

ISSN 1408-1741 / letnik XXX / št. 1 / str. 1-140 / junij 2026

# ONKOLOGIJA



Slovenian Journal of Oncology



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA



Izvirni  
znanstveni  
članki

- 6** **Vpliv povprečne doze na srce na umrljivost po visokodoznem obsevanju raka pljuč / *Impact of mean heart dose on mortality after high-dose radiotherapy for lung cancer***  
Šketa Katja, Tomazin Anja, Ratoša Ivica, Elbl Urška, Sojar Magdalena, Brojan Denis, Antolič Bor, But Hadžić Jasna
- 14** **Intenzivnost obsevanja pri bolnikih z napredovalim solidnim rakom v zadnjem obdobju življenja / *Radiotherapy intensity in patients with advanced solid cancer at the end-of-life***  
Golob Nena
- 24** **Transkriptomska razčlenitev napredovalih primarnih tumorjev endometrija glede na status popravljanja neujemanja / *Transcriptomic stratification of advanced primary endometrial tumors by mismatch repair status***  
Gjorgoska Marija, Lanišnik Rižner Tea
- 34** **Implantabilne intratekalne črpalke za refraktarno rakavo bolečino: prospektivna pilotna raziskava / *Implantable intrathecal pumps for refractory cancer pain: a prospective pilot study***  
Zupanc Teodora, Stražišar Branka, Škorjanc Aljoša, Šporin Martin, Potočnik Iztok
- 44** **Primerjalna analiza dveh pristopov obsevanja v okviru totalnega neoadjuvantnega zdravljenja pri visokorizičnem lokalno napredovalem raku danke / *Comparative analysis of two radiotherapy approaches within total neoadjuvant therapy for high-risk locally advanced rectal cancer***  
Ramanović Manuel, Breclj Erik, Anderluh Franc, Jeromen Peressutti Ana, Korošec Peter, Oblak Irena, Šečerov Ermenc Ajra, Velenik Vaneja

Pregledni  
strokovni  
članki

- 60** **Pregled priporočil za genetsko in preventivno obravnavo pacientov s sindromom Li-Fraumeni / *An overview of recommendations for genetic and preventive management of patients with Li-Fraumeni syndrome***  
Smrdel Maša, Krajc Mateja, Blatnik Ana

## Pregledni strokovni članki

- 68** **Akupunktura v onkologiji: štirideset let klinične prakse in integracije na Onkološkem inštitutu Ljubljana / *Acupuncture in oncology: forty years of clinical practice and integration at the Institute of Oncology Ljubljana***  
Potočnik Iztok, Orlič Karbić Vlasta

## Prikaz primera

- 72** **Uspešno genetsko testiranje 59 let starega vzorca tkiva: pomen arhivskih vzorcev pri opredeljevanju dednih predispozicij za razvoj raka / *Successful genetic testing of a 59-year-old tissue sample: the significance of archival samples in determining hereditary cancer predisposition***  
Šetrajčič Dragoš Vita, Stegel Vida, Blatnik Olga, Krajc Mateja, Blatnik Ana

## Smernice

- 78** **Sarkomi mehkih tkiv: priporočila / *Soft tissue sarcomas: recommendations***  
Novak Marko, Turnšek Nina, Unk Mojca, Žagar Tina, Blatnik Olga, Kramer Sonja, Skoblar Vidmar Marija, Perhavec Andraž, Vivod Gregor, Blatnik Ana, Kogovšek Katja, Novosel Tilen, Marušič Saša, Zadavec Zaletel Lorna, Klevišar Ivančič Andreja, Blazina Jerca, Đokić Snežana, Ebert Moltara Maja, Maslo Tjaša, Česen Mazič Maja, Pižem Jože
- 112** **Strokovna priporočila za obravnavo radiodermatitisa in radiomukozitisa / *Clinical recommendations for the management of radiodermatitis and radiomucositis***  
Gole Sandra, Goličnik Martina, Jašič Vesna, Klinc Andreja, Marenk Januša, Oblak Irena, Oražem Miha, Schara Klemen, Strojjan Primož, Šanc Petra, Trošt Maja, Ugovšek Bernarda

## Navodila avtorjem

- 130** **Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov**

**ONKOLOGIJA / SLOVENIAN JOURNAL OF ONCOLOGY**

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

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

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), Scopus, 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 / SLOVENIAN JOURNAL OF ONCOLOGY**

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

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

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

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

**Izdajatelj / Publisher**

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

**Naslov uredništva / Editorial office**

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

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

Vaneja Velenik

**Uredniki / Editors**

Jasna But-Hadžić, David Ožura, Vesna Zadnik

**Uredniški odbor / Editorial Board**

Maja Čemažar, Andrej Doma, Maja Ebert Moltara, Cvetka Grašič Kuhar, Jasenka Gugić, Veronika Kloboves Prevodnik, Mateja Krajc, Janja Ocvirk, Barbara Perić, Gašper Pilko, Ivica Ratoša, Vida Stegel, Primož Strojjan, Sonja Tomšič, Mojca Tuta

**Mednarodni uredniški odbor / International Editorial Board**

Ervin Alibegović (Bosnia and Herzegovina), Marija Gamulin (Croatia), Gabriele Grassi (Italy), Marko Jakopović (Croatia), Angel Montero (Spain)

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

Jezikovna zadruga Soglasnik

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

Skalnato gorovje, Miha Žerovnik s.p.

**Tisk / Printing**

Grafika Gracer d.o.o

**Recenzija / Review**

Dvojno slepa zunanja recenzija.  
Double blind external peer review.

**Spletno mesto / Website**

<https://revijaonkologija.si/>  
[www.onko-i.si/onkologija/](http://www.onko-i.si/onkologija/)  
[www.onko-i.si/eng/onkologija/](http://www.onko-i.si/eng/onkologija/)

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

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

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 3.300 izvodov.  
The journal is published twice a year in 3.300 copies.

Izdajanje revije finančno podpira Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS).

The publication of this journal is subsidized by the Slovenian Research And Innovation Agency (ARIS).

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

CODEN ONKOCZ  
UDC 616-006  
DDC 616.99



*Ilustracija na naslovnici se navezuje na vsebino članka Uspešno genetsko testiranje 59 let starega vzorca tkiva.*

*The cover illustration corresponds to the article Successful genetic testing of a 59-year-old tissue sample.*

# Vpliv povprečne doze na srce na umrljivost po visokodoznem obsevanju raka pljuč

## Impact of mean heart dose on mortality after high-dose radiotherapy for lung cancer

Šketa Katja<sup>1</sup>, Tomazin Anja<sup>1</sup>, Ratoša Ivica<sup>1,2</sup>, Elbl Urška<sup>3</sup>, Sojar Magdalena<sup>2</sup>, Brojan Denis<sup>2</sup>, Antolič Bor<sup>4</sup>, But Hadžić Jasna<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

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

<sup>3</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za onkologijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>4</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za kardiologijo, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca: izr. prof. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.

E-mail: jbut@onko-i.si

Poslano/Received: 16. 3. 2026

Sprejeto/Accepted: 26. 3. 2026

doi: 10.25670/oi2026-001on

### IZVLEČEK

**Izhodišča:** Srčno-žilni zapleti predstavljajo pomemben pozni neželeni učinek obsevanja prsnega koša pri bolnikih z rakom pljuč. Povprečna doza na srce (mean heart dose – MHD) je pogosto uporabljen dozimetrični parameter pri načrtovanju obsevanja, vendar optimalna pragovna vrednost, povezana s preživetjem bolnikov, še ni jasno opredeljena. Namen raziskave je bil oceniti vpliv MHD na celokupno preživetje bolnikov po visokodoznem obsevanju raka pljuč.

**Metode:** Retrospektivno smo analizirali bolnike z rakom pljuč, zdravljenega z obsevanjem na Onkološkem inštitutu Ljubljana v obdobju 2018–2022. Analizirali smo klinične značilnosti bolnikov, podatke o zdravljenju ter dozimetrične parametre iz obsevalnih načrtov. Povprečno dozo na srce smo analizirali po intervalih 5 Gy. Celokupno preživetje smo ocenili s Kaplan-Meierjevo metodo, vpliv posameznih dejavnikov pa s Coxovo regresijsko analizo.

**Rezultati:** V analizo je bilo vključenih 460 bolnikov. Srednja starost je bila 66 let, večina bolnikov pa je imela lokoregionalno napredovalo bolezen (stadij III). V srednjem času sledenja 28,5

meseca je bilo srednje celokupno preživetje 28,3 meseca (95-% IZ 25,2–31,6). Povprečna doza na srce je bila 9,09 Gy (razpon 0,05–34,79 Gy). Pri primerjavi skupin glede na prag MHD 20 Gy so bolniki z MHD < 20 Gy dosegli daljše preživetje (31,1 meseca; 95-% IZ 26,7–35,4) v primerjavi z bolniki z MHD ≥ 20 Gy (23,5 meseca; 95-% IZ 16,2–30,8; p = 0,020). V multivariatni analizi je bila MHD ≥ 20 Gy neodvisno povezana s slabšim preživetjem (HR 1,54; 95-% IZ 1,12–2,11; p = 0,008). Pomembna napovedna dejavnika sta bila tudi starost ≥ 65 let (HR 1,66; p < 0,001) in slabše stanje zmogljivosti (HR 2,02; p < 0,001).

**Zaključek:** Povprečna doza na srce predstavlja pomemben prognostični dejavnik pri obsevanju raka pljuč. Naši rezultati kažejo, da je MHD < 20 Gy povezana z boljšim celokupnim preživetjem, kar podpira uporabo te omejitve pri načrtovanju visokodoznega obsevanja raka pljuč. Nadaljnje analize doz na posamezne srčne podstrukture bodo omogočile natančnejšo opredelitev kritičnih srčnih struktur in izboljšale individualizacijo obsevalnega načrtovanja.

**Ključne besede:** rak pljuč, obsevanje, srčno-žilni zapleti, povprečna doza na srce, doznovolumske omejitve

**ABSTRACT**

**Background:** Cardiovascular complications represent an important late adverse effect of thoracic radiotherapy in patients with lung cancer. Mean heart dose (MHD) is a commonly used dosimetric parameter in radiotherapy planning; however, the optimal threshold associated with patient survival has not yet been clearly defined. The aim of this study was to evaluate the impact of MHD on overall survival following high-dose radiotherapy for lung cancer.

**Methods:** We retrospectively analysed patients with lung cancer treated with thoracic radiotherapy at the Institute of Oncology Ljubljana between 2018 and 2022. Clinical characteristics, treatment data, and dosimetric parameters from radiotherapy plans were analysed. Mean heart dose was evaluated in 5-Gy increments. Overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method, and the impact of individual variables was assessed using Cox regression analysis.

**Results:** A total of 460 patients were included in the analysis. The mean age was 66 years, and the majority of patients had locally advanced disease (stage III). With a median follow-up of 28.5 months, the median overall survival was 28.3 months (95% CI 25.2-31.6). The mean heart dose was 9.09 Gy (range 0.05-34.79 Gy). When comparing groups according to the MHD threshold of 20 Gy, patients with MHD < 20 Gy had longer survival (31.1 months; 95% CI 26.7-35.4) compared with patients with MHD ≥ 20 Gy (23.5 months; 95% CI 16.2-30.8;  $p = 0.020$ ). In multivariable analysis, MHD ≥ 20 Gy was independently associated with worse overall survival (HR 1.54; 95% CI 1.12-2.11;  $p = 0.008$ ). Age ≥ 65 years (HR 1.66;  $p < 0.001$ ) and poorer performance status (HR 2.02;  $p < 0.001$ ) were also significant prognostic factors.

**Conclusion:** Mean heart dose represents an important prognostic factor in lung cancer radiotherapy. Our results show that MHD < 20 Gy is associated with improved overall survival, supporting the use of this constraint in high-dose radiotherapy planning for lung cancer. Further analyses of radiation dose to individual cardiac substructures may help identify critical cardiac regions and improve individualized radiotherapy planning.

**Keywords:** lung cancer, radiotherapy, cardiovascular complications, mean heart dose, dose-volume constraints

**UVOD**

Obsevanje predstavlja enega ključnih terapevtskih pristopov pri zdravljenju raka pljuč. Z napredkom sistemskega zdravljenja in večjo učinkovitostjo lokalnih terapevtskih pristopov se preživetje bolnikov postopoma podaljšuje, zato postajajo pozni zapleti zdravljenja vedno pomembnejši vidik celostne obravnave. Med pomembnejšimi zapleti obsevanja prsnega koša so srčno-žilni zapleti, ki lahko pomembno vplivajo na morbiditeto in umrljivost bolnikov [1, 2].

Z obsevanjem povzročena srčna bolezen je dobro opisana pri bolnikih z rakom dojke in Hodgkinovim limfomom, kjer se klinično izrazi šele več let po zdravljenju [3]. Pri bolnikih z rakom pljuč pa se srčni dogodki pogosto pojavijo že v prvih letih po obsevanju, kar je verjetno posledica višjih doz na srce med obsevanjem ter pogoste prisotnosti kardiovaskularnih komorbidnosti v tej populaciji bolnikov [4, 5].

V zadnjih letih so številne raziskave pokazale povezavo med dozami na srce in kliničnimi izidi zdravljenja [5-7]. Nekatere študije so poročale o povezavi med višjimi dozami na srce in slabšim celokupnim preživetjem, druge pa predvsem o večji pojavnosti srčnih dogodkov po radioterapiji [6, 8]. Kljub temu optimalna doznovolumska omejitev za srce še ni jasno določena in ostaja

predmet nadaljnjih raziskav.

V klinični praksi se povprečna doza na srce (*angl. mean heart dose – MHD*) pogosto uporablja kot pomemben dozimetrični parameter pri načrtovanju obsevanja prsnega koša. Namen teh omejitev je predvsem zmanjšati verjetnost akutnih in poznih srčnih zapletov, zlasti vnetja osrčnika ter drugih srčno-žilnih dogodkov [8-10]. V literaturi so bile predlagane tudi nekatere nižje meje MHD, ki naj bi bile povezane z boljšim preživetjem, na primer 10 Gy [11], vendar so takšne omejitve pri visokodoznem obsevanju lokalno napredovalega raka pljuč pogosto težko dosegljive zaradi obsežnih mediastinalnih obsevalnih volumnov. Večina dosedanjih raziskav opisuje predvsem linearno povezavo med naraščajočo dozo na srce in slabšim preživetjem ali večjo pojavnostjo srčnih dogodkov, vendar jasna doznovolumska omejitev, ki bi bila neposredno povezana z izboljšanjem preživetja, v literaturi ni enotno opredeljena [5, 6, 12]. V tej raziskavi smo zato želeli dodatno raziskati povezavo med MHD in umrljivostjo po visokodoznem obsevanju raka pljuč ter oceniti, ali je mogoče določiti klinično uporabno mejo MHD, ki bi bila povezana z izidi zdravljenja.

**MATERIALI IN METODE**

Izvedli smo retrospektivno analizo bolnikov z rakom pljuč, zdravljenih z obsevanjem na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Raziskava je bila izvedena v skladu z etičnimi načeli Helsinške deklaracije, s potrditvijo na institucionalni Komisiji za oceno protokolov kliničnih raziskav (ERIDEK-0054/2025) in Etični komisiji (ERIDEK-0060/2025).

V raziskavo smo vključili bolnike z inoperabilnim rakom pljuč, zdravljene z radikalnim ali visokodoznim paliativnim obsevanjem prsnega koša v obdobju med 1. januarjem 2018 in 31. decembrom 2022. Bolnike smo identificirali iz baze retrospektivne raziskave »Vpliv okužbe s SARS-CoV-2 na prognozo malignega obolenja« ter iz baze bolnikov z lokalno omejenim drobnoceličnim rakom pljuč (LS SCLC). Vključitveno merilo je bil lokalno napredovali rak pljuč, zdravljen z obsevanjem, izključitveno pa nizkodozno paliativno obsevanje ter neustrezen planirni CT za dozimetrično analizo (brez intravenskega kontrasta).

Klinične podatke smo pridobili iz raziskovalnih baz in jih dopolnili z medicinsko dokumentacijo Onkološkega inštituta Ljubljana. Zbrali smo demografske podatke bolnikov, podatke o pridruženih boleznih, stadiju bolezni in specifičnem onkološkem zdravljenju, vključno z obsevanjem (začetek in konec zdravljenja, obsevan predel, število frakcij in celokupna doza). Zaplete zdravljenja smo opredelili po CTCAE v5.0 [13].

Iz obsevalnih načrtov smo pridobili doznovolumske parametre iz doznovolumskih histogramov. Analizirali smo predvsem MHD po naraščajočih intervalih 5 Gy. Za dodatno oceno porazdelitve doze smo na planirnih CT-posnetkih s pomočjo samodejne segmentacije vrisali 17 srčnih podstruktur in iz obsevalnih načrtov pridobili ustrezne dozimetrične parametre.

Celokupno preživetje smo opredelili kot čas od diagnoze do smrti zaradi katerega koli vzroka oziroma do 30. 12. 2025 (datum zaključka analize). Osnovne značilnosti bolnikov smo prikazali z opisno statistiko. Kontinuirane spremenljivke smo spremenili v dihotomne: MHD glede na dozni prag in starost < 65/≥ 65 let. Stadije smo združili v I-II, IIIA in IIIB-C in stanje zmogljivosti v 0-1 in 2-3. Preživetje smo analizirali s Kaplan-Meierjevo metodo, razlike med skupinami pa z log-rank testom. Za oceno vpliva kliničnih in dozimetričnih dejavnikov na preživetje smo uporabili Coxovo regresijsko analizo, pri čemer smo statistično značilnost določili pri  $p < 0,05$ . Vse statistično značilne spremenljivke smo vstavili v multivariatno analizo.

## REZULTATI

V analizo je bilo vključenih 460 bolnikov z rakom pljuč, zdravljenih z obsevanjem prsnega koša. Osnovne značilnosti bolnikov, tumorja in zdravljenja so prikazane v tabeli 1.

Tabela 1: Značilnosti bolnikov, tumorjev in zdravljenja raka pljuč.

|                                       | N = 460 (%)       |
|---------------------------------------|-------------------|
| <b>Starost (leta)</b>                 | 66 (razpon 36–88) |
| <b>ECOG PS</b>                        |                   |
| 0                                     | 72 (15,7)         |
| 1                                     | 255 (55,4)        |
| 2                                     | 112 (24,3)        |
| 3                                     | 21 (4,6)          |
| <b>Spol</b>                           |                   |
| M                                     | 277 (60,2)        |
| Ž                                     | 183 (39,8)        |
| <b>Patohistologija</b>                |                   |
| Adenokarcinom                         | (31,7)            |
| Ploščatocelični rak                   | (36,7)            |
| Drobnocelični rak                     | (25)              |
| <b>Stadij</b>                         |                   |
| I-II                                  | 51 (11,1)         |
| IIIA                                  | 170 (37,0)        |
| IIIB-C                                | 239 (51,9)        |
| <b>TNM</b>                            |                   |
| T0/Tx                                 | 10 (2,2)          |
| T1                                    | 65 (14,1)         |
| T2                                    | 83 (18,0)         |
| T3                                    | 113 (24,6)        |
| T4                                    | 189 (41,1)        |
| N0                                    | 51 (11,1)         |
| N1                                    | 70 (15,2)         |
| N2                                    | 230 (50,0)        |
| N3                                    | 109 (23,7)        |
| M0                                    | 460 (100)         |
| <b>Zdravljenje</b>                    |                   |
| Kirurgija                             | 75 (16,3)         |
| Radioterapija                         | 460 (100)         |
| Sistemska zdravljenja                 | 334 (72,6)        |
| <b>Vrsta sistemskega zdravljenja</b>  |                   |
| Neoadjuvantna/adjuvantna kemoterapija | 3 (0,7)           |
| Konsolidacijska imunoterapija         | 102 (22,2)        |
| Sočasna/sekvenčna kemoterapija        | 285 (62,0)        |
| <b>Vrsta obsevalnega zdravljenja</b>  |                   |
| Radikalno                             | 358 (77,8)        |
| Adjuvantno                            | 44 (9,6)          |
| Neoadjuvantno                         | 6 (1,3)           |
| Visokodozna paliacija                 | 52 (11,3)         |
| <b>Obsevalna tehnika</b>              |                   |
| 3D-CRT                                | 168 (36,5)        |
| IMRT                                  | 7 (1,5)           |
| VMAT                                  | 285 (62,0)        |
| <b>Obsevalni režimi</b>               |                   |
| 1,5 Gy 2 x/dan do 45 Gy               | 4 (0,9)           |
| 1,8–2,2 Gy 1 x/dan do 50–66 Gy        | 393 (85,4)        |
| 2,75–2,85 Gy 1 x/dan do 36–55 Gy      | 27 (5,9)          |
| 3 Gy 1 x/dan do 30–51 Gy              | 35 (7,6)          |
| 4 Gy/dan do 37 Gy                     | 1 (0,2)           |

Okrajšave: ECOG PS – stanje zmogljivosti (Eastern Cooperative Oncology Group), 3D-CRT (tridimenzionalna konformna radioterapija), IMRT (intenzivna modulirana radioterapija), VMAT (volumetrična ločna radioterapija)

Srednji čas sledenja bolnikov je bil 28,5 meseca (razpon 1,6–95,6 meseca). Ob času analize je bilo živih 113 bolnikov (24,6 %). Mediano celokupno preživetje za celotno kohorto je bilo 28,3 meseca (95-% interval zaupanja [IZ] 25,2–31,6 meseca). Najpogostejši vzrok smrti je bil rak pljuč (n = 243; 70 %), medtem ko je 65 bolnikov (19 %) umrlo zaradi srčnih ali neznanih vzrokov.

Večina bolnikov je bila zdravljena z namenom ozdravitve (radikalno, neoadjuvantno ali adjuvantno zdravljenje; n = 408; 88,7 %), pri 52 bolnikih (11,3 %) pa je bilo zdravljenje izvedeno z visokodoznim paliativnim namenom. Tarčni volumen obsevanja je zajemal primarni tumor pri 44 bolnikih (9,6 %), mediastinalne in hilarne bezgavke pri 40 bolnikih (8,7 %), pri večini bolnikov pa oba volumna (n = 376; 81,7 %).

Zaplete zdravljenja stopnje G3 ali več smo zabeležili pri približno tretjini bolnikov, najpogosteje v povezavi s sistemskim zdravljenjem. Ezofagitis G3 smo zabeležili pri 4,1 % in obsevalni pnevmonitis pri 2,2 % bolnikov. Večina neželenih učinkov je bila prehodne narave in obvladljiva s standardno podporno terapijo.

V opazovanem obdobju je prišlo do ponovitve bolezni pri 309 bolnikih (67,2 %). Mediani čas do ponovitve bolezni je bil 34,7 meseca (95-% IZ 29,4–39,9 meseca). Najpogosteje je bila ugotovljena oddaljena ponovitev bolezni (n = 146; 31,7 %), sledile so kombinirane lokalne in oddaljene ponovitve (n = 59; 12,8 %), lokalne ponovitve (n = 44; 9,6 %), lokalne in regionalne ponovitve (n = 35; 7,6 %) ter regionalne ponovitve bolezni (n = 21; 4,6 %).

Med 460 bolniki jih je bilo 131 (28,5 %) brez pridruženih bolezni pred začetkom zdravljenja, medtem ko jih je 329 (71,5 %) že imelo pridružene bolezni. Po zdravljenju smo nove srčno-žilne bolezni ugotovili pri 72 bolnikih (15,7 %), tako da se je skupno število bolnikov s srčno-žilnimi boleznimi povečalo na 341 (74,1 %). Bolniki s pridruženimi boleznimi pred zdravljenjem so imeli večje tveganje za pojav novih srčnih dogodkov po zdravljenju (18,2 % proti 9,2 %; p = 0,016) (slika 1).

Bolniki brez pridruženih bolezni pred začetkom zdravljenja so živeli nekoliko dlje kot bolniki s pridruženimi boleznimi (32,7 proti 27,6 meseca), vendar razlika ni bila statistično značilna (log-rank p = 0,071).

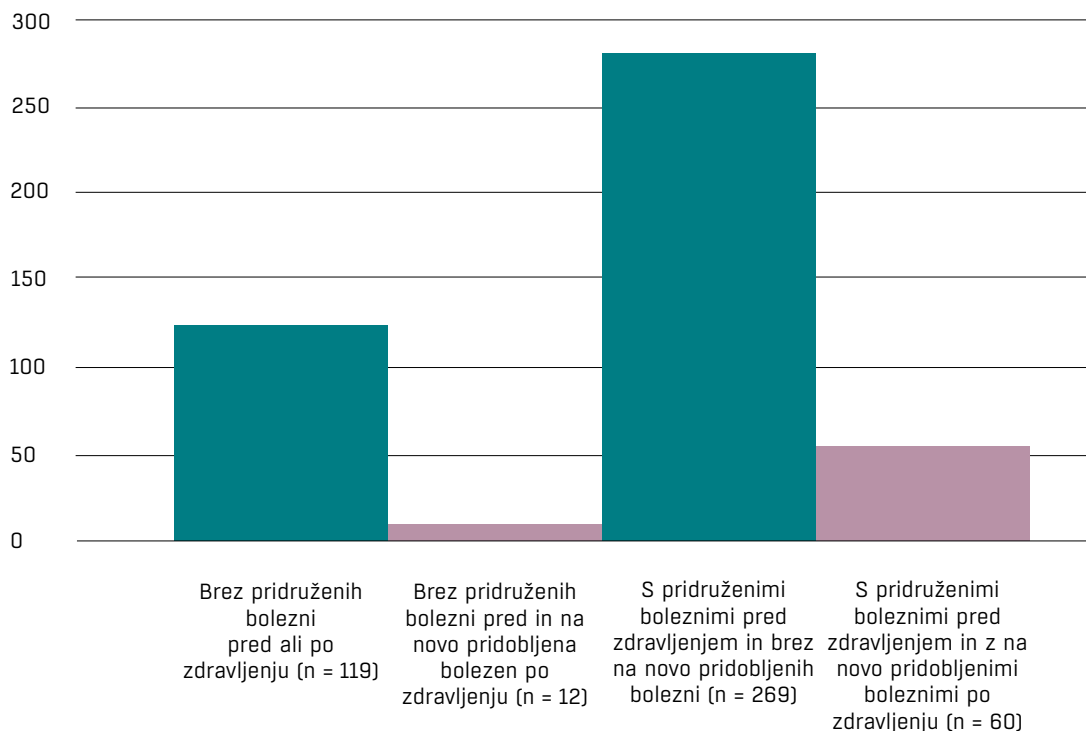
MHD je bila 9,09 Gy (razpon 0,05–34,79 Gy). Povprečna doza na srce je bila linearno povezana s preživetjem bolnikov (tabela 2). Ni bilo razlik v srednjem preživetju med skupinama z MHD < 5 proti ≥ 5 Gy (p = 0,643), < 10 proti ≥ 10 Gy (p = 0,098) in < 15 proti ≥ 15 Gy (p = 0,480). Pri primerjavi srednjega preživetja skupin glede na MHD 20 Gy so imeli bolniki z MHD < 20 Gy daljše preživetje (31,1 meseca; 95-% IZ 26,7–35,4 meseca) v primerjavi z bolniki z MHD ≥ 20 Gy (23,5 meseca; 95-% IZ 16,2–30,8 meseca), razlika pa je bila statistično značilna (log-rank p = 0,020) (slika 2).

Tabela 2: Porazdelitev bolnikov glede na povprečno dozo na srce (MHD) po intervalih 5 Gy in njihovo srednje preživetje.

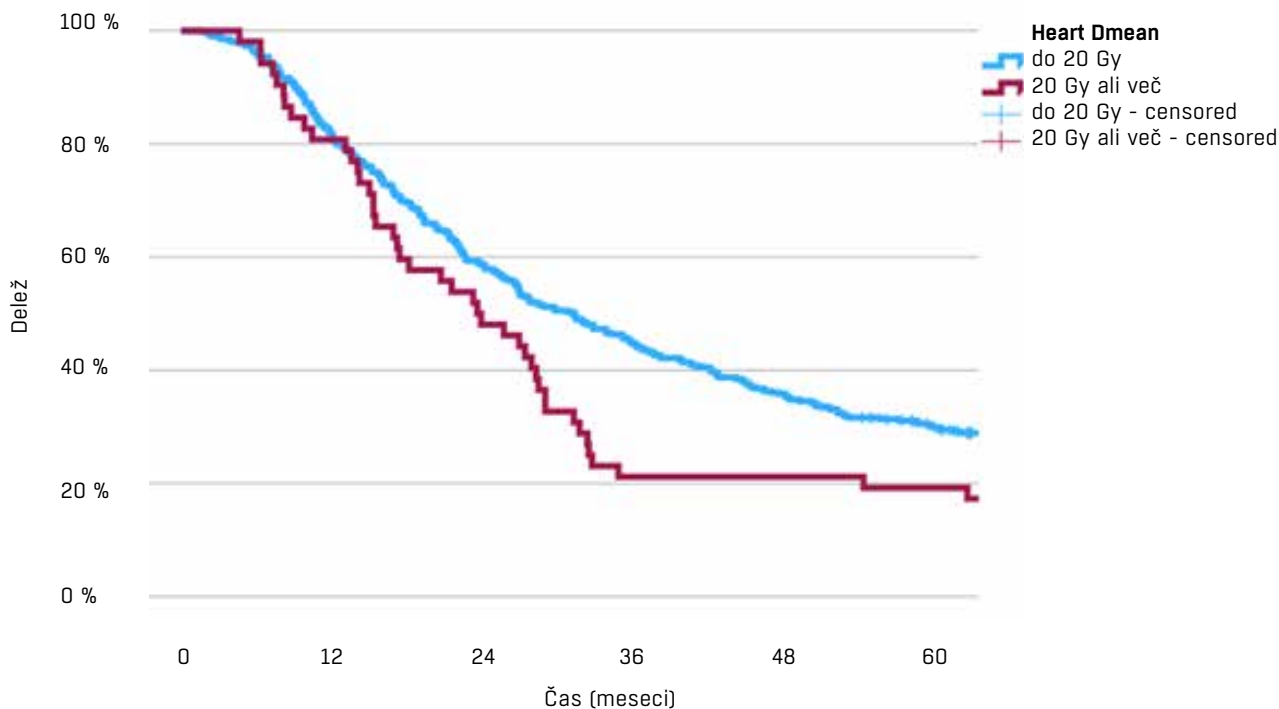
| MHD (Gy) | N (%)      | Srednje preživetje (m) |
|----------|------------|------------------------|
| 0–5      | 129(28)    | 31,2                   |
| 5–10     | 120 (26,1) | 36,2                   |
| 10–15    | 94 (20,4)  | 26,9                   |
| 15–20    | 65 (14,1)  | 26,8                   |
| 20–25    | 37 (8,0)   | 23,8                   |
| 25–30    | 13 (2,8)   | 23,1                   |
| ≥ 30     | 2 (0,4)    | 18,1                   |

Okrajšave: MHD – srednja doza na srce (Mean heart dose)

Slika 1: Število bolnikov pred ali po zdravljenju in pridružene bolezni.



Slika 2: Preživetje bolnikov glede na povprečno dozo na srce (MHD < 20 Gy proti ≥ 20 Gy; p = 0,020).



Analiza podskupin je pokazala, da je bil vpliv povprečne doze na srce izrazitejši pri bolnikih brez predhodno prisotnih srčno-žilnih bolezni. V tej skupini so bolniki z MHD < 20 Gy dosegli daljše preživetje (37,5 meseca) v primerjavi z bolniki z MHD ≥ 20 Gy (20,6 meseca) (log-rank  $p = 0,028$ ). Pri bolnikih s predhodno prisotnimi srčno-žilnimi boleznimi razlika v preživetju glede na MHD ni bila statistično značilna ( $p = 0,190$ ). (slika 3)

Preživetje se ni statistično značilno razlikovalo glede na tehniko obsevanja (3D-CRT proti VMAT) ( $p = 0,072$ ). Prav tako na preživetje niso imeli vpliva spol ( $p = 0,303$ ), histologija ( $p = 0,500$ ) in pridružene bolezni ( $p = 0,071$ ). Nasprotno so starost ( $p < 0,001$ ), stadij ( $p = 0,008$ ) in stanje zmogljivosti ( $p < 0,001$ ) pomembno vplivali na celokupno preživetje v univariatni analizi.

Multivariatna Coxova regresijska analiza je pokazala, da je bila povprečna doza na srce ≥ 20 Gy neodvisno povezana s slabšim celokupnim preživetjem (HR 1,54; 95-% IZ 1,12–2,11;  $p = 0,008$ ). Tudi starost ≥ 65 let je bila pomemben napovedni dejavnik slabšega preživetja (HR 1,66; 95-% IZ 1,31–2,09;  $p < 0,001$ ).

Stadij bolezni je bil kot celota statistično značilen dejavnik v modelu ( $p = 0,013$ ). V primerjavi s stadijem I-II so imeli bolniki s stadijem IIIB-C pomembno slabše preživetje (HR 1,58; 95-% IZ 1,10–2,27;  $p = 0,013$ ), medtem ko razlika pri stadiju IIIA ni bila statistično značilna (HR 1,23; 95-% IZ 0,84–1,80;  $p = 0,284$ ).

Pomemben napovedni dejavnik preživetja je bil tudi slabši status zmogljivosti (PS 2–3), ki je bil povezan z več kot dvakrat večjim tveganjem smrti (HR 2,02; 95-% IZ 1,61–2,55;  $p < 0,001$ ).

## RAZPRAVA

Naša raziskava potrjuje klinični pomen omejevanja povprečne doze na srce pri visokodoznem obsevanju raka pljuč. Ugotovili smo, da je povprečna doza na srce ≥ 20 Gy neodvisno povezana s slabšim celokupnim preživetjem tudi po prilagoditvi na starost, stadij bolezni in stanje zmogljivosti. Bolniki z MHD < 20 Gy so imeli statistično značilno daljše preživetje, kar kaže, da je omejevanje doze na srce pomemben dejavnik pri načrtovanju obsevanja.

Prikazani rezultati so skladni z več raziskavami, ki so pokazale povezavo med dozami na srce in kliničnimi izidi zdravljenja.

Analiza randomizirane raziskave RTOG 0617 je pokazala povezavo med višjimi dozami na srce in slabšim preživetjem pri bolnikih z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč [1], metaanaliza Pan in sod. pa je potrdila vpliv MHD na srčno-žilne zaplete in preživetje bolnikov [6]. Medtem tri raziskave povezave med MHD in preživetjem niso potrdile [4, 8, 14].

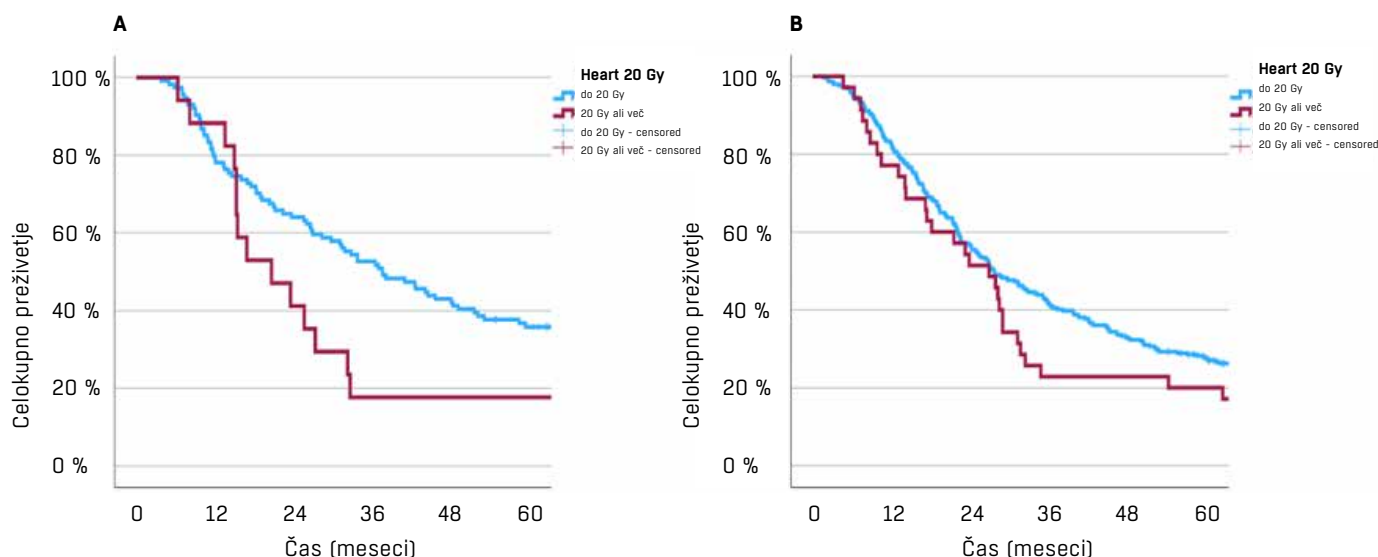
Večina dosedanjih raziskav opisuje predvsem linearno povezavo med naraščajočo srednjo vrednostjo povprečne doze na srce in slabšimi izidi brez jasno opredeljene pragovne vrednosti. V dveh retrospektivnih raziskavah so pokazali, da lahko nizkodozna omejitev MHD ≥ 10 Gy oziroma ≥ 11,88 Gy pomembno vpliva na preživetje bolnikov [11, 15]. Pri bolnikih z inoperabilnim loko-regionalno napredovalim rakom pljuč in patološkimi mediastinalnimi bezgavkami pa je takšno omejitev pogosto težko doseči zaradi obsežnih mediastinalnih obsevalnih volumnov. V naši kohorti bolnikov MHD 10 Gy ni pomembno vplivala na preživetje, pokazali pa smo pomemben vpliv višje dozne omejitve MHD 20 Gy, saj so bolniki, pri katerih smo dosegli MHD < 20 Gy, imeli za približno 8 mesecev daljše srednje preživetje. Razlika je bila še izrazitejša pri bolnikih brez pridruženih bolezni, kjer je bila razlika v preživetju skoraj 17 mesecev (37,5 proti 20,6 meseca) v primerjavi z bolniki z MHD ≥ 20 Gy.

V edini raziskavi, kjer so do sedaj opredelili pomen praga MHD 20 Gy, so pokazali povezavo med MHD ≥ 20 Gy in povečanim tveganjem za srčne dogodke po obsevanju, medtem ko vpliva MHD na preživetje niso dokazali [4]. Naši rezultati tako dodatno potrjujejo, da prag 20 Gy predstavlja realistično in klinično uporabno omejitev pri visokodoznem obsevanju raka pljuč in bi ga lahko vključili v obsevalne protokole s ciljem izboljšanja preživetja. V mednarodnih smernicah je omejitev MHD < 20 Gy trenutno priporočena s ciljem zmanjšanja tveganja za pomembne srčno-žilne dogodke [10].

Prav tako smo pokazali, da je MHD < 20 Gy povezana z boljšim preživetjem ne glede na uporabljeno tehniko obsevanja, kar potrjuje izsledke sekundarne analize RTOG 0617, kjer v standardni roki z dozo 60 Gy niso ugotovili razlik v preživetju med tehnikama IMRT in 3D-CRT [16].

Povezava med srčno dozo in preživetjem ima lahko več razlag. Obsevanje lahko povzroči mikrovaskularno poškodbo, vnetje,

Slika 3: Preživetje bolnikov glede na povprečno dozo na srce (MHD < 20 Gy proti ≥ 20 Gy) – A brez pridruženih bolezni ( $p = 0,028$ ) in B s pridruženimi boleznimi ( $p = 0,190$ ).



fibrozo miokarda in pospešen razvoj koronarne ateroskleroze, kar lahko vodi do srčnega popuščanja, koronarne bolezni ali aritmij [3, 5]. Zanimivo je, da v naši raziskavi vpliva MHD na preživetje v podskupini bolnikov s pridruženimi srčno-žilnimi boleznimi nismo dokazali. Možna razlaga je lahko vpliv drugih prognostičnih dejavnikov ali potencialni protektivni učinek kardiovaskularnih zdravil.

MHD lahko deloma odraža tudi obseg mediastinalne bolezni, saj večji tarčni volumni obsevanja pri bolnikih z obsežnejšo prizadetostjo mediastinalnih bezgavk pogosto vodijo do višjih doz na srce. Kljub temu je bila MHD < 20 Gy v multivariatni analizi povezana z boljšim preživetjem ne glede na stadij bolezni.

Pomembno je poudariti, da MHD predstavlja relativno grob dozimetrični parameter. V zadnjih letih so raziskave pokazale, da so lahko volumske doze na srce (npr. V40) in doze na posamezne srčne podstrukture še pomembnejši napovedni dejavniki srčnih dogodkov in preživetja kot povprečna doza na srce [7, 11]. V naši raziskavi smo na planirnih CT-posnetkih samodejno segmentirali 17 srčnih podstruktur, kar bo omogočilo nadaljnje analize vpliva doz na posamezne srčne strukture.

Naša raziskava ima več omejitev. Gre za retrospektivno analizo iz enega centra, poleg tega nismo imeli podatkov o kajenju, ki predstavlja pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni in pomemben prognostični dejavnik preživetja. Prav tako v tej kohorti še nismo podrobno analizirali doz na posamezne srčne podstrukture in volumskih doz na srce.

Kljub tem omejitvam naši rezultati poudarjajo klinični pomen omejevanja srčne doze pri načrtovanju obsevanja raka pljuč. Po našem najboljšem vedenju prvi poročamo o neodvisnem vplivu omejitve MHD < 20 Gy na preživetje bolnikov po visokodoznem obsevanju raka pljuč.

Pomembno vprašanje ostaja, ali je predlagana mejna vrednost MHD < 20 Gy prenosljiva tudi na druge tumorje prsnega koša. Takšna prenosljivost je biološko verjetna, saj so mehanizmi obsevalne okvare srca skupni različnim boleznim, kar potrjujejo tudi podatki pri raku dojke in požiralnika, kjer je višja srčna doza povezana s slabšim izidom [3, 17, 18], vendar pa neposredna posplošitev ni možna zaradi razlik v anatomiji, porazdelitvi doze in zdravljenju, poleg tega MHD ne odraža nujno doze na posamezne srčne podstrukture [19]. Za širšo klinično uporabo teh ugotovitev so zato potrebne dodatne validacijske raziskave pri drugih torakalnih tumorjih.

## ZAKLJUČEK

Povprečna doza na srce predstavlja pomemben prognostični dejavnik pri obsevanju raka pljuč. Naši rezultati kažejo, da je MHD < 20 Gy povezana z boljšim preživetjem, kar podpira uporabo te omejitve pri načrtovanju visokodoznega obsevanja raka pljuč s ciljem izboljšanja celokupnega preživetja. Nadaljnje raziskave, zlasti analize doz na posamezne srčne podstrukture, bodo omogočile natančnejšo opredelitev kritičnih srčnih struktur in bolj individualizirano načrtovanje obsevanja.

## LITERATURA

- Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187-99. doi:10.1016/S1470-2045(14)71207-0.
- Vrankar M, Boc N, Kern I, Rozman A, Stanič K, Štupnik T, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. *Onkol Slov J Oncol* 2023;8:30-88. doi:10.25670/oi2023-005on.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-98. doi:10.1056/nejmoa1209825.
- Wang K, Eblan MJ, Deal AM, Lipner M, Zagar TM, Wang Y, et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: Pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol* 2017;35:1387-94. doi:10.1200/JCO.2016.70.0229.
- Abravan A, Price G, Banfill K, Marchant T, Craddock M, Wood J, et al. Role of Real-World Data in Assessing Cardiac Toxicity After Lung Cancer Radiotherapy. *Front Oncol* 2022;12:934369. doi:10.3389/fonc.2022.934369.
- Pan L, Lei D, Wang W, Luo Y, Wang D. Heart dose linked with cardiac events and overall survival in lung cancer radiotherapy: A meta-analysis. *Med (United States)* 2020;99:E21964. doi:10.1097/MD.00000000000021964.
- McWilliam A, Khalifa J, Vasquez Osorio E, Banfill K, Abravan A, Faivre-Finn C, et al. Novel Methodology to Investigate the Effect of Radiation Dose to Heart Substructures on Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:1073-81. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.06.031.
- Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, Sun G, Soni PD, Bazzi L, et al. Cardiac events after radiation therapy: Combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1395-402. doi:10.1200/JCO.2016.71.6142.
- Timmerman R. A Story of Hypofractionation and the Table on the Wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112:4-21. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.09.027.
- Non-Small Cell Lung Cancer. Guidelines Detail. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network; 2025. [spletna stran na internetu] [ [pridobljeno 19. 8. 2025]. Dostopno na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
- Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Rawal B, Bredfeldt J, et al. Association of Left Anterior Descending Coronary Artery Radiation Dose with Major Adverse Cardiac Events and Mortality in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2021;7:206-19. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6332.
- Contreras JA, Lin AJ, Weiner A, Speirs C, Samson P, Mullen D, et al. Cardiac dose is associated with immunosuppression and poor survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2018;128:498-504. doi:10.1016/j.radonc.2018.05.017.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Bethesda: National Institutes of Health - National Cancer Institute; 2017. [spletna stran na internetu] [pridobljeno 19. 8. 2025]. Dostopno na: <https://www.cancer.gov/>.

14. Lee CC, Zheng H, Soon YY, Foo LL, Koh WY, Leong CN, et al. Association between radiation heart dosimetric parameters, myocardial infarct and overall survival in stage 3 non-small cell lung cancer treated with definitive thoracic radiotherapy. *Lung Cancer* 2018;120:54-9. doi:10.1016/j.lungcan.2018.03.024.
15. Watanabe Y, Koide Y, Shimizu H, Aoyama T, Shindo Y, Hashimoto S, et al. Combined Impact of Coronary Artery Calcification and Heart Radiation Dose on Overall Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Who Benefits Most from Reducing Heart Radiation Dose? *Clin Lung Cancer* 2025;26:e420-e431.e4. doi:10.1016/j.clc.2025.05.002.
16. Chun SG, Hu C, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, Bogart JA, et al. Long-Term Prospective Outcomes of Intensity Modulated Radiotherapy for Locally Advanced Lung Cancer A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2024;10:1111-5. doi:10.1001/jamaoncol.2024.1841.

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

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

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

# ZDRAVILO BAVENCIO<sup>®</sup> JE INDICIRANO<sup>1</sup>

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC),
- kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala,
- v kombinaciji z aksitinibom za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC).

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila BAVENCIO<sup>®</sup>, november 2025.

**MERCK**  
SI-AVE-00039; 02/2026

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

## **Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje**

**Sestava:** 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba. Avelumab je humano monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti imunomodulacijskemu proteinskemu ligandu PD-L1 celične površine, ki je pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC). Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala. Zdravilo Bavencio je v kombinaciji z aksitinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC). **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek zdravila Bavencio v monoterapiji je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna. Dajanje zdravila Bavencio naj se nadaljuje v skladu s priporočenim načrtom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnike je treba pred prvimi 4 infuzijami zdravila Bavencio premedicirati z antihistaminikom in paracetamolom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolnike je treba spremljati zaradi pojavnosti znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, vključno s pireksijo, mrzlico, pordevanjem, hipotenzijo, dispnejo, piskajočim dihanjem, bolečinami v hrbtu, bolečinami v trebuhu in urtikarijo. Pri neželenih učinkih 3. ali 4. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje ustaviti in avelumab trajno ukiniti. Pri neželenih učinkih 1. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % hitrosti prvotnega infundiranja. Pri bolnikih z neželenimi učinki 2. stopnje, povezanimi z infundiranjem, je treba z infundiranjem začasno prekiniti, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na 1. stopnjo ali izzvenijo, nato pa z infundiranjem nadaljevati s 50 % počasnejšo hitrostjo infundiranja. Pri ponovnem pojavu neželenih učinkov 1. ali 2. stopnje, povezanih z infundiranjem, lahko bolnik avelumab prejema še naprej, ob natančnem spremljanju, po ustrezni spremembi hitrosti infundiranja in premedikaciji s paracetamolom in antihistaminikom. Pri sumu

na imunsko posredovane neželene učinke je treba z ustrežno oceno potrditi njihovo etiologijo ali izključiti druge vzroke. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabo avelumaba odložiti in bolniku dati kortikosteroide. **Interakcije:** Študij medsebojnega delovanja z avelumabom niso izvedli. Avelumab se primarno presnavlja po kataboličnih poteh, zato se ne pričakuje, da bi prišlo do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja avelumaba z drugimi zdravili. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki avelumaba so bili utrujenost (30,0 %), navzea (23,6 %), driska (18,5 %), zaprtost (18,1 %), zmanjšan apetit (17,6 %), reakcije, povezane z infundiranjem (15,9 %), bruhanje (15,6 %) in zmanjšanje telesne mase (14,5 %). Najpogostejši neželeni učinki stopnje  $\geq 3$  so bili anemija (5,6 %), hipertenzija (3,9 %), hiponatremija (3,6 %), dispneja (3,5 %) in bolečine v trebuhu (2,6 %). Resni neželeni učinki so bili imunsko posredovani neželeni učinki in učinki, povezani z infundiranjem. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Pakiranje:** Velikost pakiranja je 1 steklena viala z 10 ml koncentrata v škatli. **Način in režim izdaje:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska.

**Datum zadnje revizije besedila:** november 2025

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si) ali na [drug.safety.easterneurope@merckgroup.com](mailto:drug.safety.easterneurope@merckgroup.com).

Samo za strokovno javnost.

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

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3800, faks: 01 560 3830, el. pošta: [info@merck.si](mailto:info@merck.si)

# Intenzivnost obsevanja pri bolnikih z napredovalim solidnim rakom v zadnjem obdobju življenja

## Radiotherapy intensity in patients with advanced solid cancer at the end-of-life

Golob Nena<sup>1</sup>

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

Korespondenca: dr. Nena Golob, dr. med.

E-poštni naslov: ngolob@onko-i.si

Poslano / Received: 1. 4. 2026

Sprejeto / Accepted: 3. 5. 2026

doi: 10.25670/oi2026-003on

### IZVLEČEK

**Uvod:** Z napredkom onkologije in širjenjem terapevtskih možnosti se vse pogosteje odpira vprašanje ustreznosti zdravljenja ob koncu življenja. Paliativna radioterapija trenutno še ne velja za kazalnik agresivnosti obravnave v zadnjem obdobju življenja. Namen raziskave je bil oceniti uporabo specifičnega onkološkega zdravljenja – s poudarkom na radioterapevtskem zdravljenju – pri bolnikih s solidnim napredovalim rakom v zadnjem obdobju življenja.

**Metode:** Retrospektivno smo analizirali odrasle bolnike z napredovalim solidnim rakom, zdravljene izključno na Onkološkem inštitutu Ljubljana, ki so umrli med letoma 2015 in 2019. Ocenili smo pojavnost agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja v zadnjem mesecu in zadnjih dveh tednih življenja.

**Rezultati:** Vključili smo 1736 bolnikov. Vsaj eno obliko agresivnega zdravljenja je v zadnjem mesecu prejelo 538 (31 %) bolnikov, v zadnjih dveh tednih pa 250 (14,4 %). Najpogosteje je bilo uporabljeno sistemsko zdravljenje (15,7 % v zadnjem mesecu; 7,2 % v zadnjih dveh tednih), pri čemer je kemoterapijo prejelo 10,5 % bolnikov v zadnjem mesecu in 4,4 % v zadnjih dveh tednih življenja. Radioterapija je bila uporabljena pri 15,6 % bolnikov v zadnjem mesecu in pri 6,8 % v zadnjih dveh tednih življenja. V obdobju zadnjega meseca (z 11,9 % leta 2015 na 20,1 % leta 2019) in zadnjih dveh tednov (s 6,6 % leta 2015 na 10,2 % leta 2019) življenja je opazen trend naraščanja uporabe sistemske terapije. Uporaba radioterapije je v zadnjem mesecu življenja upadala (s 16,7 % leta 2015 na 12,5 % leta 2019), medtem ko je v zadnjih dveh tednih ostala stabilna (2015 – 6,3 % in 2019 – 6,7 %).

**Zaključki:** Uporaba radioterapije v zadnjem mesecu življenja upada, v zadnjih dveh tednih pa ostaja stabilna, vendar je še vedno pogosta. Glede na primerljivo pogostost uporabe s sistemskim zdravljenjem predlagamo, da se radioterapija vključi med kazalnike agresivnosti obravnave ob koncu življenja.

**Ključne besede:** agresivno specifično onkološko zdravljenje, kazalniki agresivne obravnave, radioterapija, zadnje obdobje življenja, paliativna oskrba

### ABSTRACT

**Introduction:** Advances in oncology have raised questions about the appropriateness of treatment at the end of life. Palliative radiotherapy is not currently considered an indicator of aggressive end-of-life care. This study aimed to evaluate the use of specific oncological treatments in patients with advanced solid cancer at the end of life.

**Methods:** We conducted a retrospective analysis of adult patients with advanced solid cancer treated exclusively at the Institute of Oncology Ljubljana who died between 2015 and 2019. We assessed the prevalence of aggressive oncological treatments in the last month and the last two weeks of life.

**Results:** A total of 1,736 patients were included. At least one form of aggressive treatment was administered to 538 patients (31%) in the last month of life and to 250 patients (14.4%) in the last two weeks. Systemic therapy was the most common modality (15.7% in the last month; 7.2% in the last two weeks), with chemotherapy administered to 10.5% of patients in the last month and 4.4% in the last two weeks. Radiotherapy was used in 15.6% of patients in the last month and 6.8% in the last two weeks. Its use in the last month declined (2015 – 16.7% and 2019 – 12.5%), while remaining stable in the last two weeks (2015 – 6.3% and 2019 – 6.7%).

**Conclusions:** Radiotherapy use in the last month of life is declining, while remaining stable in the last two weeks; however, it is still frequently used. Given its comparable use to systemic therapy, radiotherapy should be considered an indicator of aggressive care at the end of life.

**Keywords:** aggressive specific oncological treatment, indicators of aggressive care, radiotherapy, end-of-life, palliative care.

## 1. UVOD

Z napredkom na področju onkologije in širjenjem terapevtskih možnosti pri zdravljenju bolnikov z napredovalim rakom se v literaturi vse pogosteje izpostavlja vprašanje obsega in ustreznosti zdravljenja v zadnjem obdobju življenja (*angl. end-of-life, EoL*) bolnika. Intenzivnost zdravljenja onkoloških bolnikov v tem obdobju predstavlja pomembno raziskovalno področje, ki je od začetka 21. stoletja predmet obsežnega znanstvenega preučevanja, kar potrjujejo številne študije, zasnovane tako na administrativnih kakor tudi kliničnih podatkih (1–5).

Agresivna obravnava v EoL običajno vključuje nadaljevanje ali uvedbo sistemskega zdravljenja (*angl. systemic anticancer treatment, SAT*) (kemoterapije (KT)) tik pred smrtjo, obiske urgentnih centrov v zadnjem mesecu življenja, hospitalizacije v zadnjem mesecu življenja in smrti na akutnih oddelkih in oddelkih za intenzivno medicino ter pozno vključitev ali odsotnost storitev hospic oskrbe. Takšne prakse so povezane z večjim številom zapletov, večjo porabo virov ter slabšim usklajevanjem z vrednotami in željami bolnikov v EoL (6–11).

Nadaljnje populacijske študije so te ugotovitve potrdile pri bolnikih z različnimi vrstami rakov in v različnih zdravstvenih sistemih ter poudarile, da agresivna obravnava v EoL bolnika z napredovalim rakom ostaja pogosta (4, 5).

Poleg tega je bila onkološka praksa v zadnjih letih pomembno preoblikovana zaradi vse večje dostopnosti SAT, vključno s tarčnimi zdravili in imunoterapijo, ki se pogosto predpisujejo peroralno in se lahko nadaljujejo tudi v poznejših fazah bolezni – v okviru paliativne oskrbe (PO) (12, 13).

Randomizirane in opazovalne študije zagotavljajo trdne dokaze, da lahko zgodnja vključitev PO v standardno onkološko zdravljenje izboljša kakovost življenja bolnikov ter zmanjša agresivne postopke v EoL (7, 11, 14, 15).

Kljub tem dokazom noveše študije kažejo, da agresivna obravnava v EoL vztraja, zlasti pri mlajših moških, bolnikih z dobrim funkcionalnim statusom in manj pridruženimi boleznimi ter pri bolnikih z določenimi vrstami raka (vključno z rakom dojke, glave in vratu ter ginekološkimi raki), še posebej kadar je na voljo več linij SAT (6, 16–20). Raziskave izpostavljajo prognozično negotovost, terapevtski optimizem in sistemske spodbude kot pomembne dejavnike (21–25).

Pomembno je poudariti, da je velik del obstoječe literature glede intenzivnosti obravnave bolnikov s solidnim rakom v EoL omejen na prejetje SAT (4, 5). Zaznati je relativno pomanjkanje raziskav, ki bi z uporabo enotnih kazalnikov obravnavale druge modalitete specifičnega onkološkega zdravljenja – radioterapijo (RT) in kirurško zdravljenje (26).

V naših predhodnih analizah smo ocenjevali agresivnost specifičnega onkološkega zdravljenja in zdravstvene oskrbe ob koncu življenja v obdobju 2015–2019 pri bolnikih z napredovalim solidnim rakom, ki so se zdravili na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL), ter potrdili, da so bolniki z razsejanim solidnim rakom v EoL pogosto agresivno obravnavani (16, 17).

Literatura opozarja na pomanjkljivo upoštevanje RT kot kazalnika agresivne obravnave bolnika v EoL (27).

Namen članka je predstaviti naše izsledke glede intenzivnosti specifičnega onkološkega zdravljenja s poudarkom na RT bolnikov s solidnim rakom v EoL.

## 2. METODE

Naša raziskava je zasnovana kot retrospektivna analiza obstoječih podatkov odraslih bolnikov (iz podatkovnih baz – arhivov Registra raka Republike Slovenije in operacijskega sistema OIL – Web Doctor), ki so se zdravili na OIL in so umrli med 1. 1. 2015

in 31. 12. 2019 ter so imeli ob smrti dokazan razsejan solidni rak (MI) glave in vratu, pljuč, dojke, gastrointestinalnega, genitourinarnega in ginekološkega predela, germinalni rak ter sarkom.

V analizo so bili vključeni le podatki odraslih bolnikov, ki so bili obravnavani izključno na OIL in ki so imeli med zdravljenjem stalno prebivališče znotraj Mestne občine Ljubljana in priležnih občin (Dobrova-Polhov Gradec, Dol pri Ljubljani, Horjul, Ig, Medvode, Škofljica, Velike Lašče in Vodice).

V raziskavo nismo vključili podatkov bolnikov s hematološkimi raki, ker se ti ne zdravijo na OIL, in podatkov bolnikov z limfomom, saj protokoli zdravljenja tovrstnih rakov pogosto posegajo v EoL.

V sledeči analizi smo obravnavali obdobje zadnjih štirih tednov življenja bolnikov s poudarkom na prejetju RT, v opazovalnem obdobju 2015–2019, na OIL.

Pri bolnikih, ki so bili primerni za vključitev v raziskavo, smo preučili prisotnost spodaj navedenih kazalnikov agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja v zadnjem mesecu in zadnjih dveh tednih pred smrtjo:

- SAT: KT, biološko zdravljenje, tarčno zdravljenje, imunoterapija,
- RT in
- kirurško zdravljenje.

Bolnike smo opredelili še na podlagi socio-demografskih podatkov (starost, spol), diagnoze in prognoze raka. Prognoza raka je bila opredeljena na podlagi podatkov o preživetju, ki jih je objavil Register raka Republike Slovenije v letu 2019 (28).

Raziskavo smo zasnovali na retrospektivnem kohortnem modelu. Bolnik, ki je v zadnjem mesecu ali v zadnjih dveh tednih življenja prejel kakršno koli SAT, RT in/ali kirurško zdravljenje, je bil deležen agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja. Kategorične spremenljivke smo izrazili v obliki frekvenčnih porazdelitev. Številске spremenljivke smo opisali s povprečjem oz. mediano ter standardnim odklonom oz. interkvartilnim razmikom, kategorične spremenljivke pa z ustreznimi frekvenčnimi razporeditvami in grafičnimi prikazi.

Pred pričetkom izvedbe raziskave je Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko na seji dne 7. 1. 2021 (O120-484/2020/4) raziskavo odobrila kot etično sprejemljivo.

## 3. REZULTATI

### 3.1 IDENTIFIKACIJA BOLNIKOV, VKLJUČENIH V ANALIZO

S podrobno analizo podatkovne baze Registra raka Republike Slovenije smo identificirali 4029 potencialno primernih bolnikov. Po pregledu elektronskih zdravstvenih zapisov v podatkovni bazi OIL – Web Doctor – je bilo 2293 bolnikov izključenih iz analize zaradi naslednjih razlogov:

- 429 bolnikov je imelo diagnozo rakave bolezni, ki ni bila vključena v raziskavo;
- 1484 bolnikov je imelo lokalno bolezen;
- 133 bolnikov je bilo zdravljenih tudi v drugih ustanovah;
- 192 bolnikov je imelo nepopolne elektronske zdravstvene zapise;
- 23 bolnikov je umrlo zaradi vzrokov, ki so nepovezani z rakom, in
- 32 bolnikov je zavrnilo protirakavo zdravljenje.

### 3.2 ZNAČILNOSTI IZBRANE PREISKOVANE SKUPINE

Naša preiskovana skupina, primerna za analizo, je štela 1736 bolnikov; od tega je bilo 868 (50 %) žensk. Srednja starost vseh bolnikov ob smrti je bila 70,0 leta (razpon 18,3–98,0 leta).

Največ umrlih bolnikov je imelo pljučni rak (N = 542, 31,2 %), po pogostosti sledijo raki prebavil (N = 320, 18,4 %), raki sečil (N = 288, 16,6 %), rak dojke (N = 274, 15,8 %), drugi raki (rak glave in vratu, germinalni rak ter sarkom) (N = 204, 11,8 %) in ginekološki raki (N = 108, 6,2 %) (slika 1).

Na osnovi 5-letnega neto preživetja je bila prognoza ob času smrti opredeljena kot ugodna pri 572 bolnikih (32,9 %), srednje ugodna pri 424 bolnikih (24,4 %) in slaba pri 740 bolnikih (42,6 %).

### 3.3 AGRESIVNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV V ZADNJEM OBDOBJU ŽIVLJENJA

V analiziranem petletnem obdobju je vsaj eno vrsto agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja v zadnjem mesecu življenja skupno prejelo 538 (31,0 %) bolnikov. Delež bolnikov, ki je prejel agresivno specifično onkološko zdravljenje, je porastel s 27,6 % (109/395) leta 2015 na 32,3 % (101/313) leta 2019 (slika 2).

V analiziranem petletnem obdobju je 250/1736 (14,4 %) bolnikov prejelo vsaj eno vrsto agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja v zadnjih dveh tednih življenja (252 aplikacij različnih vrst agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja). Delež bolnikov, ki je prejel agresivno specifično onkološko zdravljenje, je porastel z 12,7 % (50/395) leta 2015 na 17,3 % (54/313) leta 2019 (slika 2).

### 3.4 INTENZIVNOST RAZLIČNIH VRST AGRESIVNEGA SPECIFIČNEGA ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKOV V ZADNJEM OBDOBJU ŽIVLJENJA

V zadnjem mesecu življenja je SAT prejelo 273 (15,7 %) bolnikov, RT 270 (15,6 %) bolnikov, kirurško zdravljenje pa 26

(1,5 %) bolnikov. V opazovanem petletnem obdobju je 31 bolnikov v zadnjem mesecu življenja prejelo več kot eno obliko agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja (slika 3).

Najpogosteje uporabljena oblika agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja je bila SAT. Opazen je trend naraščanja uporabe SAT – leta 2015 je SAT prejelo 11,9 % (47/395) bolnikov, leta 2019 pa 20,1 % (63/313) bolnikov (slika 3). KT je v naši raziskavi v zadnjem mesecu življenja prejelo 182/1736 (10,5 %) bolnikov.

V zadnjem mesecu življenja opažamo padec v uporabi RT – leta 2015 je bilo obsevanih 16,7 % (66/395) bolnikov, leta 2019 pa 12,5 % (39/313) bolnikov (sliki 3 in 4).

Leta 2015 je bilo operiranih 0,5 % (2/395), leta 2019 pa 1,9 % (6/313) bolnikov. Leta 2016 je bilo operiranih 10 (2,9 %) bolnikov (slika 3).

Med letoma 2015 in 2019 je v zadnjih dveh tednih življenja SAT prejelo 125 (7,2 %) bolnikov, RT 118 (6,8 %) bolnikov, 9 (0,5 %) bolnikov pa je bilo operativno zdravljenih (slika 3). V opazovanem petletnem obdobju sta dva bolnika v zadnjih dveh tednih življenja prejela več kot eno obliko agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja.

Najpogosteje uporabljeno zdravljenje je bilo SAT. Opazen je trend naraščanja uporabe SAT. Leta 2015 je 6,6 % (26/395) bolnikov prejelo SAT, leta 2019 pa 10,2 % (33/313) bolnikov (slika 3). KT je v naši raziskavi v zadnjih dveh tednih življenja prejelo 76/1736 (4,4 %) bolnikov.

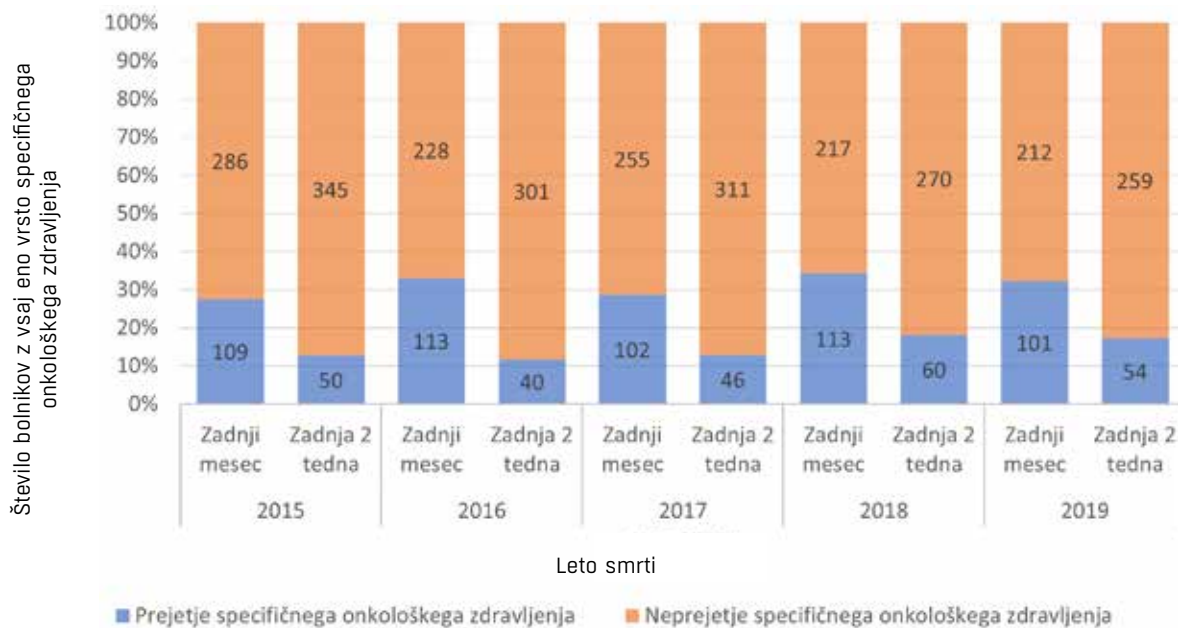
V zadnjih dveh tednih življenja opažamo stabilen trend uporabe RT – leta 2015 je bilo obsevanih 6,3 % (25/395) bolnikov, leta 2019 pa 6,7 % (21/313) bolnikov (sliki 3 in 4).

Leta 2015 noben bolnik ni bil kirurško zdravljen v zadnjih dveh tednih življenja, leta 2019 pa zgolj en bolnik – 0,3 % (1/313). Leta 2016 je bilo operiranih 5 (1,5 %) bolnikov (slika 3).

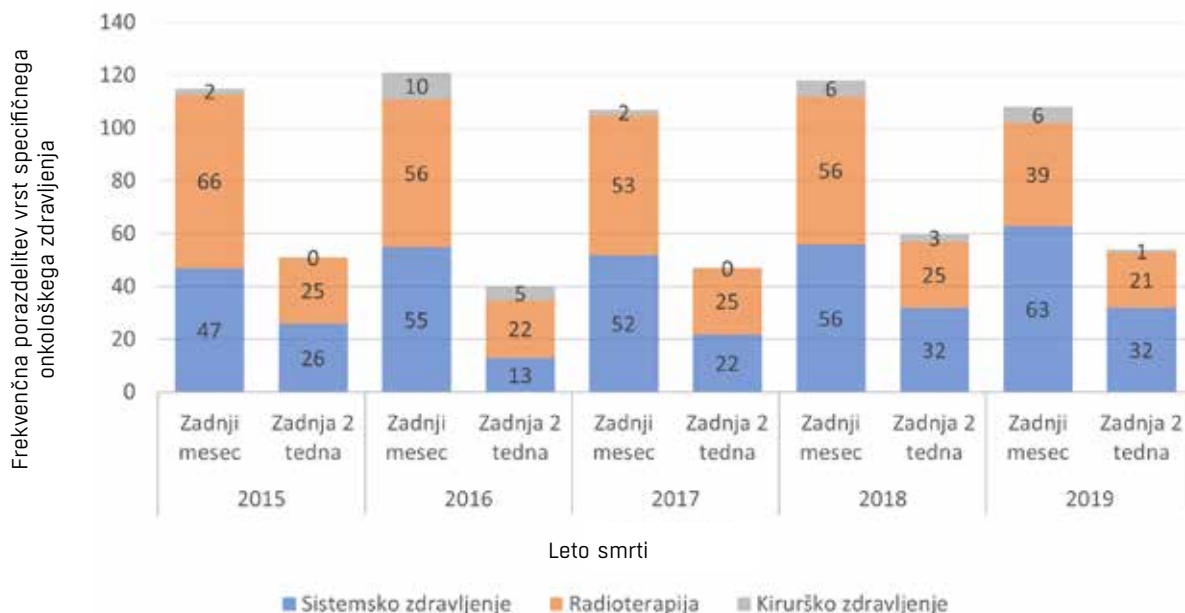
Slika 1: Frekvenčna porazdelitev bolnikov po letih glede na lokalizacijo raka.



Slika 2: Frekvenčna porazdelitev bolnikov po letih glede na prejete agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja v zadnjem mesecu in v zadnjih dveh tednih življenja.



Slika 3: Frekvenčna porazdelitev bolnikov po letih glede na vrsto agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja v zadnjem mesecu in zadnjih dveh tednih življenja.



#### 4. RAZPRAVA

Z razvojem onkologije in razmahom različnih terapevtskih možnosti v zdravljenju bolnikov z napredovalim (razširjenim/ razsejanim) rakom je lahko zaskrbljenost, da so bolniki z napredovalim rakom v EoL čedalje pogosteje prekomerno agresivno zdravljeni, upravičena (3–5,29).

Z raziskavo smo dokazali, da so bili bolniki v analiziranemu obdobju (2015–2019) deležni agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja v EoL. Odkrili smo še zaskrbljujoč trend vse pogostejšega prejetanja SAT v EoL.

SAT je bila najpogostejša oblika agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja pri bolnikih v zadnjem mesecu življenja (273/1736 bolnikov – 15,7 %) in bolnikih v zadnjih dveh tednih življenja (125/1736 bolnikov – 7,2 %). KT je v naši raziskavi prejelo 182/1736 (10,5 %) bolnikov v zadnjem mesecu in 76/1736 (4,4 %) bolnikov v zadnjih dveh tednih življenja.

Rezultati naše raziskave kažejo, da je manj bolnikov prejelo KT v EoL, kot je bilo doslej o tem poročano v znanstveni literaturi, kar je ugodno (4, 6, 15, 19, 30–37). Glede na izsledke tujih raziskav prejme KT v zadnjem mesecu življenja med 11,7 in 37 % bolnikov z napredovalim rakom (4, 6, 31, 33–36, 38), v zadnjih dveh tednih življenja pa KT – glede na podatke v znanstveni literaturi – prejme med 5 in 13 % bolnikov. Posamezne študije sicer navajajo tudi višje odstotke predpisovanja (9, 15, 19, 32–34, 37–40).

Kirurški posegi so bili v naši kohorti redki, saj je bilo v zadnjem mesecu življenja operiranih le 1,5 % bolnikov. To je izrazito manj, kot poročajo druge študije, v katerih so opisane tudi do desetkrat višje stopnje, pri čemer pogosto obstajata znatna heterogenost v opredelitvi intenzivnosti kirurških posegov ter omejen poudarek na prispevku kirurgije h kakovosti oskrbe bolnika v EoL (41–43). Nizka stopnja kirurških intervencij v naši ustanovi najverjetneje odraža integriran multidisciplinarni pristop, kar je skladno s priporočili o vključevanju PO v kirurško prakso (44, 45).

V naši raziskavi je bilo 270/1736 (15,6 %) oz. 118/1736 (6,8 %) bolnikov paliativno obsevanih v zadnjem mesecu oz. zadnjih dveh tednih življenja. To, da je bila skoraj polovica vseh obsevanih bolnikov obsevana v zadnjih dveh tednih življenja, je zaskrbljujoče.

Med 30 in 50 % RT se uporablja za paliativno zdravljenje

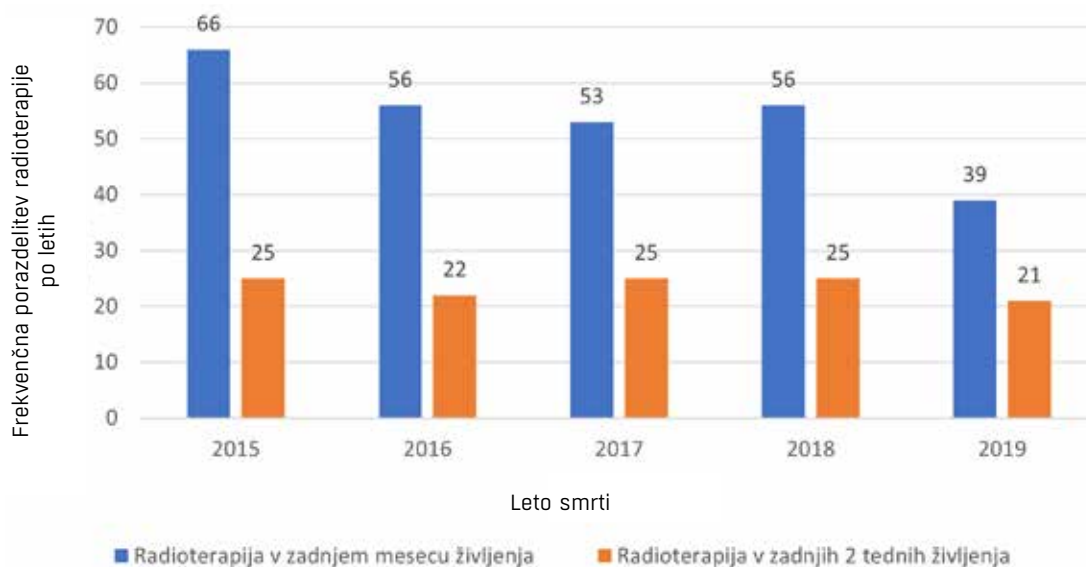
bolnikov z namenom blaženja simptomov in za preprečevanje grozeče resne obolevnosti zaradi raka (46–49). RT ima ključno vlogo pri lajšanju simptomov, zlasti pri možganskih zasevkih, zapori dihalnih poti, sindromu zgornje vene kave, kompresiji hrbtnjače ter bolečini zaradi kostnih ali mehko tkivnih zasevkov (27, 50–54). So pa pri bolnikih v EoL potencialne koristi omejene, zdravljenje pa lahko bolnike izpostavi kratkoročni toksičnosti ter odloži vključitev bolnika v PO (26, 27, 55–57). Predvsem v obdobju zadnjih dveh tednov življenja namreč ni pričakovati učinka paliativnega obsevanja, saj se njegovi blagodejni učinki v polni meri običajno odrazijo šele v nekaj (več) tednih (27, 46, 58). Za razliko od analgetičnega učinka paliativne RT, ki se praviloma razvije z zamikom več tednov, se lahko hemostatski učinek pojavi že prej, zaradi česar je lahko hemostatično obsevanje smiselno in varno tudi v EoL (59, 60). Čeprav je hemostatična RT učinkovita metoda za obvladovanje tumorskih krvavitev, njen delež med paliativnimi obsevanji ostaja razmeroma majhen, saj so krvavitve manj pogosta indikacija, obenem pa je tudi razpoložljiva literatura na tem področju omejena (27, 59, 61).

V literaturi poročajo kot dejavnik, ki lahko omejuje pravočasni učinek obsevanja, tudi čakalne dobe do obravnave in z namenom pospešitve postopka v tujini odprtje dodatnih programov (49, 62, 63).

V naši raziskavi opažamo upad uporabe RT v zadnjem mesecu življenja (leta 2015 je RT prejelo 16,7 % (66/395) bolnikov, medtem ko je bilo takšnih bolnikov leta 2019 12,5 % (39/313)). Naši podatki so skladni s podatki iz literature, kjer opažajo, da je agresivno zdravljenje z RT v EoL pogosto, vendar marsikje v upadu (27, 55, 56, 64, 65). Študije nakazujejo širok razpon paliativne RT v zadnjem mesecu življenja (7–24 %), predvsem pa nagovarjajo potrebo po razpoznavi koristnosti RT v EoL (56, 66, 67).

Čeprav se Ameriško združenje za onkologijo in radioterapijo (American Society for Radiation Oncology, ASTRO) strinja, da je paliativna RT varna in učinkovita, so strokovna priporočila glede uporabe RT v EoL zaenkrat skopa in nejasna (68). Royal College of Radiologist predlaga da je do 20–% 30-dnevna umrljivost po prejetju paliativne RT še dopustna, kar pa je v nasprotju s prejetjem KT, kjer so kazalniki agresivnosti obravnave v EoL jasno opredeljeni in podkrepili s kliničnimi študijami (26, 69). Kutzko in sodelavci v svoji metaanalizi predlagajo, da postane

Slika 4: Frekvenčna porazdelitev bolnikov po letih glede na prejetje radioterapije v zadnjem mesecu in v zadnjih dveh tednih življenja.



16-% umrljivost 30 dni po paliativni RT kazalnik agresivne oskrbe bolnikov v EoL (26, 27). Jasna priporočila glede paliativne RT v EoL bi bila zagotovo dobrodošla.

Kljub relativno dobri prenosljivosti paliativnega obsevanja je za doseg njegovega optimalnega učinka običajno potrebno nekoliko daljše časovno obdobje in precenitev preživetja lahko vodi do uporabe neustreznih frakcijskih režimov in prekinitve zdravljenja (46, 48, 58, 66, 70–72).

Objektivna prognostična orodja lahko izboljšajo zanesljivost napovedi preživetja in s tem pripomorejo k uporabi ustreznih terapevtskih strategij, ki so prilagojene bolnikovi pričakovani življenjski dobi (27, 67, 73, 74). Za področje RT sta uporabna posebno dva modela prognostifikacije, in sicer model, ki ga je razvil Chow s sodelavci in ki naslavlja število dejavnikov tveganja (šest pomembnejših – mesto primarnega raka, mesto zasevkov, Karnofsky performance status (tj. lestvica, ki se uporablja v onkologiji za oceno bolnikove funkcionalne sposobnosti), prisotnost utrujenosti, apetita in težke sape), in model, ki ga je razvila Krishnan s sodelavci, t. i. »TEACHH« (type of cancer – vrsta raka, ECOG PS (lestvica, ki se uporablja v onkologiji za oceno, kako bolezen vpliva na bolnikovo sposobnost opravljanja vsakodnevnih dejavnosti), age – starost, prior hospitalizations – predhodne hospitalizacije, hepatic metastases – jetrni zasevki) (27, 67, 74, 75). Podobno kot za prejetje KT nižja starost bolnika predstavlja dejavnik tveganja za prejetje agresivne RT v EoL (6, 40, 76, 77). Daljši režimi obsevanja lahko vplivajo na željo bolnika po obsevanju in tudi na zmožnost spremljanja oskrbovalcev bolnika na obsevanje; bolniki lahko v času obsevanja postanejo manj okretni (76).

Bolnike, ki so kandidati za paliativno RT, je treba skrbno izbrati, predvsem kadar se odločamo za večfrakcijske režime (26, 72). Poročana je namreč relativna nedoslednost v izbiri frakcijskih režimov (78). Podatki iz Združenih držav Amerike in Francije kažejo, da je standard oskrbe zdravljenje, ki obsega 10 frakcij, medtem ko drugod po Evropi, v Kanadi in v Avstraliji pogosteje uporabljajo obsevanja v enem ali petih dnevih odmerkih namesto v desetih (66, 70, 71). Kljub dokazom, da med enkratnimi in večkratnimi frakcijskimi režimi pri bolnikih z napredovalim rakom ni razlik v uspešnosti pri določenih ciljih zdravljenja, so enofrakcijski režimi še vedno premalo uporabljeni (58, 72, 78). Hkrati v literaturi poročajo o pogosti uporabi naprednih tehnik obsevanja (intenzitetno modulirana RT (IMRT), prostorsko modulirana ločna terapija (VMAT), sterotaktična RT (SBRT)) pogosto brez jasnih dokazov o prednostih ter predlagajo nadaljnje raziskave, ki bi bolje opredelile vlogo sodobnih tehnik pri paliativnem obsevanju (48, 58).

V primerjavi s podatki iz tujine je delež bolnikov, ki pri nas prejmejo paliativno RT v EoL, primerljiv, celo nižji. To je najverjetneje posledica vključevanja specialistov radioterapije z onkologijo v multidisciplinarno konzilije in tudi v tim specializirane PO na OIL. Na podobne implementacije sistema, predvsem pa na zgodnjo vključitev PO v obravnavo bolnika z napredovalim rakom, kažejo tudi izsledki iz literature (47–49, 62, 79).

PO je aktivna pomoč bolnikom s kronično napredovalo neozdravljivo boleznijo in njihovim bližnjim v času bolnikove bolezni in tudi po smrti bolnika, v obdobju žalovanja. Gre za podporno obravnavo, ki je celostna in usmerjena v blaženje bolnikovih telesnih simptomov ter tudi v psihološko, socialno in duhovno stisko bolnika ter bližnjih ob neozdravljivi bolezni (80).

Vključitev bolnikov z napredovalim rakom v zgodnjo PO (tj. obdobje PO, ko je specifično onkološko zdravljenje sestavni del PO in ugodno vpliva na kakovost življenja) zagotavlja bolnikom in njihovim bližnjim vzpostavitev odnosa s člani tima za PO, kar omogoča pravočasne pogovore o prognozi, prednostnih in slabostih zdravljenja, odločitvah o zdravljenju ter nenazadnje tudi o bolnikovih željah in pričakovanjih glede samega zdravljenja in oskrbe (81, 82).

Z načrtom nadaljnje obravnave omogočamo zgodnjo opredelitev ciljev zdravljenja, izboljšamo komunikacijo med bolnikom in zdravstvenim timom ter omogočamo bolj usklajeno, manj agresivno in stroškovno učinkovitejšo oskrbo ob koncu življenja ob hkratnem izboljšanju kakovosti življenja bolnikov (27, 49, 71, 83, 84).

#### 4.1 OMEJITVE

Z raziskavo smo dokazali, da je na OIL precejšen delež bolnikov z napredovalim (razširjenim/razsejanim) rakom deležen agresivnega specifičnega onkološkega zdravljenja v EoL.

Zaradi retrospektivne zasnove raziskave so rezultati odvisni od verodostojnosti podatkov in natančnosti vnosa podatkov tako v Register raka Republike Slovenije kakor tudi v operacijski sistem OIL – Web Doctor. Zasnova študije nas je omejila tudi glede spoznanj preferenc bolnikov glede samega zdravljenja.

V analizo bi lahko vključili dodatne spremenljivke (npr. ECOG PS, Karnofsky indeks, simptomi napredovale bolezni, pridružene bolezni, socialni status itd.), vendar ti podatki v operacijskem sistemu OIL (Web Doctor) niso bili zabeleženi ali so bili pomanjkljivi.

Dodana vrednost bi bila tudi informacija glede indikacije za prejetje paliativne RT v EoL.

Dodatno je treba rezultate interpretirati v kontekstu selektivne narave kohorte, saj so bili vključeni le bolniki z razsejanim solidnim rakom, zdravljeni izključno na OIL in z omejenega geografskega območja. Posledično letne variacije v številu bolnikov ne odražajo nujno populacijskih trendov incidence, temveč lahko odražajo tudi organizacijske dejavnike, spremembe v napotitvah ter časovni zamik med incidenco in umrljivostjo.

#### 5. ZAKLJUČKI

Agresivno zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom v EoL je pogosta praksa in prepoznan zdravstveni problem. Kljub pozivom strokovne javnosti kazalniki agresivnosti obravnave bolnika z napredovalim rakom v EoL trenutno (še) ne vključujejo intenzivnosti RT.

Tudi naša analiza potrjuje, da je RT pogosta praksa obravnave v EoL bolnika.

Jasna priporočila glede paliativne RT v EoL bi bila zagotovo dobrodošla, enako kot tudi uporaba prognostičnih orodij za oceno preživetja in pripravo strategij zdravljenja.

V izogib agresivni RT v EoL se predlaga še zgodnja vključitev PO v obravnavo bolnika in izdelava načrta nadaljnje obravnave.

## LITERATURA

1. Earle CC, Park ER, Lai B, Weeks JC, Ayanian JZ, Block S. Identifying Potential Indicators of the Quality of End-of-Life Cancer Care From Administrative Data. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Mar 15;21(6):1133–8. doi:10.1200/JCO.2003.03.059
2. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Souza JM, Weeks JC, Block SD, et al. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *International Journal for Quality in Health Care*. 2005 Dec 1;17(6):505–9. doi:10.1093/intqhc/mzi061
3. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the Aggressiveness of Cancer Care Near the End of Life. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Jan 15;22(2):315–21. doi:10.1200/JCO.2004.08.136
4. Abedini NC, Hechtman RK, Singh AD, Khateeb R, Mann J, Townsend W, et al. Interventions to reduce aggressive care at end of life among patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):e627–36. doi:10.1016/S1470-2045(19)30496-6
5. Bylicki O, Rivière F, Tournier C, Canoui-Poitrine F, Grassin F, Margery J, et al. Factors Associated With Aggressiveness of End-of-Life Care for Lung Cancer Patients and Associated Costs of Care. *Clin Lung Cancer*. 2021 May;22(3):e320–8. doi:10.1016/j.clc.2020.05.017
6. Kao S, Shafiq J, Vardy J, Adams D. Use of chemotherapy at end of life in oncology patients. *Annals of Oncology*. 2009 Sep;20(9):1555–9. doi:10.1093/annonc/mdp027
7. Wright AA. Associations Between End-of-Life Discussions, Patient Mental Health, Medical Care Near Death, and Caregiver Bereavement Adjustment. *JAMA*. 2008 Oct 8;300(14):1665. doi:10.1001/jama.300.14.1665
8. Lubitz JD, Riley GF. Trends in Medicare Payments in the Last Year of Life. *New England Journal of Medicine*. 1993 Apr 15;328(15):1092–6. doi:10.1056/NEJM199304153281506
9. Cheung MC, Earle CC, Rangrej J, Ho TH, Liu N, Barbera L, et al. Impact of aggressive management and palliative care on cancer costs in the final month of life. *Cancer*. 2015 Sep 15;121(18):3307–15. doi:10.1002/cncr.29485
10. Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, Weeks JC, Ayanian JZ. Aggressiveness of Cancer Care Near the End of Life: Is It a Quality-of-Care Issue? *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Aug 10;26(23):3860–6. doi:10.1200/JCO.2007.15.8253
11. Hui D, Kim SH, Roquemore J, Dev R, Chisholm G, Bruera E. Impact of timing and setting of palliative care referral on quality of end-of-life care in cancer patients. *Cancer*. 2014 Jun 22;120(11):1743–9. doi:10.1002/cncr.28628
12. Hui D, Karuturi MS, Tanco KC, Kwon JH, Kim SH, Zhang T, et al. Targeted Agent Use in Cancer Patients at the End of Life. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Jul;46(1):1–8. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.07.007
13. Soh TIP, Yuen YC, Teo C, Lim SW, Chan N, Wong ASC. Targeted Therapy at the End of Life in Advanced Cancer Patients. *J Palliat Med*. 2012 Sep;15(9):991–7. doi:10.1089/jpm.2012.0050
14. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010 Aug 19;363(8):733–42. doi:10.1056/NEJMoa1000678
15. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Muzikansky A, Lennes IT, Heist RS, et al. Effect of Early Palliative Care on Chemotherapy Use and End-of-Life Care in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Feb 1;30(4):394–400. doi:10.1200/JCO.2011.35.7996
16. Golob N, Oblak T, Šeruga B. The Influence of Specialist Palliative Care in Aggressive End of Life Management of Patients with Advanced Cancer. *Slovenian Journal of Public Health*. 2026 Mar 1;65(1):51–8. doi:10.2478/sjph-2026-0007
17. Golob N, Oblak T, Čavka L, Kušar M, Šeruga B. Aggressive anticancer treatment in the last 2 weeks of life. *ESMO Open*. 2024 Mar;9(3):102937. doi:10.1016/j.esmoop.2024.102937
18. Sezgin Goksu S, Gunduz S, Unal D, Uysal M, Arslan D, Tatlı AM, et al. Use of chemotherapy at the end of life in Turkey. *BMC Palliat Care*. 2014 Dec 19;13(1):51. doi:10.1186/1472-684X-13-51
19. Pacetti P, Paganini G, Orlandi M, Mambrini A, Pennucci MC, Del Freato A, et al. Chemotherapy in the last 30 days of life of advanced cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2015 Nov 22;23(11):3277–80. doi:10.1007/s00520-015-2733-6
20. Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, Gazelle G, Saynina O, Ash AS. Chemotherapy Use among Medicare Beneficiaries at the End of Life. *Ann Intern Med*. 2003 Apr 15;138(8):639. doi:10.7326/0003-4819-138-8-200304150-00011
21. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, et al. Prognostic Factors in Advanced Cancer Patients: Evidence-Based Clinical Recommendations—A Study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Sep 1;23(25):6240–8. doi:10.1200/JCO.2005.06.866
22. Krawczyk M, Gallagher R. Communicating prognostic uncertainty in potential end-of-life contexts: experiences of family members. *BMC Palliat Care*. 2016 Dec 12;15(1):59. doi:10.1186/s12904-016-0133-4
23. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ*. 2003 Jul 24;327(7408):195. doi:10.1136/bmj.327.7408.195
24. Lamont EB, Christakis NA. Prognostic Disclosure to Patients with Cancer near the End of Life. *Ann Intern Med*. 2001 Jun 19;134(12):1096–105. doi:10.7326/0003-4819-134-12-200106190-00009
25. Christakis NA. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *Commentary: Why do doctors overestimate? Commentary: Prognoses should be based on proved indices not intuition.* *BMJ*. 2000 Feb 19;320(7233):469–73. doi:10.1136/bmj.320.7233.469
26. Kutzko JH, Dadwal P, Holt T, Rahman MA, Zahir SF, Hickey B. Defining the expected 30-day mortality for patients undergoing palliative radiotherapy: A meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier Ireland Ltd; 2022. p. 147–210. doi:10.1016/j.radonc.2022.01.030 PubMed PMID: 35101462.
27. Jones JA, Lutz ST, Chow E, Johnstone PA. Palliative radiotherapy at the end of life: A critical review. *CA Cancer J Clin*. 2014 Sep 10;64(5):295–310. doi:10.3322/caac.21242 PubMed PMID: 25043971.

