavo bolnikov z RDČD

Nenamerna izguba telesne mase je vodilni znak prehranske ogroženosti pri bolnikih z RDČD. Bolniki izgubljajo telesno maso predvsem na račun funkcionalne mase, kar pospešuje razvoj kahektičnih presnovnih sprememb. Vzroki za izgubo telesne mase so številni, v ospredju je predvsem izguba apetita in kaheksija. Zaradi presnovnih sprememb in prehranskih težav se podhranjenost se razvije pri 30-60% le-teh. Pri vseh bolnikih z rakom, ki so v zadnjih 6 mesecih pred zdravljenjem izgubili 10% svoje običajne telesne mase, obstaja večje tveganje za zaplete zdravljenja.

### Prehranska obravnavo bolnika z RDČD

Prehranska obravnavo je vzporedna pot zdravljenja bolnikov z rakom. Pričeti se mora takoj ob postavitvi diagnoze in nadaljevanju ves čas njegovega zdravljenja.

Prehransko podporo izvajamo glede na stanje prehranske ogroženosti, prehransko diagnozo (diagnozo podhranjenosti) in bolnikovo presnovno stanje.

Prehranska obravnavo je sestavljena iz več korakov:

1. Presejanje na prehransko ogroženost
2. Pri prehransko ogroženih bolnikih izvedemo prehranski pregled in oceno prehranskega stanja ter postavimo prehransko in presnovno diagnozo. Prehranski pregled vsebuje naslednje diagnostične procese: ocena energijskega in hranilnega ravnotežja, telesni pregled bolnika, meritev sestave telesa (bioimpedančna metoda), ocena telesne zmogljivosti (lestvica po Karnofskem), funkcijski testi (moč stiska roke), odziv na prehransko terapijo in uporabo hranil, laboratorijske preiskave krvi (hemogram, DKS, albumini, CRP, feritin, krvni sladkor, elektroliti, magnezij, fosfat, kalcij, jetrni testi, kreatinin, sečnina, holesterol, trigliceridi).

Na podlagi etioloških in fenotipskih podatkov, ki jih pridobimo pri prehranskem pregledu bolnika lahko določimo diagnozo podhranjenosti. Za diagnosticiranje podhranjenosti je dovolj že, da sta izpolnjena en fenotipski in en etiološki kriterij.

Fenotipski kriteriji diagnosticiranja podhranjenosti so:

- nenamerna izguba telesne mase (> 5 % v zadnjih 6 mesecih ali > 10 % v daljšem času)
- nizek indeks telesne mase (< 20 če < 70 let ali < 22 če > 70 let)
- znižana vrednost mišične (indeks puste mase za moške < 17 kg/m<sup>2</sup> in za ženske < 15 kg/m<sup>2</sup>)

Etiološka kriterija sta:

- zmanjšan vnos hrane ( $\leq 50\%$  energijskih potreb več kot 1 teden ali kakršen koli zmanjšan vnos > 2 tedna ali kronična gastrointestinalna malabsorbcija)
  - prisotnost kronične bolezni (povišan CRP)
3. Po prehranskem pregledu naredimo individualiziran prehranski načrt v katerem opredelimo cilje prehranske podpore in prehranske ukrepe (prehranski dodatki, izbrana hrana, dopolnilna ali popolna parenteralna prehrana, ipd.) ter aktivnosti (prehransko svetovanje, učenje umetne prehrane), s katerimi bomo reševali prehranske probleme in zagotavljali bolnikove prehranske potrebe.
  4. Vrste in načini prehranske podpore za bolnike z rakom črevesja in danke:
  5. modifikacija osnovne prehrane, oralni prehranski dodatki (OPD), enteralno hranjenje (PEG, hranilna jejunostoma), parenteralna prehrana. Pred operacijo se pri podhranjenih bolnikih pri katerih ne moremo z ustreznimi ukrepi izboljšati prehranskega stanja odločimo za sprejem v bolnišnico zaradi uvedbe parenteralne prehrane 7-10 dni pred operativnim posegom.
  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 so še bolj učinkoviti kot v podporno terapijo vključimo tudi telesno aktivnost bolnikov in ustrezno psihološko podporo.

### PSIHOONKOLOŠKA OBRAVNAVA

V procesu spoprijemanja z rakom in njegovim zdravljenjem bolniki doživljajo tudi duševno stisko, ki jo opredeljujemo kot »neprijetno čustveno, psihološko, socialno ali duhovno izkušnjo, ki bolnike ovira pri spoprijemanju z boleznijo in zdravljenjem. Zajema vse od običajnih občutij ranljivosti, žalosti, strahu pa do ovirajočih problemov, kot so velika depresija, anksioznost, panika in občutek izoliranosti«.

Raziskave kažejo, da 20 – 40 % ambulantnih bolnikov z rakom doživlja pomembno duševno stisko Med duševnimi motnjami so pri bolniki z rakom najpogostejše prilagoditvena motnja, depresivne motnje, anksiozne motnje, delirij.

Bolniki poiščejo pomoč zaradi številnih razlogov, med katerimi so največkrat strah pred ponovitvijo bolezni, anksioznost, depresivnost. Ob prvem spoprijemanju ali ob ponovitvah bolezni so pogoste vsebine stiska ob spoprijemanju diagnoze in odločitve glede zdravljenja, komunikacija z otroki, psihološka priprava na zdravljenje. Pogoste so stiske ob spoprijemanju s telesnimi težavami (težave s prebavo, utrudljivost, bolečine, kognitivne težave) ter spremenjeni telesni samopodobi. Pomembno več stiske doživljajo bolniki s stomo. Bolezen je povezana s spremembami v medosebnih odnosih - partnerstvu, družinskih odnosih, drugih socialnih odnosih. Pomemben vir stiske je poklicna rehabilitacija. Ob napredovalih boleznih stopajo v ospredje eksistenčna, duhovna vprašanja, komunikacija z otroki, vnaprejšnje žalovanje, žalovanje svojcev po smrti bolnika.

Empatičen odnos, dobra komunikacija, ustrezno informacije ter osnovna čustvena podpora so naloga vseh zdravstvenih delavcev. Bolnikom v globljih stiskah pa je potrebno zagotoviti specializira-

Tabela 4: Napotitve v kliničnopsihološko in psihiatrično obravnavo izhajajo iz potreb bolnika oz. izraženosti simptomatike

<b>Stiska ob spoprijemanju s problemi, vezanimi na bolezen in zdravljenje:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Napotitev v kliničnopsihološko obravnavo</li> </ul>
<b>Blaga depresivna / anksiozna simptomatika:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Napotitev v kliničnopsihološko obravnavo</li> <li>• Uvedba psihofarmakoterapije</li> <li>• Napotitev v psihiatrično obravnavo</li> </ul>
<b>Zmerno do huda depresivna / anksiozna simptomatika:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uvedba psihofarmakoterapije</li> <li>• Napotitev v psihiatrično obravnavo</li> <li>• Napotitev v kliničnopsihološko obravnavo</li> </ul>
<b>Huda simptomatika, ogrožanje sebe in drugih:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Napotitev v urgentno psihiatrično obravnavo</li> </ul>

no psihoonkološko obravnavo, pri čemer je velik izziv prepoznati te bolnike. Osnovno pravilo je, da ga bolnika zdravstveni delavci po njegovem doživljanju in stiski povprašajo. V pomoč so lahko različni vprašalniki; najpogosteje je presejanje duševne stiske z ocenami od 1 do 10.

#### Napotitev v specializirano psihoonkološko obravnavo

Kliničnopsihološka obravnavo zajema suportivno psihoterapevtsko obravnavo, kognitivno vedenjsko terapijo, krizne intervencije, partnersko ali družinsko svetovanje, v obdobju po zaključenem zdravljenju tudi skupinsko psihoterapevtsko obravnavo.

#### Uvedba psihofarmakoterapije s strani onkologa / osebnega zdravnika

Ob uvedbi psihofarmakoterapije je za namen spremljanje simptomatike ter stranskih učinkov smiselna napotitev k psihiatru.

Ob uvedbi terapije moramo biti pozorni na možne interakcije z onkološko terapijo.

#### **PALATIVNA OSKRBA**

Paliativna oskrba je aktivna celostna pomoč bolnikom z napredovalo kronično neozdravljivo boleznijo ter njihovim bližnjim, slednjim tako v času bolezni kot v procesu žalovanja. Ni opredeljena z določenim obolenjem ali drugimi lastnostmi, temveč temelji na oceni prognoze bolezni in bolnikovega stanja ter njegovih specifičnih potreb. Cilj paliativne oskrbe je izboljševanje kvalitete življenja in zmanjševanje trpljenja, s tem pa ohranjanje dostojanstva bolnika. To dosesežemo z zgodnjim odkrivanjem, ustreznim obravnavanjem ter preprečevanjem hitrišjega stopnjevanja tako telesnih (bolečina, dispnea, slabost, bruhanje, izguba telesne teže, zaprtje, driska,..), kot tudi psiholoških, socialnih in duhovnih problemov. S paliativno oskrbo spodbujamo bolnikovo avtonomijo in ga podpremo pri odločitvah glede zdravljenja.

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

#### **Depresivna simptomatika**

Prva izbira antidepresivov so SSRI, za katere obstaja največ kliničnih podatkov. Sertralin (**začetni odmerek 50 mg / dan**), fluoksetin, paroksetin, citalopram, escitalopram  
 Venlafaksin (**37,5-75 mg začetni odmerek**), duloksetin (**30-60 mg začetni odmerek**) – zaradi dvojnega učinka pozitivno vpliva na bolnike, ki so upočasneni, anergični, anhedonični, imajo bolečine...  
 Mirtazapin (**začetni odmerek 15-30 mg**) - če izstopajo simptomi nespečnost, anksioznost, inapetenca, hujšanje...  
 Bupropion (**150 mg / dan**) - če izstopa utrujenost  
 Trazodon (**50-150 mg zvečer**) - če izstopa nespečnost

#### **Anksiozna simptomatika**

benzodiazepini za kratkotrajno stabilizacijo  
**Ne dlje kot 4 tedne zaradi potenciala za razvoj odvisnosti!**  
 Kratkodelujoči: bromazepam 1,5 mg do 3x dan, alprazolam 0,25 mg do 3x na dan  
 Srednjedelujoči: diazepam 2 mg/dan do 3x na dan, lorazepam 1 mg, do 3x na dan  
 Dolgodelujoči: klonazepam 0,5 mg, 2x na dan  
 antidepresivi: velja enako kot pri zdravljenju depresije  
**Nizki odmerki atipičnih antipsihotikov (off label predpisovanje):**  
 kvetiapin: 12,5-25 mg do 3x na dan; Olanzapin 2,5 mg do 2x; Sulpirid: 50 mg do 3x/dan  
 antiepileptiki: gabapentin ali pregabalin (75 mg/dan na začetku)

#### **Nespečnost**

benzodiazepini ali nebenzodiazepinski hipnotiki za kratkotrajno obvladovanje nespečnosti.  
**Ne dlje kot 4 tednov zaradi potenciala za razvoj odvisnosti!**  
 zolpidem 5-10 mg, nitrazepam 5 mg  
 antidepresivi: trazodon 50mg, Mirtazapin 15-30 mg  
 Antipsihotiki: kvetiapin 12,5-75 mg; Olanzapin 2,5-5 mg

## Obdobja paliativne oskrbe

Paliativna oskrba se začne ob diagnozi neozdravljive bolezni in se sprva aktivno prepleta s specifičnim onkološkim zdravljenjem (*ZGODNJA PALIATIVNA OSKRBA*). V tem obdobju s paliativnim pristopom skrbimo za čim boljše bolnikovo splošno stanje, čim lažje soočanje z boleznijo, neželenimi učinki specifičnega zdravljenja in tako vplivamo tudi na učinkovitost zdravljenja. Dokazano je, da je paliativna oskrba najbolj učinkovita, če se z njo začne dovolj zgodaj v procesu bolezni in da ne vpliva le na kvaliteto življenja ampak tudi na podaljšano preživetje.

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

Poznanih je več indikatorjev, ki pri bolniku z neozdravljivim, napredujočim rakom nakazujejo potrebo po čim prejšnjem aktivnem izvajanju podporne paliativne oskrbe.

Ključni indikatorji so:

- klinični: status po WHO  $\geq 3$  ali KPS  $\leq 50\%$  (bolnik je vezan na posteljo ali stol več kot 50% aktivnega dneva), maligna obstrukcija prebavil, kaheksija, maligni izlivi, kompresija hrbtenjače, metastaze v CZS, sindrom vene kave superior, delirij.
- laboratorijski: visoki levkociti (brez sočasne akutne okužbe), visok CRP (brez sočasne akutne okužbe), nizki limfociti, nizki albumini, visok feritin, vztrajajoča hiperkalcemija.

Ko postane specifična onkološka terapija neučinkovita ali prenaporna za bolnika in se z njo ne dosega več cilja izboljšanja bolnikovega stanja, se obravnava bolnika usmeri v lajšanje težav zaradi napredovale bolezni, na potek same bolezni pa ne moremo več vplivati (*POZNA PALIATIVNA OSKRBA*). To je obdobje, ko se je potrebno, zaradi zagotavljanja bolnikovih vrednot in dostojanstva, vedno znova preišljeno in strokovno odločati o najprimernejših korakih v zdravljenju in oskrbi ter se hkrati zavestno izogibati agresivnim, škodljivim in nepotrebnim načinom zdravljenja. To je tudi skrajni čas, da se v obravnavo vključi bolnikove bližnje, če do sedaj še niso bili.

Z nadaljnjim progresom bolezni in slabšanjem bolnikovega stanja, podporno paliativna oskrba postopoma preide v oskrbo umirajočega bolnika (*OBDOBJE OSKRBE UMIRAJOČEGA*). Prepoznavanje tega obdobje je izredno pomembno, ker se nekateri ukrepi in postopki spremenijo. Obravnava se v temu obdobju osredotoča na bolnikovo udobje in zagotavljanje dostojanstva ter sočasno podporo bližnjim.

## Izvajalci paliativne oskrbe

Vsak bolnik z novo odkritim kolorektalnim rakom mora biti predstavljen na multidisciplinarnem konziliju. Oceno potreb po obsegu paliativne oskrbe opredeli zdravnik specialist, ki bolnika usmerjeno zdravi in jo nato izvaja skupaj z družinskim zdravnikom.

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

Osnovna paliativna oskrba se izvaja na vseh ravneh zdravstvenega sistema in socialnega varstva: na bolnikovem domu, zdravstvenih domovih, v bolnišnicah, centrih za rehabilitacijo, pri izvajalcih institucionalnega varstva, nevladnih organizacijah – hospicijih in drugih ustanovah.

**Osnovni paliativni tim na primarni ravni** sestavljajo družinski zdravnik in patronažna medicinska sestra.

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

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

Indikacije za aktivno vključevanje specializirane paliativne oskrbe so:

- stopnjevanje težje obvladljivih simptomov, ki so neozdravljivi na specifično onkološko zdravljenje in slabo odzivni na načine, ki ga zagotavlja osnovna paliativna oskrba,
- hitro poslabševanje stanja in ob tem težko soočanje, več nepredvidenih hospitalizacij zaradi zapletov ali poslabšanja splošnega stanja,
- izrazita izguba telesne teže v preteklih 3-6 mesecih, ki se ob osnovni prehranski podpori ne popravlja,
- težko soočanje z diagnozo neozdravljive bolezni in/ali neobvladljivi spremljajoči neželeni učinki specifičnega onkološkega zdravljenja,
- resnejša sočasna obolenja, ki omejujejo ali ne dovoljujejo specifičnega onkološkega zdravljenja,
- odklanjanje specifičnega onkološkega zdravljenja,
- želja bolnika po paliativni oskrbi.

## Komunikacija

Pogovori v okviru paliativne oskrbe pripomorejo pri razumevanju osnovne bolezni, poznavanju pozitivnih in možnih negativnih učinkov specifičnega onkološkega zdravljenja, obvladovanju simptomov in skrbi za kvaliteto življenja, aktivnem soodločanju o nadaljnji obravnavi, prepoznavanju bolnikovih trenutnih ciljev in želja, zaznavanju in razumevanju stisk, ki se pojavijo ob napredovanju bolezni (nezmožnost sam skrbeti zase, izguba funkcije v družini,...), informiranju o možnih dodatnih pomočeh (paliativna mreža), seznanjanju glede vloge vnaprejšnje volje bolnika.

Vključevanje paliativnega pristopa dovolj zgodaj v poteku neozdravljive bolezni, je bistvenega pomena za zagotavljanje daljšega in kvalitetnejšega preživetja.

© 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/>

# Znanje, kakovost, uporabnost:

## 70 LET REGISTRA RAKA REPUBLIKE SLOVENIJE

Register raka Republike Slovenije, ki že od svoje ustanovitve deluje na Onkološkem inštitutu, letos praznuje 70-letnico delovanja. Slovenski Register raka je eden najstarejših in najboljših populacijskih registrov raka v Evropi in svetu. S kakovostnimi podatki o bremenu raka v državi je ena najbolj popolnih zdravstvenih zbirk podatkov v Sloveniji in izhodiščna strokovna točka za pripravo nacionalnih programov obvladovanja raka, ki prispevajo k preprečevanju in zgodnjemu odkrivanju raka ter k izboljšanju zdravljenja, preživetja in kakovosti življenja za vse bolnike z rakom.

V zadnjih letih je poudarek strokovnega dela v večji meri posvečen spremljanju kakovosti obravnave in kakovosti preživetja bolnikov z rakom. V ta namen je Register raka pričel z vzpostavitvijo kliničnih registrov za 5 najpogostejših rakov, ki zbirajo natančnejše podatke o vrsti bolezni in načinu diagnostike ter o postopkih zdravljenja in odzivu na zdravljenje. Pri tem Register raka služi tudi kot vzor za vzpostavitev podobnih mehanizmov spremljanja kakovosti obravnave za druge bolezni v Sloveniji.

Visok jubilej je Register raka uradno obeležil 2. oktobra 2020 z organizacijo slavnostnega strokovnega simpozija s podelitvijo zahvalnih plaket zaslužnim sodelavcem. Dogodek z neposrednim video prenosom je potekal na Ljubljanskem Gradu, pod pokroviteljstvom predsednika Republike Slovenije g. Boruta Pahorja.

Ključne mejnike v 70-letnem delovanju je Register raka zbral v interaktivni časovnici, ki jo najdete na tej povezavi: [www.onko-i.si/70-let-registra-raka/casovnica/](http://www.onko-i.si/70-let-registra-raka/casovnica/).

Register raka je izdal tudi posebno publikacijo 70 let Registra raka: Znanje, kakovost, uporabnost, v kateri je zajet zgodovinski pregled razvoja in dela slovenskega registra raka, z opisi pomembnih dosežkov ter dosedanjih vodij.



### Slovenski register raka kot prvi izdal članek, ki je uspel pokazati vpliv covid-19 na raka s podatki registra raka

Na otvoritvenem predavanju letošnje osrednje konference Registrov raka (National Cancer Registrars Association 46th Annual Educational Conference 2020) je bil članek sodelavcev Registra raka RS **Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia – preliminary results** razpoznan kot prvi, s katerim so uspeli pokazati vpliv covid-19 na raka s podatki registra raka:

Zadnik, V., Mihor, A., Tomšič, S., Žagar, T., Bric, N., Lokar, K., & Oblak, I. (2020). Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia – preliminary results. *Radiology and Oncology*, 54(3), 329-334.

Dostopno na: <https://www.radioloncol.com/index.php/ro/article/view/3507>



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)