28. Zadnik V, Zagar T, Lokar K, Tomsic S, Konjevic AD, Zakotnik B. Trends in population-based cancer survival in Slovenia. *Radiol Oncol*. 2021 Jan 21;55(1):42–9. doi:10.2478/raon-2021-0003 PubMed PMID: 33885247.
29. Lee HS, Chun KH, Moon D, Yeon HK, Lee S, Lee S. Trends in receiving chemotherapy for advanced cancer patients at the end of life. *BMC Palliat Care*. 2015;14:4. doi:10.1186/s12904-015-0001-7 PubMed PMID: 25792971.
30. Tang ST, Wu SC, Hung YN, Chen JS, Huang EW, Liu TW. Determinants of Aggressive End-of-Life Care for Taiwanese Cancer Decedents, 2001 to 2006. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Sep 20;27(27):4613–8. doi:10.1200/JCO.2008.20.5096
31. Braga S, Miranda A, Fonseca R, Passos-Coelho JL, Fernandes A, Costa JD, et al. The aggressiveness of cancer care in the last three months of life: a retrospective single centre analysis. *Psychooncology*. 2007 Sep;16(9):863–8. doi:10.1002/pon.1140
32. Näppä U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Annals of Oncology*. 2011 Nov;22(11):2375–80. doi:10.1093/annonc/mdq778
33. Ho TH, Barbera L, Saskin R, Lu H, Neville BA, Earle CC. Trends in the Aggressiveness of End-of-Life Cancer Care in the Universal Health Care System of Ontario, Canada. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Apr 20;29(12):1587–91. doi:10.1200/JCO.2010.31.9897
34. Adam H, Hug S, Bosshard G. Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts. *BMC Palliat Care*. 2014 Dec 22;13(1):26. doi:10.1186/1472-684X-13-26
35. Abdel-Razeq H, Shamieh O, Abu-Nasser M, Nassar M, Samhoury Y, Abu-Qayas B, et al. Intensity of Cancer Care Near the End of Life at a Tertiary Care Cancer Center in Jordan. *J Pain Symptom Manage*. 2019 Jun;57(6):1106–13. doi:10.1016/j.jpainsymman.2019.02.016
36. Baena-Cañada JM, Campini Bermejo A, Gámez Casado S, Rodríguez Pérez L, Quílez Cutillas A, Calvete Candenás J, et al. Experiences with Prescribing Large Quantities of Systemic Anticancer Therapy Near Death. *J Palliat Med*. 2019 Dec 1;22(12):1515–21. doi:10.1089/jpm.2019.0017
37. Gilbar PJ, McPherson I, Aisthorpe GG, Kondalsamy-Chennakes S. Systemic anticancer therapy in the last 30 days of life: Retrospective audit from an Australian Regional Cancer Centre. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019 Apr 3;25(3):599–606. doi:10.1177/1078155217752077
38. Tang ST, Wu SC, Hung YN, Huang EW, Chen JS, Liu TW. Trends in quality of end-of-life care for Taiwanese cancer patients who died in 2000–2006. *Annals of Oncology*. 2009 Feb;20(2):343–8. doi:10.1093/annonc/mdn602
39. Sano M, Fushimi K. Association of Palliative Care Consultation With Reducing Inpatient Chemotherapy Use in Elderly Patients With Cancer in Japan: Analysis Using a Nationwide Administrative Database. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2017 Aug 19;34(7):685–91. doi:10.1177/1049909116650238
40. Zhang Z, Chen ML, Gu XL, Liu MH, Zhao WW, Cheng WW. Palliative Chemotherapy Near the End of Life in Oncology Patients. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2018 Sep 12;35(9):1215–20. doi:10.1177/1049909118763338
41. Lilley EJ, Khan KT, Johnston FM, Berlin A, Bader AM, Mosenthal AC, et al. Palliative Care Interventions for Surgical Patients. *JAMA Surg*. 2016 Feb 1;151(2):172. doi:10.1001/jamasurg.2015.3625
42. Dasch B, Kalies H, Feddersen B, Ruderer C, Hiddemann W, Bausewein C. Care of cancer patients at the end of life in a German university hospital: A retrospective observational study from 2014. *PLoS One*. 2017 Apr 6;12(4):e0175124. doi:10.1371/journal.pone.0175124
43. Martins-Branco D, Lopes S, Canario R, Freire J, Feio M, Ferraz-Goncalves J, et al. Factors associated with the aggressiveness of care at the end of life for patients with cancer dying in hospital: a nationwide retrospective cohort study in mainland Portugal. *ESMO Open*. 2020;5(6):e000953. doi:10.1136/esmoopen-2020-000953
44. Dunn GP. Surgery, palliative care, and the American College of Surgeons. *Ann Palliat Med*. 2015 Jan;4(1):5–9. doi:10.3978/j.issn.2224-5820.2015.01.03 PubMed PMID: 25813414.
45. Lilley EJ, Cooper Z, Schwarze ML, Mosenthal AC. Palliative Care in Surgery. *Ann Surg*. 2018 Jan;267(1):66–72. doi:10.1097/SLA.0000000000002253
46. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Jan;7(1):4–12. doi:10.1016/j.prr.2016.08.001
47. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Jan 1;35(1):96–112. doi:10.1200/JCO.2016.70.1474
48. Butala AA, Lo SS, Jones JA. Advanced radiotherapy for metastatic disease – a major stride or a futile effort? *Annals of Palliative Medicine*. AME Publishing Company; 2019. p. 337–51. doi:10.21037/apm.2019.07.07 PubMed PMID: 31370664.
49. Iocolano M, Langi A, Dharmarajan K V., Jones J. Palliative Care Delivery Systems and Integration With Palliative Care Teams. *Seminars in Radiation Oncology*. W.B. Saunders; 2023. p. 211–7. doi:10.1016/j.semradonc.2022.11.003 PubMed PMID: 36990638.
50. Cross CK, Berman S, Buswell L, Johnson B, Baldini EH. Prospective study of palliative hypofractionated radiotherapy (8.5 Gy × 2) for patients with symptomatic non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2004 Mar;58(4):1098–105. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.08.005
51. Konski A. Radiotherapy is a cost-effective palliative treatment for patients with bone metastasis from prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2004 Dec;60(5):1373–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.053
52. Howell DD, James JL, Hartsell WF, Suntharalingam M, Machtay M, Suh JH, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-Equivalent efficacy, less toxicity, more convenient. *Cancer*. 2013 Feb 15;119(4):888–96. doi:10.1002/cncr.27616
53. Zeng L, Chow E, Bedard G, Zhang L, Fairchild A, Vassiliou V, et al. Quality of Life After Palliative Radiation Therapy for Patients With Painful Bone Metastases: Results of an International Study Validating the EORTC QLQ-BM22. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2012 Nov;84(3):e337–42. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.05.028

54. Lam K, Chow E, Zhang L, Wong E, Bedard G, Fairchild A, et al. Determinants of quality of life in advanced cancer patients with bone metastases undergoing palliative radiation treatment. *Supportive Care in Cancer*. 2013 Nov;21(11):3021–30. doi:10.1007/s00520-013-1876-6 PubMed PMID: 23775156.
55. Gripp S, Mjartan S, Boelke E, Willers R. Palliative radiotherapy tailored to life expectancy in end-stage cancer patients. *Cancer*. 2010 Apr 12;116(13):3251–6. doi:10.1002/cncr.25112
56. Guadagnolo BA, Liao KP, Elting L, Giordano S, Buchholz TA, Shih YCT. Use of Radiation Therapy in the Last 30 Days of Life Among a Large Population-Based Cohort of Elderly Patients in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Jan 1;31(1):80–7. doi:10.1200/JCO.2012.45.0585
57. Varma S, Friedman DL, Stavas MJ. The role of radiation therapy in palliative care of children with advanced cancer: Clinical outcomes and patterns of care. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 May 1;64(5). doi:10.1002/pbc.26359 PubMed PMID: 28000411.
58. Ong WL, Ball DL, Milne RL, Foroudi F, Millar JL. Evolving Practice Pattern of Palliative Radiation Therapy for Bone Metastases from Lung Cancer in Australia. *Clin Oncol*. 2021 Dec 1;33(12):e530–9. doi:10.1016/j.clon.2021.07.013 PubMed PMID: 34366206.
59. Cihoric N, Crowe S, Eychmüller S, Aebersold DM, Ghadjar P. Clinically significant bleeding in incurable cancer patients: effectiveness of hemostatic radiotherapy. *Radiation Oncology*. 2012 Dec 3;7(1):132. doi:10.1186/1748-717X-7-132
60. Verschuren P, Christiaens M, Oldenburger E. Hemostatic radiotherapy: a narrative review of the literature. *Ann Palliat Med*. 2024 Jul;13(4):1114–32. doi:10.21037/apm-24-26
61. Sapienza LG, Ning MS, Jhingran A, Lin LL, Leão CR, da Silva BB, et al. Short-course palliative radiation therapy leads to excellent bleeding control: A single centre retrospective study. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 Jan;14:40–6. doi:10.1016/j.ctro.2018.11.007
62. Rossi R, Foca F, Tontini L, Pieri M, Micheletti S, Nanni O, et al. Radiotherapy and palliative care outpatient clinic: a new healthcare integrated model in Italy. *Supportive Care in Cancer*. 2023 Mar 1;31(3). doi:10.1007/s00520-023-07584-y PubMed PMID: 36809496.
63. Xu Y, Trach C, Tessier T, Sinha R, Skarsgard D. Outcomes of patients receiving urgent palliative radiotherapy for advanced lung cancer: an observational study. *BMC Palliat Care*. 2024 Dec 1;23(1). doi:10.1186/s12904-024-01628-8 PubMed PMID: 39709422.
64. Kim MS, Cha H, You SH, Kim S. Thirty-day mortality after palliative radiotherapy in advanced cancer patients: Optimizing end-of-life care in Asia. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2024 Apr 1;68(3):307–15. doi:10.1111/1754-9485.13635 PubMed PMID: 38450953.
65. Tseng YD, Gouwens NW, Lo SS, Halasz LM, Spady P, Mezheritsky I, et al. Use of Radiation Therapy Within the Last Year of Life Among Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 May 1;101(1):21–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.01.056 PubMed PMID: 29487025.
66. Park KR, Lee CG, Tseng YD, Liao JJ, Reddy S, Bruera E, et al. Palliative radiation therapy in the last 30 days of life: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2017 Nov;125(2):193–9. doi:10.1016/j.radonc.2017.09.016
67. Wu SY, Singer L, Boreta L, Garcia MA, Fogh SE, Braunstein SE. Palliative radiotherapy near the end of life. *BMC Palliat Care*. 2019 Mar 23;18(1). doi:10.1186/s12904-019-0415-8 PubMed PMID: 30904024.
68. Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of Radiation Therapy in Palliative Care of the Patient With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Sep 10;32(26):2913–9. doi:10.1200/JCO.2014.55.1143
69. Vargas A. Audit of 30-day mortality following palliative radiotherapy: are we able to improve patient care at the end of life? *Rep Pract Oncol Radiother*. 2024 Feb 16;28(6):720–727. doi: 10.5603/rpor.97734
70. Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, Ben-Josef E, Roos D, Hartsell W, et al. International Patterns of Practice in Palliative Radiotherapy for Painful Bone Metastases: Evidence-Based Practice? *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2009 Dec;75(5):1501–10. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.084
71. Johnston GM, Boyd CJ, Joseph P, MacIntyre M. Variation in Delivery of Palliative Radiotherapy to Persons Dying of Cancer in Nova Scotia, 1994 to 1998. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Jul 15;19(14):3323–32. doi:10.1200/JCO.2001.19.14.3323
72. Berger B, Ankele H, Bamberg M, Zips D. Patients who die during palliative radiotherapy: Status survey. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2014 Feb;190(2):217–20. doi:10.1007/s00066-013-0471-6 PubMed PMID: 24408054.
73. Zucker A, Tsai CJ, Loscalzo J, Calves P, Kao J. The NEAT Predictive Model for Survival in Patients with Advanced Cancer. *Cancer Res Treat*. 2018 Oct 15;50(4):1433–43. doi:10.4143/crt.2017.223
74. Chow E, Abdollell M, Panzarella T, Harris K, Bezjak A, Warde P, et al. Predictive Model for Survival in Patients With Advanced Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Dec 20;26(36):5863–9. doi:10.1200/JCO.2008.17.1363
75. Krishnan MS, Epstein-Peterson Z, Chen Y, Tseng YD, Wright AA, Temel JS, et al. Predicting life expectancy in patients with metastatic cancer receiving palliative radiotherapy: The TEACHH model. *Cancer*. 2014 Jan 2;120(1):134–41. doi:10.1002/cncr.28408
76. Wong J, Xu B, Yeung HN, Roeland EJ, Martinez ME, Le QT, et al. Age disparity in palliative radiation therapy among patients with advanced cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Sep 1;90(1):224–30. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.03.050 PubMed PMID: 25195994.
77. Rochigneux P, Raoul JL, Beaussant Y, Aubry R, Goldwasser F, Tournigand C, et al. Use of chemotherapy near the end of life: what factors matter? *Annals of Oncology*. 2017 Apr;28(4):809–17. doi:10.1093/annonc/mdw654
78. Le NS, Zeybek A, Hackner K, Gottsauner-Wolf S, Groissensberger I, Jutz F, et al. Systemic anticancer therapy near the end of life: an analysis of factors influencing treatment in advanced tumor disease. *ESMO Open*. 2024 Sep;9(9):103683. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103683
79. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albrecht T, Anderson R, Bruera E, et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):e588–653. doi:10.1016/S1470-2045(18)30415-7
80. World Health Organisation. Palliative Care [Internet]. 2025 [citirano 2026 Mar 20]. Dosegljivo: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
81. Temel JS, Jackson VA, Billings JA, Dahlin C, Block SD, Buss MK, et al. Phase II Study: Integrated Palliative Care in Newly Diagnosed Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Jun 10;25(17):2377–82. doi:10.1200/JCO.2006.09.2627

82. Ebert Moltara M, Bernot M, Benedik J, Žist A, Golob N, Malačič S, et al. Temeljni pojmi in predlagano izrazoslovje v paliativni oskrbi. Ebert Moltara M, editor. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe; 2020.
83. Rietjens JAC, Sudore RL, Connolly M, van Delden JJ, Drickamer MA, Droger M, et al. Definition and recommendations for advance care planning: an international consensus supported by the European Association for Palliative Care. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):e543–51. doi:10.1016/S1470-2045(17)30582-X
84. Brinkman-Stoppelenburg A, Rietjens JA, van der Heide A. The effects of advance care planning on end-of-life care: A systematic review. *Palliat Med.* 2014 Sep 20;28(8):1000–25. doi:10.1177/0269216314526272

© 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/>

# Transkriptomska razčlenitev napredovalih primarnih tumorjev endometrija glede na status popravljanja neujemanja

Transcriptomic stratification of advanced primary endometrial tumors by mismatch repair status

Gjorgoska Marija<sup>1</sup>, Lanišnik Rižner Tea<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Vrazov trg 2, Ljubljana

Korespondenca: asist. dr. Marija Gjorgoska, dipl. inž. biol. - biok. in fiziol.

E-mail: marija.gjorgoska@mf.uni-lj.si

Poslano / Received: 30. 11. 2025

Sprejeto / Accepted: 12. 2. 2026

doi: 10.25670/oi2026-002on

## IZVLEČEK

**Ozadje:** Rak endometrija (EC) je eden najpogostejših ginekoloških rakov v razvitih državah in ima slabo prognozo pri napredovali bolezni. Uvedba dopolnilnega zdravljenja z imunoterapijo je občutno izboljšala preživetje bolnic z napredovalim EC s pomajkljivim popravljanjem neujemanja pri podvajanju DNA (MMRd), za katerega je značilna visoka mikrosatelitska nestabilnost (MSI-H). Se pa pri več kot dveh tretjinah bolnic razvijejo tumorji z ohranjenim popravljanjem neujemanja (MMRp), ki so mikrosatelitsko stabilni (MSS) in se na imunoterapijo slabo odzivajo. To kaže na veliko klinično potrebo po razvoju novih pristopov za zdravljenje bolnic z napredovalim EC, ki so MMRp-MSS.

**Metode:** Prosto dostopne klinične in transkriptomske podatke iz kohorte TCGA-UCEC smo prenesli z uporabo knjižnice TCGA-Biolinks v okolju R Studio. Vključene so bile bolnice s primarnim EC v napredovalem stadiju ter razpoložljivimi kliničnimi in transkriptomskimi podatki. Razlike v izražanju genov glede na status MMR smo analizirali z uporabo knjižnice DESeq2. Za oceno povezav med ravnmi različno izraženih genov in specifičnim preživetjem (DSS) smo v podskupini MMRp-MSS uporabili Coxove modele sorazmernih tveganj. V osnovni analizi smo primerjali tumorje tipa MMRp-MSS s tumorji tipa MMRd-MSI-H. Pri tem smo MSS tumorje molekularnih podtipov POLE<sup>mut</sup>, TP53<sup>alt</sup> ter tumorje z nespecifičnim molekularnim profilom (NSMP) razvrstili v skupino MMRp-MSS. V podanalizi pa smo primerjavo ponovili po izključitvi POLE<sup>mut</sup> tumorjev iz skupine MMRp-MSS (MMRp-MSS (brez POLE<sup>mut</sup>) proti MMRd-MSI-H).

**Rezultati:** Od 545 bolnic z EC je bila pri 139 bolnicah prisotna napredovala bolezen (27 tipa MMRd-MSI-H, 112 tipa MMRp-MSS). Med podskupinama s tumorji tipa MMRp-MSS in tipa MMRd-MSI-H ni bilo pomembnih razlik v preživetju. Analiza sprememb v izražanju genov (kratna razlika v izražanju | > 2, prilagojeni  $p < 0,01$ ) je pokazala 974 genov. Od tega je bilo 268 genov pomembno povezanih z DSS v skupini s tumorjem tipa MMRp-MSS. Z daljšim preživetjem je bilo povezano večje izražanje genov, povezanih z aktivacijo imunskega sistema in zaviranjem signalne poti Wnt. Nasprotno pa je večje izražanje genov, vključenih v onkogeno signalizacijo, izogibanje imunskemu sistemu, nevronske diferenciacije ter preoblikovanje zunajceličnega matriksa, napovedovalo slabši izid. Podanaliza, v kateri smo primerjali MMRp-MSS (brez POLE<sup>mut</sup>) proti MMRd-MSI-H, je pokazala povsem primerljive rezultate: tudi v tej analizi ni bilo razlik v preživetju med skupinama, obenem pa so bili opaženi podobni vzorci diferencialnega izražanja genov ter enaka funkcionalna vozlišča, povezana s preživetjem, kot v osnovni primerjavi MMRp-MSS proti MMRd-MSI-H.

**Zaključki:** Napredovali EC tipa MMRp-MSS se na ravni transkriptoma razlikuje od napredovalih tumorjev tipa MMRd-MSI-H. V tumorjih tipa MMRp-MSS smo identificirali izražanje naborov genov, povezanih s prognozo. Te ugotovitve izpostavljajo možne terapevtske tarče za to podskupino EC z visokim tveganjem in podpirajo razvoj strategij zdravljenja, prilagojenih molekularnemu podtipu.

**Ključne besede:** napredovali rak endometrija, popravljanje neujemanja (MMR), imunoterapija, transkriptomska analiza, terapevtske tarče

**ABSTRACT**

**Background:** Endometrial cancer (EC) is one of the most common gynaecological malignancies in developed countries and has a poor prognosis in advanced disease. The introduction of adjuvant treatment with immunotherapy has significantly improved survival in patients with advanced EC with deficient mismatch repair (MMRd), which is characterized by high microsatellite instability (MSI-H). However, more than two-thirds of patients develop tumours with proficient mismatch repair (MMRp), which are microsatellite stable (MSS) and respond poorly to immunotherapy. This highlights a substantial clinical need for the development of new therapeutic approaches for patients with advanced EC who are MMRp-MSS.

**Methods:** Clinical and transcriptomic data from the TCGA-UCEC cohort were downloaded using the TCGABiolinks package in RStudio. Patients with primary, advanced-stage EC and available clinical, molecular, and transcriptomic data were included. Differential gene expression according to MMR status was performed using DESeq2. Cox proportional hazards models were fitted to evaluate associations between levels of differentially expressed genes and disease-specific survival (DSS) in the MMRp-MSS subgroup. In the primary analysis, we compared MMRp-MSS tumours with MMRd-MSI-H tumours. In this analysis, MSS tumours belonging to the POLE<sup>mut</sup>, TP53<sup>alt</sup> and nonspecific molecular profile (NSMP) subtypes were classified as MMRp-MSS. In the subanalysis, we repeated the comparison after excluding POLE<sup>mut</sup> tumours from the MMRp-MSS group (MMRp-MSS excluding POLE<sup>mut</sup> vs. MMRd-MSI-H).

**Results:** Of the 545 patients with EC, 139 had advanced disease (27 with MMRd-MSI-H tumours and 112 with MMRp-MSS tumours). There were no significant differences in survival between the MMRp-MSS and MMRd-MSI-H subgroups. Differential gene expression analysis ( $|\text{fold change}| > 2$ , adjusted  $p < 0.01$ ) identified 974 genes. Of these, 268 genes were significantly associated with DSS within the MMRp-MSS tumour group. Higher expression of genes involved in immune system activation and inhibition of the Wnt signalling pathway was associated with longer survival. In contrast, higher expression of genes involved in oncogenic signalling, immune evasion, neuronal differentiation, and extracellular matrix remodelling predicted poorer outcomes. The subanalysis comparing MMRp-MSS (excluding POLE<sup>mut</sup>) with MMRd-MSI-H showed fully comparable results: again, no survival differences were observed between the groups, and similar patterns of differential gene expression and the same functional survival-related hubs emerged as in the primary comparison of MMRp-MSS versus MMRd-MSI-H.

**Conclusions:** Advanced MMRp-MSS ECs are transcriptionally distinct from advanced MMRd-MSI-H tumours. Within MMRp-MSS tumours, we identified gene expression programs associated with prognosis. These findings highlight potential therapeutic targets for this high-risk subgroup and support the development of molecular subtype-adjusted treatment strategies.

**Keywords:** advanced endometrial cancer, mismatch repair (MMR), immunotherapy, transcriptomic analysis, therapeutic targets

**UVOD**

Rak endometrija (EC) je najpogostejši ginekološki rak v razvitih državah z ocenjenimi 420.000 novimi primeri in 98.000 smrtnimi izidi po svetu v letu 2022 (1). Njegova pojavnost globalno narašča, predvsem zaradi debelosti, sedečega življenjskega sloga in presnovnih motenj (2–5). EC se običajno pojavi po menopavzi, večina primerov med 65. in 75. letom starosti (6), čeprav se pojavnost pri ženskah pred menopavzo prav tako povečuje zaradi naraščajoče pogostosti dejavnikov tveganja (7).

Tradicionalno se EC razvršča v dve glavni histološki skupini: tip I, ki je endometrioidni, odvisen od estrogenov in praviloma povezan z ugodno prognozo; ter tip II, ki je neendometrioidni, običajno ni odvisen od estrogenov in je povezan s slabšimi izidi (8). Endometrioidni tumorji se dodatno razvrščajo v rake nizkega gradusa (stopnji 1 in 2), ki so večinoma povezani z dobro prognozo, ter visokega gradusa (stopnja 3), ki imajo praviloma slabšo prognozo (9). Stadij tumorja, opredeljen po sistemu Mednarodne zveze za ginekološko onkologijo (FIGO), razlikuje štiri stadije, zgodnje (FIGO I–II) in napredovale (FIGO III–IV) (10, 11).

Poleg histologije in stadija je molekularna klasifikacija postala bistvena za stratifikacijo bolnic in načrtovanje zdravljenja. Evropsko združenje za ginekološko onkologijo (ESGO), Evropsko združenje za radioterapijo in onkologijo (ESTRO) ter Evropsko združenje za patologijo (ESP) priporočajo razvrstitev tumorjev EC v štiri molekularne podtipе: POLE (DNA polimeraza  $\epsilon$ )-mutirani (POLE<sup>mut</sup>), tumorji s pomanjkljivim popravljanjem neujemanj pri podvajanju DNA ( $\gg$ mismatch repair deficient $\ll$ , MMRd), tumorji brez specifičnega molekularnega profila (NSMP) in tumorji z abnormalnim p53 (p53<sup>abn</sup>) (11). Ta molekularna klasifikacija natančneje opredeljuje prognozo in usmerja terapevtske strategije.

Večino primerov EC (okoli 80 % (12)) diagnosticirajo v zgodnjem stadiju, ki je pogosto ozdravljiv zgolj s kirurškim posegom (11–13). Pri napredovalih EC in v primeru ponovitve bolezni imajo bolnice slabo prognozo, s 5-letnim celokupnim preživetjem ( $\gg$ overall survival $\ll$ , OS) le 20–25 % (14). Pri bolnicah z napredovalim EC ali ob ponovitvi bolezni se priporoča citoreduktivna operacija z namenom popolne odstranitve tumorja, če je izvedljiva ob sprejemljivem tveganju, čemur sledi sistemska kemoterapija s kombinacijo karboplatina in paklitaksela (11, 12, 15). Žal ima kemoterapija sama omejeno in kratkotrajno korist.

Pri bolnicah s tumorji tipa MMRd, ki predstavljajo približno 25–30 % primerov EC (18–20), so opisali daljše preživetje ob zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk ( $\gg$ immune checkpoint inhibitors $\ll$ , ICI), ki se danes uporabljajo v kombinaciji s klasično kemoterapijo. To se običajno pripisuje višjemu mutacijskemu bremenu tumorja in povečani ekspresiji receptorja za programirano celično smrt 1 (PD-1) ter njegovih ligandov (PD-L1 in PD-L2), kar omogoča odzivnost na terapije z anti-PD-1 in anti-PD-L1 učinkovinami (18, 20, 21). Nasprotno pa ima večina bolnic (69–75 %) tumorje z ohranjenim popravljanjem neujemanj pri podvajanju DNA ( $\gg$ mismatch repair proficient $\ll$ , MMRp) (22, 23), ki se slabo odzivajo na obstoječe režime kemoterapije z imunoterapijo (15, 24–26). To poudarja pomembno neizpolnjeno potrebo po razvoju novih terapevtskih strategij, saj ima največja molekularna podskupina bolnic z napredovalim EC le omejeno korist od obstoječih zdravljenj.

V naši študiji smo prvi primerjali profile transkriptoma primarnih, napredovalih tumorjev EC tipov MMRd-MSI-H in MMRp-MSS pred začetkom sistemskega zdravljenja iz podatkovne zbirke The Cancer Genome Atlas (TCGA). Odkrili smo pomembne razlike v transkriptomu obeh podskupin. V podskupini MMRp-MSS smo

identificirali izražanje številnih genov, ki so vključeni v ključne celične procese, ki vplivajo na usodo tumorskih celic in so povezani z izidi preživetja bolnic. Identificirani geni predstavljajo nove terapevtske tarče, specifične za MMRp-MSS tumorje, kar odpira možnost razvoja prilagojenih terapij in s tem izboljšanja izidov zdravljenja pri tej podskupini bolnic.

## 2. MATERIALI IN METODE

### 2.1. PRIDOBIVANJE PODATKOV

Klinične in transkriptomске podatke iz kohorte TCGA – uterine corpus endometrial carcinoma (UCEC) smo pridobili z uporabo knjižnice TCGABiolinks v okolju R Studio (27) dne 1. 6. 2025.

### 2.2. OPIS KOHORTE

Kohorta TCGA-UCEC vključuje bolnice z endometrijskimi adenokarcinomi in seroznimi karcinomi, ki so jih zdravili s kirurško odstranitvijo tumorja (histerektomijo). Bolnice so imele primarni tumor brez metastaz in pred operativnim posegom niso prejele kemoterapije ali radioterapije. Zbiranje vzorcev je potekalo v 22 kliničnih centrih po Združenih državah Amerike in Kanadi. Ujemajoči se klinični (vključno s podatki o molekularnem podtipu) podatki in podatki transkriptoma so bili na voljo za 482 bolnic. Od tega jih je 139 imelo napredovalo bolezen, opredeljeno kot stadij FIGO III-IV.

Status MMRd-MSI-H temelji na statusu mikrosatelitske nestabilnosti (»microsatellite instability«, MSI), ki so ga preiskali z uporabo panela štirih mononukleotidnih ponovitvenih lokusov (poliadeninski odseki BAT25, BAT26, BAT40 in receptor za transformirajoči rastni faktor tipa II) ter treh dinukleotidnih ponovitvenih lokusov (CA ponovitve v D2S123, D5S346 in D17S250). Vzorci so bili razvrščeni kot tumorji z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo, če so bili spremenjeni trije označevalci ali več.

Osnovni opis bolnic, vključenih v to študijo, je prikazan v tabeli 1. Podrobnejši opis cele kohorte je na voljo v izvirnem članku Kandoth in sod. (28). V osnovni analizi smo primerjali MMRp-MSS tumorje (n = 112) proti MMRd-MSI-H (n = 27) tumorjem. V podanalizi pa smo enak pristop ponovili po izključitvi POLE<sup>mut</sup> tumorjev (n = 15) iz skupine MMRp-MSS (MMRp-MSS (brez POLE<sup>mut</sup>) (n = 97) proti MMRd-MSI-H (n = 27)).

### 2.3. ANALIZA SPREMEMB V IZRAŽANJA GENOV

Podatke o izražanju genov smo pridobili kot matrike surovih štetij (»raw counts«) izražanja RNA in kot vrednosti fragmentov na kilobazo eksona na milijon poravnanih odčitkov (»fragments per kilobase of exon per million mapped reads«, FPKM). Analizo diferencialnega izražanja genov smo izvedli na surovih štetjih z uporabo paketa DESeq2 v okolju R Studio (29). Diferenčno izražene gene smo opredelili na podlagi praga spremembe izražanja (»fold change«, večjega od 2 (absolutna vrednost), in prilagojene p-vrednosti (po metodi Benjamini-Hochberg, BH), manjše od 0,01.

### 2.4. ANALIZE PREŽIVETJA

Krivulje preživetja smo pripravili s Kaplan–Meierjevo metodo. Za oceno razmerja tveganja (»hazard ratio«, HR) za specifično preživetje (»disease-specific survival«, DSS) in prosti interval brez bolezni (»disease-free interval«, DFI) smo prilagodili univariatne Coxove proporcionalne modele tveganja. Pri ocenjevanju

povezave med izražanjem genov in preživetjem smo najprej določili optimalno mejno vrednost glede na DSS z uporabo log<sub>2</sub> transformiranih vrednosti FPKM z uporabo knjižnice maxstat v okolju R Studio (30).

Gene, povezane s kliničnimi izidi, smo razvrstili v funkcionalne kategorije za lažjo interpretacijo njihove biološke vloge. Vsak gen je bil dodeljen podvozlišču, ki najbolj opisuje njegovo biološko funkcijo (npr. »regulatorji Wnt poti«, »kemokini/imunsko signaliziranje«, »regulatorji zunajceličnega matriksa«, ter širšemu vozlišču (npr. »onkogeno signaliziranje«, »imunski/vnetni odziv«, »zunajcelični matriks/adhezija in remodeliranje«, izpeljanemu iz podatkovnih baz poti (GO Slim, KEGG, Reactome) v okolju R Studio. Geni brez neposrednih anotacij v podatkovnih zbirkah so bili ročno razvrščeni na podlagi objavljenih funkcionalnih dokazov.

## 3. REZULTATI

### 3.1. OPIS KOHORTE

Analizirali smo klinične in transkriptomске podatke 139 bolnic s primarnim, napredovalim tumorjem EC pred začetkom sistemskega zdravljenja. Med njimi je bilo 27 (19,4 %) tumorjev tipa MMRd-MSI-H in 112 (80,6 %) tumorjev tipa MMRp-MSS (tabela 1).

Podskupina MMRd-MSI-H je imela mediano starosti 58,0 leta in mediano indeksa telesne mase (ITM) 33,15 kg/m<sup>2</sup>. Večina bolnic je imela tumorje z endometrioidno histologijo (96,3 %), pri čemer je bila večina diagnosticirana v stadiju FIGO III (85,2 %). Podskupina MMRp-MSS je bila starejša (mediana 65,0 leta; p = 0,003) z mediano ITM 30,82 kg/m<sup>2</sup>. Histološka porazdelitev med endometrioidnim (47,3 %) in seroznim (47,3 %) tipom je bila v podskupini MMRp-MSS bolj uravnotežena v primerjavi s podskupino MMRd-MSI-H, večina pa je bila razvrščena v stadij FIGO III (83,0 %). Znotraj tumorjev MMRp-MSS je prevladoval molekularni podtip p53<sub>abn</sub> (67,0 %).

### 3.2. IZIDI PREŽIVETJA PRI BOLNICAH S PRIMARNIM, NAPREDOVALIM EC SE NE RAZLIKUJEJO GLEDE NA MMR STATUS

Specifično preživetje se med tumorji MMRp-MSS in MMRd-MSI-H ni statistično značilno razlikovalo (MMRp-MSS proti MMRd-MSI-H, razmerje tveganja (HR) = 0,95; 95-odstotni interval zaupanja (CI): 0,44–2,05; p = 0,89) (slika 1A). Podobno med skupinama ni bilo razlik v prostem intervalu brez bolezni (MMRp-MSS proti MMRd-MSI-H, HR = 0,91; 95-% CI: 0,47–1,76; p = 0,77) (slika 1B).

Prav tako se v podanalizi tumorjev MMRp-MSS (brez POLE<sup>mut</sup>) in MMRd-MSI-H specifično preživetje med skupinama ni statistično značilno razlikovalo (MMRp-MSS (brez POLE<sup>mut</sup>) proti MMRd-MSI-H, HR = 1,17; 95-% CI: 0,54–2,55; p = 0,69) (dopolnilna slika 1A). Podobno med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v prostem intervalu brez bolezni (MMRp-MSS (brez POLE<sup>mut</sup>) proti MMRd-MSI-H, HR = 1,10; 95-% CI: 0,56–2,14; p = 0,79) (dopolnilna slika 1B).

### 3.3. NAPREDOVALI TUMORJI ENDOMETRIJA MMRp-MSS IN MMRd-MSI-H KAŽEJO POMEMBNE RAZLIKE V TRANSKRIPTOMU

Z analizo diferencialnega izražanja genov smo med tumorji MMRp-MSS in MMRd-MSI-H identificirali 974 statistično značilno spremenjeno izraženih genov (absolutna sprememba izražanja > 2, prilagojena p-vrednost < 0,01), od katerih je bilo 87 znižano in 887 povečano izraženih v tumorjih MMRp-MSS

v primerjavi s tumorji MMRd-MSI-H (slika 2; dopolnilna tabela 1). V podanalizi, ki izključuje POLE<sup>mut</sup> tumorje, smo med tumorji MMRp-MSS (brez POLE<sup>mut</sup>) in MMRd-MSI-H identificirali 1180 statistično značilno diferencirano izraženih genov. Od teh je bilo 127 genov znižano, 1053 pa povečano izraženih v tumorjih MMRp-MSS (brez POLE<sup>mut</sup>) v primerjavi s tumorji MMRd-MSI-H (dopolnilna slika 2, dopolnilna tabela 2).

Skupina znižano izraženih genov v tumorjih MMRp-MSS v primerjavi s tumorji MMRd-MSI-H je vključevala gene, povezane z metabolizmom steroidov/ksenobiotikov (npr. *AKR1C1/2/3*, *AKR1B10*, *ADH1C*, *ADH4*, *ALDH3A1*, *NQO1*), metabolizmom/transportom lipidov (*FABP1*, *FABP4*, *LPCAT2*, *GPX2*), zunajceličnim matriksom/adhezijo (*ITGA4*, *AMIGO2*, *CNTN1*, *MUC13*), in gene, ki kodirajo za sekretorne signalne peptide (*NTS*, *INSL4*, *UCN3*, *ADM*, *ANG*, *APLN*). Pri tumorjih MMRp-MSS smo opazili tudi zmanjšano izražanje genov,

vključenih v imunski odziv, zlasti pro-vnetnih ter efektorskih/kemotaktičnih genov, kot so *IL1A*, *CSF3*, *CCL22*, *GZMK*, *KLRB1* in *RAET1L*. Znižano izraženi so bili tudi nekateri regulatorji razvoja in transkripcije, kot so *HOXAI0*, *BMP2*, *NPASI*, ter več članov družine *TRIM/SP*.

V podanalizi smo potrdili enak vzorec znižanega izražanja genov v podskupini MMRp-MSS (brez POLE<sup>mut</sup>) v primerjavi s tumorji MMRd-MSI-H, kot smo ga opazili v osnovni analizi. Med znižano izraženimi geni so prevladovali geni, vključeni v metabolizem steroidov in ksenobiotikov (*AKR/ADH/ALDH*), metabolizem in transport lipidov (*FABP/LPCAT*), ter regulatorji zunajceličnega matriksa in celične adhezije (integrini/adh. molekule). Poleg tega smo v podskupini MMRp-MSS (brez POLE<sup>mut</sup>) opazili tudi širše znižanje izražanja genov, ki kodirajo imunske označevalce, vključno s T-celičnimi efektorskimi geni (*CD3D/E/G*, *CD8A*, *ITK*, *EOMES*, *TIGIT*, *SH2DIA*) in B-ce-

Tabela 1: Demografske in klinične značilnosti bolnic.

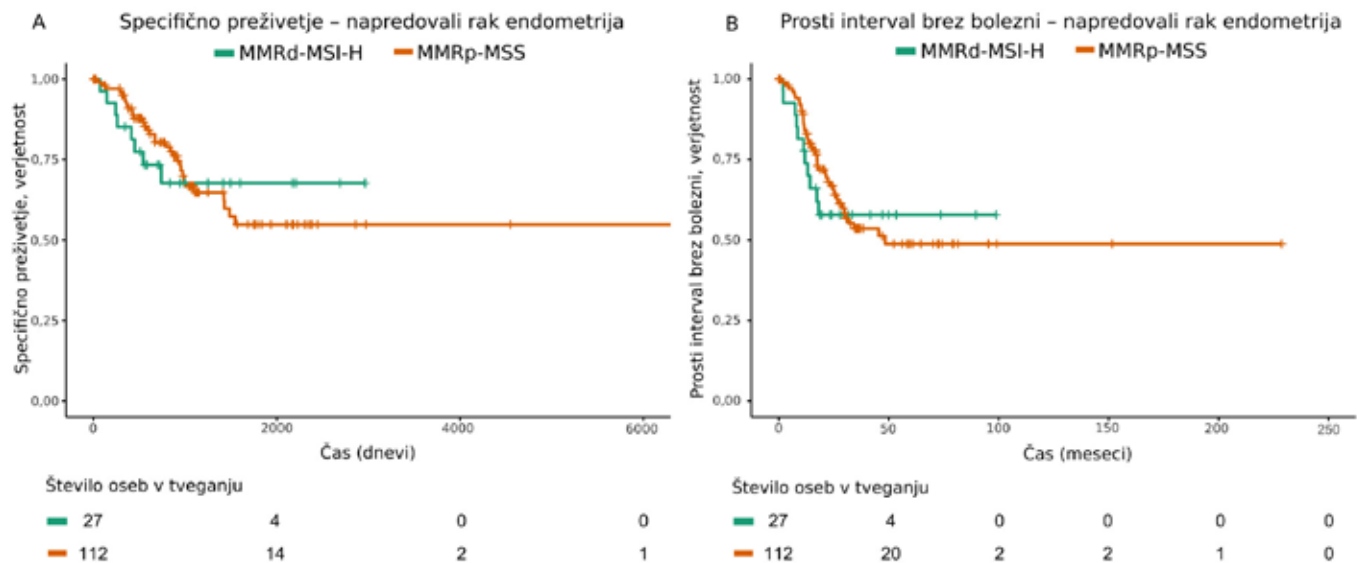
| Značilnost                                     | Podskupina MMRd-MSI-H<br>(n = 27) | Podskupina MMRp-MSS<br>(n = 112) | Celotna kohorta<br>(n = 139) |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| <b>Starost – leta, p = 0,003</b>               |                                   |                                  |                              |
| Mediana (razpon) – leta                        | 58,00 (35,00–81,00)               | 65,00 (33,00–86,00)              | 63,00 (33,00–86,00)          |
| <b>ITM – kg/m<sup>2</sup></b>                  |                                   |                                  |                              |
| Mediana (razpon)                               | 33,15 (20,78–45,73)               | 30,82 (18,03–53,78)              | 31,20 (18,03–53,78)          |
| Manjkajoči podatki                             | 2 (7,41 %)                        | 6 (5,36 %)                       | 8 (5,76 %)                   |
| <b>Rasa ali etnična skupina – št. (%)</b>      |                                   |                                  |                              |
| Belopolte                                      | 18 (66,67 %)                      | 68 (60,71 %)                     | 86 (61,87)                   |
| Temnopolte                                     | 6 (22,22 %)                       | 30 (26,86 %)                     | 36 (25,90 %)                 |
| Azijke   | 1 (3,70 %)                        | 3 (2,68 %)                       | 4 (2,88 %)                   |
| Ameriške Indijanke ali staroselke Aljaske      | 1 (3,70 %)                        | 1 (0,89 %)                       | 2 (1,44 %)                   |
| Havajke ali druge prebivalke pacifiških otokov | 1 (3,70 %)                        | 3 (2,68 %)                       | 4 (2,88 %)                   |
| Ni poročano                                    | 0                                 | 7 (6,25 %)                       | 7 (5,04 %)                   |
| <b>Histološki tip – št. (%), p &lt; 0,001</b>  |                                   |                                  |                              |
| Endometrioidni                                 | 26 (96,30 %)                      | 53 (47,32 %)                     | 79 (56,83 %)                 |
| G1   | 4 (15,38 %*)                      | 8 (15,09 %*)                     | 12 (15,19 %*)                |
| G2   | 7 (26,92 %*)                      | 12 (22,64 %*)                    | 19 (24,05 %*)                |
| G3   | 15 (57,69 %*)                     | 33 (62,26 %*)                    | 48 (60,76 %*)                |
| Serozni adenokarcinom                          | 0                                 | 53 (47,32 %)                     | 53 (38,13 %)                 |
| Mešani karcinom                                | 1 (3,70 %)                        | 6 (5,36 %)                       | 7 (5,04 %)                   |
| <b>FIGO stadij po histerektomiji – št. (%)</b> |                                   |                                  |                              |
| III  | 23 (85,19 %)                      | 93 (83,04 %)                     | 116 (83,45 %)                |
| IVA  | 0                                 | 1 (0,88 %)                       | 1 (0,72 %)                   |
| IVB  | 3 (11,11 %)                       | 18 (16,07 %)                     | 21 (15,11 %)                 |
| <b>Molekularni podtip</b>                      |                                   |                                  |                              |
| POLE <sup>mut</sup>                            | 0                                 | 15 (13,39 %)                     | 15 (10,80 %)                 |
| MMRd-MSI-H                                     | 27 (100 %)                        | 0                                | 27 (19,42 %)                 |
| NSMP   | 0                                 | 22 (19,64 %)                     | 22 (15,83 %)                 |
| p53 <sub>abn</sub>                             | 0                                 | 75 (66,96 %)                     | 75 (54,00 %)                 |

opombe:

\* odstotek v skupini endometrioidnih tumorjev.

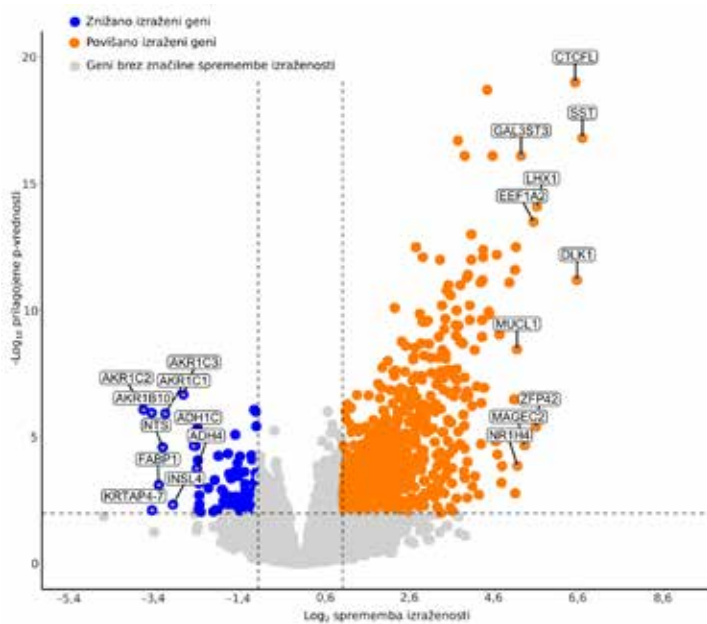
ITM – indeks telesne mase; MMRd-MSI-H – pomanjkljivo popravljano neujemanje pri podvajanju DNA in visoka mikrosatelitska nestabilnost; FIGO – Mednarodna zveza za ginekološko onkologijo; NSMP – nespecifični molekularni profil; p53<sub>abn</sub> – abnormalni p53; MMRp-MSS – ohranjeno popravljano neujemanje pri podvajanju DNA in mikrosatelitska stabilnost; POLE, DNA polimeraza ε; POLE<sup>mut</sup> – POLE-mutirani.

Slika 1: Izidi preživetja pri bolnicah s primarnim, napredovalim EC glede na MMR status.



Opombe: (A) Kaplan-Meierjeva krivulja verjetnosti specifičnega preživetja glede na MMR status (MMRd-MSI-H, n = 27; MMRp-MSS, n = 112). (B) Kaplan-Meierjeva krivulja verjetnosti prostega intervala brez bolezni glede na MMR status (n kot v A). DSS – preživetje, specifično za bolezen; EC, rak endometrija; MMRd-MSI-H – pomanjkljivo popraviljanje neujemanja pri podvajanju DNA in visoka mikrosatelitska nestabilnost; MMRp-MSS – ohranjeno popraviljanje neujemanja pri podvajanju DNA in mikrosatelitska stabilnost.

Slika 2: Diferencialno izraženi geni med primarnimi, napredovalimi tumorji endometrija tipov MMRp-MSS in MMRd-MSI-H.



Opombe: Graf prikazuje primerjavo izražanja genov med tumorji MMRp-MSS (n = 112) in MMRd-MSI-H (n = 27). Modre točke označujejo gene, ki so statistično značilno znižano izraženi, oranžne točke pa gene, ki so statistično značilno povečano izraženi v tumorjih MMRp-MSS v primerjavi z MMRd-MSI-H. Sive točke predstavljajo gene brez statistično značilnih razlik v izražanju. Prag za diferencialno izražanje je določen kot absolutna sprememba izražanja > 2 (navpične črčkane črte) in prilagojena p-vrednost < 0,001 (vodoravna črčkana črta). Na sliki je označenih 10 najbolj spremenjenih genov glede na velikost absolutne spremembe izražanja. MMRd-MSI-H – pomanjkljivo popraviljanje neujemanja pri podvajanju DNA in visoka mikrosatelitska nestabilnost; MMRp-MSS – ohranjeno popraviljanje neujemanja pri podvajanju DNA in mikrosatelitska stabilnost.

ličnimi markerji (*MS4A1*, *FCRLA*), skupaj s kemokini (*CXCL9*, *CXCL13*, *CCL20*, *CXCL3*). To dodatno poudarja izrazitejši imunski fenotip tumorjev MMRd-MSI-H.

Nasprotno pa je skupina genov z večjo izraženostjo v tumorjih MMRp-MSS v primerjavi s tumorji MMRd-MSI-H vključevala gene, vključene v razvoj organizma (npr. *WNT6/7A/10A/11*, *FGF3/11/19*, *BMP3/7*, geni *HOX*, *HMGA2*), gene, vključene v prenos signala v nevronih (komponente poti *GABA*, glutamata in nevrotrifinov, kot so *GABRA5/B2/R2/Q*, *GRI1A1*, *GRIK1/5*, *GRM4*, *NTRK1/3*, *SNAP25*), ter gene, povezane z remodeliranjem zunajceličnega matriksa/adhezijo (*COL4A3/4A4/6A6/9A1/9A3/11A2/20A1/22A1*, *MMP7*, *TIMP3*, *ADAM33/TSI6*, *LAMC3*, *COMP*, *MFAP5*, *CRTACT*). Pri tumorjih MMRp-MSS smo opazili selektivno indukcijo genov, povezanih z imunskim odzivom, vključno z interferonom stimuliranimi in imunomodulatornimi geni (*ISG15*, *IFIT1/2/3*, *IFI6*, *IFI44L*, *RSAD2*, *BST2*, *HERC5*, *IFNLD*), citokini/imunomodulatorji (*IL6*, *IL10*, *IL13RA2*, *IL12RB2*) ter označevalci kontrolnih točk (*PVRIG*, *KLRG2*).

V podanalizi smo potrdili enak vzorec zvišanega izražanja genov v podskupini MMRp-MSS (brez *POLE<sup>mut</sup>*) v primerjavi s tumorji MMRd-MSI-H, kot smo ga opazili v osnovni analizi. Med povišano izraženimi geni so prevladovali geni, vključeni v razvoj in diferenciacijo (npr. signalizacije *WNT*, *FGF* in *BMP* ter številni transkripcijski regulatorji, vključno z geni *HOX*). Poleg tega smo zaznali tudi povečano izražanje genov, povezanih s prenosom signalov v nevronih (npr. komponente poti *GABA*, glutamata in nevrotrifinov). Povišano izraženi so bili tudi geni, vključeni v remodeliranje zunajceličnega matriksa in celično adhezijo (npr. kolageni, matriks metaloproteinaze). V tumorjih MMRp-MSS (brez *POLE<sup>mut</sup>*) smo opazili še zvišano izražanje genov, povezanih z interferonsko stimulacijo, imunomodulacijo in izbranimi citokini, skupaj s povečanim izražanjem označevalca kontrolnih točk *PVRIG*.

#### 3.4. SPREMEMBE V TRANSKRIPTOMU, POVEZANE Z IZIDI PREŽIVETJA PRI NAPREDOVALIH TUMORJIH ENDOMETRIJA MMRp-MSS

V nadaljevanju smo raziskali, kateri izmed diferencialno izraženih genov med podskupinama MMRp-MSS in MMRd-MSI-H vplivajo na preživetje v podskupini MMRp-MSS in bi lahko predstavljali potencialne terapevtske tarče pri tej skupini bolnic. Ugotovili smo, da je 268 genov statistično značilno povezanih z izidi preživetja (prilagojena *p*-vrednost < 0,01). Seznam genov je prikazan v dopolnilni tabeli 3.

Sedem genov je bilo povezanih z izboljšano prognozo (slika 3). Gre za gene, povezane s citotoksičnimi in imunskimi efektorski funkcijami (*GZMK*, *CCL22*) ter z aktivnostjo naravnih celic ubijalk (*KLRB1/CD161*). Modulatorji poti *Wnt* (*NOTUM*, *SP5*), gen za olfaktorni receptor *OR51E1* in faktor za obdelavo *RNA* *PNLDC1* so bili prav tako povezani z boljšimi izidi preživetja v podskupini MMRp-MSS.

Ta zaščitni profil se je potrdil tudi v podanalizi, ki izključuje *POLE<sup>mut</sup>* tumorje. Isti nabor genov, vključno z geni povezanimi z imunskimi efektorski funkcijami (*GZMK*, *CCL22*, *KLRB1/CD161*), modulatorji poti *Wnt* (*NOTUM*, *SP5*) ter genov *PNLDC1* in *OR51E1*, je bil povezan z boljšimi izidi pri podskupini MMRp-MSS (brez *POLE<sup>mut</sup>*). Poleg tega se je kot dodatni ugoden označevalec izkazal še *TMEM132B* (dopolnilna slika 3, dopolnilna tabela 4).

Nasprotno pa je bilo več kot 200 genov povezanih s slabšimi izidi v podskupini MMRp-MSS. Ti geni so bili razvrščeni v več funkcionalnih vozlišč (glej dopolnilno tabelo 3), od katerih je pet največjih prikazanih na sliki 4.

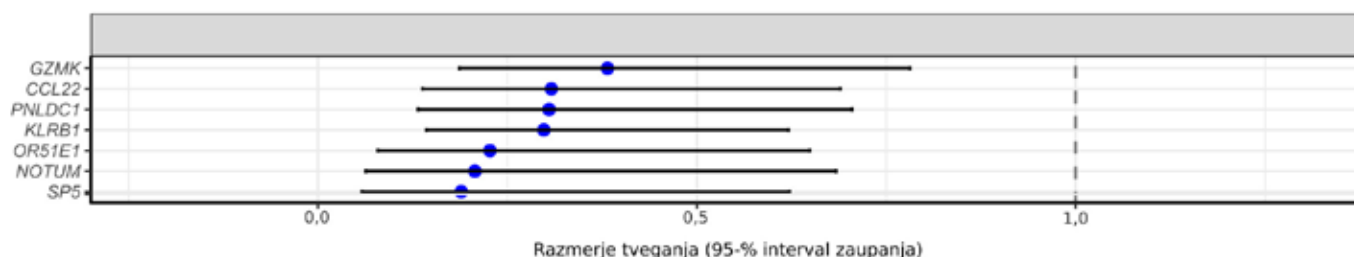
Imunsko/vnetno vozlišče je vključevalo gene, stimulirane z interferonom (*RSAD2*, *HERC5*, *BST2*, *MX2*, *ISG15*, *IFI44L*, *RTP4*), modulatorje prirojene imunosti (*SSC4D*, *IL1RL2*), *KLRG2*, označevalec neaktivnosti celic ubijalk/T-celic ter druge (glej dopolnilno tabelo 3). Ti vzorci nakazujejo, da sta kronično signaliziranje tipa I interferona in izčrpanost imunskega sistema povezana s slabšim preživetjem pri bolnicah z napredovalimi tumorji tipa MMRp-MSS.

Onkogeno vozlišče je bilo obogateno z geni, povezanimi s celično dediferenciacijo in proliferacijo. Med geni, povezanimi z dediferenciacijo, so bili obogateni transkripcijski faktorji, povezani z razvojem (*SOX11*), aktivatorji in modulatorji poti *Wnt* (*RSPO4*, *WNT7A*, *BRINP1*), receptorji s tirozin kinazno aktivnostjo ter receptorji, povezani z G-proteinom (GPCR) (*GPRI58*, *ALK*, *CNRI*, *HTR3C*, *SSTR1*, *ADRAID*), onkogeni transkripcijski faktorji (*THRBI*, *PLAG1*) ter drugi (glej dopolnilno tabelo 3).

Med geni, povezanimi s proliferacijo, so bili obogateni regulatorji celičnega cikla (*CDKN2A*, *TRIM58*, *FAM110B*, *DLL3*), rastni faktorji in njihovi receptorji (*PCBP3*, *IGFBP6*, *NPY*) ter onkogeni transkripcijski regulatorji (*ACTN2*, *LIN28A*) (glej dopolnilno tabelo 3). Ti nabori genov kažejo, da transkripcijski programi, ki vzdržujejo onkogeno signalizacijo, napovedujejo slabše izide pri bolnicah z napredovalimi tumorji tipa MMRp-MSS.

Nevronsko/sinaptično vozlišče je vključevalo gene, ki kodirajo

Slika 3: Diferencialno izraženi geni v tumorjih MMRp-MSS v primerjavi z MMRd-MSI-H, ki so povezani z boljšim specifičnim preživetjem, pri bolnicah z napredovalimi tumorji endometrija MMRp-MSS.



Opombe: Podatki so prikazani kot razmerje tveganja in 95-odstotni interval zaupanja. MMRd-MSI-H – pomanjkljivo popraviljanje neujemanja pri podvajanju DNA in visoka mikrosatelitska nestabilnost; MMRp-MSS – ohranjeno popraviljanje neujemanja pri podvajanju DNA in mikrosatelitska stabilnost.

ionske kanale (*CLCN4, CLCNKB, KCNT1/2/9, KCNH8*), gene, vključene v prenos signala v sinapsah (*SLC6A11, GABRE, SNAP25, FREM3*), ter druge (glej dopolnilno tabelo 3). Ti vzorci nakazujejo, da ta nabor genov, povezanih z diferenciacijo nevronov, napoveduje slabše preživetje pri bolnicah z napredovalimi tumorji tipa MMRp-MSS.

Nazadnje je vozlišče zunajceličnega matriksa/adhezije vključevalo kolagene (*COL4A4, COL6A6, COL9A1*), regulatorje zunajceličnega matriksa (*CRTAC1, PAPLN, CHAD, ADAMTS16*), gene, povezane z adhezijo (*MMP7, MMP24, FBLN2, CEACAM19*), ter druge (glej dopolnilno tabelo 3). To nakazuje, da so ti nabori genov, povezani z remodeliranjem zunajceličnega matriksa in disfunkcijo adhezije, povezani s slabšo prognozo pri bolnicah z napredovalimi tumorji tipa MMRp-MSS.

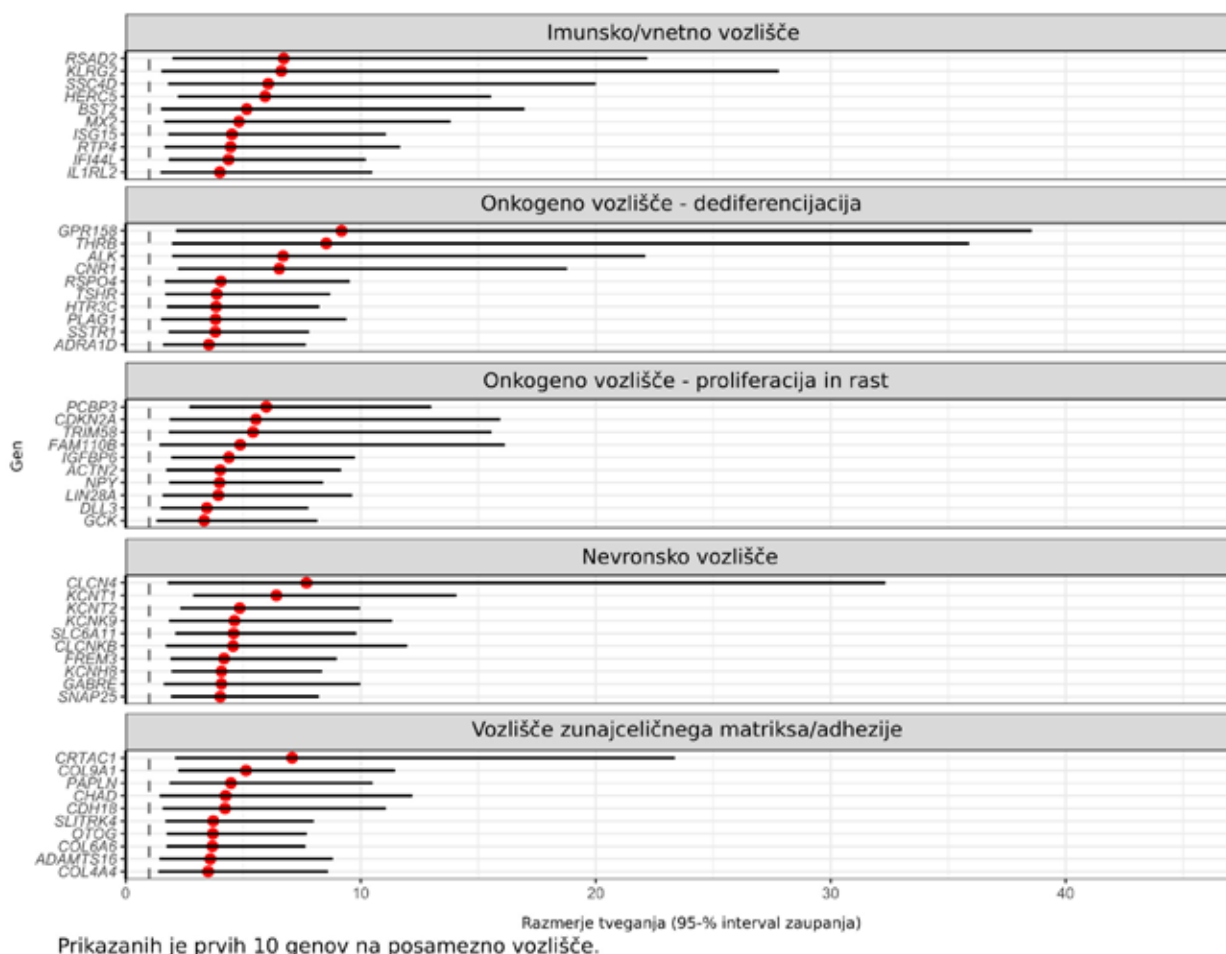
V podanalizi brez *POLE<sup>mut</sup>* tumorjev smo ponovno potrdili, da je povišano izražanje genov iz ključnih funkcionalnih vozlišč še naprej neugodno povezano s preživetjem v podskupini MMRp-MSS (brez *POLE<sup>mut</sup>*) (dopolnilna slika 3, dopolnilna tabela 4). Imunsko/vnetno vozlišče je vključevalo gene, povezane z interferonsko signalizacijo, in protivirusne gene (npr. *IFNLI/2, IFNB1, PTX3, BPIFA2*). Onkogeno vozlišče je vključevalo gene, vključene v razvoj in onkogeno signalizacijo (*PLAG1, NEUROD1,*

*EN1, NR5A1*), ter *GPCR/RTK* signalne komponente (*CNRI, HTR3C, PROKR2, ADRA1D*). Nevronsko/sinaptično vozlišče je vključevalo gene za ionske kanale (*KCNH8, KCNT1/2/9, SCN3B*) ter sinaptične regulatorje (*SLC6A11, TAGLN3, DPYSL5*). Vozlišče zunajceličnega matriksa/adhezije je vključevalo kolagene (*COL4A3/4A4, COL6A6, COL9A1*) in regulatorje zunajceličnega matriksa in adhezije (*RELN, OTOG, PAPLN, CDH6, CLDN19*).

#### 4. RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI

V naši študiji smo identificirali razlike v izražanju genov med primarnimi, napredovalimi tumorji endometrija MMRd-MSI-H in MMRp-MSS pred začetkom sistemskega zdravljenja ter odkrili kandidate genov, ki bi lahko služili kot terapevtske tarče ali prognostični bioznačevalci v tumorjih MMRp-MSS. Višja izraženost genov, povezanih z aktivacijo imunskega sistema in inhibicijo poti Wnt, je bila povezana z boljšim preživetjem pri bolnicah z napredovalimi tumorji tipa MMRp-MSS. Nasprotno pa je povišana izraženost genov, vključenih v onkogeno signaliziranje, izogibanje imunskemu nadzoru, nevronske diferenciacije in remodeliranje zunajceličnega matriksa, napovedovala slabše izide v podskupini MMRp-MSS. Enake vzorce smo potrdili tudi

Slika 4: Diferencialno izraženi geni v tumorjih MMRp-MSS v primerjavi z MMRd-MSI-H, ki so povezani s slabšim specifičnim preživetjem, pri bolnicah z napredovalimi tumorji endometrija MMRp-MSS.



Opombe: Podatki so prikazani kot razmerje tveganja in 95-odstotni interval zaupanja. MMRd-MSI-H – pomanjkljivo popravljane neujemanja pri podvajanju DNA in visoka mikrosatelitska nestabilnost; MMRp-MSS – ohranjeno popravljane neujemanja pri podvajanju DNA in mikrosatelitska stabilnost.

v podanalizi, iz katere smo izključili POLE<sup>mut</sup> tumorje iz podskupine MMRp-MSS, za katero trenutno še ni dovolj jasnih smernic glede zdravljenja napredovalih oblik (11).

Zanimivo je, da so se glavna vozlišča, povezana z izidi preživetja v podskupini MMRp-MSS (z ali brez POLE<sup>mut</sup> tumorjev), združevala v osrednjih programih onkogeneze, ki predstavljajo uveljavljene značilnosti ne le raka endometrija, temveč raka nasploh (31). Kot ključni napovedni dejavnik izstopa modulacija poti Wnt: inhibitorji Wnt (*NOTUM* (32), *SP5* (33)) so bili povezani z ugodnejšimi izidi, medtem ko so bili aktivatorji Wnt (*RSPO4* (34), *WNT7A* (35)) povezani s slabšim preživetjem. Ta opažanja potrjujejo uveljavljeno vlogo spremenjene signalizacije Wnt in dediferenciacije pri spodbujanju agresivne narave tumorja in neodzivnosti na terapije (36). Wnt tako predstavlja obetavno, a premalo raziskano terapevtsko tarčo pri tumorjih endometrija MMRp-MSS. V skladu z negativnim vplivom onkogenov na prognozo bolnic so bili s slabšimi izidi povezani tudi geni, vključeni v celično proliferacijo in regulacijo celičnega cikla, kar poudarja, da nekontrolirana rast kot ena od značilnosti raka (31) vpliva tudi na prognozo v podskupini MMRp-MSS.

Poleg programov onkogeneze je na prognozo v populaciji MMRp-MSS (z ali brez POLE<sup>mut</sup> tumorjev) vplivalo tudi izražanje genov imunskih poti. Večja izraženost genov, ki kodirajo označevalce citotoksičnosti (*GZMK*, *CCL22*) in označevalce celic ubijalk (*KLRB1/CD161*), je bila povezana z izboljšanim preživetjem, kar poudarja velik pomen ohranjenega imunskega nadzora za potek boleznih (37). Nasprotno pa sta povišano izražanje genov, povezanih s signalizacijo interferona, ter prisotnost znakov imunske izčrpanosti napovedovala slabšo prognozo. Čeprav je signalna pot interferona ključna za protitumorsko imunost, lahko njena kronična ali dolgotrajna aktivacija paradoksalno oslabi delovanje imunskega sistema, spodbuja izčrpanost T-celic ter prispeva k terapevtski odpornosti in napredovanju tumorja pri številnih vrstah raka (38–43). To nakazuje, da negativna povezava med signalizacijo interferona in preživetjem v podskupini MMRp-MSS verjetno odraža stanje neustreznega delovanja imunskega sistema, ne pa učinkovitega imunskega nadzora, kar bi lahko pojasnilo omejeno učinkovitost kombinacij ICI s kemoterapijo pri bolnicah s tumorji MMRp-MSS.

Dodatno sta k neugodnim izidom prispevala tudi nevronska diferenciacija in remodeliranje zunajceličnega matriksa. Tumorske celice lahko izkoriščajo nevronske signalne poti za povečanje preživetja, invazivnosti, metastatskega potenciala in odpornosti na zdravljenje pri različnih vrstah raka (44, 45), vključno z rakom debelega črevesa, pljuč, dojke in prostate (44, 46, 47). Podobno spremembe v sestavi kolagena, aktivnosti matriks metaloproteina in molekul adhezije olajšajo invazijo in metastaziranje, kar poudarja ključno vlogo preoblikovanja mikrookolja pri razvoju agresivnega tumorja (48–50).

Naša študija prispeva nova spoznanja in razlago, zakaj se tumorji MMRd-MSI-H in MMRp-MSS različno odzovejo na kombinacije ICI s kemoterapijo. Boljši odziv tumorjev MMRd-MSI-H običajno pripisujejo njihovi povečani imunogenosti zaradi okvarjenega popravljanja DNA in višjega mutacijskega bremena v primerjavi s tumorji MMRp-MSS (18, 51, 52). Kljub temu nekatere bolnice z MMRd-MSI-H ne odgovorijo na zdravljenje z ICI in kažejo minimalno imunske infiltracije (51), kar potrjuje, da so poleg statusa MMR ključni dejavniki učinkovitosti zdravljenja tudi obseg imunske infiltracije ter interakcije imunskih celic z drugimi celičnimi populacijami znotraj tumorskega okolja.

Razlike v sestavi imunskih celic glede na status MMR so opazili tako pri raku endometrija kot pri raku debelega črevesa in danke, kjer je pomanjkljivost MMR posebej pogosta (53). Pri raku

debelega črevesa tumorji tipa MMRd kažejo večjo infiltracijo citotoksičnih T-limfocitov in celic ubijalk ter vsebujejo »imunska žarišča« aktiviranih T-celic v neposredni bližini rakavih celic, ki izločajo kemokine. Ta žarišča v tumorjih MMRp manjkajo (54). Pri raku endometrija je mogoče tumorje podobno razlojiti v skupine glede na imunske infiltracije, vključno z imunske aktivnim, imunske osiromašenim in imunske dominantnim fenotipom. Imunske aktivni fenotip prevladuje pri tumorjih POLE<sup>mut</sup>, medtem ko je imunske osiromašen fenotip pogostejši pri NSMP in p53<sup>abn</sup>, lahko pa se pojavi tudi v nekaterih podskupinah MMRd-MSI-H in POLE<sup>mut</sup> (55). Te razlike verjetno odražajo različne programe izražanja genov, ki smo jih identificirali med tumorji MMRp-MSS in MMRd-MSI-H.

Če povzamemo, naša študija poudarja, da lahko pri napredovalem raku endometrija tipa MMRp-MSS znaki imunske aktivacije, zlasti izraženost označevalcev citotoksičnih T-limfocitov in celic ubijalk, pomagajo opredeliti podskupine bolnic, ki bodo verjetneje imele korist od imunoterapije. Nasprotno pa tumorji, za katere so značilni okrepljeno izražanje onkogenov, imunosupresivni programi, aktivacija nevronske signalne poti, remodeliranje zunajceličnega matriksa, predstavljajo agresivnejše fenotipe, odporne na pristope, ki se osredotočajo na imunske sistem, in zato zahtevajo alternativna ali kombinirana zdravljenja. Prostorska analiza transkriptoma posameznih celic bi lahko izboljšala stratifikacijo bolnic z napredovanim EC, ki bi imele korist od kombiniranega zdravljenja z ICI in kemoterapijo, omogočila pa bi tudi razvoj tarčno usmerjene terapije pri EC tipa MMRp-MSS.

## DOPOLNILNO GRADIVO

Dopolnilna gradiva (dopolnilne slike in dopolnilne tabele) za ta članek so na voljo na spletni povezavi: <https://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?id=28918>

## LITERATURA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229–63.
2. Arthur RS, Kabat GC, Kim MY, Wild RA, Shadyab AH, Wactawski-Wende J, et al. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in postmenopausal women: a prospective study. *Cancer Causes Control*. 2019;30(4):355–63.
3. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50(7):1365–74.
4. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *The Lancet*. 2014;384(9945):755–65.
5. Ng M, Gakidou E, Lo J, Abate YH, Abbafati C, Abbas N, et al. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2025;405(10481):813–38.
6. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387(10023):1094–108.
7. Ugai T, Sasamoto N, Lee H-Y, Ando M, Song M, Tamimi RM, et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2022;19(10):656–73.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). Female genital tumours: WHO classification of tumours. 5th ed., vol. 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
9. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10–7.
10. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103–4.
11. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *The Lancet Oncology*. 2025;26(8):e423–e35.
12. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(9):860–77.
13. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2021;31(1):12.
14. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the Corpus Uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;95(S1):S105–S43.
15. Powell MA, Bjørge L, Willmott L, Novák Z, Black D, Gilbert L, et al. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Ann Oncol*. 2024;35(8):728–38.
16. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3841–50.
17. Sorbe B, Andersson H, Boman K, Rosenberg P, Kalling M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(4):803–8.
18. Dudley JC, Lin M-T, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(4):813–20.
19. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–43.
20. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017.
21. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409–13.
22. Kelkar SS, Prabhu VS, Zhang J, Corman S, Macahilig C, Rusibamayila N, et al. Treatment patterns and real-world clinical outcomes in patients with advanced endometrial cancer that are non-microsatellite instability high (non-MSI-high) or mismatch repair proficient (pMMR) in the United States. *Gynecol Oncol Rep*. 2022;42:101026.
23. Pina A, Wolber R, McAlpine JN, Gilks B, Kwon JS. Endometrial Cancer Presentation and Outcomes Based on Mismatch Repair Protein Expression From a Population-Based Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(8):1624–30.
24. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2145–58.
25. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. *Nat Med*. 2025;31(5):1539–46.
26. Westin SN, Moore KN, Guy M, Jordan S, McHale M, Miller E, et al. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for endometrial cancer: Longitudinal changes in circulating tumor DNA. *J Clin Oncol*. 2025;43(16 suppl):5512.
27. Colaprico A, Silva TC, Olsen C, Garofano L, Cava C, Garolini D, et al. TCGAbiolinks: an R/Bioconductor package for integrative analysis of TCGA data. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(8):e71.
28. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73.
29. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biology*. 2014;15(12):550.
30. Hothorn T, Lausen B. On the exact distribution of maximally selected rank statistics. *Computational Statistics & Data Analysis*. 2003;43(2):121–37.

31. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31–46.
32. Kakugawa S, Langton PF, Zebisch M, Howell SA, Chang T-H, Liu Y, et al. Notum deacylates Wnt proteins to suppress signalling activity. *Nature.* 2015;519(7542):187–92.
33. Huggins JJ, Bos T, Gaylord O, Jessen C, Lonquich B, Puranen A, et al. The WNT target SP5 negatively regulates WNT transcriptional programs in human pluripotent stem cells. *Nature Communications.* 2017;8(1):1034.
34. ter Steege EJ, Bakker ERM. The role of R-spondin proteins in cancer biology. *Oncogene.* 2021;40(47):6469–78.
35. Xue C, Chu Q, Shi Q, Zeng Y, Lu J, Li L. Wnt signaling pathways in biology and disease: mechanisms and therapeutic advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2025;10(1):106.
36. Clevers H, Nusse R. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and disease. *Cell.* 2012;149(6):1192–205.
37. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nature Reviews Cancer.* 2012;12(4):298–306.
38. Benci JL, Xu B, Qiu Y, Wu TJ, Dada H, Twyman-Saint Victor C, et al. Tumor Interferon Signaling Regulates a Multigenic Resistance Program to Immune Checkpoint Blockade. *Cell.* 2016;167(6):1540–54.e12.
39. Minn AJ. Interferons and the Immunogenic Effects of Cancer Therapy. *Trends Immunol.* 2015;36(11):725–37.
40. Bolado-Carrancio A, Lee M, Ewing A, Muir M, Macleod KG, Gallagher WM, et al. ISGylation drives basal breast tumour progression by promoting EGFR recycling and Akt signalling. *Oncogene.* 2021;40(44):6235–47.
41. Cheriyaundath S, Basu S, Haase G, Doernberg H, Gavert N, Brabletz T, et al. ISG15 induction is required during LI-mediated colon cancer progression and metastasis. *Oncotarget.* 2019;10(67):7122–31.
42. Lyu F, Li Y, Yan Z, He Q, Cheng L, Zhang P, et al. Identification of ISG15 and ZFP36 as novel hypoxia- and immune-related gene signatures contributing to a new perspective for the treatment of prostate cancer by bioinformatics and experimental verification. *J Transl Med.* 2022;20(1):202.
43. Butt DQ, Harun MH, Che Jalil NA, Shamsuddin SH, Jaafar S, Ahmad B. Protumorigenic Interferon-Stimulated Genes in Cancer: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2024;16(6):e63216.
44. Amit M, Eichwald T, Roger A, Anderson J, Chang A, Vermeer PD, et al. Neuro-immune cross-talk in cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2025;25(8):573–89.
45. Bloomer H, Dame HB, Parker SR, Oudin MJ. Neuronal mimicry in tumors: lessons from neuroscience to tackle cancer. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2025;44(1):31.
46. Conteduca V, Aieta M, Amadori D, De Giorgi U. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Current and emerging therapy strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2014;92(1):11–24.
47. Jiang J, Han D, Wang J, Wen W, Zhang R, Qin W. Neuroendocrine transdifferentiation in human cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets. *MedComm.* 2024;5(10):e761.
48. Sleeboom JFF, van Tienderen GS, Schenke-Layland K, van der Laan LJW, Khalil AA, Versteegen MMA. The extracellular matrix as hallmark of cancer and metastasis: From biomechanics to therapeutic targets. *Science Translational Medicine.* 16(728):eadg3840.
49. Egeblad M, Rasch MG, Weaver VM. Dynamic interplay between the collagen scaffold and tumor evolution. *Curr Opin Cell Biol.* 2010;22(5):697–706.
50. Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol.* 2012;196(4):395–406.
51. Grau Bejar JF, Yaniz Galende E, Zeng Q, Genestie C, Rouleau E, de Bruyn M, et al. Immune predictors of response to immune checkpoint inhibitors in mismatch repair-deficient endometrial cancer. *J Immunother Cancer.* 2024;12(7).
52. Stadler ZK, Battaglin F, Middha S, Hechtman JF, Tran C, Cercek A, et al. Reliable Detection of Mismatch Repair Deficiency in Colorectal Cancers Using Mutational Load in Next-Generation Sequencing Panels. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(18):2141–7.
53. Ambrosini M, Manca P, Nasca V, Sciortino C, Ghelardi F, Seligmann JF, et al. Epidemiology, pathogenesis, biology and evolving management of MSI-H/dMMR cancers. *Nat Rev Clin Oncol.* 2025;22(6):385–407.
54. Pelka K, Hofree M, Chen JH, Sarkizova S, Pirl JD, Jorgji V, et al. Spatially organized multicellular immune hubs in human colorectal cancer. *Cell.* 2021;184(18):4734–52.e20.
55. de Biase D, Lenzi J, Ceccarelli C, Maloberti T, Grillini M, Coadă CA, et al. Spatial Cancer-Immune Phenotypes Predict Shorter Recurrence-Free Survival in the No Specific Molecular Profile Molecular Subtype of Endometrial Carcinoma. *Modern Pathology.* 2025;38(1):100624.

© 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/>

# Implantabilne intratekalne črpalke za refraktarno rakavo bolečino: prospektivna pilotna raziskava

## Implantable intrathecal pumps for refractory cancer pain: a prospective pilot study

Zupanc Teodora<sup>1</sup>, Stražišar Branka<sup>1</sup>, Škorjanc Aljoša<sup>2</sup>, Šporin Martin<sup>2</sup>, Potočnik Iztok<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno medicino in terapijo bolečine, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med.

E-mail: ipotocnik@onko-i.si

Poslano / Received: 16.4.2026

Sprejeto / Accepted: 28.4.2026

doi: 10.25670/oi2026-004on

### IZVLEČEK

Rakava bolečina je pogosto neustrezno obravnavana s standardnimi sistemskimi terapijami. Ciljna intratekalna aplikacija zdravil z implantabilnimi (vsajenimi) intratekalnimi črpalkami lahko izboljša analgezijo in zmanjša sistemske neželene učinke, vendar lahko zdravljenje z zunanjimi črpalkami pomembno obremeni bolnika in njegove svojce zaradi potrebe po pogostem menjavanju rezervoarjev z zdravili. Poleg tega je lahko zunanja črpalka moteča in bolnika ovira pri vsakodnevnih dejavnostih. V zadnjem času se vse bolj uveljavljajo implantabilne intratekalne črpalke, ki se vstavijo v podkožje. Te omogočajo uporabo visoko koncentriranih učinkovin in redkejšo polnjenje, kar lahko bistveno izboljša kakovost življenja.

Izvedli smo prospektivno pilotno raziskavo, v katero smo vključili osem bolnikov z napredovalim rakom in refraktarno bolečino. Dva bolnika sta prejela protibolečinsko terapijo z implantabilno intratekalno črpalko, šest pa s pomočjo subkutane črpalke. Intenzivnost bolečine in kakovost življenja smo ocenjevali z uporabo lestvice vizualne analogne skale (VAS, Visual Analogue Scale), lestvice za oceno simptomov pri napredovali bolezni (ESAS, Edmonton Symptom Assessment System) ter vprašalnika za kakovost življenja Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire). Ocenjevanje je potekalo v prvih štirih tednih po uvedbi črpalke.

Zdravljenje z intratekalnimi črpalkami je bilo povezano s hitrejšim in trajnejšim zmanjšanjem bolečine v primerjavi s subkutanimi črpalkami. Pri bolnikih z intratekalnimi črpalkami smo opazili boljše splošno zdravstveno stanje, ugodnejše funkci-

onalne in simptomatske profile ter manjšo incidenco neželenih učinkov zdravljenja.

Implantabilne intratekalne črpalke lahko pri skrbno izbranih bolnikih z refraktarno rakavo bolečino omogočajo učinkovitejši nadzor bolečine ter pomembno izboljšajo kakovost življenja v primerjavi s subkutano aplikacijo. Za dokončno potrditev teh ugotovitev so potrebne obsežnejše, dobro zasnovane prospektivne študije.

**Ključne besede:** rakava bolečina, intratekalna analgezija, implantabilne črpalke, opioidna terapija, kakovost življenja

### ABSTRACT

Cancer pain is often inadequately managed with standard systemic therapies. Targeted intrathecal administration of analgesics via implantable (internal) intrathecal pumps may improve analgesia and reduce systemic adverse effects. However, treatment with external pumps may place a substantial burden on patients and their caregivers due to the frequent need for medication reservoir refills. In addition, external pumps can be cumbersome and may interfere with patients' daily activities. Recently, implantable intrathecal pumps placed in the subcutaneous tissue have become increasingly used. These devices allow the administration of highly concentrated drug solutions and less frequent refilling, which may significantly improve quality of life.

We conducted a prospective pilot study including eight patients with advanced cancer and refractory pain. Two patients received analgesic therapy via an implantable intrathecal pump, while six were treated using a subcutaneous pump. Pain intensity and quality

of life were assessed using the Visual Analogue Scale (VAS), the Edmonton Symptom Assessment System (ESAS), and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Assessments were performed during the first four weeks after pump implantation.

Intrathecal pump therapy was associated with a faster and more sustained reduction in pain compared with subcutaneous pumps. Patients treated with intrathecal pumps demonstrated better overall health status, more favourable functional and symptom profiles, and a lower incidence of treatment-related adverse effects.

Implantable intrathecal pumps may enable more effective pain control and significantly improve quality of life in carefully selected patients with refractory cancer pain compared with subcutaneous administration. Larger, well-designed prospective studies are needed to confirm these findings.

**Keywords:** cancer pain, intrathecal analgesia, implantable pumps, opioid therapy, quality of life

## UVOD

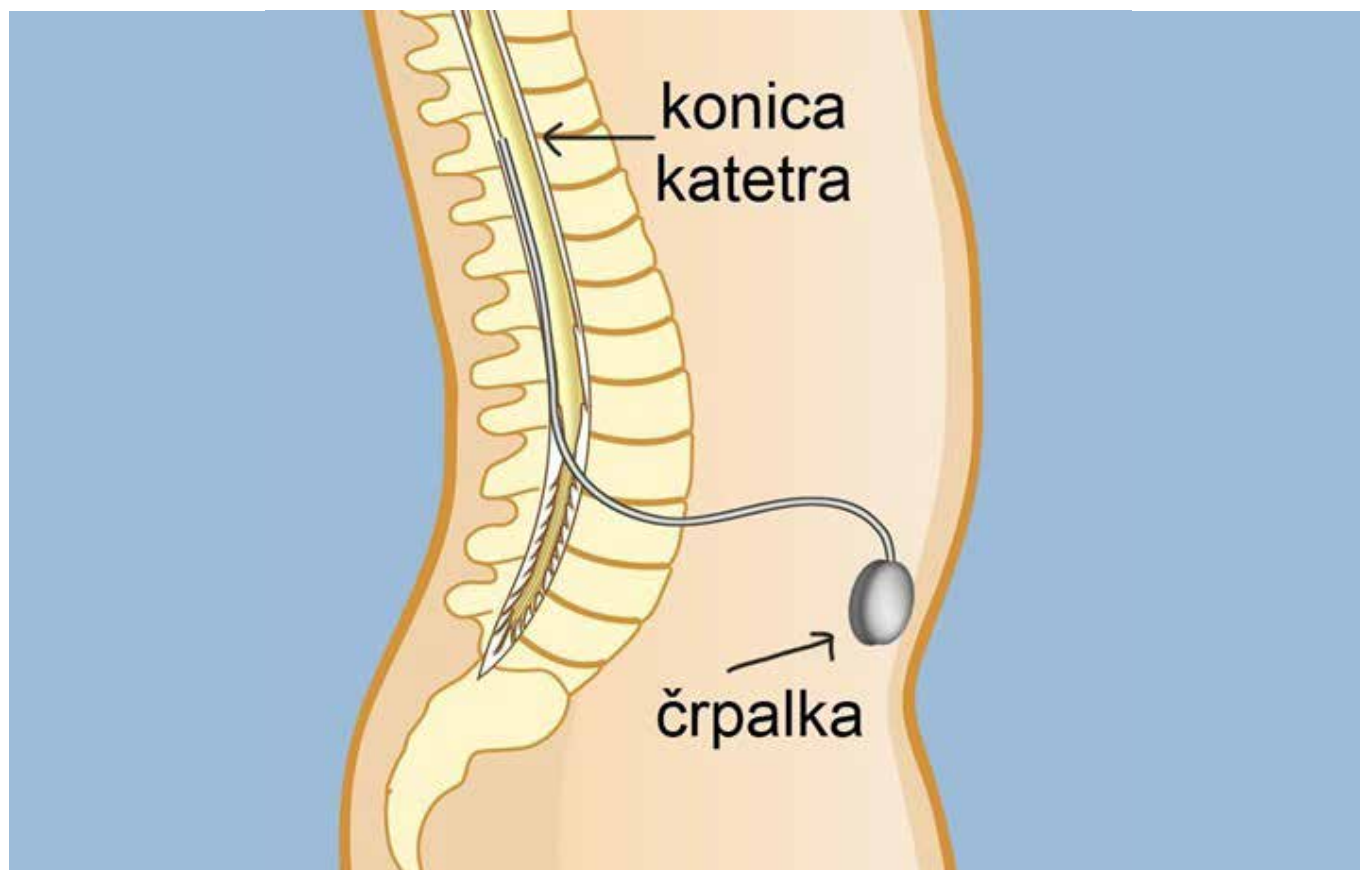
Bolečina je prisotna pri veliki večini bolnikov (do 96 %) z napredovalim rakom ter predstavlja enega najtežje prenosljivih simptomov, ki izrazito poslabša kakovost življenja. Lahko je posledica samega tumorja, njegovega razraščanja, neželenih učinkov onkološkega zdravljenja ali pridruženih bolezni. Učinkovito obvladovanje bolečine je zato ključen del celostne oskrbe onkoloških bolnikov in lahko pomembno izboljša kakovost življenja tako bolnikov kot njihovih bližnjih (1, 2).

Kljub večji ozaveščenosti in razvoju specializiranih protibolečinskih služb ostaja rakava bolečina neustrezno nadzorovana kar pri 40 % bolnikov (3). Sodobne smernice poudarjajo večmodalni pristop, ki združuje farmakološko zdravljenje – predvsem uporabo opioidov – z nefarmakološkimi ukrepi, kot so fizikalna terapija, akupunktura in limfna drenaža. Pomembno je tudi ustrezno obvladovanje akutne pooperativne bolečine, saj lahko s tem zmanjšamo tveganje za razvoj kronične bolečine (4).

Nesteroidna protivnetna zdravila so učinkovita pri blagi do zmerni bolečini, medtem ko opioidi ostajajo temelj zdravljenja zmerne do hude rakave bolečine. Med posameznimi opioidi ni bistvenih razlik v analgetični učinkovitosti ali profilu neželenih učinkov. Čeprav je morfij tradicionalno zdravilo prve izbire, se v klinični praksi vse pogosteje uporabljajo tudi novejši sintetični opioidi, kot so tapentadol, oksikodon, hidromorfon in fentanil (2). Dolgotrajna sistemska uporaba opioidov je omejena zaradi razvoja tolerance, opioidno inducirane hiperalgezije ter številnih sistemskih neželenih učinkov, zato se vse bolj uveljavljajo alternativni, bolj ciljno usmerjeni pristopi, katerih cilj je zmanjšati potrebo po sistemski opioidni terapiji (4–6).