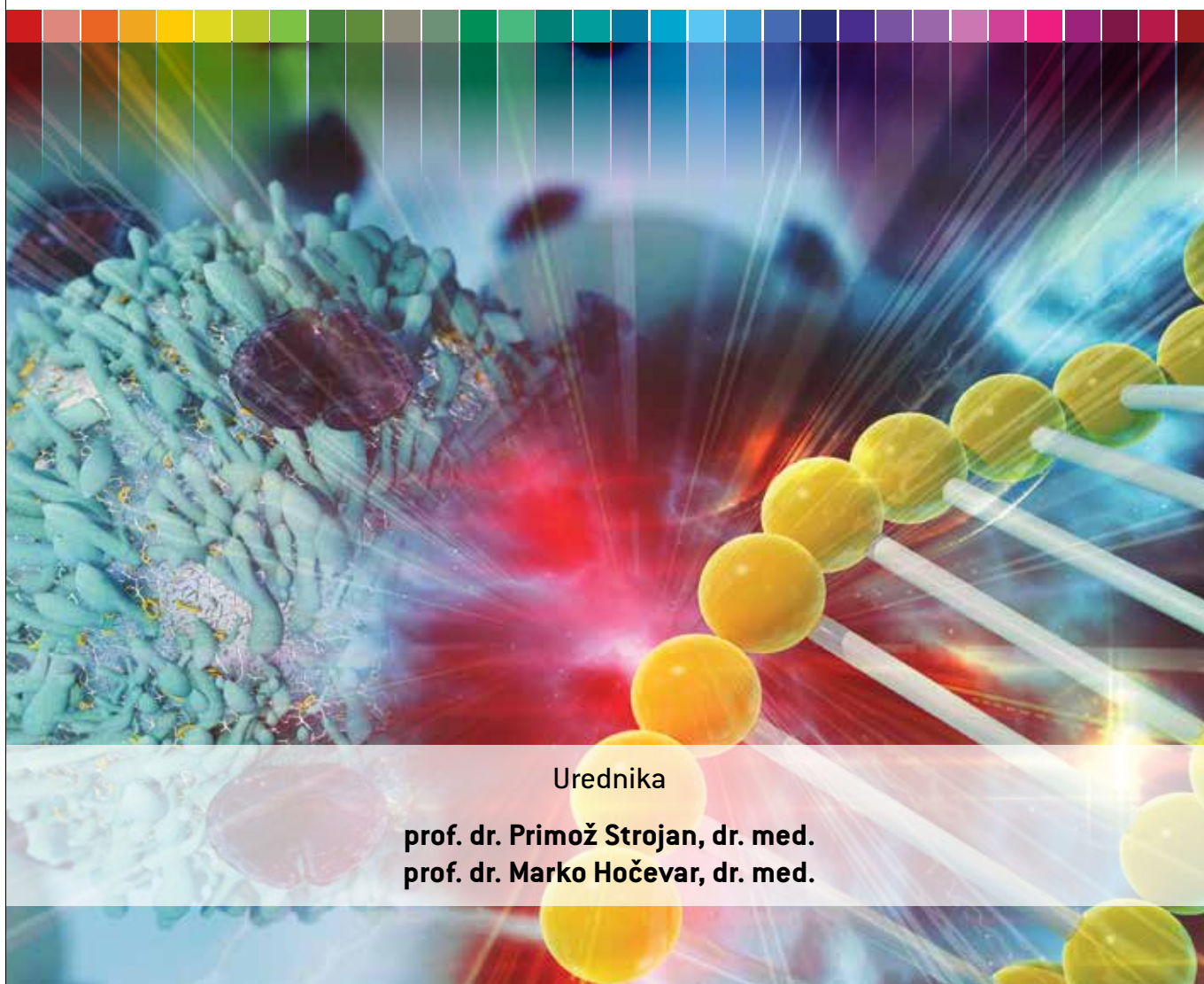


ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

INSTITUTE  
OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

# ONKOLOGIJA

## UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

**prof. dr. Primož Strojani, dr. med.**  
**prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.**

*Onkološki inštitut Ljubljana je izdal nov 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 (pdfformat). 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/)*

# Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

## 1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

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

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

### Etičnost objavljanja

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

### Politika odprtega dostopa in avtorske pravice

Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS). Avtorji obdržijo materialne avtorske pravice do svojega dela. Založnik avtorjem dovoljuje, da končno objavljeno različico svojega članka uporabljajo za lastno arhiviranje na avtorjevi spletni strani in/ali arhiviranje v repozitoriju ustanove. V skladu z Budimpeško pobudo za omogočanje odprtega dostopa (BOAI) so članki z dnem objave v reviji Onkologija brezplačno dostopni tudi na njeni OJS-spletni strani (<https://revijaonkologija.si>) in spletni podstrani Onkološkega inštituta Ljubljana ([www.onko-i.si/onkologija](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 plagiat-torstvo, 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

# Instructions for authors for the preparation and submission of the manuscript

## 1 – THE EDITORIAL POLICY

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 into English.

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

### Ethical Standards

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

### Open access and copyright policy

*Onkologija* is an open-access journal, published under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0. The journal uses the Open Journal Systems software (OJS) for editorial work and open-access publishing support. The authors retain the copyright to their work without any restrictions whatsoever. The publisher allows the author to use the final published version of their article for self-archiving on the author's personal website and/or archiving in an institutional repository. In accordance with the Budapest Open Access Initiative (BOAI), the journal provides immediate open access to the full articles at the journal's OJS website (<https://revijaonkologija.si/>) and Institute of Oncology Ljubljana's website ([www.onko-i.si/onkologija/](http://www.onko-i.si/onkologija/)). The articles are permanently archived in the Digital Repository of Research Organizations of Slovenia (DIRROS) and the Digital Library of Slovenia (dLib.si), encouraging the free availability of research and promoting a greater global exchange of knowledge.

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

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

sources in their research are required to cite them properly.

### Payment of authors and publication charges

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

## 2 – INSTRUCTIONS FOR THE PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

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

### Specification of the manuscript typology

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

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

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

#### 1.01 Original scientific article

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

#### 1.02 Review article

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

#### 1.03 Short scientific article

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

#### 1.04 Professional article

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

## Title page

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

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

## Title

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

## Authorship

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

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

The authors have to meet the following authorship criteria:

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

## Abstract

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

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

## Keywords

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

## Citing sources

Any mention of findings by other authors must be referenced accordingly. References in the text should be listed in the order in which they appear. A reference is made at the end of a cited

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

The journal *Onkologija* follows the Vancouver referencing style.

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

Examples of literature referencing:

Example for a book:

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

Example for a book where the author is an organization:

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

Example for a chapter in a book:

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

Example for a journal article:

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract* 2001; 50: 589–94.

Example for a journal article with an unknown author:

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

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

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population-based study. *Br Med J* 2001; 322: 27–8.

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

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102(Suppl 2): 275–82.
- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(Suppl2): 89–97.

Example for a conference report article:

- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford, 2002: 76.

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

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

Example for electronic sources:

- EQUATOR Network. *Enhancing the Quality and Trans-*

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

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

Example for research data:

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. Pridobljeno 29.1.2020 s spletne strani: <https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/>. DOI:10.17898/ADP\_KAJEN06\_V1

## Tables

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

## Images, illustrations, and photographs

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

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

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

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

## Units of measure

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

## Acronyms and abbreviations

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

## 3 – SUBMISSION OF THE MANUSCRIPT

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

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

### 1. Title page that includes:

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

### 2. Text of the manuscript

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

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

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

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

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

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

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

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

The editors send the clean copy to a proofreader.

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



Emmanuel, 54  
Nigerija  
policist  
Crohnova bolezen

Peter, 42  
Slovenija  
električar  
rak

Bolniki morajo imeti  
dostop do zdravil,  
ki jih potrebujejo.

# podobna biološka zdravila brez meja

## SKRBIMO ZA VAS

Družba Mylan po celem svetu zdravnikom in bolnikom zagotavlja dostop do visokokakovostnih bioloških zdravil.

Slednjega zagotavljajo zavezanost h kontinuiranemu razvoju, kakovostnim raziskavam, nadzoru kakovosti in logistični odličnosti. To je naš svet.

Naš svet je svet, ki mu je mar za vas.





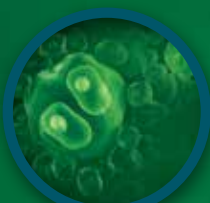
Nedrobnocelični pljučni rak<sup>1</sup>



Melanom<sup>1</sup>



Rak ledvičnih celic<sup>1</sup>



Hodgkinov limfom<sup>1</sup>



Urotelijski karcinom<sup>1</sup>



Ploščatocelični karcinom glave in vratu<sup>1</sup>

References: 1. Keytruda EU SmPC

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!**  
**Ime zdravila:** KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab.

**Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalnega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, 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 napredovalnega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 1\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) in zdravljenje z brentuksimabom vedotinom (BV) nista bila uspešna, in odraslih bolnikov, ki za presaditev niso primerni, zdravljenje z BV pa pri njih ni bilo uspešno; lokalno napredovalnega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalnega 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. 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 akstitinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalnega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC, urotelijskim rakom ali HNSCC: Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje izraženosti PD-L1 tumorja z validirano preiskavo, da izberemo bolnike z NSCLC ali predhodno nezdravljenim urotelijskim rakom. Bolnike s HNSCC je treba za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) izbrati na podlagi izraženosti PD-L1, potrjene z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek za kombinirano zdravljenje je 200 mg na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti 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. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je akstitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akstitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. 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 uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so 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 prekinit-

vami 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 ustrežno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati.

Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 5.884 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim rakom ali HNSCC s štirimi odmerki (2 mg/kg na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 7,3 mesece (v razponu od 1 dneva do 31 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (32 %), navzea (20 %) in diareja (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. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 1.067 bolnikih NSCLC ali HNSCC, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg ali 10 mg/kg na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (50 %), navzea (50 %), utrujenost (37 %), zaprtost (35 %), diareja (30 %), nevtropenija (30 %), zmanjšanje apetita (28 %) in bruhanje (25 %). Pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom je pri bolnikih z NSCLC pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje znašala 67 %, pri zdravljenju samo s kemoterapijo pa 66 %, pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom pri bolnikih s HNSCC 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akstitinibom so ocenili v klinični študiji pri 429 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne in 5 mg akstitiniba dvakrat na dan. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (54 %), hipertenzija (45 %), utrujenost (38 %), hipotirodizem (35 %), zmanjšan apetit (30 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisezestije (28 %), navzea (28 %), zvišanje vrednosti ALT (27 %), zvišanje vrednosti AST (26 %), disfonija (25 %), kašelj (21 %) in zaprtost (21 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je bila med kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom 76 % in pri zdravljenju s sunitinibom samim 71 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila

**Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



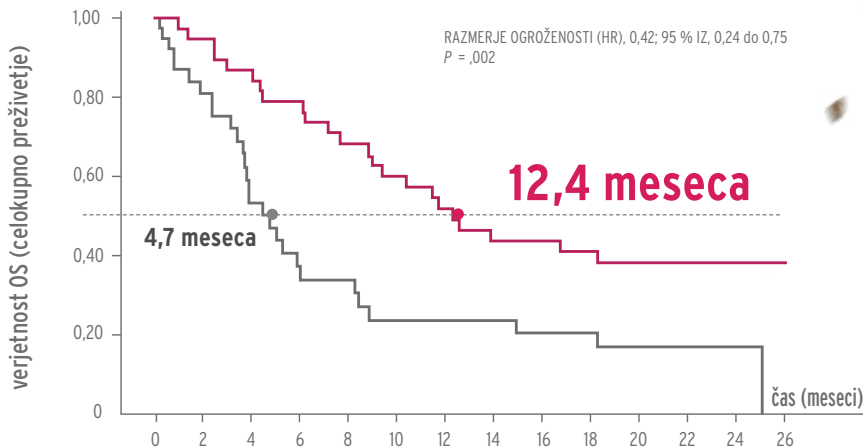
**Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,**  
 Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50  
 Pripravljeno v Sloveniji, September 2020; SI-KEY-00145 EXP: 09/2022

**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.**

## Zdravilo POLIVY v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom

### R/R DVCLB

za več kot 2x podaljša celokupno preživetje.<sup>1,2</sup>



Bolniki s tveganjem:

— POLIVY + BR (N=40)	40	38	36	34	33	30	30	27	25	24	22	21	19	17	16	16	15	15	13	12	9	9	5	3	2	1
— BR (N=40)	40	33	27	25	17	15	11	10	10	7	7	7	7	7	6	6	6	6	5	5	4	4	3	3	1	1

Zdravilo POLIVY (polatuzumab vedotin) je v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom (BR) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCLB), ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila in niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic.<sup>1</sup>

Zdravilo POLIVY še ni krito iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.

**Referenci:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila POLIVY. Dostopno (30.07.2020) na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/POLIVY-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/POLIVY-epar-product-information_sl.pdf). 2. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2020;38:155-165.

R/R - ponovitev bolezni ali neodzivnost na zdravljenje • DVCLB - difuzni velikocelični limfom B • BR - bendamustin, rituksimab • IZ - interval zaupanja • P - p vrednost

### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA POLIVY

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

**Ime zdravila:** Polivy 140 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje **Kakovostna in količinska sestava:** Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 140 mg polatuzumaba vedotina. Po rekonstituciji en mililiter vsebuje 20 mg polatuzumaba vedotina. Polatuzumab vedotin je konjugat protitelesa in zdravila, sestavljen iz antimitotičnega sredstva monometil-avristatina E (MMAE), kovalentno konjugiranega na monoklonsko protiteleso, ki je usmerjeno proti CD79b. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Polivy je v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCLB), ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila in niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila Polivy je 1,8 mg/kg v intravenski infuziji na 21 dni v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom v trajanju 6 ciklov. **Način uporabe:** Zdravilo Polivy je namenjeno intravenski uporabi. Začetni odmerek zdravila Polivy je treba dati v 90-minutni intravenski infuziji. Bolnike je treba med infundiranjem in vsaj še 90 minut po končani infuziji začasnega odmerka nadzorovati glede reakcij, povezanih z infundiranjem in preobčutljivostnih reakcij. Če je bolnik prejšnje infundiranje dobro prenesel, je mogoče nadaljnje odmerke zdravila Polivy dati v 30-minutni infuziji, bolnika pa je treba nadzirati med infundiranjem in vsaj še 30 minut po končani infuziji. Zdravilo Polivy je treba rekonstituirati in razredčiti z upoštevanjem aseptičnega postopka in pod nadzorom zdravstvenega delavca. Treba ga je aplicirati v intravenski infuzijski liniji, opremljeni s sterilnim nepirogenim filtrom, ki malo veže beljakovine in s katero. Zdravilo Polivy se ne sme aplicirati kot hiter intravenski odmerak ali bolus. **Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila:** Zdravilo Polivy vsebuje citotoksično komponento, ki je kovalentno vezana na monoklonsko protiteleso. Upoštevajte ustrezen postopek za ravnanje in odstranjevanje. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Sledljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Mielosupresija:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so poročali o resni in hudi neutropeniji in febrilni neutropeniji že v prvem ciklu zdravljenja. Treba je pretehtati profilaktično uporabo granulocitnega ravnega dejavnika (G-CSF), saj je bila potrebna med kliničnim razvojem zdravila. Med uporabo zdravila Polivy se lahko pojavi tudi trombocitopenija ali anemija 3. ali 4. stopnje. Pred vsakim odmerkom zdravila Polivy je treba kontrolirati celotno krvno sliko. Pri bolnikih z neutropenijo oziroma trombocitopenijo 3. ali 4. stopnje je treba pretehtati opravljanje pogostejših laboratorijskih kontrol in/ali odložitvev ali ukinitvev uporabe zdravila Polivy. **Periferna nevropatija:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so poročali o periferni nevropatiji že v prvem ciklu zdravljenja; tveganje se povečuje z zaporednimi odmerki. Bolnikom z že obstoječo periferno nevropatijo je treba med zdravljenjem skrbno nadzorovati glede simptomov periferne nevropatije. Bolnikom, pri katerih se pojavi novonastala periferna nevropatija ali se poslabša obstoječa periferna nevropatija, bo morda treba odmerek zdravila Polivy odložiti, zmanjšati ali uporabo zdravila Polivy ukiniti. **Okužbe:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so poročali o resnih, življenje ogrožajočih ali smrtnih okužbah, vključno z oportunističnimi okužbami. Poročali so tudi o ponovni aktivaciji latentnih okužb. Bolnike je treba med zdravljenjem skrbno nadzorovati glede znakov bakterijskih, glivnih ali virusnih okužb; če se pojavijo znaki in simptomi okužbe, mora bolnik poiskati zdravniško pomoč. Razmisliiti je treba o profilaksi z zdravili proti okužbam v celotnem obdobju zdravljenja z zdravilom Polivy. Zdravilo Polivy se ob prisotnosti aktivne hude okužbe ne sme aplicirati. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo resne okužbe, je treba ukiniti zdravilo Polivy in sočasno kemoterapijo. **Imunizacija:** Sočasno z zdravljenjem se bolnikom ne sme dajati živih in živih oslavljenih cepiv. **Progressivna multifokalna levkoencefalopatija (PML):** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy so poročali o pojavu PML. Bolnike je treba skrbno nadzorovati glede novonastalih nevroloških, kognitivnih ali vedenjskih sprememb, ki nakazujejo na PML, oziroma glede poslabšanja takšnih sprememb. V primeru suma na PML je treba uporabo zdravila Polivy in morebitne sočasne kemoterapije odložiti, v primeru potrjene diagnoze pa ukiniti. **Sindrom razpada tumorja:** Bolniki z velikim tumorskim bremenom in hitro proliferirajočimi tumorji imajo lahko večje tveganje za sindrom razpada tumorja. Pred zdravljenjem z zdravilom Polivy je treba uporabiti ustrezne profilaktične ukrepe v skladu z lokalnimi smernicami. Bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Polivy skrbno spremljati glede pojava sindroma razpada tumorja. **Reakcije, povezane z infundiranjem:** Zdravilo Polivy lahko povzroči reakcije, povezane z infundiranjem, vključno s hudimi primeri. Zaprte reakcije, povezane z infundiranjem, so se pojavile tudi 24 ur po prejetju zdravila Polivy. Pred zdravljenjem z zdravilom Polivy je treba aplicirati antihistaminik in antipiretik in skrbno spremljati bolnikovo ves čas infundiranja. Če se pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, infundiranje prekinite in ustrezno ravnajte oziroma zdravite. **Embrijo-fetalna toksičnost:** Glede na mehanizem delovanja in rezultate predkliničnih študij lahko pri nosečnicah uporabljenega zdravila Polivy škoduje plodu. Nosečnicam je treba svetovati glede tveganja za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Polivy in še vsaj 9 mesecev po zadnjem odmerku. Moškim, ki imajo partnerke v rodni dobi, je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Polivy in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku. **Plodnost:** Za moške, ki se bodo zdravili z zdravilom Polivy, je priporočljivo pred zdravljenjem shraniti seme. **Starejši bolniki:** Bolniki, stari 65 let ali več, so imeli številno večjo incidenco resnih neželenih učinkov kot bolniki, mlajši od 65 let. **Klinične študije z zdravilom Polivy niso vključevale zadostnega števila bolnikov, starih 65 let ali več, da bi lahko določili, ali se odzovejo drugače od mlajših bolnikov.** **Hepatotoksičnost:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy, so se pojavili resni primeri hepatotoksičnosti. Predhodna bolezen jeter, izhodiščno zvišani jetrni encimi in uporaba sočasnih zdravil lahko tveganje povečajo. Kontrolirati je treba raven jetrnih encimov in bilirubina. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Napogosteje zabeleženi neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Polivy v kombinaciji z BR, so bili anemija, trombocitopenija, neutropenija, utrujenost, driska, navzea in zvišana telesna temperatura. O resnih neželenih učinkih so poročali pri 27 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Polivy in BR; vključevali so febrilno neutropenijo, zvišano telesno temperaturo in pljučnico. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za zdravilo 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@jzmp.si, spletna stran: www.jzmp.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: 1.0/20. **Informacija pripravljena:** julij 2020

# AKTIVIRA IMUNSKI SISTEM. PREPOZNA. REAGIRA.

**IMFINZI™**  
durvalumab  
50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje



## 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. Imfinzi 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

**SESTAVA:** 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg durvalumaba. Ena viala z 2,4 ml koncentrata vsebuje 120 mg durvalumaba. Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 600 mg durvalumaba.

**INDIKACIJE:** Zdravilo Imfinzi je kot samostojno zdravilno sredstvo za zdravljenje lokalno napredovalnega, neoperativnega, neopreteralnega, nediferenciranega raka pljuč (NSCLC - "non small cell lung cancer") pri odraslih, ki imajo krmilje z  $\geq 1\%$  izraženoš PD-L1 na tumorskih celicah in pri katerih bolezen ni napredovala po kemoterapiji na osnovi pljučine.

**OMEJITELJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravilo mora uvajati in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje na področju zdravljenja raka. Bolnike z lokalno napredovalnim neopreteralnim rakom pljuč je treba za zdravljenje izbrati na podlagi izraženoš PD-L1, ugotovljene z imunohistokemijsko metodo. Omejitelje: Priporočeni odmerek zdravila Imfinzi je 10 mg/kg v intravenski infuziji v 90 minutah vsaka 2 tedna do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti oziroma največ 12 mesecev. Pri klinično stabilnih bolnikih z zadostnim značilnim napredovanjem bolezni je priporočeno z zdravljenjem nadaljevati, dokler napredovanja bolezni ni opaziti. Povečevanje ali vztrajanje simptomov je priporočljivo. Glede na individualne varnost in prenašanje uporabe zdravila.

V primeru domnevnih imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba opraviti ustrezno ovrednotenje za potrditev etiologije zbiroma izločujoče druge etiologije. Če se stanje ne izboljša ali se poslabša, priče v polni povečanje odmerka kortikosteroidov in/ali dodatna uporaba stabilnih imunskih presiliv. Po izločitvi na 1. stopnjo je treba začeti s postopnim zmanjševanjem kortikosteroidov in ga prekinjati v obdobju vsaj 1 meseca. Po odločitvi uporabe je mogoče zdravilo Imfinzi znova začeti uporabljati v času 12 tednov, če se neželeni učinki izboljšajo na 1. stopnjo in je odmerka kortikosteroidov zmanjšanih na  $\leq 10$  mg prednizona ali ekvivalenta na dan. Če se imunsko pogojen neželeni učinki 3. ali 4. stopnje (močno tržavni ali življenjsko nevarni) ponovijo, je treba zdravilo Imfinzi takojčno ustaviti.