Invazivne tehnike se lahko pri bolnikih z rakom vključijo že v zgodnjih fazah zdravljenja bolečine. V Sloveniji se pogosto uporablja podkožna - subkutana aplikacija protibolečinskih zdravil, pri čemer se večina učinkovin (razen morfija) uporablja izven odobrenih indikacij. Intratekalno dajanje protibolečinskih zdravil (predvsem morfija in lokalnih anestetikov) je zelo učinkovito, vendar se zaradi potrebe po pogostem polnjenju zunanjih črpalk uporablja redkeje. Podkožno in intratekalno dajanje zdravil tako predstavljata dve pomembni strategiji za

Slika 1: Shematski prikaz IT črpalke v telesu.



obvladovanje refraktarne rakave bolečine (6–8). V zadnjem času so se v Sloveniji začele uporabljati implantabilne intratekalne črpalke, pri katerih se lahko uporabijo manjši odmerki opioidov in bolj koncentrirani lokalni anestetiki, kar bi lahko poenostavilo logistiko in posledično zmanjšalo incidenco stranskih učinkov zdravljenja ter izboljšalo kakovost življenja bolnikov. Vstavev IT črpalke je indicirana, če so izpolnjeni naslednji pogoji (9):

1. močna bolečina VAS > 5;
2. bolečine ni mogoče zmanjšati s konservativnimi postopki zdravljenja;
3. odmerek morfina je 200 mg/dan ali več, preračunano na oralni morfin;
4. zaradi neželenih učinkov morfinov bolnik ne more prejemati morfijskih preparatov;
5. ocenjena prognoza preživetja je nad 3 ali 6 mesecev;
6. bolnikove telesne lastnosti omogočajo vstavev črpalke v podkožje trebuha.

Kontraindikacije za vstavev so (9):

1. aktivna lokalna ali sistemska okužba (na mestu implantacije ali sistemska);
2. koagulopatija/motnje strjevanja krvi;
3. alergija na materiale sistema ali uporabljena zdravila;
4. huda kognitivna motnja, psihoza (nezmožnost sodelovanja);
5. aktivna intravenska zloraba drog;
6. zavrnitev bolnika;
7. neustrezna telesna konstitucija ali anatomske anomalije hrbtenice.

IT črpalke vstavi kirurg v operacijski dvorani. V Sloveniji je to nevrokirurg, ki je več posegov v hrbtenjači. Poseg običajno traja eno uro, poteka v splošni anesteziji. Ponekod po svetu vstavljajo IT črpalke anesteziologi ambulantno, v lokalni anesteziji.

## METODE

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo izvedli prospektivno randomizirano pilotno raziskavo, v kateri smo primerjali učinkovitost zdravljenja bolečine z aplikacijo zdravil s pomočjo subkutanih in implantabilnih intratekalnih črpalok. Vključili smo osem bolnikov z napredovalo maligno boleznijo in refraktarno rakavo bolečino. Črpalke so bile uporabljene v letu 2024. Vsi bolniki so imeli močno bolečino VAS nad 5 kljub optimiziranemu konservativnemu zdravljenju. Dva bolnika sta v študiji prejela protibolečinsko terapijo z implantabilno intratekalno črpalko, šest pa s subkutano črpalko.

**Vključitvena merila so bila:** starost 40–80 let, intenzivnost bolečine  $\geq 5$ , ocenjena z vizualno analognost lestvico (VAS, *Visual Analogue Scale*), dnevni odmerek opioidov > 200 mg oralnih morfijskih ekvivalentov ter pričakovana doba preživetja vsaj 6 mesecev.

**Izključitvena merila so bila:** huda srčna bolezen (New York Heart Association – NYHA razred > III), huda pljučna bolezen (forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi – FEV<sub>1</sub> < 40 %), nevrološke ali psihiatrične bolezni ter zavrnitev sodelovanja. Vsi bolniki so podali pisno informirano soglasje za sodelovanje v raziskavi. Raziskavo je odobrila Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana.

Bolniki v intratekalni skupini (ITK) so prejeli protibolečinska zdravila s pomočjo kirurško implantirane črpalke z intratekalnim katetrom. Začetna intratekalna terapija je vključevala morfin v kombinaciji z lokalnim anestetikom bupivakainom, nato pa smo odmerke individualno titrirali glede na klinični odziv.

Slika 2: Intratekalna implantabilna črpalka in subkutana črpalka, uporabljeni v raziskavi.



Bolniki v subkutani skupini (SCS) so prejeli analgetsko terapijo z morfijem in lokalnim anestetikom preko subkutane črpalke na potisni plin, prilagojeno glede na intenzivnost bolečine in predhodno opioidno terapijo. Vsi odmerki opioidov so bili za potrebe analize pretvorjeni v oralne morfinske ekvivalente.

Bolnike smo ocenjevali z VAS, ESAS ter EORTC QLQ-C30. Ocene so bile opravljene ob začetku zdravljenja in nato enkrat tedensko v prvih štirih tednih po vstavitvi črpalke. Trenutna analiza vključuje podatke iz prvih štirih tednov spremljanja.

Rezultate smo analizirali opisno in jih prikazali kot srednje vrednosti s 95-odstotnimi intervali zaupanja.

Za statistično analizo smo uporabili programski jezik R (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*), s katerim smo pripravili grafične prikaze rezultatov vprašalnikov ESAS in EORTC QLQ-C30. Na grafih smo prikazali posamezne meritve pred zdravljenjem in v prvih štirih tednih po uvedbi terapije, pri čemer so bile točke barvno kodirane glede na skupino bolnikov (intratekalna ali subkutana črpalka).

Za vsako skupino smo z uporabo metode lokalno uteženega glajenja (*LOESS, locally estimated scatterplot smoothing*) izračunali povprečne krivulje, ki smo jih skupaj s pripadajočimi 95-odstotnimi intervali zaupanja prikazali na grafih. Na podlagi teh prikazov smo izvedli opisno primerjavo med skupinama.

## REZULTATI

### Intenzivnost bolečine

Grafa povprečne in maksimalne bolečine, ocenjene z VAS, kažeta primerljiv trend, razlikujeta pa se v absolutni ravni bolečine, saj je bila maksimalna vrednost VAS v povprečju za približno 2 točki višja od povprečne vrednosti v celotnem obdobju spremljanja.

Bolniki v ITK skupini so imeli nižje izhodiščne vrednosti povprečne

(VAS 4,5) in maksimalne bolečine (VAS 6) v primerjavi z bolniki v SCS skupini (povprečna VAS 6; maksimalna VAS 10).

V ITK skupini je bil po uvedbi zdravljenja opazen začetni upad povprečne in maksimalne bolečine, ki sta mu sledila prehodno povečanje med 2. in 3. tednom ter ponovno zmanjšanje do 4. tedna. Nasprotno je v SCS skupini bolečina v prvem tednu kljub zdravljenju naraščala, nato v 2. in 3. tednu upadla, v 4. tednu pa ponovno izrazito narasla.

Na splošno je intratekalna terapija zagotavljala učinkovitejši nadzor bolečine v prvem in četrtem tednu, medtem ko je bil nadzor bolečine med skupinama primerljiv v drugem in tretjem tednu (graf 1, graf 2).

### Rezultati EORTC QLQ-C30

Med skupinama smo opazili klinično pomembne razlike v več domenah vprašalnika EORTC QLQ-C30. Najizrazitejša razlika je bila v splošnem zdravstvenem stanju, kjer so bile vrednosti v ITK skupini dosledno višje, z minimalnim prekrivanjem intervalov zaupanja (graf 3).

Bolniki v ITK skupini so izkazovali boljše fizično (graf 4), funkcionalno (graf 5) in kognitivno delovanje (graf 6). Socialno delovanje (graf 7) je bilo med skupinama primerljivo, z rahlo večjimi vrednostmi v ITK skupini.

Med simptomatskimi lestvicami so bolniki v ITK skupini poročali o nižji utrujenosti (graf 8) in bolečini (graf 9). Dispneja (graf 10) je bila izrazitejša v SCS skupini in večinoma odsotna v ITK skupini. Izguba apetita (graf 12) in zaprtje (graf 13) sta imela ugodnejši potek v ITK skupini. Nespečnost (graf 11) je bila nižja v ITK skupini v prvih dveh tednih, nato pa se je po tretjem tednu povečala.

Finančne težave (graf 14) so bile poročane le v SCS skupini. Med skupinama ni bilo pomembnih razlik pri čustvenem delovanju (graf 15), slabosti/bruhanju (graf 16) in driski (graf 17).

Slika 3. Implantabilna črpalka, pripravljena za vstavev.



## Rezultati ESAS

Analiza ESAS je pokazala ugodnejši simptomatski potek v ITK skupini, zlasti pri bolečini (graf 18), v manjši meri pa tudi pri utrujenosti (graf 19), zaspanosti (graf 20) in splošnem počutju (graf 21). Rezultati anksioznosti (graf 22) so bili med skupinama primerljivi.

Rezultati bolečine na ESAS so potrdili boljši zgodnji nadzor bolečine v ITK skupini. V 3. in 4. tednu so se razlike med skupinama zmanjšale, nato pa se je ponovno pokazala prednost ITK terapije, kar nakazuje na trajnejši analgetski učinek (graf 18).

## Preživetje

Bolnici z implantirano intratekalno črpalko sta po implantaciji preživeli 80 in 174 dni (povprečno 127 dni). Povprečno preživetje v SCS skupini je znašalo 69 dni (standardni odklon 41,2 dneva).

Opisni podatki nakazujejo daljše preživetje po implantaciji v ITK skupini v primerjavi s SCS skupino (graf 23). Zaradi majhnega vzorca in velike variabilnosti rezultatov je treba te ugotovitve interpretirati previdno.

## RAZPRAVA

Invazivne tehnike se lahko pri bolnikih z rakom vključijo že v zgodnjih fazah zdravljenja bolečine. V Sloveniji se pogosto uporablja podkožna aplikacija protibolečinskih zdravil, pri čemer se večina učinkovin (razen morfija) uporablja izven odobrenih indikacij. Intratekalno dajanje protibolečinskih zdravil (predvsem morfija in lokalnih anestetikov) je zelo učinkovito, vendar se zaradi potrebe po pogostem polnjenju črpalk uporablja redkeje. Podkožno in intratekalno dajanje zdravil tako predstavljata dve pomembni strategiji za obvladovanje refraktarne rakave bolečine (6–8).

V tej prospektivni pilotni raziskavi je bila terapija z implantabilno intratekalno črpalko povezana s hitrejšim in trajnejšim lajšanjem bolečine v primerjavi s subkutano črpalko pri bolnikih z napredovalim rakom in refraktarno bolečino. Poleg boljšega zgodnjega nadzora bolečine so bolniki z intratekalno terapijo izkazovali tudi boljše splošno zdravstveno stanje ter ugodnejše funkcionalne in simptomatske izide po vprašalnikih EORTC QLQ-C30 in ESAS. Ti rezultati podpirajo klinično vrednost intratekalne dostave zdravil kot učinkovite strategije za obvladovanje kompleksne rakave bolečine pri bolnikih, ki se ne odzivajo na optimizirano sistemsko in subkutano zdravljenje.

Naši rezultati so skladni s prejšnjimi poročili, ki kažejo, da ciljna implantabilna intratekalna dostava zdravil omogoča učinkovito analgezijo z bistveno nižjimi odmerki opioidov kot sistemsko zdravljenje (10, 11). Zgodnje zmanjšanje povprečne in maksimalne bolečine v ITK skupini odraža farmakološko prednost neposredne spinalne dostave, ki omogoča delovanje zdravil v bližini spinalnih poti bolečine, obenem pa zaobide presnovo prvega prehoda skozi jetra in delno tudi krvno-možgansko pregrado (9). Ta mehanizem verjetno pojasnjuje hitrejši začetek analgezije in boljši zgodnji nadzor bolečine pri naših bolnikih.

Poleg vpliva na intenzivnost bolečine naši podatki poudarjajo tudi klinično pomembne koristi implantabilne intratekalne terapije za kakovost življenja. Bolniki v ITK skupini so dosledno poročali o boljšem splošnem zdravstvenem stanju ter višjih rezultatih v ključnih funkcionalnih domenah, vključno s fizičnim, funkcionalnim in kognitivnim delovanjem. Te ugotovitve so skladne s prejšnjimi raziskavami, ki kažejo, da je implantabilna intratekalna terapija povezana z izboljšanimi funkcionalnimi izidi in zmanjšanim bremenom simptomov (12–15). Izboljšave pri zaprtju, izgubi apetita in dispneji v ITK skupini so verjetno povezane z nižjo sistemsko izpostavljenostjo opioidom (10, 16).

Pomembna praktična prednost implantabilnih intratekalnih črpalk je tudi manjše logistično breme zdravljenja v primerjavi s subkutanimi sistemi. Zaradi uporabe višjih koncentracij zdravil in manjših volumnov infuzije je potrebno redkejšo polnjenje, kar zmanjšuje potrebo po pogostih menjavah zdravilnih mešanic in s tem obremenitev bolnikov ter njihovih svojcev. Običajno prihajajo bolniki na polnitev enkrat na mesec. Čeprav so začetni stroški implantabilnih sistemov višji, razpoložljivi podatki kažejo, da se lahko ti dolgoročno delno izravnavajo z manjšo porabo zdravil, nižjo pojavnostjo neželenih učinkov ter manjšo rabo zdravstvenih storitev. Sama IT črpalka stane 10.000 EUR, cene elastomernih črpalk ali črpalk na potisni plin pa so odvisne od količine naročila. Trenutno je cena ene črpalke na potisni plin za subkutano uporabo v lekarni na Onkološkem inštitutu 42,7 EUR. Subkutane črpalke je potrebno menjati na 5–7 dni. Hkrati je pogosto potrebno spreminjati sestavo in količino zdravil v črpalki. Bolnik in svojci so zato z zdravljenjem s subkutano črpalko precej obremenjeni. Naša raziskava sicer ni bila zasnovana za formalno oceno stroškovne učinkovitosti, vendar odsotnost poročanih finančnih težav v ITK skupini nakazuje na potencialno manjše zaznano breme zdravljenja.

Rezultati ESAS dodatno podpirajo prednost intratekalne terapije pri zgodnjem in deloma tudi trajnejšem nadzoru bolečine. Čeprav so bili poteki v srednjem obdobju primerljivi med skupinama, ponovna razlika v korist ITK terapije v poznejšem obdobju nakazuje na stabilnejši analgetski učinek. Ta vzorec je skladen s predhodnimi opažanji, da intratekalna terapija ohranja učinkovitost tudi pri napredovali boleznih, kjer naraščajoči sistemski odmerki opioidov pogosto vodijo v toleranco, opioidno inducirano hiperalgezijo in več neželenih učinkov (11, 17).

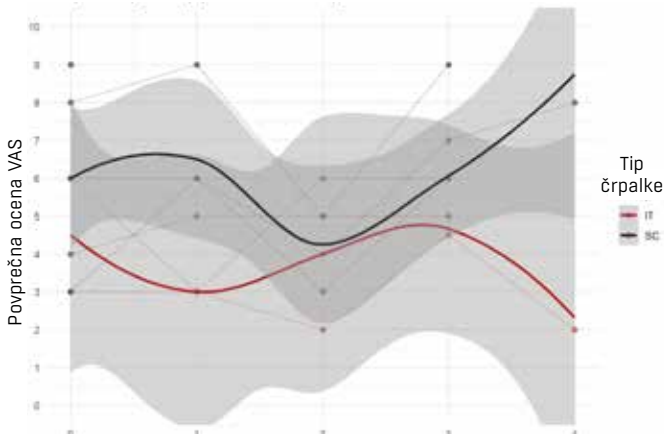
Raziskava ima več pomembnih omejitev. Prvič, majhna velikost vzorca ( $n = 8$ ), zlasti zelo majhno število bolnikov v ITK skupini ( $n = 2$ ), bistveno omejuje statistično moč in posplošljivost rezultatov. Drugič, razporeditev bolnikov v skupine ni bila randomizirana, kar povečuje tveganje za selekcijsko pristranskost. To se odraža tudi v izhodiščnih razlikah med skupinama, saj so imeli bolniki v ITK skupini nižjo začetno intenzivnost bolečine, kar lahko vpliva na interpretacijo opaženih učinkov. Tretjič, analiza je omejena na prve štiri tedne po uvedbi terapije, zato ne omogoča celovite ocene dolgoročne učinkovitosti, varnosti in trajnosti analgezije. Poleg tega študija temelji predvsem na opisni analizi brez uporabe inferenčnih statističnih metod, kar dodatno omejuje trdnost sklepov.

Kljub navedenim omejitvam naše ugotovitve ponujajo pomembne preliminarne klinične vpoglede in podpirajo vlogo implantabilnih intratekalnih črpalk pri obvladovanju refraktarne rakave bolečine. V skladu z obstoječo literaturo in smernicami naši rezultati nakazujejo, da bi bilo smiselno razmisliti o zgodnejši uvedbi intratekalne terapije pri skrbno izbranih bolnikih, zlasti kadar sistemsko zdravljenje ne zagotavlja ustrezne analgezije ali povzroča nesprijemljive neželene učinke. Za potrditev teh ugotovitev so potrebne večje, prospektivne, randomizirane raziskave z daljšim spremljanjem.

## ZAKLJUČEK

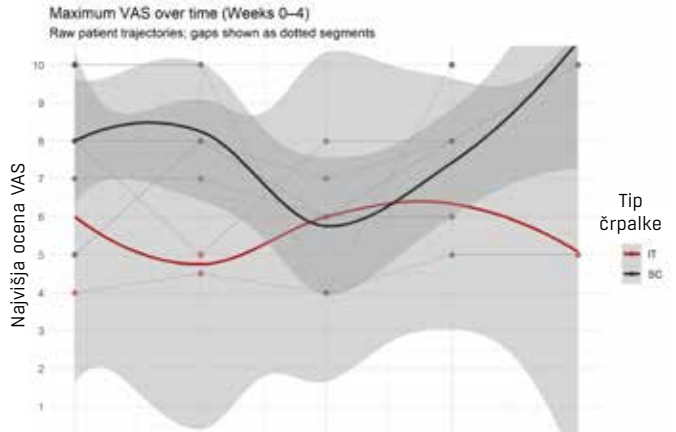
Naša prospektivna pilotna raziskava nakazuje, da je zdravljenje z implantabilno intratekalno črpalko pri izbranih bolnikih z napredovalim rakom in refraktarno bolečino povezano z učinkovitejšim in trajnejšim lajšanjem bolečine ter izboljšano kakovostjo življenja v primerjavi s subkutano aplikacijo. Prednosti te metode vključujejo tudi manjšo potrebo po sistemskih opioidih in enostavnejšo dolgoročno obravnavo bolnikov. Kljub omejitvam majhnega vzorca in kratkega spremljanja rezultati podpirajo uporabo intratekalnih črpalk kot obetavne terapevtske možnosti, kar pa zahteva potrditev v večjih, dolgoročnih prospektivnih raziskavah.

Graf 1: Povprečna intenzivnost bolečine v daljšem časovnem obdobju pri bolnikih, zdravljenih z intratekalno (IT) in subkutano (SC) črpalko.



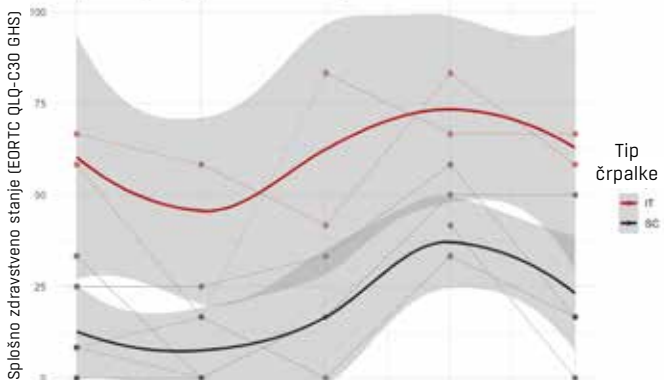
Podatki so predstavljeni kot skupinske povprečne krivulje z 95-odstotnimi intervali zaupanja. Okrajšave: VAS, vizualna analogna lestvica; IT, intratekalna črpalka; SC, subkutana črpalka.

Graf 2: Največja intenzivnost bolečine skozi čas pri bolnikih, zdravljenih z intratekalno (IT) in subkutano (SC) črpalko.



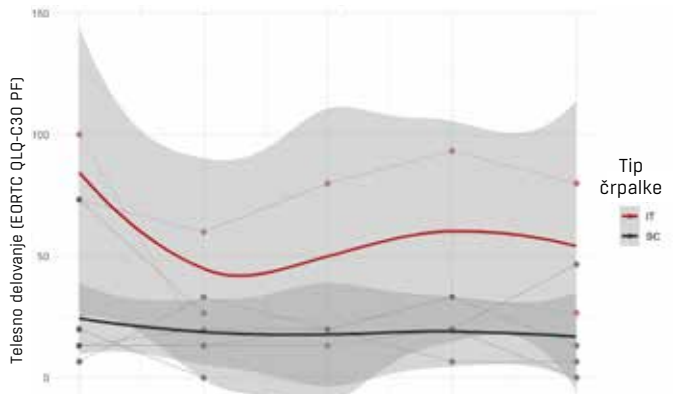
Največja intenzivnost bolečine, ocenjena z vizualno analogno lestvico (VAS) v prvih štirih tednih po začetku uporabe črpalke v intratekalni (IT) in subkutani (SC) skupini. Podatki so predstavljeni kot povprečne krivulje skupine s 95-odstotnimi intervali zaupanja. Okrajšave: VAS, vizualna analogna lestvica; IT, intratekalna črpalka; SC, subkutana črpalka.

Graf 3: Splošno zdravstveno stanje skozi čas pri bolnikih, zdravljenih z intratekalnimi (IT) in subkutanimi (SC) črpalkami.



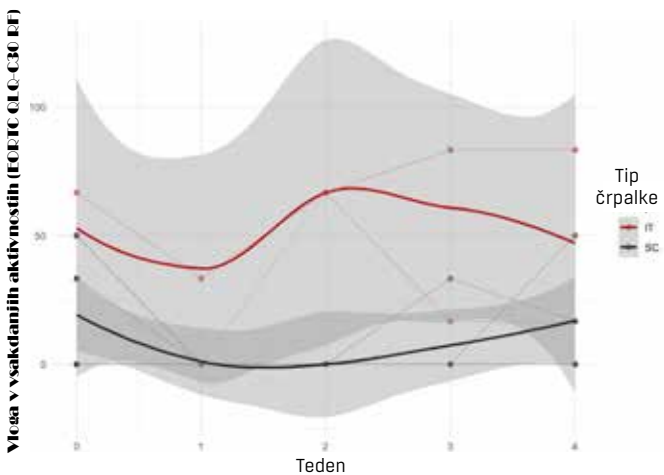
Splošno zdravstveno stanje, ocenjeno z vprašalnikom EORTC QLQ-C30 v prvih štirih tednih po začetku uporabe črpalke v intratekalni (IT) in subkutani (SC) skupini. Podatki so predstavljeni kot povprečne krivulje skupine s 95-odstotnimi intervali zaupanja. Okrajšave: EORTC QLQ-C30, Vprašalnik o kakovosti življenja Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka - Core 30; IT, intratekalna črpalka; SC, subkutana črpalka.

Graf 4: Telesno delovanje (EORTC QLQ-C30 PF).

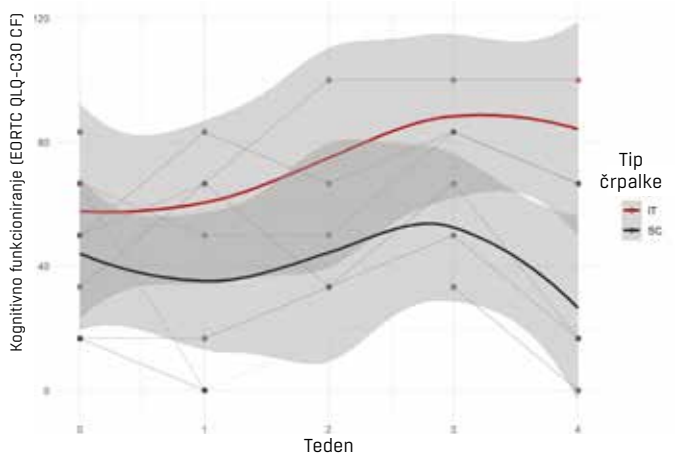


Telesno delovanje (PF) v prvih štirih tednih po začetku uporabe črpalke pri bolnikih, zdravljenih z intratekalno (IT) in subkutano (SC) črpalko, ocenjeno z vprašalnikom EORTC QLQ-C30. Višji rezultati kažejo na boljše telesno delovanje. Podatki so predstavljeni kot povprečne krivulje skupine s 95-odstotnimi intervali zaupanja. Okrajšave: PF, telesno delovanje; EORTC QLQ-C30, Vprašalnik o kakovosti življenja Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka - Core 30; IT, intratekalna črpalka; SC, subkutana črpalka.

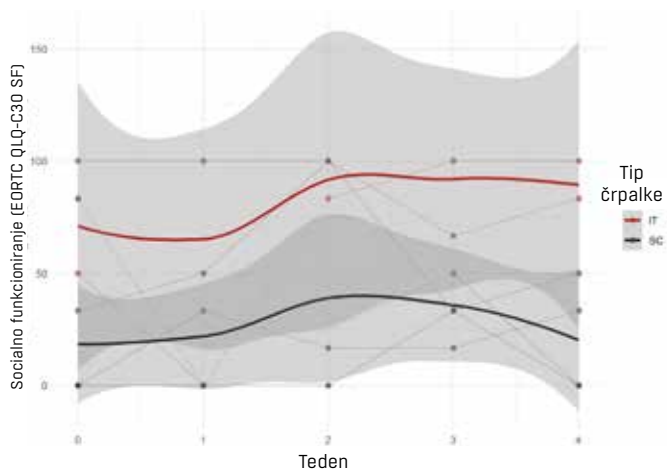
Graf 5: Vloga v vsakdanjih aktivnostih (angl. role functioning, RF).



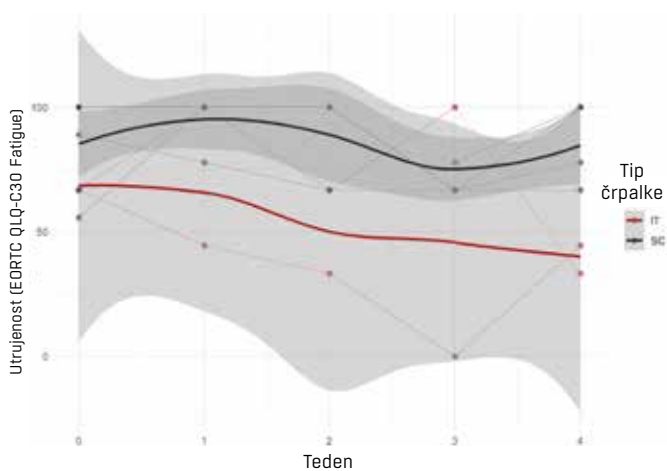
Graf 6: Kognitivno funkcioniranje (angl. cognitive functioning, CF).



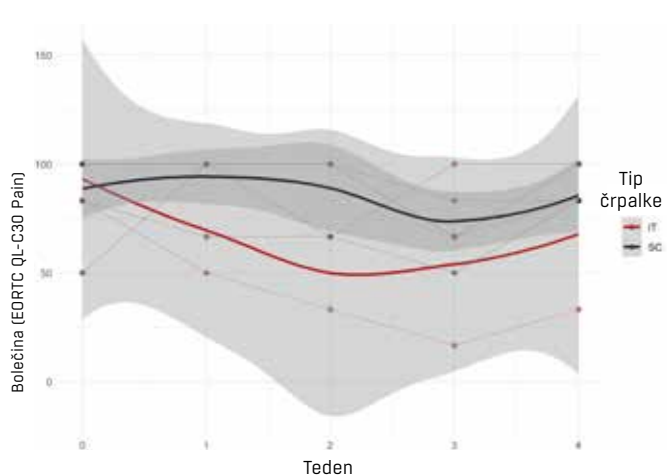
Graf 7: Socialno funkcioniranje (angl. social functioning, SF).



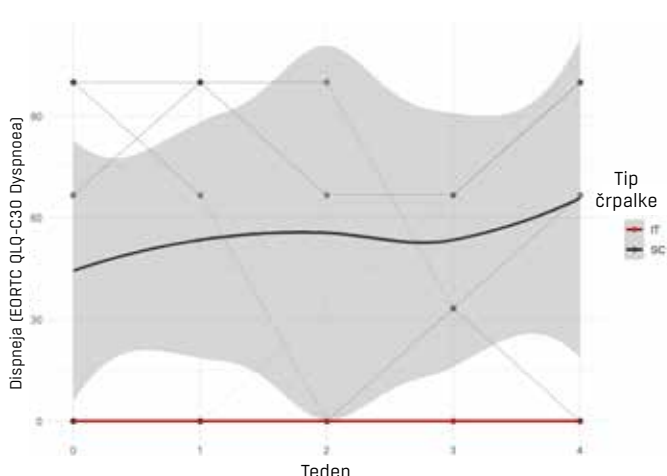
Graf 8: Utrujenost (angl. fatigue).



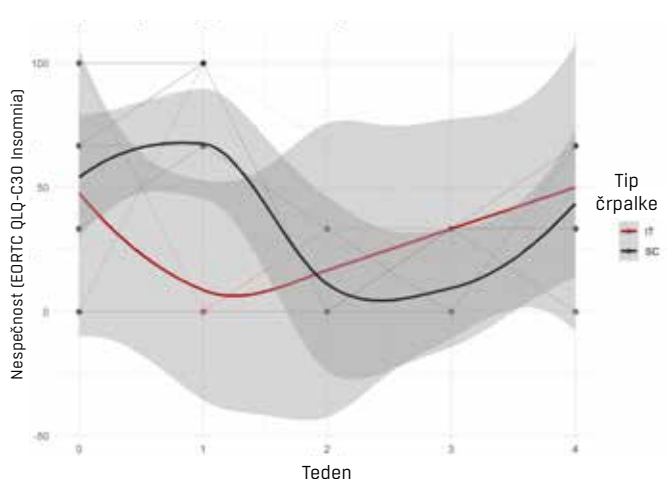
Graf 9: Bolečina (angl. pain).



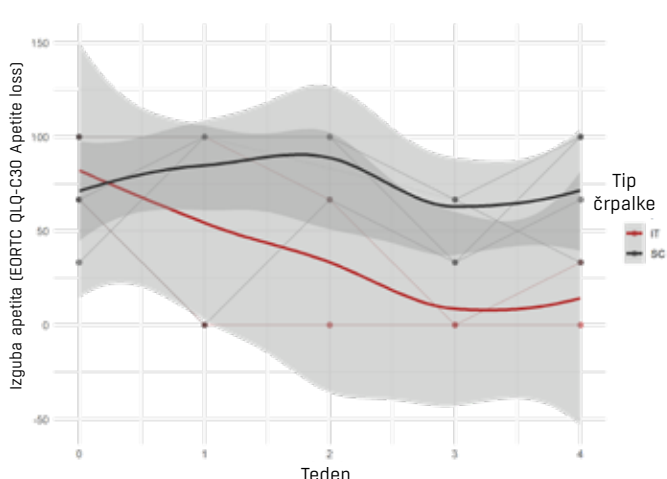
Graf 10: Dispneja (angl. dyspnoea).



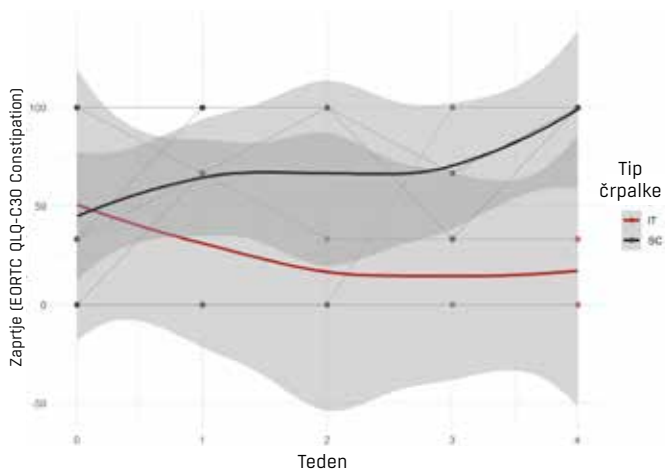
Graf 11: Nespečnost (angl. insomnia).



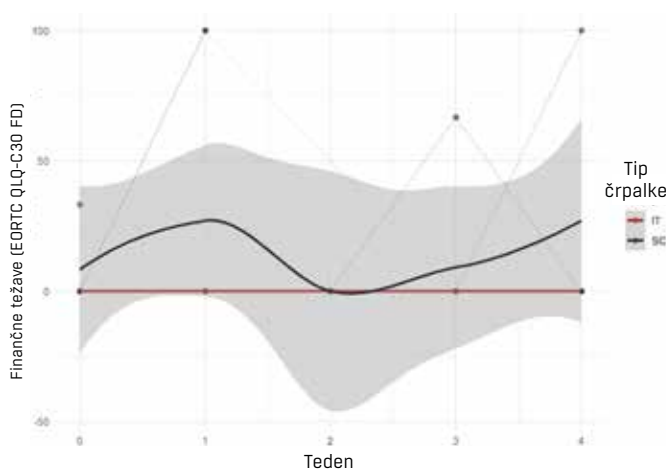
Graf 12: Izguba apetita (angl. appetite loss).



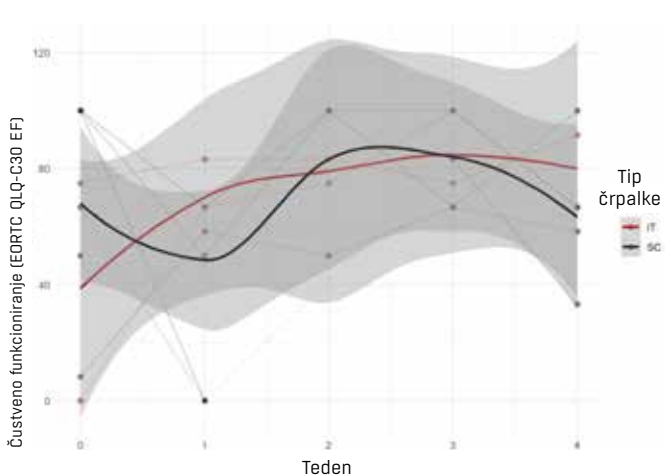
Graf 13: Zaprtje (angl. constipation).



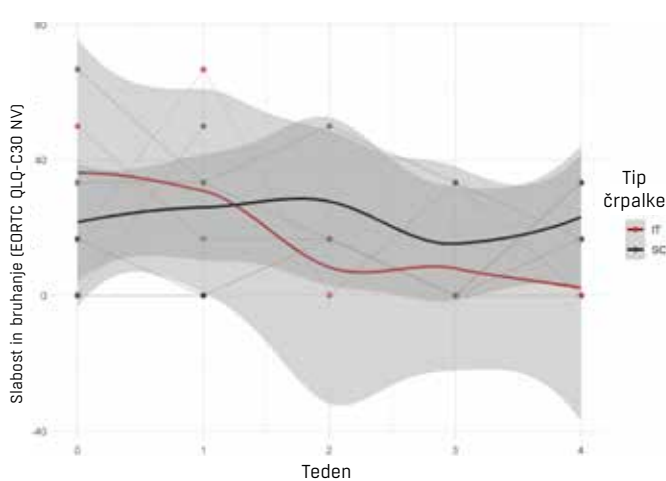
Graf 14: Finančne težave (angl. financial difficulties).



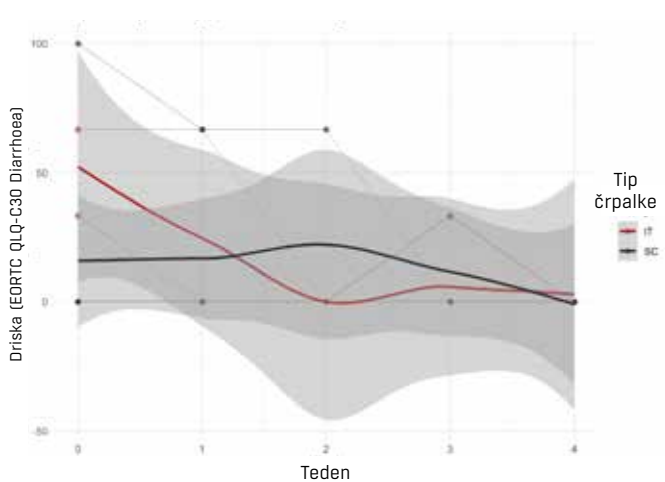
Graf 15: Čustveno funkcioniranje (EF).



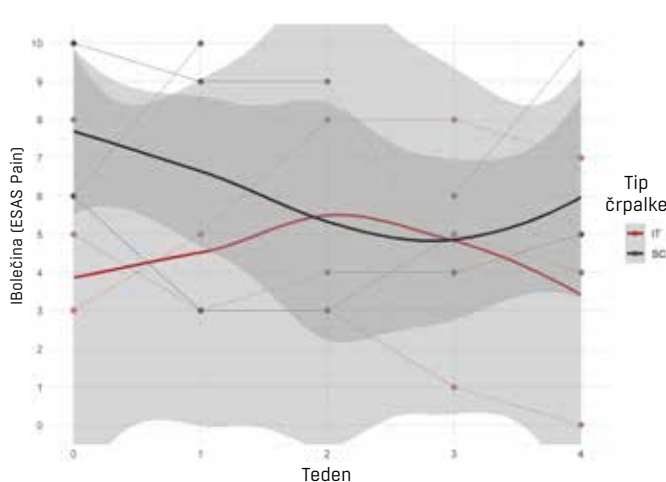
Graf 16: Slabost in bruhanje (angl. nausea and vomiting, NV).



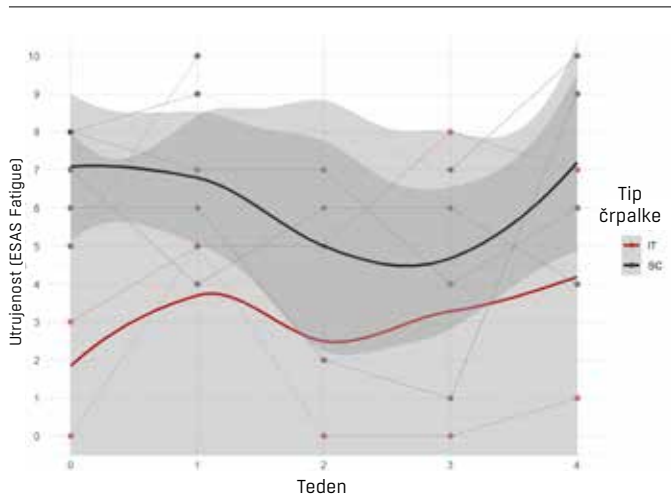
Graf 17: Driska (angl. diarrhoea).



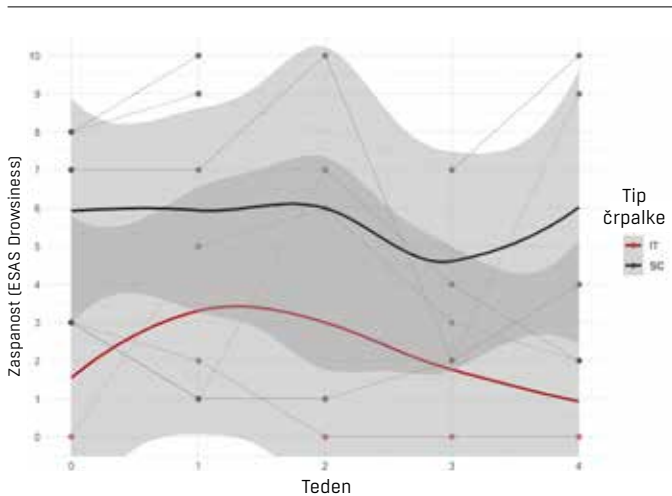
Graf 18: ESAS - bolečina (0 - brez bolečine, 10 - najhujša možna bolečina).



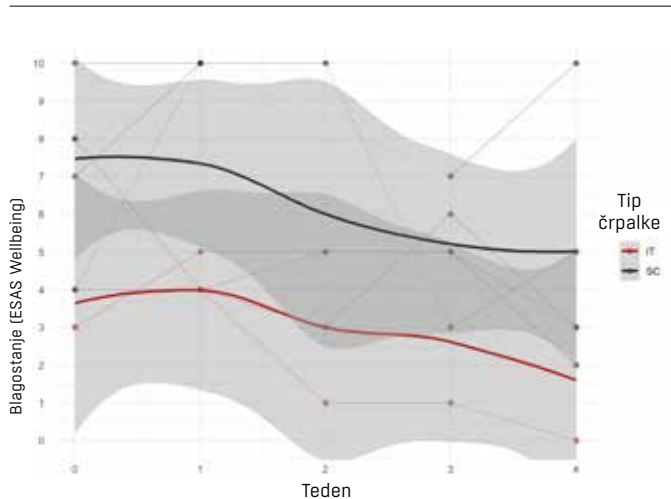
Graf 19: ESAS – utrujenost.



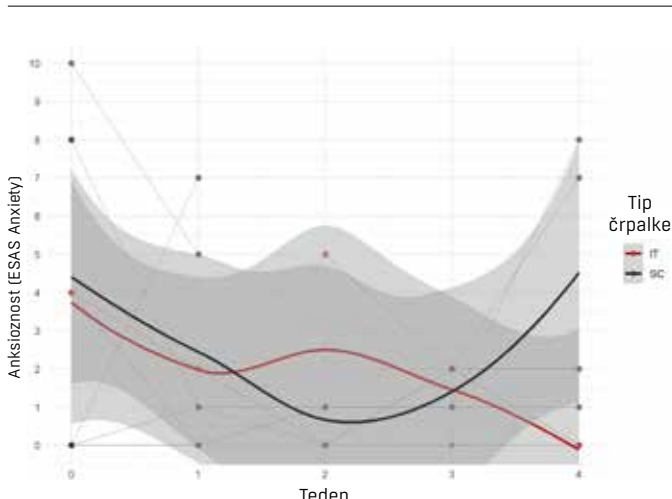
Graf 20: ESAS – zaspanost.



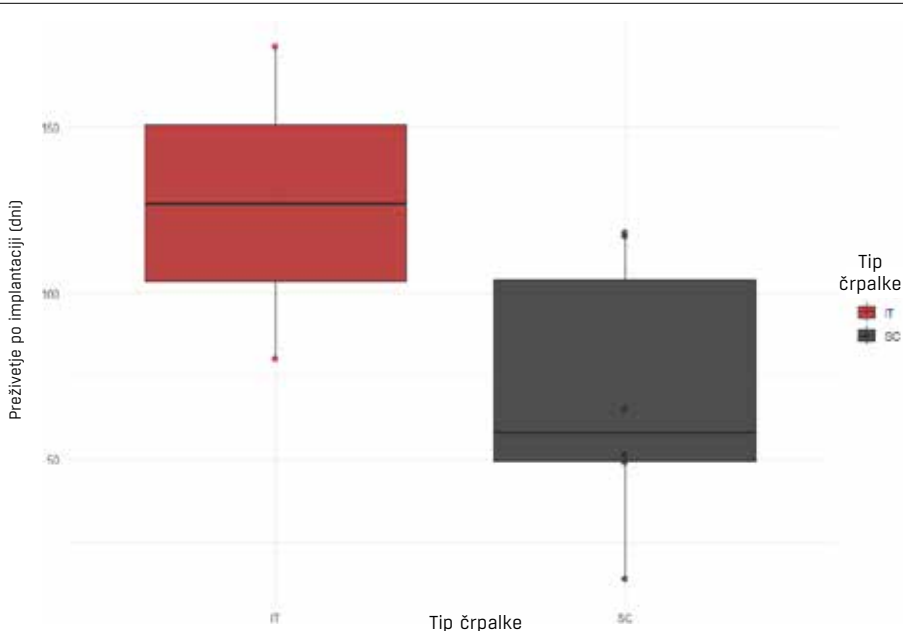
Graf 21: ESAS – blagostanje (0 – najboljšo, 10 – najslabše).



Graf 22: ESAS – anksioznost.



Graf 23: Preživetje po implantaciji črpalke.



## LITERATURA

1. Henson LA, Maddocks M, Evans C, Davidson M, Hicks S, Higginson IJ. Palliative care and the management of common distressing symptoms in advanced cancer: pain, breathlessness, nausea and vomiting, and fatigue. *J Clin Oncol.* 2020;38(9):905–914.
2. Kongsgaard U, Kaasa S, Dale O, Ottesen S, Nordøy T. Palliative treatment of cancer-related pain [Internet]. Oslo (NO): 2005 Dec [cited 2025 Dec 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320015/>
3. Mestdagh F, Steyaert A, Lavand'homme P. Cancer pain management: a narrative review of current concepts, strategies, and techniques. *Curr Oncol.* 2023;30(7):6838–6858.
4. Brozović G, Lesar N, Janev D, Bošnjak T, Muhaxhiri B. Cancer pain and therapy. *Acta Clin Croat.* 2022;61(Suppl 2):103–108.
5. Paix A, Coleman A, Lees J, Grigson J, Brooksbank M, Thorne D, et al. Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion substitution for morphine intolerance in cancer pain management. *Pain.* 1995;63(2):263–269.
6. Potočnik I, Stražičar B, Lenasi H, Zupanc T. Breaking the pain barrier: implantable intrathecal pump therapy as a game-changer in cancer pain management. *Radiol Oncol.* 2025;59(4):477–487.
7. Füst P, Lundström S, Klepstad P, Strang P. Continuous subcutaneous infusion for pain control in dying patients: experiences from a tertiary palliative care center. *BMC Palliat Care.* 2020;19(1):172.
8. Watanabe S, Pereira J, Hanson J, Bruera E. Fentanyl by continuous subcutaneous infusion for the management of cancer pain: a retrospective study. *J Pain Symptom Manage.* 1998;16(5):323–326.
9. Shah N, Di Napoli R, Padalia D. Implantable intrathecal drug delivery system. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Dec 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
10. Martin C, Harris P. Safety and efficacy of intrathecal analgesia for chronic cancer pain. *Pain Med Rev.* 2021;15(3):432–437.
11. Deer TR, Krames E, Hassenbusch S, et al. Cost comparison of intrathecal drug delivery systems and medical management in chronic pain patients. *Neuromodulation.* 2004;7(3):264–268.
12. Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL, et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol.* 2002;20(19):4040–4049.
13. Burton AW, Rajagopal A, Shah HN, Mendoza T, Cleeland C, Hassenbusch SJ, et al. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Med.* 2004;5(3):239–247.
14. Brown J, Smith R. Comparing intrathecal and systemic medication delivery in cancer pain. *Clin Pain Manage.* 2019;11(6):567–575.
15. Dupouiron D. Recent advances in pain management for oncology patients. In: *Cancer Treat Res.* 2021;182:225–237. doi:10.1007/978-3-030-81526-4\_14
16. Wilson T, Carter B. Advances in catheter and pump technology for cancer pain management. *J Anesth Clin Res.* 2019;11(7):421–429.
17. Rauck RL, Cherry D, Boyer MF, et al. Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain.* 2003;4(6):441–447.

© 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/>

# Primerjalna analiza dveh pristopov obsevanja v okviru totalnega neoadjuvantnega zdravljenja pri visokorizičnem lokalno napredovalem raku danke

Comparative analysis of two radiotherapy approaches within total neoadjuvant therapy for high-risk locally advanced rectal cancer

Ramanovič Manuel<sup>1</sup>, Breclj Erik<sup>2,3</sup>, Anderluh Franc<sup>1,2</sup>, Jeromen Peressutti Ana<sup>1</sup>, Korošec Peter<sup>1</sup>, Oblak Irena<sup>1,2</sup>, Šečerov Ermenc Ajra<sup>1,2</sup>, Velenik Vaneja<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor kirurgije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. dr. Manuel Ramanovič, dr. med.

E-mail: mramanovic@onko-i.si

Poslano / Received: 5.5.2026

Sprejeto / Accepted: 10.5.2026

doi: 10.25670/oi2026-005on

## IZVLEČEK

**Izhodišča:** Totalno neoadjuvantno zdravljenje (*angl. total neoadjuvant therapy, TNT*) je uveljavljen standard pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom danke (LNRD; *angl. locally advanced rectal cancer, LARC*) z magnetnoresonančno (*angl. magnetic resonance imaging, MRI*) opredeljenimi dejavniki visokega tveganja. Kljub vse večji uporabi TNT pa optimalno zaporedje posameznih terapevtskih komponent ter dolgoročni izidi neoperativnega pristopa watch and wait (W&W) ostajajo nepopolno opredeljeni. Prav tako vpliv izbrane radioterapevtske tehnike na uspešnost zdravljenja, lokalno kontrolo bolezni in dolgoročne izide v vsakodnevni klinični praksi še ni jasno razmejen.

**Bolniki in metode:** V primerjalno analizo sta bili vključeni dve zaporedni kohorti bolnikov z LNRD in vsaj enim MRI opredeljenim dejavnikom visokega tveganja, zdravljenih na Onkološkem inštitutu Ljubljana po institucionalnem »sendvič« TNT protokolu. Študijska populacija je obsegala bolnike zdravljenih s 3D konformno tehniko obsevanja (*angl. three dimensional conformal radiotherapy, 3D CRT* kohorta), in zdravljenih z intenzitetno moduliranim in volumetrično moduliranim ločnim obsevanjem s simultanim integriranim dodatkom doze (*angl. intensity modulated radiotherapy / volumetric modulated arc therapy with simultaneous integrated boost, IMRT/VMAT SIB*

kohorta). Primarni opazovani izid je bil skupni popolni odgovor, opredeljen kot patohistološko popolni odgovor (*angl. pathological complete response, pCR*) in klinični popolni odgovor (*angl. clinical complete response, cCR*) ob vključitvi v skrbno spremljanje po strategiji W&W. Sekundarni izidi so bili pCR, večji patološki odgovor (MPR; *angl. major pathological response, MPR*), delež R0 resekcij, znižanje stadija, lokalna ponovitev, preživetje brez bolezni (PBB; *angl. disease free survival, DFS*) in celokupno preživetje (CP; *angl. overall survival, OS*). Za primarni in ključne sekundarne izide smo izvedli neprilagojene formalne primerjave deležev ter eksploratorne prilagojene analize s Firthovo logistično regresijo, za CP do 36 mesecev smo izvedli še uteženi Coxov model.

**Rezultati:** Skupno je bilo vključenih 240 bolnikov, 35 v 3D CRT kohorti in 205 v IMRT/VMAT SIB kohorti. Skupni popolni odgovor je bil v 3D CRT kohorti dosežen pri 14,3% bolnikov, v IMRT/VMAT SIB kohorti pa pri 29,5% bolnikov, pCR pri 9,4% bolnikov v 3D CRT kohorti in pri 19,3% v IMRT/VMAT SIB kohorti, MPR pa pri 30,8% v 3D CRT kohorti oziroma 37,6% bolnikov v IMRT/VMAT SIB kohorti. R0 resekcijo smo beležili pri vseh operiranih bolnikih v 3D CRT kohorti ter pri 94,5% operiranih bolnikov v IMRT/VMAT SIB kohorti. V Firthovem modelu je bil za IMRT/VMAT-SIB nakazan trend k višjemu

skupnemu popolnemu odgovoru (OR 2,39; 95 % CI 0,95 – 7,08;  $p = 0,064$ ), medtem ko pri pCR statistično značilnega učinka nismo potrdili (OR 2,20; 95 % CI 0,73–8,75;  $p = 0,171$ ).

**Zaključki:** Obe radioterapevski tehniki omogočata izvedljivo in onkološko učinkovito izvajanje institucionalnega »sendvič« TNT protokola pri bolnikih z MRI opredeljenimi dejavniki visokega tveganja. V naši enoinstitucionalni izkušnji so bili v IMRT/VMAT-SIB kohorti doseženi numerično ugodnejši lokalni odzivni izidi kot v 3D-CRT kohorti, vendar formalne primerjave teh razlik statistično niso potrdile. Zaradi retrospektivne zasnove, deloma prekrivajočih se zgodovinskih kohort in omejenega števila dogodkov dokončnih sklepov o superiornosti ene tehnike ni mogoče podati.

**KLjučne besede:** lokalno napredovali rak danke, totalno neoadjuvantno zdravljenje, radiokemoterapija, 3D-konformna tehnika obsevanja, IMRT, VMAT, patohistološko popolni odgovor, mezorektalna fascija, ekstraluminalna žilna invazija, neoperativni pristop watch and wait (W&W)

## ABSTRACT

**Background:** Total neoadjuvant therapy (TNT) has become a standard of care for patients with locally advanced rectal cancer (LARC) who present with high risk features on magnetic resonance imaging (MRI). Despite its increasing adoption, the optimal sequencing of individual treatment components and the long term outcomes of a non operative watch and wait (W&W) strategy after TNT remain insufficiently defined. Moreover, the impact of radiotherapy technique on treatment effectiveness, local disease control, and long term outcomes in routine clinical practice has not been clearly established.

**Patients and Methods:** This comparative analysis included two consecutive cohorts of patients with LARC and at least one MRI defined high risk feature, treated at the Institute of Oncology Ljubljana with an institutional "sandwich" TNT protocol. The study population comprised 240 patients: 35 treated with three dimensional conformal radiotherapy (3D CRT cohort) and 205 treated with intensity modulated radiotherapy/volumetric modulated arc therapy with a simultaneous integrated boost (IMRT/VMAT SIB cohort). The primary endpoint was overall complete response, defined as pathological complete response (pCR) or clinical complete response (cCR) with inclusion in a structured W&W follow up strategy. Secondary endpoints were pCR, major pathological response (MPR), R0 resection rate, downstaging, local recurrence, disease free survival (DFS) and overall survival (OS). For the primary and key secondary outcomes, we performed unadjusted formal comparisons of proportions as well as exploratory adjusted analyses using Firth logistic regression; for OS up to 36 months, we additionally performed a weighted Cox model.

**Results:** The study population consisted of 240 patients, 35 in the 3D CRT cohort and 205 in the IMRT/VMAT SIB cohort. Overall complete response was achieved in 14,3% of patients in the 3D CRT cohort and in 29,5% of patients in the IMRT/VMAT SIB cohort. The pCR rates were 9,4% in the 3D CRT cohort and 19,3% in the IMRT/VMAT SIB cohort, while MPR rates were 30,8% and 37,6%, respectively. R0 resection was achieved in all operated patients in the 3D CRT cohort and in 94,5% of operated patients in the IMRT/VMAT SIB cohort. In the Firth model, IMRT/VMAT-SIB showed a trend toward a higher overall complete response (OR 2,39; 95% CI 0,95–7,08;  $p = 0,064$ ), whereas no statistically significant effect was confirmed for pCR (OR 2,20; 95% CI 0,73–8,75;  $p = 0,171$ ).

**Conclusions:** Both radiotherapy techniques allow feasible and oncologically effective delivery of the institutional "sandwich"

TNT protocol in patients with MRI defined high risk LARC. In our single-institution experience, numerically more favourable local response outcomes were observed in the IMRT/VMAT-SIB cohort than in the 3D-CRT cohort, but formal comparisons did not confirm these differences statistically. Given the retrospective design, partially overlapping historical cohorts, and limited number of events, no definitive conclusions regarding the superiority of either technique can be drawn.

**Keywords:** locally advanced rectal cancer, total neoadjuvant therapy, chemoradiotherapy, 3D-conformal radiotherapy, IMRT, VMAT, pathological complete response, mesorectal fascia, extramural vascular invasion, W&W.

## SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

3D-CRT – 3D-konformna tehnika obsevanja; CAPOX – kapecitabin in oksaliplatin; CP – celokupno preživetje; cCR – klinični popolni odgovor; cN – klinični stadij področnih bezgavk; cT – klinični stadij primarnega tumorja; EMVI – ekstraluminalna žilna invazija; IMRT – intenzitetno modulirano obsevanje; LNRD – lokalno napredovali rak danke; MR – magnetnoresonančno slikanje; MRF – mezorektalna fascija; MPR – večji patološki odgovor; PBB – preživetje brez bolezni; pCR – patohistološko popolni odgovor; PS – stanje zmogljivosti; SIB – simultani integrirani dodatek doze; TME – totalna mezorektalna ekscizija; TNT – totalno neoadjuvantno zdravljenje; TRG – stopnja regresije tumorja; VMAT – volumetrično modulirano ločno obsevanje; W&W – neoperativni pristop oz. strategija skrbnega spremljanja, watch-and-wait.

## 1 UVOD

### 1.1 RAZVOJ MULTIMODALNEGA ZDRAVLJENJA RAKA DANKE

Kirurško zdravljenje raka danke je v zadnjih štirih desetletjih doživelo izrazit razvoj. Uvedba totalne mezorektalne ekscizije (*angl. total mesorectal excision, TME*) je zmanjšala delež lokalnih ponovitev z nekdanjih 30–40 % na približno 5–10 % in vzpostavila nov standard kakovosti kirurške obravnave (1-3). Na ta temelj so se navezale ključne randomizirane raziskave predoperativnega zdravljenja z obsevanjem (radioterapija, RT) in konkomitantno kemoterapijo (radiokemoterapija, RT-KT), ki so pokazale dodatno zmanjšanje lokalne ponovitve ter utrdile mesto predoperativne RT v sodobnem zdravljenju raka danke (2-6).

Ob izboljšanju lokalne kontrole je postalo očitno, da dolgoročno preživetje pomembno določata sistemska kontrola bolezni in pojav oddaljenih zasevkov. Prav pri bolnikih z visoko tveganimi anatomske in biološkimi značilnostmi bolezni ob diagnozi ostajajo oddaljeni zasevki glavni razlog za neuspeh zdravljenja (4-7).

Klasični pristop, zaporedje predoperativne RT-KT, kirurškega zdravljenja in dopolnilne kemoterapije je zato začel kazati svoje omejitve. Med najpomembnejšimi je slaba izvedljivost dopolnilnega sistemskega zdravljenja, saj pooperativni zapleti, potreba po vzpostavitvi stome, počasno okrevanje in funkcionalna prizadetost ter stanje zmogljivosti pogosto zmanjšajo compliance in s tem potencialni učinek sistemskega zdravljenja (4-7). V slovenskem prostoru je pomen obsevanja pri zdravljenju raka danke že zgodaj poudarila tudi domača strokovna literatura, ki je opisala vlogo radioterapije v multimodalnem zdravljenju tega obolenja (8).

### 1.2 KONCEPT TOTALNEGA NEOADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

Totalno neoadjuvantno zdravljenje (*angl. total neoadjuvant treatment, TNT*), tj. premik celotnega specifičnega onkološkega zdravljenja v predoperativno obdobje, omogoča sistemsko

zdravljenje v času, ko je bolnik praviloma v boljšem splošnem stanju zmogljivosti, zgodnji vpliv na mikrometastatsko bolezen, hkrati pa se zaradi neprekinjene predoperativne obravnave poveča verjetnost znižanja stadija bolezni in možnosti za doseganje boljšega celotnega odgovarja na zdravljenje (7, 9-15).

RAPIDO študija je pokazala, da TNT z obsevanjem po kratkem režimu in kemoterapijo pred operacijo zmanjša tveganje za neuspeh zdravljenja, predvsem zaradi manjšega deleža oddaljenih metastaz (16, 17). Rezultati raziskave PRODIGE 23 kažejo, da intenzivirana indukcijska kemoterapija po shemi mFOLFIRINOX (modificirani FOLFIRINOX; kombinacija oksaliplatin, irinotekana, levkovorina in 5-fluorouracila) v okviru TNT poveča delež patološkega popolnega odgovora (*angl. pathological complete response, pCR*) ter dolgoročno izboljša čas preživetja brez razvoja metastaz in celokupno preživetje (10, 18). Raziskava OPRA pa je pokazala, da lahko tak pristop pri skrbno izbranih bolnikih omogoči tudi ohranitev organa z neoperativnim pristopom oz. strategijo skrbnega spremljanja (*angl. watch and wait, W&W*) (13, 14).

V zadnjih letih v ospredje vse bolj stopa vprašanje optimalnega zaporedja zdravljenja v okviru TNT. Izsledki raziskav OPRA in CAO/ARO/AIO-12 nakazujejo, da je pri bolnikih, pri katerih je cilj ohranitev organa, ugodnejše zaporedje z uvodno radiokemoterapijo, ki ji sledi konsolidacijska kemoterapija, saj je povezano z večjo verjetnostjo popolnega odgovora (11, 12, 15, 19).

### 1.3 MR-OPREDELJENI DEJAVNIKI VISOKEGA TVEGANJA

Magnetnoresonančno slikanje (MR) danke predstavlja temelj sodobne stratifikacije tveganja pri lokalno napredovalnem raku danke (LNRD). Študija MERCURY kaže, da visokoločljivostni MR z veliko natančnostjo opredeli ogroženost oziroma prizadetost mezorektalne fascije ter s tem napove verjetnost doseganja negativnega cirkumferenčnega resekcijskega roba in kirurške radikalnosti (20, 21).

Kasnejše raziskave dodatno potrjujejo prognostični pomen ekstramuralne venske invazije (EMVI), tumorskih depozitov in suspektnih lateralnih bezgavk. Tudi analiza Lorda in sod. kaže, da imata z MR opredeljena tumorski depoziti in EMVI večjo prognostično natančnost kot klasična klinična TNM-razvrstitev, kar dodatno utemeljuje slikovno prilagojeno zdravljenje (22).

V slovenski klinični praksi se zato med visokorizične dejavnike uvrščeni cT4, cN2 bolezen, ogrožena ali tumorsko zajeta mezorektalna fascija, EMVI ter pozitivne ekstramezorektalne oziroma lateralne bezgavke. Bolniki s takšnim značilnostmi predstavljajo skupino, pri kateri TNT pristop priporočajo smernice večjih onkoloških centrov po svetu (23).

### 1.4 RADIOTERAPEVTSKA TEHNIKA KOT MOŽNI DEJAVNIK ODZIVA NA ZDRAVLJENJE

Pričujoča raziskava predstavlja primerjalno enoinstitucionalno analizo dveh zaporednih institucionalnih kohort bolnikov z MR-opredeljenimi dejavniki visokega tveganja pri LNRD zdravljenih po enotnem konceptu »sendvič« sheme TNT. Analizirali smo skupino bolnikov, zdravljenih s 3D-CRT in z IMRT/VMAT-SIB tehniko. Namen analize ni bil ustvariti vtisa randomizirane primerjave, temveč ugotoviti, ali se razlike v radioterapevtski izvedbi odražajo na stopnjo tumorskega odziva in kliničnih izidih v klinični praksi.

Hipoteza raziskave je bila, da bo uporaba naprednejše tehnike obsevanja, to je IMRT/VMAT s simultanim integriranim dodatkom doze, povezana z boljšim tumorskim odgovorom, zlasti pCR in MPR. Glede na retrospektivno, nesimetrično primerjavo bi bile morebitne razlike v preživetju brez bolezni (PBB) ali

celokupnim preživetju (CP) le informativne narave.

Primarni cilj opazovanja je bil skupni popolni odgovor. Sekundarni cilji so bili pCR, MPR, znižanje stadija T in N, delež R0 resekcij, lokalna ponovitev po operaciji, preživetje brez bolezni in celokupno preživetje.

## 2 BOLNIKI IN METODE

### 2.1 ZASNOVA RAZISKAVE IN OPREDELITEV KOHORT

Gre za retrospektivno enoinstitucionalno kohortno raziskavo, pripravljeno v skladu s standardu STROBE za opazovalne raziskave (*angl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (26) dveh zaporednih institucionalnih kohort – kohorte bolnikov, zdravljenih s 3D-CRT, in predhodno objavljene kohorte 205 bolnikov, zdravljenih z IMRT/VMAT-SIB (27).

Vključeni so bili odrasli bolniki s histološko potrjenim adenokarcinomom danke, klinično lokalno napredovalo boleznijo (cT3-4 in/ali cN+) brez oddaljenih zasevkov, ustrezno splošno zmogljivostjo ter MR-opredeljenimi dejavniki visokega tveganja (Slika 1). 3D-CRT kohorta zajema bolnike, zdravljene pred institucionalnim prehodom na IMRT/VMAT SIB (tj. od januarja 2016 do avgusta 2017), medtem ko IMRT/VMAT SIB kohorta vključuje bolnike, zdravljene po tem datumu (september 2017 – december 2023), ko je naprednejša tehnika postala standard.

Dejavniki visokega tveganja so bili opredeljeni kot prisotnost vsaj enega od naslednjih kriterijev: cT4 bolezen, cN2 bolezen, ogrožena ali pozitivna mezorektalna fascija (MRF), prisotna ekstramuralna žilna invazija (EMVI) oziroma patološke lateralne bezgavke. Takšna definicija sledi institucionalni praksi in je vsebinsko skladna z mednarodno literaturo o MR-opredeljenem visokorizičnem LNRD (20-23, 25)

Pozitivnost MRF je bila definirana kot oddaljenost tumorja ali metastatske bezgavke  $\leq 1$  mm od mezorektalne fascije, EMVI pa je bila ocenjena po standardnih MR-kriterijih tumorja v ekstramuralnih žilnih strukturah (20-22, 28, 29).

### 2.2 TOTALNO NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

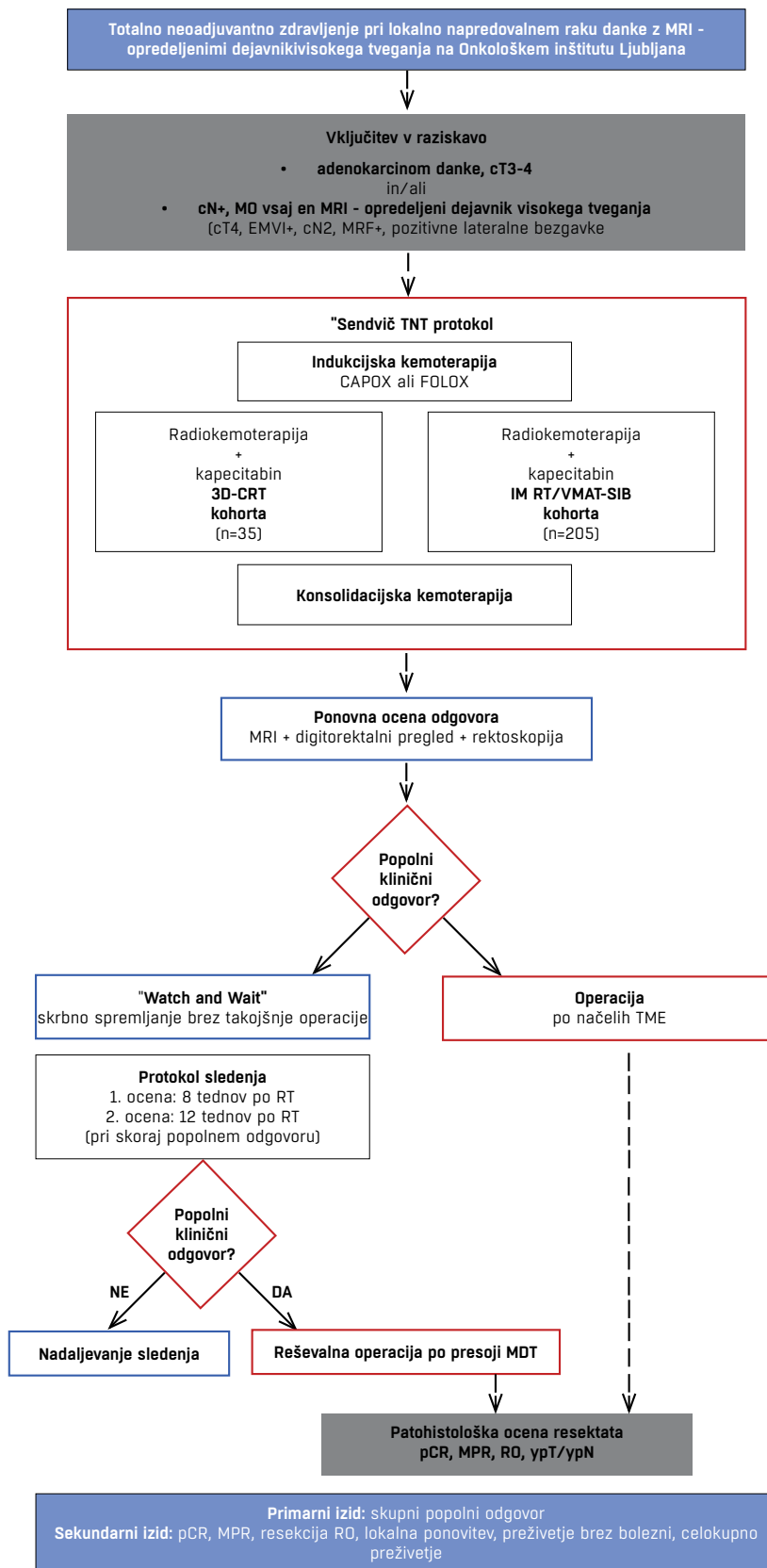
V obeh kohortah je bila uporabljena »sendvič« shema TNT. Ta je vključevala: (1) 12 tednov indukcijske sistemske kemoterapije po shemi CAPOX (kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno od 1. do 14. dneva v ciklusu ter oksaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne) ali FOLFOX (oksalipatin 825 mg/m<sup>2</sup>, levkovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, 5 FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus nato 2400 mg/m<sup>2</sup> 46 urni infuzij) po presoji specialista internistične onkologije, nato (2) RT-KT s kapecitabinom (825 mg/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno ves čas med obsevanjem) in nato (3) konsolidacijska kemoterapija 6-8 tednov (enak režim kot indukcijska). Operacija je bila načrtovana po zaključku celotne neoadjuvantne sheme.

Naš institucionalni protokol v določeni meri kombinira prednosti indukcijskega in konsolidacijskega pristopa, ki se v mednarodni literaturi pogosto obravnavata ločeno (7, 9-15, 23, 25, 30).

### 2.3 RADIOTERAPEVTSKA TEHNIKA, TARČNI VOLUMNI IN SOČASNA KEMOTERAPIJA

Zdravljenje z obsevanjem je bilo načrtovano po zaključku indukcijske kemoterapije. Priprava na CT-simulorju in zdravljenje sta bila izvedena v položaju bolnika na hrbtu, praviloma s protokolom polnega sečnega mehurja. Kadar je bil na voljo načrtovalni MR, opravljen v enakem terapevtskem položaju, je bilo uporabljeno

Slika 1: Shematski prikaz zasnove raziskave in poteka zdravljenja v dveh zaporednih enoinstitucionalnih kohortah bolnikov z MR-opredeljenim visokorizičnim lokalno napredovalim rakom danke, zdravljenih po »sendvič« shemi totalnega neoadjuvantnega zdravljenja.



MR/MRI, magnetnoresonančno slikanje; TNT, totalno neoadjuvantno zdravljenje; 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT, intenzitetno modulirana radioterapija; VMAT-SIB, volumetrična modulirana ločna terapija s simultanim integriranim dodatkom doze; CAPOX, kapecitabin in oksaliplatin; FOLFOX, 5-fluorouracil, levkovorin in oksaliplatin; cT/cN, klinični stadij tumorja/področnih bezgavk; MO, brez oddaljenih zasevkov; EMVI, ekstramuralna venska invazija; MRF, mezorektalna fascija; TME, totalna mezorektalna ekscizija; MDT, multidisciplinarni tim; pCR, patološki popolni odgovor; MPR, večji patološki odgovor; RO, mikroskopsko radikalna resekcija; ypT/ypN, patološki stadij po neoadjuvantnem zdravljenju; RT, radioterapija; RO, mikroskopsko radikalna resekcija

zlitje CT in MR slik za natančnejše vrisovanje tarčnih volumnov.

Pri 3D-CRT je elektivni tarčni volumen regionalnih bezgavk prejel 45,0 Gy v 25 frakcijah, temu pa je sledil zaporedni dodatni odmerek na primarni tumor do 50,4 Gy pri cT2–3 oziroma do 54,0 Gy pri cT4. Pri tej tehniki so bolniki prejeli sočasni kapecitabin v odmerku 825 mg/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno le na dneve obsevanja.

Pri IMRT-SIB oziroma VMAT-SIB je elektivni tarčni volumen regionalnih bezgavk prejel 41,8 Gy v 22 frakcijah, medtem ko je tarčni volumen primarnega tumorja hkrati prejel simultani integrirani dodatni odmerek do 46,2 Gy pri cT3 oziroma do 48,4 Gy pri cT4. Pri tej tehniki je bil kapecitabin predpisan v odmerku 825 mg/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno od prvega do zadnjega dne obsevanja, vključno z vikendi. Detajli so opisani v Tabeli 1.

### 3.4 PONOVA OCENA ODZIVA, KIRURGIJA IN STRATEGIJA W&W

Po zaključenem TNT je bila pred operacijo priporočena ponovna lokalna ocena boleznih z MR medenice, endoskopijo in kliničnim pregledom. Končna odločitev o operaciji ali morebitnem neoperativnem spremljanju je bila sprejeta na multidisciplinarnem konziliju.

Pri bolnikih s klinično popolnim ali skrbno izbranim skoraj popolnim odgovorom je bila možna strategija W&W. V tem rokopisu je prikazana predvsem kot del celotnega institucionalnega spektra zdravljenja, ne kot samostojna primerjalna pot med kohortama.

Kirurško zdravljenje je sledilo načelom totalne mezorektalne ekscizije. Radikalnost resekcije je bila opredeljena kot R0 pri negativnih robovih, R1 pri mikroskopskem ostanku in R2 pri makroskopskem ostanku boleznih.

### 3.5 OPAZOVANI IZIDI IN STATISTIKA

Primarni opazovani izid je bil skupni popolni odgovor, definiran kot delež bolnikov, ki so dosegli bodisi pCR (ypT0N0) po operaciji bodisi cCR ob ponovni oceni in bili vključeni v strategijo skrbnega spremljanja - W&W. Takšna opredelitev najbolje zajame celotni učinek TNT v sodobni praksi, kjer je ohranjanje organa vse pogostejše del terapevtske strategije (13-15, 19).

Sekundarni izidi so bili pCR, MPR, znižanje stadija T in N, delež R0 resekcij, lokalna ponovitev po operaciji, PBB in CP. Pri bolnikih v strategiji W&W smo lokalni ponovni pojav v

primarnem ležišču tumorja (*angl. local regrowth*) obravnavali ločeno od prave pooperativne lokalne ponovitve po TME. Patološki odgovor je bil ocenjen po Dworakovi lestvici tumorske regresije (*angl. tumour regression grade, TRG*), pri čemer je bil MPR opredeljen kot Dworak TRG 3–4 (32).

Kategorične spremenljivke so prikazane s številom in deležem, zvezne z mediano in interkvartilnim razmikom. Intervali za pCR so izraženi kot 95 % intervali zaupanja po Clopper - Pearsonovi metodi (33). Preživetveni izidi so bili ocenjeni po Kaplan - Meierjevi metodi. Rezultati so predstavljeni na časovnih mejnikih 24, 36 in 60 mesecev; kadar v manjši 3D-CRT kohorti ocena pri daljšem spremljanju ni bila dovolj robustna, je to posebej označeno. Za primarni izid ter ključna sekundarna izida pCR in MPR smo izvedli formalne neprilagojene primerjave deležev med kohortama. Kategorične spremenljivke smo primerjali s Pearsonovim hi-kvadrat testom neodvisnosti brez Yatesove korekcije kontinuitete; kadar pogoji za uporabo asimptotičnega hi-kvadrat testa niso bili izpolnjeni, smo uporabili Fisherjev natančni test neodvisnosti (34, 35). Za skupni popolni odgovor in pCR smo izvedli tudi eksploratorni prilagojeni analizi s Firthovo logistično regresijo zaradi majhnega vzorca (36, 37). V modele smo vključili radioterapevtsko kohorto, starost, spol, PS  $\geq 1$ , cT4, cN2, CRM+ in EMVI+. Za analizo CP do 36 mesecev (od datuma diagnoze) smo dodatno izvedli eksploratorni uteženi Coxov model z uporabo t. i. prekrivnega uteževanja (*angl. overlap weighting, ATO*) ter robustne ocene variance (38, 39). Čas spremljanja smo povzeli z mediano in interkvartilnim razmikom, mediano časa spremljanja smo ocenili z reverzno Kaplan-Meierjevo metodo.

## 4 REZULTATI

### 4.1 OSNOVNE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

V integrirani primerjalni analizi je bilo skupaj 240 bolnikov, od tega 35 v 3D-CRT kohorti in 205 v kohorti IMRT/VMAT-SIB (Tabela 2). Srednji čas spremljanja (od diagnoze) je v 3D CRT kohorti znašala 38,2 meseca (IQR 25,1–54,6), v IMRT/VMAT SIB kohorti pa 60,4 meseca (IQR 42,3–72,1).

V 3D-CRT kohorti je bila srednja starost 57 let, 63 % bolnikov je bilo moških, 83 % jih je imelo PS 0 (stanje zmogljivosti ocenjeno po WHO; *angl. performance status*), cT4 bolezen je bila prisotna pri 20 %, cN2 pri 71 %. Zajetost MRF smo beležili pri 66 %, EMVI pa pri 71 % bolnikov.

Tabela 1: Primerjava režimov obsevanja in predpisanih doz pri 3D-CRT in IMRT/VMAT-SIB glede na lokalni stadij boleznih.

| Parameter                              | 3D-CRT (cT2–3)               | IMRT/VMAT-SIB (cT2–3)                    | 3D-CRT (cT4)                 | IMRT/VMAT-SIB (cT4)                      |
|--|------------------------------|--|------------------------------|--|
| Doza na področje regionalnih bezgavk   | 45,0 Gy                      | 41,8 Gy                                  | 45,0 Gy                      | 41,8 Gy                                  |
| Dodatek doze na primarni tumor         | sekvenčni dodatek do 50,4 Gy | simultani integrirani dodatek do 46,2 Gy | sekvenčni dodatek do 54,0 Gy | simultani integrirani dodatek do 48,4 Gy |
| Doza na frakcijo – regionalne bezgavke | 1,8 Gy                       | 1,9 Gy                                   | 1,8 Gy                       | 1,9 Gy                                   |
| Doza na frakcijo – primarni tumor      | 1,8 Gy                       | 2,1 Gy                                   | 1,8 Gy                       | 2,2 Gy                                   |
| Skupno število frakcij                 | 28                           | 22                                       | 30                           | 22                                       |
| Celokupna doza na primarni tumor       | 50,4 Gy                      | 46,2 Gy                                  | 54,0 Gy                      | 48,4 Gy                                  |

3D-CRT = tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT/VMAT-SIB = intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze; cT = klinični stadij primarnega tumorja; Gy = gray. Tabela je prirejena po Tuta M (2020) (31).

V kohorti IMRT/VMAT-SIB je bila srednja starost 61 let, 65 % bolnikov moških, 74 % s PS 0, cT4 bolezen pa pri 41 %, cN2 pri 60 %. Pri 61 % bolnikov je bila prisotna zajetost MRF in EMVI pri 66 % bolnikov.

#### 4.2 POTEK ZDRAVLJENJA

V 3D-CRT kohorti je indukcijsko kemoterapijo po shemi CAPOX prejelo 34 od 35 bolnikov, eden pa CAPOX/FOLFOX. Celotni TNT je zaključilo 25 bolnikov (71 %). Operacija je bila izvedena pri 32 bolnikih (91 %), perioperativni zapleti pa so bili zabeleženi pri 16 % operiranih. Mediana intervala od zaključene RT- KT do operacije je bila 10,9 tedna.

V kohorti IMRT/VMAT-SIB je bila komplanca zdravljenja visoka. Radioterapija je bila zaključena po načrtu pri vseh bolnikih; 90 % bolnikov je prejelo vseh šest načrtovanih ciklov sistemske kemoterapije, 93 % pa jih ni potrebovalo znižanja odmerkov sistemskega zdravljenja. Prekinitev sistemske terapije je bila zabeležena pri 8,8 % bolnikov in je bila najpogosteje posledica toksičnosti (Tabela 3).

#### 4.3 ODZIV NA ZDRAVLJENJE

V 3D-CRT kohorti je bil skupni popolni odgovor dosežen pri 14,3 % bolnikov, pCR pri 9,4 % operiranih bolnikov, MPR pri 30,8 % evaluabilnih bolnikov, R0 resekcija pa pri vseh operiranih (Slika 2). Poleg tega je bilo znižanje stadija T doseženo pri 59,4 %, stadija N pri 93,8 % in skupnega pTN pri 84,4 % bolnikov.

V IMRT/VMAT-SIB kohorti so bili skupni popolni odgovor 29,5 %, pCR 19,3 %, MPR 37,6 % in R0 resekcija 94,5 %. Delež znižanje kliničnega T stadija je bil 61,5 % ter kliničnega N stadija 80,8 %.

V formalnih neprilagojenih primerjavah (Fisherjev natančni test neodvisnosti oziroma Pearsonov hi-kvadrat test brez Yatesove korekcije) v populaciji s popolnimi podatki razlike v skupnem popolnem odgovoru ( $p = 0,109$ ), pCR ( $p = 0,301$ ) in MPR ( $p = 0,536$ ) niso bile statistično značilne (Slika 2). V Firthovem logističnem regresijskem modelu je bil pri IMRT/VMAT-SIB nakazan trend k višjemu skupnemu popolnemu odgovoru (OR 2,39; 95 % CI 0,95–7,08;  $p = 0,064$ ), medtem ko statistično značilnega učinka na pCR nismo potrdili (OR 2,20; 95 % CI 0,73–8,75,  $p = 0,171$ ).

Premik kliničnega v patološki stadij po TNT je prikazan v slikah 3 in 4. V IMRT/VMAT-SIB kohorti je analiza pokazala široko

Tabela 2: Osnovne značilnosti bolnikov v obeh TNT kohortah.

| Značilnost                          | 3D-CRT TNT kohorta<br>N = 35 <sup>1</sup> | IMRT/VMAT TNT kohorta<br>N = 205 <sup>1</sup> |
|-------------------------------------|---|---|
| <b>Spol</b>                         |   |   |
| Moški                               | 22 (63%)                                  | 132 (65%)                                     |
| Ženski                              | 13 (37%)                                  | 71 (35%)                                      |
| <b>Starost (let)</b>                | 57.0 (48.0–65.0)                          | 61.0 (52.0–67.0)                              |
| <b>PS po WHO</b>                    |   |   |
| 0                                   | 29 (83%)                                  | 150 (74%)                                     |
| 1                                   | 6 (17%)                                   | 52 (26%)                                      |
| ≥ 2                                 | 0 (0%)                                    | 1 (0.5%)                                      |
| <b>Razdalja od anokutane linije</b> |   |   |
| 0–5 cm                              | 24 (69%)                                  | 84 (41%)                                      |
| 5.1–10 cm                           | 10 (29%)                                  | 94 (46%)                                      |
| 10.1–15 cm                          | 1 (2.9%)                                  | 27 (13%)                                      |
| <b>cT</b>                           |   |   |
| cT2                                 | 0 (0%)                                    | 5 (2.4%)                                      |
| cT3                                 | 28 (80%)                                  | 116 (57%)                                     |
| cT4                                 | 7 (20%)                                   | 84 (41%)                                      |
| <b>cN</b>                           |   |   |
| cN0                                 | 0 (0%)                                    | 14 (6.8%)                                     |
| cN1                                 | 10 (29%)                                  | 67 (33%)                                      |
| cN2                                 | 25 (71%)                                  | 124 (60%)                                     |
| <b>Prisotnost CRM</b>               | 23 (66%)                                  | 121 (61%)                                     |
| <b>Prisotnost EMVI</b>              | 25 (71%)                                  | 118 (66%)                                     |

<sup>1</sup>n (%); Mediana (kvartilni razpon Q1–Q3)

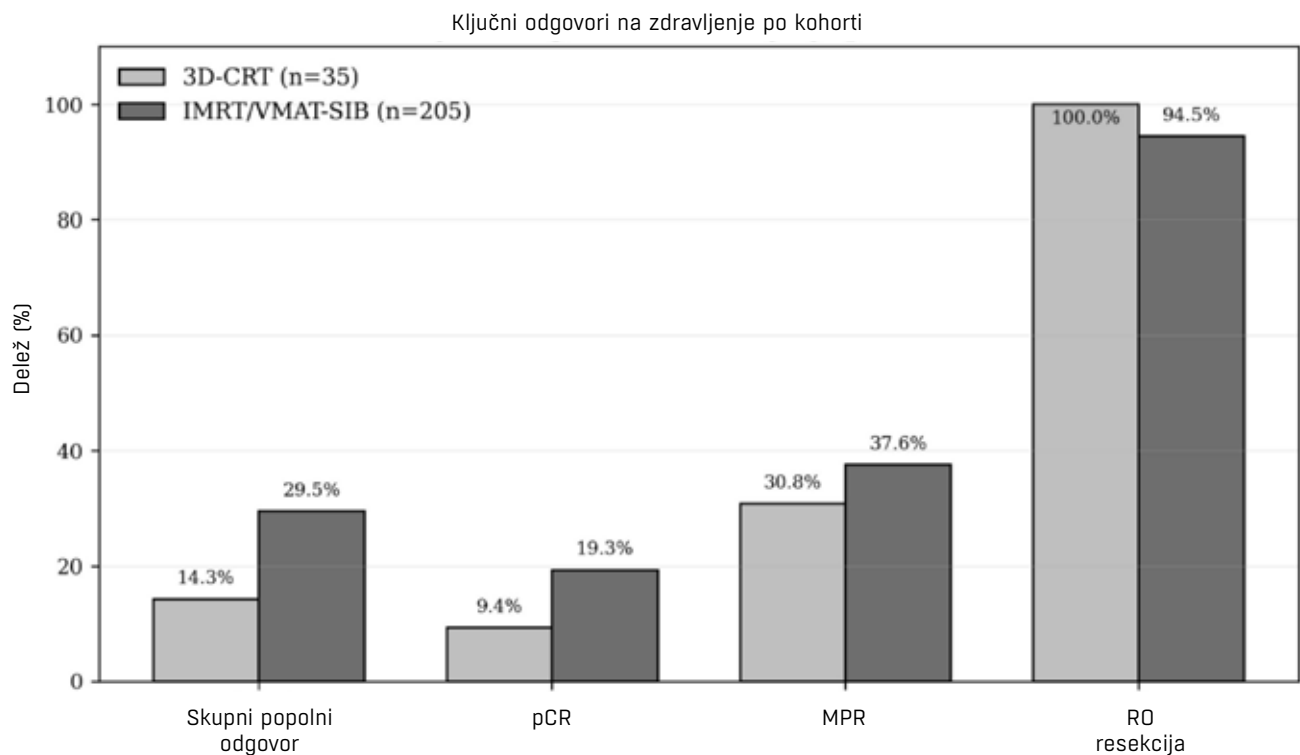
TNT, totalno neoadjuvantno zdravljenje; 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT, intenzitetno modulirana radioterapija; VMAT, volumetrična modulirana ločna terapija; SIB, simultani integrirani dodatek doze; PS – stanje zmogljivosti po WHO kriterijih (40); cT, klinični stadij primarnega tumorja; cN, klinični stadij področnih bezgavk; CRM, cirkumferenčni resekcijski rob; EMVI, ektramuralna venska invazija.

Tabela 3: Potek zdravljenja po kohorti.

| Kazalnik                           | 3D-CRT kohorta          | IMRT/VMAT-SIB kohorta                               |
|------------------------------------|-------------------------|---|
| Najpogostejša indukcijska KT       | CAPOX (97 %)            | CAPOX/FOLFOX po institucionalnem protokolu          |
| Zaključen celoten TNT              | 46 %                    | 90 % bolnikov je prejelo vseh 6 ciklov sistemske KT |
| Zaključena radioterapija po načrtu | 100 %                   | 100 %   |
| Znižanje odmerkov KT               | ni primerljivo poročano | 7 % z nižanim odmerkom                              |
| Operacija                          | 32 (91%)                | 184 (90%)   |
| W&W                                | 3 (9%)                  | 21 (10%)  |

KT, kemoterapija; TNT, totalno neoadjuvantno zdravljenje; 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze; CAPOX, kapecitabin in oksaliplatin; FOLFOX, 5-fluorouracil, levkovorin in oksaliplatin; TNT, totalno neoadjuvantno zdravljenje; W&W = watch-and-wait.

Slika 2: Ključni odgovori na zdravljenje po kohorti in rezultati eksploratorne primerjalne analize.



| Izid                   | 3D-CRT | IMRT/VMAT-SIB | Neprilagojen <sup>1</sup><br>p | Prilagojen <sup>2</sup> OR<br>(95 % CI) | p<br>(Firth) <sup>3</sup> |
|------------------------|--------|---------------|--------------------------------|---|---------------------------|
| Skupni popolni odgovor | 14,3 % | 29,5 %        | 0,109                          | 2,39 (0,95-7,08)                        | 0,064                     |
| pCR                    | 9,4 %  | 19,3 %        | 0,301                          | 2,20 (0,73-8,75)                        | 0,171                     |
| MPR                    | 30,8 % | 37,6 %        | 0,536                          | -                                       | -                         |

Uteženi Cox model za celokupno preživetje (36 mesecev): HR = 1,41 (0,13 - 14,80), p = 0,775

V zgornjem delu so prikazani deleži skupnega popolnega odgovora, pCR, MPR in R0 resekcij v kohortah 3D-CRT in IMRT/VMAT - SIB; v spodnjem delu so prikazani rezultati neprilagojene in prilagojene analize za izbrane izide.