Pri neimunsko pogojenih neželenih učinkih velja v primeru 2. ali 3. stopnje izraženoš razrešiti o odločitvi uporabe zdravila Imfinzi do izločitve neželenih učinkov na 1. stopnjo ali na izhodno raven. Z uporabo zdravila Imfinzi je treba prenehati v primeru neželenih učinkov 4. stopnje (razen v primeru laboratorijskih nepravilnosti 4. stopnje, pri katerih naj, odločev o prekinitvi uporabe zdravila temelji na spremembi kliničnih značilnosti zbiroma simptomov in na klinični presoji zdravilca). Zdravilo Imfinzi je namenjeno za intravensko uporabo. Dan je za tečaj kot raztopino za intravensko infundiranje v obdobju 90 minut.

**KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino (durvalumab) ali kateri koli pomožni snov.

**OPAZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Za upoštevanje slediljivosti bolnikih zdravil je treba jasno zabeležiti zdravilo ime in številko serije uporabljenega zdravila. Imunsko pogojen premonitis: Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi, sta se pojavila imunsko pogojen premonitis ali bakterijska bolezen pljuč, opredeljena kot poteka po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasnih druge etiologije. Pri bolnikih, zdravljenih z radioterapijo pljuč, je pogost radiacijski premonitis in klinična slika premonitisa in radiacijskega premonitisa je zelo podobna. V študiji PACIFIC sta se pri bolnikih, ki so opravili zdravljenje z najmanj 2 obdobji socialne kemoterapije od 3 do 42 dni pred vključitvijo v študijo, pojavili v skupini z zdravilom Imfinzi in pri 50 (24,9 %) bolnikih v skupini s placebom, vključno s 2. stopnjo (3,4 % in 3,0 %) in 3. stopnjo (1,1 % in 1,7 %). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov premonitisa ali radiacijskega premonitisa. Imunsko pogojen hipofit: Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi, se je pojavila imunsko pogojen hipofit, opredeljen kot poteka po sistemskih kortikosteroidih in brez jasnih druge etiologije. Imunsko pogojen hipofit: Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi, sta se pojavila imunsko pogojen hipofit in hipofitizem (ključno z hipofitizemom in/ali s hipofitizemom). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hipofita pred zdravljenjem in redno med zdravljenjem ter tudi v petletno leto na klinično osredoto. Imunsko pogojen hipofitizem in hipofitizem (ključno s hipofitizemom) je treba obravnavati, ki vključuje: pri priporočeno v postavljeni pravih značilnosti zdravila. Adrenalska insuficienca: Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi, se je pojavila imunsko pogojen adrenaletna insuficienca. Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov adrenaletne insuficienca. Simptomski bolniki tipa 1: Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi, se je pojavila imunsko pogojen adrenaletna insuficienca tipa 1. Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov adrenaletne insuficienca tipa 1. Hipofitizem/hipofitizem: Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi, sta se pojavila imunsko pogojen hipofitizem ali hipofitizem. Imunsko pogojen hipofitizem: Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi, se je pojavila imunsko pogojen hipofitizem, opredeljen kot poteka po sistemskih kortikosteroidih in brez jasnih druge etiologije. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom PD-1, so poročali o pojavljanju živčnih žilnih sindroma ali toksične epidermalne nekroze. Drugi imunsko pogojen neželeni učinki: Glede na izmenično delovanje zdravila Imfinzi se lahko pojavijo še drugi potencialni imunsko pogojen učinki. Najbolj izraziti neželeni učinki so bili zabeleženi v kliničnih preskušanjih in v 1880 pri majhni količini 1 % bolnikih, ki so prejeli samostojno zdravljenje z zdravilom Imfinzi: mialgija, močvirje, polimiozitis. V programih kliničnih študij so pri bolnikih poročali o prenehanju premonitisa. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov in ukrepati, kot je priporočeno za imunsko pogojne neželeni učinki. Z infundiranjem povezane reakcije: Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi, so bile opazovane reakcije EOCG z 2. aktivno ali prehodno dolumentirano avtomatsko boleznijo v 2 letih pred začetkom študije; avtomatsko imunsko pomembnost; avtomatsko hudi imunsko pogojen neželeni učinki; boleznir, ki so prejeli živo ostoženo cepivo v 30 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imfinzi ali v 30 dneh po začetku. Govoritelni področji in, je treba durvalumab v teh skupinah bolnikov uporabljati previdno ter po sklopih individualnega preletanja; mučnih korist in tveganj za posameznega bolnika.

**MESESEBNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Resni kliničnih odmerkov stabilnih kortikosteroidov  $\geq 10$  mg na dan prednizona ali ekvivalenta pred uvedbo durvalumaba in priporočljivo uporabljati sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresiv, kar lahko vpliva na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost durvalumaba. Vendar pa je mogoče kortikosteroidi ali druge imunosupresive uporabiti po začetku zdravljenja z durvalumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Z durvalumabom med uvedbo formalnih farmakokinetičnih (PK) študij medsebojno delovanje zdravil. Primarni cilj oddarjanja durvalumaba sta katabolizem beljakovin preko nekatabolizirajočega sistema odnosa terčno poravnano odnazarjanje. Zato ni pričakovani preprečnih medsebojnih delovanj med zdravili.

**PLAČNOST, NOBEČNOST IN DOJENJE:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z durvalumabom in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku durvalumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Podatkov o uporabi durvalumaba pri nosečnicah ni. Če se na meden čas delovanja durvalumaba lahko vpliva na vzdrževanje nosečnosti v atogenem modelu nosečnosti pri mačkah je bilo upoštevano, da moteno signaliziranje PD-L1 povzroča izgubo otroka. Pri nosečnicah uporabljen durvalumab lahko škoduje plodu in ga ne priporočamo uporabljati med nosečnostjo in pri bolnikih v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku.

Ni znano, ali se durvalumab pri človeku očisti v materinem mleku. Pri človeku protitelesa lahko prehajajo v materino mleko, a možnost absorpcije in škode za novorojenčka ni znana. Tudi materno tveganje za dojenje otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali naj bolnika preneha z dojenjem ali naj prekine dojenje z durvalumabom zbiroma zbiroma na začne zdravljenje z njim, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Podatkov o materni izločitvi durvalumaba na plodnost pri človeku ali živalih ni.

**NEŽELENI UČINKI:** Varnost zdravila Imfinzi (10 mg/kg) so ovrednotili v študiji PACIFIC (n = 476) pri bolnikih z lokalno napredovalnim neopreteralnim NSCLC. Ki so opravili zdravljenje z najmanj 2 obdobji socialne kemoterapije od 3 do 42 dni pred vključitvijo v študijo. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki kašelj (40,2 % v primerjavi z 30,3 % pri uporabi placeba), okužbe zgornjih dihal (26,1 % v primerjavi z 21,7 % pri uporabi placeba) in okužbe spodnjih dihal (21,7 % v primerjavi z 12,0 % pri uporabi placeba). Najpogostejši neželeni učinki 3. - 4. stopnje je bila pljučnica (8,5 % v primerjavi z 5,8 % po uporabi placeba). Pogostost vseh neželenih učinkov 3. in 4. stopnje je bila 12,8 % v skupini z zdravilom Imfinzi v primerjavi z 9,8 % v skupini s placebom. Zelo pogosti neželeni učinki: sušne zgornje dihalne poti, pljučnica, hipofitizem, kašelj/produktivni kašelj, premonitis, driska, bolečine v trebuhu, izpuščaji, srbenje, znižana telesna temperatura. Pogosti neželeni učinki: potne okužbe in okužbe ušnih mešičkov, otrava kandidoza, gripa, nosečnost, driska, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, bolečine v vratu, glavoboli, nespečnost, bolečine v rokah, bolečine v nogah, bolečine v hrbtu, sturgije, periferne edeme, z infundiranjem povezane reakcije. Ostali neželeni učinki: avtomatsko boleznijo, avtomatsko hudi imunsko pogojen neželeni učinki, boleznir, ki so prejeli živo ostoženo cepivo v 30 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imfinzi ali v 30 dneh po začetku. Govoritelni področji in, je treba durvalumab v teh skupinah bolnikov uporabljati previdno ter po sklopih individualnega preletanja; mučnih korist in tveganj za posameznega bolnika.

**VRSTA IN VSEBINA OZNAČENJE:** 2,4 ml koncentrat v stekleni viali z 2,4 ml ekvivalentom zamrznjenim in bilo shranjeno v zamrznjenem stanju. Viala vsebuje 120 mg durvalumaba. Pakiranje vsebuje 1 vialo.

**10 ml koncentrat v stekleni viali z 10 ml ekvivalentom zamrznjenim in bilo shranjeno v zamrznjenem stanju. Viala vsebuje 600 mg durvalumaba. Pakiranje vsebuje 1 vialo.**

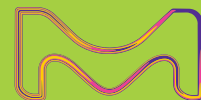
**NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** samo ročno. **DATUM REVIZIJE BESSEDLA:** september 2018 (SI-027) **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, S-161 85, Soderstjerne, Švedska

Pred prodajanjem, prebravo, preberite celoten poglavje značilnosti zdravila.

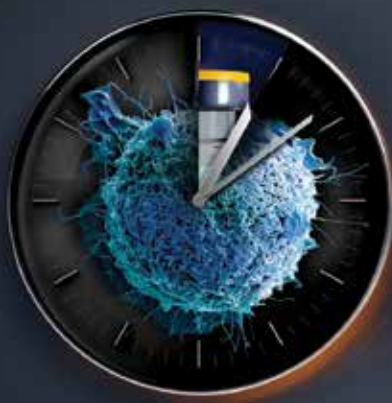
Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Poshulica v Sloveniji, Verneškova 55, Ljubljana.

Samo za strokovno javnost. Informacija pripravljena: september 2019.

AstraZeneca



Pravi čas



Izbrani bolnik



Najboljši odziv



Naše poslanstvo se nadaljuje

**ERBITUX**  
CETUXIMAB

**MERCK**

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

**Sestava:** En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG protitelo.

**Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m<sup>2</sup> telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m<sup>2</sup>. **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitvev terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotskičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravni jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2019.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.  
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

Cilja na 2 procesa nastanka CINV\* v 1 odmerku  
Zagotavlja učinkovito 5-dnevno preprečevanje CINV<sup>1-5</sup>

# En odmerek Dvojno delovanje 5-dnevno preprečevanje<sup>1-5</sup>

**Akynzeo**<sup>®</sup>  
netupitant/palonosetron

**MOČ SINERGIJE<sup>4,6</sup>**

\* CINV: Chemotherapy-induced nausea and vomiting  
[Slabost in bruhanje povzročena s kemoterapijo]

1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1328-33.
2. Hesketh et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-46.
3. Gralla RJ et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1333-39.
4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:26-37.
5. Akynzeo SmPC, januar 2020
6. Stathis M et al. Eur J Pharmacol. 2012 Aug 15; 689(1-3):25-30

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule (netupitant/palonosetron)

**TERAPEVTSKE INDIKACIJE** Pri odraslih za preprečevanje akutne in zakasnjene navzee in bruhanja, povezanih z zelo emetogeno kemoterapijo na osnovi cisplatina za zdravljenje raka ter z zmerno emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE** Eno 300 mg/0,5 mg kapsulo je treba dati približno eno uro pred začetkom vsakega cikla kemoterapije. Trdo kapsulo je treba pogoltniti celo. Kapsulo je mogoče vzeti s hrano ali brez nje. Priporočeni peroralni odmerek deksametazona je treba ob sočasni uporabi z Akynzeom zmanjšati za približno 50 %. Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Pri uporabi tega zdravila pri bolnikih, starejših od 75 let, je potrebna previdnost zaradi dolgega razpolovnega časa učinkovin in omejenih izkušenj s to populacijo. Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic predvidoma ni potrebna. Potrebno se je izogibati uporabi Akynzea pri bolnikih s končnim stadijem boleznih ledvic, ki potrebujejo hemodializo. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnje 5–8 po lestvici Child-Pugh) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja  $\geq 9$  po lestvici Child-Pugh) je treba Akynzeo uporabljati previdno. Varnost in učinkovitost Akynzea pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, nosečnost. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Palonosetron lahko podaljša čas prehoda skozi debelo črevo, zato je treba bolnike z anamnezo zaprtja ali znaki subakutne zapore črevesja po dajanju zdravila spremljati. Pri uporabi antagonistov receptorjev 5-HT<sub>3</sub> samih ali v kombinaciji z drugimi serotonergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)) so poročali o serotoninskem sindromu. Priporočamo ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih kot pri serotoninskem sindromu. Akynzeo vsebuje antagonist receptorjev 5-HT<sub>3</sub>, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali pri bolnikih, ki so razvili podaljšan interval QT, oziroma je verjetno, da ga bodo. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost, saj je za te bolnike na voljo malo podatkov. To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno peroralno prejemajo učinkovine, ki se primarno presnavljajo prek CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko območje. Netupitant je zmeren zaviralec CYP3A4 in lahko poveča izpostavljenost kemoterapevtskim zdravilom, ki so substrati za CYP3A4, npr. docetakselu. Zaradi tega je treba bolnike spremljati glede povečane toksičnosti kemoterapevtskih zdravil, ki so substrati za CYP3A4, vključno z irinotekanom. Poleg tega lahko netupitant vpliva tudi na učinkovitost kemoterapevtskih zdravil, pri katerih je potrebna aktivacija prek presnove s CYP3A4. To zdravilo vsebuje 7 mg sorbitola in 20 mg saharoze na eno kapsulo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Poleg tega lahko vsebuje tudi sledi lecitina, pridobljenega iz soje. Zaradi tega je treba bolnike z znano preobčutljivostjo na arašide ali sojo skrbno spremljati glede znakov alergijske reakcije. Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče ali zanositi med zdravljenjem z Akynzeom. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti pri vseh ženskah, ki še niso imele menopavze. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en mesec po njem. Akynzeo je kontrain-

diciran med nosečnostjo. Med zdravljenjem s tem zdravilom in do 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **INTERAKCIJE** Ob sočasni uporabi Akynzea z drugim zaviralcem CYP3A4 lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij netupitanta. Pri sočasni uporabi tega zdravila in zdravil, ki spodbujajo delovanje CYP3A4, lahko pride do znižanja plazemskih koncentracij netupitanta, kar lahko privede do zmanjšane učinkovitosti. Akynzeo lahko zviša plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo prek CYP3A4. Ob sočasnem dajanju deksametazona z Akynzeom je treba peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 %. Ob sočasnem dajanju z Akynzeom se je izpostavljenost docetakselu in etopozidu povečala za 37 % oziroma 21 %. Pri ciklofosfamidu po sočasnem dajanju netupitanta niso opazili konsistentnih učinkov. Pri eritromicinu, midazolamu ali drugih benzodiazepinih, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (alprazolam, triazolam), je treba ob sočasnem dajanju Akynzea upoštevati možne učinke njihovih zvišanih plazemskih koncentracij. Pri sočasnem dajanju Akynzea z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) je potrebna previdnost, sočasnemu dajanju z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. rifampicin) pa se je treba izogibati. Priporočamo previdnost pri uporabi netupitanta v kombinaciji s peroralnim substratom encima UGT2B7 (npr. zidovudin, valprojska kislina, morfin), ker *in vitro* podatki kažejo, da netupitant zavira UGT2B7. Priporočamo previdnost pri kombiniranju netupitanta z digoksinom ali drugimi substrati P-gp, kot sta dabigatran ali holicin, ker podatki *in vitro* kažejo, da je netupitant zaviralec P-gp. **NEZELENI UČINKI** Za popolno informacijo o neželenih učinkih, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Akynzeo. *Pogosti* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): glavobol, zaprtje, utrujenost. *Občasni* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): nevropenija, levkocitoza, zmanjšan apetit, nespečnost, omotica, vrtoglavica, atrioventrikularni blok prve stopnje, kardiomiopatija, motnja prevajanja, tahikardija, hipertenzija, kolcanje, napihnjen trebuh, bolečina v trebuhu, driska, dispneja, napenjanje, navzea, alopecija, urtikarija, astenija, zvišane jetrne transaminaze, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi, podaljšanje QT v elektrokardiogramu. *Redki* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): cistitis, levkopenija, limfocitoza, hipokaliemija, akutna psihoza, sprememba razpoloženja, motnja spanja, hipestezijska, somnolenca, konjunktivitis, zamegljen vid, tinitus, aritmija, atrioventrikularni blok druge stopnje, levokračni blok, desnokračni blok, popuščenje mitralne zaklopke, miokardna ishemija, ventrikularne ekstrasistole, napadi rdečice, hipotenzija, suha usta, disfagija, kolcanje, hemeroidi, obložen jezik, bruhanje, eritem, pruritus, izpuščaj, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, občutek vročine, nekardialna bolečina v prsnem košu, nenormalen okus zdravila, zvišan bilirubin v krvi, zvišana kreatin fosfokinaza MB v krvi, zvišana sečnina v krvi, depresija segmenta ST v elektrokardiogramu, nenormalen segment ST-T v elektrokardiogramu, zvičan mioglobin v krvi, zvišano število nevtrofilcev, zvišan troponin. **Vrsta ovojnine in vsebina:** Škatla z eno kapsulo v pretisnem oмотu iz aluminija.

**Režim izdaje:** Rp **Imetnik dovoljenja za promet:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd, Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irsko  
AKY-012020

**Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!**

Akynzeo<sup>®</sup> se distribuira pod licenco  
Helsinn Healthcare SA, Švica.

**HELSINN**  
Building quality cancer care together

**PharmaSwiss**  
Choose More Life

Samo za strokovno javnost!  
AKY0920-02, September 2020

PharmaSwiss d.o.o., Brodišče 32, 1236 Trzin  
telefon: +386 1 236 47 00, faks: +386 1 236 47 05

## Prva terapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (PCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje.<sup>1,2</sup>

Zaviralec PD-1:  
spodbuja bolnikov imunski protitumorski  
odziv za izboljšanje rezultatov zdravljenja<sup>3</sup>

PD-1, receptor programirane celične smrti 1



Pred predpisovanjem prosimo preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

### 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 domnevem neželenem učinku zdravila.

**Ime zdravila:** LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje. **Sestava:** En mililiter koncentrata vsebuje 50 mg cemiplimaba. Ena viala vsebuje 350 mg cemiplimaba v 7 ml raztopine. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (mPCKK ali lnPCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, izkušen na področju zdravljenja raka. **Priporočeni odmerek:** Priporočeni odmerek cemiplimaba je 350 mg na 3 tedne v 30-minutni intravenski infuziji. Zdravljenje se sme nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Prilagoditve odmerka:** Zmanjšanja odmerka niso priporočena. Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna odložitve odmerka ali prenehanje uporabe. Za priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Posebne populacije:** **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila LIBTAYO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. **Starejše osebe, okvara ledvic, okvara jeter:** odmerka ni treba prilagoditi. **Način uporabe:** Zdravilo LIBTAYO je namenjeno intravenski uporabi. Daje se v intravenski infuziji v obdobju 30 minut po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni, nepirogen filter (v sami liniji ali kot dodatek), ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 5 mikronov). Po isti infuzijski liniji se ne sme istočasno dajati drugih zdravil. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sledljivost:** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba čitljivo zabeležiti ime in serijsko številko uporabljenega zdravila. **Imunsko pogojeni neželeni učinki:** Med uporabo cemiplimaba so opažali hude imunsko pogojene neželene učinke, tudi s smrtnim izidom. Pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom ali drugimi zaviralci PD-1/PD-L1, se lahko sočasno pojavijo imunski neželeni učinki, ki vplivajo na več telesnih sistemov, na primer miozitis in miokarditis ali miastenija gravis. Za obvladanje imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba prilagoditi odmerek cemiplimaba, nadomestno hormonsko zdravljenje (če je klinično indicirano) in kortikosteroide. Odvisno od izrazitosti neželenega učinka je treba uporabo cemiplimaba začasno prekiniti ali za stalno prenehati. **Imunsko pogojeni pnevmonitis:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni pnevmonitis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije, vključno s primeri s smrtnim izidom. **Imunsko pogojeni kolitis:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeno drisko ali kolitis, opredeljena s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije. **Imunsko pogojeni hepatitis:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni hepatitis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije, vključno s primeri s smrtnim izidom. **Imunsko pogojene endokrinopatije:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojene endokrinopatije, opredeljene kot med zdravljenjem nastale endokrinopatije brez jasne alternativne etiologije. **Ščitnične motnje (hipotiroidizem/hipertiroidizem):** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojene ščitnične motnje. **Hipofizitis:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni hipofizitis. **Nadledvična insuficienca:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali nadledvično insuficienca. **Sladkorna bolezen tipa 1:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeno sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo. **Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo:** Med zdravljenjem s cemiplimabom so poročali o imunsko pogojenih neželenih učinkih na kožo, opredeljenih s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije; med njimi so bili hudi neželeni učinki na kožo, na primer Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), in druge kožne reakcije, na primer izpuščaj, multififormni eritem in pemfigoid. **Imunsko pogojeni nefritis:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni nefritis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije. **Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki:** Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali še druge življenjsko nevarne in smrtne imunsko pogojene neželene učinke, med njimi paraneoplastični encefalomieliitis, meningitis in miozitis. Zdravljenje s cemiplimabom lahko pri prejemnikih presadkov parenhimskih organov poveča tveganje za zavrnitev. V obdobju po prihodu na trg so pri bolnikih, ki so prejeli druge zaviralce PD-1/PD-L1 obnemem z alogensko presaditvijo hematopoetskih matičnih celic, poročali o primerih boleznih presadka proti gostitelju. **Z infundiranjem povezane reakcije:** Cemiplimab lahko povzroči resne ali življenjsko nevarne z infundiranjem povezane reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo cemiplimaba se je treba izogibati – razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov ( $\leq 10$  mg/dan prednizolona ali enakovredno) – ker lahko motijo farmakodinamično aktivnost in učinkovitost cemiplimaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po začetku zdravljenja s cemiplimabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku cemiplimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Cemiplimab ni priporočljiv med nosečnostjo in za ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če klinična korist odtehta možno tveganje. Če se ženska odloči za zdravljenje s cemiplimabom, ji je treba svetovati, da med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku ne sme dojit. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Po zdravljenju s cemiplimabom so poročali o utrujenosti. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: driska, izpuščaj, pruritus, utrujenost. **Pogosti:** z infundiranjem povezane reakcije, hipotiroidizem, hipertiroidizem, dispneja, stomatitis, hepatitis, artralgija, mišično-skeletna bolečina, artritis, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi. **Občasni:** sjogrenov sindrom, imunsko pogojena trombocitopenična purpura, sladkorna bolezen tipa 1, nadledvična insuficienca, hipofizitis, tiroiditis, praneoplastični encefalomieliitis, kronična vnetna demielinizirajoča potiradikulonevropatija, encefalitis, meningitis, Guillain-Barréjev sindrom, vnetje osrednjega živčevja, periferna nevropatija, miastenija gravis, keratitis, miokarditis, perikarditis, šibkost mišic, revmatska polimialgija, nefritis. **Preveliko odmerjanje:** V primeru prevelikega odmerjanja naj se bolnike natančno kontrolira glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje. **Način in režim izdaje zdravila:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), Europa House, Harcourt Centre, Harcourt Street, Dublin 2, Irska. **Datum zadnje revizije besedila:** 07 2020