<sup>1</sup> neprilagojena p-vrednost, izračunana s Fisherjevim eksaktnim testom pri majhnih frekvencah (če je bila katera koli celica < 5), sicer s Pearsonovim hi-kvadrat testom brez Yatesove korekcije. <sup>2</sup> prilagojeni OR (95-% CI), ocenjeni s Firthovo logistično regresijo zaradi majhnega vzorca in možnosti možnosti popolne oziroma kvazipopolne ločenosti; <sup>3</sup> p-vrednost iz Firthove logistične regresije. Uteženi Coxov model za OS je bil izračunan po uteževanju z verjetnostjo prejema zdravljenja in z robustno oceno variance (36-39).

pCR, patohistološko popolni odgovor; MPR, večji patološki odgovor; R0, mikroskopska resekcija v zdravo; 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze; OR, razmerje obojev; CI, interval zaupanja; HR, razmerje ogroženosti.

porazdelitev prehoda iz začetnih klinično napredovalih stadijev cT3–4 in cN+ v nižje patološke stadije po zdravljenju, vključno z ypTON0, ypT1–2 in ypN0 podskupinami (Slika 3).

Najboljši odgovori so bili vidni pri bolnikih z višjim začetnim tumorskim bremenom, kjer je del bolnikov dosegel popolno patološko regresijo, medtem ko je pri drugi podskupini ostala rezidualna bolezen v obliki ypT3–4 in/ali ypN+, kar poudarja heterogenost odgovora tudi po intenzivnem TNT.

V 3D-CRT kohorti je bil premik stadija prav tako prisoten, vendar bolj omejen in manj raznolik. Analiza je pokazala koncentracijo prehodov v nekaj glavnih patoloških kategorij, predvsem v smeri ypTON0, ypT1N0, ypT1N1, ypT2N0, ypT2N1, ypT3N0, ypT3N1 in ypT3N2 (Slika 4).

#### 4.4 STRATEGIJA W&W IN BOLNIKI S POPOLNIM ODGOVOROM

V kohorti IMRT/VMAT-SIB je bilo po ponovni oceni 21 od 205 bolnikov (10 %) vključenih v strategijo W&W.

Nihče ni bil zdravljen zgolj z lokalno ekscizijo, zato je bilo preživetje brez radikalne operacije v tej kohorti enakovredno preživetju brez TME. Petletno preživetje brez TME je bilo 73,1 %, reševalna operacija pa je bila izvedena pri 71,4 % bolnikov z lokalnim ponovnim pojavom in z R0 izidom pri vseh operiranih.

V 3D-CRT kohorti so bili v neoperativno spremljanje vključeni le 3 od 35 bolnikov, zato samostojna interpretacija vloge pristopa W&W na ravni te kohorte ni zanesljiva.

#### 4.5 PREŽIVETVENI IZIDI

V 3D-CRT kohorti je bilo 3-letno CP 88,9 % in 3-letno PBB 76,1 %. Obe oceni imata zaradi majhnega vzorca in širokih intervalov zaupanja omejeno natančnost, vendar kažeta, da je bila tudi v tej kohorti zgodnje in srednjeročno onkološko obvladovanje boleznih klinično sprejemljivo (Slika 5).

V kohorti IMRT/VMAT-SIB je bilo 3-letno CP 94,2 % medtem ko je bilo PBB pri 3 letih 84,1 % (Slika 5).

V eksploratornem uteženem Coxovem modelu za CP do 36 mesecev razlike med kohortama nismo potrdili (HR 1,41; 95 % CI 0,13–14,80; p = 0,775).

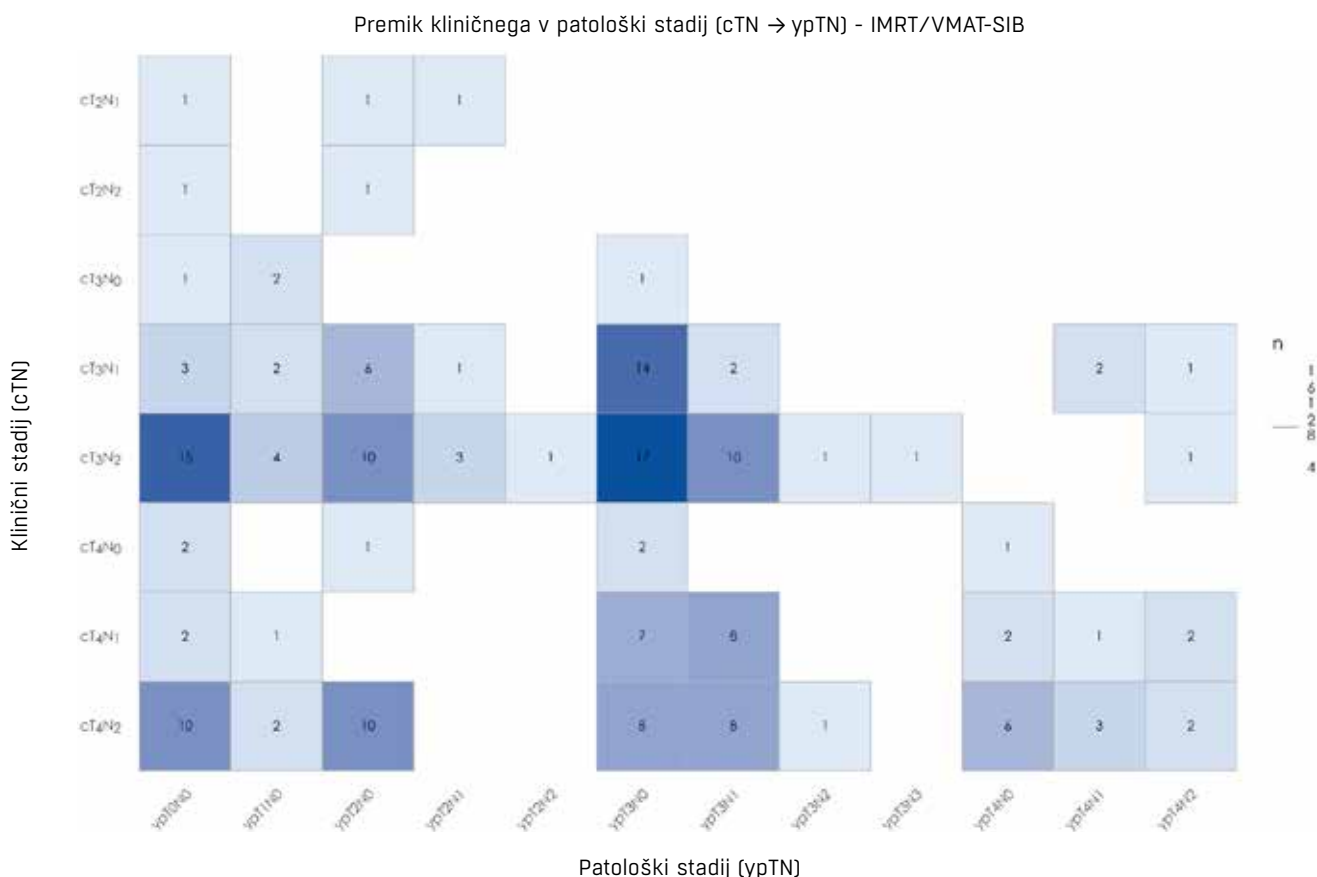
Porazdelitev časa spremljanja po posamezni kohorti je prikazana tudi z reverzno Kaplan - Meierjevo metodo (Slika 6).

#### 4.6 LOKALNA PONOVIČEV PO KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU

V 3D-CRT kohorti sta bili po operaciji zabeleženi dve lokalni ponovitvi. Zaradi kratkega spremljanja (mediana 38,2 meseca) in majhnega števila bolnikov je najzanesljivejši podatek absolutno število dogodkov. Formalni deleži pri daljših časovnih mejnikih niso robustni.

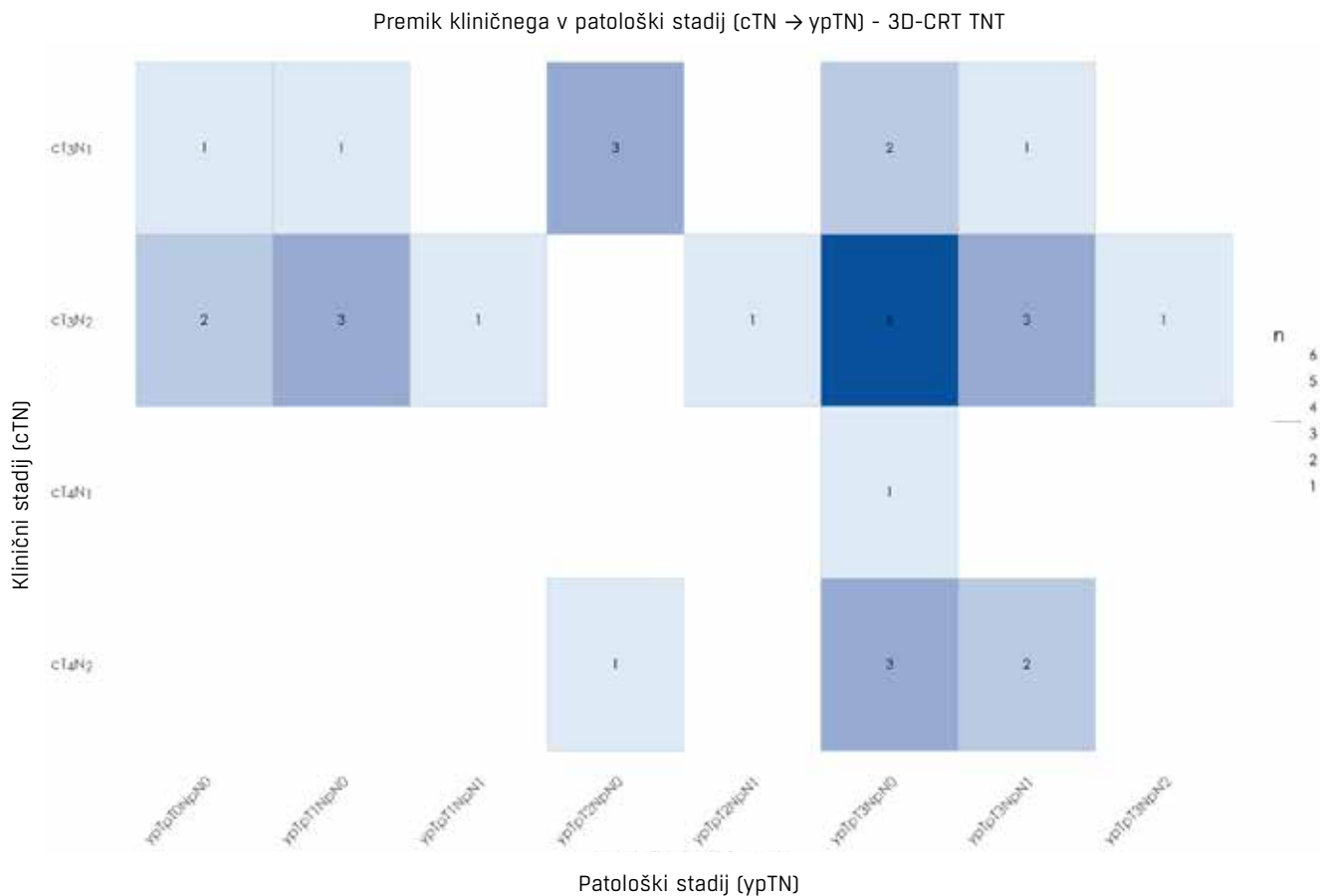
V kohorti IMRT/VMAT-SIB je bila surova incidenca lokalne ponovitve po operaciji 9,3 %, delež lokalne ponovitve pa se je z daljšanjem dolžine spremljanja med ustrezno ogroženimi bolniki zmanjševal: 8,3 % pri 24 mesecih, 4,0 % pri 36 mesecih (slika 7).

Slika 3: Premik kliničnega v patološki stadij po totalnem neoadjuvantnem zdravljenju v IMRT/VMAT-SIB kohorti.



Prikazana je porazdelitev bolnikov glede na izhodiščni klinični TN stadij in pooperativni patološki TN stadij. IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze.

Slika 4: Premik kliničnega v patološki stadij po totalnem neoadjuvantnem zdravljenju v 3D-CRT kohorti.



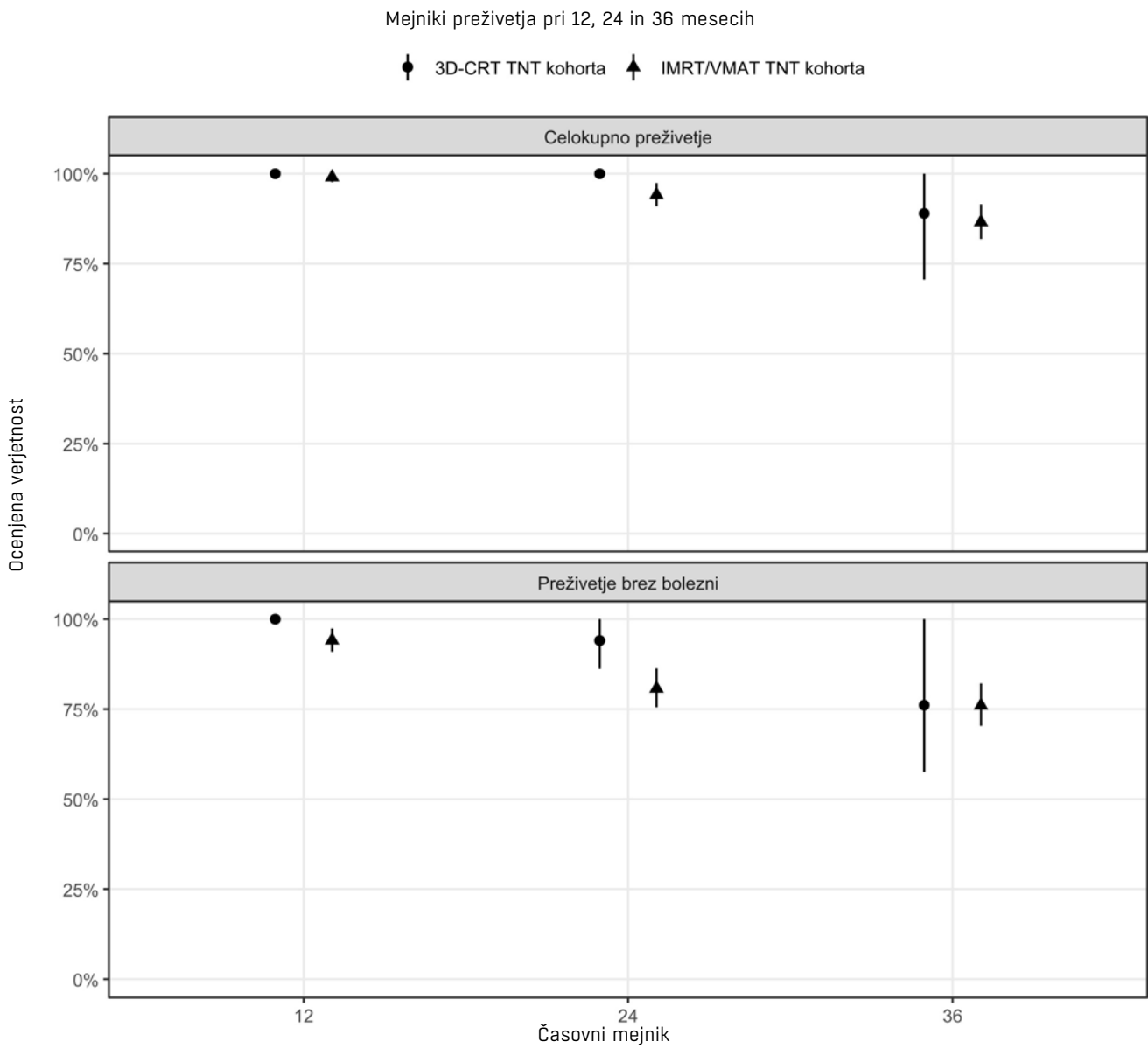
Prikazana je porazdelitev bolnikov glede na izhodiščni klinični TN stadij in pooperativni patološki TN stadij. 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija.

Tabela 4: Ključni izidi strategije W&W v kohorti IMRT/VMAT-SIB, povzeto po Ramanović et. al. (2026) (27).

| Kazalnik strategije W&W v kohorti IMRT/VMAT-SIB             | Vrednost    |
|---|-------------|
| Velikost kohorte W&W  | 21          |
| Lokalni ponovni pojav                                       | 33,3 %      |
| Mediani čas do lokalnega ponovnega pojava                   | 10,8 meseca |
| Preživetje brez lokalnega ponovnega pojava pri 5 letih      | 55,6 %      |
| Preživetje brez TME pri 5 letih                             | 73,1 %      |
| Reševalna operacija med bolniki z lokalnim ponovnim pojavom | 71,4 %      |
| RO po reševalni operaciji                                   | 100 %       |

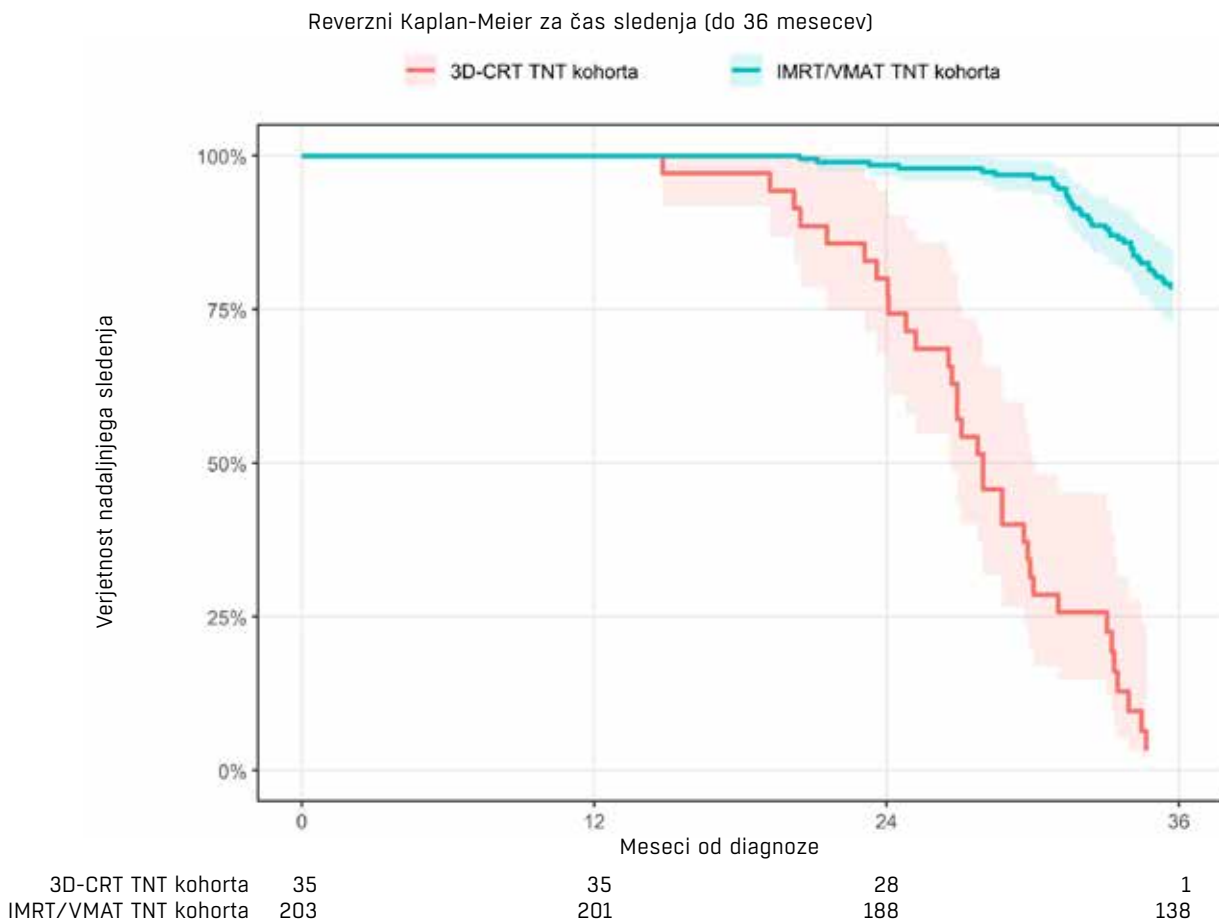
W&W, watch-and-wait; IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze; TME, totalna mezorektalna ekscizija; RO, mikroskopsko radikalna resekcija.

Slika 5: Celokupno preživetje (A) ter preživetje brez bolezni (B) po kohorti.



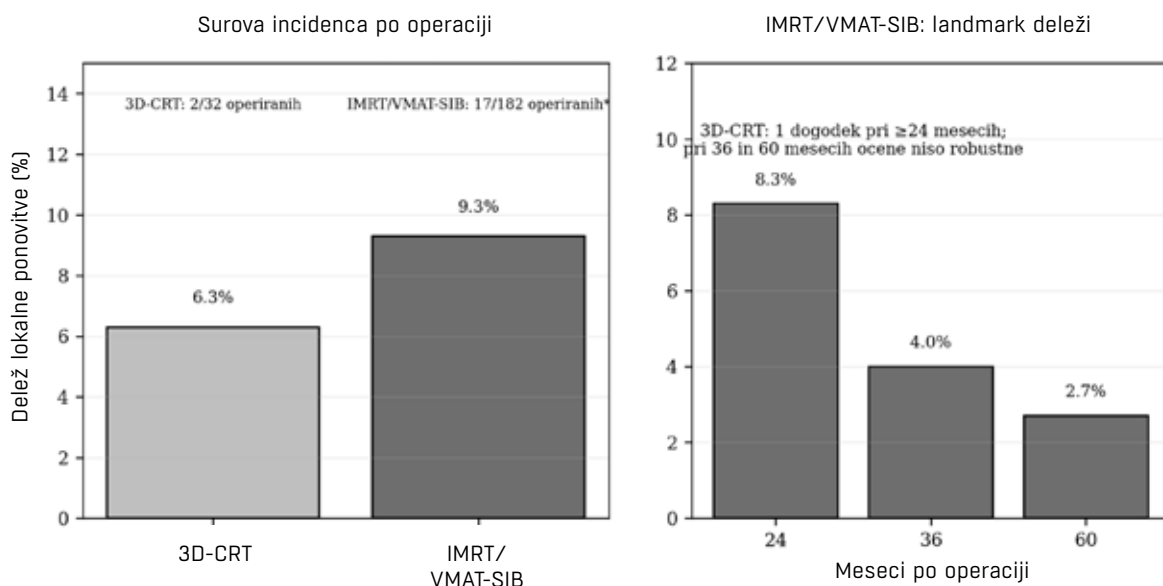
3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze

Slika 6: Reverzni Kaplan-Meierjev prikaz časa sledenja po kohorti (do 36 mesecev).



Prikazana je verjetnost nadaljnega spremljanja glede na čas od diagnoze v 3D-CRT TNT kohorti in v IMRT/VMAT TNT kohorti. Reverzna Kaplan-Meierjeva metoda dopolnjuje analizo preživetvenih izidov s prikazom porazdelitve časa spremljanja v obeh kohortah. Os x prikazuje mesece od diagnoze, os y pa verjetnost nadaljnega sledenja. 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze.

Slika 7: Lokalna ponovitev po operaciji.



Pri 3D-CRT kohorti so zaradi majhnega števila dogodkov in nezrelega spremljanja najzanesljivejše absolutne številke dogodkov. 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze

V predhodno že objavljenih rezultatih multivariatne analize kohorte IMRT/VMAT-SIB so bili MRF+, prisotna EMVI in neradikalna resekcija neodvisno povezani s slabšim PBB (27). Neradikalna resekcija je bila najmočnejši negativni dejavnik (HR 6,06), kar potrjuje osrednji pomen kirurgije tudi v dobi TNT (27).

## 5 RAZPRAVA

### 5.1 GLAVNI IZSLEDKI RAZISKAVE

Naša retrospektivna opazovalna raziskava kaže tri ključne ugotovitve. Prvič, institucionalni »sendvič« TNT protokol je izvedljiv in onkološko učinkovit v obeh kohortah. Drugič, v sodobni IMRT/VMAT-SIB kohorti smo opazili numerično ugodnejše izide, vendar jih formalne neprilagojene primerjave niso statistično potrdile, prilagojena Firthova analiza pa je pokazala le mejni trend za skupni popolni odgovor. Tretjič, pri celokupnem preživetju do 36 mesecev razlike med kohortama nismo potrdili.

Glavno sporočilo je, da je institucionalni TNT protokol izvedljiv v obeh kohortah, medtem ko se morebitni vpliv tehnike obsevanja najizraziteje kaže pri ključnih odgovorih na zdravljenje in možnostih ohranitve organa. Končni klinični pomen teh razlik ostaja odprto vprašanje, ki ga ta retrospektivna analiza ne more dokončno razrešiti.

### 5.2 TUMORSKI ODGOVOR IN TEHNIKA OBSEVANJA

V naši primerjalni analizi je bil pCR pri uporabi IMRT/VMAT-SIB približno dvakrat višji kot v 3D-CRT kohorti. Ta razlika je skladna tudi z višjim skupnim popolnim odgovorom in višjim MPR v IMRT/VMAT-SIB kohorti in je verjetno povezana z boljšo konformnostjo obsevanja, možnostjo simultane integriranega dodatka doze in krajšim celokupnim časom radioterapije, kar lahko skupaj prispeva k globljemu lokalnemu odgovoru (23-25). Vendar formalne neprilagojene primerjave razlik pri skupnem popolnem odgovoru, pCR in MPR niso statistično potrdile, prilagojena Firthova regresija pa je pokazala le mejni trend za skupni popolni odgovor in ne tudi za pCR.

V luči teh rezultatov lahko izide 3D-CRT kohorte razumemo kot dokaz, da je TNT izvedljivo in onkološko učinkovito tudi s starejšo tehniko obsevanja, rezultate IMRT/VMAT-SIB kohorte pa kot podporo hipotezi, da naprednejša tehnika lahko omogoča globlji lokalni odgovor. Tega ni mogoče enačiti z dokazom klinične superiornosti (23-25, 27).

### 5.3 ZAKAJ BOLJŠI ODGOVOR NE POMENI NUJNO BOLJŠEGA PREŽIVETJA

Dejstvo, da numerično ugodnejši lokalni odgovor v kohorti IMRT/VMAT-SIB ne pomeni tudi potrjene razlike v dolgoročnem preživetju, ni nepričakovano. Na končni izid vplivajo tudi sistemska kontrola bolezni, kirurška radikalnost, začetni MR-profil tveganja in trajanje spremljanja (7, 9-15, 27). Eksplozivni uteženi Coxov model za CP do 36 mesecev razlike med kohortama ni pokazal, vendar je bil interval zaupanja zelo širok, zato tak rezultat predvsem odraža omejeno natančnost ocene in ne odsotnosti vsakega morebitnega učinka. V interpretaciji preživetja je treba upoštevati, da je kohorta 3D-CRT manjša, število dogodkov nizko, interval zaupanja pri uteženem Coxovem modelu pa širok.

pCR je pomemben zgodnji kazalnik učinkovitosti zdravljenja, vendar sam po sebi ne zadošča za presojo celotne onkološke vrednosti posamezne tehnike. Zato je treba hkrati upoštevati tudi radikalnost resekcije, znižanje stadija, PBB in možnosti za

ohranitev organa. Za 3D-CRT kohorto neoadjuvantni rektalni indeks (NAR) ni bil ponovno izračunan, zato ostaja primerjava osredotočena na neposredno poročane odzivne in preživetvene izide.

### 5.4 POMEN MR-OPREDELJENIH DEJAVNIKOV VIŠOKEGA TVEGANJA

Naši rezultati potrjujejo, da TNT ne izniči prognostičnega pomena osnovnega MR-profila bolezni.

To je skladno z raziskavami MERCURY in s sodobnimi metaanalizami, ki mrEMVI prepoznavajo kot pomemben označevalec biološko agresivne bolezni in večjega tveganja za oddaljene zasevke (20-22, 28, 29).

MR-opredeljeni profil tveganja je zato pomemben ne le pri začetni odločitvi za TNT, temveč tudi pri interpretaciji doseženega odziva, načrtovanju kirurškega zdravljenja in presoji, ali je pri odličnem odgovoru na zdravljenje primerna strategija W&W (13, 14, 20-22, 25).

### 5.5 STRATEGIJA W&W IN OHRANITEV ORGANA

Strategija W&W je v kohorti IMRT/VMAT-SIB predstavljala realen in klinično relevanten del terapevtskega spektra. Vključitev 21 bolnikov po klinično popolnem ali skoraj popolnem odgovoru kaže, da lahko sodoben TNT v izbranih primerih omogoči ohranitev organa brez očitne kratko - do srednjeročne škode za onkološko varnost (13-15, 19, 27).

Delež lokalnega ponovnega pojava v kohorti IMRT/VMAT-SIB je bil primerljiv z mednarodno objavljenimi serijami bolnikov, reševalna kirurgija pa uspešna pri večini bolnikov in radikalna pri vseh operiranih. To potrjuje, da je W&W pristop izvedljiva možnost predvsem pri bolnikih z zanesljivo ponovljivo popolno klinično regresijo in dobrim dostopom do intenzivnega skrbnega spremljanja (13-15, 19).

V kliničnem smislu, numerično višji delež popolnega odgovora v sodobni IMRT/VMAT-SIB kohorti, lahko posredno poveča delež kandidatov za ohranitev organa, vendar tega zaradi zasnove raziskave ni mogoče formalno pripisati zgolj radioterapevtski tehniki. Takšna strategija mora ostati omejena na bolnike s popolnim ali skoraj popolnim odgovorom, pripravljeno je bolnika in onkološkega tima na intenzivno sledenje ter zagotovljeno pravočasno reševalno operacijo ob morebitnem ponovnem pojavu bolezni (13-15, 19).

Rezultati naše raziskave kažejo, da je »sendvič« TNT povzročilo pomemben premik iz klinično napredovale bolezni v nižje patološke stadije v obeh kohortah, delež regresije pa je bil različen glede na radioterapevtsko tehniko. V IMRT/VMAT-SIB kohorti je bila patološko opredeljena bolezen po zdravljenju razpršena čez več ypTN kategorij, kar govori v prid bolj heterogenemu, vendar pogosto izrazitemu odgovoru tako primarnega tumorja kot tudi bezgavčnih lož. V 3D-CRT kohorti je bila regresija, skoncentrirana v omejenem številu glavnih patoloških kategorij, kar nakazuje manj raznolik odzivni spekter (Slika 3 in Slika 4).

Klinični pomen teh ugotovitev presega samo binarno definicijo popolnega patološkega odgovora. Čeprav je pCR še vedno najmočnejši posamezni dejavnik tveganja, naši rezultati jasno kažejo, da je bil velik delež LNRD po zdravljenju v nižjih stadijih. Najpomembnejše prednosti, zmanjšanja velikosti tumorja (*angl. downsizing*) in razširjenost bolezni (*angl. downstaging*) so zmanjšanje kirurškega obsega, večja verjetnost R0 resekcije in boljše lokalno obvladovanje bolezni (6, 41).

V IMRT/VMAT-SIB kohorti regresija ni bila omejena zgolj na T-komponentno, temveč je pogosto zajela tudi N-stadij, kar potrjuje, da je bilo zdravljenje učinkovito tudi na mikroskopsko in makroskopsko bolezen. To je klinično relevantno, saj uspešnost kontrole zajetosti bezgavčnih lož lahko vpliva na kirurški pristop, napoved izida in interpretacijo skupnega terapevtskega uspeha. V 3D-CRT kohorti je bil podobno viden premik v nižje stadije opredeljene glede na prizadetost področnih bezgavk, vendar je bil vizualni vzorec manj razvejan, kar lahko odraža razlike v tehniki, natančnosti doziranja, selekciji bolnikov ali času zdravljenja.

Pomembno je poudariti, da prisotnost rezidualne bolezni pri delu bolnikov po TNT ne pomeni neuspeha zdravljenja. Nasprotno, podatki kažejo, da je bil terapevtski učinek pogosto delni, a klinično pomemben, saj je bolezen iz bolj agresivnih začetnih stadijev prešla v manj napredovale patološke kategorije. Takšen premik lahko izboljša možnost kurativne operacije, kar je zlasti pomembno pri bolnikih z začetno visokorizično lokalno napredovalo boleznijo. Zato je smiselno zmanjšanja velikosti tumorja in razširjenost bolezni obravnavati kot samostojen terapevtski dosežek, ne zgolj kot sekundarno posledico zdravljenja.

Primerjava med kohortama nakazuje, da sodobnejša IMRT/VMAT-SIB tehnika omogoča bolj kompleksen in v nekaterih primerih učinkovitejši vzorec regresije, kar je še posebno izrazito v odgovoru regionalnih bezgavk. Sendvič TNT protokol je učinkovito vplival na tumorski stadij in prizadetost področnih bezgavk v obeh kohortah, pri čemer je IMRT/VMAT-SIB pokazal bolj heterogeno, 3D-CRT pa bolj omejeno porazdelitev odziva.

## 5.6 DOPRINOS, OMEJITVE IN KLINIČNE IMPLIKACIJE

Doprinosi raziskave so v tem, da temeljijo na zaporednih institucionalnih kohortah istega referenčnega centra (naše ustanove), pri bolnikih z jasno opredeljenim MR-visokim tveganjem in enotnim konceptom »sendvič« TNT. Primerjalni rokopis združuje 3D-CRT analizo s predhodno objavljeno kohorto 205 bolnikov, kar omogoča klinično pomemben vpogled v razvoj institucionalne prakse (23, 27).

Največje omejitve so retrospektivna enoinstitucionalna zasnova, nesimetričnost velikosti kohort, ter da 3D-CRT kohorta ne omogoča enako poglobljenih multivariatnih in W&W analiz kot velika kohorta IMRT/VMAT-SIB. Dodatno je treba upoštevati, da gre za terciarni referenčni center z verjetno obogatenim deležem MR-opredeljeno visokorizičnih bolnikov, zato je posploševanje rezultatov omejeno.

Pomembna omejitev je tudi odsotnost sistematično zbranih podatkov o akutni in pozni toksičnosti, delovanju črevesa, spolni in urinarni funkciji ter kakovosti življenja, zato resnične klinične vrednosti posamezne strategije ni mogoče celovito ovrednotiti. Zato tega rokopisa ni mogoče interpretirati kot formalno dokazovanje superiornosti ene tehnike obsevanja ali ene strategije zdravljenja (27).

## 5.7 PRIHODNJE SMERI RAZISKOVANJA

V prihodnjih raziskavah bo pomembnejše kot neposredna primerjava 3D-CRT z IMRT/VMAT predvsem nadaljnja optimizacija zdravljenja znotraj sodobnih visoko konformnih tehnik, vključno z vrednotenjem različnih doznih konceptov, toksičnosti, funkcionalnih izidov, možnosti ohranitve organa ter potrditvijo rezultatov v večinstitutionalnih kohortah in prospektivnih pragmatičnih registrih (20-25, 27). Pri izbranih podskupinah že potekajo raziskave deescalacijskih in biološko prilagojenih pristopov, vključno z opustitvijo radiokemoterapije pri ugodnejšem tveganju

ter imunoterapijo pri dMMR/MSI-H bolezni (42, 43).

Posebej pomembna bo tudi standardizirana opredelitev in poročanje izidov pri bolnikih v strategiji W&W, z jasnimi razlikovanjem med lokalnim ponovnim pojavom med neoperativnim spremljanjem in pravo pooperativno lokalno ponovitvijo (13-15, 19).

Takšna metodološka uskladitev je nujna za primerljivost bodočih analiz.

Končni cilj ostaja razvoj tveganju in odzivu prilagojenega zdravljenja, v katerem bo kombinacija MR-fenotipa, odziva na TNT, kirurške izvedljivosti ter bolnikovih preferenc določala, ali je primarni cilj maksimiranje verjetnosti ozdravitve, povečanje možnosti ohranitve organa ali oboje (11-15, 19-22, 25).

## 6 ZAKLJUČKI

TNT pristop je pri bolnikih z LNRD in MR-opredeljenimi dejavniki visokega tveganja v enoinstitucionalni izkušnji Onkološkega inštituta Ljubljana izvedljivo ter onkološko učinkovito, kar potrjuje uspešnost našega institucionalnega pristopa.

V primerjavi s 3D-konformno tehniko obsevanja smo v IMRT/VMAT-SIB kohorti opazili numerično višji delež skupnega popolnega odgovora, patohistološko popolnega odgovora in večjega patološkega odgovora. Formalne neprilagojene primerjave teh razlik niso statistično potrdile; prilagojena Firthova analiza je pokazala le mejni trend za skupni popolni odgovor, medtem ko razlik pri pCR in celokupnem preživetju do 36 mesecev nismo potrdili.

Kljub temu pričujoča retrospektivna, neuravnotežena in deloma časovno prekrivajoča se primerjava ne omogoča dokaza o superiornosti ene radioterapevtske tehnike. Na končni izid zdravljenja pomembno vplivajo tudi sistemska terapija, kirurška radikalnost, osnovni MR-profil bolezni in biologija tumorja (20, 22, 27-29).

Naprednejša tehnika obsevanja ostaja racionalna institucionalna izbira, zlasti kadar je klinični cilj povečati verjetnost boljšega lokalnega odziva in potencialno razširiti možnosti ohranitve organa, vendar je treba izbiro vedno prilagoditi bolnikovim dejavnikom, tumorskemu profilu in institucionalnim izkušnjam (13-15, 19, 25).

## LITERATURA

1. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;1(8496):1479-82.
2. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638-46.
3. Swedish Rectal Cancer T. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;336:980-7.
4. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):184-90.
5. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24:4620-5.
6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40.
7. Bahadoer RB, Dijkstra EA, van EB. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:29-42.
8. Velenik V. The role of irradiation in the treatment of rectal cancer. *Onkologija : Slovenian Journal of Oncology*. 2013;17(1):32-4.
9. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, Francois E, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):702-15.
10. Conroy T, Castan F, Etienne PL, Rio E, Mesgouez-Nebout N, Evesque L, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. *Ann Oncol*. 2024;35(10):873-81.
11. Fokas E, Allgäuer M, Polat B. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol*. 2019;37:3212-22.
12. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for rectal cancer: pooled analysis of the CAO/ARO/AIO-12 and OPRA randomized phase II trials. *Eur J Cancer*. 2024;213:115112.
13. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2546-56.
14. Verheij FS, Omer DM, Williams H, Lin ST, Qin LX, Buckley JT, et al. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(5):500-6.
15. Williams H, Verheij FS, Omer DM. Survival among patients treated with total mesorectal excision or selective W&W after total neoadjuvant therapy for rectal cancer: pooled analysis of CAO/ARO/AIO-12 and OPRA. *Eur J Cancer*. 2025;206:114406.
16. Bahadoer RB, Dijkstra EA, van Etten B. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):29-42.
17. Prata I, Tanaka MD, Glimelius B, Nagtegaal ID, Beets-Tan RGH, Blomqvist LK, et al. Factors influencing locoregional recurrence rates in locally advanced rectal cancer after total neoadjuvant treatment versus chemoradiotherapy in the RAPIDO trial. *Br J Surg*. 2025;112(9).
18. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(5):702-15.
19. Thompson HM, Omer DM, Lin S, Kim JK, Yuval JB, Verheij FS, et al. Organ Preservation and Survival by Clinical Response Grade in Patients With Rectal Cancer Treated With Total Neoadjuvant Therapy: A Secondary Analysis of the OPRA Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):e2350903.
20. Group MS. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*. 2006;333:779.
21. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol*. 2014;32(1):34-43.
22. Lord AC, D'Souza N, Shaw A. MRI-diagnosed tumor deposits and EMVI status have superior prognostic accuracy to current clinical TNM staging in rectal cancer. *Ann Surg*. 2022;276:334-44.
23. Tuta M, Boc N, Breclj E, Omejc M, Anderluh F, Ermenc AS, et al. Total neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer with high risk factors in Slovenia. *Radiol Oncol*. 2019;53(4):465-72.
24. But-Hadžić J, Anderluh F, Breclj E. Acute toxicity and tumor response in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy with shortening of overall treatment time using intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost: a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96:1003-10.
25. Hofheinz RD, Fokas E, Benhaim L, Price TJ, Arnold D, Beets-Tan R, et al. Localised rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025;36(9):1007-24.
26. von EE, Altman DG, Egger M. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007;4:e296.

27. Ramanović M, Anderluh F, Jeromen PA, Korošec P, Oblak I, Šečerov EA. Total neoadjuvant therapy outcomes and watch-and-wait feasibility in locally advanced rectal cancer: a single-institution retrospective cohort study. *Cancers (Basel)*. 2026;18(8):1200.
28. Rouleau FF, Motamedi MAK, Brown CJ. Oncologic outcomes associated with MRI-detected extramural venous invasion in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2022;275:303-14.
29. Siddiqui MRS, Simillis C, Hunter C, Chand M, Bhoday J, Garant A, et al. A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases. *Br J Cancer*. 2017;116(12):1513-9.
30. Fan A, Zhao B, Vu P, Abbadessa B, Lopez N, Eisenstein S, et al. Increased Pathologic Downstaging with Induction versus Consolidation Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Treated with Total Neoadjuvant Therapy-A National Cancer Database Analysis. *J Clin Med*. 2024;13(3):781.
31. Tuta M. Kompletno predoperativno zdravljenje lokalno napredovalega raka danke pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni [Dissertation]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2020.
32. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(1):19-23.
33. Clopper CJ, Pearson ES. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. *Biometrika*. 1934;26(4):404-13.
34. Conover WJ. Some Reasons for Not Using the Yates Continuity Correction on 2x2 Contingency Tables. *Journal of the American Statistical Association*. 1974;69(346):374-6.
35. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Restor Dent Endod*. 2017;42(2):152-5.
36. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika*. 1993;80(1):27-38.
37. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med*. 2002;21(16):2409-19.
38. Li F, Thomas LE, Li F. Addressing Extreme Propensity Scores via the Overlap Weights. *American Journal of Epidemiology*. 2019;188(1):250-7.
39. Lin D. On fitting Cox's proportional hazards models to survey data. *Biometrika*. 2000;87(1):37-47.
40. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol*. 2019;12(3):728-36.
41. Li Y, Wang J, Ma X, Tan L, Yan Y, Xue C, et al. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Biol Sci*. 2016;12(8):1022-31.
42. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2363-76.
43. Schrag D, Shi Q, Weiser MR. Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*. 2023;389:322-34.

© 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/>

# DVE OBLIKI zdravila Tecentriq (atezolizumab):<sup>1</sup>



## PODKOŽNA INJEKCIJA:

Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje

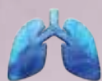


## INTRAVENSKA INFUZIJA:

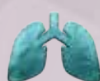
Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje,  
Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bolniki, ki prejemajo intravensko obliko atezolizumaba, lahko preidejo na zdravilo Tecentriq v obliki raztopine za injiciranje in obratno.<sup>1</sup>

## ZDRAVILO TECENTRIQ JE INDICIRANO ZA ZDRAVLJENJE RAZLIČNIH VRST RAKA:<sup>1</sup>



NEDROBNOCELIČNI  
RAK PLJUČ



DROBNOCELIČNI  
RAK PLJUČ



TROJNO NEGATIVNI  
RAK DOJK



UROTELIJSKI  
KARCINOM



HEPATOCELULARNI  
KARCINOM

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq: [https://www.ema.europa.eu/si/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/si/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_sl.pdf)

### Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq

**Ime zdravila:** Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje in Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje. **Kakovostna in količinska sestava:** 840 mg i.v.: ena 14-ml viala s koncentratom vsebuje 840 mg atezolizumaba. 1200 mg i.v.: ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba. Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml. 1875 mg s.c.: ena viala s 15 ml raztopine za injiciranje vsebuje 1875 mg atezolizumaba. 1 ml raztopine vsebuje 125 mg atezolizumaba. **Terapevtske indikacije:** Urotelijski karcinom (UC): Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim UC, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in katerih tumorji izražajo PD-L1 v  $\geq 5\%$ . **Zgodnji stadij nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP):** Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji in kemoterapiji na osnovi platine za odrasle bolnike z NDRP in velikim tveganjem za ponovitev, katerih tumorji izražajo PD-L1 na  $\geq 50\%$  tumorskih celic (TC) in nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. **Napredovali NDRP:** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevazicuzumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP. Pri bolnikih z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP je zdravilo Tecentriq v kombinaciji z bevazicuzumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, ki ni EGFR mutiran ali ALK pozitiven. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih je PD-L1 izražen na  $\geq 50\%$  TC ali  $\geq 10\%$  imunskih celic (IC), ki infiltrirajo tumor, ter nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim NDRP, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčna zdravljenja. **Drobnocelični rak pljuč (DRP):** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim DRP. **Trojno negativni rak dojke (TNRD):** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD, katerih tumorji izražajo PD-L1 v  $\geq 1\%$  in predhodno še niso prejeli kemoterapije zaradi razsejane bolezni. **Hepatoceleularni karcinom (HCC):** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevazicuzumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim ali neresektabilnim HCC, ki predhodno še niso prejeli sistemskega zdravljenja. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Tecentriq morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. **Odmerjanje:** 840 mg in 1200 mg i.v.: priporočeni odmerki zdravila Tecentriq je 840 mg, danega intravensko na dva tedna, ali 1200 mg, danega intravensko na tri tedne, ali 1875 mg, danega intravensko na štiri tedne. 1875 mg s.c.: priporočeni odmerki je 1875 mg, dan na tri tedne. Kadar zdravilo Tecentriq dajete v kombinaciji, glejte tudi celotne informacije za predpisovanje zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji. **Prilagoditev odmerka med zdravljenjem:** odmerkov zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati. **Zapoznitev odmerka ali prenehanje uporabe** glede na neželeni učinek je opisano v SmPC. **Način uporabe:** Pomembno je preveriti nalepke zdravila in se tako prepričati, da bo bolnik dobil pravo obliko zdravila (intravensko ali subkutano), ki je predpisano. Intravenska oblika zdravila Tecentriq ni namenjena za subkutano uporabo in se jo sme injicirati le intravensko. Infuzij se ne sme dajati kot hiter intravenski odmek ali bolus. Bolniki, ki trenutno prejemajo intravensko obliko zdravila Tecentriq, lahko preidejo na prejemanje atezolizumaba v obliki raztopine za injiciranje ali obratno. Začetni odmek intravenske oblike zdravila Tecentriq je treba dati v 60 minutah. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vse nadaljnje infuzije dati v 30 minutah. Zdravilo Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje ni namenjeno za intravensko uporabo in se ga sme injicirati le subkutano (v približno 7 minutah v stegno). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na atezolizumab ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sledljivost:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in število serije uporabljenega zdravila. **Imunsko pogojeni neželeni učinki:** Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov in/ali podpornega zdravljenja reverzibilna. Imunsko pogojeni neželeni učinki, povezani z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti kortikosteroide. Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinopatij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni. Podatki iz opazovalnih študij kažejo, da imajo bolniki z obstoječo avtoimunsko boleznijo po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko povečano tveganje imunsko pogojenih neželenih učinkov v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ter izključiti druge možne vzroke. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa. Vrednosti AST, ALT in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in kot je potrebno glede na klinično oceno. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa in endokrinopatij, meningitisa ali encefalitisa, motorične in senzorične nevropatije. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na mielitis, akutni pankreatitis, miokarditis, miozitis. Imunsko pogojeni nefritis: bolnike je treba nadzorovati glede sprememb v delovanju ledvic. Bolnike je treba spremljati glede sumov na hude kožne neželene učinke in izključiti druge vzroke. V primeru suma na hude kožne neželene učinke je treba bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. Pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali perikardialne motnje. Pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab, so poročali o hemofagocitni limfohistiocitozi. Pri sumu na HLH je treba trajno prenehati zdravljenje z atezolizumabom in bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. **Z infundiranjem povezane reakcije:** pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali z infundiranjem povezane reakcije, vključno z anafilaksijo. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, je treba hitrost infundiranja/injiciranja zmanjšati ali zdravljenje/injiciranje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. **Kartica za bolnika:** Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniku je treba dati kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. **Nedesebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja z atezolizumabom niso izvedli. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov se je pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Neželeni učinki:** Informacije o varnosti atezolizumaba v monoterapiji: najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili utrujenost, zmanjšan apetit, izpuščaji, navzea, kašelj, diareja, zvišana telesna temperatura, dispneja, artralgija, srbenje, astenija, bolečina v hrbtu, bruhanje, okužba sečil in glavobol. **Varnost intravenske oblike atezolizumaba v kombinaciji z drugimi učinkovinami:** najpogostejši neželeni učinki (> 20 %) so bili anemija, nevropatija, navzea, utrujenost, alopecija, izpuščaji, diareja, tromboticopatija, zaprtost, zmanjšan apetit in periferna nevropatija. Varnostni profil zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje je bil na splošno podoben znanemu varnostnemu profilu intravenske oblike; dodaten neželeni učinek so bile reakcije na mestu injiciranja. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si). Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. Imetnik dovoljenja za promet: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Za podrobnejše informacije glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Verzija:** 2.0/25

# Pregled priporočil za genetsko in preventivno obravnavo pacientov s sindromom Li-Fraumeni

## An overview of recommendations for genetic and preventive management of patients with Li-Fraumeni syndrome

Smrdel Maša<sup>1</sup>, Krajc Mateja<sup>2</sup>, Blatnik Ana<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

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

Korespondenca: asist. dr. Ana Blatnik, dr. med.

E-mail: ablatnik@onko-i.si

Poslano / Received: 24. 3. 2026

Sprejeto / Accepted: 21. 4. 2026

doi: 10.25670/oi2026-006on

### IZVLEČEK

Zarodne patogene različice v genu *TP53* povezujemo z dedno predispozicijo za razvoj raka. Najbolj penetrantne med njimi povezujemo s klinično sliko sindroma Li-Fraumeni (LFS). V pričujočem prispevku želimo predstaviti genetsko ozadje in klinične značilnosti sindroma ter priporočila za genetsko testiranje in preventivno spremljanje posameznikov z LFS. Gre za redek dedni sindrom, povezujemo pa ga s širokim naborom različnih rakov, ki se pojavljajo v vseh starostnih obdobjih – med njimi so najpogostejši: karcinom skorje nadledvične žleze, rak dojke, tumorji centralnega živčnega sistema, osteosarkom in sarkomi mehkih tkiv. Beljakovinski produkt gena *TP53* sodeluje v številnih celičnih procesih, med drugim pri popravljanju napak v DNK, nastalih med delitvijo celic, in pri programirani celični smrti.

Razumevanje sindroma in klinična obravnava ljudi z LFS je od njegove prve opredelitve do danes močno napredovala. Vzporedno s tem se z leti spreminjajo indikacije in metode genetskega testiranja. Preventivno spremljanje po potrditvi LFS je zelo intenzivno in vključuje letne preiskave celega telesa z magnetno resonanco. Namen spremljanja je z zgodnjim odkrivanjem malignih sprememb omogočiti čim uspešnejše zdravljenje, kar vodi do boljšega preživetja in kakovosti življenja ljudi z LFS. Pacienti z diagnozo LFS, ki so bili v letih 2015–2026 obravnavani na Onkološkem inštitutu Ljubljana, so se v veliki večini odločili za spremljanje v skladu s preventivnimi priporočili in priporočila tudi dolgoročno upoštevali.

**Glavne besede:** sindrom Li Fraumeni, zarodna patogena različica v *TP53*, genetsko testiranje, onkologija

### ABSTRACT

Germline pathogenic variants in the *TP53* gene are associated with an increased risk of developing cancer. The most penetrant of these variants are associated with Li-Fraumeni syndrome (LFS), a rare hereditary cancer predisposition syndrome. In this overview, we aim to present the genetic causes and clinical characteristics of the syndrome, as well as recommendations for genetic testing and preventive surveillance in individuals with LFS. This predisposition has been linked to a wide variety of tumours, which occur in all age groups, the most common being adrenocortical carcinoma, breast cancer, central nervous system tumours, osteosarcoma, and soft tissue sarcoma. The protein product of the *TP53* gene is involved in many cellular processes, including the repair of replication errors accumulated during cell division and programmed cell death.

Our understanding of the syndrome and management of individuals with LFS has progressed greatly since it was first described. In parallel, indications and methods for performing genetic testing have also evolved over the years. Preventive surveillance after diagnosis of LFS is very intensive and includes yearly whole-body magnetic resonance imaging. Its aim is to enable better treatment through early detection of malignant tumours, which leads to improved survival and quality of life for individuals with LFS. The majority of patients with LFS seen at the Institute of Oncology Ljubljana in the years 2015–2026 opted for surveillance in accordance with the guidelines and managed to adhere to their preventive programmes.

**Keywords:** Li Fraumeni syndrome, germline mutation in *TP53* gene, genetic testing, oncology

## OPREDELITEV SINDROMA LI-FRAUMENI

Sindrom Li-Fraumeni (LFS) prištevamo med dedne predispozicije za razvoj raka. Povezan je s širokim spektrom različnih rakov, ki se pojavljajo tudi pri otrocih in mladih odraslih (1). V pričujočem prispevku želimo predstaviti genetsko ozadje in značilnosti sindroma ter priporočila za genetsko testiranje in preventivno spremljanje posameznikov z LFS.

Sindrom sta leta 1969 prvič klinično opredelila Frederick Pei Li in Joseph F. Fraumeni Jr (2). Leta 1990 je David Malkin s sodelavci odkril edini znani vzrok LFS: zarodne patogene različice (PR) v genu *TP53* (3). Za LFS je najbolj značilnih pet vrst rakov (tumorji LFS spektra): karcinom skorje nadledvične žleze, rak dojk, tumor centralnega živčnega sistema (CŽS), osteosarkom in sarkom mehkih tkiv (1).

V več kot 50 letih od odkritja LFS se je razumevanje tega sindroma močno spremenilo, s tem pa se je povečalo tudi število rakov, ki jih z njim povezujemo. Mednje spadajo poleg zgoraj naštetih še: levkemija, rak debelega črevesa in danke, rak želodca, rak pljuč, melanom, pediatrični raki glave in vratu, rak trebušne slinavke in rak prostate; ti raki se pri pacientih vseeno pojavljajo manj pogosto kot najznačilnejših pet tumorjev LFS spektra (1).

Pri pacientih z LFS se v različnih življenjskih obdobjih pojavljajo različne vrste rakov. V otroškem obdobju (0–15 let) prevladujejo karcinomi skorje nadledvične žleze, karcinomi horoidnega pleteža, rabdomiosarkomi in meduloblastomi, v zgodnjem odraslem in odraslem obdobju (16–50 let) prevladujejo osteosarkomi, levkemije in gliomi, raki dojk, raki prebavil, raki pljuč in astrocitomi, v pozni odrasli dobi (51–80 let) pa predvsem rak želodca in trebušne slinavke (4).

Zaradi raznolikih kliničnih slik, povezanih z zarodno PR gena *TP53*, so bila predlagana poimenovanja tega sindroma, ki odražajo to raznolikost, med drugim Li Fraumeni spekter in s *TP53* povezan dedni sindrom raka (heritable *TP53*-related cancer (hTP53rc) syndrome) (5, 6).

Ljudje z LFS so bolj ogroženi za razvoj raka kot splošna populacija. Do 70. leta je tveganje za razvoj raka pri klasičnem LFS ocenjeno na 80 %; 22 % rakov pri posameznikih z LFS se pojavi v starosti 0–15 let, v starosti 16–50 let je diagnosticiranih 51 % rakov in v starosti 51–80 let 27 % (4). Tveganje za razvoj raka je pri moških (73 %) nekoliko manjše kot pri ženskah (93 %), predvsem na račun razlike v pojavnosti raka dojk, ki je mnogo pogostejši pri ženskah že v splošni populaciji. Če torej izključimo rake, specifične za spol, je pogostost razvoja raka pri obeh spolih enaka. Prav tako je za oba spola enaka povprečna starost ob diagnozi prvega tumorja (7, 8). Približno polovica nosilcev PR gena *TP53* v življenju razvije več primarnih rakov (9).

## OPIS POGOSTEJŠIH RAKOV, POVEZANIH S SINDROMOM LI-FRAUMENI

V tabeli 1 so predstavljeni pogostejši tumorji, ki se pojavljajo v sklopu LFS, in njihove značilnosti.

### GEN TP53

LFS se deduje avtosomno dominantno, kar pomeni, da za večjo ogroženost za razvoj raka zadostuje prisotnost PR v eni od dveh kopij gena *TP53* (1). *TP53* se nahaja v kromosomski regiji 17p13 in kodira pretežno jedrni fosfoprotein p53 (16). Gre za tumorski supresorski protein, katerega izražanje je konstitutivno zavrt, sicer pa se lahko izraža v skoraj vseh tkivih. Do aktivacije p53 pride ob številnih signalih (poškodbe DNK, stres ...), kar vodi v njegovo kopičenje in posttranslacijske modifikacije (17). Po aktivaciji igra p53 pomembno vlogo pri mnogih celičnih procesih, kot so uravnavanje celičnega cikla, popraviljanje poškodb DNK, apoptoza, diferenciacija, angiogeneza. Nanje vpliva preko regulacije transkripcije in uravnavanja aktivnosti drugih proteinov, na katere se veže (18). Ključna vloga, ki jo p53 igra v procesu popraviljanja DNK, razloži, zakaj je ob disfunkciji tega proteina v celicah povečana dovzetnost za škodljive učinke kancerogenih dejavnikov, kot je npr. ionizirajoče sevanje (1).

Tabela 1: Predstavitev pogostejših rakov, ki se pojavljajo pri LFS.

| Vrsta raka                           | Pojavnost/ogroženost         | Posebnosti   |
|--------------------------------------|------------------------------|--|
| Karcinom skorje nadledvične žleze    | 6–13 % posameznikov z LFS    | Običajno se pojavlja v otroški dobi (10). Specifična PR v <i>TP53</i> (c.1010G>A/p.(R337H), značilna za Brazilijo (v južnem in jugovzhodnem delu države jo nosi 1 na 375 prebivalcev), je verjetno povezana z 10- do 15-krat večjo incidenco (11, 12).         |
| Rak dojk                             | 80–90 % za posameznice z LFS | Večinoma zbolijo ženske pred menopavzo (10), raki so pogosteje duktalni in izražajo estrogenske in progesteronske receptorje ter receptor 2 za epidermalni rastni dejavnik (13). Moški z LFS ne kažejo povečanega tveganja za razvoj raka dojk (9).            |
| Tumorji centralnega živčnega sistema | 9–14% LFS rakov              | Pojavnost v dveh obdobjih: otroštvo in odrasla doba, pogosto pred 40. letom starosti (10, 14). Značilni so predvsem tumorji horoidnega pleteža, meduloblastomi in glioblastomi, manj pogosto tudi ependimomi, meningeomi in gliomi nizkega gradusa (4, 8, 14). |
| Osteosarkomi                         | Do 16 % LFS rakov            | Najpogosteje se pojavljajo v otroški/najstniški dobi (10). Zarodna PR v <i>TP53</i> je povezana z nižjo starostjo ob diagnozi, aksialno lokacijo tumorja in slabim preživetjem (15).   |
| Sarkomi mehkih tkiv                  | 17–27 % LFS rakov            | Najpogostejši je rabdomiosarkom, predvsem anaplastični podtip. Pojavlja se do 15. leta starosti, lahko pa tudi v odrasli dobi (10).  |

Legenda: LFS – Li-Fraumeni sindrom, PR – patogena različica

Pri PR v *TP53* najpogosteje ne pride do izgube proteina, pač pa do kopičenja mutiranega p53. To je posledica večje stabilnosti mutiranega p53 kot normalne oblike wt-p53 (*angl. wild type p53*, »divji tip«) (19). Mutiran p53 bi lahko imel določen pro-onkogen učinek, kar ga spremeni iz tumor supresorja v neke vrste onkogen (*angl. dominant negative effect*) (20).

Večina posameznikov PR gena *TP53* podeduje od enega od staršev, v nekaterih primerih pa lahko pride tudi do *de novo* mutacije (1). V študijah je bila pogostost *de novo* PR ocenjena na do 24 % (7, 8). Ti podatki kažejo, da negativna družinska anamneza ne izključuje možnosti zarodne PR *TP53* (21).

## GENETSKO TESTIRANJE

Ob sumu na LFS lahko opravimo testiranje samo za spremembe v genu *TP53* – s sekvenciranjem gena lahko zaznavamo drugač-nopomenske (*angl. missense*) in skrajševalne (*angl. truncating*) različice, različice, ki vplivajo na izrezovanje intronov (*angl. splice site*), ter manjše insercije in delecije. Večje delecije ali duplikacije so v področju gena *TP53* načeloma redke. Pogosto ob sumu na dedno predispozicijo za razvoj raka pri pacientu analiziramo več genov hkrati, npr. ob uporabi večgenskih panelov ali t. i. eksomskem oz. genomskem sekvenciranju. Geni, ki so vključeni v večgenske panele, se razlikujejo od laboratorija do laboratorija, pri testiranju pa so praviloma v uporabi metode sekvenciranja druge generacije (1).

Ocenjena prevalenca PR gena *TP53* v splošni populaciji je med 1 : 3000 in 1 : 10000 (22). Kljub redkosti LFS pa je *TP53* pogosto vključen med gene, ki jih analiziramo z različnimi večgenskimi paneli, tudi kadar indikacija za testiranje ni sum na LFS, zaradi širokega spektra tumorjev, s katerimi ga povezujemo, visokega tveganja za nastanek raka in možnosti spremljanja in ukrepanja pri nosilcih PR (23). V preteklosti so gen *TP53* praviloma analizirali le pri pacientih, ki so izpolnjevali klinična merila za testiranje (3). Ob testiranju z večgenskimi paneli, ki vključujejo *TP53*, tudi ko ni suma na LFS, vedno pogosteje zaznavajo PR pri pacientih brez pričakovanega fenotipa, kar lahko predstavlja težave pri interpretaciji rezultatov (24).

Interpretacijo rezultatov nam lahko dodatno otežuje pojav, ko pride do nastanka PR v *TP53* spontano v hematopotetski matični celici in se ta s klonsko ekspanzijo namnoži do zaznavnih ravni

– govorimo o t. i. klonalni hematopoezi. Wong in sod. predpostavljajo, da približno 44 % posameznikov v starosti 50 let v eni izmed svojih hematopoetskih/krvotvornih matičnih celic razvije takšno PR, verjetnost pa s starostjo še narašča (25). Študije so pokazale, da so za razločevanje med konstitutivno PR v *TP53* in PR, ki je prisotna le v krvi, pri pacientih brez klinične slike LFS uporabni laboratorijsko gojeni fibroblasti iz tkiva (26).

Ob genetskem testiranju lahko odkrivamo PR v *TP53* v mozaični obliki. Pri somatskem mozaicizmu za PR v *TP53* pride do nastanka spremembe v genu med embriogenezo ali pozneje v razvoju. Ta je lahko prisotna v eni ali več zarodnih plasti, slednje pa poveča tveganje za nastanek raka pri posamezniku (27). Mozaične različice so lahko za razliko od različic, povezanih s klonalno hematopoezo, prisotne tudi v zarodnih celicah in se lahko prenesejo na potomce (28).

Ob genetskem testiranju PR v *TP53* pogosto zaznajo v tumorskih vzorcih; v veliki večini primerov gre za pridobljene, t. i. somatske različice, ki niso povezane z LFS. Glede na literaturo je pogostost zarodne PR v *TP53* pri posameznikih z zaznano PR v tumorju približno 1 % (29).

## MERILA ZA GENETSKO TESTIRANJE IN/ALI KLINIČNO DIAGNOZO

Prva merila, ki so pozneje postala definicija »klasičnega Li-Fraumeni sindroma«, sta leta 1988 postavila Li in Fraumeni (tabela 2).

Z odkritjem vloge zarodnih PR v genu *TP53* pa se je definicija sindroma iz klinične spremenila v molekularno (3, 30). Merila so se v zadnjih 25 letih razvijala in dopolnjevala, saj so klasična merila sicer zelo specifična, a slabo senzitivna.

Leta 2001 so Chompret in sod. izvedli študijo, v okviru katere so razširili merila za genetsko testiranje. Ta so želeli določiti tako, da bi spregledali čim manj PR in testirali čim manj ljudi, ki niso nosilci PR (31). Leta 2008 so Bougeard in sod. izvedli klinično študijo, v kateri so potrdili klinično uporabnost Chompret meril (senzitivnost 82 %, specifičnost 52 %) in predlagali njihovo razširitev (32). Leto pozneje so do podobnih zaključkov prišli tudi Gonzales in sod. (8). Leta 2015 so bila Chompret merila ponovno in nazadnje posodobljena; ta merila veljajo še danes (tabela 3).

Tabela 2: Povzetek prvih meril, ki sta jih postavila Li in Fraumeni.

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Merilo 1</b> | Preiskovanec z diagnozo sarkoma pred 45. letom IN   |
| <b>Merilo 2</b> | Sorodnik v prvem kolenu z rakom pred 45. letom IN   |
| <b>Merilo 3</b> | Bližnji sorodnik (prvo ali drugo koleno) z rakom pred 45. letom ali sarkomom pri kateri koli starosti |

Povzeto po Li, Fraumeni in sod. (2)

Tabela 3: Povzetek Chompret meril za testiranje za PR v *TP53*.

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Merilo 1</b> | Preiskovanec s tumorjem LFS spektra, diagnosticiranim pred 46. letom, in vsaj en sorodnik iz prvega ali drugega kolena s tumorjem LFS spektra pred 56. letom ali z več tumorji ALI |
| <b>Merilo 2</b> | Preiskovanec z več tumorji, od katerih vsaj dva pripadata LFS spektru in pri katerem je bil prvi diagnosticiran pred 46. letom, ALI  |
| <b>Merilo 3</b> | Pacient z adenokortikalnim karcinomom, tumorjem horoidnega pleteža ali embrionalnim anaplastičnim podtipom rabdomiosarkoma, ne glede na družinsko anamnezo, ALI                    |
| <b>Merilo 4</b> | Rak dojke pred 31. letom starosti  |

Prírejeno po Bougeard in sod. (10)

Legenda: LFS – Li-Fraumeni sindrom, tumorji LFS spektra (karcinom skorje nadledvične žleze, rak dojke, tumorji centralnega živčnega sistema, osteosarkomi in sarkomi mehkih tkiv)

Večina testiranih ustreza klasičnim LFS in/ali Chompret merilom. Za družine, ki ne ustrezajo klasičnim LFS ali Chompret merilom, pa obstajata še bolj ohlapni klasifikacijski shemi Birch in Eeles. Ti uporabljata pojem LFS-L sindrom (Li Fraumeni-like syndrome) (33).

Poleg zgoraj naštetih meril na LFS lahko posumimo tudi ob: HER-2 pozitivnem raku dojke pred 40. letom, pediatrični nizko hipodiploidni akutni limfoblastni levkemiji, SHH (aktivirana signalna pot Sonic Hedgehog) podtipu meduloblastoma ali osteosarkomu čeljusti, ki ni pojasnjen z drugo dedno predispozicijo za razvoj raka, pojavu drugega primarnega tumorja znotraj območja obsevanja po zdravljenju tumorja LFS spektra, diagnosticiranega pred 46. letom starosti, in ob PR v *TP53* v tumorskem tkivu odraslega s pozitivno družinsko anamnezo ali otroka ne glede na družinsko anamnezo (6, 13, 33–36, 38, 39).

LFS zajema širok spekter tumorjev. Pri postavljanju diagnoze je treba posumiti tudi na druge sindrome dedne predispozicije, ki so povezani s podobnimi raki kot LFS (tabela 4):

## POVEZAVA MED GENOTIPOM IN FENOTIPOM

Pri nosilcih zarodne PR *TP53* sta penetranca in ekspresija zelo različni od primera do primera. To je lahko posledica različnih vrst PR. Različice, ki povzročijo popolno izgubo funkcije (*angl. loss of function; LOF*) ali imajo dominantno negativen učinek (njihov rezultat so proteini, ki tvorijo komplekse z wt-p53 in zmanjšujejo njegovo transkripcijsko aktivnost), so pogostejše pri družinah z višjo pojavnostjo rakov v otroški dobi (pri družinah s težjo klinično sliko), za razliko od tistih, ki povzročajo delno izgubo funkcije p53 (10, 40–42).

Težja klinična slika je povezana z zgodnjo pojavnostjo prvega raka ter večjo pojavnostjo raka dojke in drugih rakov. Prav tako so PR, ki povzročajo LOF, povezane s povečano pojavnostjo sarkomov in pogosteje izpolnjujejo klasična LFS merila in Chompret merila (40).

V južni in jugovzhodni Braziliji zarodno PR c.1010G>A p.(Arg337His) zaznajo pri skoraj 80 % otrok z diagnozo

Tabela 4: Nekateri drugi sindromi z ogroženostjo za rake LFS spektra.

|  |  |
|--|--|
| <b>Sindrom družinske preobremenjenosti</b>   | Raki, povezani s sindromom   |
| <b>Sindrom dednega raka dojke in/ali jajčnikov (najpogosteje zarodna PR v <i>BRCA1</i> ali <i>BRCA2</i>)</b> | Rak dojke, jajčnikov, prostate in rak trebušne slinavke                                    |
| <b>(Bialelna) zarodna PR v <i>CHEK2</i></b>  | Rak dojke, rak debelega črevesa in danke, rak prostate                                     |
| <b>Sindrom Lynch in CMMRD (zarodna PR v <i>MHL1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i>)</b>              | Rak debelega črevesa in danke, rak tankega črevesja, hematološki raki in možganski tumorji |
| <b>Zarodna PR <i>POT1</i></b>  | Melanom, kronična limfocitna levkemija, gliom in angiosarkom                               |

Prilagojeno po Schneider in sod. (1)

Legenda: PR – patogena različica, CMMRD – Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome

Tabela 5: Minimalni priporočeni program spremljanja ljudi s PR v *TP53* (44).

| Metoda   | Pogostost       | Začetek | Konec  | Posebnosti   |
|--|-----------------|---------|--------|--|
| Klinični pregled (pri otrocih pozornost na znake zgodnje virilizacije ali pubertete, merjenje krvnega tlaka) | Vsaki 6 mesecev | Rojstvo | 17 let |  |
| Klinični pregled (pri pacientih po predhodni radioterapiji pozornost na BCC v območju obsevanja)             | Letno           | 18 let  | /      |  |
| WBMRI brez kontrasta   | Letno           | Rojstvo | /      | PR v <i>TP53</i> z visokim tveganjem, predhodno zdravljen z obsevanjem                                       |
|  |                 | 18 let  | /      |  |
| MR dojke   | Letno           | 20 let  | 65 let |  |
| MR možganov  | Letno           | Rojstvo | 18 let | PR v <i>TP53</i> z visokim tveganjem; izmenjaje z WBMRI (tako so možgani slikani vsaki 6 mesecev)            |
|  |                 | 18 let  | 50 let |  |
| UZ abdomna   | Vsaki 6 mesecev | Rojstvo | 18 let |  |
| Steroidi v urinu   | Vsaki 6 mesecev | Rojstvo | 18 let | Če z UZ abdomna ne moremo dovolj dobro prikazati nadledvičnih žlez   |
| Kolonoskopija  | Vsaki 5 let     | 18 let  | /      | Ob predhodnem zdravljenju z radioterapijo abdomna ali pri pozitivni družinski anamnezi (povečana ogroženost) |

Prilagojeno po ERN GENTURIS (44)

Legenda: BCC – bazalno celični karcinom, UZ – ultrazvok, MR – magnetna resonanca, WBMRI – MR celotnega telesa (*angl. whole body MRI*)

karcinoma skorje nadledvične žleze. Fenotip nosilcev je zelo raznolik – od asimptomatskih primerov do nosilcev s tumorji LFS spektra. Zaradi mnogo večje pojavnosti te različice v južnem in jugovzhodnem delu Brazilije so tam uvedli presejalni program za novorojenčke, ki omogoča zgodnje odkrivanje in diagnosticiranje karcinoma skorje nadledvične žleze (43).

## SPREMLJANJE PACIENTOV S SINDROMOM LI-FRAUMENI

Smernice za spremljanje posameznikov z LFS so nastale na podlagi t. i. Toronto protokola. Tega je razvila in prvič uporabila ekipa pod vodstvom Malkina in sod. (1, 3).

V smernicah za spremljanje evropske referenčne mreže za dedne tumorje – ERN GENTURIS so objavljena minimalna priporočila za spremljanje z zmernimi do močnimi dokazi (tabela 5). Pri spremljanju posameznikov z LFS je smiselno upoštevati njihovo družinsko anamnezo in ustrezno prilagoditi spremljanje (44).

Smernice ERN GENTURIS posameznicam z LFS priporočajo tudi pogovor o možnosti preventivne odstranitve tkiva dojke – obojestranske mastektomije. Sicer lahko v skladu z nekaterimi objavljenimi smernicami oz. priporočili pacientom ponudimo dodatne preglede/preiskave, ki pa niso podprte s tako močnimi dokazi. Tako so možni letni nevrološki pregledi, hemogrami z diferencialno krvno sliko vsakih tri do šest mesecev (po predhodnem zdravljenju s citostatiki in obsevanjem) ter letni dermatološki pregledi in pri moških letno določanje PSA. Za otroke z LFS nekateri strokovnjaki priporočajo, da se z namenom odkrivanja karcinoma nadledvičnice UZ abdomna opravlja vsake tri do štiri mesece ter ob tem tudi določanje celokupnega testosterona, dihidroepiandrosteron sulfata in androstendiona (45).

Leta 2016 so Villani in sodelavci objavili študijo, v kateri so primerjali dve skupini preiskovancev s potrjenim LFS: skupino, ki se je spremljala, in skupino, ki je spremljanje odklonila. Po petih letih je bila razlika v preživetju med skupinama statistično pomembna; boljše preživetje so imeli preiskovanci, ki so se spremljali (88,8 %), v primerjavi s tistimi, ki se niso spremljali (59,6 %). Vsi preiskovanci, ki so umrli in se niso spremljali, so umrli za rakom. Za spremljanje je bilo uporabljenih več različnih preiskav za odkrivanje širokega spektra tumorjev. Redno opravljanje preiskav z MR (magnetna resonanca) celega telesa (WBMRI) se je izkazalo za pomembno, a je zaznalo le 20 % vseh tumorjev (46). Čeprav je WBMRI pomembna komponenta spremljanja, je preiskavo treba uporabljati v kombinaciji z ostalimi metodami Toronto protokola (predstavljeno v tabeli 2) (47).

Poleg rednega spremljanja velja za posameznike z LFS priporočilo, da se izogibajo znanim kancerogenom, med katere spadajo ionizirajoče sevanje, nezaščiten izpostavitve soncu, uporaba tobaka in alkohola itd. (1). Po izpostavitvi ionizirajočemu sevanju pride do sprememb v DNK, v njihovo popravljanje pa je vključen protein wt-p53 (prepis *TP53*). Študije kažejo, da pride ob predhodni izpostavitvi ionizirajočemu sevanju do razvoja sekundarnih tumorjev oz. metastaz s slabšo prognozo in preživetjem, kot če do izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju ne bi prišlo (48, 49). Po postavitvi diagnoze LFS in dokazani PR v *TP53* je priporočljivo testiranje sorodnikov. Tumorji LFS spektra se lahko razvijejo v kateri koli starosti, zato je smiselno testiranje opraviti že ob rojstvu ali kmalu po rojstvu. Tudi v družinah, ki ne želijo testirati majhnih otrok, je priporočljivo preventivno spremljanje (1).

## NOVOSTI

V zvezi z LFS potekajo raziskave, ki bi lahko v prihodnosti omogočile nove možnosti spremljanja in zdravljenja malignih obolenj pri posameznikih z LFS. Raziskuje se možnost zgodnjega odkrivanja malignih obolenj pri posameznikih z LFS s pomočjo proste tumorske DNK, ki jo pridobijo s tekočinsko biopsijo. Gre za

lažje dostopne vzorce in bolj senzitivno metodo, ki bi lahko v prihodnosti dopolnjevala trenutne metode kliničnega spremljanja (50).

Prav tako raziskujejo zdravila, ki bi lahko potencialno zmanjšala tveganje za razvoj raka pri posameznikih z LFS. Trenutno se zdi obetavno anti-diabetično zdravilo metformin. Pilotna študija je pokazala, da preiskovanci z LFS metformin v standardnem odmerjanju dobro prenašajo. Trenutno potekajo randomizirane klinične študije, ki bodo ocenjevale njegovo učinkovitost v tej populaciji bolnikov (51, 52).

## PACIENTI S SINDROMOM LI-FRAUMENI NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA

Na Oddelku na onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) smo med letoma 2015 in 2026 obravnavali 30 pacientov, pri katerih je bila ob genetskem testiranju zaznana verjetno patogena ali patogena različica v genu *TP53*. V 19 primerih (19/30; 63,3 %) je bila ta prisotna v heterozigotni obliki, v 11 primerih (11/30; 36,7 %) pa je bil postavljen sum na mozaicizem. Od teh 11 pacientov smo po genetskem testiranju dodatnih tkivnih vzorcev pri štirih (4/11; 36,4 %) ugotovili, da je somatski mozaicizem zelo malo verjeten, pri preostalih pa smo somatski mozaicizem potrdili ali ga vsaj nismo mogli izključiti. Tako je bilo skupno 26 pacientov kandidatov za preventivno obravnavo v skladu z modificiranim Toronto protokolom ter ob upoštevanju priporočil ERN GENTURIS. Sedem (7/26; 26,9 %) jih je bilo zdravih, pri preostalih pa je bila v preteklosti postavljena vsaj ena diagnoza raka.

Zaradi napredovale maligne bolezni se pri dveh pacientih za preventivno obravnavo, tudi ob upoštevanju njunih želja, nismo odločili. Od preostalih 24 so ponujeno spremljanje sprejeli vsi. Od 21 pacientov, ki so s preventivnim programom do leta 2026 že pričeli, jih je živelih še 18 – od teh je zaradi napredovanja maligne bolezni en pacient preventivne preglede vsaj začasno opustil, vsi preostali pa z njimi nadaljujejo (17/21; 70,8 %).

## ZAKLJUČEK

LFS je redek sindrom dedne nagnjenosti k razvoju raka, ki se lahko pri pacientih od primera do primera različno izrazi. Zaradi tako raznolike klinične slike je še vedno velik izziv postaviti merila za testiranje, ki bi zaznala čim več posameznikov z LFS, ne da bi ob tem po nepotrebnem testirali posameznike, ki LFS nimajo, in poročali o najdbah, ki jih danes še ne znamo razložiti. Postavitev diagnoze LFS s sabo prinese obsežno in kompleksno spremljanje, ki ga je treba prilagajati zmožnostim in potrebam bolnika.

## LITERATURA

1. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Schwartz Levine A, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome. V: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, uredniki. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citirano 2. december 2025]. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>.
2. Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* oktober 1969;71(4):747–52. doi:10.7326/0003-4819-71-4-747.
3. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 30. november 1990;250(4985):1233–8. doi:10.1126/science.1978757.
4. Amadou A, Achatz MIW, Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol.* januar 2018;30(1):23–9. doi:10.1097/CCO.0000000000000423.
5. Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN, Nichols KE, Schiffman JD, Evans DG, et al. Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline TP53 Variant Data Set: An International Agency for Research on Cancer TP53 Database Analysis. *JAMA Oncol.* 1. december 2021;7(12):1800–5. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4398.
6. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG, European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet EJHG.* oktober 2020;28(10):1379–86. doi:10.1038/s41431-020-0638-4.
7. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichy F, Abel A, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer.* junij 2000;82(12):1932–7. doi:10.1054/bjoc.2000.1167.
8. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. marec 2009;27(8):1250–6. doi:10.1200/JCO.2008.16.6959.
9. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 1. december 2016;122(23):3673–81. doi:10.1002/cncr.30248.
10. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. julij 2015;33(21):2345–52. doi:10.1200/JCO.2014.59.5728.
11. Custódio G, Komechen H, Figueiredo FRO, Fachin ND, Pianovski MAD, Figueiredo BC. Molecular epidemiology of adrenocortical tumors in southern Brazil. *Mol Cell Endocrinol.* 31. marec 2012;351(1):44–51. doi:10.1016/j.mce.2011.10.019.
12. Achatz MI, Zambetti GP. The Inherited p53 Mutation in the Brazilian Population. *Cold Spring Harb Perspect Med.* december 2016;6(12):a026195. doi:10.1101/cshperspect.a026195.
13. Masciari S, Dillon DA, Rath M, Robson M, Weitzel JN, Balmana J, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat.* junij 2012;133(3):1125–30. doi:10.1007/s10549-012-1993-9.
14. Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* junij 2018;19(6):785–98. doi:10.1016/S1470-2045(18)30242-0.
15. Mirabello L, Zhu B, Koster R, Karlins E, Dean M, Yeager M, et al. Frequency of Pathogenic Germline Variants in Cancer-Susceptibility Genes in Patients With Osteosarcoma. *JAMA Oncol.* 1. maj 2020;6(5):724–34. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0197.
16. McBride OW, Merry D, Givol D. The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm (17p13). *Proc Natl Acad Sci U S A.* januar 1986;83(1):130–4. doi:10.1073/pnas.83.1.130.
17. Pluquet O, Hainaut P. Genotoxic and non-genotoxic pathways of p53 induction. *Cancer Lett.* 10. december 2001;174(1):1–15. doi:10.1016/s0304-3835(01)00698-x.
18. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature.* 16. november 2000;408(6810):307–10. doi:10.1038/35042675.
19. Gannon JV, Greaves R, Iggo R, Lane DP. Activating mutations in p53 produce a common conformational effect. A monoclonal antibody specific for the mutant form. *EMBO J.* maj 1990;9(5):1595–602. doi:10.1002/j.1460-2075.1990.tb08279.x.
20. Lane DP, Benichou S. p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev.* januar 1990;4(1):1–8. doi:10.1101/gad.4.1.1.
21. Kamihara J, Rana HQ, Garber JE. Germline TP53 mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* junij 2014;35(6):654–62. doi:10.1002/humu.22559.
22. de Andrade KC, Strande NT, Kim J, Haley JS, Hatton JN, Frone MN, et al. Genome-first approach of the prevalence and cancer phenotypes of pathogenic or likely pathogenic germline TP53 variants. *HGG Adv.* 11. januar 2024;5(1):100242. doi:10.1016/j.xhgg.2023.100242.
23. Laloo F, Varley J, Ellis D, Moran A, O'Dair L, Pharoah P, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *Lancet Lond Engl.* 29. marec 2003;361(9363):1101–2. doi:10.1016/S0140-6736(03)12856-5.
24. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, Kingham KE, McPherson L, Whittemore AS, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. julij 2014;32(19):2001–9. doi:10.1200/JCO.2013.53.6607.
25. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature.* 26. februar 2015;518(7540):552–5. doi:10.1038/nature13968.
26. Mester JL, Jackson SA, Postula K, Stettner A, Solomon S, Bissonnette J, et al. Apparently Heterozygous TP53 Pathogenic Variants May Be Blood Limited in Patients Undergoing Hereditary Cancer Panel Testing. *J Mol Diagn JMD.* marec 2020;22(3):396–404. doi:10.1016/j.jmoldx.2019.12.003.

27. Behjati S, Maschietto M, Williams RD, Side L, Hubank M, West R, et al. A pathogenic mosaic TP53 mutation in two germ layers detected by next generation sequencing. *PloS One*. 2014;9(5):e96531. doi:10.1371/journal.pone.0096531.
28. Rofes P, Castillo-Manzano C, Menéndez M, Teulé Á, Iglesias S, Munté E, et al. TP53 germline testing and hereditary cancer: how somatic events and clinical criteria affect variant detection rate. *Genome Med*. 14. januar 2025;17(1):3. doi:10.1186/s13073-025-01429-5.
29. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, Bandlamudi C, Srinivasan P, Vivek M, et al. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. avgust 2019;30(8):1221–31. doi:10.1093/annonc/mdz136.
30. Srivastava S, Zou ZQ, Pirolo K, Blattner W, Chang EH. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature*. 20. december 1990;348(6303):747–9. doi:10.1038/348747a0.
31. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugières L, Pagés S, Feunteun J, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet*. januar 2001;38(1):43–7. doi:10.1136/jmg.38.1.43.
32. Bougeard G, Sesboüé R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet*. avgust 2008;45(8):535–8. doi:10.1136/jmg.2008.057570
33. Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv*. 1995;25:101–24.
34. Fortunato C, Mester J, Pesaran T, Weitzel JN, Dolinsky J, Yussuf A, et al. Suggested application of HER2+ breast tumor phenotype for germline TP53 variant classification within ACMG/AMP guidelines. *Hum Mutat*. september 2020;41(9):1555–62. doi:10.1002/humu.24060.
35. Lalloo F, Varley J, Moran A, Ellis D, O'dair L, Pharoah P, et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. maj 2006;42(8):1143–50. doi:10.1016/j.ejca.2005.11.032.
36. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. marec 2013;45(3):242–52. doi:10.1038/ng.2532.
37. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, Pfaff E, Shih DJH, Martin DC, et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. avgust 2013;31(23):2927–35. doi:10.1200/JCO.2012.48.5052.
38. MacFarland SP, Zelle K, Surrey LF, Gallo D, Luo M, Raman P, et al. Pediatric Somatic Tumor Sequencing Identifies Underlying Cancer Predisposition. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:PO.19.00062. doi:10.1200/po.19.00062.
39. Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol*. februar 2017;176(4):539–52. doi:10.1111/bjh.14461.
40. Rana HQ, Clifford J, Hoang L, LaDuca H, Black MH, Li S, et al. Genotype-phenotype associations among panel-based TP53+ subjects. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. november 2019;21(11):2478–84. doi:10.1038/s41436-019-0541-y.
41. de Andrade KC, Khincha PP, Hatton JN, Frone MN, Wegman-Ostrosky T, Mai PL, et al. Cancer incidence, patterns, and genotype-phenotype associations in individuals with pathogenic or likely pathogenic germline TP53 variants: an observational cohort study. *Lancet Oncol*. december 2021;22(12):1787–98. doi:10.1016/S1470-2045(21)00580-5.
42. Penkert J, Strüwe FJ, Dutzmann CM, Doergeloh BB, Montellier E, Freycon C, et al. Genotype-phenotype associations within the Li-Fraumeni spectrum: a report from the German Registry. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 16. avgust 2022;15(1):107. doi:10.1186/s13045-022-01332-1.
43. Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. julij 2013;31(20):2619–26. doi:10.1200/JCO.2012.46.3711.
44. The European Reference Network GENTURIS, Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet*. oktober 2020;28(10):1379–86. doi:10.1038/s41431-020-0638-4.
45. Daly MB, Pal T, AlHilli Z, Arun B, Cheng HH, Churpek J, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. *NCCN Guid Version 22026*. 10. oktober 2025;2025:173.
46. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. september 2016;17(9):1295–305. doi:10.1016/S1470-2045(16)30249-2.
47. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MLC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1. junij 2017;23(11):e38–45. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0408.
48. Mirzayans R, Andrais B, Scott A, Wang YW, Murray D. Ionizing Radiation-Induced Responses in Human Cells with Differing TP53 Status. *Int J Mol Sci*. 13. november 2013;14(11):22409–35. doi:10.3390/ijms141122409.
49. Hendrickson PG, Luo Y, Kohlmann W, Schiffman J, Maese L, Bishop AJ, et al. Radiation therapy and secondary malignancy in Li-Fraumeni syndrome: A hereditary cancer registry study. *Cancer Med*. 15. september 2020;9(21):7954–63. doi:10.1002/cam4.3427.
50. Wong D, Luo P, Oldfield LE, Gong H, Brunga L, Rabinowicz R, et al. Early Cancer Detection in Li-Fraumeni Syndrome with Cell-Free DNA. *Cancer Discov*. 12. januar 2024;14(1):104–19. doi:10.1158/2159-8290.CD-23-0456.
51. Vial G, Detaille D, Guigas B. Role of Mitochondria in the Mechanism(s) of Action of Metformin. *Front Endocrinol*. 2019;10:294. doi:10.3389/fendo.2019.00294.
52. Walcott FL, Wang PY, Bryla CM, Huffstutler RD, Singh N, Pollak MN, et al. Pilot Study Assessing Tolerability and Metabolic Effects of Metformin in Patients With Li-Fraumeni Syndrome. *JNCI Cancer Spectr*. december 2020;4(6):pkaa063. doi:10.1093/jncics/pkaa063.

© 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/>



# Akupunktura v onkologiji: štirideset let klinične prakse in integracije na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Acupuncture in Oncology: forty years of clinical practice and integration at the Institute of Oncology Ljubljana

Potočnik Iztok<sup>1</sup>, Orlič Karbić Vlasta<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Klinički bolniški center Rijeka (KBC Rijeka), Krešimirova 42, 51000 Reka, Republika Hrvaška

Korespondenca: doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med., specialist anesteziologije in reanimatologije

E-mail: ipotocnik@onko-i.si

Poslano / Received: 11.5.2026

Sprejeto / Accepted: 26.5.2026

doi: 10.25670/oi2026-007on

## IZVLEČEK

Preživetje slovenskih bolnikov z rakom se v zadnjih desetletjih vztrajno izboljšuje, kar odraža napredek slovenske onkologije in nacionalnega zdravstvenega sistema. Državni program obvladovanja raka zagotavlja integriran okvir dejavnosti na področju preventivne, diagnostike, zdravljenja, rehabilitacije in paliativne oskrbe.

Z vidika zmanjševanja bremena raka, izboljšanja kakovosti življenja bolnikov in zagotavljanja ekonomske vzdržnosti sta ključna dosledno izvajanje na dokazih temelječih preventivnih programov ter pravočasno, strokovno utemeljeno zdravljenje.

Razvoj medicinske znanosti je v zadnjih dveh desetletjih prinesel pomembna nova spoznanja, med katerimi ima vse vidnejšo vlogo integracija komplementarnih, na dokazih temelječih metod. Med njimi ima tradicionalna kitajska medicina (TKM), zlasti akupunktura, pomembno mesto kot podporna metoda v onkološki obravnavi.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) se akupunktura izvaja že 40 let, predvsem za lajšanje neželenih učinkov onkološkega zdravljenja in kot del multimodalnega obvladovanja bolečine. V zadnjih letih pridobiva pomen tudi v okviru strukturirane onkološke rehabilitacije (OREH).

**Ključne besede:** integrativna onkologija, akupunktura, kakovost življenja, onkološka rehabilitacija, podporno zdravljenje

## ABSTRACT

Survival rates among Slovenian cancer patients have steadily improved over recent decades, reflecting significant advances in Slovenian oncology and the national healthcare system. The National Cancer Control Programme provides an integrated framework encompassing primary and secondary prevention, diagnostics, treatment, rehabilitation, and palliative care.

To reduce the overall cancer burden, improve patients' quality of life, and ensure economic sustainability, the consistent implementation of evidence-based preventive programmes and the provision of timely, professionally grounded treatment are essential.

Over the past two decades, advances in medical science have introduced important new insights, including the integration of complementary, evidence-based methods, which have gained increasing recognition. In this context, Traditional Chinese Medicine (TCM), particularly acupuncture, has assumed a meaningful role as a supportive modality in oncology.

At the Institute of Oncology Ljubljana (OIL), acupuncture has been practiced for over 40 years, primarily to alleviate treatment-related side effects and as part of multimodal pain management. In recent years, its role has further expanded within the framework of structured oncological rehabilitation (OREH).

**Keywords:** integrative oncology, acupuncture, quality of life, oncological rehabilitation, supportive care

## UVOD

Onkološki inštitut Ljubljana, ustanovljen leta 1938, je eden najstarejših specializiranih onkoloških centrov v Evropi in osrednja ustanova za obravnavo raka v Sloveniji. Razvil se je v celovito ustanovo, ki združuje preventivo, diagnostiko, zdravljenje, rehabilitacijo in paliativno medicino (1).

Obvladovanje bolečine in integrativni pristopi so del klinične prakse OIL že desetletja. Akupunktura je bila formalno uvedena leta 1990 v okviru Oddelka za anesteziologijo in terapijo bolečine. Izvaja se kot podporna metoda, vedno v okviru konvencionalnega onkološkega zdravljenja in pod nadzorom zdravnikov z dodatnim usposabljanjem. Namenjena je predvsem lažšanju bolečine, vazomotornih simptomov ter drugih s terapijo povzročenih težav pri onkoloških bolnikih (1).

V okviru projekta OREH je bila uvedena individualizirana, celostna rehabilitacija, ki omogoča zgodnje prepoznavanje in obravnavo somatskih ter psihičnih posledic zdravljenja ter prispeva k izboljšanju kakovosti življenja in zmanjšanju dolgotrajne bolniške odsotnosti (2).

Prispevek je narativni pregled literature z vključitvijo izkušenj iz klinične prakse na OIL.

## RAZLIKE MED ZAHODNIM IN VZHODNIM PRISTOPOM K ZDRAVLJENJU

Zahodna medicina temelji na analitičnem pristopu, ki bolezen razume skozi anatomske, biokemijske in patofiziološke mehanizme. Omogoča natančno diagnostiko in ciljno zdravljenje, vendar se pri kompleksnih, multifaktorskih simptomih pogosto sooča z omejitvami, zlasti pri kroničnih stanjih in dolgotrajni farmakoterapiji (3).

Tradicionalna kitajska medicina uporablja holistični pristop, pri katerem bolnika obravnava kot funkcionalno celoto. Terapija se individualno prilagaja glede na trenutno klinično sliko, simptomi pa so obravnavani v širšem kontekstu telesnega in psihičnega ravnovesja (3).

Pomembno je poudariti, da TKM v sodobni klinični praksi **ne nadomešča** konvencionalnega onkološkega zdravljenja, temveč ga dopolnjuje. Integracija obeh pristopov omogoča boljše obravnavo simptomov, izboljšuje kakovost življenja in lahko poveča sodelovanje bolnikov pri zdravljenju (3).

Akupunktura kot ena ključnih metod TKM je priznana s strani Svetovne zdravstvene organizacije in Zdravniške zbornice Slovenije.

## RAK IN AKUPUNKTURA

Rak ostaja eden vodilnih vzrokov obolevnosti in umrljivosti v razvitih državah. Približno 40 % ljudi bo v življenju zbolelo za neko obliko raka (4–6). V Sloveniji letno odkrijemo približno 16.000 novih primerov, petletno neto preživetje znaša 58 % pri moških in 62 % pri ženskah (7, 8).

Večina onkoloških bolnikov se sooča z izrazitimi simptomi, povezanimi z boleznijo ali njenim zdravljenjem. Slabost, bruhanje, bolečina, utrujenost, nespečnost, anksioznost in depresija pomembno zmanjšujejo kakovost življenja ter lahko vplivajo na potek zdravljenja in izide.

Akupunktura je v številnih kliničnih raziskavah prepoznana kot učinkovita podporna metoda za obvladovanje teh simptomov. Deluje preko modulacije nevrotransmitterskih sistemov, endogenih opioidov, avtonomnega živčevja ter možganskih centrov, povezanih z zaznavanjem bolečine in čustvenim odzivom (3, 8).

Integrativna onkologija združuje standardno onkološko zdravljenje s preverjenimi komplementarnimi metodami z namenom celostne, na bolnika osredotočene obravnave (9).

## INDIKACIJE ZA AKUPUNKTURO

V onkologiji se akupunktura najpogosteje uporablja pri:

- vazomotornih simptomih (vročinski oblivi),
- kronični in nevropatski bolečini,
- bolečini, ki ni ustrezno obvladana s standardno terapijo,
- motnjah spanja, anksioznosti in utrujenosti.

Redko se uporablja kot samostojna terapija; praviloma je del multimodalnega pristopa, zlasti pri bolnikih po zaključenem aktivnem onkološkem zdravljenju ali v remisiji (3, 8).

## KONTRAINDIKACIJE IN VARNOST

Absolutne kontraindikacije so odsotnost soglasja, huda fobija pred iglami in izrazite koagulopatije. Relativne kontraindikacije so nevtropenija, stanje po splenektomiji ter določene srčne bolezni (3).

Pri onkoloških bolnikih se je treba izogibati področjem tumorja, limfedema, kirurških rekonstrukcij in nestabilne hrbtenice. Akupunkturo je treba izvajati izključno v ustreznem kliničnem okolju, saj so možni redki, a nepredvidljivi vazovagalni ali avtonomni odzivi (3).

## AKUPUNKTURA PRI RAKU DOJKE

Akupunktura je pri raku dojke ena najbolje raziskanih integrativnih metod. Sistematični pregledi in metaanalize so pokazali izboljšanje kakovosti življenja, zmanjšanje bolečine, utrujenosti in vazomotornih simptomov ter izboljšanje razpoloženja (14–16).

Pilotna študija OREH (2019–2023), ki je zajela več kot 600 bolnic z rakom dojke, je pokazala, da strukturirana, individualizirana rehabilitacija pomembno izboljša kakovost življenja, zmanjša psihološki stres in skrajša bolniško odsotnost. Med ugotovljenimi omejitvami so bile izpostavljene dolge čakalne dobe za akupunkturo in pomanjkanje ustreznega kadra (21, 22).

## ZAKLJUČEK

Tradicionalna kitajska medicina, zlasti akupunktura, ima jasno opredeljeno in z dokazi podprto vlogo v podporni onkološki obravnavi. Njena uporaba lahko pomembno prispeva k obvladovanju simptomov, izboljšanju kakovosti življenja ter celostni rehabilitaciji bolnikov z rakom.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana se uspešno uveljavlja integrativni model, ki povezuje zahodne in komplementarne pristope. Nadaljnji razvoj zahteva dodatne kadrovske in organizacijske vire ter vključitev primarne zdravstvene ravni, kar bi razbremenilo terciarne ustanove in izboljšalo kontinuiteto oskrbe.

Akupunktura ne nadomešča onkološkega zdravljenja, temveč ga dopolnjuje. Njena smiselna, nadzorovana in strokovno utemeljena uporaba predstavlja pomemben korak k sodobni, bolniku prijazni onkologiji.

## LITERATURA

1. Zupanič Slavec Z. Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem. Knjiga III: Infektologija, nevrologija, onkologija, dermatovenerologija, zobozdravstvo, strokovnozdravstvene vede, predklinika, zdravstveno šolstvo. Celje: Celjska Mohorjeva družba; 2022.
2. Onkološki inštitut Ljubljana. Celostna rehabilitacija onkoloških bolnikov (projekt OREH) [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2023 [citirano 9. okt. 2025]. Dostopno na: [https://rakdojk.si/diagnoza\\_in\\_zdravljenje/aktivnosti/celostna-rehabilitacija-onkoloških-bolnikov/](https://rakdojk.si/diagnoza_in_zdravljenje/aktivnosti/celostna-rehabilitacija-onkoloških-bolnikov/)
3. Béres A, Kovács R, Li J, Chen Y, Zhao L. Revisiting the relationship between traditional East Asian and Western medicine: building an evidence-base for TCM and integrative East–West medicine. *Integr Med Res.* 2024;13(2):100057. doi:10.1016/j.imr.2024.100057.
4. Filshie J, Hester J. Guidelines for providing acupuncture treatment for cancer patients. *Acupunct Med.* 2006;24(4):172–82. doi:10.1136/aim.24.4.172.
5. Dattani S, Ritchie H, Roser M, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Causes of death [Internet]. Our World in Data; 2023 [citirano 17. sep 2023]. Dostopno na: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492.
7. Radovanović D. Anesthetic challenges in cancer patients. In: 9th Annual Spring Scientific Symposium in Anesthesiology and Intensive Care. Niš: Galaksijanic; 2019. p. 131–33.
8. Onkološki inštitut Ljubljana. Rak v Sloveniji 2019. Register raka Republike Slovenije [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2023 [citirano 18. sept. 2023]. Dostopno na: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/Letno\\_porocilo\\_2019.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/Letno_porocilo_2019.pdf)
9. Zia FZ, Olaku O, Bao T, Berger A, Deng G, Fan AY, et al. Acupuncture for symptom management in oncology: state of the science. *JNCI Monogr.* 2017;2017(52):68–73. doi:10.1093/jncimonographs/lgx005.
10. Dobos GJ, Kirschbaum B, Choi KE. The Western model of integrative oncology—the contribution of Chinese medicine. *Chin J Integr Med.* 2012;18(9):643–651. doi:10.1007/s11655-012-1200-1.
11. Lu CL, Li X, Zhou HM, et al. Traditional Chinese Medicine in cancer care: overview of 5834 randomized controlled trials. *Integr Cancer Ther.* 2021;20:15347354211031650. doi:10.1177/15347354211031650.
12. Garcia MK, McQuade J, Haddad R, et al. Systematic review of acupuncture in cancer care. *Cancer.* 2013;119(6):1134–1142. doi:10.1002/cncr.27881.
13. Birch S, Lee MS, Alraek T, Kim TH. Evidence and safety of acupuncture for cancer-related symptoms. *Integr Med Res.* 2019;8(3):160–166. doi:10.1016/j.imr.2019.05.002.
14. Zhang Y, Sun Y, Li D, et al. Acupuncture for breast cancer: patient-reported outcomes. *Front Oncol.* 2021;11:646315. doi:10.3389/fonc.2021.646315.
15. Li T, Zhang Y, Cheng Q, et al. Acupuncture versus nonhormonal drugs for menopausal hot flashes. *Menopause.* 2021;28(5):564–572. doi:10.1097/GME.0000000000001767.
16. Zhang X, Wang X, Zhang B, et al. Acupuncture for breast cancer–related lymphoedema. *Acupunct Med.* 2019;37(1):16–24. doi:10.1136/acupmed-2018-011668.
17. Lao L. Acupuncture techniques and devices. In: Mao JJ, editor. *Integrative Oncology*. Oxford: Oxford University Press; 2019. p. 157–168.
18. UCLA Health. The benefits of acupuncture for cancer patients and survivors [Internet]. 2021 [citirano 9. okt 2025]. Dostopno na: <https://www.uclahealth.org/news/the-benefits-of-acupuncture-for-cancer-patients-and-survivors>
19. Napadow V, Ahn A, Longhurst J, et al. The neurobiological basis of acupuncture effects in cancer symptom management. *Cancer.* 2020;126(15):3342–3352. doi:10.1002/cncr.32945.
20. Greenlee H, Balneaves LG, Carlson LE, et al. Clinical practice guidelines on the use of integrative therapies in breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):194–232. doi:10.3322/caac.21397.
21. Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture on aromatase inhibitor–related joint pain. *JAMA.* 2018;320(2):167–176. doi:10.1001/jama.2018.8907.
22. Onkološki inštitut Ljubljana. Zaključno poročilo OREH 2023 [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2023 [citirano 9. okt. 2025]. Dostopno na: <https://www.onko-i.si>

© 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/>

# ODOBREN V PRVI LINIJI ZDRAVLJENJA mPaCa

## ONIVYDE®

pegylated liposomal

## V REŽIMU NALIRIFOX

## UTIRA NOVO POT

## NA PODLAGI TRDNIH DOKAZOV

Z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal v režimu NALIRIFOX lahko bolnikom z mPaCa ponudite učinkovito zdravljenje z obvladljivim varnostnim profilom in omogočite, da se njihova kakovost življenja ohrani.<sup>1,2</sup>

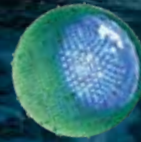
Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je indicirano:

- v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom (5-FU) in levkovorinom (LV) za prvo izbiro zdravljenja metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri odraslih bolnikih,
- v kombinaciji s 5-FU in LV za zdravljenje metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen po zdravljenju na osnovi gemcitabina napredovala.

Zdravilo ni bilo preizkušano pri otrocih, mlajših od 18 let, in je indicirano le za odrasle.<sup>1</sup>



onivyde®  
pegylated liposomal irinotecan



**SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml SESTAVA:** Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat za disperzijo za infundiranje: ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 43 mg brezvodnega irinotekana (v obliki irinotekanijeve soli saharoznega oksalsulfata v pegilirani liposomski formulaciji).

**TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo Onivyde pegylated liposomal je v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom (5-FU) in levkovorinom (LV) indicirano za prvo izbiro zdravljenja metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri odraslih bolnikih in v kombinaciji s 5-FU in LV za zdravljenje metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen po zdravljenju na osnovi gemcitabina napredovala. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Onivyde pegylated liposomal smejo bolnikom predpisati in dajati samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje pri uporabi zdravil za zdravljenje raka. Zdravilo Onivyde pegylated liposomal ni enakovredno drugim neliposomskim formulacijam irinotekana, zato jih ne smemo zamenjavati. Zdravilo Onivyde pegylated liposomal se ne daje kot samostojno zdravilo. Z zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje ali bolnik zdravilne zdravljenje ne preneša več. Priporočeni odmerek zdravila Onivyde pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, LV in 5-FU je 50 mg/m<sup>2</sup> v obliki 90-minutne intravenske infuzije, ki ji sledi 120-minutna intravenska infuzija oksaliplatina v odmerku 60 mg/m<sup>2</sup>, nato 30-minutna intravenska infuzija LV v odmerku 400 mg/m<sup>2</sup> in zatem 46-urna intravenska infuzija 5-FU v odmerku 2400 mg/m<sup>2</sup>, vsaka 2 tedna. Priporočeni začetni odmerek zdravila Onivyde pegylated liposomal pri bolnikih z znano homozigotnostjo za alel UGT1A1\*28 je nespremenjen. Priporočeni odmerek in režim odmerjanja zdravila Onivyde pegylated liposomal v kombinaciji s 5-FU in LV je 70 mg/m<sup>2</sup> intravensko 90 minut, čemur sledi LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravensko 30 minut in nato 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> intravensko 46 ur, vsaka 2 tedna. Pri bolnikih z znano homozigotnostjo za alel UGT1A1\*28 je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku zdravila Onivyde pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup>. Prilaganje odmerka se priporoča za obvladovanje toksičnosti, povezane z zdravilom Onivyde pegylated liposomal. **KONTRAINDIKACIJE:** Anamneza hude preobčutljivosti na irinotekan ali kateri koli pomozno snov. **OPAZORILA:** **Mielosupresivna/nevropenija:** Med zdravljenjem z zdravilom Onivyde pegylated liposomal se priporoča nadziranje celotne krvne slike. Bolniki se morajo zavedati tveganja za nevropenijo in pomena povišane telesne temperature. Febrilno nevropenijo je treba nujno zdraviti v bolnišnici s širokospektralnimi intravenskimi antibiotiki. Pri bolnikih, ki doživijo hudo hematološke neželene učinke, se priporoča zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja. Bolnikov s hudo odpovedjo kostnega mozga ne smemo zdraviti z zdravilom Onivyde pegylated liposomal. Anamneza predhodnega obsevanja trebuha poveča tveganje za hudo nevropenijo in febrilno nevropenijo po zdravljenju z zdravilom Onivyde pegylated liposomal. Pri bolnikih, ki hkrati prejemajo zdravilo Onivyde pegylated liposomal in so obsevani, je potrebna previdnost. Bolniki s pomanjkljivo glukuronidacijo bilirubina, kot so bolniki z Gilbertovim sindromom, imajo med zdravljenjem z zdravilom Onivyde pegylated liposomal lahko večje tveganje za mielosupresivno. **Imunosupresivni učinki in cepiva:** Dajanje živih ali atenuiranih cepiv bolnikom z oslabilim imunskim sistemom lahko povzroči resne ali smrtne okužbe. **Interakcije z močnimi induktori encima CYP3A4, močnimi zaviralci encima CYP3A4 in močnimi zaviralci encima UGT1A1:** Zdravilo Onivyde pegylated liposomal ne smemo dajati skupaj z močnimi induktori encima CYP3A4, močnimi zaviralci encima CYP3A4 ali z močnimi zaviralci encima UGT1A1, razen če ni drugih terapevtskih možnosti. Zdravljenje z močnimi zaviralci encima CYP3A4 moramo prekiniti vsaj 1 teden pred začetkom zdravljenja z zdravilom Onivyde pegylated liposomal. **Driska:** Zdravilo Onivyde pegylated liposomal lahko povzroči hudo in smrtno nevarno drisko. Zdravilo Onivyde pegylated liposomal se ne sme dajati bolnikom s črevesno obstrukcijo in kronično vnetno črevesno boleznijo. Pri bolnikih, ki doživijo zgodnji pojav driske (v ≤ 24 urah po začetku zdravljenja z zdravilom Onivyde pegylated liposomal) ali holinergične simptome, je treba razmisliti o terapevtskem in profilaktičnem zdravljenju z atropinom, razen če je kontraindicirano. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za zapoznelo drisko (> 24 ur), ki je izbravajoča in v redkih primerih tudi življenjsko nevarna. Loperamid je treba upoštevati ob prvem pojavu neoblikovane ali mehkega blata ali takoj, ko odvajanje blata postane pogostejše kot običajno. Loperamid je treba dajati, dokler bolnik ni brez driske vsaj 12 ur. Da bi se izognili hudi driski, opustite vse izdelke, ki vsebujejo laktozo, ohranjajte hidracijo in uživajte dieto z nizko vsebnostjo maščob. Če driska traja tudi, ko bolnik prejema loperamid več kot 24 ur, je treba razmisliti o dodatni peroralni antibiotični podpori. Loperamid zaradi tveganja za paralični ileus ne smemo uporabljati več kot 48 ur zaporedoma. Nivo cikla zdravljenja se ne sme pričeti, dokler se driska ne umiri do ≤ 1. stopnje (2-3 odvajanja/dan več kot pred zdravljenjem). **Holinergične reakcije:** Zgodnje drisko lahko spremljajo rinitis, povečano slinjenje, zardevanje, diaforeza, bradikardija, mioza in hiperperistalтика. Pri bolnikih s holinergičnimi simptomi moramo uporabiti atropin. **Preobčutljivostne reakcije, vključno z akutnimi inzulinskimi reakcijami:** V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom Onivyde pegylated liposomal prekiniti. **Predhodna Whiplpova operacija:** Večje tveganje za resne okužbe. Bolnike je treba spremljati glede znakov okužbe. **Žilne bolezni:** Zdravilo Onivyde pegylated liposomal je bilo povezano s tromemboličnimi dogodki, kot so pljučna embolija, venska tromboza in arterijska tromembolija. Treba je pridobiti podrobno zdravstveno anamnezo, da bi prepoznali bolnike z več dejavniki tveganja poleg osnovne neoplazme. Bolnike je treba obvestiti o znaki in simptomih tromembolije in jim svetovati, da se v primeru katerega od teh znakov ali simptomov takoj obrnejo na svojega zdravnika ali medicinsko sestro. **Pljučna toksičnost:** Pri bolnikih, ki so prejeli neliposomski irinotekan, so se pojavili dogodki, podobni intersticijski pljučni bolezni (IPB), ki so vodili do smrtnih primerov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja (obstoječo pljučno bolezen, uporabo pnevmotoksičnih zdravil, kolonije stimulirajočih dejavnikov ali predhodno zdravljenje z obsevanjem) je treba pred zdravljenjem z zdravilom Onivyde pegylated liposomal in po njem skrbno nadzirati respiratorne simptome. Dokler ni opravljena diagnostična ocena, je treba ob pojavu nove ali napredovale dispnje, kašlja in povišane telesne temperature zdravljenje z zdravilom Onivyde pegylated liposomal začasno prekiniti. Pri bolnikih s potrjeno diagnozo IPB moramo zdravljenje z zdravilom Onivyde pegylated liposomal dokončno prekiniti. **Jetrna okvara:** Bolniki s hiperbilirubinemijo so imeli povišane koncentracije skupnega SN-38, zato je tveganje za nevropenijo povečano. Pri bolnikih z vrednostjo skupnega bilirubina 1,1-2,0 mg/dl je treba redno nadzirati celotno krvno sliko. Previdnost je potrebna pri bolnikih z jetrno okvaro (bilirubin > 2-krat zgornja meja normalnih vrednosti [ULN]; aminotransferaze > 5-kratno ULN). Previdnost je potrebna, če zdravilo Onivyde pegylated liposomal dajemo v kombinaciji z drugimi hepatotoksičnimi zdravili. **Bolniki s precejšnjo telesno maso (indeks telesne mase ≤ 18,5 kg/m<sup>2</sup>):** Potrebna je previdnost. **Pomožne snovi:** Zdravilo vsebuje 33,1 mg natrija na vialo, kar je enako 1,65 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. En mililiter zdravila Onivyde pegylated liposomal vsebuje 0,144 mmol (3,31 mg) natrija. **INTERAKCIJE:**

**Previdnostni ukrepi:** Sočasno dajanje z induktori encima CYP3A4 (npr. antikonvulzivi, rifampicin, rifabutin in šentjanževka) lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost zdravilu Onivyde pegylated liposomal. Sočasno dajanje z zaviralci encima CYP3A4 (npr. grenivkinim sokom, klaritromicinom, indinavirjem, itraconazolom, lopinavirjem, nefazodonom, nefinavirjem, ritonavirjem, sekvivirjem, telaprevirjem, vorikonazolom) ali encima UGT1A1 (npr. atazanavirja, gemfibrozila, indinavirja, regafeniba) lahko poveča sistemsko izpostavljenost zdravilu Onivyde pegylated liposomal. Sočasna uporaba z zdravili z delovanjem na novotvorbe (flucitazon) lahko poslabša neželene učinke zdravila Onivyde pegylated liposomal. **PLDONOST:** Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Onivyde pegylated liposomal premlistite o svetovanju bolnikom glede zraščanja spolnih celic. **NOSEČNOST:** Uporaba ni priporočljiva. **DOJENJE:** Zdravilo je kontraindicirano. **KONTRACEPCIJA:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 7 mesecev po zdravljenju z zdravilom Onivyde pegylated liposomal uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški morajo med zdravljenjem z zdravilom Onivyde pegylated liposomal in 4 mesece po zdravljenju uporabljati kondome. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV:** Bolniki morajo biti med zdravljenjem pri vožnji in upravljanju strojev previdni. **NEŽELNE UČINKI:** Zdravilo Onivyde pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom: **Zelo pogosti:** anemija, nevropenija, trombocitopenija, hipokalcemija, zmanjšani apetit, periferna nevropatija, disgeuzija, parezestazija, driska, navzea, bruhanje, bolečina/nelagodje v trebuhu, stomatitis, alopecija, astenija, vnetje sluznic, zmanjšana telesna masa. **Pogosti:** sepsa, infekcija urinarnega trakta, okužba s kandido, nazofarinitis, febrilna nevropenija, levkopenija, limfopenija, dehidracija, hiponatriemija, hipofosfatemija, hipomagnezija, hipoaalbuminija, hipokalcemija, tremor, nevrotoksičnost, disestezijska, gastroezofagealna refleksna bolezen, hemoroidi, distagija, hiperbilirubinemija, suha koža, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, izpuščaji, hiperpigmentacija kože, mišična šibkost, mialgija, mišični krči, akutna poškodba ledvic, piroksija, edem, mrzlica, zvišana raven transaminaz (ALT in AST), zvišana raven alkalne fosfataze v krvi, zvišana raven gama-glutamil transferaze, zvišana raven kreatinina v krvi, z infuzijo povezana reakcija. **Občasni:** divertikulitis, pljučnica, analni absces, febrilna okužba, gastroenteritis, okužba sluznice, oralna glivična okužba, okužba s Clostridium difficile, konjunktivitis, furunkel, herpes simplex, laringitis, parodontitis, pustulozni izpuščaji, sinusitis, okužba zob, vulvovaginalna glivična okužba, peritumoralni edem, pancitopenija, hemolitična anemija, elektrolitsko neravnovesje, hiperkalcemija, celična smrt, hipokloremija, protin, hiperkalcemija, hiperkaliemija, pomanjkanje železa, podhranjenost, nespečnost, zmedenost, depresija, nevroza, napadi, možganska krvavitev, možganska ishemija, ishemična možganska kap, anozmija, agnezijska, motnje ravnotežja, hipersomnia, hipestezijska, motnje v duševnem razvoju, letargija, motnje spomina, presinkopa, sinkopa, prehodni ishemični napad, draženje oči, zmanjšana ostrina vida, vrtoglavica, angina pectoris, akutni miokardni infarkt, palpitacije, hipertenzija, periferna hladnost, hematom, flebitis, otrufarinalna bolečina, kašelj, hiperoksija, vnetje nosu, atelektaza, distonija, pnevmotim, gastrointestinalna toksičnost, obstrukcija dvanajstnika, analna inkontinenca, afta, oralna disestezijska, bolečina v ustni votlini, motnje jezika, analna razpoka, angularni hilitis, dishezijska, oralna parezestazija, zobni karies, erukacija, želodčne motnje, gastritis, motnje dlesni, boleča dlesni, hematohexija, hiperestezijska zob, paralični ileus, otokanje ustnic, razjede v ustih, spazem požiralnika, parodontalna bolezen, rektalna krvavitev, holangitis, toksični hepatitis, holestaza, hepatična ciroza, pruritus, hiperhidroza, bulozni dermatitis, generalizirani ekfoliativni dermatitis, eritem, toksičnost za nohte, papule, luskvica, občutljiva koža, lusčenje kože, kožna lezija, teleangiectazija, urtikarija, artralgijska, bolečina v hrbtu, bolečina v kosteh, bolečina v okončinah, poliartritis, okvara ledvic, odpoved ledvic, disurija, proteinurija, vulvovaginalna suhost, slabo počutje, sproščeno poslabšanje telesnega zdravja, vnetje, sindrom večorganske disfunkcije, gripi podobna bolezen, nesrčna bolečina v prsnem košu, asklarna bolečina, bolečina v prsnem košu, hipertermija, bolečina, otekel obraz, temperatura intoleranca, kseroza, zvišano mednarodno umerno razmerje, znižana raven celokupnih beljakovin, zmanjšani ledvični očistek kreatinina, podaljšan QT interval na elektrokardiogramu, povečano število monocitov, zvišana raven troponina I. **Zdravilo Onivyde pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom:** **Zelo pogosti:** nevropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, hipokalcemija, hipomagnezija, dehidracija, zmanjšani apetit, omotica, driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, stomatitis, alopecija, piroksija, periferni edem, vnetje sluznic, utrujenost, astenija, zmanjšana telesna masa. **Pogosti:** septični šok, sepsa, pljučnica, febrilna nevropenija, gastroenteritis, oralna kandidoza, limfopenija, hipoglikemija, hiponatriemija, hipofosfatemija, nespečnost, holinergični sindrom, disgeuzija, hipertenzija, pljučna embolija, tromembolični dogodki, dispneja, distonija, kolitis, hemoroidi, hipoaalbuminemija, pruritus, akutna ledvična odpoved, z infuzijo povezana reakcija, edem, zvišana raven bilirubina, zvišana raven transaminaz (ALT in AST), zvišano mednarodno umerno razmerje. **Občasni:** bilarna sepsa, preobčutljivost, hipoksija, intersticijska pljučna bolezen (vključno s pnevmonitisom), ezofagitis, proktitis, urtikarija, izpuščaji, obarvanje nohtov. **Neznana pogostost:** anafilačni/anafilačni reakcija, angioedem, eritem. **PREVELIKO ODMERJANJE:** Za preveliko odmerjanje zdravila ni znanega antidota. Treba je upoštevati maksimalno podporno nivo, s katero preprečimo dehidracijo zaradi driske in zdravimo zaplete zaradi okužb. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI:** Irinotekan (zaviralec topozomeraze I), inkapsuliran v vezikel z lipidnim dvošlojemno oziroma liposom. Irinotekan je derivat kamptotekina. Kamptotekini delujejo kot specifični zaviralci encima DNA-topozomeraze I. Irinotekan se presnavlja s karboksilesterazo do SN-38. SN-38 je reverzibilno vezeta na kompleks topozomeraze I in DNA ter sproži poškodbe v enoverzinski DNA, kar zaustavi replikacijske vilice pri podvajanju DNA in povzroča citotoksičnost. Irinotekan se presnavlja s karboksilesterazo do SN-38. SN-38 je približno 1.000-krat močnejši kot irinotekan kot zaviralec topozomeraze I. Očiščenje iz tumorskih celicnih linij človeka in glavočev. **PAKIRANJE:** Pakiranje vsebuje eno vialo z 10 ml koncentrata. **NAČIN PREDPISOVANJA IN DAJENJE ZDRAVILA:** H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **DATUMI ZADNJE REVIZIJE BESEDILO:** 11/2024. Imetnik dovoljenja za promet: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. \*Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d. o. o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, www.servier.si.

Zdravilo je na slovenskem trgu na voljo v tuji ovjovini. Za uporabnika so informacije v slovenskem jeziku dostopne na uradni spletni strani [www.cbz.si](http://www.cbz.si).

### Kratice in literatura:

NALIRIFOX: liposomski irinotekan v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom; mPaCa: metastatski rak trebušne slinavke; mOS: mediana celokupnega preživetja; mPFS: mediana preživetja brez napredovanja bolezni; ORR: skupna stopnja odziva.

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ONIVYDE pegylated liposomal, november 2024.  
2. Melisi D et al. Annals of Oncology. 2023;34:S896-S897.

# Uspešno genetsko testiranje 59 let starega vzorca tkiva: pomen arhivskih vzorcev pri opredeljevanju dednih predispozicij za razvoj raka

Successful genetic testing of a 59-year-old tissue sample: the significance of archival samples in determining hereditary cancer predisposition

Šetrajčič Dragoš Vita<sup>1,2</sup>, Stegel Vida<sup>1,3</sup>, Blatnik Olga<sup>4</sup>, Krajc Mateja<sup>5</sup>, Blatnik Ana<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za molekularno diagnostiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

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

<sup>3</sup>Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Jamnikarjeva 101, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za patologijo, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: dr. Ana Blatnik, dr. med.

E-mail: ablatnik@onko-i.si

Poslano / Received: 30. 4. 2026

Sprejeto / Accepted: 18. 5. 2026

doi: 10.25670/oi2026-008on

## IZVLEČEK

Predstavljamo uspešno genetsko analizo 59 let starega, arhivskega, v formalinu fiksiranega in v parafin vklopljenega (FFPE) vzorca tkiva z namenom opredelitve dedne predispozicije za razvoj raka. V družinah z obremenilno družinsko anamnezo raka, kjer ključni oboleli sorodniki niso več živi, je povednost standardnega genetskega testiranja živih družinskih članov pogosto omejena. V predstavljenem primeru je bila iz tumorskega vzorca, odvzetega leta 1960, izolirana DNA in izvedeno sekveniranje naslednje generacije (NGS). Kljub starosti vzorca so bili doseženi vsi parametri kakovosti za zanesljivo molekularno-genetsko analizo. Ugotovljena je bila patogena različica *CHEK2:c.1100del p.(Thr367Metfs\*15)*, povezana s povečano ogroženostjo za razvoj raka dojke. Družinsko testiranje je omogočilo natančnejšo opredelitev ogroženosti pri živih sorodnikih in ustreznejše preventivne usmeritve. Opisani primer poudarja klinično vrednost analize arhivskih FFPE vzorcev pri genetski obravnavi družin s sumom na dedno nagnjenost k raku ter odpira vprašanje pomena dolgoročne hrambe reprezentativnega histološkega materiala za diagnostične, preventivne in raziskovalne namene.

**Ključne besede:** arhivski histološki preparati, FFPE, sekveniranje naslednje generacije (NGS), genetsko testiranje, dedna predispozicija za razvoj raka

## ABSTRACT

We present a successful genetic analysis of a 59-year-old archival formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue sample used to assess hereditary cancer predisposition. In families with a strong history of cancer in which key affected relatives are deceased, standard germline testing in living family members may prove uninformative. Archival tumour material may therefore represent an important source of genetic information. In the case presented here, DNA was extracted from a tumour sample collected in 1960 and analysed using next-generation sequencing (NGS). Despite the advanced age of the specimen, all quality criteria required for reliable molecular genetic analysis were fulfilled. A pathogenic variant, *CHEK2:c.1100del p.(Thr367Metfs\*15)*, associated with an increased risk of breast cancer, was identified. Subsequent cascade testing enabled a more accurate assessment of cancer risk among living relatives and supported appropriate preventive recommenda-

tions. This case demonstrates the clinical utility of archival FFPE tissue samples in the genetic evaluation of families with suspected hereditary cancer predisposition. It also highlights the importance of long-term preservation of representative histological material for diagnostic, preventive, and research purposes.

**Keywords:** archival histological specimens, FFPE, next-generation sequencing (NGS), genetic testing, hereditary cancer predisposition

## UVOD

Pri približno 10 % bolnikov z rakom se razvije bolezen zaradi dedne genetske okvare oz. patogene različice v enem od genov, povezanih z dednimi predispozicijami za razvoj raka. Genetsko testiranje najpogosteje opravljamo ob sumu na sindrom dednega raka dojk in/ali jajčnikov, ki je povezan z nastankom raka dojk, jajčnikov, trebušne slinavke in prostate. Nosilci genetskih predispozicij zbolevajo mlajši kot bolniki v splošni populaciji, so bolj ogroženi, da zbolijo za več primarnimi raki, zbolevajo tudi pripadniki spola, pri katerem je določen tip raka redek (npr. moški rak dojk), značilna pa je tudi družinska obremenjenost z raki, saj se lahko patogene različice prenašajo iz generacije v generacijo. Z genetskim testiranjem lahko odkrijemo nosilce patogenih različic, povezanih z večjo ogroženostjo za razvoj raka, kar je izjemnega pomena. Nosilci na podlagi pozitivnega genetskega izvida namreč vstopijo v po meri prilagojen program spremljanja, s katerim želimo odkriti raka v začetni fazi (npr. redne magnetno resonančne ali mamografske preiskave dojk), oziroma se lahko odločijo za preventivne ukrepe za preprečevanje nastanka raka (npr. profilaktična obojestranska mastektomija ali preventivna adnektomija). Pomembno pa je, da lahko v družini, obremenjeni z rakom, ločimo med posamezniki, ki so nosilci patogene različice, in tistimi, ki je niso podedovali, saj lahko slednje spremljamo po programu, kot velja za splošno populacijo (1, 2).

Genetsko testiranje za ugotavljanje dednih predispozicij za razvoj raka opravljamo na ravni DNA, največkrat izolirane iz krvi. Iščemo patogene DNA različice, ki povzročijo nastanek nefunkcionalne beljakovine. Za odkrivanje različic v genih, povezanih z dednimi oblikami raka, so v družini najprimernejši oboleli bolniki, ki izpolnjujejo merila za genetsko testiranje (3). Poseben izziv so družine, v katerih so vsi oboleli z rakom že pokojni, genetsko testiranje pa je lahko pomembno za zdrave družinske člane. Testiranje zdravih potomcev v tem primeru je lahko dvorezen meč – če pri njih ne odkrijemo genetske različice, namreč ne vemo, ali preiskovanec ni podedoval patogene različice, ki bi obrazložila raka v družini, ali pa v tej družini ni genetske predispozicije za nastanek raka oz. je s testi, ki jih trenutno uporabljamo, ne moremo zaznati. Takemu rezultatu rečemo neinformativno negativen rezultat (4). Dodatna omejitev je dejstvo, da zdravi sorodniki ne izpolnjujejo vedno meril za testiranje. Testiranje vseh bolnikov s presejanjem celotnega panela suspektnih genov pomeni večjo finančno obremenitev, zlasti v družinah z velikim številom zdravih sorodnikov, ki bi lahko bili zainteresirani za genetsko testiranje. Za boljše obravnavo takih družin se je porodila ideja, da bi patogene različice določali iz tkiva pokojnih sorodnikov, ki so zboleli za rakom in bi jim pripadal genetski test, če bi bili še živi.

Nedolgo nazaj je veljalo, da so vzorci v formalinu fiksiranega, v parafin vključenega tkiva – FFPE (*angl. formalin-fixed paraffin-embedded*) preslabe kakovosti za zanesljivo uporabo v klinični genetiki. Formalin namreč povzroča fragmentacijo DNA in nastanek navzkrižnih vezi med verigama dvojne vijačnice ter navzkrižnih vezi med DNA in histoni oz. drugimi beljakovinami. Fragmentacija v vzorcu pomembno zmanjša število tarčnih

sekvenc, ki jih lahko pomnožimo s tarčno reakcijo s polimerazo. V tkivu po fiksaciji je DNA sčasoma čedalje bolj fragmentirana, zato je analiza starejših vzorcev praviloma težavnejša kot analiza nedavno fiksiranih. Obenem formalin prispeva k pogostejšemu pojavljanju artefaktov ob sekvenciranju, ki jih lahko zmotno poročamo kot klinično pomembne različice v dednem zapisu. Z razvojem visoko zmogljivostne tehnologije sekvenciranja naslednje generacije (NGS – *angl. next generation sequencing*) se je zanesljivost sekvenciranja FFPE vzorcev drastično izboljšala in je danes v onkologiji ena temeljnih diagnostičnih metod (5). Sekvenciranje FFPE vzorcev se je sprva razvilo predvsem za odkrivanje patogenih različic v tumorskem tkivu z namenom določitve molekularnih tarč za izbor sistemskega zdravljenja ali opredelitve tipa in prognoze bolezni (6), pozneje pa so se v literaturi pojavili tudi opisi uporabe NGS iz FFPE vzorcev netumorskega tkiva z namenom odkrivanja nosilcev dednih predispozicij (7, 8). Najstarejši vzorec, opisan v literaturi, pri katerem so uspešno izvedli NGS sekvenciranje za določanje zarodnih patogenih različic, ki ogrožajo za razvoj raka, je bil star 38 let (8). V tem članku opisujemo najstarejši tkivni vzorec, ki je bil uspešno analiziran na Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) iz leta 1960 – v času analize je bil star 59 let. Analiza tako starega vzorca ni samoumevna, saj priporočila Združenja za patologijo in sodno medicino Slovenskega zdravniškega društva določajo, da se histološki vzorci hranijo 30 let (9). V obravnavanem primeru je bila analiza mogoča, ker na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta Ljubljana hranijo tudi starejše vzorce.

## MATERIALI IN METODE

Iz FFPE vzorca tumorskega tkiva (do 10 5–10 µm tankih rezin parafinskega bloka) pokojne pacientke (I-2) smo izolirali DNA z reagenčnim kompletom MagMax DNA/RNA Ultra Kit (ThermoFisher Scientific, Austin, ZDA). NGS knjižnica za sekvenciranje naslednje generacije – NGS je bila pripravljena z reagenčnim kompletom TruSight Tumor 170 (Illumina, San Diego, ZDA) v skladu z navodili proizvajalca. NGS knjižnica TruSight Tumor 170 vsebuje eksonske regije 170 genov, ki so pogosto mutirani pri solidnih tumorjih. Sekvenciranje je potekalo na sekvencatorju NextSeq 550 (Illumina, San Diego, ZDA) z dolžino branj 151 bp. Surovi NGS podatki so bili analizirani s TruSight Tumor 170 Local app (Illumina, San Diego, ZDA). Vzorec je bil ocenjen kot uspešno sekvenciran, saj je ≥ 93 % tarčnih regij dosegalo pokritost nad 250 ×. Tarčno so bili analizirani geni povezani z napotno diagnozo dednega raka dojk in/ali jajčnikov (*ATM* NM\_000051.3, *BARD1* NM\_000465.4, *BRCA1* NM\_007294.3, *BRCA2* NM\_000059.3, *BRIPI* NM\_032043.2, *CDHI* NM\_004360.3, *CHEK2* NM\_007194.3, *MLH1* NM\_000249.3, *MSH2* NM\_000251.2, *MSH6* NM\_000179.2, *NFI* NM\_000267.3, *PALB2* NM\_024675.3, *PMS2* NM\_000535.5, *PTEN* NM\_000314.4, *RAD51C* NM\_058216.1, *RAD51D* NM\_002878.3, *TP53* NM\_000546.5). Analizirane so bile različice v tarčnih genih, ki so imele alelni delež genetske različice nad 5 % in minimalno pokritost mesta različice 100 ×. Različice v tarčnih genih so bile anotirane po HGVS nomenklaturi v15.11 in klasificirane s smernicami ACMG/AMP (10). Vse benigne in verjetno benigne različice so bile izločene iz analize.

Živečim krvnim sorodnikom je bila kri odvzeta v epruveto z antikoagulantom EDTA. Izolacija DNA je potekala z reagenčnim kompletom QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Nemčija) v skladu z navodili proizvajalca. Presejanje za dedne različice pri preiskovanke II-4 je bilo izvedeno z NGS – knjižnica je bila pripravljena z reagenčnim kompletom za TruSight Hereditary Cancer Panel (Illumina, San Diego,

ZDA) po navodilih proizvajalca. Omenjena NGS knjižnica, ki vsebuje eksonske regije 113 genov, povezanih z dednimi oblikami raka, je bila sekvencirana na aparatu MiSeqDx (Illumina, San Diego, ZDA) z dolžino branj 151 bp. Surovi podatki so bili analizirani s programskim kompletom MiSeq Reporter v2.6. Vzorec je bil ocenjen kot uspešno sekvenciran, saj je  $\geq 95\%$  tarčnih regij doseglo pokritost nad 40 $\times$ . Tarčno so bili analizirani geni povezani z napotno diagnozo dednega raka dojk in/ali jajčnikov (*ATM* NM\_000051.3, *BARD1* NM\_000465.4, *BRCA1* NM\_007294.3, *BRCA2* NM\_000059.3, *BRIPI* NM\_032043.2, *CDHI* NM\_004360.3, *CHEK2* NM\_007194.3, *EPCAM* NM\_002354.2, *MLHI* NM\_000249.3, *MSH2* NM\_000251.2, *MSH6* NM\_000179.2, *NFI* NM\_000267.3, *PALB2* NM\_024675.3, *PMS2* NM\_000535.5, *PTEN* NM\_000314.4, *RAD51C* NM\_058216.1, *RAD51D* NM\_002878.3, *TP53* NM\_000546.5). Analizirane so bile različice v tarčnih genih, ki so imele alelni delež genetske različice nad 5% in minimalno pokritost mesta različice 10 $\times$ . Različice v tarčnih genih so bile anotirane po HGVS nomenklaturi in klasificirane s smernicami ACMG/AMP (10). Vse benigne in verjetno benigne različice so bile izločene iz analize. Genetsko testiranje za ugotavljanje družinske različice v genu *CHEK2* je bilo izvedeno s sekvenciranjem po Sangerju. PCR dolgih fragmentov je bil izveden z LongAmp Taq 2x Master Mix (NEB, Ipswich, ZDA) z oligonukleotidnimi začetniki F-CGACGGCCAGTCTCAAGAAGAG-GACTGTCTT in R-GCTATGACCATGCACAAAGCCAGG-TTCCATC, sekvenciranje pa s sekvencijskimi oligonukleotidnimi začetniki *CHEK2* e11F-TTAATTTAAGCAAAATTAATGTC in *CHEK2* e11R-GGCATGGTGGTGTGCATC z reagenčnim kompletom BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ZDA).

Na OIL že dlje časa opravljamo genetske analize tkiv pokojnikov z namenom boljše obravnave njihovih živečih sorodnikov v skladu z mnenjem Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME) št. 138/05/11 z dne 28. 5. 2011. Analiza FFPE vzorca je bila v pričujočem primeru opravljena v okviru raziskave, ki jo je odobril KME – št. 0120–280/2019/4, datum 14. 6. 2019. Živeči preiskovanci, ki so za namen genetskega testiranja oddali vzorec

krvi, so pred tem podpisali ustrezne privolitvene obrazce in ob tem soglašali z uporabo svojih psevdoanonimiziranih podatkov v raziskovalne namene.

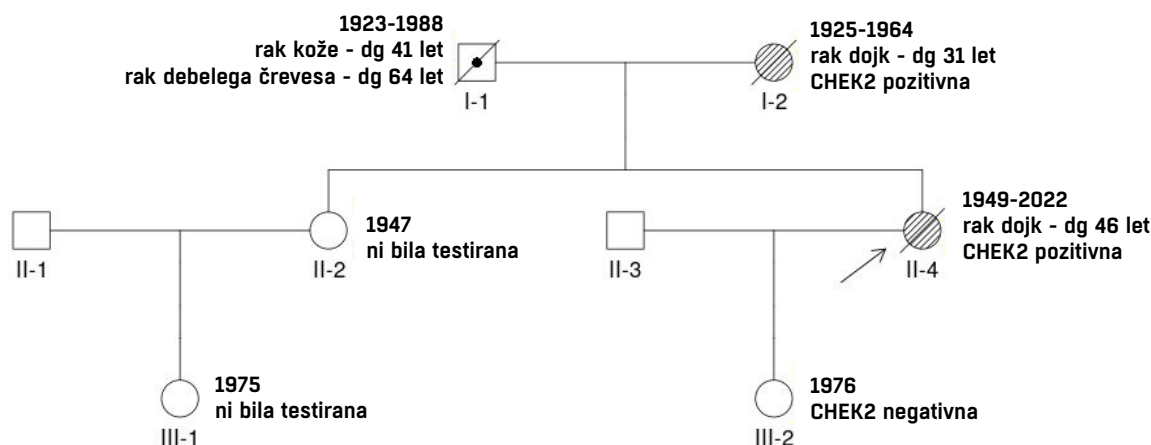
## REZULTATI

### Predstavitve primera

V prispevku predstavljamo družino, ki smo jo obravnavali zaradi suma na dedni sindrom raka dojk/jajčnikov, saj sta dve sorodnici zboleli z rakom dojk pred 50. letom starosti (slika 1). Prva je zbolela babica (na rodovniku označena z I-2) za rakom dojk v starosti 31 let, zdravljena je bila z ablacijo desne dojke in nato pooperativno obsevana. Leto pozneje je bila opravljena ekstimpcija tumorja leve dojke in bolnica je bila ponovno obsevana. Leta 1960 je bila ponovno operirana, odstranjeno tkivo bezgavke z zasevkom pa se še vedno hrani na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta Ljubljana. Njena hči (II-4) je za invazivnim lobularnim karcinomom desne dojke zbolela stara 46 let. Zdravljena je bila z mastektomijo ter adjuvantno kemoterapijo in po porastu vrednosti tumorskega označevalca prejela tamoksifen, nato pa letrozol. V starosti 69 je bil pri njej prvič radiološko dokazan razsoj bolezni, za posledicami metastatske bolezni je umrla v starosti 73 let. V starosti 63 let je bila na pobudo svoje zdrave hčerke (III-2) prvič napotena v genetsko obravnavo – ob tem opravljeno genetsko testiranje za spremembe v genih *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* in *STK11* pri njej ni dokazalo morebitnih patogenih različic. Ob ponovni genetski obravnavi v starosti 70 let je bilo predlagano testiranje tkivnega vzorca njene mame.

Ponovni patohistološki pregled tumorja dojke pri babici je pokazal, da gre za disociativno rastočo invazivni karcinom, ki ga tvorijo dokaj unimorfne celice z normokromnimi jedri in pičlo, eozinofilno citoplazmo (slika 2A). V tumorskih celicah ni bilo imunohistokemičnega izražanja E-cadherina (slika 2B). Morfologija tumorja in odsotnost imunoreaktivnosti na E-cadherin sta skladni z diagnozo zmerno diferenciranega invazivnega lobularnega karcinoma klasičnega tipa. Za genetske analize je bil uporabljen vzorec metastaze tumorja v aksilarni bezgavki (slika 2C).

Slika 1: prikazuje rodovnik obravnavane družine.



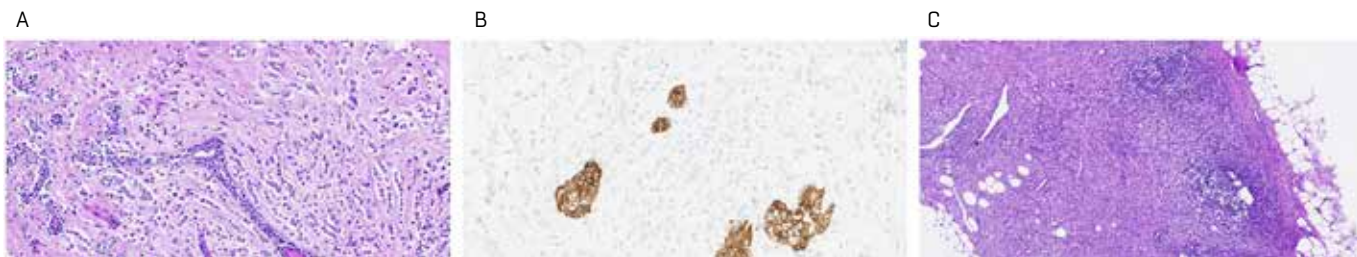
V genetsko ambulanto je bila najprej napotena pacientka (II-4), ki je za rakom dojk zbolela v starosti 46 let, skupaj s svojo zdravo hčerko (III-2). V sklopu genetske obravnave smo opravili genetsko testiranje tkiva preiskovankine pokojne mame, ki je za rakom dojk zbolela stara 31 let, tj. leta 1957 (I-2). Dg – diagnoza.

**Genetske analize**

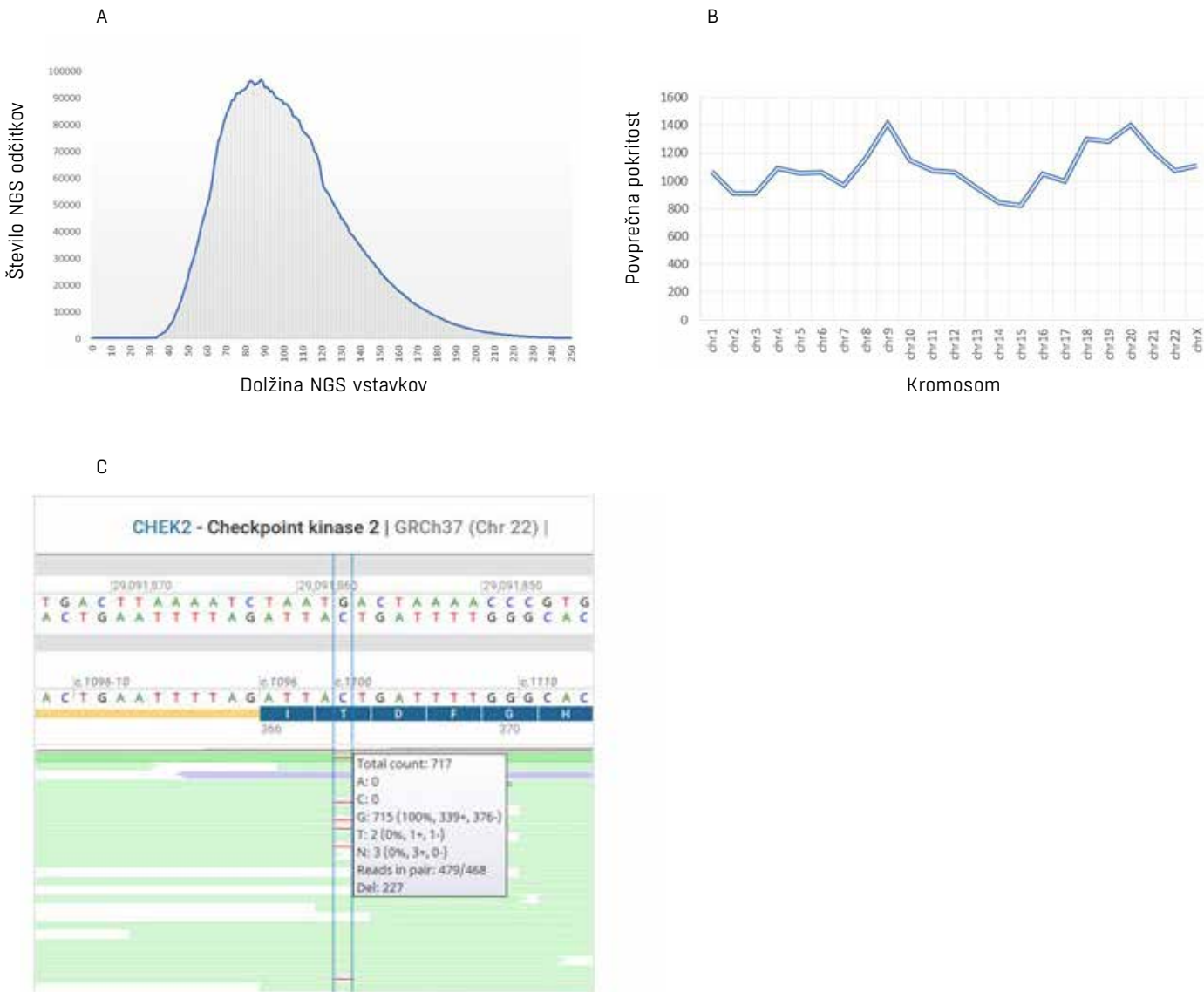
Pridobili smo vzorec tkiva in izvedli NGS. Ključni parametri kakovosti sekvenciranja so bili: mediana dolžina NGS vstavkov (angl. insert size) je bila 99 bp (slika 3A), pokritost eksonskih regij panela je bila v 96 % več kot 200 x in povprečna pokritost tarčnih regij je bila 1064 x (slika 3B), kar pomeni, da je bil vzorec kljub njegovi starosti primeren za zanesljivo analizo.

Pri pokojni babici (I-2) smo odkrili patogeno različico NM\_007194.4:c.1100del p.(Thr367Metfs\*15) v genu *CHEK2*, ki je povezana s povečano ogroženostjo za razvoj raka dojk (slika 2C). Vnukinja, ki se je prva zanimala za genetsko testiranje, patogene različice ni podedovala. Zanj tako ni povečane ogroženosti, ki jo povezujemo z omenjeno patogeno različico, kar pomembno vpliva na priporočila za preventivne preglede. Različica je bila ob večgen-

Slika 2: prikazuje A) Primarni tumor, ki ga tvorijo disociativno rastoče, precej unimorfne, srednje velike celice, ki se urejajo v vrstice. V sredini slike je manjši duktus, levo ob njem lobul. B) Tumorske celice ne izražajo E-cadherina. V sredini so ortotopne strukture z jasnim izražanjem E-cadherina. C) Bezgavka je infiltrirana z morfološko enakim tumorskim tkivom. Iz preparata bezgavke je bil izveden genetski test pokojne bolnice I-2.



Slika 3: prikazuje A) število in dolžino NGS vstavkov (angl. insert size); B) povprečno pokritost tarčnih regij po kromosomih ter C) vizualizacijo NGS odčitkov na mestu patogene različice *CHEK2*c.1100del p.(Thr367Metfs\*15)



skem testiranju dokazana pri njeni mami in tako se zdi verjetno, da je vzročno povezana z njeno diagnozo raka dojke (slika 1). Dejstvo, da je navedena *CHEK2* različica ena najpogostejše zaznanih v tem genu in da smo jo v družini potrdili tudi s testiranjem vzorca krvi, dodatno potrjuje, da gre za klinično pomembno najdbo, ne za artefakt, ki bi bil posledica degradacije DNA vzorca.

## RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Ta primer ponazarja, da je genetsko testiranje izvedljivo tudi iz arhivskih vzorcev, starejših kot 30 let. Dolgoročna hramba FFPE tkivnih vzorcev ima lahko velik klinični pomen za zdrave družinske člane umrlega bolnika. Analiza teh vzorcev lahko v nekaterih družinah razloži vzrok pojavljanja raka in pomembno vpliva na oceno ogroženosti živečih sorodnikov. Na Oddelku za patologijo OIL trajno hranijo histološke preparate kljub že omenjenim priporočilom domačih in tujih združenj za patologijo, po katerih jih lahko zavržejo. Znano je, da so prostorske zmogljivosti večine arhivov patohistoloških laboratorijev omejene, ne glede na to pa bi veljalo razmisliti o možnosti, da se od številnih shranjenih tkivnih blokov pokojnih onkoloških pacientov tudi po 30 letih ohrani vsaj reprezentativen vzorec tumorskega in netumorskega tkiva. Poznejše analize so lahko velikega pomena tako za dobrobit živečih sorodnikov kot tudi za znanstveno-raziskovalne namene (11). V tej luči velja razmisliti o novi zakonski podlagi v smislu poenotenja hrambe vzorcev za daljši čas od 30 let, ki bo veljala na državni ravni. Tako bi zagotovili enakovredno in kakovostno arhiviranje ter dostopnost vzorcev za klinično uporabo in v raziskovalne namene.

## LITERATURA

1. Garutti M, Foffano L, Mazzeo R, Michelotti A, Da Ros L, Viel A, et al. Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes (Basel)* [Internet]. 2023 Apr 30;14(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37239385>
2. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews*<sup>®</sup>. 1993.
3. Blatnik A, Gazić B, Vidergar-Kralj B, Matos E, Ratoša I, Žgajnar J, et al. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojke [Internet]. Ljubljana; 2021. Available from: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna\\_knjiznica/smernice/Priporocila\\_diagnostike\\_in\\_zdravljenja\\_raka\\_dojk\\_2021.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf)
4. Himes DO, Clayton MF, Donaldson GW, Ellington L, Buys SS, Kinney AY. Breast Cancer Risk Perceptions among Relatives of Women with Uninformative Negative BRCA1/2 Test Results: The Moderating Effect of the Amount of Shared Information. *J Genet Couns* [Internet]. 2016 Apr;25(2):258–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26245632>
5. Do H, Dobrovic A. Sequence artifacts in DNA from formalin-fixed tissues: causes and strategies for minimization. *Clin Chem* [Internet]. 2015 Jan;61(1):64–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25421801>
6. Bonnet E, Moutet ML, Baulard C, Bacq-Daian D, Sandron F, Mesrob L, et al. Performance comparison of three DNA extraction kits on human whole-exome data from formalin-fixed paraffin-embedded normal and tumor samples. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(4):e0195471. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29621323>
7. Bennett S, Alexander E, Fraser H, Bowers N, Wallace A, Woodward ER, et al. Germline FFPE inherited cancer panel testing in deceased family members: implications for clinical management of unaffected relatives. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2021 May;29(5):861–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33654310>
8. Petersen AH, Aagaard MM, Nielsen HR, Steffensen KD, Waldstrøm M, Bojesen A. Post-mortem testing; germline BRCA1/2 variant detection using archival FFPE non-tumor tissue. A new paradigm in genetic counseling. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(8):1104–11.
9. Medicino R za patologijo in sodno. Minimalni čas arhiviranja v patologiji [Internet]. [cited 2026 Apr 20]. Available from: <https://www.szd.si/wp-content/uploads/2018/06/szd-strokovna-podrocja-arhiviranje.pdf>
10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* [Internet]. 2015 May 5;17(5):405–23. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/gim.2015.30>
11. Blatnik A. Opredeljevanja vzrokov in molekularnih značilnosti dednih nagnjenosti k razvoju raka na podlagi genetske analize tumorskega in netumorskega tkiva: doktorska disertacija. Ljubljana: Biotehniška fakulteta; 2023.

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

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

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

# ONA SE PRIPRAVLJA NA ODPRTJE SVOJE GALERIJE – NE NA POSLABŠANJE BOLEZNI

Pri bolnikih s HR+ HER2- zgodnjim rakom dojk s pozitivnimi bezgavkami in z velikim tveganjem za ponovitev bolezni **Samo zdravilo Verzenios dokazano podaljšuje preživetje** in zagotavlja dolgotrajno zaščito pred ponovitvijo bolezni z 2 leti zdravljenja.<sup>†,1-4</sup>

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**IME ZDRAVILA** Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktose (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije** Zgodnji rak dojk Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojk s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadoliberina LHRH - luteinizirajočim hormone-releasing hormone). **Napredujevali ali metastatski rak dojk** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredujevalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odmerjanje in način uporabe** Zdravilo Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zgodnji rak dojk Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. **Napredujevali ali metastatski rak dojk** Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3-5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe** Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravila se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba pogoltniti celo (bolnice tablet pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevtropenične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic z metastatskim rakom dojk. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicliba. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resni arterijski tromboembolični dogodek (ATE), je treba oceniti koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja z abemaciclibom. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antiidiaroi, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktose, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgezija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze **Pogosti:** povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pnevmonitis, dispepsija, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost **Občasni:** febrilna nevtropenija, fotopsija, keratitis **Rok uporabnosti** 3 leta **Posebna navodila za shranjevanje** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 29.1.2026 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

**Okrajšave:** Al: zaviralec aromataze; CDK 4/6: od ciklina odvisne kinaze 4 in 6; iZ: interval zaupanja; DRFS: preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni; HER2: receptorji humanega epidermalnega rastnega faktorja 2-negativni; HR: razmerje ogroženosti; HR+: hormonski receptorji-pozitivni; HT: hormonska terapija; IDFS: preživetje brez invazivne bolezni; ITT: populacija, ki so jo nameravali zdraviti; OS: celokupno preživetje; ZRD: zgodnji rak dojk

### Opombe:

<sup>†</sup> Statistično značilna korist celokupnega preživetja je opažena pri populaciji ITT. Po regulativnem posvetovanju pri primarni analizi IDFS je bil načrt analize celokupnega preživetja spremenjen, da bi se končni dogodki povečali s 390 na 650, da bi zagotovili ≥ 5-letno spremljanje. Zdravilo Verzenios je odobreno za kohorto 1 (91 % populacije ITT); analiza celokupnega preživetja v tej podpopulaciji ni bila statistično močna ali alfa-kontrolirana.<sup>1,2</sup>

**Reference:** 1. Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Ann Oncol.* 2025. DOI:10.1016/j.annonc.2025.10.005. 2. Rastogi P et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(9):987-93. 3. Hortobagyi GN et al. *Ann Oncol.* 2025;36(2):149-57. 4. Zadnji odobreni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios.

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

# Sarkomi mehkih tkiv: priporočila

## Soft tissue sarcomas: recommendations

Novak Marko<sup>1</sup>, Turnšek Nina<sup>1,2</sup>, Unk Mojca<sup>1,2</sup>, Žagar Tina<sup>1</sup>, Blatnik Olga<sup>1</sup>, Kramer Sonja<sup>1</sup>, Skoblar Vidmar Marija<sup>1,2</sup>, Perhavec Andraž<sup>1,2</sup>, Vivod Gregor<sup>1</sup>, Blatnik Ana<sup>1</sup>, Kogovšek Katja<sup>1</sup>, Novosel Tilen<sup>1</sup>, Marušič Saša<sup>1</sup>, Zdravec Zaletel Lorna<sup>1,2</sup>, Klevišar Ivančič Andreja<sup>1</sup>, Blazina Jerca<sup>1</sup>, Đokić Snežana<sup>1</sup>, Ebert Moltara Maja<sup>1</sup>, Maslo Tjaša<sup>1</sup>, Česen Mazič Maja<sup>3</sup>, Pižem Jože<sup>2</sup>

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

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

<sup>3</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. Marko Novak, dr. med., asist. mag. Sonja Kramer, dr. med.

E-mail: mnovak@onko-i.si

Poslano / Received: 17.4.2026

Sprejeto / Accepted: 24.4.2026

doi: 10.25670/oi2026-009on

### IZVLEČEK

Priporočila za obravnavo in zdravljenje bolnikov s sarkomi mehkih tkiv poudarjajo pomen individualne obravnave bolnikov v referenčnem centru z multidisciplinarnim timom za sarkome. V Sloveniji je to Onkološki inštitut Ljubljana (OIL). Ključna je slikovna diagnostika z MR in CT preiskavo ter biopsija z debelo iglo. Kirurško zdravljenje je temelj zdravljenja, radioterapija pa zmanjša tveganje za lokalno ponovitev bolezni. Sistemske zdravljenje s kemoterapijo ali tarčnimi zdravili prihaja v poštev predvsem pri razširjeni, metastatski bolezni. Priporočila 2026 so na voljo na spletni strani OIL.

**Ključne besede:** sarkomi, referenčni center, diagnostika, zdravljenje

### ABSTRACT

Recommendations for the management and treatment of patients with soft tissue sarcoma emphasize the importance of individualized treatment in a referral center with a multidisciplinary sarcoma team. The only referral sarcoma center in Slovenia is the Institute of Oncology Ljubljana. Key components include imaging diagnostics using MRI and CT scans and a core needle biopsy. Surgical treatment remains the cornerstone of therapy, while radiotherapy reduces the risk of local recurrence. Systemic treatment with chemotherapy or targeted drugs is primarily considered for advanced, metastatic disease. The 2026 recommendations are available at the Institute of Oncology Ljubljana website.

**Keywords:** sarcoma, referral center, diagnostics, treatment

## OBRAVNAVA V REFERENČNEM CENTRU

Sarkomi ali maligni mezenhimski tumorji so redke bolezni, ki pri odraslih predstavljajo manj kot odstotek vseh malignih tumorjev. Delimo jih na sarkome mehkih tkiv (SMT) in sarkome kosti, po mestu nastanka pa na periferne in centralne. Med periferne sodijo sarkomi udov in trupa, med centralne pa retroperitonealni sarkomi, pelvični sarkomi, sarkomi maternice in GIST [1-3]. Vsaka država naj bi imela vsaj en referenčni center za sarkome [4]. Za čim boljši uspeh zdravljenja in možnost ozdravitve je ob sumu na sarkom nujna napotitev bolnika v referenčni center [1-3], ki mora izpolnjevati osnovne pogoje: zagotavljati multidisciplinarni tim (MDT) za obravnavo bolnikov, infrastrukturo za diagnostiko, zdravljenje in sledenje bolnikov s SMT skladno s priporočili, obravnavo novih primerov tedensko na multidisciplinarnem konziliju (MDK), obravnavo/zdravljenje zadostnega števila primerov letno, evidentiranje in občasno publiciranje rezultatov zdravljenja, možnost sodelovanja v kliničnih raziskavah, možnost izobraževanja/izpopolnjevanja članov MDT na področju sarkomov in sodelovanja z drugimi bolnišnicami in v onkoloških združenjih (npr. European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC, European Musculo-Skeletal Oncology Society – EMSOS, Connective Tissue Oncology Society – CTOS, Transatlantic Australasian Retroperitoneal

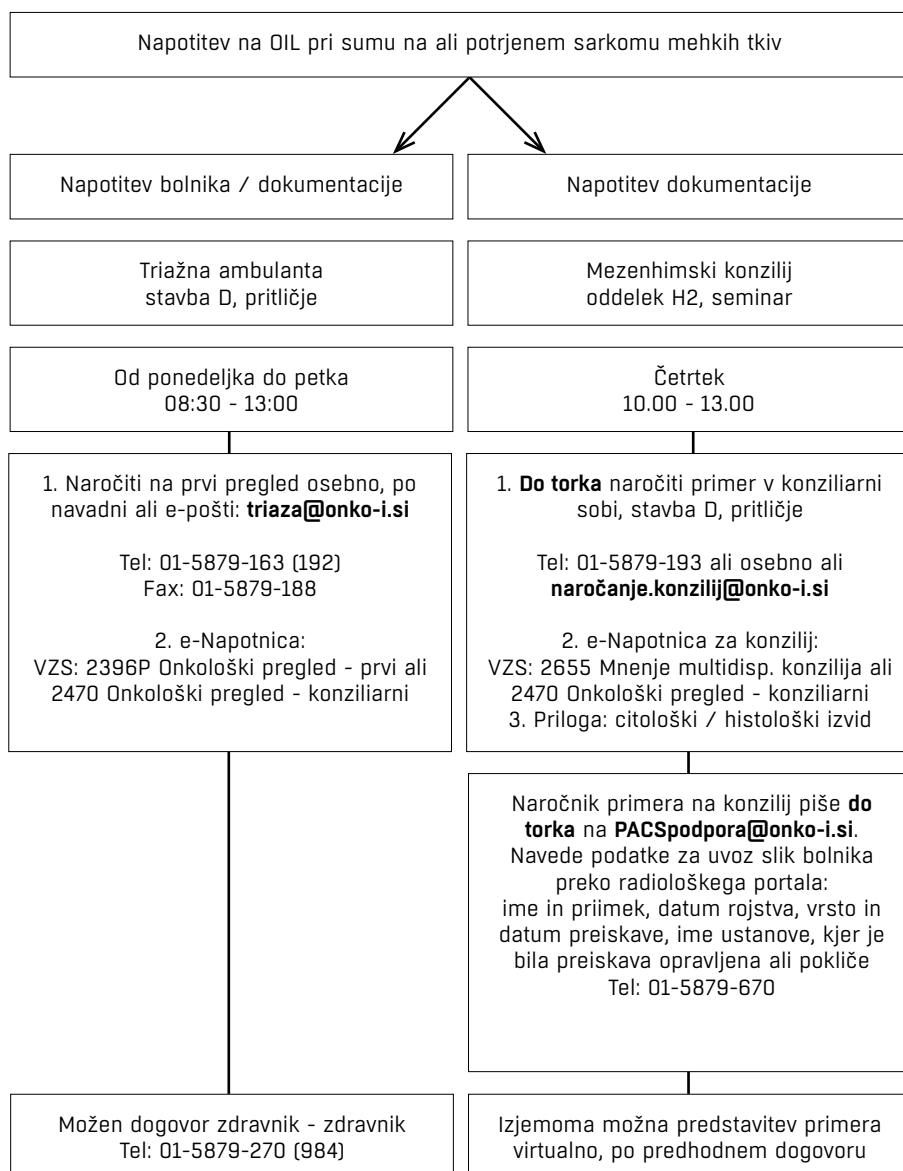
Sarcoma Working Group – TARPSWG) [1,2]. Multidisciplinarni tim za sarkome sestavljajo radiolog, patolog, onkološki kirurg, internist onkolog in radioterapevt, usmerjeni v sarkome [1,2,5]. Pri obravnavi in zdravljenju bolnikov sodelujejo po potrebi tudi specialisti drugih strok (npr. kirurg plastik, urolog, ginekolog), klinični dietetik, fiziater, fizioterapevt in osebje zdravstvene nege.

Ob sumu na SMT je nujna napotitev bolnika na ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA (OIL) (Slika 1), ki v Sloveniji edini izpolnjuje pogoje referenčnega centra za SMT [5]. Pred napotitvijo je lahko opravljena le slikovna diagnostika in/ali citološka punkcija tumorja (biopsija s tanko iglo) [5]. Nepravilna kirurška odstranitev SMT pri prvi operaciji ali nepravilna kirurška biopsija povečata možnost razširitve bolezni, otežita zdravljenje in bistveno zmanjšata bolnikovo možnost ozdravitve, saj je v primeru agresivnega SMT bolezen pri tovrstni obravnavi pogosto usodna.

Ob utemeljenem sumu na sarkom pri otroku je potrebna takojšnja napotitev na Hemato-onkološki oddelek PEDIATRIČNE KLINIKE UKC Ljubljana brez predhodne diagnostike [5]. Otroški sarkomi se nekoliko razlikujejo od odraslih, zato diagnostiko in zdravljenje otrok vodijo pri njih [2].

Dokumentacijo obravnavamo na mezenhimskem konziliju na OIL (Slika 1) [5].

Slika 1: Algoritem napotitve na Onkološki inštitut Ljubljana.



**PRIPOROČILO:**

- Ob sumu na sarkom mehkih tkiv naj bo bolnik napoten na OIL, v primeru radiološko ugotovljene lezije, sumljive za primarni maligni tumor kosti pa na Ortopedsko kliniko UKC Ljubljana.

**TUMORJI MEHKIH TKIV****1. EPIDEMIOLOGIJA**

Incidenčna stopnja za SMT v EU znaša približno 4-5/100.000 prebivalcev letno [2]. Po podatkih Registra raka RS je bilo v petletnem obdobju 2015–2019 v Sloveniji ugotovljenih 110 SMT povprečno letno (Tabela 1) [6]. Petletno čisto preživetje bolnikov, zbolelih v letih 2015–2019 za SMT, je bilo 62 % (Tabela 1).

V celotnem obdobju 1983–2020 se groba incidenčna stopnja za

SMT statistično značilno veča za 1.9 % povprečno letno. Groba incidenčna stopnja se za SMT veča 2.5 % letno (trend je statistično značilen) (Slika 2). Večino povečanja incidence (in grobe incidenčne stopnje) lahko pripišemo staranju prebivalstva, saj z daljšo življenjsko dobo lahko tudi več ljudi dočaka te bolezni. Pojavljajo se v vseh starostnih skupinah, pogosteje po 50. letu (75.2 %).

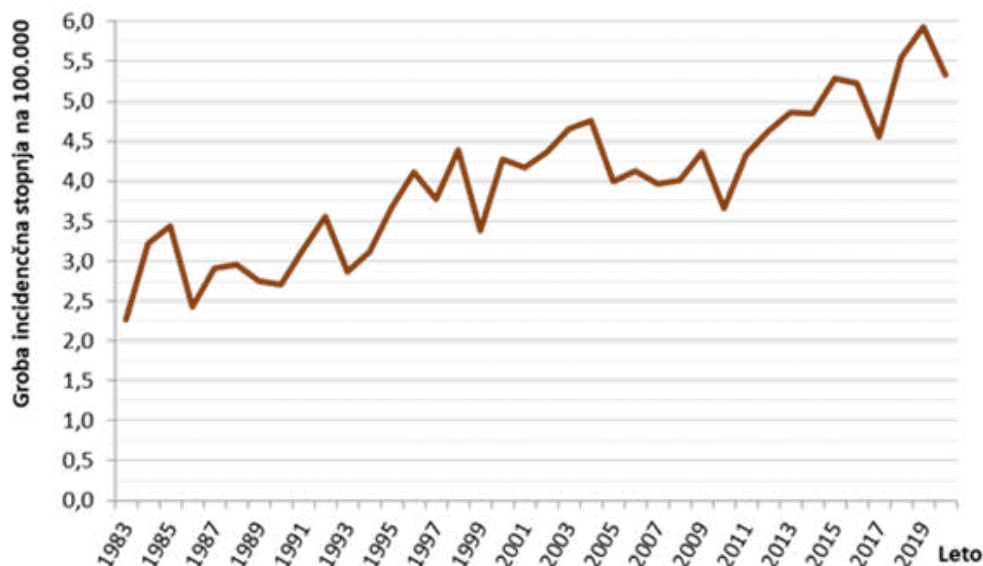
**2. DEJAVNIKI TVEGANJA**

Vzroka za nastanek sarkomov ne poznamo. Dejavniki tveganja so: starost nad 65 let, predhodna radioterapija (RT), limfedem in genetska predispozicija (npr. maligni tumor ovojnice perifernega živca pri nevrofibromatozi tipa I, povzročena s patogenimi različicami v genu NF1, različne vrste sarkomov pri družinsko pogojenem retinoblastomu, povzročene z mutacijami v genu RB, ter pri sindromu Li Fraumeni zaradi zarodnih mutacij v tumor-supresorskem genu TP53) [2,3]. V Tabeli 18 navajamo nekaj najpomembnejših sindromov, povezanih z lezijami mehkih tkiv in kosti.

Tabela 1: Incidenca in groba incidenčna stopnja (GS) za sarkome mehkih tkiv v Sloveniji, 1985–2020.

| Leto ugotovitve | Povprečna letna incidenca | SMT                       |                                   |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
|                 |                           | GS na 100.000 prebivalcev | 5-letno čisto preživetje (95% IZ) |
| 1985-1989       | 57                        | 2.9                       | 47.8<br>(41.8-54.8)               |
| 1990-1994       | 61                        | 3.1                       | 56.6<br>(50.6-63.4)               |
| 1995-1999       | 77                        | 3.9                       | 55.1<br>(49.6-61.1)               |
| 2000-2004       | 89                        | 4.4                       | 59.6<br>(54.3-65.4)               |
| 2005-2009       | 83                        | 4.1                       | 60.9<br>(55.7-66.6)               |
| 2010-2014       | 92                        | 4.5                       | 57.9<br>(52.8-63.5)               |
| 2015-2019       | 110                       | 5.3                       | 62.4<br>(57.8-67.9)               |
| 2020            | 112                       | 5.3                       | /                                 |

Slika 2: Groba incidenčna stopnja sarkomov mehkih tkiv, Slovenija 1983–2020.



### 3. BIOLOGIJA TUMORJEV MEHKIH TKIV IN PATOLOGIJA

Tumorji mehkih tkiv so heterogeni. Po zadnji WHO (World Health Organization) klasifikaciji iz leta 2020 poznamo več kot 70 različnih histoloških podtipov sarkomov [7]. Razvrstimo jih lahko na različne načine: na osnovi najverjetnejšega tkivnega izvora, biološkega potenciala ali molekularnih značilnosti.

#### 3.1. PATOHISTOLOŠKA OPREDELITEV IN IZVOR TUMORJEV MEHKIH TKIV

Izvor večine mezenhimskih tumorjev ni znan. Najverjetneje nastanejo iz nediferencirane celice, v kateri se zaradi genetskih dogodkov sprožijo aktivacije najrazličnejših signalnih poti, ki lahko privedejo do podobnih sprememb v celici, kakršne se dogajajo v embrionalnem razvoju tkiv. Tako so lahko nekateri tumorji morfološko zelo podobni nekaterim vrstam normalnega tkiva. Na osnovi stopnje podobnosti tkivu lahko določimo njihovo stopnjo diferenciacije. Za opredelitev diferenciacije tumorja je včasih dovolj že pregled konvencionalnih histoloških preparatov, pobarvanih s hematoksilinom in eozinom, velikokrat pa si moramo pomagati z dodatnimi preiskavami, zlasti z imunohistokemičnimi barvanji.

Nekateri tumorji morfološko ne spominjajo na nobeno vrsto normalnih celic ali tkiv. V grobem jih lahko razdelimo v dve skupini: na tumorje z (bolj ali manj) značilno histološko sliko in na nediferencirane sarkome. Tumorji iz prve skupine imajo pogosto rekurentne genetske spremembe. Običajno gre za maligne tumorje, katerih benignega ekvivalenta sploh ne poznamo. Ta skupina se v zadnjih letih izrazito povečuje zaradi dostopnosti obsežnega, večgenskega testiranja, kar ima za posledico odkrivanje novih genetskih sprememb, ki so lahko pomembne za nastanek tumorja. Nediferencirani sarkomi imajo običajno jasne histološke značilnosti malignosti, npr. celični in jedrni pleomorfizem, nekrozo in visoko mitotsko aktivnost. Njihova histološka slika je izredno pestra.

#### 3.2. BIOLOŠKI POTENCIAL TUMORJEV MEHKIH TKIV

Ena od nalog patologa je kliniku posredovati oceno biološkega potenciala lezije. Večino tumorjev lahko na osnovi histoloških značilnosti uvrstimo med benigne, maligne ali tumorje interme-

diarnega biološkega potenciala, vendar ločnica med njimi ni vedno jasna. Poleg tega je klinični potek nekaterih tumorjev nepredvidljiv; tako lahko npr. histološko benigni tumorji (tumorji brez konvencionalnih znakov malignosti) večkrat lokalno recidivirajo ali celo zasevajo. Intermediarni biološki potencial se lahko kaže kot lokalno agresivna rast tumorja, ki pa zelo redko ali sploh ne zaseva ali obratno, kot tumor, ki se lokalno ne ponavlja, lahko pa zaseva na oddaljene lokacije.

Tudi med malignimi tumorji na osnovi histologije ni vedno možno napovedati kliničnega poteka. Eden od načinov je gradiranje tumorja. Od sistemov gradiranja se je najbolj uveljavil sistem Francoske zveze centrov za boj proti raku (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, FNCLCC), ki v gradiranju upošteva diferenciacijo tumorja, mitotsko aktivnost in prisotnost tumorske nekroze [8]. Vse tri parametre vrednotimo s točkami, na osnovi končnega seštevka pa tumorju določimo gradus (Tabela 2). Ta nam je v pomoč pri oceni verjetnosti agresivnega poteka bolezni, vendar ima svoje omejitve in ne velja za vse vrste tumorjev. Za nekatere tipe tumorjev se je denimo izkazalo, da ne glede na gradus po določenem, ponavadi daljšem obdobju, pogosto zasevajo (Tabela 3). Nekateri SMT so po definiciji visokega gradusa (Tabela 4), nekateri pa nizkega (Tabela 5). Za določene SMT kaže, da bi lahko gradiranje ali za specifičen tumor prirejen sistem ocene tveganja za agresivnejši potek pripomogel k boljši oceni prognoze bolnika (Tabela 6). Za dva specifična histološka tipa SMT še niso jasno definirani kriteriji za zanesljivo prognostično oceno, gradiranje po sistemu FNCLCC pa ne daje realne ocene poteka bolezni (Tabela 7). Zaradi takih primerov je pomembna natančna določitev histološkega tipa tumorja, iz česar lahko najboljše sklepamo o kliničnem poteku bolezni. V zadnjih desetletjih se je, tudi zahvaljujoč molekularno-genetskemu dognanju, poznavanje tumorjev mehkih tkiv močno izboljšalo. V Tabeli 8 navajamo nekatere lokalno agresivne tumorje, v Tabeli 9 pa tumorje mehkih tkiv, ki občasno zasevajo [7,9].

Tabela 2: FNCLCC sistem gradiranja sarkomov [8].

| Histološki parameter  | Definicija  |
|---|---|
| Tumorska diferenciacija   | 1 točka: sarkomi, ki so zelo podobni normalnemu odraslemu mezenhinskemu tkivu in jih potencialno težko ločimo od benignih tumorjev enakega tipa (npr. dobro diferenciran liposarkom, dobro diferenciran leiomiosarkom);<br>2 točki: sarkomi jasnega histološkega tipa (npr. miksoidni liposarkom, miksofibrosarkom);<br>3 točke: embrionalni in nediferencirani sarkomi, sinovijski sarkom, sarkomi nejasnega izvora. |
| Število mitoz/10 vidnih polj velike povečave*, pri čemer je premer vidnega polja velike povečave 0,1734 mm <sup>2</sup> .** | 1 točka: 0–9<br>2 točki: 10–19<br>3 točke: ≥ 20   |
| Tumorska nekroza  | 0 točk: ni nekroze<br>1 točka: < 50 %<br>2 točki: ≥ 50 %  |
| Histološki gradus   | gradus 1: 2 ali 3 točke<br>gradus 2: 4 ali 5 točk<br>gradus 3: 6, 7 ali 8 točk  |

\* 40-kratna povečava

\*\* mikroskopi se po velikosti vidnega polja med seboj razlikujejo, kar mora patolog pri štetju mitoz upoštevati in število pregledanih vidnih polj ustrezno prilagoditi

Tabela 3: Tumorji, ki jih ne gradiramo, vendar pogosto zasevajo 10-20 let po diagnozi [9].

|   |
|---|
| Alveolarni sarkom mehkih tkiv           |
| Epitelioidni sarkom                     |
| Sinovijski sarkom                       |
| Fibromiksoidni sarkom nizkega gradusa   |
| Sklerozirajoči epitelioidni fibrosarkom |

Tabela 4: Tumorji, ki so po definiciji visokega gradusa [9].

|   |
|---|
| Rabdomiosarkom (vsi histološki tipi)              |
| Angiosarkom                                       |
| Ewingov sarkom                                    |
| Ekstrarenalni rabdoidni tumor                     |
| Pleomorfni liposarkom                             |
| Osteosarkom mehkih tkiv                           |
| Mezenhimalni hondrosarkom                         |
| Dezmoplastični drobnocelični okroglocelični tumor |
| Intimalni sarkom                                  |

Tabela 5: Tumorji, ki so po definiciji nizkega gradusa [9].

|  |
|--|
| Dobro diferenciran liposarkom / atipični lipomatozni tumor |
| Protuberantni dermatofibrosarkom                           |
| Infantilni fibrosarkom                                     |

Tabela 6: Tumorji različnega biološkega potenciala, za katere je gradiranje ali specifičen sistem ocene tveganja lahko prognostično pomemben [9].

|   |
|---|
| Miksoidni liposarkom                    |
| Leiomijsarkom                           |
| Maligni tumor ovojnic perifernega živca |
| Solitarni fibrozni tumor                |
| Miksofibrosarkom                        |
| Dediferenciran liposarkom               |

Tabela 7: Tumorja različnega biološkega potenciala, za katera parametri gradiranja še niso opredeljeni [9].

|                                       |
|---------------------------------------|
| Epitelioidni hemangioendoteliom       |
| Ekstraskoletni miksoidni hondrosarkom |

Tabela 8: Lokalno agresivni tumorji mehkih tkiv [9].

|  |
|--|
| Fibromatoza dezmoidnega tipa                               |
| Dobro diferenciran liposarkom / atipični lipomatozni tumor |
| Protuberantni dermatofibrosarkom                           |
| Miksoinflammatory miofibroblastni tumor                    |
| Gigantocelularni tumor, difuzni tip                        |
| Kapošiformni hemangioendoteliom                            |
| Retiformni hemangioendoteliom                              |
| Kompozitni hemangioendoteliom                              |

Tabela 9: Tumorji mehkih tkiv, ki občasno zasevajo [9].

|                                     |
|-------------------------------------|
| Inflamatorni miofibroblastni tumor  |
| Infantilni fibrosarkom              |
| Pleksiformni fibrohistiocitni tumor |
| Angiomatoidni fibrozni histiocitom  |
| Celularni fibrozni histiocitom      |
| Retiformni hemangioendoteliom       |
| Kompozitni hemangioendoteliom       |

Opomba: zaradi narave bolezni se nekateri tumorji pojavljajo v večih tabelah.

### 3.3. DODATNE PREISKAVE

#### 3.3.1. IMUNOHISTOKEMIJA

Z uporabo specifičnih protiteles proti določenim celičnim in zunaj-celičnim antigenom si lahko pomagamo pri opredelitvi diferenciacije ali vrste tumorja. Nekatera protitelesa so usmerjena proti strukturam, katerih prisotnost nam pomaga opredeliti diferenciacijo tumorja. Tako lahko npr. v večini tumorjev gladkomišičnega izvora dokažemo aktine, citoplazemske proteine, značilne za gladkomišične celice. Z nekaterimi protitelesi dokažemo beljakovinske produkte za določen tumor več ali manj specifičnih genetskih sprememb. Tak primer je protitelj proti Stat6 – imunoreaktivnost v jedrih tumorskih celic nam govori za prisotnost fuzije genov NAB2 in STAT6, kar je ob ustrezni morfologiji dodaten dokaz, da gre za solitarni fibrozni tumor (SFT). Rezultate imunohistokemičnih barvanj moramo vedno interpretirati v luči ostalih histoloških in drugih značilnosti tumorja, prav tako moramo poznati običajno distribucijo antigenov v tkivu in se zavedati morebitnih ovir pri vrednotenju preparatov, npr. nespecifičnih reakcij.

#### 3.3.2. GENETSKE PREISKAVE

Razvoj molekularne genetike je bistveno prispeval k razumevanju patogeneze, morfologije in kliničnega poteka sarkomov, pa tudi k njihovi lažji diagnostiki in klasifikaciji.

Glede na genetske spremembe v tumorjih mehkih tkiv te lahko delimo na take z enostavnimi kariotipi in rekurentnimi, značilnimi genetskimi spremembami, največkrat preureditvami, in take s kompleksnimi kariotipi, pri katerih do sedaj še niso odkrili ponavljajočih se, značilnih genetskih sprememb. Prvi imajo običajno dokaj prepoznavno histološko sliko in se večkrat pojavljajo pri mlajših bolnikih. Drugi so tipično visoko maligni, histološko pleomorfni tumorji in so pogostejši pri starejših. Značilen predstavnik prve skupine je Ewingov sarkom, v drugo pa sodita npr. pleomorfni liposarkom (LPS) in pleomorfni rabdomiosarkom.

Za dokaz značilnih genetskih sprememb lahko uporabljamo različne, predvsem citogenetske in molekularne metode: kariotipizacijo, fluorescenčno in situ hibridizacijo (FISH) ali verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkripcijo (reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR). Molekularno genetske preiskave, ki temeljijo na uporabi tehnike masivnega paralelnega sekvenciranja (next-generation sequencing, NGS), postajajo rutinske in omogočajo odkrivanje novih, potencialno pomembnih genetskih sprememb v tumorjih. Na Oddelku za patologijo OIL uporabljamo FISH, pri kateri z uporabo specifičnih, s fluorokromom označenih sond lahko ugotovljamo nekatere citogenetske abnormalnosti: prelome v določenih genih, prisotnost določenih preureditev ali pomnožitev določene regije na kromosomu.