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

REGENERON | SANOFI GENZYME 

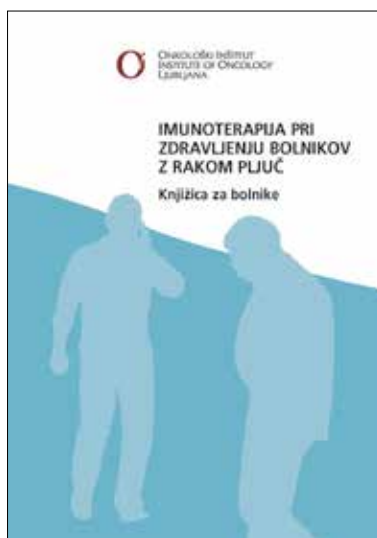
Sanofi and Regeneron are collaborating in the global development and commercialization for LIBTAYO (cemiplimab).

© 2019 sanofi-aventis Slovenija LLC and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. MAT-SI-2000079-3-0.10/2020

1. Libtayo (cemiplimab) Povzetek glavnih značilnosti zdravila, www.ema.europa.com, datum zadnjega podaljšanja 31.07.2020

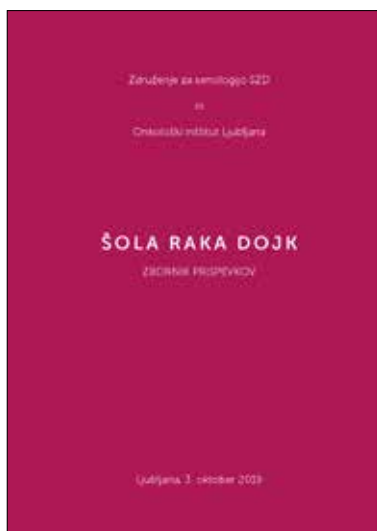
2. www.nice.org.uk, technology appraisal guidance TA592, dostop 07.08.2019. 3. www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/pd-1, dostop 07.08.2019

# 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)



## PUBLIKACIJE S STROKOVNIH DOGODKOV ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA

[www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi](http://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi)



## 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)



ESMO-MCBS<sup>4</sup>

5\*  
točk

## EDINI ZAVIRALEC CDK4/6, KI DOKAZANO PODALJŠA ŽIVLJENJE

v različnih kombinacijah (zaviralec aromataze ali fulvestrant) in redih zdravljenja.<sup>1-3</sup>

**RAZVRŠČENO** ✓ Za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega HR+ HER2- raka dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom, kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje.

**MONALEESA-3** je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja pomenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg fulvestranta prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo v prvi ali drugi liniji zdravljenja. V študijo je bilo vključenih 726 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 484 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 28% (razmerje ogroženosti = 0,724; 95% IZ [0,568; 0,924]). Najdaljši PFS (33,6 meseca), je bil dosežen v skupini bolnic, ki so prejemale kombinacijo zdravila Kisqali in fulvestranta v prvi liniji zdravljenja.<sup>1,3</sup>

**MONALEESA-7** je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja premenopavznih in perimenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg odločnega zdravljenja prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo. V raziskavo je bilo vključenih 672 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 335 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 28% (razmerje ogroženosti = 0,712; 95% IZ [0,535; 0,948]).<sup>2,3</sup>

\*Zdravilo KISQALI je po ESMO-MCBS lestvici za študijo MONALEESA-7 prejelo največje možno število točk (5 točk).<sup>4</sup>

OS, Overall Survival: Celokupno preživetje

ESMO-MCBS, European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale: ESMO lestvica obsega klinične koristi

**Reference:** 1. Slamon DJ, Neven P, Chia S, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:514-524. 2. Im SA, Lu YS, Bardia A, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 381:307-16. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Julij 2020. 4. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E. 5th ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5), Annals of Oncology 2020; v tisku, dostopno na <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420424603?via=ihI>, dostopno 5.10.2020

### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI<sup>®</sup>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

**Ime zdravila:** Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibjev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki je hormonsko odvisen (HR pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 negativen), in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina (LHRH-uteinizing hormone releasing hormone). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerek je 600 mg (tri 200-miligramske tablete) ribocikliba 1x/dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni ciklus traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Kisqali je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg letrozola ali drugim zaviralcem aromataze ali s 500 mg fulvestranta. Zaviralec aromataze je treba jemati peroralno 1x/dan neprekinjeno vseh 28 dni ciklusa. Fulvestrant je treba odmerjati intramuskularno 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze oz. fulvestrant. Ženske pred menopavzo ali v perimenopavzi morajo prejemati tudi katerega od agonistov gonadolibarina v skladu z lokalno klinično prakso. Kisqali je treba jemati peroralno 1x/dan skupaj s hrano ali brez nje. Bolniki naj vzamejo odmerek zdravila vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih pred zaužitjem ne sme žvečiti, drobiti ali lomiti. Tableti, ki so razlomljene, zdrobljene ali kako drugače pokvane, se ne sme zaužiti. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha ali pozabi vzeti odmerka, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerki mora vzeti ob običajnem času. **Prilaganje odmerkov:** Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih dogodkov zdravila lahko vključuje prekinitve jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitve zdravila Kisqali. Ob prvem zmanjšanju odmerka zmanjšamo na 400 mg/dan (dve 200-miligramske tablete), ob drugem zmanjšanju pa na 200 mg/dan (ena 200-miligramska tableta). Če bi bilo treba odmerek zmanjšati na manj kot 200 mg/dan, je treba zdravljenje ukiniti. Za priporočila glede prekinitve jemanja zdravila, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih dogodkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za prilaganje odmerkov in druge pomembne podatke v primeru toksičnega delovanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sodajšnji uporabljeni zaviralec aromataze, fulvestrant oz. agonist gonadolibarina. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočeno začetni odmerek 400 mg, potrebna je previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnega delovanja. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočeno začetni odmerek zdravila Kisqali 400 mg 1x/dan. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. **Starostniki:** Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilaganje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, araside, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen:** Učinkovitost in varnost ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. **Nevtropenija in hepatobilarna toksičnost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jernih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklusi vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusi na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Če pride do nenormalnih vrednosti jernih testov stopnje  $\geq 2$ , so priporočene pogostejše meritve jernih testov. Za bolnike z zvišenimi vrednostmi AST/ALT stopnje  $\geq 3$  ob izhodišču priporočila za odmerjanje niso dognana. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajnim intervalom QTc manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in na začetku drugega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. V primeru, da v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTc, je priporočeno pogostejše snemanje EKG. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršnekoli nepravilnosti je treba odpraviti pred začetkom oz. med potekom zdravljenja z zdravilom Kisqali. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisrčnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. To vključuje bolnike s sindromom podaljšane intervala QTc, neurjenimi ali pomembnimi srčnimi obolenji, kar vključuje nedaven miokardni infarkt, kongestivno popuščanje srca, nestabilno angino pectoris in bradikardije ter bolnike z elektrolitskimi nepravilnostmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Kisqali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki (med drugim amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol) ter druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (med drugim klorokin, halofantrolin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimizol in intravenski ondansetron). Zdravila Kisqali prav tako ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifenom. Če se zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Glede na izmerjeno podaljšanje intervala QT v času zdravljenja je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Hude kožne reakcije:** Poročali so o pojavu toksične epidermalne nekroze (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo točno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kožni izpuščaj, pogosto z mehurji, ali plimasti sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. **Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis:** Glede na izraženost intersticijske pljučne bolezni/pnevmonitisa, ki se lahko konča tudi s smrtjo bolnika, bo v skladu s priporočilom v povzetku glavnih značilnosti zdravila morda potrebno odmerjanje zdravila Kisqali

prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, in lahko vključujejo hipoksijo, kašelj in dispnejo. **Sojin lecitin:** Zdravilo vsebuje sojin lecitin. Bolniki s preobčutljivostjo na araside ali sojo ne smejo jemati zdravila Kisqali. **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti status nosečnosti. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Kisqali in še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo. Bolnice, ki jemljejo zdravilo Kisqali, ne smejo doiti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitev študij pri živalih lahko zdravilo Kisqali zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, med drugim klaritromicinu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinaviru, ritonaviru, nefazodonu, nefinaviru, posakonazolu, sakvinaviru, telapreviru, telitromicinu, verapamilu in vorikonazolu. Za sočasno uporabo je treba razmisлити o izbiri drugih zdravil z manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4, bolnike pa je treba spremljati glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociklibom. Če mora bolnik sočasno z ribociklibom prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšal na 400 mg/dan, je treba odmerek zmanjšati na 200 mg, pri bolnikih, pri katerih je odmerek ribocikliba že zmanjšal na 200 mg dnevno, pa je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilaganje odmeranja morda ni najboljšo za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki je močan zaviralec, je treba odmerek zdravila Kisqali prilagoditi in po najmanj 5 razpolovnih dobah močnega zaviralca CYP3A4 spet začeti z odmerkom zdravila Kisqali, ki ga je bolnik prejel pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4 na izpostavljenosti ribociklibu niso proučevali. Sočasna uporaba zmernega induktorja CYP3A4 lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti ribociklibu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost. Se posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z ribociklibom v odmerku 400 mg ali 200 mg 1x/dan. **Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociklib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4, kar lahko povzroči zvišanje koncentracije aktivnih sestavin v serumu. Pri sočasnem odmerjanju ribocikliba z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zdravilom CYP3A4. Pri sočasni uporabi z občutljivimi substrati CYP3A4, ki imajo nizek terapevtski indeks, je priporočena previdnost. Pri teh substratih, med drugim pri alfentanilu, ciklosporinu, everolimusu, fentanilu, silorimusu in takrolimusu, je v nekaterih primerih treba zmanjšati njihov odmerek, saj ribociklib lahko poveča izpostavljenost tem snovem. Izogibati se je treba sočasni uporabi ribocikliba v odmerku 600 mg skupaj z naslednjimi substrati CYP3A4: alufosin, amiodaron, cisaprid, pirozolid, kinidin, ergolamin, dihidroergolamin, kvetiopin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam in triazolam. Pri uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2-kratno povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati prenašalcev:** Vrednotenje podatkov in vitro raziskav kaže, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. Pri sočasnem zdravljenju s snovmi, ki so občutljivi substrati teh prenašalcev in imajo nizek terapevtski indeks, med drugim z digoksinom, pitavastatom, pravastatom, rosuvastatom in metforminom, je priporočena previdnost in spremljanje bolnikov glede toksičnega delovanja. **Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu:** Pri populacijski farmakokinetični analizi in nekompartimentalni farmakokinetični analizi pri sočasni uporabi niso opazili sprememb v absorpciji ribocikliba. **Medsebojno delovanje med ribociklibom in letrozolom oz. anastrozolom oz. fulvestrantom oz. tamoksifenom:** Med ribociklibom in letrozolom oz. med ribociklibom in anastrozolom ne prihaja do medsebojnega delovanja pri sočasnem odmerjanju obeh zdravil. Po podatkih iz klinične študije fulvestrant nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenosti ribociklibu pri sočasnem odmerjanju, po sočasnem odmerjanju ribocikliba in tamoksifena pa se je izpostavljenost tamoksifenu povečala na približno 2-kratno vrednost. **Neželeni učinki:** **Zelo pogosti** ( $\geq 1/10$ ): okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispneja, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edem, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jernih testov. **Pogosti** ( $\geq 1/100$  do < 1/10): trombotična nevroza, fibrilna nevtropenija, hipokalcemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše soznenje, suha oči, sinkopa, motnje okužanja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, hitalo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Neznana pogostost:** toksična epidermalna nekroza (TEN). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Ro/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odzvojni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** julij 2020.

LORVIQUA  
LORLATINIB

# NASLEDNJA LINIJA JE JASNA

Zdravilo Lorviqua v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven, pri katerih je bolezen napredovala po:

- zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI); ali
- zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI.

Zdravila Lorviqua Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije še ni razvrstil na listo zdravil.<sup>2</sup>

NSCLC = (Non-Small Cell Lung Cancer) nedrobnocelični rak pljuč, ALK = anaplastična limfomska kinaza, TKI = (Tyrosine Kinase Inhibitor) zaviralec tirozin kinaze.

## BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### Lorviqua 25 mg, 100 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerikoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih. **Sestava in oblika zdravila:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg ali 100 mg lorlatiniba in 1,58 mg oz. 4,20 mg laktoze monohidrata. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven, pri katerih je bolezen napredovala po: zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI – Tyrosine Kinase Inhibitor) ali zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek je 100 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je priporočeno, dokler bolniku prinaša klinično korist brez nesprejemljive toksičnosti. Če bolnik izpusti odmerka ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 4 ure. Bolniki ne smejo vzeti 2 odmerkov hkrati, da bi nadomestili izpuščeni odmerki. **Prilaganje odmerkov:** Ravni zmanjšanja odmerka: *prvo zmanjšanje odmerka:* 75 mg peroralno enkrat na dan; *drugo zmanjšanje odmerka:* 50 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba trajno prekiniti, če bolnik ne prenaša odmerka 50 mg peroralno enkrat na dan. Za prilaganje odmerkov zaradi neželenih učinkov glejte preglednico 1 v SmPC-ju. **Posebne populacije: Starejši bolniki (≥ 65 let):** Zaradi omejenih podatkov priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Okvara ledvic:** Prilaganje odmerkov pri bolnikih z normalnim delovanjem in blago ali zmerno (CL<sub>cr</sub> ≥ 30 ml/min) okvaro ni potrebno. Podatki o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min) so zelo omejeni, zato uporaba ni priporočljiva. **Okvara jeter:** Pri bolnikih z blago okvaro ni potrebno prilaganje odmerkov. Podatkov o uporabi pri zmernih ali hudih okvari ni, zato uporaba ni priporočljiva. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Hiperglicemija: Uporaba je povezana z zvečanjem vrednosti holesterola in trigliceridov v serumu – morda bo treba uvesti ali povečati odmerka zdravil za zniževanje ravni lipidov. **Učinki na**

**osrednje živčevje:** Opazili so učinke na osrednje živčevje, vključno s spremembami v kognitivni funkciji, razpoloženju ali govoru – morda bo treba prilagoditi odmerka ali prekiniti zdravljenje. **Atrioventrikularni blok:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, so poročali o podaljšanju intervala PR in AV-bloku. Potrebno je spremljanje EKG in morda bo treba prilagoditi odmerka. **Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib in pri katerih so opravili izhodiščno in še vsaj eno nadaljnjo oceno iztisnega deleža levega prekata (LVEF – Left Ventricular Ejection Fraction), so poročali o zmanjšanju LVEF. Če imajo bolniki dejavnike tveganja za srce ali stanja, ki vplivajo na LVEF, ali se jim med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki/simptomi, je treba razmisliti o spremljanju srca, vključno z oceno LVEF. **Zvečanje vrednosti lipaze in amilaze:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavilo zvečanje vrednosti lipaze in/ali amilaze. Zaradi sočasne hipertigliceridemije in/ali morebitnega intrinzičnega mehanizma je treba upoštevati tveganje za pankreatitis. **Intersticijska bolezen pljuč (ILD – Interstitial Lung Disease)/pneumonitis:** Pri uporabi lorlatiniba so se pojavili hudi ali življenjsko ogrožajoči pljučni neželeni učinki, skladni z ILD/pneumonitisom. Vse bolnike, pri katerih pride do poslabšanja respiratornih simptomov, ki kažejo na ILD/pneumonitis, je treba takoj pregledati glede ILD/pneumonitisa. **Laktoza:** Vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Natraci:** Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija je treba obvestiti, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Učinek zdravil na lorlatinib:** **Induktorji CYP3A4/5:** Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5 (npr. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin in šentjanževka) je kontraindicirana. Sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A4/5 se je treba izogibati, saj lahko pride do zmanjšanja koncentracij lorlatiniba v plazmi. **Zaviralci CYP3A4/5:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4/5 (npr. boceprevin, kobicistat, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, toleandomicin, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir v kombinaciji z ritonavirjem in ombitasvirom in/ali dasabavirom ter ritonavir v kombinaciji z elvitegravirjem, indinavirom, lopinavirom ali tipranavirom in grenivka ali grenivkin sok), se je treba izogibati, saj lahko pride do zvečanja koncentracij lorlatiniba v plazmi (če je sočasna uporaba nujna, je treba zmanjšati odmerka lorlatiniba). **Učinek lorlatiniba na druga zdravila:** **Substrati CYP3A4/5:** Izogibati se je treba sočasnemu dajanju lorlatiniba in substratov CYP3A4/5 z ozkimi terapevtskimi indeksi (npr. afentanil, ciklosporin, dihidroergotamin,

ergotamin, fentanil, hormonski kontraceptivi, pimoziid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj lahko lorlatinib zmanjša koncentracije teh zdravil. **Substrati P-glikoproteina:** Substrate P-gp, ki imajo ozke terapevtske indekse (npr. digoksin, dabigatraneteksilat), je treba v kombinaciji z lorlatinibom uporabljati previdno, saj obstaja verjetnost, da se koncentracija teh substratov v plazmi zmanjša. **Studije in vitro s prenašalci zdravil, ki niso P-gp:** Lorlatinib je treba v kombinaciji s substrati BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 in OAT3 uporabljati previdno, saj klinično pomembnih sprememb v plazemski izpostavljenosti teh substratov ni mogoče izključiti. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z lorlatinibom izogibajo zanositvi in naj med zdravljenjem uporabljajo visoko učinkovito nehoromonsko metodo kontracepcije, saj lahko lorlatinib povzroči, da hormonski kontraceptivi postanejo neučinkoviti. Učinkovitost kontracepcije je treba uporabljati še vsaj 35 dni po zaključku zdravljenja. Med zdravljenjem in še vsaj 14 tednov po zadnjem odmerku morajo bolniki, ki imajo partnerice v rodni dobi, uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Nosečnost:** Studije na živalih so pokazale embriofetalno toksičnost, zato uporaba med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva. **Dojenje:** Med zdravljenjem in še 7 dni po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **Plodnost:** Zdravljenje lahko ogrozi plodnost pri moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost, saj se pri bolnikih lahko pojavijo učinki na osrednje živčevje. **Neželeni učinki:** **Zelo pogosti:** anemija, hiperholesterolemija, hipertigliceridemija, učinki na razpoloženje, učinki na kognitivne funkcije, periferna nevropatija, glavobol, motnja vida, diareja, navzea, zaprtje, izpuščaji, artralgija, mialgija, edem, utrujenost, zvečanje telesne mase, zvečanje vrednosti lipaze, zvečanje vrednosti amilaze. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 02.04.2020

**Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

**Literatura:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lorviqua, 2.4.2020. 2. Centralna baza zdravil. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazadr2.nsf/Search?SearchView&Query={%5BTXIMELAS1%5D=%5D\\_lorviqua\\*}&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazadr2.nsf/Search?SearchView&Query={%5BTXIMELAS1%5D=%5D_lorviqua*}&SearchOrder=4&SearchMax=301). Dostopano: oktober, 2020.