Kot že omenjeno, lahko proteinske produkte nekaterih genetskih

sprememb, npr. preureditev posredno določamo imunohistokemično. Ob odsotnosti imunoreaktivnosti pa lahko v nekaterih primerih sklepamo tudi na deležijo ali inaktivacijo gena, npr. inaktivacijo gena INI1 pri epitelioidnem sarkomu.

#### 3.4. MAKROSKOPSKA PRIPRAVA VZORCEV IN VZORČENJE

Vzorce je treba poslati skupaj z napotnico, na kateri morajo biti navedeni podatki o bolniku in vzorcu (mesto in način odvzema) ter podatki o tumorju (lega, velikost, radiološke značilnosti, izvidi predoperativnih preiskav, drugi relevantni klinični podatki), ki so potrebni za pravilno histopatološko vrednotenje.

Igelne in odprte biopsije moramo čim prej fiksirati v formalinu.

Igelne biopsije preštejemo, po možnosti izmerimo. Če vzorci niso fragmentirani, jih vstavimo ločeno v tkivne kasete.

Vzorce, pridobljene z odprto biopsijo, izmerimo in vstavimo v ustrezno število tkivnih kaset.

Resektate sprejmemo praviloma nefiksirane, takoj po odstranitvi, po možnosti orientirane.

Vzorce stehamo, izmerimo, identificiramo reseksijske robove in jih označimo s tušem. Intraabdominalnih in retroperitonealnih resektatov ne označujemo s tušem, razen če bi to pripomoglo k oceni radikalnosti resekcije. Vzorce po presoji fotografiramo. V nekaterih primerih je potrebna intraoperativna makroskopska ocena reseksijskih robov.

Resektate zarezemo na več mestih in v formalinu fiksiramo 24 do 48 ur.

Fiksirane vzorce razrežemo na rezine, debeline do 1 cm. Po presoji jih fotografiramo, izmerimo tumor, ocenimo mesto rasti in izmerimo oddaljenost tumorja od reseksijskih robov, ki jih tudi vzorčimo. Opišemo barvo in konzistenco tumorja, prisotnost cističnih in hemoragičnih področij ter sprememb po predhodnih posegih. Ocenimo delež nekroze tumorskega tkiva.

Priporočljivo je vzorčiti po en blok na 1 cm najdaljšega premera tumorja, vendar lahko v primeru, da je bil tumor pred resekcijo diagnosticiran kot sarkom visokega gradusa, odvezamemo manj reprezentativnih vzorcev. V ostalih primerih jih je treba odvzeti več, saj tako bolj verjetno najdemo predele višjega gradusa, kar vpliva na spremembo stadija in prognoze. Tumorje z makroskopsko heterogenimi področji moramo izdatneje vzorčiti (npr. pri velikih liposarkomih, zlasti retroperitonealnih, vzorčimo vsa čvrstejša in različno obarvana področja, saj so tam lahko predeli dediferenciacije).

Standardiziran histološki izvid za SMT je v Prilogi 1.

### 3.5. ZARODNO TP53 TESTIRANJE

Zarodno TP53 testiranje je priporočljivo opraviti, po možnosti pred zdravljenjem, pri:

- bolnikih mlajših od 46 let s SMT, ki imajo vsaj enega sorodnika v prvem ali drugem kolenu, ki je pred svojim 56. letom zbolel za tumorjem iz TP53 skupine (karcinom dojk, SMT, sarkom kosti, tumor centralnega živčevja, karcinom nadledvičnice) ali
- bolnikih s SMT (sploh če se razvije po zdravljenju z RT), ki so zboleli za vsaj še enim tumorjem iz TP53 skupine (prva diagnoza postavljena pred 46. letom) ali
- bolnikih s SMT, kjer genetsko testiranje tumorskega tkiva kaže prisotnost patogene različice v genu TP53 in je diagnoza postavljena pred 30. letom ali
- bolnikih z anaplastičnim embrionalnim rabdomiosarkomom [1,10-12].

Če je le možno, se je pri nosilcih patogenih različic v genu TP53 priporočljivo izogniti zdravljenju z RT. V sklopu sledenja jim priporočamo kompleksen program preventivnih pregledov, ki vključuje magnetno resonanco (MR) celotnega telesa enkrat letno [1]. Pri bolnikih, ki s SMT zbolijo kot otroci ali mladostniki, je smiselno razmisliti o možnosti genetskega svetovanja in testiranja. Prav tako je na genetsko svetovanje smiselno napotiti osebe z osebno ali družinsko anamnezo, ki kaže na možnost dedne predispozicije za razvoj tumorjev.

#### PRIPOROČILA:

- Histološko diagnozo sarkoma naj postavi patolog v referenčnem centru, skladno s trenutno veljavno WHO klasifikacijo tumorjev mehkih tkiv in kosti.
- Patohistološka diagnostika tumorjev mehkih tkiv mora biti v Sloveniji opravljena v specializirani terciarni ustanovi (Oddelek za patologijo OIL in Inštitut za patologijo Medicinske fakultete univerze Ljubljana).
- Tehnični postopki in organizacija glede ravnanja s tkivi (igelni vzorci, resektati, bio-banka) naj bodo skladni z nacionalnimi priporočili.
- Zarodno TP53 testiranje naj bi bilo opravljeno pri izbranih bolnikih s SMT.

### 4. KLINIČNA SLIKA

Klinično razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji mehkih tkiv je nezanesljivo. Razmerje v pogostosti med njimi je vsaj 100 : 1 v prid benignih [2]. Povrhnji tumorji so v koži in podkožju oziroma nad fascijo, globoki pa pod njo. Približno 75 % SMT vznikne na udih, najpogosteje na stegnu, po 10 % pa v retroperitoneju in v mehkih tkivih trupa. Tumorji, sumljivi za SMT, so:

- povrhnji tumorji, večji od 5 cm;
- tumorji, ki hitro rastejo in/ali bolijo;
- vsi globoki tumorji, ne glede na velikost.

Pri takšnih tumorjih je potrebna napotitev bolnikov brez predhodnega kirurškega posega (kirurške biopsije ali celo kirurške odstranitve) v referenčni center (Slika 3) [1-3].

### 5. SLIKOVNE PREISKAVE

Namen ciljne slikovne diagnostike je potrditi klinične najdbe, jih anatomsko določiti in opredeliti velikost, strukturo in osnovno

diferencialno diagnostiko tumorja. Če ni absolutnih kontraindikacij, se preiskave izvaja z uporabo kontrastnega sredstva. Izjema sta rentgensko slikanje (RTG) in ultrazvočna (UZ) preiskava. Slikovne preiskave sodijo med osnovno dokumentacijo, zato je v primeru napotitve primera iz zunanje ustanove na MDK na OIL, pred obravnavo na konziliju, naročnik dolžan zagotoviti uvoz slikovnega gradiva na OIL preko radiološkega portala.

Ciljana slikanja področja tumorja morajo v opisu podati dimenzije tumorja, meje tumorja, odnos do sosednjih struktur in osnovno oceno konsistence tkiv, prekrvljenost in homogenost tkiv z možnostjo diferencialne diagnostike v mnenju. V primeru predhodnih preiskav je nujno potrebno navesti dinamiko opisanih sprememb.

Namen slikovne diagnostike v okviru zamejitvenih preiskav je določiti razširjenost bolezni. Radiolog mora v mnenju po opravljenih preiskavah potrditi/izključiti prisotnost oddaljenih zasevkov v pljučih in drugih organih, v mehkih tkivih in prikazanem skeletu, opredeliti sočasne/naključne najdbe in podati dodatne slikovne preiskave ali način sledenja v primeru nejasnosti ali nekonkluzivnosti mnenja. V primeru predhodnih preiskav mora nujno navesti dinamiko opisanih sprememb.

#### 5.1. PERIFERNI TUMORJI

Za oceno primarnega tumorja na udih in trupu sta zaželjeni preiskavi UZ in MR področja tumorja. Priporočena je kombinacija sekvenc T1, T2, T2 FS in T1 FS po kontrastu, v vsaj dveh ravninah ter difuzijske sekvence z ADC mapami.

Na glavi in vratu sta priporočeni slikovni metodi računalniška tomografija s kontrastom (CTks) in/ali MR, odvisno od lege tumorja.

#### 5.2. CENTRALNI TUMORJI

Ocena primarnega tumorja v trebuhu in prsnem košu: CTks obeh področij.

#### 5.3. VLOGA POZITRONSKE EMISIJSKE TOMOGRAFJE S CT (PET-CT)

V prvo metaanalizo vloge PET-CT je bilo vključenih 15 študij s 441 tumorji mehkih tkiv: 227 malignih in 214 benignih. Diagnoza in gradus sta bila ocenjena s kvalitativno vizualizacijo, standard uptake value (SUV). Fludeoksigluukoza-18 (<sup>18</sup>FDG) PET-CT je bil pozitiven v vseh visoko malignih (VM) sarkomih, v 74.4 % nizko malignih (NM) sarkomih in v 39.3 % benignih tumorjih. Zaključek metaanalize je, da je z <sup>18</sup>FDG PET-CT možno zanesljivo ločevati med VM sarkomi (vsi so imeli SUV ≥ 2,0) in benignimi tumorji, ne pa med NM sarkomi (večina SUV < 2,0) in benignimi tumorji [14].

V drugi metaanalizi je bila ocenjena uporabnost <sup>18</sup>FDG-PET za oceno celokupnega preživetja pri SMT in sarkomih kosti. Vključenih je bilo 6 študij in 514 bolnikov. Mejna vrednost (cut-off) za SUVmax ni bila navedena. Zaključek metaanalize je, da je visok SUVmax neodvisen napovedni dejavnik za pomembno slabše celokupno preživetje (OS) [15].

<sup>18</sup>FDG PET-CT se lahko (izbirno) uporablja za oceno razsoja pri napredovali bolezni.

#### PRIPOROČILA:

- Pri tumorjih na udih in trupu naj bo opravljena UZ in MR preiskava s kontrastom, opcijsko CTks.
- Pri centralnih tumorjih naj bo opravljen CTks, opcijsko MR.
- Če so centralni tumorji na CTks maščobni, naj bo bolnik za nadaljnjo obravnavo napoten na OIL. Če tumorji niso maščobni, upoštevati mnenje radiologa.
- Pri obravnavi v referenčnem centru radiolog, član MDT za sarkome, vodi slikovno diagnostiko in opravi biopsijo tumorja.

## 6. BIOPSIJA

Za pridobitev diagnoze je odvzem vzorca ključnega pomena. Biopsija naj bo po možnosti opravljena v referenčnem centru [1,2]. Opravljena je lahko s tanko ali debelo iglo ali kirurško. Pogosto se za vrsto biopsije odločimo na MDK.

- Citolško punkcijo (aspiracijsko biopsijo s tanko iglo – ABTI) opravi citopatolog, po možnosti na OIL in po slikovni diagnostiki. Lahko je prosta, UZ ali CT vodena [5].
- Histološko biopsijo (debeloigelnno biopsijo – DIB) opravi radiolog na OIL in vedno po slikovnih preiskavah. Zaželjen je odvzem z iglo velikosti 14–16 G. Po potrebi pri izvedbi biopsije sodelujeta radiolog in kirurg, oba člana MDT. Lahko je UZ ali CT vodena. Pri biopsiji se je potrebno izogniti prehodu igle skozi kompartmente, ki niso zajeti s tumorjem.
- Mesto punkcije določimo čim bližje planiranemu kirurškemu rezu.
- Neustrezno izvedena DIB lahko oteži/spremeni dokončen kirurški poseg [5].
- Kirurško biopsijo opravimo izjemoma (diagnostični poseg). Opravi naj jo kirurg, ki bo kasneje odstranil tumor. Rez na udih naj bo vzdolžen [5].
- UZ ali CT vodena DIB je potrebna tudi pri retroperitonealnih tumorjih [16].

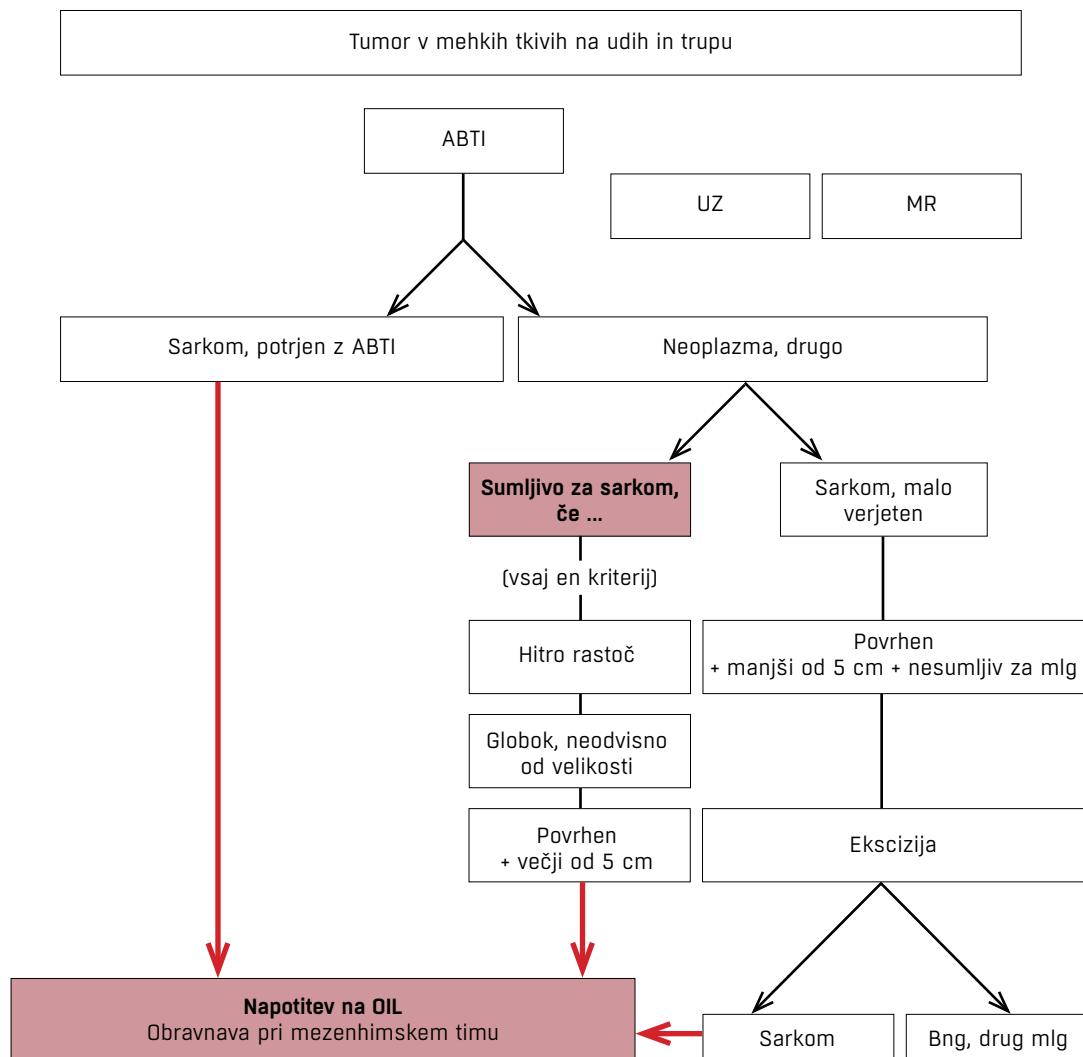
Pravilna histološka opredelitev tumorjev mehkih tkiv je zaradi njihove redkosti in velikega števila različnih entitet pogosto težavna. Mikroskopski pregled bioptičnega materiala naj zato opravi patolog, ki je član MDT in ima na področju sarkomov dovolj izkušenj, možnost uporabe dodatnih metod (imunohistokemije, citogenetike in molekularne patologije) ter možnost posveta s strokovnjaki v tujini. Natančna določitev histološkega tipa in gradusa iz pičlega materiala, dobljenega z DIB, pogosto ni možna, včasih pa je lahko zaradi intratumorske heterogenosti tudi napačna. V takšnih primerih lahko DIB ponovimo ali po potrebi opravimo kirurško biopsijo.

Če je bil bolnik operiran izven referenčnega centra in je bila tam postavljena diagnoza sarkoma ('woops' operacija), je za potrditev diagnoze potrebna revizija preparatov, ki jo mora opraviti patolog, član MDT, v referenčnem centru [2].

### PRIPOROČILA:

- Za postavitev diagnoze je zaželjena DIB, ki naj bo po možnosti opravljena v referenčnem centru. Opravi jo radiolog, član MDT.
- Pri retroperitonealnih tumorjih je potrebna DIB.
- Če je bil bolnik operiran izven referenčnega centra in tam postavljena diagnoza sarkoma, je potrebna revizija preparatov, ki naj bo opravljena v referenčnem centru.

Slika 3: Diagnostični algoritem pri tumorjih mehkih tkiv udov in trupa. ABTI, aspiracijska biopsija s tanko iglo; bng, benigno; mlg, maligno; UZ, ultrazvok; MR, magnetna resonanca.



### 7. ZAMEJITVENE PREISKAVE IN DOLOČITEV STADIJA BOLEZNI

Stadij bolezni določimo na osnovi histološkega gradusa oziroma stopnje malignosti (G), velikosti tumorja (T) ter prisotnosti zasevkov v regionalnih bezgavkah (N) in v oddaljenih organih (M). V zadnji, 8. izdaji AJCC TNM klasifikacije se je pojavila nova opredelitev tumorja (T) za področja glave - vratu, ekstremitet - trupa, abdominalnih - visceralnih SMT in retroperitonealnih sarkomov (RPS) [17]. Stadija bolezni za področje glave - vratu in abdominalnih - visceralnih SMT ni v klasifikaciji (Tabele 10–14).

Zadnja klasifikacija za zamejitev bolezni (UICC, 8. izdaja) ima omejeno vrednost in poudarja pomen gradiranja [1]. Med prognostičnimi dejavniki bi bilo potrebno upoštevati tudi velikost in lokacijo tumorja, resektabilnost, prisotnost oddaljenih zasevkov, kvaliteto kirurških robov in morebitno (intraoperativno) rupturo tumorja. Za oceno tveganja za relaps bolezni in v pomoč pri odločitvi glede pred-pooperativnega zdravljenja so na voljo validirani nomogrami [1]. Ključne podatke se lahko pridobi iz operativnega zapisnika predhodno opravljene operacije, predvsem o poteku operacije, glede robov in morebitne kontaminacije/fragmentiranja/rupture tumorja.

### PRIPOROČILA:

- Za oceno razširjenosti bolezni pridejo od slikovnih preiskav v poštev pri perifernih tumorjih: RTG pljuč pri NM in CTks prsnega koša pred zdravljenjem pri VM sarkomih.
- Pri abdominalnih tumorjih: še ocena jeter s CTks ali MR preiskavo, lahko UZ jeter.
- Epitelioidni sarkom, svetlocelični sarkom, sinovijski sarkom in rabdomiosarkom: CTks prsnega koša in trebuha ter ocena regionalnih bezgavk z UZ ali CTks ali MR.
- Alveolarni sarkom mehkih tkiv, svetlocelični sarkom in angiosarkom: CTks prsnega koša in trebuha ter CT/MR glave.
- Miksoidni liposarkom udov: CTks prsnega koša, opcijsko tudi trebuha.
- Ewingov sarkom: PET-CT preiskava.
- Klasifikacije za zamejitev bolezni (AJCC, UICC) imajo omejeno klinično vrednost. Primernejša je ocena tveganja z nomogrami.

Slika 4: Diagnostični algoritem pri retroperitonealnih tumorjih [13]. ML, mielolipom; AML, angiomiolipom; bng, benigno; SFT, solitarni fibrozni tumor; MPNST, maligni tumor ovojnic perifernega živca; RMS, rabdomiosarkom.

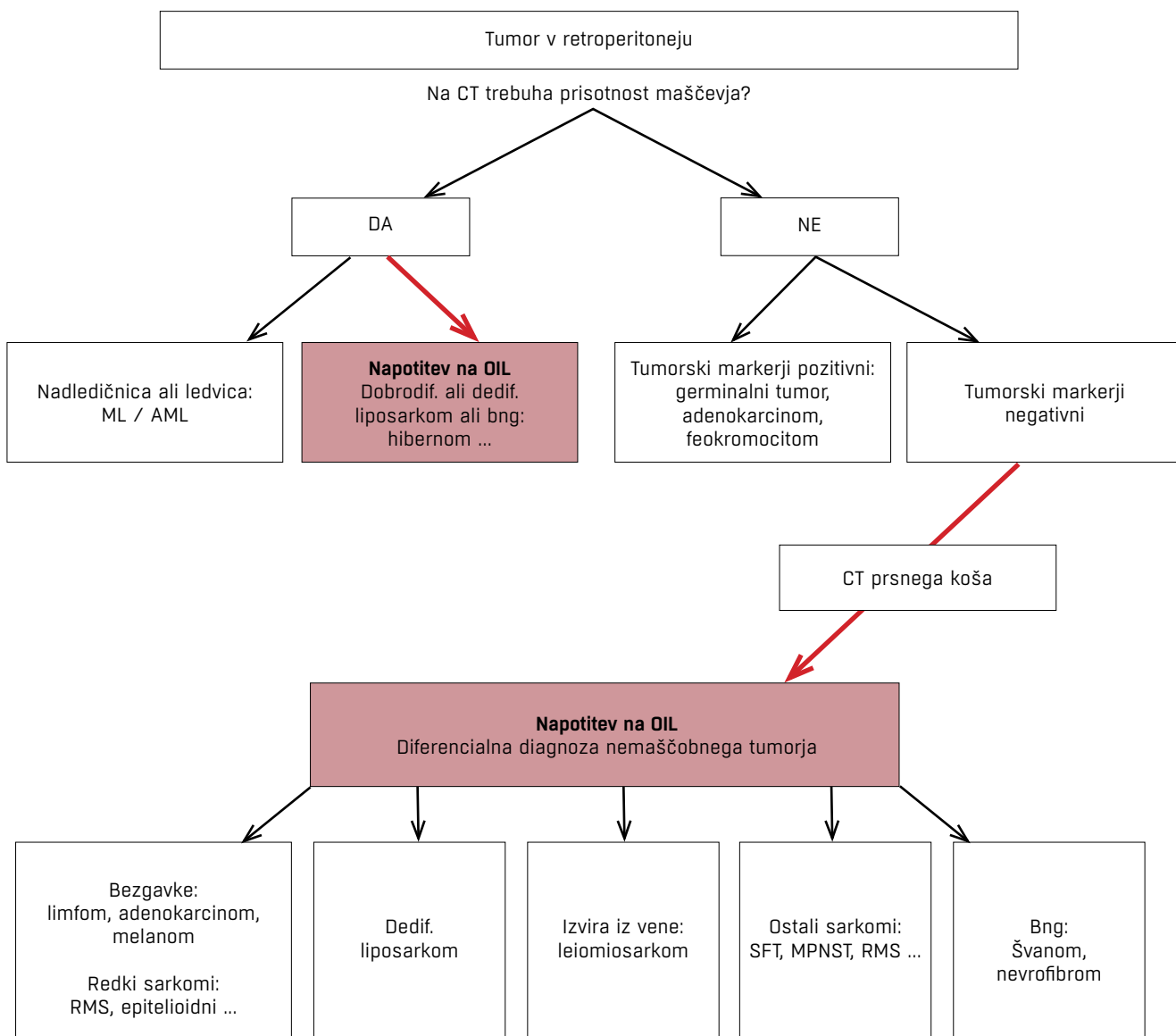


Tabela 10: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), sarkomi glave – vratu [17].

| T kategorija | T kriteriji  |
|--------------|--|
| Tx           | Primarnega tumorja ni moč oceniti.   |
| T1           | Tumor ≤ 2 cm   |
| T2           | Tumor > 2 cm in ≤ 4 cm   |
| T3           | Tumor > 4 cm   |
| T4           | Vraščanje v okoliške organe.   |
| T4a          | Vraščanje v orbito, bazo lobanje/duro, obrazni skelet, pterigoidne mišice.   |
| T4b          | Vraščanje v parenhim CŽS, v prevertebralno muskulaturo, obraščanje karotide. |

Tabela 11: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), sarkomi ekstremitet – trupa, velja tudi za retroperitonealne sarkome [17].

| T kategorija | T kriteriji                        |
|--------------|------------------------------------|
| Tx           | Primarnega tumorja ni moč oceniti. |
| T0           | Ni primarnega tumorja.             |
| T1           | Tumor ≤ 5 cm                       |
| T2           | Tumor > 5 cm in ≤ 10 cm            |
| T3           | Tumor > 10 cm in ≤ 15 cm           |
| T4           | Tumor > 15 cm                      |

Tabela 12: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), abdominalni – visceralni sarkomi [17].

| T kategorija | T kriteriji                               |
|--------------|---|
| Tx           | Primarnega tumorja ni moč oceniti.        |
| T1           | Omejen na organ.                          |
| T2           | Tumor sega izven organa.                  |
| T2a          | Vrašča v serozo ali visceralni peritonej. |
| T2b          | Preko seroze (mezenterij).                |
| T3           | Vrašča v sosednji organ.                  |
| T4           | Multifokalen                              |
| T4a          | Multifokalen (2 mesti)                    |
| T4b          | Multifokalen (3–5 mest)                   |
| T4c          | Multifokalen (> 5 mest)                   |

Tabela 13: Definicija regionalnih bezgavk (N), AJCC (8. izdaja) [17].

| N kategorija | N kriteriji                          |
|--------------|--------------------------------------|
| N0           | Ni zasevkov v bezgavkah ali nejasno. |
| N1           | Zasevki v bezgavkah.                 |

Tabela 14: Stadij bolezni glede na AJCC sistem (8. izdaja), sarkomi ekstremitet – trupa (E-T) in retroperitonealni sarkomi (RPS) [17].

| T            | N            | M  | GRADUS       | STADIJ E-T | STADIJ RPS |
|--------------|--------------|----|--------------|------------|------------|
| T1           | N0           | M0 | G1, GX       | IA         | IA         |
| T2, T3, T4   | N0           | M0 | G1, GX       | IB         | IB         |
| T1           | N0           | M0 | G2, G3       | II         | II         |
| T2           | N0           | M0 | G2, G3       | IIIA       | IIIA       |
| T3, T4       | N0           | M0 | G2, G3       | IIIB       | IIIB       |
| katerikoli T | N1           | M0 | katerikoli G | IV         | IIIB       |
| katerikoli T | katerikoli N | M1 | katerikoli G | IV         | IV         |

## 8. MULTIDISCIPLINARNO ZDRAVLJENJE

Načrt prvega zdravljenja na podlagi histološkega izvida, stadija bolezni in drugih prognostičnih dejavnikov pripravi MDK [1,2]. Multidisciplinarni tim naj bi obravnaval vsaj 100 novih primerov SMT letno oziroma pokrival populacijo 2 do 3 milijonov [2,18].

### PRIPOROČILA:

- Načrt prvega zdravljenja pripravi MDK. Primere se obravnava individualno.
- Zagotovljena mora biti celostna obravnava in dostop do naprednega zdravljenja, vključno z RT in sistemskim zdravljenjem.
- Podpisan mora biti informiran pristanek bolnika, ki naj bo seznanjen z diagnozo, načrtom zdravljenja, možnimi zapleti in posledicami zdravljenja.
- Čas od bolnikovega soglasja za zdravljenje do pričetka zdravljenja naj ne bi presegal 21 dni (razen v primeru medicinskih razlogov ali razlogov s strani bolnika za zamik pričetka zdravljenja).
- Zagotovljena mora biti možnost vključitve v klinično raziskavo znotraj referenčnega centra ali v mednarodno raziskavo.

## 9. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Kirurško zdravljenje je zdravljenje izbora pri vseh bolnikih z lokaliziranimi tumorji mehkih tkiv. Operacija naj bo opravljena v referenčnem centru in na priporočilo MDK [1,2]. Izvede naj jo kirurg, ki je član MDT in ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s sarkomi [2]. Sarkomski kirurg naj bi opravil vsaj 3 do 4 sarkomske operacije mesečno oziroma 30 do 40 letno [2]. Kirurško zdravljenje pomeni odstranitev tumorja v bloku z varnostnim plaščem zdravega tkiva, ki pokriva tumor v vseh smereh. Pri perifernih SMT v bloku s tumorjem odstranimo tudi brazgotino in punkcijski kanal po DIB oziroma po kirurški biopsiji. V primeru že opravljene neradikalne prve operacije (izven referenčnega centra) odstranimo ostanek tumorja/brazgotine s pooperativno votlino oziroma vsem kontaminiranim področjem. Drenažne cevke naj se izpelje čim bližje kirurškemu rezu. Potreben je natančen operativni zapisnik. V dokumetacijo je potrebno zabeležiti tudi odstop od operacije in ponoven sprejem po operaciji v 90-ih dneh. Smrtni primeri v 30-ih dneh po operaciji morajo biti evidentirani in analizirani.

### Po onkoloških merilih ločimo:

- Marginalno resekcijo – odstranitev tumorja v enem kosu, a brez plašča zdravega tkiva; v ravnini navidezne ovojnice; v kirurški ploskvi je možen mikroskopski ostanek oziroma ostanejo sateliti.

- Široko resekcijo – tumor odstranjen s plaščem zdravega tkiva, v kirurški ploskvi mikroskopsko ni ostanka, odstranjeni so tudi sateliti.
- Radikalno resekcijo – odstranitev tumorja in satelitov s celotnim kompartmentom in vsemi anatomskimi strukturami v njem.
- Intralezijsko ekscizijo – pomeni zmanjševalno operacijo; v operativnem polju je makroskopski ostanek tumorja.

Na udih oziroma pri perifernih tumorjih je zaželjena ud ohranjajoča in funkcijo ohranjajoča kirurgija, po potrebi rekonstrukcija. Zaželjena je široka resekcija, pri zelo velikih tumorjih pa lahko celo radikalna resekcija. V primeru, da tumor leži blizu vitalnih struktur, kot so pomembni živci, velike žile ali kost, je (sploh pri multimodalnem zdravljenju) dopustna marginalna resekcija ali celo mikroskopsko pozitivni robovi [19]. Pri nekaterih histoloških podtipih (npr. atipični lipomatozni tumor, ALT) je priporočena marginalna resekcija. Zaradi morebitne pooperativne RT je s kovinskimi klipi priporočljivo označiti operativno polje, meje ležišča tumorja in morebiten ostanek tumorja.

Pri centralnih/retroperitonealnih tumorjih je zaželjena vsaj marginalna resekcija, po možnosti z negativnimi robovi in brez kontaminacije oziroma razlitja tumorja. Kirurško zdravljenje RPS je opisano v ločenem poglavju.

Predoperativno zdravljenje pride v poštev pri lokalno napredovalnem ali neresektabilnem tumorju; če je možna odstranitev tumorja samo z mutilantno operacijo (ali amputacijo), ali če pričakujemo RI resekcijo ali če je po odstranitvi tumorja potrebna obsežna rekonstrukcija. V poštev pridejo predoperativna RT ali predoperativna kemoterapija (KT) ali predoperativna izolirana perfuzija uda (ILP) ali morda njihova kombinacija. Predoperativna RT, KT in ILP so možnosti za morebitno doseganje resektabilnosti pri lokalno napredovalih sarkomih in s tem poskus ohranitve uda. Stopnja primarnih amputacij naj bi bila nižja od 5 %. O morebitnem predoperativnem zdravljenju se odločamo na MDK.

S pooperativnim zdravljenjem je treba začeti najkasneje v 6 tednih po operaciji. Dopolnilna KT ne sme reševati neustrezne operacije.

### PRIPOROČILA:

- Prvo operacijo pri SMT naj opravi sarkomski kirurg v referenčnem centru.
- Operativni zapisnik naj vključuje predoperativno diagnozo, podatke o morebitni rupturi tumorja/kontaminaciji in operativno oceno kirurških robov.
- Pri perifernih sarkomih je priporočena/zaželena široka resekcija, s čim boljšo ohranitvijo funkcije uda. Za vse regije telesa naj bo zagotovljena takojšnja ali odložena možnost estetskih in funkcionalnih rekonstruktivnih posegov. Pri centralnih/RPS je priporočena/zaželena vsaj marginalna resekcija.

- Pri lokalno napredovalih in neresektabilnih tumorjih pride v poštev predoperativno zdravljenje.

## 10. RADIOTERAPIJA

Radioterapija predstavlja ključno komponento multimodalnega zdravljenja SMT, saj izboljšuje lokalno kontrolo bolezni in omogoča ohranitev funkcionalnosti prizadetega uda. V skladu z najnovejšimi smernicami NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in ASCO (American Society of Clinical Oncology) se RT praviloma uporablja v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem [19,20].

Napredne tehnike, kot so IMRT (Intensity-Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric-Modulated Arc Therapy) in IGRT (Image-Guided Radiotherapy), omogočajo visoko stopnjo natančnosti in konformnosti obsevanja, hkrati pa zmanjšujejo odmerek na okoliške zdrave organe, kar vodi v manjšo akutno in pozno toksičnost [21,22].

Najpogosteje se uporabljajo konvencionalne frakcijske sheme (1.8–2.0 Gy/fr), medtem ko se hipofrakcionacija (> 2 Gy/fr) trenutno preučuje v okviru kliničnih raziskav [23].

Pri miksoidnem LPS, ki je znan po svoji radiosenzitivnosti, rezultati raziskave DOREMY kažejo možnost varnega znižanja predoperativne doze na 36 Gy brez kompromisa v lokalni kontroli [24].

Definitivna RT se uporablja pri neresektabilnih ali oligometastatskih tumorjih, kjer predstavlja edino lokalno terapevtsko možnost, medtem ko se paliativna RT uporablja za lajšanje simptomov (bolečine, krvavitve, kompresije) ali upočasnitev lokalne rasti tumorja [25].

### 10.1. INDIKACIJE ZA RADIOTERAPIJO

Odločitev o vključitvi RT mora temeljiti na individualizirani oceni bolnika in značilnostih tumorja, skladno s smernicami ASTRO (American Society for Radiation Oncology) ter posodobljenimi NCCN in ASCO priporočili [19,20,22,26]. Na odločitev vplivajo značilnosti bolnika: starost, splošno stanje, pridružene bolezni, anesteziološka ocena in kardijske navade ter značilnosti tumorja: histološki tip, gradus, kirurški robovi, velikost tumorja, anatomska lega in molekularni označevalci.

Ključni napovedni dejavniki za lokalni recidiv ostaja status kirurških robov. Mikroskopsko pozitiven rob (R1 resekcija) ali marginalen rob  $\leq 1$  mm sta jasni indikaciji za dopolnilno RT [19,20]. Višji gradus tumorja povečuje tveganje za lokalni recidiv in oddaljene zasevke, vendar tudi NM tumorji zahtevajo razmislek o RT, če je dosežen kirurški rob nezadosten [27]. Velikost tumorja in anatomska lega vplivata na možnost doseganja negativnih kirurških robov in v teh primerih RT pomembno izboljša lokalno kontrolo bolezni. Poleg anatomskih značilnosti imajo pomen tudi histopatološki in molekularni označevalci, ki napovedujejo odzivnost na RT in tveganje za ponovitev bolezni.

Po ASCO in ASTRO smernicah RT ni indicirana pri majhnih, površinsko ležečih tumorjih, kjer bi bila v primeru recidiva možna ponovna resekcija, prav tako ne v primerih, kjer je klinično stanje možno obvladovati z drugimi modalitetami [20,26].

### 10.2. PREDOPERATIVNA ALI POOPERATIVNA RADIOTERAPIJA

Čeprav se je RT sprva uporabljala pretežno pooperativno, sodobne raziskave in priporočila kažejo, da je **predoperativna** RT v številnih primerih primernejša izbira [19,20]. Prednosti predoperativne RT vključujejo:

- boljšo oksigenacijo in posledično večjo radiosenzitivnost tumorja,

- manjša obsevalna polja in nižjo skupno dozo (tipično 50 Gy v 25 frakcijah),
- izboljššan funkcionalni izid,
- lažjo kirurško odstranitev zaradi formacije peritumorske kapsule.

Slabost predoperativne RT je večja pogostnost zapletov pri celjenju ran, kar potrjuje randomizirana kanadska raziskava, kjer so zapleti po predoperativni RT nastopili pri približno 35 % bolnikov, v primerjavi s 17 % po pooperativni RT [25].

**Pooperativna** RT ima manj zgodnjih zapletov, vendar pa je več pozne toksičnosti (fibroza, togost sklepov, edem), povezane z višjimi odmerki (60–66 Gy) in večjimi obsevalnimi polji [19,20]. Njena prednost je možnost popolne patohistološke ocene v odstranjenem tumorju, vključno z oceno kirurških robov [19,20].

### 10.3. DEFINITIVNA RADIOTERAPIJA

Definitivna RT je kot samostojna oblika lokalnega zdravljenja indicirana v izbranih primerih, predvsem pri bolnikih, ki niso primerni za kirurški poseg.

Po podatkih Tepperjeve prospektivne raziskave, v katero je bilo vključenih 51 bolnikov s SMT udov, je bila dosežena 43-odstotna 5-letna lokalna kontrola bolezni, kar potrjuje možnost uporabe RT kot samostojnega terapevtskega pristopa pri ustrezno izbranih bolnikih [28].

V primeru oligometastatske bolezni, kjer je število metastaz omejeno in bolezen poteka indolentno, se uporabljajo ablativne stereotaktične tehnike, kot sta SBRT (Stereotactic Body Radiotherapy) in SRS (Stereotactic Radiosurgery). Ti pristopi omogočajo aplikacijo visokih odmerkov sevanja v majhen volumen, z natančno zaščito okoliških tkiv in dokazano podaljšujejo lokalno kontrolo bolezni RPS [22].

### 10.4. PALIATIVNA RADIOTERAPIJA

Paliativna RT ima pomembno vlogo pri lajšanju simptomov (bolečine, krvavitve, kompresijski učinki) ali pri preprečevanju hitre tumorske rasti.

Uporabljajo se hipofrakcionirane sheme, ki omogočajo krajše trajanje zdravljenja, z zadovoljivo simptomatsko učinkovitostjo, kot na primer:  $10 \times 3$  Gy,  $12-15 \times 3$  Gy,  $5 \times 4$  Gy (pri bolnikih v slabšem splošnem stanju ali ob potrebi po hitrem kliničnem učinku),  $1 \times 8$  Gy (enkratni paliativni odmerek). Takšen pristop omogoča individualno prilagoditev glede na klinično stanje, cilje zdravljenja in pričakovano preživetje [22,26].

### 10.5. OPREDELITEV CILJNIH VOLUMNOV

- GTV (Gross Tumor Volume): makroskopsko vidna tumorska masa.
- CTV (Clinical Target Volume): območje mikroskopske bolezni, ki v predoperativni RT zajema GTV + 3 cm rob longitudinalno in 1.5 cm radialno.
- PTV (Planning Target Volume): geometrijski razširitveni rob, ki kompenzira premike CTV in napake v namestitvi bolnika.

Pri pooperativni RT se priporoča fuzija slik s predoperativnimi radiološkimi preiskavami (MRI, PET/CT ali CT) in rekonstrukcijo resecciranega področja.

Natančno določitev mej olajša sodelovanje kirurga, ki lahko ob operaciji vstavi klipe na robove resekcijskega področja in ležišča tumorja, kar pomaga pri določanju CTV RPS [22].

Prospektivna, multicentrična, randomizirana raziskava VORTEX je ocenjevala vpliv zmanjševanja obsevalnih polj v času poopera-

tivne RT glede na konvencionalne načrte. Po dveh letih spremljanja ni bilo razlik v funkcionalnih izidih, zato se rutinsko zmanjševanje obsevalnih volumnov ne priporoča.

## 10.6. RIZIČNI ORGANI (OAR, ORGANS AT RISK)

Pri obsevanju sarkomov na udih je potrebno varovanje sklepov, skeleta in zdravega mehkega tkiva, ki omogoča ustrezno limfno drenažo in funkcionalno ohranitev uda.

Skladno s priporočili se uporabljajo omejevalne doze za posamezne OAR, z namenom preprečitve poobsevalne fibroze, edema in kontraktur [22].

## 10.7. FRAKCIONIRANJE IN TUMORSKA DOZA

Frakcioniranje je večinoma konvencionalno (standardno), od 1.8 Gy do 2 Gy na dan, od ponedeljka do petka. Občasno se uporabljajo hipofrakcionirani režimi, z višjo dozo na frakcijo.

Dokazi, ki podpirajo hipofrakcionirane predoperativne režime RT naraščajo, vendar ni randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi primerjale hipofrakcionirane režime s konvencionalnim frakcioniranjem.

**Predoperativna** totalna doza na področje tumorja je 50 Gy. Operativni poseg je predviden 4–6 tednov po obsevanju. Po opravljeni operaciji se glede na tip resekcije lahko še dodatno obseva z 10–16 Gy ali celo več, če gre za večji ostanek bolezni. Raziskave niso potrdile dobrobiti dodatnega obsevanja (boosta) in ga odsvetujejo tudi v luči preteklega časa od predoperativnega obsevanja.

Pri **pooperativni** RT je predvidena tumorska doza (TD) 50 Gy na operativno področje in "boost" doza na ležišče tumorja, do skupne TD 56 Gy. Če je kirurški rob pozitiven, se lahko dodatno obseva do 66 ali celo 70 Gy. Pooperativno RT je priporočljivo začeti 4–6 tednov po operaciji pod pogojem, da je rana zaceljena.

V primeru definitivne RT je TD od 64 do 70 Gy.

### PRIPOROČILA:

- Predoperativna RT je indicirana pri lokalno napredovalih ali neresektibilnih tumorjih, ali kadar je pričakovana R1 resekcija, ali če bi bila kirurška odstranitev mutilantna (npr. amputacija).
- Pooperativna RT je indicirana pri VM, globoko ležečih tumorjih > 5 cm, večini globokih VM tumorjev < 5 cm, če je varnostni rob < 1 cm, ter pri obsežnih NM sarkomih po marginalni resekciji, če ponovna operacija v primeru lokalnega recidiva ne bi bila izvedljiva.
- Zaporedje kirurškega in obsevalnega zdravljenja določimo na MDK, ki mora pretehtati tveganja kratkoročnih (zapleti pri celjenju ran) in dolgoročnih (funkcionalnih) posledic.
- Pri miksoidnem LPS je možna predoperativna doza 36 Gy.
- Definitivna RT je indicirana pri neresektibilnih ali oligometastatskih tumorjih, paliativna RT pa za lajšanje simptomov ali upočasnitev rasti tumorja.

## 11. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

### 11.1. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PRI ZAMEJENI BOLEZNI

Vloga predoperativne in pooperativne KT pri SMT je težko dokončno določiti, čeprav se je v zadnjih letih nabralo veliko dokazov, ki podpirajo rabo perioperativne KT. V poštev prihaja pri bolnikih s SMT z večjim tveganjem za razsoj bolezni in bolj občutljivimi histološkimi podtipi za KT, kot so miksoidni LPS, sinovijski sarkom in dezmozoplastični drobnocelični okroglocelični

tumor. Pomanjkanje jasnih dokazov v podporo pooperativni KT je mogoče delno pojasniti s heterogenim odgovorom na KT, ki ga opažamo pri tumorjih, čeprav so si morfološko podobni [29]. Se vedno nimamo zanesljivih prediktivnih bioznačevalcev, ki bi napovedovali odgovor na KT in s tem morebitno korist le-te.

Odločitev za pooperativno KT je smiselna predvsem v primerih, ko lokalne ponovitve bolezni ni mogoče zdraviti ali ko je zaradi občutljivosti sosednjih struktur, na primer srca ali hrbtenjače, radikalna RT vprašljiva. Metaanaliza kliničnih raziskav dopolnilne KT, objavljena leta 1997, je poročala o izboljšanju lokalne kontrole in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS); čeprav je obstajal tudi trend k izboljšanju OS, ta ni bil statistično pomemben [30]. Te podatke sta kasneje potrdili še dve metaanalizi [31,32]. V zadnji metaanalizi sicer niso bili uporabljeni izvorni podatki iz kliničnih raziskav, vključena pa je bila majhna italijanska klinična raziskava, ki je leta 2001 poročala o pomembni dobrobiti dopolnilne KT za OS [33]. Raziskava EORTC 62931, največja raziskava, ki je preučevala učinkovitost pooperativne KT pri SMT, ni pokazala nobene jasne koristi KT pri lokalni kontroli, preživetju brez ponovitve bolezni ali OS [34]. Vendar je bila ta raziskava kritizirana zaradi majhnega odmerka uporabljenega ifosfamida in vključevanja bolnikov z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni. Nedavno so bili podatki ponovno pregledani, pri čemer so bili bolniki ocenjeni z uporabo aplikacije »Sarculator« na podlagi nomogramov, ki so jih objavili Callegaro in sodelavci [35]. Bolniki s SMT udov ali trupa in predvidenim 10-letnim OS, ki je bil manjši od 51 %, so imeli koristi od pooperativne KT, saj se je tveganje za ponovitev bolezni ali smrt prepolovilo (razmerje tveganja (HR) 0.46) [36]. Na podlagi teh dokazov se pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni in smrt podpira raba pooperativne KT.

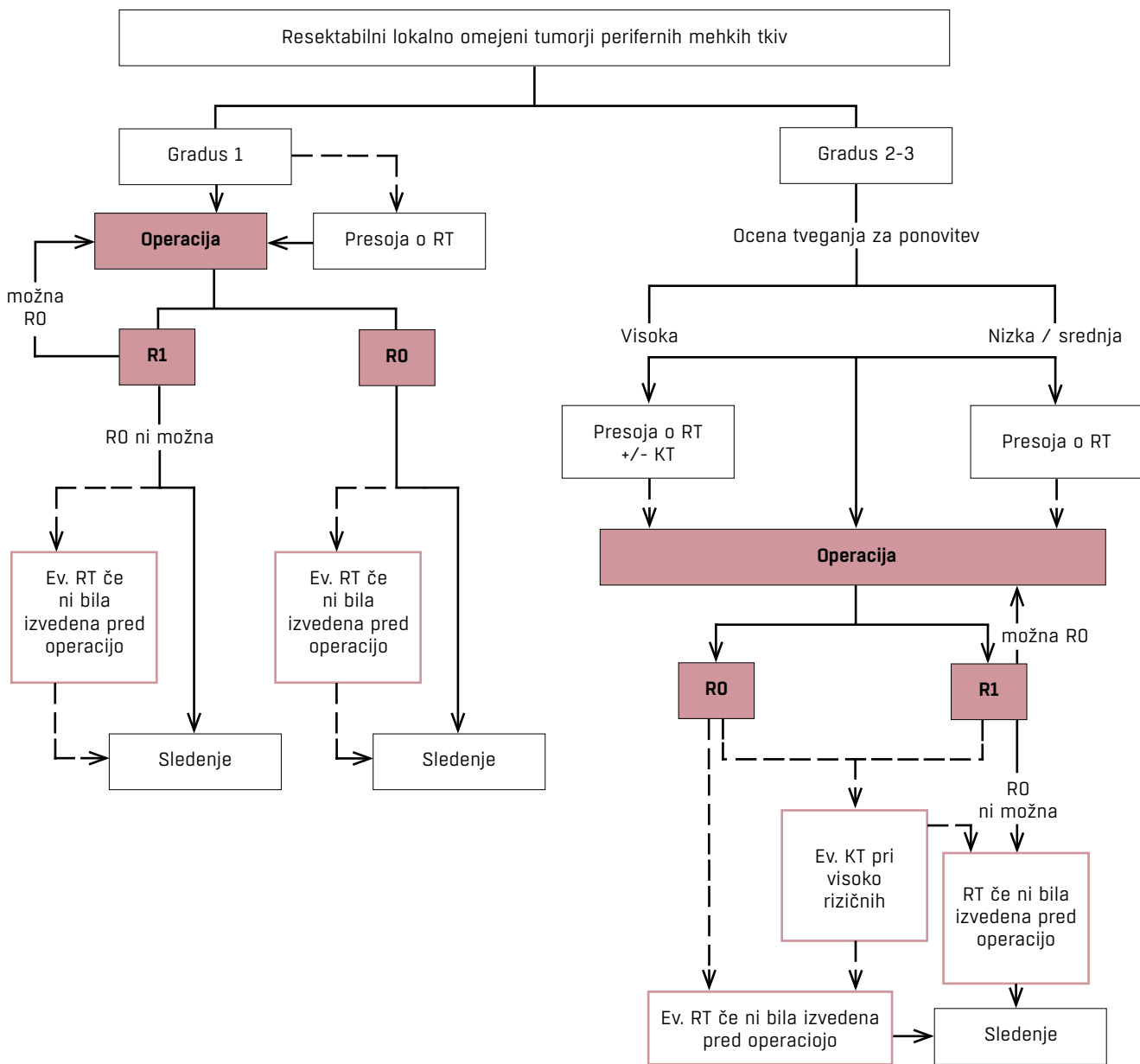
Sodobnejši pristop je uporaba KT v predoperativnem obdobju. Prospektivna klinična raziskava predoperativne KT, prilagojene histotipu (HT), v primerjavi s kombinacijo antraciklina in ifosfamida (AI), stratificirana glede na vrsto SMT, ni pokazala dobrobiti KT, prilagojene na HT v primerjavi s kombinacijo AI. Nadaljnja analiza je bolnike stratificirala glede na tveganje v skladu s »Sarculator« nomogramom. Bolniki z visokim tveganjem so bili tisti, pri katerih je bilo predvideno 5-letno OS < 60 %. Pri bolnikih z visokim tveganjem je bila dokazana dobrobit v preživetju s tremi cikli zdravljenja z AI v primerjavi s KT, prilagojeno HT, pri čemer je bilo 5-letno OS 66 % pri AI v primerjavi z 55 % pri HT. Pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, zdravljenih z AI, je bilo 5-letno OS višje, kot ga je napovedoval »Sarculator« nomogram (66 % proti 58 %), kar kaže na učinkovitost predoperativne KT z AI [37]. V nekaterih primerih bolnike zdravimo s kombinacijo predoperativne KT in RT. Zaradi tveganja soopojav ob sočasni RT z antraciklini se včasih uporabi 2 ali 3 cikle KT z AI, ki ji sledi RT. Vendar pa obstajajo dokazi, ki podpirajo varno uporabo AI sočasno z RT pri 44–50 Gy [38].

Ker do danes nobena randomizirana klinična raziskava ni neposredno preverila, ali je predoperativna KT boljša od takojšnje operacije pri resektibilnih tumorjih, ostaja pooperativna KT pomembna terapevtska možnost pri bolnikih z visokim tveganjem, zlasti v situacijah, kjer predoperativna RT ni načrtovana.

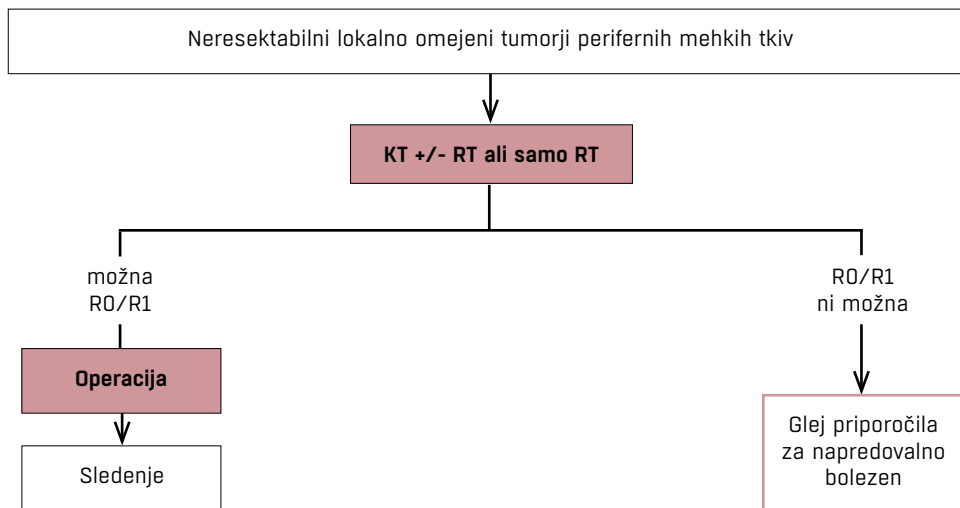
### PRIPOROČILA:

- Pri bolnikih z mejno resektibilnimi tumorji je potreben razmislek o predoperativnem zdravljenju s KT in/ali RT, odvisno od histologije (občutljivi histološki podtipi).
- Predoperativna ali pooperativna KT se rutinsko ne priporoča, vendar jo lahko priporočimo v primerih, ko so možnosti lokalne kontrole slabe ali je prognoza slaba, zlasti pri podtipih SMT, ki so bolj občutljivi na KT. Priporočeni so trije cikli AI.
- Ocena tveganja se lahko izvede z uporabo nomogramov, kot je npr. »Sarculator«, pri čemer imajo največjo verjetnost dobrobiti bolniki s 5-letnim predvidenim OS < 60 %.

Slika 5: Algoritem zdravljenja pri lokaliziranih, resektabilnih, perifernih tumorjih [1].



Slika 6: Algoritem zdravljenja pri lokaliziranih, neresektabilnih, perifernih tumorjih [1].



## 11.2. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PRI RAZŠIRJENI BOLEZNI

Namen zdravljenja razsejane bolezni je v skoraj vseh primerih paliativen. Pri približno polovici bolnikov z omejenim SMT visoke stopnje malignosti pride do razsoja in smrti; srednje preživetje od razsoja je približno 12 mesecev [39-41]. Rezultati novjših raziskav kažejo izboljšanje preživetij s srednjim časom približno 18 mesecev [42,43]. Zdravljenje napredovale bolezni je kompleksno; pristop k paliativnemu zdravljenju je do neke mere odvisen od tega, ali so prisotni simptomi ali ne, in od morebitnih sopojavov zdravljenja. Da bi dosegli nadzor nad simptomi, kot sta bolečina ali dispneja, je potrebno z zdravljenjem doseči zmanjšanje tumorja (odgovor). V odsotnosti pomembnih simptomov pa je enako pomemben cilj stabilizacija bolezni, da se podaljša dobra kakovost življenja. V kliničnih raziskavah o SMT je bilo ugotovljeno, da je preživetje, tako kot pri gastrointestinalnih stromanih tumorjih (GIST), povezano z odsotnostjo napredovanja bolezni in ne s stopnjo odgovora [44,45]. Zdravljenje napredovale bolezni lahko vključuje različne modalitete zdravljenja, ki se pogosto uporabljajo zaporedno, še posebej pri bolnikih, ki imajo dolga preživetja.

Vrsta zdravljenja je odvisna od histološkega tipa sarkoma, razširjenosti bolezni, mest zasevkov in verjetne občutljivosti na sistemsko zdravljenje. Poleg sistemskega zdravljenja se lahko za zdravljenje simptomatskih zasevkov ali za podaljšanje obdobja remisije uporabita tudi kirurgija in/ali RT (z namenom blaženja simptomov ali v primeru fokalnega napredovanja bolezni). Vlogo pri lokalnem zdravljenju lahko imajo tudi druge tehnike, kot sta mikrovalovna ali radiofrekvenčna ablacija. V poštev pridejo tudi zdravila za zaplete kostnih zasevkov. Bisfosfonati ali denosumab prihajajo v poštev le na podlagi posrednih rezultatov pri drugih solidnih rakih (moč dokaza je slaba), kjer podaljšajo čas do skeletnega dogodka. Pri nekaterih bolnikih je potek razsejane bolezni zelo počasen in bolezen lahko daljša obdobja poteka brez aktivnega zdravljenja. Dobro podporno zdravljenje, z ali brez (zgodnje) paliativne obravnave, mora biti usklajeno tudi s primarnim zdravstvenim varstvom.

Za številne bolnike, zlasti tiste v slabem stanju zmogljivosti ali s pomembnimi sočasnimi boleznimi, je pogosto najprimernejša možnost le podporno in simptomatsko zdravljenje, kjer je cilj le obvladovanje simptomov napredovale bolezni. Pri vseh bolnikih z napredovalo boleznijo je treba razmisliti o vključitvi v zgodnjo paliativno oskrbo.

Razvoj optimalnih shem zdravljenja ovirata redkost in heterogenost SMT. Incidenca številnih posameznih podtipov SMT je premajhna, da bi bilo mogoče izvesti obsežne prospektivne randomizirane raziskave. Zato se podatki zbirajo iz različnih raziskav, ki vključujejo raziskave faze 2 iz enega ali več centrov (multicentrične), retrospektivne serije primerov, podanalize raziskav, v katere so vključeni različni histološki podtipi ter poročila posameznih primerov za redkejšje podtype. V zadnjem času genomska analiza z NGS ali s sekvenciranjem celotnega genoma omogoča natančnejše prilagajanje zdravljenja, npr. pri tumorjih s preureditvami genov *NTRK*, vendar je to klinično pomembno le za zelo majhnen delež bolnikov. Sistemsko zdravljenje vključuje KT, tirozin kinazne zaviralce (TKI) in zaviralce imunskih kontrolnih točk (ZIKT).

Objavljeni objektivni odgovori na KT pri SMT se zelo razlikujejo, od 10 do 50 %, odvisno od uporabljenih zdravil, izbire bolnikov in histološkega podtipa. Ugotovljeno je bilo, da dobro stanje zmogljivosti, nižja starost in odsotnost jetrnih zasevkov napovedujejo dober odgovor na KT in boljše preživetje [40]. Vedno bolj je jasno, da je stopnja odgovora le eno od meril učinkovitosti zdravljenja, saj mnoga novejša zdravljenja vodijo do klinične dobrobiti ob doseženi stagnaciji bolezni. Odgovor na KT je odvisen od histološkega podtipa, z dodatnim znanjem o bolezni pa je v prihodnosti moč pričakovati, da bomo zdravljenje vedno bolj personalizirali. Na primer: sinovijski sarkom, leiomijsarkom (LMS) in miksoidni LPS veljajo za kemoobčutljive, medtem ko alveolarni sarkom mehkih tkiv, ekstraskeletni miksoidni hondrosarkom in SFT na splošno

veljajo za neobčutljive na KT, pri svetloceličnem sarkomu pa le redko dosežemo kak odgovor. Razvoj danes omogoča poleg KT tudi zdravljenje z zdravili, ki so prilagojena histologiji ali molekularni genetiki posameznega podtipa [46-48].

### 11.2.1. IZBIRA SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA PRI RAZSEJANEM SMT

Zdravljenje razsejane bolezni je multimodalno, zato naj odločitev glede prvega zdravljenja poda MDK. Zaželeno je ambulantno zdravljenje, saj izboljša kvaliteto življenja bolnikov in sprost bolnišnične kapacitete [49].

V večini primerov razsejanega SMT se za KT prvega reda izbira med monoterapijo z **doksorubicinom** ali kombinacijo doksorubicina z ifosfamidom. V evropski klinični raziskavi kombinacija visokodoznega ifosfamida z doksorubicinom v primerjavi s samo doksorubicinom ni izboljšala OS, vendar je bil odgovor na zdravljenje boljši in PFS daljši, vendar na račun večje toksičnosti [41]. Ti rezultati so pomembni, v kolikor je bolnik simptomatski zaradi velikosti tumorja, saj zmanjšanje obsega bolezni olajša druge možnosti zdravljenja. Bolnikovo stanje zmogljivosti in sočasne bolezni imajo pomembno vlogo pri izbiri zdravljenja, zlasti zaradi možne srčne toksičnosti doksorubicina in ledvične toksičnosti ifosfamida. Pri lokalno napredovalem ali razsejanem LMS (ne maternice), kjer je zaželen večji delež odgovora na zdravljenje, je možna kombinacija doksorubicina in dakarbazina, ki se je v multicentrični retrospektivni raziskavi pokazala za učinkovitejšo od samega doksorubicina ali kombinacije z ifosfamidom [50]. Objavljeni so bili rezultati klinične raziskave faze 3, ki je primerjala zdravljenje kombinacije doksorubicina s trabektedinom v indukcijski fazi ter nato vzdrževalno zdravljenje s trabektedinom napram samo doksorubicinu v 1. redu zdravljenja lokalno napredovalih in razsejanih LMS [51-53]. Kombinacija doksorubicina s trabektedinom je prva kombinacija, ki je pokazala dobrobit kombinacije napram monoterapiji z doksorubicinom, ne samo v PFS (HR 0.37;  $P < 0.0001$ ), ampak tudi v OS (HR 0.65;  $P = 0.0253$ ) mehkotivnih in tudi uterinih LMS [51-53]. Izboljšanje rezultatov preživetij je lahko posledica boljše učinka začetne sheme zdravljenja in s tem večjega deleža nadaljnjih lokalnih zdravljenj (operacije). Trenutno ta kombinacija še ne predstavlja standardne obravnave bolnikov z razsejanim LMS, je pa možnost za bolnike z obsežnim bremenom bolezni in morda za bolnike, kjer je možnost maksimalnega citoreduktivnega zdravljenja.

Standardno zdravljenje drugega reda predstavlja **ifosfamid**, ki se lahko uporablja tudi v prvem redu, kadar so antraciklini kontraindicirani, na primer pri bolnikih z velikim tveganjem za srčne zaplete ali pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z antraciklini. Rezultati kliničnih raziskav kažejo na povezavo med odmerkom in odgovorom na zdravljenje; priporočen odmerek je nad 9 g/m<sup>2</sup> na ciklus [54]. Odgovor na zdravljenje je, ne glede na podtip SMT, okoli 8 % v drugem redu in 25 % v prvem redu; višje deleže odgovorov dosežemo pri še višjih odmerkih (> 12 g/m<sup>2</sup>) in s kontinuirano infuzijo ifosfamida [55,56]. Pri nekaterih podtipih, npr. pri sinovijskem sarkomu, so odgovori višji, nasprotno pa so rezultati retrospektivnih kliničnih raziskav pokazali slabšo učinkovitost ifosfamida pri LMS in se ga pri teh bolnikih ne priporoča [57].

Kombinacija **gemcitabina** in **docetaksela** prav tako predstavlja možnost sistemskega zdravljenja v 2. redu. Kombinacija je dokazano aktivna pri LMS mehkih tkiv, nediferenciranem pleomorfem sarkomu in ostalih podtipih SMT [58,59]. Klinična raziskava GeDDiS, v kateri so to kombinacijo primerjali z doksorubicinom v prvem redu za vse podtype SMT, je pokazala, da kombinacija ni inferiorna, ima pa več sopojavov [60]. Sistemsko zdravljenje s kombinacijo gemcitabin/dakarbazin je prav tako možnost sistemskega zdravljenja pri bolnikih, kjer se želimo izogniti nevrotoksičnosti docetaksela. Kombinacija je namreč učinkovitejša od gemcitabina v monoterapiji, ob tem pa so sopojavi sprejemljivi [61]. Dakarbazin v monoterapiji je možnost sistemske-

ga zdravljenja napredovalega SFT [62].

**Trabektedin** predstavlja možnost sistemskega zdravljenja drugega reda za vse SMT. Zdravilo je bilo v Evropi odobreno na podlagi klinične raziskave, ki je primerjala dve različni shemi aplikacije trabektedina predvsem pri LMS in LPS [63]. Klinična raziskava faze 3, ki je primerjala trabektedin z dakarbazinom pri bolnikih z LMS in LPS, je pokazala, da ima trabektedin superioren PFS (HR 0.55;  $P < 0.001$ ), brez razlike v OS (HR 0.87;  $P = 0.37$ ) v primerjavi z dakarbazinom [64]. Na zdravljenje odgovorijo tudi bolniki z drugimi podtipi SMT (npr. sinovijski sarkom, miksoidni LPS), prav tako je odgovor boljši pri podtipih s kromosomskimi translokacijami [65,66]. Posebnost odgovora na zdravljenje je, da se lahko najprej doseže stabilna bolezen in šele kasneje odgovor. Trabektedin ima sicer manj hematotoksičnosti kot doksorubicin ali ifosfamid, obstajata pa redka, vendar potencialno smrtna sopojava, rabdomioliza in jetrna toksičnost.

Poleg zgoraj navedenih zdravil oziroma kombinacij ni drugih standardnih možnosti KT, zato odločitve glede nadaljnega zdravljenja temeljijo na stanju zmogljivosti bolnika ter na ravnotežju med pričakovanimi dobrobitmi in tveganji za zaplete. Nadaljnje zdravljenje mora upoštevati predhodne klinične koristi in sopojave KT ter podtip SMT.

V nadaljevanju so našteje številne druge možnosti sistemskega zdravljenja v [kasnejših redih](#).

**Liposomalni doksorubicin:** lahko se uporablja v kateremkoli redu pri vaskularnem intimalnem sarkomu, angiosarkomu [67], sarkomih srca in bolnikih, ki so predhodno prejeli antracikline in/ali imajo oslabilno delovanje srca [68]. Kombiniramo ga lahko z ifosfamidom. Je možnost zdravljenja pri agresivni fibromatozi in Kaposijevem sarkomu [69,70].

**Paklitaksel:** uporablja se v prvem ali drugem redu sistemskega zdravljenja pri angiosarkomu [71].

**Peroralni ciklofosfamid in prednizolon:** metronomična kombinacija z malo sopojavi, primerna za starejše, polimorbidne bolnike, ki niso kandidati za zdravljenje z agresivno KT [72].

**Eribulin:** klinična raziskava, ki je primerjala eribulin z dakarbazinom pri predhodno zdravljenih bolnikih z LPS ali LMS, je pokazala statistično, a klinično le mejno boljši OS (HR 0.77;  $P = 0.0169$ ) [73]. Podanaliza v skupini bolnikov z LPS pa je pokazala jasno dobrobit eribulina v OS, s skorajda dvakratnim podaljšanjem srednjega preživetja (HR 0.51;  $P < 0.001$ ) [74]. Podatki pri drugih vrstah sarkomov so skopi [75].

**Pazopanib:** Klinična raziskava PALETTE, ki je vključevala SMT brez LPS, je pokazala tri-mesečno izboljšanje PFS, ne glede na posamezen podtip [76]. Aktivnost je bila dokazana tudi pri dezmostoplastičnem drobnoceličnem okrogloceličnem tumorju, po predhodnem zdravljenju [77]. Prav tako je bila aktivnost pazopaniba (in ostalih anti VEGFR zdravil, vključno sunitiniba) dokazana pri malignem SFT [78], ki je dokaj odporen na KT (čeprav obstajajo dokazi o učinkovitosti dakarbazina), in pri refraktarnih desmoidnih tumorjih/fibromatozi [79].

**Imatinib:** dokazano je učinkovit pri dermatofibrosarkomu protuberans (DFSP), kadar je bolezen neresektabilna ali razsejana [80]. Mehanizem delovanja imatiniba je pogojen z onkogenezo DFSP, saj preureditev t(17;22) povzroči prekomerno izražanje trombocitnega rastnega dejavnika beta (PDGFB) [81]. Imatinib je tudi učinkovit pri tenosinovijskem gigantocelularnem tumorju [82].

**Zaviralci NTRK:** so bili odobreni kot tumor-agnostično zdravljenje malignomov, ki jih povzročajo preureditve v NTRK, z visokim deležem odgovorov na zdravljenje in dolgem preživetju brez napredovanja bolezni [83]. Pri sarkomih so preureditve NTRK zelo redke; pojavljajo se v manj kot 1 %, so pa skoraj patognomonične pri nekaterih otroških tumorjih, kot je infantilni fibrosarkom.

**Tazemetostat:** peroralni zaviralec EZH2 je pokazal klinično

učinkovitost pri epitelioidnem sarkomu v klinični raziskavi faze 2 ("basket trial") z vključenimi 62 bolniki. Objektivni odgovor (ORR) na zdravljenje je bil dosežen pri 15 % bolnikov, PFS je bil 5.5 meseca in OS 19 mesecev [84]. Trenutno poteka klinična raziskava faze 1b/3 tazemetostata v kombinaciji z doksorubicinom v 1. redu (NCT04204941).

**Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT):** Rezultati kliničnih raziskav z ZIKT pri sarkomih so v primerjavi z drugimi vrstami rakov (predvsem karcinomih) porazni. Kljub temu pa imamo podatke o zmerni učinkovitosti ZIKT pri alveolarnem sarkomu mehkih tkiv (ASPS) [85], angiosarkomu [86], nediferenciranem pleomorfnem sarkomu [87] in razsejanem pleomorfnemu dermalnemu sarkomu (PDS) [88]. Atezolizumab je pri bolnikih z ASPS dosegel 37 % objektivni odgovor na zdravljenje (en popolni odgovor), srednje trajanje odgovora 24.7 meseca in PFS 20.8 meseca. Odgovor ni bil odvisen od izraženosti PD-L1 [85]. Pembrolizumab je tumor-agnostično zdravilo za neresektabilne ali razsejane solidne tumorje z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-H) in/ali pomanjkanjem popravljalnih mehanizmov DNK (dMMR) pri solidnih rakih z izčrpanim standardnim zdravljenjem. Rezultati treh kliničnih raziskav, ki so vključile preko 500 bolnikov s preko 30 različnimi malignomi, so pokazali 33.3 % objektivni odgovor (10.3 % popolni odgovor), s srednjim trajanjem odgovora 63.2 meseca [89-91].

## 11.2.2. REDKE ENTITETE IN SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

**Ekstraskeletni miksoidni hondrosarkom.** Pri bolnikih so po zdravljenju s KT na osnovi antraciklinov učinkovita antiangiogena zdravila. Učinkovitost je verjetno odvisna od vrste preureditve. Bolniki s preureditvijo *EWSRI-NR4A3* so v retrospektivni raziskavi imeli dober odgovor na sunitinib, medtem ko pri bolnikih s preureditvijo *TAF15-NR4A3* odgovora ni bilo [92,93]. Pazopanib je v klinični raziskavi faze 2 pokazal klinično pomembno učinkovitost pri bolnikih s preureditvijo *EWSRI-NR4A3* z 19 % ORR pri bolnikih, ki so že prejeli antracikline, več kot polovica bolnikov je imelo regres bolezni [94].

**Solitarni fibrozni tumor.** Rezultati retrospektivnih raziskav in dveh prospektivnih raziskav faze 2 so pokazali, da so učinkovita antiangiogena zdravila, s katerimi zdravimo zaporedno, od prvega reda naprej. Izjema je dediferencirani SFT, pri katerem je najboljša možnost KT na osnovi antraciklinov [30,31,33,41,95]. Sunitinib je v retrospektivni analizi pokazal 60 % klinično dobrobit [96]. Pazopanib je v prospektivni raziskavi pokazal 82 % klinično dobrobit [78]. Prav tako je v prospektivni klinični raziskavi GEIS-32 dokazal 77 % klinično dobrobit [97]. Aktiven je tudi sorafenib s srednjim PFS 5.9 meseca in srednjim OS 19.7 meseci ter posameznimi dolgotrajnimi odgovori [98]. Kombinacija temozolamida z bevacizumabom je v retrospektivni analizi pokazala preko 90 % klinično dobrobit [99].

**Tenosinovijski gigantocelularni tumor (TGCT).** Je redka, običajno benigna novotvorba, ki prizadene sinovijo in tetivne ovojnice pri mladih odraslih in je posledica prekomerne ekspresije faktorja CSF1 (colony stimulating factor-1), ki s parakrinim učinkom pritegne vnetnice, ki izražajo receptor CSF1 (CSF1R) [100]. Difuzni tip TGCT se pogosteje ponovi kot lokaliziran in lahko vodi v okvaro sklepov. Imatinib in nilotinib sta pokazala aktivnost pri teh bolnikih [82,101]. Z imatinibom je bil dosežen ORR 19 %, 74 % bolnikov je imelo stabilno bolezen [82]. Z nilotinibom je bilo 92.6 % bolnikov po 3 mesecih brez napredovanja bolezni. Peksidartinib (zaviralec receptorja CSF1) je v klinični raziskavi faze 3 v primerjavi s placebom imel po 25 tednih zdravljenja ORR 39 % v primerjavi z 0 % ( $p < 0.0001$ ), vendar je bilo vključevanje v raziskavo predčasno zaključeno zaradi sopojavov (holestatska hepatopatija) [102]. Zdravilo v Evropski uniji ni odobreno. Vimseltinib je v dvojno slepi, multicentrični randomizirani klinični raziskavi faze 3, ki je vključevala bolnike, pri katerih bi kirurška resekcija TCGT lahko povzročila dodatno

poslabšanje funkcionalne omejitve ali hudo obolevnost, vodil v 40 % ORR, statistično in klinično pomembno je izboljšal gibljivost prizadetega sklepa in kvaliteto življenja [103].

**Angiosarkom.** Najbolj učinkovito sistemsko zdravljenje predstavljajo taksani-paklitaksel, ki se uporabljajo kot zdravilo izbora tako v predoperativnem obdobju kot v prvem redu razsejane bolezni. V manjših retrospektivnih raziskavah je paklitaksel pokazal obetavno učinkovitost [104,105]. To je bilo nato potrjeno z obsežno retrospektivno analizo angiosarkomov, zdravljenih s paklitakselom, ki potrди dobro občutljivost angiosarkoma na taksane [106]. Učinkoviti so tudi liposomalni doksorubicin ali doksorubicin [67], gemcitabin sam ali v kombinaciji z docetakselom [107] in tudi multitarčni tirozin kinazni zaviralci – regorafenib [108], sorafenib [109], sunitinib [110], kaže pa se tudi aktivnost ZIKT [111,112].

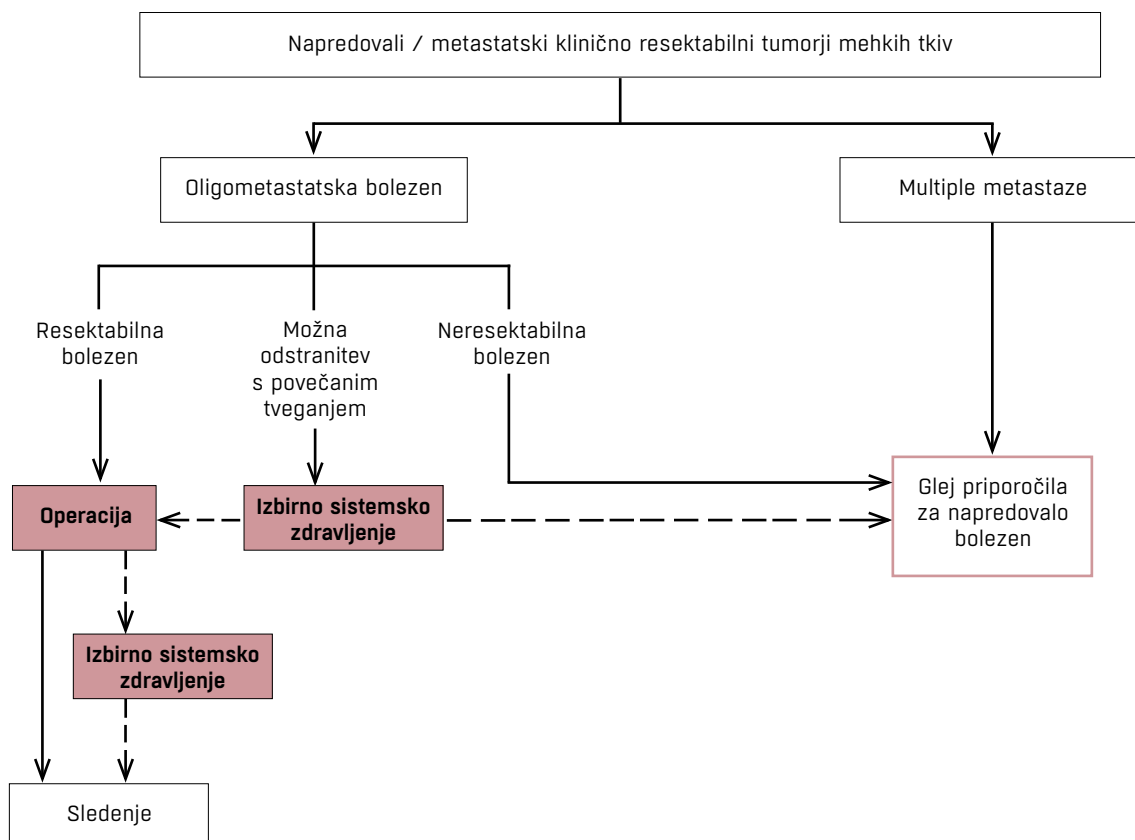
**Maligni perivaskularni epitelioidnocelični tumorji (PECom).** Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so pokazali obetavne rezultate pri bolnikih z razsejanim PECom-om in pri bolnikih z limfangioleiomiomatozo ali angiomiolipomi [113-118].

**PRIPOROČILA:**

- Odločitev glede sistema zdravljenja pri razsejanem SMT v katerem koli redu zdravljenja temelji na splošnem stanju zmogljivosti bolnika, spremljajočih boleznih ter ravnovesju med pričakovanimi dobrobitmi in tveganji za zaplete.
- Vsak red zdravljenja mora upoštevati predhodne klinične koristi sistema zdravljenja in podtip SMT oziroma občutljivosti na KT.

- Priporočeno je beleženje vrste sistema zdravljenja, doze zdravila in skupen čas trajanja zdravljenja ter prijava neželenih učinkov zdravil za specifično sistemsko onkološko zdravljenje.
- Prvi red sistema zdravljenja predstavljajo antraciklini, lahko v kombinaciji z ifosfamidom ali dakarbazinom.
- Doksorubicin in trabektedin kot indukcijsko zdravljenje, nato vzdrževalno zdravljenje s trabektedinom predstavlja možnost sistema zdravljenja prvega reda pri bolnikih z neresektabilnim/razsejanim LMS z velikim bremenom bolezni ali bolnikih, kjer je cilj zdravljenja maksimalna citoredukcija.
- Imatinib predstavlja standardno sistemsko zdravljenje bolnikov z DFSP.
- Trabektedin je možnost sistema zdravljenja pri napredovalem SMT v drugem in nadaljnjih redih zdravljenja.
- Pazopanib je možnost sistema zdravljenja pri neadipocitnem SMT v drugem in nadaljnjih redih zdravljenja.
- Eribulin je možnost sistema zdravljenja v kasnejših redih pri bolnikih z razsejanimi liposarkomi.
- Gemcitabin, kombinacija dakarbazina in gemcitabina ali gemcitabina in docetaksela so možnosti sistema zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli antracikline.
- Standardno zdravljenje metahronih (prost interval bolezni vsaj 1 leto) resektabilnih pljučnih zasevkov brez ekstrapulmonalne bolezni je kirurško, če je možna odstranitev vseh zasevkov.

Slika 7: Algoritem zdravljenja pri metastatski bolezni, resektabilnih tumorjih [1].



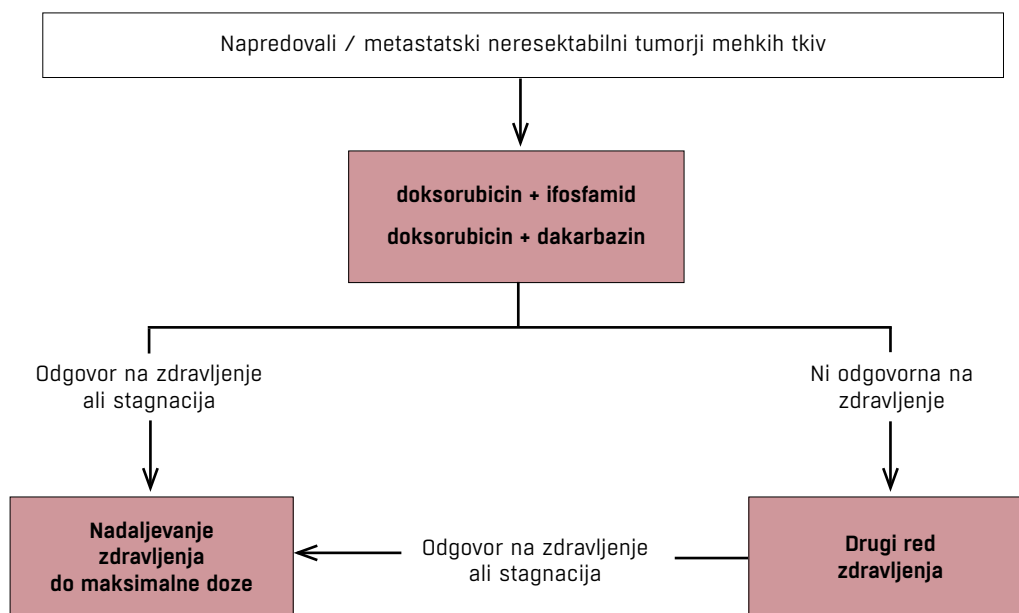
## 12. RETROPERITONEALNI SARKOMI

Veljajo podobna načela kot za periferne SMT, a z določenimi razlikami [1,119].

- Bolnika naj obravnava kirurg z izkušnjami v retroperitonealni kirurgiji, ki je tudi član MDT.
- Pred posegom je treba oceniti funkcijo ledvic s scintigrafijo in narediti CTs prsnega koša, trebuha in medenice, po potrebi tudi MR.
- Po slikovnih preiskavah je priporočljiva UZ ali CT vodena DIB [16,119]. Verifikacija ni nujno potrebna pri radiološko očitnem LPS [119]. DIB naj bo opravljena v smeri, kjer ni prehajanja kompartmentov (dorzalno, lateralno, včasih celo antero - lateralno). Izogibati se moramo prehodu punkcijske igle skozi peritonealno votlino zaradi možnosti kontaminacije. Iz istega razloga je odsvetovana/prepovedana biopsija retroperitonealnega tumorja pri laparotomiji ali laparoskopiji.
- Pred določitvijo obsega operacije je treba oceniti lokalizacijo in možno širjenje tumorja izven retroperitonealnega prostora ter upoštevati histološki tip tumorja.
- Pred operacijo je priporočljiva prehabilitacija in ocena bolnika s strani tima za klinično prehrano.
- Standardno/edino zdravljenje z možnostjo ozdravitve je kirurško. Operacijo naj opravi kirurg z izkušnjami na tem področju, ki je član MDT.
- Operacija naj obsega pri LPS makroskopsko kompletno odstranitev tumorja v enem kosu (R0/R1), pri ostalih tipih sarkoma pa je zaželjena R0 resekcija. Pogosto je potrebno v bloku odstraniti sosednje organe, čeprav ti niso očitno tumorsko infiltrirani (največkrat kolon in ledvico) [119].
- Manjšo morbiditeto dosežemo z načrtovano marginalno resekcijo in ohranitvijo kritičnih organov, če ti niso tumorsko infiltrirani, katerih odstranitev bi bistveno povežala možnost težjih zapletov (npr. resekcija pankreasa ali velikih žil).
- Makroskopsko nekompletna odstranitev tumorja (R2) ni kurabilna, povzroča pa lahko nepotrebno morbiditeto.

- Pooperativna RT se pri RPS rutinsko ne priporoča, saj so klinični dokazi pomanjkljivi. Rezultati retrospektivnih raziskav so si nasprotujoči [22]. Retrospektivni podatki iz dveh skandinavskih centrov so dokazali izboljšanje 5-letnega preživetja brez bolezni in OS ob kombiniranju kirurške resekcije in pooperativne RT, v primerjavi le s kirurško resekcijo [120]. Radioterapija po odstranitvi RPS je pogosto težko izvedljiva, zaradi preseženega tolerančnega odmerka na rizične organe.
- Predoperativna RT je tehnično lažje izvedljiva, ker je tarča dobro definirana, tumor odmika črevo in druge rizične strukture iz obsevalnega polja, tudi odmerak je nižji. Edina prospektivna, randomizirana klinična raziskava STRASS 1 je bila izvedena na 266 bolnikih in je primerjala predoperativno RT (28 frakcij po 1.8 Gy) v kombinaciji z operacijo, proti operaciji, kot edini obliki zdravljenja bolnikov z resektabilnim RPS [121]. Srednji čas sledenja je bil 43.1 meseca. Raziskava ni pokazala statistično značilne dobiti predoperativne RT, dodatna podanaliza pa je pokazala potencialno korist pri LPS nižjega gradusa (G1-2). Korist predoperativne RT v kombinaciji z operacijo v tej skupini je pokazala tudi metaanaliza 13-ih raziskav, v katero je bilo vključenih 3892 bolnikov (HR 0.60; P = 0.014), pri retroperitonealnem LPS nizkega gradusa (G1) pa retrospektivna analiza Transatlantik Australazijske delovne skupine, v katero je bilo vključenih 582 bolnikov (OR 0.85; P < 0.001) [122,123].
- Vloga sistemske KT pri RPS še ni bila ovrednotena. Od leta 2023 poteka multicentrična raziskava faze 3, STRASS 2, v katero se vključuje bolnike z retroperitonealnim dediferenciranim LPS, gradus 3 in LMS. V raziskavi bodo primerjali predoperativno KT v kombinaciji z operacijo, proti operaciji, z namenom, da bi ocenili, če multimodalno zdravljenje v kombinaciji KT z operacijo izboljša preživetje [124].
- Abdominalne recidive RPS se obravnava individualno. Kirurško zdravljenje potencialno prihaja v poštev, še posebej pri dobro diferenciranem LPS, ali v primerih, ko je do ponovitve minilo več kot eno leto od prvega zdravljenja.

Slika 8: Algoritem zdravljenja pri **metastatski** boleznih, **neresektabilnih** tumorjih [1].



**PRIPOROČILA:**

- Bolniki z retroperitonealnim tumorjem sumljivim za RPS naj bodo napoteni na OIL.
- Pri retroperitonealnih tumorjih je potrebna DIB. Način slikovne kontrole in vodenja DIB je prepuščen radiologu. Način in trajanje opazovanja po punkciji po presoji radiologa.
- Standardno zdravljenje pri RPS je kirurška resekcija z ali brez odstranitve sosednjih organov.
- Predoperativna RT morda prihaja v poštev pri LPS nizkega gradusa.
- Vloga predoperativne KT pri RPS je v fazi raziskav

**13. SARKOMI TELESA MATERNICE**

Sarkomi telesa maternice vključujejo LMS, endometrijski stromalni sarkom (ESS) nizkega ali visokega gradusa, nediferenciran endometrijski sarkom (UES) in adenosarkom. Karcinosarkom sodi med mešane epitelijske in mehkotkivne tumorje in ga obravnavamo kot tumor epitelijskega izvora, zato ne sodi na konzilij za mezenhimske tumorje.

Jasnih kliničnih in radioloških kriterijev za ločevanje leiomiomov od sarkomov telesa maternice ni, zato so posegi, pri katerih potencialno lahko pride do kontaminacije s tumorskimi celicami (npr. morselacija izven endoskopske vrečke) kontraindicirani, saj povečujejo tveganje za ponovitev bolezni in slabšo prognozo, če je po posegu histološko potrjena diagnoza sarkoma.

**13.1. LEIOMIOSARKOMI**

Najpogostejši sarkomi telesa maternice. Glede na morfologijo ločimo tri podtipe (vretenastocelični, epitelioidni in miksoidni). Pomen gradiranja ni jasen, zaenkrat ni splošno sprejetega sistema za gradiranje LMS telesa maternice. Najpomembnejša prognoistična dejavnika sta stadij bolezni in velikost tumorja. Določanje stopnje malignosti gladkomišičnih tumorjev maternice je prikazano v Tabeli 15 in 16, povzeto po Miettineniu [125].

**13.2. ENDOMETRIJSKI STROMALNI TUMORJI**

**Endometrijski stromalni nodus**

**Endometrijski stromalni sarkom nizkega gradusa**

**Endometrijski stromalni sarkom visokega gradusa**

**Nediferenciran sarkom telesa maternice**

Uterini tumor, podoben ovarijskemu tumorju strome spolnega grebena/uterini tumor, podoben ovarijskemu "sex cord" tumorju (UTROSCT: uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor) [126].

**13.3. OSTALI MEHKOTKIVNI TUMORJI TELESA MATERNICE**

So zelo redki, mednje sodita npr. rabdomiosarkomi in PECom.

Standardno zdravljenje bolezni omejene na maternico je en bloc totalna histerektomija, ki se lahko izvede odprto z laparotomijo, laparoskopsko ali robotsko asistirano. V primeru laparoskopске ali robotsko asistirane kirurgije mora biti histerektomija izvedena po istih kriterijih kot pri odprti kirurgiji. Morselacija je kontraindicirana [1]. Pri sarkomih telesa maternice sistemska limfadenektomija ni dokazano koristna. Odstranitev jajčnikov in jajcevodov nima dokazanega vpliva na potek bolezni pri LMS, pri premenopavznih bolnicah se jajčnike lahko ohrani. Raziskave glede ohranitve jajčnikov pri premenopavznih bolnicah z ESS nizkega gradusa so si nasprotujoče. Nekatere raziskave nakazujejo, da se lahko jajčnike ohrani pri ESS nizkega gradusa pri FIGO stadiju I [127]. Druge raziskave so pokazale, da so imele bolnice z neodstranjenimi jajčniki pri ESS nizkega gradusa večjo možnost ponovitve bolezni. Raziskave pri ESS visokega gradusa kažejo na pogosto odsotnost ekspresije hormonskih receptorjev, pri premenopavznih bolnicah prihaja v poštev ohranitev jajčnikov pri nižjih stadijih [128]. Pri ESS FIGO stadij II do IV se priporoča odstranitev jajčnikov. Odločitev mora biti sprejeta po izčrpnem pogovoru s skrbno izbranimi premenopavznimi bolnicami [129]. Pri diagnozi sarkoma telesa maternice pri mlajših bolnicah sta pogovor in obravnava glede ohranitve rodnosti individualna in nista del standardnega zdravljenja [1].

Tabela 15: Gladkomišični tumorji z blago izraženimi jedrnimi atipijami [125].

|                            | Število mitoz/10 HPF* | Diagnoza   |
|----------------------------|-----------------------|--|
| Brez koagulacijskih nekroz | 0 - 9                 | Leiomiom   |
|                            | 10 - 19               | Leiomiom s povečano mitotsko aktivnostjo/STUMP.                          |
|                            | ≥ 20                  | STUMP  |
| Koagulacijska nekroza      | < 10                  | Gladkomišični tumor nizkega malignega potenciala (>experience limited<). |
|                            | ≥ 10                  | Leiomiosarkom  |

Tabela 16: Gladkomišični tumorji z zmernimi ali hudimi jedrnimi atipijami [125].

|                            | Število mitoz/10 HPF | Diagnoza   |
|----------------------------|----------------------|--|
| Brez koagulacijskih nekroz | 0 - 10               | Atipični leiomiom z nizkim tveganjem za ponovitev/STUMP. |
|                            | ≥ 10                 | Leiomiosarkom  |
| Koagulacijska nekroza      | Katerokoli           | Leiomiosarkom  |

\*HPF, high power field, vidno polje velike povečave; STUMP, smooth muscle tumors of uncertain malignant potential.

Retrospektivne študije pri LMS uterusa navajajo možnost zmanjšanja lokalnih relapsov po pooperativni RT, v prospektivnih randomiziranih raziskavah pa RT ni izboljšala preživetja in preživetja brez ponovitve, zato ni priporočena. Pooperativna RT pride v poštev pri izbranih primerih v primeru kontaminacije, upoštevajoč dejavnike tveganja: lokalni relaps, prizadetost cerviksa, parametrijev, seroze in podtip tumorja [130].

### Sistemske zdravljenje sarkomov telesa maternice

Izražanje estrogenskih receptorjev (ER) in progesteronskih receptorjev (PR) je prisotno pri približno polovici bolnic z LMS telesa maternice. Predvsem LMS nizkega in intermediarnega gradusa so lahko občutljivi na hormonsko terapijo, vendar so podatki slabi [131,132]. ESS nizkega gradusa ima pogosto izražene hormonske receptorje in lahko odgovori na hormonsko terapijo (podatkov za dopolnilno hormonsko terapijo ni).

Adjuvantna KT se ne priporoča, saj ni dokazov o učinkovitosti [133-137].

Razsejana bolezen se zdravi po priporočilih za SMT (glej poglavje 11.2.). Pri bolnicah s hormonsko pozitivnim razsejanim adenosarkomom, je hormonska terapija možnost zdravljenja. Pri razsejanem adenosarkomu s prevladujočo sarkomsko komponento (več kot 25 % tumorskega volumna) sistemske zdravljenje sledi priporočilom sistemskega zdravljenja LMS. Bolnice z razsejano boleznijo lahko odgovorijo na antiestrogene (aromatazni zaviralci) ali progesterone. Tamoksifen ni priporočen zaradi proestrogenega delovanja. Kemoterapija po priporočilih za SMT se priporoča po izčrpanju hormonske terapije.

Pri ESS visokega gradusa in UES sistemske zdravljenje razsejane boleznij sledi principom sistemskega zdravljenja razsejanih SMT.

### PRIPOROČILA:

- Bolnice s sumom na sarkom telesa maternice naj bodo napotene v referenčni center za sarkome.
- Standardno lokalno zdravljenje pri LMS, ESS in UES omejenih na maternico je histerektomija en blok s tumorjem.
- Dopolnilna RT rutinsko ni priporočena.

## 14. FIBROMATOZA DEZMOIDNEGA TIPA

Fibromatoza dezmoidnega tipa (dezmoidni tumorji, agresivna fibromatoza) je lokalno agresivna (mio)fibroblastna naoplazma [138]. Običajno vznikne v globokih mehkih tkivih. Značilna je infiltrativna rast, ki je lahko lokalno agresivna, zaseva pa izjemno redko. V 7.5–16 % vznikne v sklopu familiarne adenomatozne polipoze in govorimo o Gardnerjevem sindromu, ki je posledica inaktivirajoče mutacije gena APC. Večina sporadičnih primerov ima mutacijo gena CTNNB1, ki kodira  $\beta$ -katenin, kar je v pomoč pri postavitvi diagnoze.

Načela diagnostike pri dezmoidih so enaka kot pri SMT [1]. Slikovna preiskava izbora za opredelitev razsežnosti boleznij je MR.

### Zdravljenje

Pri asimptomatskih bolnikih s fibromatozo dezmoidnega tipa na ugodnih lokacijah, brez grozečih funkcionalnih izpadov ob morebitnem progresu, najprej predlagamo spremljanje [1,139], saj je naraven potek boleznij nepredvidljiv, z možnostjo dolgotrajne stagnacije, včasih celo spontane regresije in brez potenciala za zasevanje.

Zdravljenje je potrebno ob progresu in pri simptomatskih bolnikih. Pri počasnem progresu na ugodnih lokacijah ali blagih simptomih lahko predlagamo nadaljnje skrbno spremljanje. Zdravljenje

je individualno in vezano na odločitev MDK. Izbor zdravljenja je odvisen od lokacije tumorja in potencialne morbiditete po zaključenem zdravljenju. Poslužimo se lahko sistemske terapije ali lokalnih terapij kot so ILP (ekstremitete), perkutana krioblacija (ekstraabdominalni tumorji), operacija (predvsem tumorji abdominalne stene ali na ugodnih anatomskih lokalizacijah) in RT (po večkratnih neuspešnih poizkusih zdravljenja ali v primeru kritičnih lokalizacij, kjer bi operacija povzročila veliko mutilacijo, posebno pri starejših). Priporočen odmerek za definitivno RT je 50–58 Gy [1]. Začnemo z najmanj toksičnim učinkovitim zdravljenjem in ga po potrebi stopnjujemo.

Od sistemskega zdravljenja prihaja v poštev zdravljenje z antiangiogenimi zdravili, imatinibom ali nizkodozno KT z metotreksatom (MTX) in vinka alkaloidi, poročajo pa tudi o učinkovitosti nirogacetata (gamma sekretazni zaviralec). Sorafenib, antiangiogeni TKI, je v randomizirani, dvojno slepi klinični raziskavi v primerjavi s placebom pokazal prepričljivo dobrobit v PFS, saj je bilo tveganje za napredovanje boleznij ali smrt ob zdravljenju s sorafenibom pomembno manjše kot pri placebu (HR 0.13), ORR je imelo 33 % bolnikov [140]. Pazopanib je bil v klinični raziskavi DESMOPAZ (pazopanib 800 mg/d) primerjan s kombinacijo metotreksata in vinblastina. V skupini s pazopanibom je bila 1-letni in 2-letni delež PFS 85.6 % oziroma 67.2 %, v skupini s KT je bil tako 1-letni kot 2-letni delež PFS 79 %. Pazopanib je dosegel 37 % ORR (in klinično dobrobit pri skoraj 96 % bolnikov) [141]. Sunitinib je v južnokorejski klinični raziskavi faze 2 v kontinuiranem odmerku 37.5 mg/d dosegel 26.3 % delni odgovor in 42.1 % stabilne boleznij, skupna stopnja nadzora boleznij (DCR) pa je bila 68.4 %. Dvoletna stopnja uspešnosti zdravljenja je bila 74.7 % [142]. Objavljeni so bili tudi vmesni rezultati klinične raziskave faze 2 sunitiniba v odmerku 50 mg/d v primerjavi s tamoksifenom in meloksikamom, kjer je imel sunitinib 75 % ORR in dvo-letni delež PFS 81 % [143]. Retrospektivna analiza kombinacije temozolamida in bevacicizuma je pokazala 79 % delni odgovor, s srednjim časom do odgovora 2.5 meseca, ocenjeno srednje PFS je bilo 9.7 meseca [99]. Imatinib je v večih kliničnih raziskavah faze 2 pokazal ORR med 6 in 20 % [144-147]. Nizkodozna KT s kombinacijo vinblastina in MTX vodi v 60 % ORR, z 80 % olajšanjem simptomov boleznij [148]. Niragacetat je v randomizirani klinični raziskavi faze 3 v primerjavi s placebom pomembno izboljšal PFS (HR 0.29), ORR (41 % proti 8 %;  $P < 0.001$ ), prav tako je izboljšal bolečino in kakovost življenja, sopojava pa so bili večinoma nizke stopnje [84].

### PRIPOROČILA:

- Pri asimptomatskih bolnikih s fibromatozo dezmoidnega tipa na ugodnih lokalizacijah je predlagano spremljanje.
- Odločitev glede morebitnega zdravljenja ob progresu in pri simptomatskih bolnikih je individualna in vezana na odločitev MDK. V poštev prihaja nadaljnje skrbno spremljanje, sistemske zdravljenje ali lokalna terapija kot je ILP (ekstremitete), perkutana krioblacija (predvsem ekstraabdominalni tumorji), operacija in RT.

## 15. SPREMLJANJE PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Smisel spremljanja je v zgodnjem odkrivanju lokalnega recidiva in/ali oddaljenih zasevkov. Optimalen program spremljanja še ni določen. Gradus, histološki tip, velikost in lokacija tumorja vplivajo na verjetnost in časovni interval, v katerem lahko pride do ponovitve boleznij. Pri bolnikih z visokim tveganjem se ponovitev običajno pojavi v 2–3 letih po zaključenem zdravljenju, medtem ko se pri bolnikih z nizkim tveganjem ponovitev navadno pojavi kasneje. Oddaljeni zasevki se najpogosteje pojavijo v pljučih.

Za odkrivanje morebitne lokalne ponovitve boleznij je na udih preiskava izbora MR s kontrastom po protokolu za mehko tkivne tumorje. Pri povrhnjih sarkomih v sklopu spremljanja lahko

opravimo tudi UZ preiskavo ali samo klinični pregled. Za odkrivanje morebitnih oddaljenih zasevkov je preiskava izbora CTks prsnega koša. Pri bolnikih z nizkim tveganjem za oddaljene zasevke lahko CT preiskavo nadomestimo z RTG sliko pljuč.

Pri bolnikih s tumorji z visokim tveganjem za ponovitev bolezni priporočamo spremljanje na 3-4 mesece prvi dve leti, nato na 6 mesecev do pet let po začetku zdravljenja, po petih letih pa enkrat letno.

Pri bolnikih s tumorji z nizkim tveganjem priporočamo spremljanje na 6 mesecev prvih pet let, nato enkrat letno [1].

Običajno ostanejo bolniki na spremljanju na OIL 10 let po zaključenem zdravljenju oziroma po klinični presoji.

#### PRIPOROČILA:

- Po zaključenem onkološkem zdravljenju je priporočeno spremljanje pri VM sarkomih prvi dve leti na 3-4 mesece, do petega leta na 6 mesecev, nato letno, običajno za dobo 10 let.
- Pri NM sarkomih je priporočeno spremljanje prvih pet let na 6 mesecev, nato letno, običajno za dobo 10 let.

## 16. KLINIČNA PREHRANA

Klinična prehrana je medicinska stroka, ki se ukvarja s preventivo, diagnostiko in obravnavo prehranskih in presnovnih stanj, ki so povezana z akutnimi in kroničnimi bolezenskimi in presnovnimi stanji, ter jih povzročajo pomanjkanje ali presežek energije in/ali posameznih hranil.

### 16.1. DIAGNOZA PODHRANJENOSTI

Pogosto simptomi podhranjenosti vključujejo nenamerno izgubo telesne teže, utrujenost, šibkost, suho kožo in izpadanje las, težave

s koncentracijo, otekanje nog in trebuha ter pogoste okužbe.

Podhranjenost predstavlja veliko breme tako za bolnike kot za zdravstveni tim, ki jih obravnava, zato je smiselno, da jo aktivno iščemo, ustrezno obravnavamo in preprečujemo. Ob diagnozi podhranjenosti je potrebna ustrezna obravnava z oblikovanjem strukturirane individualizirane prehranske strategije [149]. Le-to izvaja in spremlja multidisciplinarni tim, ki ga v ožjem pomenu sestavljajo zdravnik z znanji klinične prehrane, klinični dietetik in medicinska sestra, v širšem pa osnovni lečeči tim, fiziater, fizioterapevt, kineziolog in farmacevt.

Podhranjenost bolnikov je neodvisni napovedni dejavnik večje obolevnosti, podaljšane hospitalizacije, večjega števila ponovnih sprejemov, daljšega okrevanja, višjih stroškov zdravljenja in slabše kakovosti življenja.

### 16.2. ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE PODHRANJENOSTI

Ob diagnozi podhranjenosti, je potrebno terapevtsko ukrepanje. Prehranska obravnava je strukturirana klinična obravnava s poudarkom na vsebinah klinične prehrane (anamneza, status, fizične meritve in meritve telesne sestave, laboratorijski izvidi, slikovne preiskave), ki nato vodi v oblikovanje individualizirane prehranske strategije (Tabela 17). Namen prehranske obravnave ni oblikovanje jedilnika iz posameznih živil, pač pa edukacija in opolnomočenje obravnavanega s potrebnimi vsebinami, ki bodo vodile v trajno popravo prehranskega stanja in njegovo stabilizacijo.

Prehranska obravnava je dolgotrajen proces in je del treh vzporednih terapevtskih poti: specifične zdravstvene obravnave, prehranske obravnave in usmerjene telesne aktivnosti.

Spremljanje bolnikov nam omogoča preverjanje učinkovitosti ob prvi obravnavi uvedenih ukrepov, adherence k prehranski strategiji, morebitne razloge za zmanjšanje le-te in naslavljanje z rešitvami. Ob izboljševanju zdravstvenega stanja in morebitni povečani telesni aktivnosti je potrebna ponovna ocena hanilno-energetskih potreb, enako je potrebno tudi pri morebitnem poslabševanju kroničnega obolenja. V obeh primerih ustrezno prilagodimo prehranske ukrepe.

Tabela 17: Proces prehranske obravnave [149].

|   |
|---|
| Presejanje prehranske ogroženosti <ul style="list-style-type: none"> <li>• podhranjenost</li> <li>• prekaheksija</li> <li>• sarkopenija</li> </ul>  |
| Prehranski pregled <ul style="list-style-type: none"> <li>• anamneza</li> <li>• klinični pregled</li> <li>• ocena vnosa energije in posameznih hranil, ravnovesja tekočin in energijskih potreb</li> <li>• antropometrija</li> <li>• laboratorijske preiskave krvi</li> <li>• funkcionalna ocena (moč stiska roke, test vstajanja s stola, kratek test telesne zmogljivosti)</li> <li>• slikovne metode (DXA, CT, MR)</li> <li>• mikrobiološke preiskave</li> </ul>                                     |
| Načrt prehranskih ukrepov <ul style="list-style-type: none"> <li>• določitev energijskih, prehranskih in tekočinskih ciljev</li> <li>• navodila in učenje bolnikov</li> <li>• določitev pristopa (peroralni, enteralni, parenteralni) za prehransko podporo/terapijo</li> <li>• načrt trajne prehranske podpore/terapije</li> <li>• načrt nadzora in spremljanja prehranske podpore/terapije</li> <li>• načrt odpusta v domačo oskrbo</li> <li>• učenje in usposabljanje za prehrano na domu</li> </ul> |
| Prehranska oskrba <ul style="list-style-type: none"> <li>• izvedba prehranske podpore in terapije</li> </ul>  |
| Spremljanje in ocena učinka prehranske podpore in terapije  |
| Dokumentacija prehranske obravnave  |

**PRIPOROČILA:**

- Optimizacija prehranskega stanja po načelih z dokazi podprte medicinske stroke klinične prehrane je podporna terapija bolnikov in bolnic s pridruženimi kroničnimi boleznimi in telesnimi stanji.
- Prehranska obravnava in terapija sta del multimodalne obravnave bolnikov s SMT. Na OIL obravnava izvaja in vodi terapijo multidisciplinarni tim za klinično prehrano.

**17. PALIATIVNA OSKRBA**

Paliativna oskrba je obravnava bolnikov z neozdravljivo boleznijo, ki vključuje podporo njihovim bližnjim, tako v času bolezni kot v procesu žalovanja po smrti bolnika. Začne se ob diagnozi neozdravljive bolezni. Njen glavni namen je izboljšati kakovost življenja bolnika in podpora njegovim svojcem ter drugim, ki so vključeni v zagotavljanje bolnikove oskrbe. To dosežemo z zgodnjim odkrivanjem in ustrezno obravnavo simptomov, tako telesnih, psiholoških, socialnih kot duhovnih. Poteka kjerkoli se nahaja bolnik, lahko v domačem okolju, v bolnici, domovih za starejše ali preko telefona, odvisno od regijske ureditve paliativne oskrbe po Sloveniji. Izvajajo jo zdravniki in medicinske sestre v sodelovanju s socialnimi delavci, psihologi, fizioterapevti, dietetiki, duhovnimi spremljevalci, prostovoljci in drugimi strokovnjaki, ki se vključujejo glede na individualne potrebe bolnika. Paliativna oskrba spoštuje življenje, ga ne skrajšuje in umetno ne podaljšuje. Tudi v paliativni oskrbi je potrebno napraviti načrt zdravljenja. Za paliativnega bolnika prihajajo v poštev vse možnosti zdravljenja, izbira pa se predvsem tiste, s katerimi lahko izboljšamo kakovost življenja. Številne raziskave so pokazale, da pravočasna vključitev paliativne oskrbe lahko tudi podaljša življenje [150].

Osnovno paliativno oskrbo potrebuje okoli 80 % vseh bolnikov z neozdravljivo boleznijo, ki jo za bolnike na domu izvajajo družinski zdravniki s patronažno sestro, v bolnišnici pa zdravnik specialist (onkolog ali drugi) skupaj z medicinsko sestro. Po potrebi se vključujejo tudi drugi strokovnjaki. V 20 % gre za bolnike s kompleksnimi potrebami, ki zahtevajo obravnava s strani tima za specializirano paliativno oskrbo. Tim sestavljajo specialisti z dodatnimi znanji iz paliativne oskrbe, ključno vlogo pa ima koordinator za paliativno oskrbo, ki glede na bolnikove potrebe usklajuje aktivacijo posameznih členov paliativne mreže. Za oslabele bolnike je, odvisno od regijske ureditve, možen tudi obisk mobilnega paliativnega tima na domu.

Pogostost in intenzivnost simptomov se z napredovanjem bolezni spreminjata, zato je pomemben natančen in strukturiran pristop pri prepoznavanju, ocenjevanju in obvladovanju simptomov. Za vsak moteč simptom je treba opredeliti cilj obravnave in ob tem ločiti simptome z reverzibilnimi in ireverzibilnimi vzroki. Ob reverzibilnih simptomih vzročno ukrepamo, ob ireverzibilnih vzrokih pa simptome lajšamo z medikamentoznimi in ne-medikamentoznimi ukrepi. V proces odločanja o načinih zdravljenja je treba vključiti bolnika in njegove bližnje, obravnava pa prilagajamo bolnikovemu splošnemu stanju, stanju bolezni in bolnikovim željam. Pogovor mora biti jasen in odkrit, zlasti kadar gre za potencialno reverzibilne vzroke, ob morebitno uspešnih, a invazivnih ukrepih, ki lahko tako ali drugače vplivajo na kakovost življenja. Komunikacija je osredotočena na bolnika, njegove vrednote in želje in je ključna pri zagotavljanju dostojanstva posameznika [151].

Bolniki imajo v napredovali fazi bolezni številne simptome. Njihova izraženost in intenzivnost je odvisna od vrste raka, razširjenosti bolezni, vrste zdravljenja in tudi značilnosti bolnika (starost, spol, pridružene bolezni). Najpogostejši simptomi so: utrujenost (74 %), bolečina (71 %), pomanjkanje energije (69 %), šibkost (60 %), izguba apetita (53 %), napetost (48 %), izguba telesne teže (46 %), suha usta (40 %), nespečnost (36 %), težko dihanje (35 %) in drugi. Pravočasno prepoznavanje simptoma in pravilno ukrepanje sta bistvenega pomena, zato je pomemben del

paliativne oskrbe namenjen ozaveščanju bolnikov in bližnjih na pozornost pojava različnih simptomov ter ravnanja ob njihovem pojavu.

Z napredovanjem bolezni in slabšanjem bolnikovega stanja, paliativna oskrba postopoma preide v obdobje oskrbe umirajočega. Prepoznavanje tega obdobja je izredno pomembno, ker se nekateri ukrepi in postopki spremenijo. V tem obdobju je v ospredju zagotavljanje udobja bolnika, ki ga zato po nepotrebnem ne prevažamo oziroma premeščamo iz enega okolja v drugega in ne opravljamo invazivnih diagnostičnih in/ali terapevtskih postopkov, saj bi s tem le negativno vplivali na kakovost življenja. Cilj obravnave je zmanjševanje trpljenja, zagotavljanje bolnikovega dostojanstva ter sočasna podpora bližnjim. To obdobje traja od nekaj dni do dveh tednov, ko pride do ireverzibilne okvare organov, kar vodi v smrt.

Zadnje obdobje je žalovanje, ki ga večinoma razumemo kot obdobje po smrti, a proces žalovanja se lahko prične že prej. Zato je pomembno prepoznati tudi različne potrebe žalujočih v različnih obdobjih in jih po potrebi, v primerih kompleksnega žalovanja, pravočasno usmeriti k ustreznim strokovnjakom za dodatno podporo.

**PRIPOROČILA:**

- Bolnika z neozdravljivo boleznijo je potrebno vključiti v zgodnjo paliativno oskrbo.
- Paliativno oskrbo na domu izvaja družinski zdravnik s patronažno sestro, v bolnišnici pa zdravnik specialist in medicinska sestra. Po potrebi se vključi tim za specializirano paliativno oskrbo.

**PRILOGE****PRILOGA 1: Standardiziran histološki izvid za sarkome mehkih tkiv [9]**

## Lokacija tumorja

- Navedi lokacijo (v primeru, da je znana)
- Neznana lokacija

## Način odvzema vzorca

- Intralezzijska resekcija
- Marginalna resekcija
- Široka resekcija
- Radikalna resekcija
- Amputacija
- Drugo

## Predoperativna terapija

- Ni podatka o predoperativni terapiji
- Brez predoperativne terapije
- Stanje po predoperativni kemoterapiji (KT)
- Stanje po predoperativni radioterapiji (RT)
- Stanje po izolirani perfuziji ekstremitete (ILP)
- Drugo

## Histološki tip tumorja (WHO klasifikacija tumorjev mehkih tkiv)

Histološki gradus (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer – FNCLCC; ne določamo ga pri tumorjih po predoperativni terapiji)

- Gradus 1
- Gradus 2
- Gradus 3
- tumorska diferenciacija ...
- število mitoz ...
- tumorska nekroza ...

Histološki tip sarkoma, pri katerem gradiranje nima prognostičnega pomena

Gradusa ni možno določiti

Odgovor na predoperativno terapijo (samo za tumorje po predoperativni terapiji)

- Ni odgovora na predoperativno terapijo
- Ni rezidualnega vitalnega tumorja
- Delež vitalnega tumorja ... %
- Delež tumorske nekroze ... %
- Delež reaktivnih sprememb (fibroze, hialinoze) ... %
- Delež diferenciranih tumorskih celic ... %
- Ocena odgovora na predoperativno terapijo ni možna

## Velikost tumorja

- Tumor meri ... cm (največji premer)
- Velikosti tumorja ni možno določiti

## Mesto rasti tumorja

- Tumor raste v povrhnjih mehkih tkivih
  - V dermisu
- V podkožnem maščevju, brez vraščanja v mišično fascijo
- Tumor raste v globokih mehkih tkivih
  - V področju fascije
  - Pod fascijo
  - V skeletni mišici
  - V mediastinumu
  - V retroperitoneju
  - V trebušni votlini
  - V področju glave in vratu
  - Drugo
- Mesta rasti tumorja ni možno določiti

## Vaskularna invazija

- Ni vaskularne invazije
- Prisotna je vaskularna invazija
- Prisotna je sarkomska limfangioza
- Prisotna je suspektna vaskularna invazija
- Tumor direktno vrašča v steno večje žile

## Kirurški robovi

- Kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani (navedi najbližji rob in oddaljenost od njega ter vse ostale, ki so < 2 cm)
- Prisotno je mikroskopsko vraščanje v ... kirurški rob (R1)
- Prisotno je makroskopsko vraščanje v ... kirurški rob (R2)
- Ocena kirurških robov ni možna

## Status bezgavk

- V vzorcu ni tkiva bezgavk
- Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk)

## Dodatne patološke spremembe v tkivu

- Neoplastične
- Ne-neoplastične
- Drugo

## Dodatne preiskave (po presoji)

- Imunohistokemične
- Citogenetske
- Molekularne

## Patološka klasifikacija (pTNM)

**PRILOGA 2: Genetski sindromi, povezani z lezijami mehkih tkiv in kosti [7]**

Nekatere tumorske in netumorske lezije mehkih tkiv in kosti so lahko povezane z različnimi genetskimi sindromi. Na to moramo pomisliti pri otrocih, mlajših bolnikih, bolnikih z več (sinhronimi ali metahronimi) malignimi tumorji, bolnikih, v katerih družinah so maligne bolezni pogostejše, pri nekaterih vrstah sarkomov in pri določenih histoloških značilnostih nekaterih sarkomov. Genetski sindromi so lahko posledica podedovanih sprememb v dednem zapisu, "de novo" sprememb ali postzigotnega somatskega mozaicizma. V sklopu nekaterih sindromov bolnika bolj ogrožajo drugi tumorji ali morebitne malformacije kot tumorji mehkih tkiv ali kosti, njihova povezava s temi tumorji pa je včasih pomembna za prepoznavanje sindroma. Potrditev genetske etiologije je pomembna tako za načrtovanje zdravljenja in nadaljnje obravnave bolnika (npr. izogibanje RT v nekaterih primerih), kot za genetsko svetovanje. Raziskave dednih sindromov so zelo veliko pripomogle tudi k razumevanju nastanka sporadičnih tumorjev. V tabeli 18 navajamo nekaj najpomembnejših sindromov/predispozicij.

Tabela 18: Sindromi, povezani z lezijami mehkih tkiv in kosti [12].

| Gen   | Lokus                                    | Sindrom  | Način dedovanja*      | Lezije mehkih tkiv in kosti, povezane s sindromom  |
|---|--|--|-----------------------|--|
| <b>AKT1</b>                                       | 14q32                                    | Sindrom Proteus  | Sporadičen sindrom    | Lipomi   |
| <b>APC</b>  | 5q21                                     | Družinska adenomatozna polipoza tip 1 (vključuje sy Gardner)                 | AD                    | Kraniofacialni osteomi, fibromatoza dezmoidnega tipa, Gardnerjev fibrom  |
| Kompleks genov                                    | 11p15                                    | Sindrom Beckwith - Wiedemann   | Sporadičen sindrom/AD | Embrionalni rabdomiosarkom, miksom, fibromi, hamartomi   |
| <b>DICER1</b>                                     | 14q32                                    | Sindrom DICER1   | AD                    | Embrionalni rabdomiosarkom, anaplastični sarkom ledvic?  |
| <b>FH</b>   | 1q42                                     | S FH povezana predispozicija za razvoj tumorjev                              | AD                    | Leiomiomi kože in uterusa, GISTi   |
| <b>EXT1</b>                                       |  | Hereditarni multipli osteohondromi tipa 1                                    | AD                    | Osteohondromi, hondrosarkomi   |
| <b>EXT2</b>                                       |  | Hereditarni multipli osteohondromi tipa 2                                    | AD                    | Osteohondromi, hondrosarkomi   |
| <b>GNAS</b>                                       | 20q13                                    | Pseudohipoparatiroidizem tipa 1A   | AD                    | Kutani osteomi   |
|   |  | Sindrom McCune - Albright (vključuje sindrom Mazabraud)                      | Sporadičen sindrom    | Polioštotska fibrozna displazija, osteosarkomi, intramuskularni miksom   |
|   |  | Progresivna kostna heteroplazija   | AD                    | Kutani osteomi   |
|   |  | Pseudohipoparatiroidizem   | AD                    | Kutani osteomi   |
| <b>HRAS</b>                                       | 11p15                                    | Sindrom Costello   | AD                    | Rabdomiosarkomi  |
| <b>IDH1</b>                                       | 2q34                                     | Enhondromatoza (Ollierjeva bolezen, sindrom Maffucci)                        | Sporadičen sindrom    | Enhondromi, hondrosarkomi (Sy Maffucci: hemangiomi, angiosarkomi)  |
| <b>IDH2</b>                                       | 15q26                                    | Enhondromatoza (Ollierjeva bolezen, sindrom Maffucci)                        | Sporadičen sindrom    | Enhondromi, hondrosarkomi (Sy Maffucci: hemangiomi, angiosarkomi)  |
| <b>KIT</b>  | 4q12                                     | GIST, družinsko pogojeni   | AD                    | GISTi  |
| <b>NBN</b>  | 8q21                                     | Nijmegen breakage syndrome   | AR                    | Rabdomiosarkomi  |
| <b>NF1</b>  | 17q11                                    | Nevrofibromatoza tipa 1  | AD                    | Nevrofibromi, maligni tumorji ovojnice perifernega živca, GISTi, gigantocelularni tumorji majhnih kosti (centralni), rabdomiosarkomi, glomusni tumorji |
| <b>NF2</b>  | 22q12                                    | Nevrofibromatoza tipa 2  | AD                    | Švanomi  |
| <b>PDGFRA</b>                                     | 4q12                                     | GIST, družinsko pogojeni   | AD                    | GISTi  |
| <b>PMS2 (tudi MSH6, MLH1, MSH2)</b>               | 7p22.1<br>2p16.3<br>3p22.2<br>2p21-p16.3 | Konstitutivna okvara sistema za popravljanje neujemanja baznih parov (CMMRD) | AR                    | Rabdomiosarkomi  |
| <b>POT1</b>                                       | 7q31.33                                  | S POT1 povezana predispozicija za razvoj tumorjev                            | AD                    | Angiosarkomi   |
| <b>PRKARIA</b>                                    | 17q24                                    | Carneyjev kompleks, tip 1  | AD                    | Osteohondromiksom, miksom srca in drugih organov, melanocitni švanomi  |
| <b>PTEN</b>                                       | 10q23                                    | Sindrom s PTEN povezanih hamatomov (PHTS)                                    | AD                    | Lipomi, hemangiomi   |
| <b>RBI</b>  | 13q14                                    | Retinoblastom  | AD                    | Osteosarkomi, mehko tkivni sarkomi   |
| <b>SDHB</b>                                       | 1p36                                     | Paragangliom, GIST (sindrom Carney - Stratakis)                              | AD                    | Paragangliomi, GISTi   |
| <b>SDHC</b>                                       | 1q21                                     | Paragangliom, GIST (sindrom Carney - Stratakis)                              | AD                    | Paragangliomi, GISTi   |
| <b>SDHD</b>                                       | 11q23                                    | Paragangliom, GIST (sindrom Carney - Stratakis)                              | AD                    | Paragangliomi, GISTi   |
| <b>SMARCA4</b>                                    | 19p13                                    | Predispozicijski sindrom za rabdoidni tumor, tip 2                           | AD                    | Rabdoidni tumorji  |
| <b>SMARCB1</b>                                    | 22q11                                    | Predispozicijski sindrom za rabdoidni tumor, tip 1                           | AD                    | Rabdoidni tumorji  |
|   |  | Švanomatoza  |                       | Švanomi  |
| <b>SQSTM1 (tudi TNFRSF11A, TNFRSF11B, ZNF687)</b> | 5q35<br>18q21<br>8q24<br>1q21            | Pagetova bolezen kosti   | AD<br>AD<br>AR<br>AD  | Osteosarkomi   |
| <b>TP53</b>                                       | 17p13                                    | Sindrom Li - Fraumeni 1  | AD                    | Osteosarkomi, rabdomiosarkomi in drugi sarkomi mehkih tkiv   |
| <b>TSC1</b>                                       | 9q34                                     | Tuberozna skleroza 1   | AD                    | Fibromi, rabdomiomi srca, angiomiolipomi, hordomi  |
| <b>TSC2</b>                                       | 16p13                                    | Tuberozna skleroza 2   | AR                    | Fibromi, rabdomiomi srca, angiomiolipomi, hordomi, PEComi  |
| <b>VHL</b>  | 3p25-26                                  | Sindrom von Hippel - Lindau  | AD                    | Hemangioblastomi   |
| <b>WRN</b>  | 8p12                                     | Sindrom Werner   | AD                    | Sarkomi kosti in mehkih tkiv   |

\*AD, avtosomno dominantno dedovanje; AR, avtosomno recesivno dedovanje.

## LITERATURA

1. Gronchi, A.; Miah, A.B.; Dei Tos, A.P.; Abecassis, N.; Bajpai, J.; Bauer, S.; Biagini, R.; Bielack, S.; Blay, J.Y.; Bolle, S.; et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021, 32, 1348–1365, doi:10.1016/j.annonc.2021.07.006.
2. Andritsch, E.; Beishon, M.; Bielack, S.; Bonvalot, S.; Casali, P.; Crul, M.; Delgado Bolton, R.; Donati, D.M.; Douis, H.; Haas, R.; et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017, 110, 94–105, doi:10.1016/j.critrevonc.2016.12.002.
3. Hayes, A.J.; Nixon, I.F.; Strauss, D.C.; Seddon, B.M.; Desai, A.; Benson, C.; Judson, I.R.; Dangoor, A. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *British Journal of Cancer* 2025, 132, 11–31, doi:10.1038/s41416-024-02674-y.
4. Kasper, B.; Casali, P.G.; Drove, N.; Dumont, S.; Eriksson, M.; Gronchi, A.; Lecointe, E.; Valverde Morales, C.; Wilson, R.; Boldon, S.; et al. The sarcoma policy checklist: Focusing policy efforts on sarcoma. *Annals of Oncology* 2017, 28, v527–v528, doi:10.1093/annonc/mdx387.020.
5. Bračko, M. Sarkomi. 2011.
6. 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, 47–55, doi:10.1515/raon-2017-0008.
7. Soft Tissue and Bone Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition; Board, W.C.o.T.E., Ed.; IARC Publications: 2020; Volume 3.
8. Coindre, J.M. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2006, 130, 1448–1453, doi:10.5858/2006-130-1448-gostsr.
9. ICCR. International Collaboration on Cancer Reporting. Available online: (accessed on 21.4.2025).
10. Frebourg, T.; Bajalica Lagercrantz, S.; Oliveira, C.; Magenheimer, R.; Evans, D.G.; Hoogerbrugge, N.; Ligtenberg, M.; Kets, M.; Oostenbrink, R.; Sijmons, R.; et al. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *European Journal of Human Genetics* 2020, 28, 1379–1386, doi:10.1038/s41431-020-0638-4.
11. Kuzbari, Z.; Bandlamudi, C.; Loveday, C.; Garrett, A.; Mehine, M.; George, A.; Hanson, H.; Snape, K.; Kulkarni, A.; Allen, S.; et al. Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations. *Ann Oncol* 2023, 34, 215–227, doi:10.1016/j.annonc.2022.12.003.
12. Connolly, E.A.; Boye, K.; Bonvalot, S.; Kratz, C.P.; Leithner, A.; Malkin, D.; Messiou, C.; Miah, A.B.; Pantziarka, P.; Timmermann, B.; et al. Genetic predisposition in sarcomas: clinical implications and management. *eClinicalMedicine* 2025, 83, doi:10.1016/j.eclinm.2025.103203.
13. Messiou, C.; Moskovic, E.; Vanel, D.; Morosi, C.; Benchimol, R.; Strauss, D.; Miah, A.; Douis, H.; van Houdt, W.; Bonvalot, S. Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm. *Eur J Surg Oncol* 2017, 43, 1191–1198, doi:10.1016/j.ejso.2016.10.032.
14. Ioannidis, J.P.; Lau, J. 18F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2003, 44, 717–724.
15. Kubo, T.; Furuta, T.; Johan, M.P.; Ochi, M. Prognostic significance of (18)F-FDG PET at diagnosis in patients with soft tissue sarcoma and bone sarcoma; systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016, 58, 104–111, doi:10.1016/j.ejca.2016.02.007.
16. Wilkinson, M.J.; Martin, J.L.; Khan, A.A.; Hayes, A.J.; Thomas, J.M.; Strauss, D.C. Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival. *Ann Surg Oncol* 2015, 22, 853–858, doi:10.1245/s10434-014-4059-x.
17. Amin, M.B.; Edge, S.B.; Green, F.L.; Byrd, D.R.; Brookland, R.K.; Washington, M.K.; Gershenwald, J.E.; Compton, C.C.; Hess, K.R.; Sullivan, D.C.; et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017, doi:10.1007/978-3-319-40618-3.
18. Improving outcomes for people with sarcoma. Guidance development group.; National Institute for Health and Clinical Excellence: 2006; p. 142.
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2025. Available online: (accessed on 16.10.2025).
20. ASCO Guidelines Committee. Management of Soft Tissue Sarcoma. *J Clin Oncol* 2022, 40, 432–449.
21. Salerno, K.E. Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: Indications, Timing, Benefits, and Consequences. *Surg Clin North Am* 2022, 102, 567–582, doi:10.1016/j.suc.2022.04.001.
22. Salerno, K.E.; Alektiar, K.M.; Baldini, E.H.; Bedi, M.; Bishop, A.J.; Bradfield, L.; Chung, P.; DeLaney, T.F.; Folpe, A.; Kane, J.M.; et al. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2021, 11, 339–351, doi:10.1016/j.prr.2021.04.005.
23. Joyce, R.; Herlihy, E.; Lavan, N.; Gillham, C. Hypofractionated Preoperative Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2025, 121, 13–27, doi:10.1016/j.ijrobp.2024.07.2151.
24. Lansu, J.; Bovée, J.; Braam, P.; van Boven, H.; Flucke, U.; Bonenkamp, J.J.; Miah, A.B.; Zaidi, S.H.; Thway, K.; Bruland Ø, S.; et al. Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol* 2021, 7, e205865, doi:10.1001/jamaoncol.2020.5865.
25. O’Sullivan, B.; Davis, A.M.; Turcotte, R.; Bell, R.; Catton, C.; Chabot, P.; Wunder, J.; Kandel, R.; Goddard, K.; Sadura, A.; et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002, 359, 2235–2241, doi:10.1016/s0140-6736(02)09292-9.
26. ASTRO Guidelines Panel. Indications for radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma. *Pract Radiat Oncol* 2020.
27. Biau, D.J.; Ferguson, P.C.; Chung, P.; Griffin, A.M.; Catton, C.N.; O’Sullivan, B.; Wunder, J. Local recurrence of localized soft tissue sarcoma. *Cancer* 2012, 118, 5867–5877, doi:10.1002/cncr.27639.
28. Tepper, J.E.; Suit, H.D. Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 1985, 56, 475–479, doi:https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850801)56:3<475::AID-CNCR2820560311>3.0.CO;2-S.

29. Salgado, R.; Van Marck, E. Soft Tissue Tumours: the Surgical Pathologist's Perspective. In *Imaging of Soft Tissue Tumors*, De Schepper, A.M., Vanhoenacker, F., Gielen, J., Parizel, P.M., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2006; pp. 107-116.
30. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *The Lancet* 1997, 350, 1647-1654, doi:10.1016/S0140-6736(97)08165-8.
31. Pervaiz, N.; Colterjohn, N.; Farrokhyar, F.; Tozer, R.; Figueredo, A.; Ghert, M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008, 113, 573-581, doi:https://doi.org/10.1002/cncr.23592.
32. Sarcoma Meta-analysis Collaboration - see acknowledgement section for list of, a. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, doi:10.1002/14651858.CD001419.
33. Frustaci, S.; Gherlinzoni, F.; De Paoli, A.; Bonetti, M.; Azzarelli, A.; Comandone, A.; Olmi, P.; Buonadonna, A.; Pignatti, G.; Barbieri, E.; et al. Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *Journal of Clinical Oncology* 19, 1238-1247, doi:10.1200/JCO.2001.19.5.1238.
34. Woll, P.J.; Reichardt, P.; Le Cesne, A.; Bonvalot, S.; Azzarelli, A.; Hoekstra, H.J.; Leahy, M.; Van Coevorden, F.; Verweij, J.; Hogendoorn, P.C.W.; et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2012, 13, 1045-1054, doi:10.1016/S1470-2045(12)70346-7.
35. Callegaro, D.; Miceli, R.; Bonvalot, S.; Ferguson, P.; Strauss, D.C.; Levy, A.; Griffin, A.; Hayes, A.J.; Stacchiotti, S.; Pechoux, C.L.; et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology* 2016, 17, 671-680, doi:10.1016/S1470-2045(16)00010-3.
36. Pasquali, S.; Pizzamiglio, S.; Touati, N.; Litiere, S.; Marreaud, S.; Kasper, B.; Gelderblom, H.; Stacchiotti, S.; Judson, I.; Dei Tos, A.P.; et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *European Journal of Cancer* 2019, 109, 51-60, doi:10.1016/j.ejca.2018.12.009.
37. Pasquali, S.; Palmerini, E.; Quagliuolo, V.; Martin-Broto, J.; Lopez-Pousa, A.; Grignani, G.; Brunello, A.; Blay, J.-Y.; Tendero, O.; Diaz-Beveridge, R.; et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: A Sarculator-based risk stratification analysis of the ISG-ST5 1001 randomized trial. *Cancer* 2022, 128, 85-93, doi:https://doi.org/10.1002/cncr.33895.
38. Palassini, E.; Ferrari, S.; Verderio, P.; De Paoli, A.; Martin Broto, J.; Quagliuolo, V.; Comandone, A.; Sangalli, C.; Palmerini, E.; Lopez-Pousa, A.; et al. Feasibility of Preoperative Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Localized Soft Tissue Sarcomas of Limbs and Superficial Trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Español de Investigación en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three Versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide. *Journal of Clinical Oncology* 2015, 33, 3628-3634, doi:10.1200/JCO.2015.62.9394.
39. Blay, J.Y.; van Glabbeke, M.; Verweij, J.; van Oosterom, A.T.; Le Cesne, A.; Oosterhuis, J.W.; Judson, I.; Nielsen, O.S. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003, 39, 64-69, doi:10.1016/s0959-8049(02)00480-x.
40. Van Glabbeke, M.; van Oosterom, A.T.; Oosterhuis, J.W.; Mouridsen, H.; Crowther, D.; Somers, R.; Verweij, J.; Santoro, A.; Buesa, J.; Tursz, T. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999, 17, 150-157, doi:10.1200/jco.1999.17.1.150.
41. Judson, I.; Verweij, J.; Gelderblom, H.; Hartmann, J.T.; Schöffski, P.; Blay, J.Y.; Kerst, J.M.; Sufliarsky, J.; Whelan, J.; Hohenberger, P.; et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014, 15, 415-423, doi:10.1016/s1470-2045(14)70063-4.
42. Harris, S.J.; Maruzzo, M.; Thway, K.; Al-Muderis, O.; Jones, R.L.; Miah, A.; Benson, C.; Judson, I.R. Metastatic soft tissue sarcoma, an analysis of systemic therapy and impact on survival. *Journal of Clinical Oncology* 33, 10545-10545, doi:10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.10545.
43. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer Stat Facts: Soft Tissue including Heart Cancer*. Available online: (accessed on 2025).
44. Grünwald, V.; Litière, S.; Young, R.; Messiou, C.; Lia, M.; Wardelmann, E.; van der Graaf, W.; Gronchi, A.; Judson, I. Absence of progression, not extent of tumour shrinkage, defines prognosis in soft-tissue sarcoma - An analysis of the EORTC 62012 study of the EORTC STBSG. *Eur J Cancer* 2016, 64, 44-51, doi:10.1016/j.ejca.2016.05.023.
45. Le Cesne, A.; Van Glabbeke, M.; Verweij, J.; Casali, P.G.; Findlay, M.; Reichardt, P.; Issels, R.; Judson, I.; Schoffski, P.; Leyvraz, S.; et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol* 2009, 27, 3969-3974, doi:10.1200/jco.2008.21.3330.
46. Radaelli, S.; Stacchiotti, S.; Casali, P.G.; Gronchi, A. Emerging therapies for adult soft tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014, 14, 689-704, doi:10.1586/14737140.2014.885840.
47. Noujaim, J.; Thway, K.; Sheri, A.; Keller, C.; Jones, R.L. Histology-Driven Therapy: The Importance of Diagnostic Accuracy in Guiding Systemic Therapy of Soft Tissue Tumors. *Int J Surg Pathol* 2016, 24, 5-15, doi:10.1177/1066896915606971.

48. Linch, M.; Miah, A.B.; Thway, K.; Judson, I.R.; Benson, C. Systemic treatment of soft-tissue sarcoma-gold standard and novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2014, 11, 187-202, doi:10.1038/nrclinonc.2014.26.
49. Newton, C.; Ingram, B. Ambulatory chemotherapy for teenagers and young adults. *British Journal of Nursing* 2014, 23, S36-S42, doi:10.12968/bjon.2014.23.Sup2.S36.
50. D'Ambrosio, L.; Touati, N.; Blay, J.Y.; Grignani, G.; Flippot, R.; Czarnecka, A.M.; Piperno-Neumann, S.; Martin-Broto, J.; Sanfilippo, R.; Katz, D.; et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer* 2020, 126, 2637-2647, doi:10.1002/cncr.32795.
51. Pautier, P.; Italiano, A.; Piperno-Neumann, S.; Chevreau, C.M.; Penel, N.; Firmin, N.; Rouquette, P.B.; Bertucci, F.; Le Brun-Ly, V.; Ray-Coquard, I.L.; et al. 19130 A randomised, multicenter phase-III study comparing doxorubicin (dox) alone versus dox with trabectedin (trab) followed by trab in non-progressive patients (pts) as first-line therapy, in pts with metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS): Final results of the LMS-04 study. *Annals of Oncology* 2023, 34, S1030, doi:10.1016/j.annonc.2023.09.1142.
52. Pautier, P.; Italiano, A.; Piperno-Neumann, S.; Chevreau, C.; Penel, N.; Firmin, N.; Boudou-Rouquette, P.; Bertucci, F.; Lebrun-Ly, V.; Ray-Coquard, I.; et al. Doxorubicin-Trabectedin with Trabectedin Maintenance in Leiomyosarcoma. *New England Journal of Medicine* 2024, 391, 789-799, doi:10.1056/NEJMoa2403394.
53. Pautier, P.; Italiano, A.; Piperno-Neumann, S.; Chevreau, C.; Penel, N.; Firmin, N.; Boudou-Rouquette, P.; Bertucci, F.; Balleyguier, C.; Lebrun-Ly, V.; et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022, 23, 1044-1054, doi:10.1016/s1470-2045(22)00380-1.
54. van Oosterom, A.T.; Mouridsen, H.T.; Nielsen, O.S.; Dombernowsky, P.; Krzemieniecki, K.; Judson, I.; Svancarova, L.; Spooner, D.; Hermans, C.; Van Glabbeke, M.; et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer* 2002, 38, 2397-2406, doi:10.1016/s0959-8049(02)00491-4.
55. Palumbo, R.; Palmeri, S.; Antimi, M.; Gatti, C.; Raffo, P.; Villani, G.; Toma, S. Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1997, 8, 1159-1162, doi:10.1023/a:1008279426654.
56. Buesa, J.M.; López-Pousa, A.; Martín, J.; Antón, A.; García del Muro, J.; Bellmunt, J.; Arranz, F.; Valentí, V.; Escudero, P.; Menéndez, D.; et al. Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann Oncol* 1998, 9, 871-876, doi:10.1023/a:1008474802882.
57. Sleijfer, S.; Ouali, M.; van Glabbeke, M.; Krarup-Hansen, A.; Rodenhuis, S.; Le Cesne, A.; Hogendoorn, P.C.; Verweij, J.; Blay, J.Y. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer* 2010, 46, 72-83, doi:10.1016/j.ejca.2009.09.022.
58. Leu, K.M.; Ostruszka, L.J.; Shewach, D.; Zalupski, M.; Sondak, V.; Biermann, J.S.; Lee, J.S.; Couwlier, C.; Palazzolo, K.; Baker, L.H. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol* 2004, 22, 1706-1712, doi:10.1200/jco.2004.08.043.
59. Maki, R.G.; Wathen, J.K.; Patel, S.R.; Priebe, D.A.; Okuno, S.H.; Samuels, B.; Fanucchi, M.; Harmon, D.C.; Schuetze, S.M.; Reinke, D.; et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007, 25, 2755-2763, doi:10.1200/jco.2006.10.4117.
60. Seddon, B.; Strauss, S.J.; Whelan, J.; Leahy, M.; Woll, P.J.; Cowie, F.; Rothermundt, C.; Wood, Z.; Benson, C.; Ali, N.; et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017, 18, 1397-1410, doi:10.1016/S1470-2045(17)30622-8.
61. García-Del-Muro, X.; López-Pousa, A.; Maurel, J.; Martín, J.; Martínez-Trufero, J.; Casado, A.; Gómez-España, A.; Fra, J.; Cruz, J.; Poveda, A.; et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011, 29, 2528-2533, doi:10.1200/jco.2010.33.6107.
62. Stacchiotti, S.; Tortoreto, M.; Bozzi, F.; Tamborini, E.; Morosi, C.; Messina, A.; Libertini, M.; Palassini, E.; Cominetti, D.; Negri, T.; et al. Dacarbazine in solitary fibrous tumor: a case series analysis and preclinical evidence vis-a-vis temozolomide and antiangiogenics. *Clin Cancer Res* 2013, 19, 5192-5201, doi:10.1158/1078-0432.ccr-13-0776.
63. Demetri, G.D.; Chawla, S.P.; von Mehren, M.; Ritch, P.; Baker, L.H.; Blay, J.Y.; Hande, K.R.; Keohan, M.L.; Samuels, B.L.; Schuetze, S.; et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009, 27, 4188-4196, doi:10.1200/jco.2008.21.0088.
64. Demetri, G.D.; von Mehren, M.; Jones, R.L.; Hensley, M.L.; Schuetze, S.M.; Staddon, A.; Milhem, M.; Elias, A.; Ganjoo, K.; Tawbi, H.; et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016, 34, 786-793, doi:10.1200/jco.2015.62.4734.

65. De Sanctis, R.; Marrari, A.; Marchetti, S.; Mussi, C.; Balzarini, L.; Lutman, F.R.; Daolio, P.; Bastoni, S.; Bertuzzi, A.F.; Quagliuolo, V.; et al. Efficacy of trabectedin in advanced soft tissue sarcoma: beyond lipo- and leiomyosarcoma. *Drug Des Devel Ther* 2015, 9, 5785-5791, doi:10.2147/dddt.s92395.
66. Kawai, A.; Araki, N.; Sugiura, H.; Ueda, T.; Yonemoto, T.; Takahashi, M.; Morioka, H.; Hiraga, H.; Hiruma, T.; Kunisada, T.; et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015, 16, 406-416, doi:10.1016/s1470-2045(15)70098-7.
67. Skubitz, K.M.; Haddad, P.A. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer* 2005, 104, 361-366, doi:https://doi.org/10.1002/cncr.21140.
68. Barrett-Lee, P.J.; Dixon, J.M.; Farrell, C.; Jones, A.; Leonard, R.; Murray, N.; Palmieri, C.; Plummer, C.J.; Stanley, A.; Verrill, M.W. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol* 2009, 20, 816-827, doi:10.1093/annonc/mdn728.
69. Constantinidou, A.; Jones, R.L.; Scurr, M.; Al-Muderis, O.; Judson, I. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer* 2009, 45, 2930-2934, doi:10.1016/j.ejca.2009.08.016.
70. Fortino, S.; Santoro, M.; Iuliano, E.; Luci, M.; Perricelli, A.; Pomillo, A. Treatment of Kaposi's Sarcoma (KS) with nab-paclitaxel. *Annals of Oncology* 2016, 27, iv124, doi:10.1093/annonc/mdw345.63.
71. Schlemmer, M.; Reichardt, P.; Verweij, J.; Hartmann, J.T.; Judson, I.; Thyss, A.; Hogendoorn, P.C.; Marreaud, S.; Van Glabbeke, M.; Blay, J.Y. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 2008, 44, 2433-2436, doi:10.1016/j.ejca.2008.07.037.
72. Mir, O.; Domont, J.; Cioffi, A.; Bonvalot, S.; Boulet, B.; Le Pechoux, C.; Terrier, P.; Spielmann, M.; Le Cesne, A. Feasibility of metronomic oral cyclophosphamide plus prednisolone in elderly patients with inoperable or metastatic soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2011, 47, 515-519, doi:10.1016/j.ejca.2010.11.025.
73. Schöffski, P.; Chawla, S.; Maki, R.G.; Italiano, A.; Gelderblom, H.; Choy, E.; Grignani, G.; Camargo, V.; Bauer, S.; Rha, S.Y.; et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet* 2016, 387, 1629-1637, doi:10.1016/S0140-6736(15)01283-0.
74. Demetri, G.D.; Schöffski, P.; Grignani, G.; Blay, J.-Y.; Maki, R.G.; Van Tine, B.A.; Alcindor, T.; Jones, R.L.; D'Adamo, D.R.; Guo, M.; et al. Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine. *Journal of Clinical Oncology* 2017, 35, 3433-3439, doi:10.1200/JCO.2016.71.6605.
75. Phillips, E.; Jones, R.L.; Huang, P.; Digkila, A. Efficacy of Eribulin in Soft Tissue Sarcomas. *Front Pharmacol* 2022, 13, 869754, doi:10.3389/fphar.2022.869754.
76. van der Graaf, W.T.; Blay, J.Y.; Chawla, S.P.; Kim, D.W.; Bui-Nguyen, B.; Casali, P.G.; Schöffski, P.; Aglietta, M.; Staddon, A.P.; Beppu, Y.; et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012, 379, 1879-1886, doi:10.1016/s0140-6736(12)60651-5.
77. Frezza, A.M.; Benson, C.; Judson, I.R.; Litiere, S.; Marreaud, S.; Sleijfer, S.; Blay, J.-Y.; Dewji, R.; Fisher, C.; van der Graaf, W.; et al. Pazopanib in advanced desmoplastic small round cell tumours: a multi-institutional experience. *Clinical Sarcoma Research* 2014, 4, 7, doi:10.1186/2045-3329-4-7.
78. Maruzzo, M.; Martin-Liberal, J.; Messiou, C.; Miah, A.; Thway, K.; Alvarado, R.; Judson, I.; Benson, C. Pazopanib as first line treatment for solitary fibrous tumours: the Royal Marsden Hospital experience. *Clinical Sarcoma Research* 2015, 5, 5, doi:10.1186/s13569-015-0022-2.
79. Martin-Liberal, J.; Benson, C.; McCarty, H.; Thway, K.; Messiou, C.; Judson, I. Pazopanib is an active treatment in desmoid tumour/aggressive fibromatosis. *Clinical Sarcoma Research* 2013, 3, 13, doi:10.1186/2045-3329-3-13.
80. Rutkowski, P.; Klimczak, A.; Ługowska, I.; Jagielska, B.; Wągródzki, M.; Dębiec-Rychter, M.; Pieńkowska-Grela, B.; Świtaj, T. Long-term results of treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) with imatinib mesylate - The impact of fibrosarcomatous transformation. *Eur J Surg Oncol* 2017, 43, 1134-1141, doi:10.1016/j.ejso.2017.03.011.
81. Rutkowski, P.; Dębiec-Rychter, M.; Nowecki, Z.; Michej, W.; Symonides, M.; Ptaszynski, K.; Ruka, W. Treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate with or without surgical resection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25, 264-270, doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03774.x.
82. Cassier, P.A.; Gelderblom, H.; Stacchiotti, S.; Thomas, D.; Maki, R.G.; Kroep, J.R.; van der Graaf, W.T.; Italiano, A.; Seddon, B.; Dómont, J.; et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer* 2012, 118, 1649-1655, doi:10.1002/cncr.26409.
83. Demetri, G.D.; Antonescu, C.R.; Bjerkehagen, B.; Bovée, J.; Boye, K.; Chacón, M.; Dei Tos, A.P.; Desai, J.; Fletcher, J.A.; Gelderblom, H.; et al. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol* 2020, 31, 1506-1517, doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2232.
84. Gounder, M.; Schöffski, P.; Jones, R.L.; Agulnik, M.; Cote, G.M.; Villalobos, V.M.; Attia, S.; Chugh, R.; Chen, T.W.-W.; Jahan, T.; et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *The Lancet Oncology* 2020, 21, 1423-1432, doi:10.1016/S1470-2045(20)30451-4.
85. Chen, A.P.; Sharon, E.; O'Sullivan-Coyne, G.; Moore, N.; Foster, J.C.; Hu, J.S.; Van Tine, B.A.; Conley, A.P.; Read, W.L.; Riedel, R.F.; et al. Atezolizumab for Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. *N Engl J Med* 2023, 389, 911-921, doi:10.1056/NEJMoa2303383.

86. Painter, C.A.; Jain, E.; Tomson, B.N.; Dunphy, M.; Stoddard, R.E.; Thomas, B.S.; Damon, A.L.; Shah, S.; Kim, D.; Gómez Tejeda Zañudo, J.; et al. The Angiosarcoma Project: enabling genomic and clinical discoveries in a rare cancer through patient-partnered research. *Nat Med* 2020, 26, 181-187, doi:10.1038/s41591-019-0749-z.
87. Martín-Broto, J.; Moura, D.S.; Van Tine, B.A. Facts and Hopes in Immunotherapy of Soft-Tissue Sarcomas. *Clin Cancer Res* 2020, 26, 5801-5808, doi:10.1158/1078-0432.ccr-19-3335.
88. Helbig, D.; Klein, S. Immune checkpoint inhibitors for unresectable or metastatic pleomorphic dermal sarcomas. *Front Oncol* 2022, 12, 975342, doi:10.3389/fonc.2022.975342.
89. Maio, M.; Ascierto, P.A.; Manzyuk, L.; Motola-Kuba, D.; Penel, N.; Cassier, P.A.; Bariani, G.M.; De Jesus Acosta, A.; Doi, T.; Longo, F.; et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Annals of Oncology* 2022, 33, 929-938, doi:10.1016/j.annonc.2022.05.519.
90. Le, D.T.; Kim, T.W.; Van Cutsem, E.; Geva, R.; Jäger, D.; Hara, H.; Burge, M.; O'Neil, B.; Kavan, P.; Yoshino, T.; et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *Journal of Clinical Oncology* 2019, 38, 11-19, doi:10.1200/JCO.19.02107.
91. Georger, B.; Kang, H.J.; Yalon-Oren, M.; Marshall, L.V.; Vezina, C.; Pappo, A.; Laetsch, T.W.; Petrilli, A.S.; Ebinger, M.; Toporski, J.; et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology* 2020, 21, 121-133, doi:10.1016/S1470-2045(19)30671-0.
92. Stacchiotti, S.; Dagrada, G.P.; Morosi, C.; Negri, T.; Romanini, A.; Pilotti, S.; Gronchi, A.; Casali, P.G. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: tumor response to sunitinib. *Clin Sarcoma Res* 2012, 2, 22, doi:10.1186/2045-3329-2-22.
93. Stacchiotti, S.; Pantaleo, M.A.; Astolfi, A.; Dagrada, G.P.; Negri, T.; Dei Tos, A.P.; Indio, V.; Morosi, C.; Gronchi, A.; Colombo, C.; et al. Activity of sunitinib in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Eur J Cancer* 2014, 50, 1657-1664, doi:10.1016/j.ejca.2014.03.013.
94. Stacchiotti, S.; Ferrari, S.; Redondo, A.; Hindi, N.; Palmerini, E.; Vaz Salgado, M.A.; Frezza, A.M.; Casali, P.G.; Gutierrez, A.; Lopez-Pousa, A.; et al. Pazopanib for treatment of advanced extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2019, 20, 1252-1262, doi:10.1016/S1470-2045(19)30319-5.
95. Edmonson, J.H.; Ryan, L.M.; Blum, R.H.; Brooks, J.S.; Shiraki, M.; Frytak, S.; Parkinson, D.R. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993, 11, 1269-1275, doi:10.1200/jco.1993.11.7.1269.
96. Stacchiotti, S.; Negri, T.; Libertini, M.; Palassini, E.; Marrari, A.; De Troia, B.; Gronchi, A.; Dei Tos, A.P.; Morosi, C.; Messina, A.; et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol* 2012, 23, 3171-3179, doi:10.1093/annonc/mds143.
97. Martin-Broto, J.; Stacchiotti, S.; Lopez-Pousa, A.; Redondo, A.; Bernabeu, D.; de Alava, E.; Casali, P.G.; Italiano, A.; Gutierrez, A.; Moura, D.S.; et al. Pazopanib for treatment of advanced malignant and dedifferentiated solitary fibrous tumour: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2019, 20, 134-144, doi:10.1016/S1470-2045(18)30676-4.
98. Valentin, T.; Fournier, C.; Penel, N.; Bompas, E.; Chaigneau, L.; Isambert, N.; Chevreau, C. Sorafenib in patients with progressive malignant solitary fibrous tumors: a subgroup analysis from a phase II study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Investigational New Drugs* 2013, 31, 1626-1627, doi:10.1007/s10637-013-0023-z.
99. Park, M.S.; Patel, S.R.; Ludwig, J.A.; Trent, J.C.; Conrad, C.A.; Lazar, A.J.; Wang, W.L.; Boonsirikamchai, P.; Choi, H.; Wang, X.; et al. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer* 2011, 117, 4939-4947, doi:10.1002/cncr.26098.
100. Abdul-Karim, F.W.; el-Naggar, A.K.; Joyce, M.J.; Makley, J.T.; Carter, J.R. Diffuse and localized tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis: a clinicopathologic and flow cytometric DNA analysis. *Hum Pathol* 1992, 23, 729-735, doi:10.1016/0046-8177(92)90340-9.
101. Gelderblom, H.; Cropet, C.; Chevreau, C.; Boyle, R.; Tattersall, M.; Stacchiotti, S.; Italiano, A.; Piperno-Neumann, S.; Le Cesne, A.; Ferraresi, V.; et al. Nilotinib in locally advanced pigmented villonodular synovitis: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018, 19, 639-648, doi:10.1016/S1470-2045(18)30143-8.
102. Tap, W.D.; Gelderblom, H.; Palmerini, E.; Desai, J.; Bauer, S.; Blay, J.-Y.; Alcindor, T.; Ganjoo, K.; Martín-Broto, J.; Ryan, C.W.; et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2019, 394, 478-487, doi:10.1016/S0140-6736(19)30764-0.
103. Gelderblom, H.; Bhadri, V.; Stacchiotti, S.; Bauer, S.; Wagner, A.J.; van de Sande, M.; Bernthal, N.M.; López Pousa, A.; Razak, A.A.; Italiano, A.; et al. Vimseltinib versus placebo for tenosynovial giant cell tumour (MOTION): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2024, 403, 2709-2719, doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00885-7.
104. Casper, E.S.; Waltzman, R.J.; Schwartz, G.K.; Sugarman, A.; Pfister, D.; Ilson, D.; Woodruff, J.; Leung, D.; Bertino, J.R. Phase II trial of paclitaxel in patients with soft-tissue sarcoma. *Cancer Invest* 1998, 16, 442-446, doi:10.3109/07357909809011697.
105. Fata, F.; O'Reilly, E.; Ilson, D.; Pfister, D.; Leffel, D.; Kelsen, D.P.; Schwartz, G.K.; Casper, E.S. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999, 86, 2034-2037.
106. Penel, N.; Bui, B.N.; Bay, J.O.; Cupissol, D.; Ray-Coquard, I.; Piperno-Neumann, S.; Kerbrat, P.; Fournier, C.; Taieb, S.; Jimenez, M.; et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008, 26, 5269-5274, doi:10.1200/jco.2008.17.3146.
107. Stacchiotti, S.; Palassini, E.; Sanfilippo, R.; Vincenzi, B.; Arena, M.G.; Bochicchio, A.M.; De Rosa, P.; Nuzzo, A.; Turano, S.; Morosi, C.; et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 2012, 23, 501-508, doi:10.1093/annonc/mdr066.

108. Agulnik, M.; Schulte, B.; Robinson, S.; Hirbe, A.C.; Kozak, K.; Chawla, S.P.; Attia, S.; Rademaker, A.; Zhang, H.; Abbinanti, S.; et al. An open-label single-arm phase II study of regorafenib for the treatment of angiosarcoma. *Eur J Cancer* 2021, 154, 201-208, doi:10.1016/j.ejca.2021.06.027.
109. Maki, R.G.; D'Adamo, D.R.; Keohan, M.L.; Saulle, M.; Schuetze, S.M.; Undevia, S.D.; Livingston, M.B.; Cooney, M.M.; Hensley, M.L.; Mita, M.M.; et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009, 27, 3133-3140, doi:10.1200/jco.2008.20.4495.
110. George, S.; Merriam, P.; Maki, R.G.; Van den Abbeele, A.D.; Yap, J.T.; Akhurst, T.; Harmon, D.C.; Bhuchar, G.; O'Mara, M.M.; D'Adamo, D.R.; et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009, 27, 3154-3160, doi:10.1200/jco.2008.20.9890.
111. Florou, V.; Rosenberg, A.E.; Wieder, E.; Komanduri, K.V.; Kolonias, D.; Uduman, M.; Castle, J.C.; Buell, J.S.; Trent, J.C.; Wilky, B.A. Angiosarcoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case series of seven patients from a single institution. *J Immunother Cancer* 2019, 7, 213, doi:10.1186/s40425-019-0689-7.
112. Wagner, M.J.; Othus, M.; Patel, S.P.; Ryan, C.; Sangal, A.; Powers, B.; Budd, G.T.; Victor, A.I.; Hsueh, C.T.; Chugh, R.; et al. Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART). *J Immunother Cancer* 2021, 9, doi:10.1136/jitc-2021-002990.
113. Bissler, J.J.; McCormack, F.X.; Young, L.R.; Elwing, J.M.; Chuck, G.; Leonard, J.M.; Schmithorst, V.J.; Laor, T.; Brody, A.S.; Bean, J.; et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008, 358, 140-151, doi:10.1056/NEJMoa063564.
114. Wagner, A.J.; Malinowska-Kolodziej, I.; Morgan, J.A.; Qin, W.; Fletcher, C.D.; Vena, N.; Ligon, A.H.; Antonescu, C.R.; Ramaiya, N.H.; Demetri, G.D.; et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol* 2010, 28, 835-840, doi:10.1200/jco.2009.25.2981.
115. Davies, D.M.; de Vries, P.J.; Johnson, S.R.; McCartney, D.L.; Cox, J.A.; Serra, A.L.; Watson, P.C.; Howe, C.J.; Doyle, T.; Pointon, K.; et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011, 17, 4071-4081, doi:10.1158/1078-0432.ccr-11-0445.
116. Gennatas, C.; Michalaki, V.; Kairi, P.V.; Kondi-Paphiti, A.; Voros, D. Successful treatment with the mTOR inhibitor everolimus in a patient with perivascular epithelioid cell tumor. *World J Surg Oncol* 2012, 10, 181, doi:10.1186/1477-7819-10-181.
117. McCormack, F.X.; Inoue, Y.; Moss, J.; Singer, L.G.; Strange, C.; Nakata, K.; Barker, A.F.; Chapman, J.T.; Brantly, M.L.; Stocks, J.M.; et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011, 364, 1595-1606, doi:10.1056/NEJMoa1100391.
118. Benson, C.; Vitfell-Rasmussen, J.; Maruzzo, M.; Fisher, C.; Tunariu, N.; Mitchell, S.; Al-Muderis, O.; Thway, K.; Larkin, J.; Judson, I. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res* 2014, 34, 3663-3668.
119. Swallow, C.J.; Strauss, D.C.; Bonvalot, S.; Rutkowski, P.; Desai, A.; Gladdy, R.A.; Gonzalez, R.; Gyorki, D.E.; Fairweather, M.; van Houdt, W.J.; et al. Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: An Updated Consensus Approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group. *Annals of Surgical Oncology* 2021, 28, 7873-7888, doi:10.1245/s10434-021-09654-z.
120. Trovik, L.H.; Ovrebo, K.; Almquist, M.; Haugland, H.K.; Rissler, P.; Eide, J.; Engellau, J.; Monge, O.R.; Nyhus, A.B.; Elde, I.K.; et al. Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients. *Acta Oncol* 2014, 53, 1165-1172, doi:10.3109/0284186x.2014.921723.
121. Bonvalot, S.; Gronchi, A.; Le Péchoux, C.; Swallow, C.J.; Strauss, D.; Meeus, P.; van Coevorden, F.; Stoldt, S.; Stoeckle, E.; Rutkowski, P.; et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020, 21, 1366-1377, doi:10.1016/s1470-2045(20)30446-0.
122. Kim, Y.R.; Lee, C.-H.; Park, H.; Kim, J.-H.; Kim, C.H. Preoperative radiotherapy combined with surgery versus surgery alone for primary retroperitoneal sarcoma: a meta-analysis. *Scientific Reports* 2025, 15, 1345, doi:10.1038/s41598-024-84636-1.
123. Fairweather, M.; Sulciner, M.; Jolissaint, J.S.; Fiore, M.; Garcia Ortega, D.Y.; Iwata, S.; Ford, S.J.; Swallow, C.; Nizri, E.; Quagliuolo, V.; et al. Neoadjuvant radiotherapy for primary retroperitoneal well-differentiated liposarcoma: a Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG) propensity score matched analysis. *eClinicalMedicine* 2026, 93, 103805, doi:https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2026.103805.
124. Lambdin, J.; Ryan, C.; Gregory, S.; Cardona, K.; Hernandez, J.M.; van Houdt, W.J.; Gronchi, A. A Randomized Phase III Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Patients with High-Risk Retroperitoneal Sarcoma (STRASS2). In *Ann Surg Oncol; United States*, 2023; Volume 30, pp. 4573-4575.
125. Miettinen, M. *Modern soft tissue pathology*; Cambridge University Press: 2010.
126. Kurman, R.; Carcangiu, M.; Herrington, C.; Zoung, R. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*, 4th ed.; IARC: Lyon: 2014; Volume 6.
127. Nasioudis, D.; Mastroyannis, S.A.; Latif, N.A.; Ko, E.M.; Haggerty, A.F.; Kim, S.H.; Morgan, M.A.; Giuntoli, R.L., 2nd. Effect of bilateral salpingo-oophorectomy on the overall survival of premenopausal patients with stage I low-grade endometrial stromal sarcoma: a National Cancer Database analysis. *Gynecol Oncol* 2020, 157, 634-638, doi:10.1016/j.ygyno.2020.04.001.
128. Ricotta, G.; Russo, S.A.; Fagotti, A.; Martinez, A.; Gauroy, E.; Del, M.; Thibaud, V.; Guillaume, B.; Ferron, G. Endometrial Stromal Sarcoma: An Update. *Cancers* 2025, 17, doi:10.3390/cancers17111893.

129. Abu-Rustum, N.R.; Campos, S.M.; Amarnath, S.; Arend, R.; Barber, E.; Bradley, K.; Brooks, R.; Chino, J.; Chon, H.S.; Crispens, M.A.; et al. NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2025. *J Natl Compr Canc Netw* 2025, 23, 284-291, doi:10.6004/jnccn.2025.0038.
130. Reed, N.S.; Mangioni, C.; Malmström, H.; Scarfone, G.; Poveda, A.; Pecorelli, S.; Tateo, S.; Franchi, M.; Jobsen, J.J.; Coens, C.; et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: An European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *European Journal of Cancer* 2008, 44, 808-818, doi:https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.01.019.
131. George, S.; Feng, Y.; Manola, J.; Nucci, M.R.; Butrynski, J.E.; Morgan, J.A.; Ramaiya, N.; Quek, R.; Penson, R.T.; Wagner, A.J.; et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer* 2014, 120, 738-743, doi:https://doi.org/10.1002/cncr.28476.
132. Amant, F.; Floquet, A.; Friedlander, M.; Kristensen, G.; Mahner, S.; Nam, E.J.; Powell, M.A.; Ray-Coquard, I.; Siddiqui Frcog, N.; Sykes, P.; et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Endometrial Stromal Sarcoma. *International Journal of Gynecological Cancer* 2014, 24, S67-S72, doi:https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000205.
133. Patel, D.; Handorf, E.; von Mehren, M.; Martin, L.; Movva, S. Adjuvant Chemotherapy in Uterine Leiomyosarcoma: Trends and Factors Impacting Usage. *Sarcoma* 2019, 2019, 3561501, doi:https://doi.org/10.1155/2019/3561501.
134. Chae, S.H.; Shim, S.-H.; Chang, M.; Choi, A.Y.; Kang, G.G.; Lee, S.J.; Kim, S.-N. Effect of adjuvant therapy on the risk of recurrence in early-stage leiomyosarcoma: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2019, 154, 638-650, doi:https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.07.001.
135. Vaz, J.; Tian, C.; Richardson, M.T.; Chan, J.K.; Mysona, D.; Rao, U.N.; Powell, M.A.; Shriver, C.D.; Hamilton, C.A.; Casablanca, Y.; et al. Impact of adjuvant treatment and prognostic factors in stage I uterine leiomyosarcoma patients treated in Commission on Cancer®-accredited facilities. *Gynecologic Oncology* 2020, 157, 121-130, doi:https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.008.
136. Hensley, M.L.; Ishill, N.; Soslow, R.; Larkin, J.; Abu-Rustum, N.; Sabbatini, P.; Konner, J.; Tew, W.; Spriggs, D.; Aghajanian, C.A. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecologic Oncology* 2009, 112, 563-567, doi:https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.11.027.
137. Hensley, M.L.; Wathen, J.K.; Maki, R.G.; Araujo, D.M.; Sutton, G.; Priebat, D.A.; George, S.; Soslow, R.A.; Baker, L.H. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma. *Cancer* 2013, 119, 1555-1561, doi:https://doi.org/10.1002/cncr.27942.
138. Fletcher, C.D.M.; Bridge, J.A.; Hogendoorn, P.C.W.; Mertens, F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th ed.; Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC): 2013.
139. Kasper, B.; Baumgarten, C.; Garcia, J.; Bonvalot, S.; Haas, R.; Haller, F.; Hohenberger, P.; Penel, N.; Messiou, C.; van der Graaf, W.T.; et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 2017, 28, 2399-2408, doi:10.1093/annonc/mdx323.
140. Gounder Mrinal, M.; Mahoney Michelle, R.; Van Tine Brian, A.; Ravi, V.; Attia, S.; Deshpande Hari, A.; Gupta Abha, A.; Milhem Mohammed, M.; Conry Robert, M.; Movva, S.; et al. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *New England Journal of Medicine* 2018, 379, 2417-2428, doi:10.1056/NEJMoal805052.
141. Toulmonde, M.; Pulido, M.; Ray-Coquard, I.; Andre, T.; Isambert, N.; Chevreau, C.; Penel, N.; Bompas, E.; Saada, E.; Bertucci, F.; et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2019, 20, 1263-1272, doi:10.1016/S1470-2045(19)30276-1.
142. Jo, J.-C.; Hong, Y.S.; Kim, K.-P.; Lee, J.-L.; Lee, J.; Park, Y.S.; Kim, S.Y.; Ryu, J.-S.; Lee, J.-S.; Kim, T.W. A prospective multicenter phase II study of sunitinib in patients with advanced aggressive fibromatosis. *Investigational New Drugs* 2014, 32, 369-376, doi:10.1007/s10637-013-0059-0.
143. Miano, S.t.; Francini, G.; Civitelli, S.; Petrioli, R.; Francini, E. Clinical outcomes of sunitinib (Su) for patients (pts) with desmoid tumors (DT). *Journal of Clinical Oncology* 37, 11052-11052, doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.11052.
144. Kasper, B.; Gruenwald, V.; Reichardt, P.; Bauer, S.; Rauch, G.; Limprecht, R.; Sommer, M.; Dimitrakopoulou-Strauss, A.; Pilz, L.; Haller, F.; et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *European Journal of Cancer* 2017, 76, 60-67, doi:10.1016/j.ejca.2017.02.001.
145. Heinrich, M.C.; McArthur, G.A.; Demetri, G.D.; Joensuu, H.; Bono, P.; Herrmann, R.; Hirte, H.; Cresta, S.; Koslin, D.B.; Corless, C.L.; et al. Clinical and Molecular Studies of the Effect of Imatinib on Advanced Aggressive Fibromatosis (desmoid tumor). *Journal of Clinical Oncology* 24, 1195-1203, doi:10.1200/JCO.2005.04.0717.
146. Penel, N.; Le Cesne, A.; Bui, B.N.; Perol, D.; Brain, E.G.; Ray-Coquard, I.; Guillemet, C.; Chevreau, C.; Cupissol, D.; Chabaud, S.; et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Annals of Oncology* 2011, 22, 452-457, doi:10.1093/annonc/mdq341.
147. Chugh, R.; Wathen, J.K.; Patel, S.R.; Maki, R.G.; Meyers, P.A.; Schuetze, S.M.; Priebat, D.A.; Thomas, D.G.; Jacobson, J.A.; Samuels, B.L.; et al. Efficacy of Imatinib in Aggressive Fibromatosis: Results of a Phase II Multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) Trial. *Clinical Cancer Research* 2010, 16, 4884-4891, doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1177.
148. Weiss, A.J.; Horowitz, S.; Lackman, R.D. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. *Am J Clin Oncol* 1999, 22, 193-195, doi:10.1097/0000421-199904000-00020.

149. Rotovnik Kozjek, N.; Tonin, G.; Puzigača, L.; Veninšek, G.; Pirkmajer, S.; Košir Božič, T. Terminologija klinične prehrane: Načrt prehranskih ukrepov in organizacija prehranske oskrbe v zdravstvenih in negovalnih ustanovah. *Zdrav Vestn* 2024, 93, 20-35, doi:<https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3443>.
150. Smith, C.B.; Phillips, T.; Smith, T.J. Using the New ASCO Clinical Practice Guideline for Palliative Care Concurrent With Oncology Care Using the TEAM Approach. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017, 37, 714-723, doi:10.1200/edbk\_175474.
151. Ebert Moltara, M.; Bernot, M. Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji. Temeljni pojmi in priporočila. 2023, 246.

*Pojasnilo: Tretja dopolnjena izdaja je bila potrjena na seji Strokovnega sveta Onkološkega inštituta Ljubljana 31.3.2026 in seji Razširjenega strokovnega kolegija za onkologijo 1.6.2026*

© 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/>

# Več kot 2x daljši čas do napredovanja bolezni v 2L

pri HR+/HER2- napredovalem RD z mutacijami v genih **PIK3CA/AKT1/PTEN**  
ob napredovanju med ali po predhodnem zdravljenju z ET ± zCDK4/6

**Truqap™**  
kapivasertib  
160 mg • 200 mg tablete



Tveganje za napredovanje ali smrt

50%

HR=0,5  
(95 % IZ:  
0,4 - 0,7;  
P<0,001)

**7,3** meseca  
mPFS (95 % IZ: 5,5 - 9,0)

TRUQAP + fulvestrant (n=155)<sup>1</sup>

vs

**3,1** meseca  
mPFS (95 % IZ: 2,0 - 3,7)

fulvestrant (n=134)<sup>1</sup>

## TRUQAP + fulvestrant

**Prvo in edino kombinirano zdravljenje, ki je v raziskavi faze III več kot podvojilo mPFS v primerjavi s samim fulvestrantom, čeprav je bila večina bolnikov že predhodno zdravljenih z ET + zCDK4/6.<sup>1,2,3,4</sup>**

✓ 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.

**TRUQAP 160 mg filmsko obložene tablete, TRUQAP 200 mg filmsko obložene tablete** SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg kapivasertiba ali 200 mg kapivasertiba. Pomožne snovi – Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460i), kalcijev hidrofosfat, premreženi natrijev karmeloizat (E468), magnezijev stearat (E470b) in filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, polidekstroza, kopovidon, trigliceridi, nasičeni, srednjeveržni, črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo TRUQAP je v kombinaciji s fulvestrantom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim HER2-negativnim rakom dojke z eno ali več spremembami **PIK3CA/AKT1/PTEN**, pozitivnim na estrogenske receptorje (ER), ki se je ponovil ali je napredoval med endokrinim zdravljenjem ali po njem. Pri ženskah pred menopavzo je treba kombinacijo zdravila TRUQAP in fulvestranta uporabiti skupaj z agonistom LHRH. Pri moških je treba o uporabi agonista LHRH razmisлити v skladu s trenutno veljavnimi standardi klinične prakse. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z zdravilom TRUQAP mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Bolnike z ER-pozitivnim, HER2-negativnim napredovalim rakom dojke je treba izbrati za zdravljenje z zdravilom TRUQAP na podlagi prisotnosti ene ali več sprememb **PIK3CA/AKT1/PTEN**, ki jih je treba oceniti z *in vitro* diagnostičnimi medicinskimi pripomočki (IVD) z oznako CE z ustreznim predvidenim namenom. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti alternativni validirani test. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila TRUQAP je 400 mg (dve 200 mg tableti) dvakrat na dan v razmaku približno 12 ur (skupni dnevni odmerek 800 mg), in sicer 4 dni, nato pa 3 dni brez zdravila. Zdravilo TRUQAP je treba uporabljati sočasno s fulvestrantom. Priporočeni odmerek fulvestranta je 500 mg 1, 15, in 29. dan, potem pa enkrat na mesec. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za fulvestrant. **Izpuščajni odmerek:** Če bolnik izpusti odmerek zdravila TRUQAP, ga lahko vzame v 4 urah od časa, ko odmerek vzame po navadi. Če so pretekli že več kot 4 ure, pa mora odmerek izpustiti ter naslednji odmerek zdravila TRUQAP vzeti ob običajnem času. Med odmerki mora miniti vsaj 8 ur. **Bruhanje:** Če bolnik bruha, ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji odmerek zdravila TRUQAP mora vzeti ob običajnem času. **Trajanje zdravljenja:** Zdravljenje s kapivasertibom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojavnega nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Prilagoditve odmerka:** Zdravljenje z zdravilom TRUQAP je mogoče prekiniti za obvladovanje neželenih učinkov; v postev pride zmanjšanje odmerka. Odmerek zdravila TRUQAP je treba zmanjševati, kot je opisano v preglednici 2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Odmerek kapivasertiba je mogoče zmanjšati do dvakrat: prvo zmanjšanje odmerka (320 mg dvakrat na dan 4 dni, čemur sledijo 3 dnevi brez zdravila – ena 200 mg tableta dvakrat na dan). Smernice za prilagoditev odmerka v primeru specifičnih neželenih učinkov so v povzetku glavnih značilnosti zdravila prikazane v preglednicah od 3 do 5; priporočena prilagoditev odmerka zdravila TRUQAP v primeru hiperglikemije, v primeru driske (pri bolnikih s ponavljajočo se drisko je treba razmisлити o sekundarni profilaksi), v primeru izpuščaja ali drugih kožnih reakcij na zdravilo (v primeru kožnih reakcij se je treba posvetovati z dermatologom). Pri bolnikih, ki imajo trajen izpuščaj in/ali se jim je že prej pojavil izpuščaj 3. stopnje, je treba razmisлити o sekundarni profilaksi z nadaljevanjem peroralnih antihistaminikov in/ali lokalnih steroidov). V preglednici 6 je navedena priporočljiva prilagoditev odmerka in vodenje v primeru drugih toksičnih učinkov. **Sočasna uporaba z močnimi in/ali zmernimi zaviralci CYP3A4:** Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila TRUQAP z močnimi zaviralci CYP3A4. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti ali pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4, je treba odmerek zdravila TRUQAP zmanjšati na 320 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnomu odmerku 640 mg). Po prekinitvi močnega ali zmernega zaviralca CYP3A4 je z odmerkom zdravila TRUQAP (po 3 do 5 razpolovnih dobah zaviralca), ki ste ga jemali pred uvedbo močnega ali zmernega zaviralca CYP3A4, potrebno nadaljevati. **Starejša oseba:** Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o bolnikih v starosti > 75 let je malo. **Okvara ledvic:** Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvice odmerka ni treba prilagoditi. Zdravilo TRUQAP ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro ledvic, saj varnost in farmakokinetika pri teh bolnikih nista raziskani. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je podatkov malo. Pri teh bolnikih naj bi zdravilo TRUQAP uporabili, le če korist odtehta tveganje, in te bolnike je treba natančno nadzirati glede znakov toksičnih učinkov. Zdravilo TRUQAP ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro jeter, saj varnost in farmakokinetika pri teh bolnikih nista raziskani. **Način uporabe:** Zdravilo TRUQAP je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Pogottniti jih je treba cele z vodo ter se jih ne sme gristi, drobiti, topiti ali deliti. Tablete se ne sme zavijati, če je prelomljena, zdravljenju ali kako drugače poškodovana, kajti tablete v takšnih oblikah niso raziskane v kliničnih preskušanjih. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI pri hiperglikemiji:** Varnost in učinkovitost zdravila TRUQAP pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki potrebujejo insulin in/ali bolnikih s HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol) ni raziskana, ker ti bolniki niso bili vključeni v klinično študijo III. faze. Študija je zajela 21 (5,9 %) bolnikov v skupini s kombinacijo zdravila TRUQAP in fulvestranta, ki so imeli HbA1c ≥ 6,5 %. O hiperglikemiji so pogosteje poročali pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 6,5 % (38,1 % bolnikov) kot pri tistih z izhodiščno vrednostjo HbA1c < 6,5 % (17,8 %). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom TRUQAP, se je pojavila huda hiperglikemija, povezana z diabetično ketoacidozo (DKA) in smrtnimi izidi. DKA se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP. V nekaterih poročanih primerih se je DKA razvila v manj kot 10 dneh. Za bolnike s sladkorno boleznijo je priporočljivo posvet z diabetologom ali zdravstvenim delavcem, ki ima izkušnje z zdravljenjem hiperglikemije. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom TRUQAP je treba bolnike seznaniti s tem, da lahko zdravilo TRUQAP povzroči hiperglikemijo. Naročiti jim je treba, naj se nemudoma obrnejo na zdravnika, če se jim pojavijo simptomi hiperglikemije. V primeru dodatnih sočasni bolezni in zdravljenju, je lahko tveganje za napredovanje hiperglikemije v DKA večje. DKA je treba upoštevati, kot eno od diferencialnih diagnoz v primeru dodatnih nespecifičnih simptomov, kot so navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, težko dihanje, vonj po sadju in izdihi, zmedenost, nenavadna utrujenost ali zaspanost. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na DKA, je treba zdravljenje z zdravilom TRUQAP takoj prekiniti. Če je DKA potrjena, je treba uporabo zdravila TRUQAP trajno prekiniti. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TRUQAP in v skladu z intervali, navedenimi v preglednici 7 povzetka glavnih značilnosti zdravila, se mora bolnikom izmeriti glukoza v krvi na tešče in HbA1c. Glede na resnost hiperglikemije je mogoče odmerjanje zdravila TRUQAP prekiniti, zmanjšati ali trajno ukiniti. Pogosteje spremljanje glukoze v krvi je priporočljivo pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo hiperglikemija, pri tistih, ki imajo že pred zdravljenjem dejavnike tveganja za DKA in pri tistih, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo dejavniki tveganja za DKA. Poleg ravnih glukoze na tešče je pri bolniku s hiperglikemijo priporočljivo spremljanje ketonov in drugih presnovnih parametrov. Poleg priporočenega obvladovanja hiperglikemije, je priporočljivo svetovanje o spremembi življenjskega sloga za bolnike, ki imajo že pred zdravljenjem dejavnike tveganja in tiste, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP razvije hiperglikemija. **Driska:** O driski so poročali pri večini bolnikov, ki so prejeli zdravilo TRUQAP. Odvisno od tega, kako huda je driska, je uporabo zdravila TRUQAP mogoče prekiniti, odmerek zmanjšati ali uporabo trajno prenehati. Pri bolnikih z drisko je treba zdrževati normalno raven in ravnotežje elektrolitov, da bi preprečili zaplete, povezane s hipovolemijo in nizko koncentracijo elektrolitov. **Izpuščaj in druge kožne reakcije na zdravilo:** Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo TRUQAP, so poročali o kožnih reakcijah na zdravilo, vključno z multiformnim eritemom in generaliziranim ekfoliativnim dermatitisom. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov izpuščaja ali dermatitisa; glede na izrazitost kožnih reakcij na zdravilo je uporabo mogoče prekiniti, odmerek zmanjšati ali uporabo trajno prenehati. Priporočljivo je zgoden posvet z dermatologom za večjo diagnostično točnost in ustrezno zdravljenje. **Bolniki, ki niso bili vključeni v študijo:** Učinkovitost in varnost tega zdravila nista raziskani pri bolnikih s simptomatsko viscerarno boleznijo. V študiji CAPtello-291 niso bili vključeni bolniki z anamnezo klinično pomembne srčne bolezni, vključno s QTcF > 470 msec, s katerim koli dejavnikom, ki poveča tveganje za podaljšanje QTc ali tveganje za motnje srčnega ritma, ali s tveganjem za okvaro delovanja srca, ali bolniki z obstoječo sladkorno boleznijo tipa 1 in sladkorno boleznijo tipa 2, ki potrebujejo insulin, in bolniki s HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol). To je treba upoštevati v primeru predpisovanja zdravila TRUQAP takšnim bolnikom. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Kapivasertib se presnavlja predvsem z encimoma CYP3A4 in UGT2B7. *In vivo* je kapivasertib šibak, časovno odvisen zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila TRUQAP z močnimi in/ali zmernimi zaviralci CYP3A4 poveča koncentracijo kapivasertiba, to pa lahko poveča tveganje za toksične učinke zdravila TRUQAP. Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4, se je potrebno izogibati. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je odmerek zdravila TRUQAP potrebno zmanjšati. Odmerek zdravila TRUQAP je potrebno zmanjšati pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila TRUQAP z močnimi induktorji CYP3A4 in z zmernimi induktorji CYP3A4. Sočasna uporaba kapivasertiba z zmernimi induktorji CYP3A4 lahko zniža koncentracijo kapivasertiba. To lahko zmanjša učinkovitost zdravila TRUQAP. Koncentracija zdravil, katerih odstranjevanje poteka predvsem s presnovo s CYP3A4, se lahko med sočasno uporabo z zdravilom TRUQAP poveča, to pa lahko vodi do povečane toksičnosti, odvisno od terapevtskega okna. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka zdravil, ki se odstranjujejo predvsem s presnovo s CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko okno. Kapivasertib je treba uporabljati previdno v kombinaciji z občutljivimi substrati encimov – CYP2D6, ki imajo ozek terapevtski indeks, ker lahko kapivasertib poveča sistemsko izpostavljenost tem substratom; – CYP2B6, ki imajo ozek terapevtski indeks, ker lahko kapivasertib zmanjša sistemsko izpostavljenost tem substratom; – UGT1A1, ki imajo ozek terapevtski indeks, ker lahko kapivasertib poveča sistemsko izpostavljenost tem substratom. Sočasna uporaba zdravila TRUQAP lahko poveča izpostavljenost zdravilom, občutljivim na zavrtje: BCRP, OATP1B1 in/ali OATP1B3, če se presnavljajo s CYP3A4; To lahko vodi do povečane toksičnosti. Odvisno od njihovega terapevtskega okna je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravil, občutljivih na zavrtje MATE1, MATE2K in OCT2. Zaradi zaviranja OCT2, MATE1 in MATE2K s kapivasertibom se lahko med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP predhodno zviša koncentracija kreatinina v serumu. Za priporočila glede sočasne uporabe zgoraj navedenih zdravil glejte povzetek glavnih značilnosti drugih zdravil. **NEŽELENI UKINCI:** Varnostne značilnosti zdravila TRUQAP temeljijo na podatkih 355 bolnikov, ki so prejeli kombinacijo zdravila TRUQAP in fulvestranta v študiji III. faze (CAPtello-291). Mediano trajanje izpostavljenosti kapivasertibu v študiji CAPtello-291 je bilo 5,4 meseca; 28,2 % bolnikov je bilo zdravljen izpostavljenosti ≥ 12 mesecev. **Zelo pogosti:** okužba sečil, anemija, hiperglikemija, zmanjšan apetit, glavobol, driska, navzea, bruhanje, stomatitis, izpuščaj, srbenje, utrujenost. **Pogosti:** preobčutljivost, hipokaliemija, dizgезzija, omotičnost, sinkopa, dispneja, suha usta, bolečina v trebuhu, suha koža, multiformni eritem, akutna poškodba ledvic, vnetje sluznice, zvišana telesna temperatura, zvišan kreatinin v krvi, zmanjšana telesna masa, zvišan glukoziirani hemoglobin. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z DRAVILOM:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 12. marec 2026 (S1-6111) **REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE:** Rp/Spec **Prosimo, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.

**2L** = drugi red; **RD** = rak dojke; **ET** = endokrina terapija; **HER2-** = negativen humani epidermalni rastni faktor 2; **HR** = razmerje ogroženosti; **HR+** = hormonsko odvisen; **PIK3** = fosfatidilinozitol-3-kinaza; **PIK3CA** = fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinaza, katalitična podenota alfa; **PTEN** = homolog fosfataze in tenzina; **zCDK4/6** = zaviralec od ciklina odvisne kinaze 4/6; **mPFS** = srednji čas do napredovanja bolezni

**Literatura:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila TRUQAP, 12. 3. 2026. 2. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058-2070. doi:10.1056/NEJMoa2214131. 3. [https://www.ema.europa.eu/si/documents/product-information/piqray-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/si/documents/product-information/piqray-epar-product-information_sl.pdf), dostopano 15. 5. 2026. 4. [https://www.ema.europa.eu/si/documents/product-information/afinitor-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/si/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_sl.pdf), dostopano 15. 5. 2026.

# Strokovna priporočila za obravnavo radiodermatitisa in radiomukozitisa

## Clinical recommendations for the management of radiodermatitis and radiomucositis

Gole Sandra<sup>1</sup>, Goličnik Martina<sup>1</sup>, Jašič Vesna<sup>1</sup>, Klinc Andreja<sup>1</sup>, Marenk Januša<sup>1</sup>, Oblak Irena<sup>1</sup>, Oražem Miha<sup>1</sup>, Schara Klemen<sup>1</sup>, Strojan Primož<sup>1</sup>, Šanc Petra<sup>1</sup>, Trošt Maja<sup>1</sup>, Ugovšek Bernarda<sup>1</sup>

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

Korespondenca: Klinc Andreja, dipl. m. s.

E-mail: aklinc@onko-i.si

Poslano/Received: 1. 5. 2026

Sprejeto/Accepted: 21. 5. 2026

doi: 10.25670/oi2026-010on

### IZVLEČEK

Radioterapija predstavlja pomemben del sodobnega onkološkega zdravljenja, vendar pogosto povzroča neželene učinke na koži in sluznicah, med katerimi sta najpogostejša radiodermatitis in radiomukozitis. Namen strokovnih priporočil je poenotiti obravnavo bolnikov, izboljšati prepoznavanje zgodnjih sprememb ter podati priporočila za preprečevanje, ocenjevanje in zdravljenje teh zapletov. Dokument obravnava etiologijo, dejavnike tveganja, klinično sliko in stopnje radiodermatitisa ter radiomukozitisa glede na področje obsevanja. Poseben poudarek je namenjen preventivnim ukrepom, zdravstveni negi, prehranski podpori, obvladovanju bolečine ter multidisciplinarnemu pristopu pri obravnavi bolnikov med in po zdravljenju z radioterapijo. Priporočila so namenjena zdravstvenim delavcem in sodelavcem na vseh ravneh zdravstvenega varstva, ki sodelujejo pri vsakodnevni oskrbi onkoloških bolnikov.

**Ključne besede:** radioterapija, radiodermatitis, radiomukozitis, onkološka zdravstvena nega, neželeni učinki zdravljenja, obravnavo bolnika, preventiva, zdravljenje bolečine

### ABSTRACT

Radiotherapy is an important part of modern cancer treatment, but it often causes side effects on the skin and mucous membranes, the most common of which are radiodermatitis and radiomucositis. The purpose of these professional recommendations is to standardize patient care, improve the recognition of early changes, and provide guidelines for the prevention, assessment, and treatment of these complications. The document addresses the etiology, risk factors, clinical presentation, and stages of radiodermatitis and radiomucositis based on the area of radiation. Special emphasis is placed on preventive measures, nursing care, nutritional support, pain management, and a multidisciplinary approach to patient care during and after radiotherapy. The recommendations are intended for healthcare professionals and staff at all levels of healthcare who are involved in the daily care of cancer patients.

**Keywords:** radiotherapy, radiation dermatitis, radiation mucositis, oncology nursing care, side effects of treatment, patient care, prevention, pain management

**UVOD**

Radioterapija predstavlja enega temeljnih stebrov sodobnega onkološkega zdravljenja in pomembno prispeva k izboljšanju preživetja bolnikov z malignimi obolenji. Gre za metodo, pri kateri se za uničenje tumorskih celic uporablja ionizirajoče sevanje. Cilj zdravljenja je čim bolj selektivno delovanje na obolelo tkivo ob hkratnem varovanju zdravih struktur.

Čeprav je radioterapija izjemno učinkovita, lahko vpliva tudi na zdrava tkiva v bližini obsevanega predela, kar povzroča različne neželene učinke. Med najpogostejšimi sta radiodermatitis in radiomukozitis.

Pravilna in dosledna oskrba teh zapletov ima ključno vlogo pri ohranjanju kakovosti življenja bolnikov med zdravljenjem. Čeprav sta radiodermatitis in radiomukozitis pogosto neizogibna, ju je mogoče z zgodnjim prepoznavanjem sprememb, ustrezno nego ter sodelovanjem bolnika in zdravstvenega osebja učinkovito omiliti, preprečiti zaplete ter omogočiti nemoten potek zdravljenja. Skrb za kožo in sluznico tako ne predstavlja le podpornega ukrepa, temveč pomemben del celostne in uspešne onkološke obravnave.

**KAJ JE RADIODERMATITIS IN KAKO NASTANE**

(Sandra Gole, dipl. m. s.)

Radiodermatitis je poškodba kože, ki nastane kot posledica ionizirajočega sevanja med zdravljenjem z obsevanjem. Ionizirajoče sevanje povzroči neposredno poškodbo DNA celic, predvsem keratinocitov in fibroblastov v epidermisu in dermisu. Posledično pride do celične smrti, vnetja in oksidativnega stresa, ki sproži vrsto vnetnih odzivov. V akutni fazi poškodbe kože se aktivirajo protivnetni citokini, kar povzroči povečano prekrvavitev, rdečino, oteklino, suhost kože in pogosto tudi bolečino (Kokalj in Strojjan, 2019). Kronična poškodba zaradi zdravljenja z obsevanjem lahko vodi v nastanek fibroze, kjer se povečuje količina kolagena in drugih ekstracelularnih matriksnih komponent, kar zmanjšuje prožnost kože in povečuje občutljivost za nadaljnje poškodbe. V hudih primerih lahko pride do ulceracij in mrtvine kože, zlasti pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke sevanja (Mauguen et al., 2019).

**Incidenca radiodermatitisa**

Pojav radiodermatitisa lahko opazimo pri do 95 % bolnikih, ki se obsevajo, a sta pojavnost in intenziteta odvisni od tehnike obsevanja, odmerka in predela obsevanja. Sodobne tehnike so pripomogle k zmanjšanju incidence hudih oblik radiodermatitisa, saj omogočajo bolj ciljno usmerjeno zdravljenje, ki zmanjša izpostavljenost zdravih tkiv (Behroozian et al., 2023).

**Akutni radiodermatitis**

Akutni radiodermatitis se običajno pojavi v nekaj dneh do tednih po začetku zdravljenja z obsevanjem in lahko vključuje rdečino, oteklino, pekoč občutek, suho luščenje in občutek srbenja in bolečino. V hujših primerih se lahko pojavijo mehurji, vlažno luščenje, krvavitve in celo mrtvina kože (Rosenthal et al., 2019). Akutni radiodermatitis je običajno reverzibilen, vendar lahko povzroči začasno nelagodje in težave v vsakodnevnem življenju bolnika.

**Kronični radiodermatitis**

Kronični radiodermatitis zajema kronične razjede, keratozo, teleangiektazije ter fibrozo. V primerjavi s poškodbami kože, ki

nastanejo zaradi drugih dejavnikov, se kronični radiodermatitis razlikuje po času nastanka, poteku, napredovanju in trajanju. Za razliko od običajnih opeklin ali razjed ionizirajoče sevanje neposredno poškoduje kožo in njene globlje plasti, kar povzroča suhost, izgubo prožnosti, pigmentacijske spremembe, fibrozo mehkih tkiv, razširjene kapilare na obsevanih predelih. Sevanje nepopravljivo poškoduje tudi endoteljske celice majhnih krvnih žil in mikrovaskularno mrežo kože. Zaradi tega se poškodovana koža pri bolnikih pogosto dolgo ne zaceli in postane dovzetna za okužbe. Sčasoma se lezije razvijejo v fibrozo kožnega tkiva, kar pomembno vpliva na zmanjšano kakovost življenja bolnikov (Spalek, 2016).

**LITERATURA**

- Behroozian, T., Goldshtein, D., Wolf, J. R., et al. (2023). MASCC clinical practice guidelines for the prevention and management of acute radiation dermatitis: part 1) systematic review. *eClinicalMedicine*, 58, 1–16. [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(23\)00063-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(23)00063-9/fulltext)
- Kokalj, M. in Strojjan, P. (2018). Akutni stranski učinki obsevanja glave in vratu ter prsnega koša. *Onkologija*, 22(1), 28–33. <https://doi.org/10.25670/oi2018-005on>
- Mauguen, A., et al. (2019). Radiation-induced skin toxicity: Evolving approaches to prevention and management. *The Lancet Oncology*, 20(2), e94–e107. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30779-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30779-X)
- Rosenthal, A., Israilevich, R., & Moy, R. (2019). Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(2), 558–567. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.047>
- Spalek, M. (2016). Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 9, 473–482. <https://doi.org/10.2147/CCID.S94320>

## DEJAVNIKI TVEGANJA

(asist. Vesna Jašič, mag. zdr. neg.)

Dejavniki tveganja za nastanek radiodermatitisa so povezani z zdravljenjem z radioterapijo in specifičnimi lastnostmi bolnika.

Tabela 1: Dejavniki tveganja za nastanek radiodermatitisa, povezani z zdravljenjem z radioterapijo.

| Dejavniki tveganja            | Opis  |
|-------------------------------|---|
| Odmerki obsevanja             | Visoki odmerki obsevanja povečujejo tveganje za hujše oblike radiodermatitisa zaradi poškodbe kožnih celic. |
| Območje obsevanja             | Občutljivi predeli, kot so obraz, vrat, prsi in anogenitalni predel, so dovzetnejši za poškodbe.            |
| Kemoterapija in imunoterapija | Ta zdravila povečujejo občutljivost kože na obsevanje in zmanjšujejo sposobnost kože za obnovo.             |

Vir: povzeto po Kaszycki in Leventhal (2021), Ladwa et al. (2024), Leventhal in Young (2017) in National Cancer Institute (2022).

Tabela 2: Dejavniki tveganja za nastanek radiodermatitisa, povezani s specifičnimi lastnostmi bolnika.

| Dejavniki tveganja                   | Opis   |
|--------------------------------------|--|
| Starost                              | Starejši bolniki imajo zmanjšano sposobnost obnove kože.   |
| Telesna masa / debelost              | Večja telesna masa in kožne gube lahko povečajo trenje in vlažnost.  |
| Kožne bolezni                        | Kožne bolezni, kot so dermatitis, ekcem in psoriza, zmanjšajo sposobnost obnove kože.  |
| Kajenje, alkohol                     | Kajenje zmanjša pretok krvi in oksigenacijo kože, kar ovira njeno sposobnost obnove.   |
| Kronične bolezni in sočasna zdravila | Bolniki z oslABLJENIM imunskim sistemom, sladkorno boleznijo, vaskularnimi obolenji ali tisti, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, so dovzetnejši za poškodbe kože. |
| Prejšnja izpostavljenost obsevanju   | Predeli, ki so že bili izpostavljeni obsevanju, so dovzetnejši za razvoj radiodermatitisa, saj imajo zaradi predhodnih poškodb zmanjšano sposobnost obnove.            |
| Kožne gube                           | Zaradi povečane vlažnosti in višjih odmerkov sevanja so kožne gube mesto izrazitejšega radiodermatitisa.   |

Vir: povzeto po Pazdrowski et al. (2024), Pratson et al. (2021), Sherman in Walsh (2022), Spałek (2016) in Xie et al. (2021, 2023).

## LITERATURA

- Kaszycki, M. A., & Leventhal, J. (2021). Review of Immune Checkpoint Inhibitors and Radiotherapy Related Skin Toxicities. *Dermatol. & Skin Sci.* <https://www.dermatologyjournal.com/articles/review-of-immune-checkpoint-inhibitors-and-radiotherapy-related-skin-toxicities.html>
- Ladwa, R., Fogarty, G., Chen, P., Grewal, G., McCormack, C., Mar, V., Kerob, D., & Khosrotehrani, K. (2024). Management of Skin Toxicities in Cancer Treatment: An Australian/New Zealand Perspective. *Cancers*, 16(14), 2526. <https://doi.org/10.3390/cancers16142526>
- Leventhal, J., & Young, M. R. (2017). Radiation dermatitis: Recognition, prevention, and management. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 31(12), 885–899.
- National Cancer Institute. (2022, December 29). Skin and Nail Changes during Cancer Treatment. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/skin-nail-changes>
- Pazdrowski J, Polańska A, Kaźmierska J, Kowalczyk MJ, Szweczyk M, Niewinski P, Golusiński W, Dańczak-Pazdrowska A. The Assessment of the Long-Term Impact of Radiotherapy on Biophysical Skin Properties in Patients after Head and Neck Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Apr 29;60(5):739. doi:10.3390/medicina60050739. PMID: 38792923; PMCID: PMC1122895.
- Pratson, C. L., Larkins, M. C., Karimian, B. H., Curtis, C. M., Lepera, P. A., Brodish, B. N., & Ju, A. W. (2021). The Impact of Smoking, Alcohol Use, Recurrent Disease, and Age on the Development of Neck Fibrosis in Head and Neck Cancer Patients Following Radiation Therapy. *Frontiers in Oncology*, 11, 707418. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.707418>
- Sherman, D. W., & Walsh, S. M. (2022). Promoting comfort: A clinician guide and evidence-based skin care plan in the prevention and management of radiation dermatitis for patients with breast cancer. *Healthcare*, 10(8), 1496. <https://doi.org/10.3390/healthcare10081496>
- Spałek, M. (2016). Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 9, 473–482. <https://doi.org/10.2147/CCID.S94320>
- Xie, Y., Hu, T., Chen, R., et al. (2023). Predicting acute radiation dermatitis in breast cancer: a prospective cohort study. *BMC Cancer*, 23, 537. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10821-6>

## STOPNJE RADIODERMATITISA, ZNAKI IN SIMPTOMI

(Andreja Klinc, dipl. m. s., ET in Martina Goličnik, dipl. m. s., ET)

Bolnikove kožne reakcije, povzročene z obsevanjem, v klinični praksi ocenjujemo s pomočjo lestvice za oceno stopnje radiodermatitisa. Ob začetku zdravljenja z radioterapijo se priporoča izhodiščna ocena bolnikove kože ob upoštevanju specifičnih dejavnikov tveganja, povezanih z zdravljenjem in specifičnimi lastnostmi bolnika. Obvladovanje znakov in simptomov radiodermatitisa mora potekati v skladu z rednim ocenjevanjem bolnika med potekom zdravljenja z radioterapijo. Pomembno je, da se uporablja enotna ocenjevalna lestvica za prepoznavanje znakov in simptomov. Pri oceni stopnje radiodermatitisa so lahko v pomoč tudi fotografije.

## Opredelitev stopnje akutnega radiodermatitisa





Na Onkološkem inštitutu Ljubljana uporabljamo lestvico, prirejeno po dveh najpogosteje uporabljenih lestvicah: CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) in RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

### Pomembno

Pri 2. in 3. stopnji je lahko reakcija kože tudi zeleno-rumen izloček na predelu vlažnega luščenja, ki ga ne odstranjujemo (razen če ga je veliko). Izloček prekriva izpostavljene živčne končiče in s tem pomaga pri celjenju ter lajša bolečino

(Oblak et al., 2016).

Tabela 3: Stopnje akutnega radiodermatitisa.

| Stopnje                     | Znaki  | Simptomi   | Fotografija   |
|-----------------------------|--|--|---|
| Stopnja 0                   | Brez vidnih sprememb na koži   | -  |   |
| Stopnja 1 Blaga rdečina ali | Blaga rdečina ali suho luščenje  | Lahko se pojavi blaga napetost kože in srbenje                           |   |
| Stopnja 2                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Rdečina</li> <li>Suho luščenje in posamezni manjši predeli vlažnega luščenja, večinoma omejeno na kožne gube in pregibe</li> <li>Zmerna otekline</li> </ul> | Napetost kože, srbenje in bolečine                                       |  |
| Stopnja 3                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Obsežni predeli vlažnega luščenja</li> <li>Krvavitev zaradi manjše poškodbe ali odrgnine</li> <li>Otekline</li> </ul>                                       | Napetost kože, srbenje in hude bolečine                                  |  |
| Stopnja 4                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Obsežne razjede v celotni debelini dermisa ali mrtvine</li> <li>Spontane krvavitve iz prizadetega mesta</li> </ul>  | Hude bolečine, z ali brez znakov sistemske okužbe, ki ogrožajo življenje |  |
| Stopnja 5                   | Smrt   | -  |   |

Vir: povzeto po Kaszycki in Leventhal (2021), Ladwa et al. (2024), Leventhal in Young (2017) in National Cancer Institute (2022).

## LITERATURA

- Hijal, T., Sauder, M. B., Andriessen, A., et al. (2021). Canadian Skin Management in Oncology Group (CaSMO): Algorithm for the prevention and management of acute radiation dermatitis. <https://www.skintherapyletter.com/wp-content/uploads/2021/11/STL-Suppl-CaSMO-Algorithm-RD.pdf>
- Oblak, I., Tomc, D., Pangerc, M. et al. (2016). Strokovna priporočila za obravnavo radiodermatitisa. Onkološki inštitut Ljubljana.
- Zenda, S., Ota, Y., Tachibana, H., Ogawa, H., Ishii, S., Hashiguchi, C., Akimoto, T., Ohe, Y., & Uchitomi, Y. (2016). A prospective picture collection study for a grading atlas of radiation dermatitis for clinical trials in head-and-neck cancer patients. *Journal of Radiation Research*, 57(3), 301–306. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrv092>

## AKTIVNOSTI ZA PREPREČEVANJE IN OBVLADOVANJE RADIODERMATITISA (PRED/MED/PO ZDRAVLJENJU Z RADIOTERAPIJO)

(Maja Trošt, dipl. m. s.)

Za preprečevanje in obvladovanje radiodermatitisa je pomembno, da se izvaja sistematično na ocena tveganja ter zagotavlja ustrezna nega kože in sluznic pred, med in ob zaključku zdravljenja z radioterapijo. Tabela, ki sledi, povzema aktivnosti za preprečevanje in obvladovanje teh reakcij. S celostnim pristopom lahko pripomo-remo k zmanjšanju tveganja za zaplete ter bolnikom zagotovimo ustrezno podporo v vseh fazah zdravljenja.

Tabela 4: Aktivnosti za preprečevanje radiodermatitisa pred, med in po zdravljenju z radioterapijo.

| Pred začetkom zdravljenja z radioterapijo   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posvet v posvetovalnici zdravstvene nege z bolnikom in svojci.</li> <li>• Ocenitev stanja kože in beleženje predhodnih kožnih stanj (okužbe, ekcemi, opeklina ipd.).</li> <li>• Identifikacija dejavnikov tveganja za radiodermatitis.</li> <li>• Seznanitev z možnimi stranskimi učinki na koži zaradi radioterapije.</li> <li>• Svetovanje o negi kože.</li> <li>• Spodbujanje bolnikov k spremljanju in poročanju o spremembah.</li> <li>• Svetujemo redno prhanje ter uporabo rahlo kislih mil (pH 4 – 5), nežno sušenje, brez drgnjenja.</li> <li>• Svetujemo vlaženje kože z izdelki brez lanolina, dišav, konzervansov (<b>vendar ne tik pred obsevanjem</b>).</li> <li>• Svetujemo britje obsevanega predela le z električnim brivnikom.</li> <li>• Med obsevanjem kopanje v bazenih in obisk savne nista priporočljiva.</li> <li>• Nošenje udobnih, zračnih oblačil iz naravnih materialov.</li> <li>• Zaščita kože pred mrazom, vetrom in soncem.</li> </ul> |
| Med zdravljenjem z radioterapijo  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redno (vsaj tedensko) ocenjevanje kože po ocenjevalni lestvici.</li> <li>• Dokumentiranje vseh sprememb na koži.</li> <li>• Spodbujanje bolnikov k spremljanju in poročanju o spremembah.</li> <li>• Zagotavljanje takojšnje podpore pri pojavu simptomov.</li> <li>• Uporaba rahlo kislih mil (pH 4 – 5), nežno sušenje brez drgnjenja.</li> <li>• Vlaženje kože z izdelki brez lanolina, dišav, konzervansov (<b>vendar ne tik pred obsevanjem</b>).</li> <li>• Zaščita kože pred mrazom, vetrom in soncem.</li> <li>• Britje obsevanega predela le z električnim brivnikom.</li> <li>• Nošenje udobnih, zračnih oblačil iz naravnih materialov.</li> <li>• Oskrba ter navodila za nego radiodermatitisa so individualno prilagojena glede na izraženost.</li> </ul>   |
| Ob zaključku zdravljenja z radioterapijo  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vlaženje kože z izdelki brez lanolina, dišav, konzervansov do popolne zacelitve.</li> <li>• Ob pojavu radiodermatitisa 2. in 3. stopnje vzpostaviti stik s patronažno medicinsko sestro glede oskrbe (4. stopnja zahteva hospitalizacijo).</li> <li>• Izogibanje obiska bazenov in savne prvih 6 – 8 tednov po zaključenem obsevanju/do popolne zacelitve kože.</li> <li>• Kožo je treba zaščititi pred soncem z uporabo izdelkov z visokim zaščitnim faktorjem.</li> <li>• Obsevanega predela naj se ne izpostavlja neposrednim sončnim žarkom.</li> </ul>  |

Vir: povzeto po Bennett et al. (2020); Fisher et al. (2000); Forde et al. (2025); Marinko et al. (2020); Strojjan et al. (2020) in Šegedin et al. (2023).

## LITERATURA

1. Bennett, C., Burke, G., Davies, R., Faithfull, S., Harris, R., Probst, H., et al. (2020). The Society and College of Radiographers Practice Guideline Document: Radiation Dermatitis Guidelines for Radiotherapy Healthcare Professionals. The Society of Radiographers.
2. Fisher, J., Scott, C., Stevens, R., Marconi, B., Champion, I., Freedman, G., Asrari, F., Pilepich, M., Gagnon, J., & Wong, G. (2000). Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 48(5), 1307–1310.
3. Forde, E., Van den Berghe, L., Buijs, M., Cardone, A., Daly, J., Franco, P., Julka-Anderson, N., Lechner, W., Marignol, L., Marvaso, G., Nisbet, H., O'Donovan, A., Russell, N. S., & Scherer, P. (2025). Practical recommendations for the management of radiodermatitis: on behalf of the ESTRO RTT committee. Radiation Oncology (London, England), 20(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s13014-025-02624-9>
4. Marinko, T., Paulin-Košir, M. S., Gojkovič Horvat, A., Gugić Kevo, J., Golo, D., Ratoša, I. in Ivanetič Pantar, M. (2020). Zdravljenje raka dojke z obsevanjem (2., dopolnjena izd., str. 19). Onkološki inštitut = Institute of Oncology. <https://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?id=13748>
5. Strojjan, P., Grašič-Kuhar, C. in Zakotnik, B. (2020). Timski pristop k zdravljenju raka glave in vratu (2. izd., str. 42). Onkološki inštitut = Institute of Oncology. <https://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?id=14421>
6. Šegedin, B., Zobec Logar, H. B., Šešek, M., Perpar, A., Grošelj, B. in Oražem, M. (2023). Obsevanje ginekoloških tumorjev (2. izd., str. 27). Onkološki inštitut. <https://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?id=17322>

## PREHRANA PRI RADIOMUKOZITISU IN RADIODERMATISU

(Klemen Schara, mag. inž. prehrane)

Zapleti zdravljenja z radioterapijo vplivajo na kakovost življenja in pogosto povzročijo težave pri prehranjevanju. Zmanjšan vnos ključnih hranil posledično vodi v izgubo telesne mase in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (Lalla, Sonis in Peterson, 2008; Peterson, Bensadoun in Roila, 2011).

Visoko energijska in beljakovinska prehrana je ključna za obvladovanje teh stanj. Zadosten vnos energije preprečuje izgubo telesne mase in pospešuje celjenje, medtem ko beljakovine omogočajo obnavljanje tkiv in preprečujejo upad mišične mase (Lalla, Sonis in Peterson, 2008; Peterson, Bensadoun in Roila, 2011).

Bolniki z radiomukozitisom so pogosto podvrženi podhranjenosti zaradi bolečin pri požiranju in zmanjšane apetita. Mehka, beljakovinsko bogata živila ter uporaba enteralne prehrane dokazano izboljšajo prehranski status ter kakovost življenja in pospešujejo obnavljanje kože. V nekaterih primerih je potrebna uvedba parenteralne prehrane po naročilu zdravnika (Peterson, Bensadoun, in Roila, 2011; Zheng et al., 2021).

### Praktični napotki pri radiomukozitisu

#### Izbira hrane:

- Uživate mehko, tekočo ali pretlačeno hrano (npr. pireji, smutiji, kremne juhe).
- Izogibajte se vročim, kislim, začinjenim in grobim živilom, ki dražijo sluznico (npr. agrumi, česen, suhe krušne skorje).

#### Sestava obrokov:

- Vsak obrok naj vsebuje vir beljakovin, ogljikove hidrate in zdrave maščobe.
- Osredotočite se na visoko beljakovinska živila, kot so pusto meso, ribe, mleko/mlečni izdelki in jajca.
- Izogibajte se uživanju večjih količin energijsko revnejših živil (npr. čiste juhe, solate, velika količina zelenjave).

#### Energijska gostota:

- Za povečanje energijske gostote obrokom dodajte mleko v prahu, olivno olje, smetano, maslo, sladkor.
- Po potrebi uporabljajte visoko energijske napitke ali enteralne pripravke.

#### Zadosten vnos tekočine:

- Poskrbite za dobro hidracijo z vodo, čaji ali elektrolitskimi napitki.
- Izogibajte se alkoholu in gaziranim pijačam.

(Lalla, Sonis in Peterson, 2008; Peterson, Bensadoun in Roila, 2011; Zheng et al., 2021)

### Praktični napotki pri radiodermatitisu

#### Splošna priporočila:

- Ni potrebe po prilagajanju konsistence hrane, razen če so prisotne težave s požiranjem.
- Pomemben je zadosten energijski in predvsem beljakovinski vnos, saj beljakovine podpirajo obnovo kože.

#### Poudarek na hranilih:

- Uživate beljakovinsko bogata živila, kot so pusto meso, ribe, jajca, mlečni izdelki.
- Vključujte zdrave maščobe, npr. rastlinska olja, ribe, avokado.
- Ne izpuščajte ogljikovih hidratov, saj zagotavljajo energijo za presnovne procese in celjenje.
- Mikrohranila (vitamini in minerali) so prav tako pomembna za obnavljanje, zato naj bo prehrana pestra in uravnotežena.

#### Energijska podpora:

- Če pride do zmanjšane apetita, obroke obogatite z energijsko gostimi dodatki (npr. olje, maslo, mleko v prahu, visoko energijski napitki).

#### Hidracija in koža:

- Redno uživanje tekočin podpira obnavljanje tudi pri kožnih poškodbah.
- Izogibanje dehidraciji je pomembno, še posebej ob povišani telesni temperaturi ali driski.

(Lalla, Sonis in Peterson, 2008; Peterson, Bensadoun in Roila, 2011; Yang et al., 2020; Zheng et al., 2021).

Prilagojena prehrana, ki vključuje visok vnos energije, beljakovin in mikrohranil, lahko znatno izboljša celjenje tkiv in kakovost življenja bolnikov, ki se soočajo z radiomukozitisom in radiodermatitisom. Za optimalno prehransko podporo in terapijo se posvetujte s kliničnim dietetikom, saj je treba prehrano prilagoditi posameznikovemu stanju (Peterson, Bensadoun in Roila, 2011; Yang et al., 2020; Zheng et al., 2021).

## LITERATURA

1. Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E. (2008). Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dental Clinics of North America*, 52(1), 61–77. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.10.002>
2. Peterson, D. E., Bensadoun, R. J., & Roila, F.; ESMO Guidelines Working Group. (2011). Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 22(Suppl. 6), vi78–vi84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr391>
3. Yang, X., Ren, H., Guo, X., Hu, C., & Fu, J. (2020). Radiation-induced skin injury: Pathogenesis, treatment, and management. *Ageing (Albany NY)*, 12(22), 23379–23393. <https://doi.org/10.18632/aging.103932>
4. Zheng, Z., Zhao, X., Zhao, Q., Zhang, Y., Liu, S., Liu, Z., Meng, L., Xin, Y., & Jiang, X. (2021). The Effects of Early Nutritional Intervention on Oral Mucositis and Nutritional Status of Patients with Head and Neck Cancer Treated with Radiotherapy. *Frontiers in Oncology*, 10, 595632. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.595632>

## OBVLADOVANJE BOLEČINE PRI RADIODERMATITISU IN RADIOMUKOZITISU

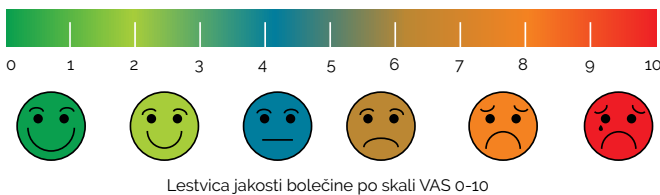
(Petra Šanc, mag. zdr. nege)

Obvladovanje bolečine zaradi radiodermatitisa (RD) in radiomukozitisa (RM) je enako pomembno kot zdravljenje simptomov akutne poškodbe kože, saj lahko neprijetna bolečina neugodno vpliva na potek zdravljenja (Karri et al., 2021). Bolečina ob RD je zaradi akutne poškodbe kože na začetku pogosto neprepoznana in posledično slabo zdravljena, se pa pričakovano bolečina glede na samo kvalifikacijo stopnje poškodbe pogosto le še stopnjuje (Uzaraga et al., 2012).

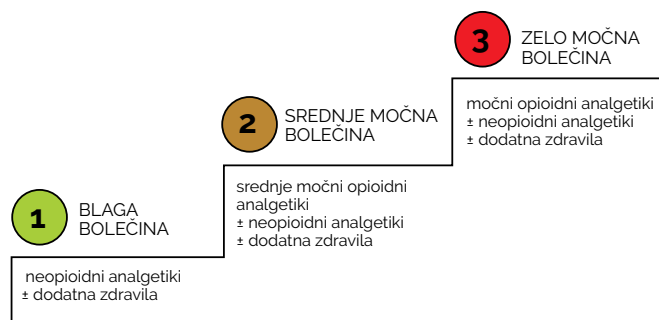
### Ocena bolečine

#### Za ustrezno zdravljenje bolečine je treba vedno oceniti jakost bolečine.

Cilji protibolečinskega zdravljenja so odsotnost bolečine oz. prisotnost blage bolečine (VAS  $\leq$  3), čim manj neželenih učinkov analgetikov oz. njihovo lajšanje z dodatnimi zdravili ter izboljšanje kakovosti življenja (IASP, 2012).



Kot priporočilo za ustrezno uporabo analgetikov se priporoča postopno uvajanje analgetikov na osnovi ocenjene bolnikove bolečine – tristopenjsko zdravljenje bolečine.



Terapevtski algoritem za zdravljenje nevropatske bolečine priporoča za prvo linijo zdravljenja triciklične antidepresive (amitriptilin), zaviralce prevzema serotonina in noradrenalina (duloksetin in venlafaksin) in analoge gama-aminomaslene kisline – GABA (pregabalin in gabapentin) (SZZZB, 2022).

- V primeru hude bolečine obvestimo bolnikovega leččega onkologa/ radioterapevta v smislu nadaljnje diagnostične obdelave. Po posvetu se v obravnavo bolečine vključita tudi algolog in nevrolog.
- Opioidni analgetiki so prva izbira za obvladovanje srednje do zelo močne rakave bolečine, ki je pogostejša pri bolnikih z višjo stopnjo poškodbe kože (Schaller et al., 2021).
- Za doseganje stabilne analgezije vedno predpišemo dolgo delujoči opioid ter rešilni odmerek kratko delujočega opioida (IASP, 2012).

### Nasveti za bolnika

V obsevanem predelu lahko poškodba kože povzroči prehodno pojav bolečine ali poslabšanje obstoječe bolečine. V tem obdobju bo bolnik morda potreboval nekoliko višje odmerke protibolečinskih zdravil kot običajno. Zdravnik predpiše/ uvede ustrezno zdravljenje, da se oteklina in bolečina ublažita (kortikosteroide in protibolečinska zdravila).

Občasno bolečina v obsevanem predelu vztraja ali se na novo pojavi tudi več mesecev po zaključenem obsevanju. Po potrebi se v obravnavo bolečine vključita tudi nevrolog in algolog.

Bolnika poučimo, da le **redno jemanje** protibolečinskih zdravil zagotavlja tudi ustrezno zdravljenje. Treba je spremljati uporabo analgetikov in rešilnih odmerkov analgetikov.



Pomembno je ustrezno povečevanje hitro delujočega analgetika do te stopnje (VAS  $\leq$  3), ko bolečina postane obvladljiva (Stražičar et al., 2023).

Če bolnik potrebuje več kot štiri rešilne odmerke hitro delujočega analgetika na dan, je treba obvestiti zdravnika/ algologa, ki znova oceni bolnikovo stanje in poveča osnovni odmerek dolgo delujočega analgetika (IASP, 2012).

Bolnika podučimo, da naj vsaj **30 minut** pred intervencijo (hranjenje, osebna higiena, gibanje ipd.), ki mu sproži hujšo bolečino, vzame predpisan analgetik v ustreznem odmerku.

Najintenzivnejše bolečine sprožita **preveza rane in menjava oblog**, kar pogosto sproži zelo intenzivne bolečine ob že prisotni stalni hudi bolečini. Gre za t. i. prebijajočo bolečino.



Ker se lahko torej bolečina ob prevezi primerja s prebijajočo bolečino, je pomembno, da bolnika podučimo, da naj **20-30 minut** pred prevezo vzame predpisani kratko delujoči opioid v ustreznem odmerku (Pace et al., 2021).

Za lajšanje težav pri **radiomukozitisu** se priporoča uporaba:

- antiseptikov in protivnetnih pripravkov (tekočine, tablete, pastile itd.) – antiseptik deluje tako, da lajša bolečine in otekline, ki nastanejo zaradi vnetja, hkrati pa povzroči tudi zmerno začasno neobčutljivost za bolečino;
- preparatov, ki pospešujejo obnovo sluznice;
- preparatov z antibakterijskimi encimi in vlažilnimi sredstvi (ustna voda, zobna pasta, vlažilna tekočina, vlažilni gel, žvečilni gumi);
- protibolečinskih sredstev za lokalno uporabo v obliki gelov in praškov;
- protimikrobnih zdravil ob znakih okužbe (antibiotiki, antimikotiki) (Karri et al., 2021).

### Kronična poškodba kože zaradi zdravljenja z obsevanjem

Učinkovine druge izbire zdravljenja:

- lidokainski obliži,
- kapsaicinski obliži,
- kreme ali obliži z lidokainom (kot je obliž s 5%- lidokainom) so lahko koristni pri zdravljenju bolečine, omejene na manjše predele **nepoškodovane** kože (Uzaraga et al., 2012).

Pri vseh stopnjah radiodermatitisa se hkrati uporabljajo tudi nefarmakološke metode (npr. kognitivno-vedenjska terapija, relaksacijska tehnika, akupunktura ipd.) in rehabilitacijske intervencije (Wick et al., 2017).

Zdravljenje bolečine pri radiodermatitisu in radiomukozitisu predstavlja izziv in zahteva multidisciplinaren pristop, saj je bolečina pogosto kronična in jo je težko popolnoma odpraviti. Obstajajo pa smernice in pristopi, ki lahko pomagajo nadzorovati in lajšati simptome.

## LITERATURA

1. IASP. (n.d.). IASP terminology. Pridobljeno 20. decembra 2024 s spletne strani: <https://www.iasp.pain.org/resources/terminology/publications/iaspnews/iaspanouncementsreviseddefinitionofpain/>
2. Karri, J., Lachman, L., Hanania, A., Marathe, A., Singh, M., Zacharias, N., Orhurhu, V., Gulati, A., & Abd-Elseyed, A. (2021). Radiotherapy-Specific Chronic Pain Syndromes in the Cancer Population: An Evidence-Based Narrative Review. *Advances in Therapy*, 38(3), 1425–1446. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01640-x>
3. Pace, A. K., Bruceta, M., Donovan, J., Vaida, S. J., & Eckert, J. M. (2021). An Objective Pain Score for Chronic Pain Clinic Patients. *Pain Research and Management*, 2021, 6695741. <https://doi.org/10.1155/2021/6695741>
4. Schaller, A.K.C.S., Peterson, A., & Bäckryd, E. (2021). Pain management in patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer - a descriptive study. *Scandinavian Journal of Pain*, 21(2), 256-265. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0067>
5. Slovensko združenje za zdravljenje bolečine. (2022). Nevropatska bolečina: Priporočila za celostno obravnavo bolnika. Ljubljana: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine. Pridobljeno 21. decembra 2024 s spletne strani <https://www.szzb.si/files/pages/229>
6. Stražišar, B., Lahajnar, S. in Krčevski-Škvarč, N. (2023). Obravnava bolečine. V *Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji: Temeljni pojmi in priporočila* (str. 70–85). Onkološki inštitut.
7. Uzaraga, I., Gerbis, B., Holwerda, E., Gillis, D., & Wai, E. (2012). Topical amitriptyline, ketamine, and lidocaine in neuropathic pain caused by radiation skin reaction: a pilot study. *Supportive Care in Cancer*, 20(7), 1515–1524. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1240-7>
8. Wick, E. C., Grant, M. C., & Wu, C. L. (2017). Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surgery*, 152(7), 691–697. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0898>

**OSKRBA RADIODERMATITISA**

(Januša Marenk, dipl. m. s.)

V prvih dveh tednih po začetku obsevanja sprememb na koži ne pričakujemo, vseeno pa je treba izvajati ukrepe za ohranjanje dobre kondicije kože. V nadaljevanju obsevanja se oskrba kože razlikuje glede na stopnjo radiodermatitisa.

**Pomebno**

1. Pri obsevanju anogenitalnega predela svetujemo po vsakem odvajanju blata ali urina poleg prhanja še uporabo negovalnih krpic za enkratno uporabo z vsebnostjo dimetikona in tekočega parafina.
2. Občasno se za sušenje predelov vlažnega luščenja še uporablja gentiana violet 1%. Ta se uporablja izjemoma, le po naročilu zdravnika radioterapevta.

Tabela 5: Oskrba radiodermatitisa glede na stopnjo prizadetosti.

| Stopnja radio dermatitisa | Oskrba   | Učinki na stanje kože   |
|---------------------------|--|---|
| 0.-1.                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dnevno čiščenje kože s toplo tekočo vodo in blagim, koži prijaznim milom (stopnja pH okoli 5). Priporočamo umivanje z roko, brez uporabe krpic.</li> <li>Nanašanje vlažilne kreme (emolienta) večkrat dnevno.</li> <li>Prihod na obsevanje s čisto in suho kožo vsaj eno uro po zadnjem nanosu kreme. Po potrebi umivanje obsevanega predela pred obsevanjem.</li> </ul>  | Skrb za dobro kondicijo obsevane kože, njeno prožnost, poveča se ugodje obsevanega predela. Preprečevanje razpok in erozij kože, lokalne okužbe obsevane kože ter napredovanje radiodermatitisa.                            |
| 2.                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ohranijo se vse aktivnosti čiščenja in negovanja kože kot pri 1. stopnji radiodermatitisa, dodatna oskrba se izvaja na predelih vlažnega luščenja.</li> <li>Posamezne predele vlažnega luščenja čistimo s fiziološko raztopino ali farmakološko pripravljeno raztopino za čiščenje ran.</li> <li>Na predel vlažnega luščenja naneseemo hidrogel z antiseptikom, zaščitimo s silikonsko mrežico ali poliuretansko peno ter fiksiramo z elastično mrežico ali povojem <b>(ne z lepljenjem na okolno, prizadeto kožo)</b>.</li> </ul>  | Čiščenje odmrlih celic kože ter zmanjševanje bakterijskega bremena na koži in predelih vlažnega luščenja. Preprečevanje lokalne okužbe obsevane kože.   |
| 3.                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Predele vlažnega luščenja čistimo s fiziološko raztopino ali farmakološko pripravljeno raztopino za čiščenje ran.</li> <li>Na prizadeto kožo namestimo silikonsko mrežico, obloge z elektrolitsko raztopino – hidroaktivne obloge. Namestimo jih po obsevanju, menjava je potrebna na 12 oz. 24 ur, glede na navodilo proizvajalca. Obloge lahko pripravimo sami z uporabo sterilnih zložencev, prepojenih z elektrolitsko raztopino. V tem primeru je potrebna menjava večkrat dnevno, s čimer zagotovimo zadovoljivo vlažnost obloge. Fiksiramo z elastično mrežico ali povojem.</li> <li>V času obsevalne pavze (vikend) ali po zaključenem obsevanju se po opravljeni toaleti na prizadeto kožo namesti obloga s hidrofilno polimerno membrano, ki deluje antiseptično, analgetično in nase veže izloček. Prevezo izvajamo na 3 dni ali pogosteje v primeru večje količine izločka. Na okolico radiodermatitisa naneseemo vlažilno kremo. Fiksiramo z elastično mrežico ali povojem.</li> </ul> | Čiščenje odmrlih celic kože ter zmanjševanje bakterijskega bremena na koži in predelih vlažnega luščenja. Preprečevanje lokalne okužbe obsevane kože in napredovanja radiodermatitisa. Vlaženje in hlajenje prizadete kože. |
| 4.                        | Pri tej stopnji se v dogovoru z zdravnikom radioterapevtom izvede obsevalna pavza. Aktivnosti zdravstvene nege so enake kot pri 3. stopnji radiodermatitisa.   |   |
| 5.                        | -  | -   |

Vir: povzeto po Kiprian et al., 2022

**LITERATURA**

1. Kiprian, D., Szykut-Badaczewska, A., Gradzińska, A., Czuwara, J., & Rudnicka, L. (2022). How to manage radiation-induced dermatitis? Nowotwory. Journal of Oncology, 72(2), 86–95. <https://doi.org/10.5603/NJO.2022.0017>

## POZNE POSLEDICE IN PONOVI ZAGON RADIODERMATITISA

(Mag. Miha Oražem, dr. med.)

Kronični radiodermatitis (RD) kot pozna posledica se lahko razvije več mesecev ali let po zaključenem zdravljenju z obsevanjem. Značilno je vmesno latentno obdobje, ko se simptomi in znaki akutne in subakutne toksičnosti najprej umirijo. Zaradi poškodb dermalnega kolagena, fibroblastov in žilnega endotelija se nato sčasoma pojavijo vidne spremembe kože (Wolf et al., 2025).

Neposredne povezave med stopnjo izraženosti akutnega RD in pojavnostjo kroničnega RD ni, je pa tveganje za razvoj slednjega večje pri večjih obsevalnih volumnih, višjem prejetem celokupnem odmerku, uporabi bolusa in starejših tehnikah obsevanja. Tveganje povečujejo tudi sočasna sistemska terapija in pridružene bolezni vezivnega tkiva (eritematozni lupus, skleroderma, revmatoidni artritis). Neugodni so tudi vplivi kajenja in kronične prekomerne izpostavljenosti soncu (Spalek, 2016).

Znaki in simptomi kroničnega radiodermatitisa v obsevanem predelu:

- teleangiektazije,
- alopecija,
- spremembe pigmentacije (hipo- ali hiperpigmentacija),
- atrofija kože ali hiperkeratoza,
- izguba prožnosti,
- fibroza,
- slabše celjenje ran,
- ulceracije,
- nekroza.

### Zdravljenje

Potrebna je individualna obravnava, saj zdravljenje ni standardizirano, stopnja dokazov pa je nizka. Priporoča se fizioterapija za ohranjanje gibljivosti in preprečevanje kontraktur. V medikamentozni terapiji se lahko uporablja podaljšano peroralno zdravljenje s kombinacijo pentoksifilina in tokoferola (vitamin E) za zmanjševanje fibroze (Garsa et al.). Odmerek pentoksifilina je 400 mg 3-krat dnevno in 400 UI vitamina E 1-krat dnevno v trajanju vsaj 6 mesecev, se pa to v klinični praksi redko uporablja, saj je učinek vprašljiv. Možen je tudi terapevtski poskus zdravljenja s hiperbarično komoro. Izboljšanje estetskega učinka pri spremembi pigmentacije in teleangiektazijah je v nekaterih primerih možno z lasersko terapijo.

V redkih primerih (groba ocena incidence 0,2 % po obsevanju zaradi raka dojke) se lahko razvije postiradiacijska morfea (lokalizirana skleroderma), pri kateri je za razliko od postiradiacijske fibroze izrazitejša prizadetost povrhnjih plasti kože in ki lahko napreduje tudi izven obsevanega predela. Kozmetični učinek je slab in zahteva specializirano multidisciplinarno obravnavo (Wolf et al., 2025).

### Ponovni zagon radiodermatitisa

Ponovni zagon radiodermatitisa (pojav »recall«) se lahko pojavi v predhodno obsevanem predelu ob uvedbi nekaterih citostatikov ali tarčne terapije. Gre za akutno vnetno reakcijo, ki se navadno pojavi več kot 7 dni po uvedbi sistemske terapije. Spremembe, ki se pojavijo prej, večinoma predstavljajo le prehodno radiosenzibilizacijo. Obravnava ponovnega zagona je enaka kot pri akutnem RD, včasih pa so potrebni tudi topikalni ali sistemski kortikosteroidi (Burris et al., 2010).

## LITERATURA

1. Burris, H. A. III, & Hurtig, J. (2010). Radiation recall with anticancer agents. *The Oncologist*, 15(11), 1227–1237. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0090>
2. Garsa, A. A., et al. (2017). Radiation therapy effects on skin and extremities. V B. F. Koontz (ur.), *Radiation Therapy Treatment Effects: An Evidence-based Guide to Managing Toxicity*. Demos Medical.
3. Spalek, M. (2016). Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 9, 473–482. <https://doi.org/10.2147/CCID.S94320>
4. Wolf, R. J., et al. (2025). Radiation dermatitis. V R. F. Connor (ur.), *UpToDate*. Wolters Kluwer. Pridobljeno 3. marca 2025 s <https://www.uptodate.com>

## RADIOMUKOZITIS PRI BOLNIKIH Z RAKOM GLAVE IN VRATU

(Prof. dr. Primož Strojan, dr. med., Bernarda Ugovšek mag. zdr. in soc. ved, dipl. m. s.)

Radioterapija ima pomembno vlogo pri zdravljenju raka, vendar povzroča številne neželene učinke, vključno z radiomukozitisom, kar lahko pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov (Kawashita, Soutome, Umeda in Saito, 2020).

### Kaj je radiomukozitis?

Radiomukozitis je poškodba ustne sluznice, ki jo povzroči radioterapevtsko zdravljenje. Gre za akutno nastalo vnetje sluznice ustne votline, žrela in grla, za katerega so značilni pordelost in včasih razjede ali celo krvavitve sluznice, kar spremljajo bolj ali manj izražene bolečine in posledično težave pri hranjenju. Lokalno prisotni mikrobi lahko zlahka prehajajo skozi poškodovan predel sluznice v spodaj ležeča tkiva in krvni obtok ter povzročajo lokalne ali celo sistemske okužbe (Strojan, 2018; Tan, et al., 2024).

Radiomukozitis sodi med neizogibne stranske učinke obsevanja glave in vratu. Različne stopnje intenzivnosti radiomukozitisa se razvijejo pri večini bolnikov z rakom glave in vratu, zdravljenih z radioterapijo. Sluznica zgornjih prebavil in dihal je običajno prizadeta tudi med obsevanjem raka požiralnika, sapnika oz. pljuč, ščitnice ter mediastinalnih limfomov (Kokalj in Strojan, 2018; Strojan, 2018).

### Znaki radiomukozitisa pri bolnikih z rakom glave in vratu ter napotki za omilitev

Prva sprememba sluznice, ki jo izzove obsevanje, se lahko pojavi že konec prvega tedna zdravljenja kot nežna pordelost sluznice. Ta običajno ne povzroča težav ali pa povzroča zgolj blago pekočino. Konec drugega tedna ali v tretjem tednu obsevanja se v sluznici navadno razvijejo posamezni manjši in plitvi predeli deepitelizacij, ki povzročajo zmerno bolečino in običajno še ne vplivajo na vnos hrane. V četrtem tednu obsevanja ali pozneje pa lahko nastale sluznične deepitelizacije konfluirajo v večje, globlje in predvsem boleče ulceracije, ki zmanjšujejo vnos hrane in predstavljajo vstopno mesto za sistemske okužbe. Klinična slika radiomukozitisa običajno vztraja 2 do 3 tedne po zaključnem

obsevanju, seveda s padajočo intenzivnostjo, v redkih primerih tudi dlje. Dejavniki, ki vplivajo na stopnjo izraženosti radiomukozitisa, so celokupni odmerek sevanja, režim obsevanja (frakcionacija odmerka), volumen obsevanega predela in sočasno zdravljenje s kemoterapijo (Özüdoğru, 2022; Kokalj in Strojan, 2018).

Celostna obravnava bolnika v času obsevanja poteka znotraj multidisciplinarnega tima, ki ga sestavljajo zdravnik specialist radioterapevt, radiološki inženir, diplomirana medicinska sestra, tehnik zdravstvene nege in dietetik. Bolniki lahko za omilitev težav, ki jih povzroča obsevanje sluznic, največ naredijo sami. Podučiti jih je treba o nujnosti rednega vsakodnevnega spremljanja stanja v ustni votlini, žrelu in grlu ter ustne higiene. Pred pričetkom priprave na obsevanje so vsi bolniki deležni ocene zobnega statusa in sanacije ali ekstrakcij okvarjenih zob. Slednje naj bi bilo izvedeno najmanj 10 dni pred prvim odmerkom obsevanja.

Ustrezna ustna higiena je ključni preventivni ukrep za omilitev intenzivnosti radiomukozitisa. V skupino ukrepov za vzdrževanje ustne higiene sodijo:

- Uporaba mehkih zobnih ščetk in zobnih past s čim višjo vsebnostjo fluora, redno in po vsakem obroku. Uporaba električne zobne prhe in nitkanje medzobnega prostora povzročata poškodbe medzobnih tkiv, zato se odsvetujeta.
- Vlaženje in sprotno čiščenje (ostankov hrane, zgoščene sluzi) sluznic z izpiranjem z blagim čajem, z ali brez dodatka sode bikarbone, z inhalacijami s fiziološko raztopino ali kamiličnih par (mehčajo zasušeno sluz) in odstranjevanjem oblog z jezika s pomočjo zobne ščetke ali ustne gobice ob sočasni uporabi oljčnega olja ali sode bikarbone. Dodatek žajblja, uporaba ustnih vodnic ali drugi preparati, ki vsebujejo alkohol, niso zaželeni, saj sušijo ustno sluznico in izzovejo pekoče občutke.
- Uporaba zobnih protez samo med jedjo in njihovo redno čiščenje.
- Ustrezna hidracija (do 2 litra vode ali nesladkanega čaja).
- Izogibanje alkoholnim in gaziranim pijačam ter kajenju, ki v času obsevanja dodatno dražijo in/ali sušijo sluznico. Tudi kajenje je pomemben dejavnik, ki zmanjšuje učinkovitost radioterapije.

Oralni mukozitis razvrščamo glede na stopnjo izraženosti in pridružene težave v več kategorij, ki zahtevajo specifične ukrepe in so prikazani v tabeli:

Tabela 6: Stopnje radiomukozitisa, simptomi in ukrepi.

| Stopnja                           | Znaki   | Simptomi   | Ukrepi   |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Stopnja 0                         | Zdrava sluznica   | -  | Vzdrževanje ustne higiene  |
| Stopnja 1 (5.-7. dan obsevanja)   | Rdečina   | Ni simptomov ali blaga pekočina                                      | Vzdrževanje ustne higiene  |
| Stopnja 2 (2.-3. teden obsevanja) | Posamezne manjše in plitve razjede                                | Zmerna bolečina, ki ne zmanjšuje vnosa hrane                         | Vzdrževanje ustne higiene<br>Antiseptiki, protivnetni pripravki in uporaba blagih analgetikov<br>Prilagojena prehrana  |
| Stopnja 3 (4.-5. teden obsevanja) | Obsežne in globoke razjede, pojav krvavitve že po manjši poškodbi | Huda bolečina, ki zmanjšuje vnos hrane<br>Nevarnost sistemske okužbe | Vzdrževanje ustne higiene<br>Antiseptiki, protivnetni pripravki, uporaba močnejših analgetikov<br>Vzpostavitev enteralnega ali parenteralnega prehranjevanja<br>Uporaba antibiotikov in antimikotikov (ob znakih okužbe) |
| Stopnja 4 (5.-7. teden obsevanja) | Propad (nekroza) tkiva, pojav hudih in spontanih krvavitvev       | Hude bolečine, z/brez znakov sistemske okužbe, ki ogrožata življenje | Vzdrževanje ustne higiene<br>Urgentno stanje, ki zahteva sprejem v bolnišnico  |
| Stopnja 5                         | Smrt  | -  | -  |

**LITERATURA**

1. Kawashita, Y., Soutome, S., Umeda, M., & Saito, T. (2020). Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. *Japanese Dental Science Review*, 56(1), 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2020.02.001>
2. Kocalj, M. in Strojan, P. (2018). Akutni stranski učinki obsevanja glave in vratu ter prsnega koša. *Onkologija*, 22(1), 28–33. <https://www.revijaonkologija.si/Onkologija/article/view/8/6>
3. Özüdoğru, S. (2022). Effect of radiotherapy on dental development and surrounding tissues. V B. Işık, F. Köse, & S. Küçükürk (ur.), *Current Debates in Health Sciences* (str. 329–342). Duvar Publishing.
4. Strojan, P. (2018). Radiomukozitis – neprijetna težava pri obsevanju raka glave in vratu (str. 1–15). *Onkološki inštitut Ljubljana*.
5. Tan, X. J., Liu, J. J., Deng, Y. K., Li, X. D., Yang, W. X., Hu, X., & Xu, L. M. (2024). Analysis of factors related to radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck tumors undergoing radiotherapy. *Journal of Stomatology Oral and Maxillofacial Surgery*, 126(2), 102042. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2024.102042>

**RADIOMUKOZITIS PRI BOLNIKIH Z RAKOM NA GENITOURINARNEM TRAKTU**

(mag. Miha Oražem, dr. med., Ugovšek Bernarda, mag. zdr. in soc. ved, dipl. m. s.)

**Radiomukozitis genitourinarnega trakta**

Radioterapija se uporablja pri približno 50 % bolnikov z rakom, njena vloga pa je še posebej pomembna pri bolnikih z ginekološkimi in genitourinarnimi malignimi obolenji. Obsevanje je potrebno za zdravljenje 80–90 % žensk s karcinomom materničnega vratu, 60 % žensk z rakom endometrija in 50 % žensk s karcinomom vulve. Radioterapija je glavna možnost zdravljenja za vse stadije raka prostate in je bila prilagojena za bolnike z rakom mehurja, ki želijo ohraniti mehur (Kim et al., 2021).

V genitourinarnem predelu se lahko radiomukozitis (RM) pojavi na sluznici nožnice, zunanega spolovila in materničnega vratu ter sečnega mehurja.

**Znaki in simptomi radiomukozitisa pri bolnikih z rakom na genitourinarnem traktu**

Ginekološko področje:

- suha, sprva pordela in razdražena sluznica,
- občutljivost predela,
- srbečica,
- bolečina ali pekoč občutek,
- oteklina,
- prisotnost izcedka (vedno moramo izključiti možnost okužbe) (Robijns et al., 2022; Tsementzi et al., 2021).

Urološko področje:

- bolečina in neugodje v predelu urološkega sistema,
- povečana pogostost uriniranja,
- krvavitev iz sečnega sistema,
- pekoč občutek pri uriniranju,
- otekanje sluznice.

**Ocena izraženosti**

Radiomukozitis vaginalne sluznice lahko razvrstimo po:

- Lestvici CTCAE v5.0 (»vaginal inflammation«):
  - Stopnja 1: blago neugodje, bolečina, oteklina ali rdečina
  - Stopnja 2: zmerno neugodje, bolečina, oteklina ali rdečina, ki omejuje dnevne aktivnosti
  - Stopnja 3: hudo neugodje, bolečina, oteklina ali rdečina, ki omejuje zmožnost skrbi zase, majhni predeli mukozne ulceracije
  - Stopnja 4: življenjsko ogrožajoče stanje, obsežne ulceracije
- Lestvici RTOG/EORTC:

Tabela 7: Lestvica RTOG/EORTC.

| Stopnja radiomukozitisa | Simptomi  | Ukrepi  |
|-------------------------|---|---|
| Stopnja 1               | Blagi simptomi (eritem, blago neugodje, rahle spremembe mukozne sluznice)                             | Ukrepi niso potrebni  |
| Stopnja 2               | Zmerni simptomi (lisasti predeli mukozitisa, zmerna bolečina, izcedek)                                | Simptomatski ukrepi so lahko potrebni (lajšanje bolečin z analgetiki ...) |
| Stopnja 3               | Hudi simptomi (zlivajoči se mukozitis, močna bolečina, ulceracije, močno okrnjena kakovost življenja) | Potrebno je medicinsko ukrepanje  |
| Stopnja 4               | Življenjsko ogrožajoči zapleti (nekroza, fistula, huda krvavitve)                                     | Potrebno je urgentno ukrepanje  |
| Stopnja 5               | Smrt  | -   |

### Zdravljenje radiomukozitisa pri bolnikih z rakom na genito-urinarnem traktu in napatki za omilitev

Zdravljenje radiomukozitisa najpogosteje vključuje uporabo lokalnih zdravil za lajšanje simptomov, preprečevanje razvoja višjih stopenj radiomukozitisa in zmanjšanje možnosti okužbe občutljivega predela. Svetuje se uporaba kože prijaznih mil, mazil in drugih vlažilnih snovi.

Zdravstvena nega pri bolnicah z vaginalnim mukozitisom vključuje celostno obravnavo, saj stanje pomembno vpliva na kakovost življenja bolnic, povzroča bolečine in tveganje za okužbo. Ključni cilji pri bolnicah z radiomukozitisom ginekološkega predela so:

- Obvladovanje bolečin: treba je spremljati stopnjo bolečine (uporaba lestvic za oceno bolečine) in ustrezno prilagoditi analgetično terapijo. Uporaba lokalnih zdravil, ki vsebujejo anestetike.
- Preprečevanje okužb: higiena genitalnega predela je ključnega pomena. Priporočljiva je uporaba blagega mila ter izogibanje dražečih snovi.
- Bolnice se morajo izogibati uporabi tamponov.
- Uporaba probiotikov za vzdrževanje ravnovesja vaginalne flore.
- Spremljanje in ocenjevanje stanja mukozitisa: redno spremljanje stanja radiomukozitisa, poročanje o morebitnih spremembah, kot so krvavitve, povečano izločanje sluzi ali draženje ...
- Psihološka podpora: vaginalni radiomukozitis lahko povzroči številne čustvene težave, zaradi česar sta pomembna psihološka podpora in spodbujanje k odprti komunikaciji (Perrucci et al., 2024).

Zdravljenje radiomukozitisa urološkega predela pa je usmerjeno k lajšanju simptomov in preprečevanju nadaljnjih poškodb sluznice sečil. Zdravljenje vključuje:

- uporabo protivnetnih zdravil (antibiotiki, kortikosteroidi ...),
- analgetično zdravljenje,
- obvladovanje okužb,
- zadostno uživanje tekočin,
- specifične terapije za zaščito sluznice (uporaba topičnih zdravil, ki spodbujajo obnovo sluznice), vstavitve stalnega urinskega katetra.

Pomembno je, da se oskrba prilagaja potrebam vsake posameznice in se izvaja tudi v sodelovanju z drugimi strokovnjaki. Celosten pristop je namreč pri zdravljenju ključnega pomena (Robijns et al., 2022).

### LITERATURA

1. Kim, Y. J., Yu, J., Park, S. P., et al. (2021). Prevention of Radiotherapy-Induced Enteropathy by Probiotics (PREP): Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *BMC Cancer*, 21, 1032. <https://doi.org/10.1186/s12885021-08757-w>
2. Perrucci, E., Macchia, G., Cerrotta, A., Andrulli, A. D., Autorino, R., et al. (2024). Prevention and management of radiotherapy-related toxicities in gynecological malignancies: Position paper on behalf of AIRO (Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology). *Radiol Med*, 129(9), 1329–1351. <https://doi.org/10.1007/s11547024-01844-5>
3. Robijns, J., Censabella, S., Bollen, H., Claes, S., Van Bever, L., Becker, J., ... Van de Werf, E. (2022). Vaginal mucositis in patients with gynaecological cancer undergoing (chemo-) radiotherapy: a retrospective analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 42(6), 2156–2163. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2035329>
4. Tsementzi, D., Meador, R., Eng, T., Patel, P., Shelton, J., Arluck, J., Scott, I., Dolan, M., Khanna, N., Konstantinidis, K. T., & Bruner, D. W. (2021). Changes in the Vaginal Microbiome and Associated Toxicities Following Radiation Therapy for Gynecologic Cancers. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 680038, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.680038>

## RADIOMUKOZITIS PRI BOLNIKIH Z RAKOM NA GASTROINTESTINALNEM TRAKTU

(izr. prof. dr. Irena Oblak, dr. med.)

Radiomukozitis (RM) gastrointestinalnega trakta je vnetje sluznice, ki se pojavi kot neželeni učinek pri obsevanju prsnih, trebušnih ali medeničnih rakov, če se sluznica nahaja v obsevalnem polju.

V nadaljevanju se osredotočimo na posamezne odseke prebavnega poti, kjer se lahko RM pojavi.

### Znaki in simptomi radiomukozitisa pri bolnikih z rakom na gastrointestinalnem traktu

#### Vnetje sluznice požiralnika – ezofagitis

Bolniki, obsevani z višjimi obsevalnimi odmerki ali starejšimi obsevalnimi tehnikami, sočasno kemoterapijo in prisotnostjo boleznih požiralnika (npr. erozija, gastroezofagealna refluksna bolezen – GERB) imajo večje tveganje za pojavnost neželenih učinkov (1–2).

Klinično se izraža kot težje požiranje (disfagija), ki lahko vodi v popolno nezmožnost požiranja (afagija), boleče požiranje (odinofagija) in nelagodje ali bolečine za prsnico. Simptomi se običajno pojavijo v dveh do treh tednih po uvedbi obsevanja. Bolniki lahko opišejo nenadno, ostro, hudo bolečino v prsih, ki seva v hrbet. Hudi zgodnji neželeni učinki redko vodijo do perforacije ali krvavitve požiralnika. Po zaključku obsevanja, običajno v treh tednih, pride do bazalne proliferacije in regeneracije. Hujši radioezofagitis lahko vodi v pozne neželene učinke, ki se kažejo z disfagijo, ki je posledica strikture ali spremenjene gibljivosti, ki jo povzroča fibroza ali poškodba mišic ali živcev ali odinofagija zaradi kronične razjede. Redko se lahko pri bolnikih razvije traheozofagealna fistula ali celo dispneja zaradi aspiracijske pljučnice.

#### Vnetje želodčne sluznice – gastritis

Že nizki odmerki sevanja lahko povzročijo zmanjšanje proizvodnje želodčne kisline, koagulacijsko nekrozo glavnih in parietalnih celic, tanjšanje sluznice, edem in kronično vnetno infiltracijo. Akutna razjeda je posledica luščenja in erozije poškodovane sluznice.

Klinično se lahko slabost in bruhanje pojavita že v 24 urah po začetku obsevanja. Lahko se pojavijo dispepsija, bolečine v trebuhu, slabo počutje in posledična anoreksija. Simptomi običajno izzvenijo v enem do dveh tednih po zaključku obsevanja.

Redko spremembe vodijo v pozne neželene učinke, ki se izražajo kot bolečine v želodcu kot posledica nerazjedne dispepsije, pozne razjede želodca (ki se običajno pojavijo približno pet mesecev po obsevanju) ali antralne stenoze (ki se lahko pojavi približno eno do dvanajst mesecev po obsevanju).

#### Vnetje črevesne sluznice – enteritis

Klinično se simptomi in znaki razvijejo v dveh do treh tednih po pričetku obsevanja in se kažejo z drisko, bolečinami v trebuhu v smislu krčev, slabostjo, bruhanjem, utrujenostjo, hujšanjem ali celo zaporo prebavne cevi. Kadar je prizadeta dank, se pojavijo tenezmi in urgentni pozivi na blato. Redko se manifestirajo v kronični obliki z manj specifičnimi znaki, kot je napihnjenost, pretakanje v črevesju, slabost ali driska.

#### Vnetje sluznice končnega dela črevesa – proktitis

Običajno se pojavlja pri obsevanju raka analnega kanala, danke, materničnega vratu, prostate, mehurja ali maternice. Poškodba samega anusa lahko povzroči edem in drobljivost sluznice, ki

lahko napreduje do luščenja ali razjed. Te spremembe lahko poslabša spremljajoča driska. Bolniki z virusom HIV, ki se zdravijo s kombinirano radiokemoterapijo, imajo lahko povečano tveganje za akutne in kronične neželene učinke obsevanja.

Klinično se težave kažejo najprej kot perianalna kožna reakcija, ki sega od minimalnih kožnih sprememb in eritema do vlažnega luščenja in driske. Bolečino običajno spremlja poleg kožnih sprememb v smislu radiodermatitisa še vnetje sluznice analnega kanala in distalnega rektuma, kar povzroči tudi bolečino, krvavitev in tenezme. Te spremembe so omejene in običajno izginejo v nekaj tednih po zaključku zdravljenja.

### Zdravljenje in napotki za omilitev radiomukozitisa pri bolnikih z rakom na gastrointestinalnem traktu

Večina težav, ki nastanejo med zdravljenjem z radioterapijo, se zdravi simptomatsko. Obsevanje se prekine le izjemoma v primeru zelo hudih težav (RM 3.–4. stopnje), saj vodi v slabšo učinkovitost kontrole maligne bolezni.

Za lajšanje težav uporabljamo:

- Lokalne anestetike (viskozni pripravki na osnovi lidokaina) in analgetike
- Antisekretorno zdravljenje (zaviralci protonske črpalke, zaviralci receptorjev H2)
- Zdravljenje okužbe (kandidiaza)
- Prilagojeno prehrano z zadostnim vnosom energetskih in hranilnih vrednosti ter tekočin. Koristno je uživanje pogostejših, manjših obrokov in izogibanje živilom, ki so zelo vroča ali zelo hladna, ter izogibanje kajenju, alkoholu, kavi, začinjeni ali kisli hrani, čipsu, krekerjem ...
- V hujših primerih je potrebna vstavev nasogastrične sonde ali vzpostavitve druge poti prehranjevanja, če je bolnik nima že od prej zaradi tumorske zapore požiralnika.
- Slabost in bruhanje obvladujemo z antiemetiki.
- Uporaba probiotikov
- Peroralni sukralfat (2–3)

Pri pojavu proktitisa ukrepi vključujejo predvsem ustrezno nego kože, spremembo prehrane pri bolnikih s fekalno inkontinenco, aplikacijo zdravil proti bolečinam in svečk na osnovi kortikosteroidov.


V sodobni dobi radioterapije se hujši neželeni učinki zaradi obsevanja pojavljajo vse redkeje. K temu pomembno prispeva vse bolj konformno načrtovanje obsevanja, pri katerem terapevtski odmerek prejme predvsem tumor, medtem ko so sosednja zdrava tkiva zaradi strmega padca odmerka vse manj izpostavljena in zato tudi manj prizadeta (1).

### LITERATURA

1. Strojjan, P., Šegedin, B. in Oblak, I. (2018). Radioterapija: Klinični vidiki. V P. Strojjan, D. Arko in M. Hočevar (ur.), *Onkologija* (str. 256–260). Onkološki inštitut. <http://www.dlib.si/?URN=URN:NBN:SI:doc-6JQ89HBR>
2. UpToDate. (n.d.). Overview of gastrointestinal toxicity of radiation therapy. Dostopno 28. februarja 2025 s <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-gastrointestinal-toxicity-of-radiation-therapy>
3. Peterson, D. E., Bensadoun, R. J., & Roila, F. (2010). Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 21(Suppl 5), v261–v265. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq197>

**PRILOGE**

Priloga 1: Obrazec za oceno, spremljanje in oskrbo radiodermatitisa.

|  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------|---|
|   | ONKOLOŠKI<br>INŠTITUT<br>LJUBLJANA | INSTITUTE<br>OF ONCOLOGY<br>LJUBLJANA | Posvetovalnica ET               |           |           |           |           |                    |   |
| <b>List za spremljanje in oskrbo radiodermatitisa</b>  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
| <b>ODDELEK:</b><br><b>AMBULANTA:</b><br><b>POSVETOVALNICA, datum obiska:</b> _____   |                                    |                                       | <b>Mala nalepka<br/>bolnika</b> |           |           |           |           |                    |   |
| <b>STOPNJA RADIODERMATITISA (1x tedensko)</b>  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
| <b>Teden</b>   | <b>T1</b>                          | <b>T2</b>                             | <b>T3</b>                       | <b>T4</b> | <b>T5</b> | <b>T6</b> | <b>T7</b> | <b>T8</b>          |   |
| <b>Datum</b>   |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
| <b>Stopnja RD</b>  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
| 0. Nepoškodovana koža.<br>1. Blaga rdečica ali suho luščenje.<br>2. Zmerna do izrazita rdečina; posamezna manjša področja vlažnega luščenja, omejena predvsem na kožne gube in pregibe; zmerna otekline.<br>3. Vlažno luščenje kože izven področij kožnih gub in pregibov; krvavitev izzvana z manjšo poškodbo ali praskanjem.<br>4. Življenjsko ogrožujoče posledice; ulceracija ali nekroza celotne debeline kože; spontane krvavitve iz poškodovane kože. |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
| <b>NAČRT IN OSKRBA RADIODERMATITISA</b>  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
| <b>Datum:</b>  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           | <b>Posebnosti:</b> |   |
| <b>Št. načrta ZN</b><br>(gl. legendo)  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
|  | D                                  | P                                     | D                               | P         | D         | P         | D         |                    | P |
| <b>Podpis:</b>   |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
| <b>Datum:</b>  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           | <b>Posebnosti:</b> |   |
| <b>Št. načrta ZN</b><br>(gl. legendo)  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
|  | D                                  | P                                     | D                               | P         | D         | P         | D         |                    | P |
| <b>Podpis:</b>   |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
| <b>Datum:</b>  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           | <b>Posebnosti:</b> |   |
| <b>Št. načrta ZN</b><br>(gl. legendo)  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
|  | D                                  | P                                     | D                               | P         | D         | P         | D         |                    | P |
| <b>Podpis:</b>   |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
| <b>Datum:</b>  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           | <b>Posebnosti:</b> |   |
| <b>Št. načrta ZN</b><br>(gl. legendo)  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
|  | D                                  | P                                     | D                               | P         | D         | P         | D         |                    | P |
| <b>Podpis:</b>   |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
| <b>Podpis medicinske sestre:</b> _____   |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
| OPOZORILO: Dokumenti so obvladovani elektronsko. Veljavnost dokumenta preverite v aplikaciji GovernmentConnect.<br>Samo za interno uporabo.  |                                    |                                       |                                 |           |           |           |           |                    |   |
| OBR – 220 – 6024 – Verzija 3 / 14. 11. 2025  |                                    |                                       |                                 |           |           |           | 1 / 2     |                    |   |



### LEGENDA NAČRTA IN OSKRBE RADIODERMATITISA

(na načrt zdravstvene nege se napiše številko načina oskrbe, pogostost in sekundarno oblogo)

#### NAČIN OSKRBE:

1. Krema, ki vlaži, hladi in ohranja prožnost, nanos večkrat dnevno.  
Lastno ime:
2. Obkladki s fiziološko raztopino večkrat na dan.  
Lastno ime:
3. Silikonska mrežica.  
Lastno ime:
4. 24 urni obkladek z ringerjevo raztopino  
Lastno ime:
5. Hidrogel.  
Lastno ime:
6. Hidrogel z antiseptikom.  
Lastno ime:
7. Hidrofibra.  
Lastno ime:
8. Alginat.  
Lastno ime:
9. Mazilo s kortikosteroidom in antibiotikom.  
Lastno ime:
10. Poliuretanska pena z glicerolom.  
Lastno ime:
11. Obloga z medom.  
Lastno ime:
12. Obloga z dodatkom srebra.  
Lastno ime:
13. \_\_\_\_\_

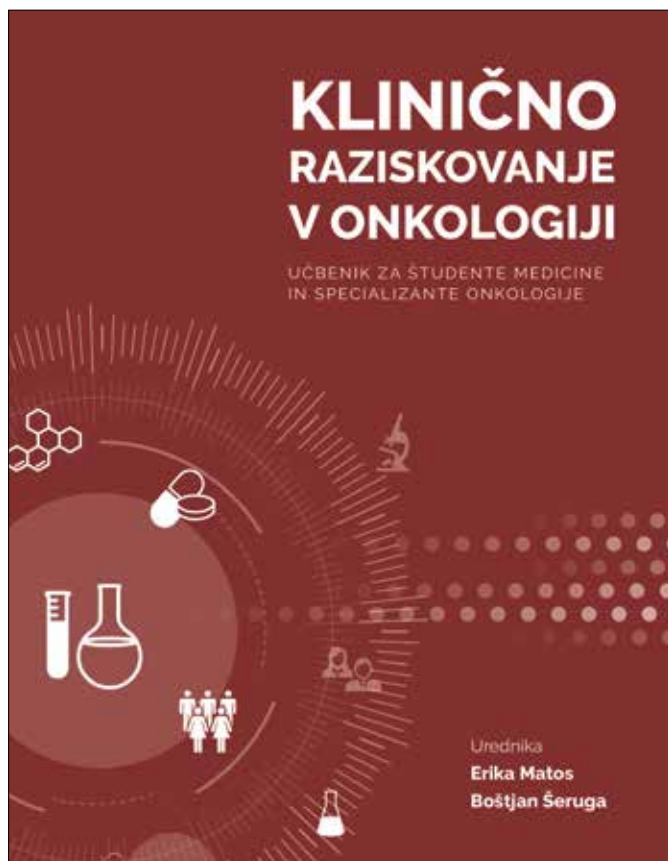
#### POGOSTOST:

- a. enkrat na dan
- b. dvakrat na dan
- c. vsak drugi dan
- d. vsak tretji dan
- e. \_\_\_\_\_

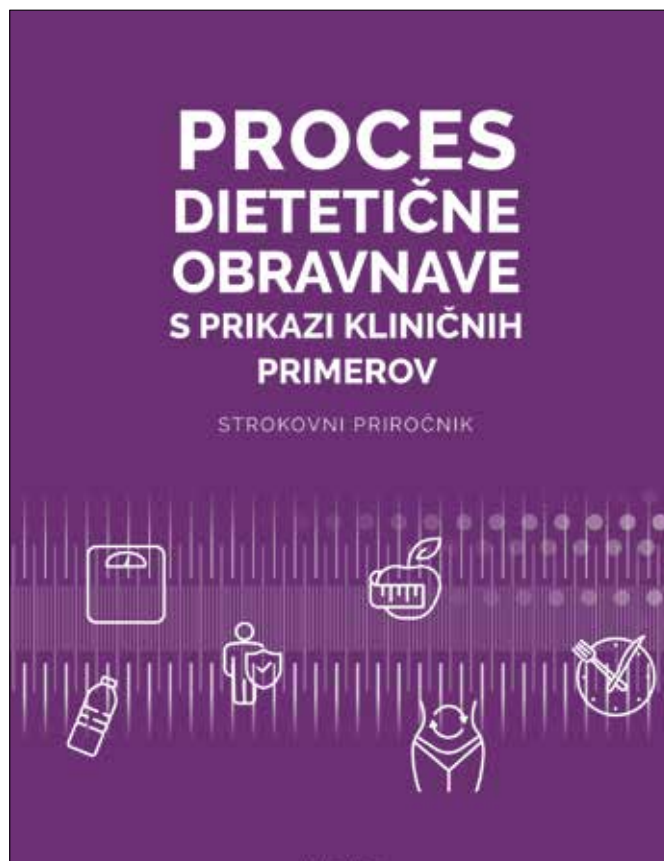
#### SEKUNDARNA OBLOGA:

- A. Poliuretanska pena
- B. Sterilni, suh material (zloženci ali vatiranci)

OPOZORILO: Dokumenti so obvladovani elektronsko. Veljavnost dokumenta preverite v aplikaciji GovernmentConnect.  
Samo za interno uporabo.



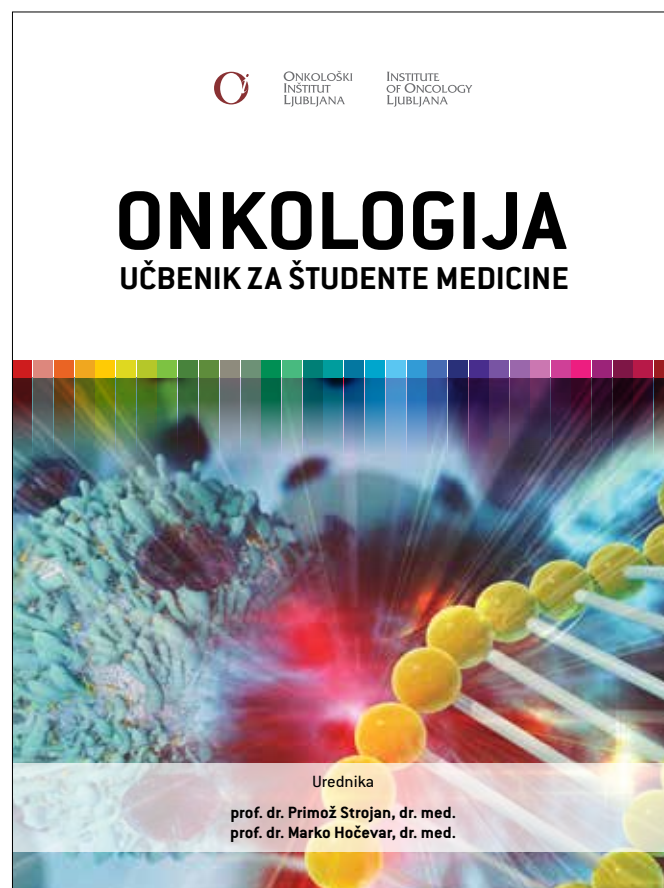
<https://www.onko-i.si/ucbenik-klinicno-raziskovanje-v-onkologiji>



<https://www.onko-i.si/prirocnik-proces-dieteticne-obravnav>



<https://www.onko-i.si/ucbenik-postopki-ozivljanja-za-onkologe>



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

# Zdravilo Kimmtrak (tebentafusp) predstavlja prvo terapijo, ki podaljša celokupno preživetje pri bolnikih z metastatskim melanomom uvee.<sup>1,2</sup>



**Reference:** 1. Gerard C, et al. Immuno-oncology approaches in uveal melanoma: tebentafusp and beyond 2023;19;100386. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kimmtrak EMA.

**Samo za strokovno javnost.**

SI-UM-2026-032 | Datum priprave: marec 2026

 **KIMMTRAK** ▼  
(tebentafusp)  
100 mikrogramov/0,5 ml koncentrat  
za raztopino za infundiranje

**IMMUNOCORE** | **MEDISON**

Skrajsan povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

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

## **KIMMTRAK 100 mikrogramov/0,5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje**

**Kakovostna in količinska sestava:** Ena 0,5-ml viala vsebuje 100 mikrogramov tebentafuspa, kar ustreza koncentraciji 200 mikrogramov/ml pred redčenjem. Tebentafusp je fuzijski protein, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah *Escherichia coli*. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KIMMTRAK je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim melanomom uvee, pozitivnih na humani levkocitni antigen (HLA)-A\*02:01. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo KIMMTRAK je treba dajati v skladu z navodili in pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku in je pripravljen na obvladovanje sindroma sproščanja citokinov, v okolju, kjer je takoj na voljo vsa oprema za oživiljanje. Hospitalizacija je priporočljiva vsaj za prva tri infundiranja zdravila. Bolniki, morajo imeti genotip HLA-A\*02:01, določen s katerim koli validiranim testom za genotipizacijo HLA. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KIMMTRAK je 20 mikrogramov 1. dan, 30 mikrogramov 8. dan, 68 mikrogramov 15. dan in nato 68 mikrogramov enkrat na teden. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od njega klinično korist in niso prisotni nesprejemljivi toksični učinki. **Premedikacija:** Za zmanjšanje tveganja za hipotenzijo, povezano s sindromom sproščanja citokinov (CRS), je pred začetkom infundiranja zdravila treba dati intravenske tekočine na podlagi klinične ocene in volumskega stanja pri bolniku. Pri bolnikih z obstoječo insuficienco nadledvične žleze, ki prejemajo vzdrževalno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka kortikosteroidov za zmanjšanje tveganja za hipotenzijo. **Prilagajanje odmerka:** Zmanjšanje odmerka zdravila KIMMTRAK se ne priporoča. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba zdravljenje z zdravilom KIMMTRAK začasno ali trajno prekiniti, kot je opisano spodaj ter v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Ob sumu na CRS in pri akutnih kožnih reakcijah je treba opredeliti simptome in takoj ukrepati v skladu s priporočili spodaj ter v povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila KIMMTRAK pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **Starejši:** Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 let) ni potrebno. **Okvara ledvic:** Na podlagi analiz varnosti in učinkovitosti prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago do zmerno motnjo delovanja ledvic ni potrebno. Zaradi pomanjkanja farmakokinetičnih podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic ni mogoče dati priporočil za odmerjanje, zato sta pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic potrebna previdnost in skrbno spremljanje. **Bolniki s srčno boleznijo v anamnezi:** Zdravilo KIMMTRAK niso raziskali pri bolnikih z anamnezo pomembne srčne bolezni. Bolnike s srčno boleznijo, podaljšanjem intervala QT in dejavniki tveganja za srčno popuščanje je treba skrbno spremljati. **Način uporabe:** Zdravilo KIMMTRAK je za intravensko uporabo. Priporočeno trajanje infuzije je od 15 do 20 minut. Zdravilo je treba razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, ki vsebuje humani albumin za intravensko infundiranje. Vsaka viala se lahko uporabi le za en odmerek. Vialo ne smete stresati. **Prvi trije odmerki zdravila:** Prve tri odmerke zdravila KIMMTRAK je treba dati v bolnišnici, kjer je treba bolnike čez noč spremljati glede znakov in simptomov CRS še najmanj 16 ur. Vitalne znake je treba spremljati pred odmerjanjem in najmanj vsake 4 ure, dokler simptomi ne izzvenijo. Če je klinično indicirano, je treba bolnika spremljati pogosteje ali podaljšati hospitalizacijo. **Nadaljnji odmerki zdravila:** Ko bolnik prenese odmerek 68 mikrogramov, se lahko nadaljnji odmerki dajo v ustreznih zdravstvenih enotah za ambulantno zdravljenje. Bolnike je treba opazovati še najmanj 60 minut po vsaki infuziji. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sledljivost:** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Sindrom sproščanja citokinov (CRS):** Po infuzijah tebentafuspa se je pri večini bolnikov pojavil CRS. Diagnoza CRS je najpogostejše temeljila na pireksiji, ki sta ji sledili hipotenzija in v redkih primerih hipoksija. Drugi pogosti simptomi so vključevali mrzlico, navzeo, bruhanje, utrujenost in glavobol. CRS je povezan z motnjami v delovanju organov, vključno z motnjami v delovanju jeter, ledvic, trebušne slinavke, srca in pljuč. V večini primerov se je CRS pojavil na dan infuzije z medianim časom do izzvenenja 2 dni. Bolnike je treba spremljati glede znakov ali simptomov CRS še najmanj 16 ur po prvih treh infuzijah tebentafuspa v bolnišnici s takojšnjim dostopom do zdravil in opreme za oživiljanje za obvladovanje CRS. Če opazite CRS, je treba uvesti takojšnje zdravljenje s podporno oskrbo, ki vključuje antipiretike, intravenske tekočine, tocilizumab ali kortikosteroide, da se prepreči stopnjevanje do hudih ali življenjsko ogrožajočih neželenih dogodkov, ter nadaljevati spremljanje do izzvenenja. Pri nadaljnjih odmerkih je treba bolnike po zdravljenju skrbno spremljati, da se zgodaj odkrijejo znaki in simptomi CRS. Pri bolnikih s pridruženimi boleznimi, vključno s srčno-žilnimi boleznimi, lahko obstaja povečano tveganje za zaplete, povezane s CRS. **Akutne kožne reakcije:** Pri infuziji tebentafuspa so poročali o akutnih kožnih reakcijah, ki bi bile lahko posledica njegovega mehanizma delovanja in izražanja gp100 v normalnih melanocitih v koži. Akutne kožne reakcije so večinoma vključevale izpuščaj, pruritus, eritem in edem kože. Mehanske kožne reakcije so se običajno pojavile po vsaki od prvih treh infuzij tebentafuspa, njihova resnost in pogostnost pa sta se sčasoma zmanjševali. Večina simptomov je izzvenela brez katerega koli sistemskega kortikosteroida ali dolgoročnih posledic. Akutne kožne reakcije je mogoče obvladati z antihistaminiki in lokalnimi kortikosteroidi. Pri persistentnih ali hudih simptomih je treba razmisliti o sistemskih steroidih. Zaradi obvladovanja znakov in simptomov kožnih reakcij bo morda treba začasno odložiti nadaljnja zdravljenja s tebentafuspom. **Srčne bolezni:** Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s tebentafuspom, so opazili srčne dogodke, kot sta sinusna tahikardija in aritmija. Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi boleznimi je lahko tveganje za zaplete, povezane s CRS, večje, zato jih je treba skrbno spremljati. Po zdravljenju s tebentafuspom so poročali o primerih podaljšanja intervala QT. Zdravljenje s tebentafuspom je treba uporabljati previdno pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT v anamnezi ali predispozicijo zanj in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT. Elektrokardiografijo (EKG) je treba opraviti pri vseh bolnikih pred zdravljenjem s tebentafuspom in po njem v prvih 3 tednih zdravljenja in pozneje, kot je klinično indicirano. Če QTc preseže 500 ms ali se podaljša za ≥ 60 ms od izhodiščne vrednosti, je zdravljenje s tebentafuspom treba začasno prekiniti in pri bolnikih zdravitvi vse osnovne sprožilne dejavnike, vključno z nenormalnostmi elektrolitov. Zdravljenje s tebentafuspom je treba nadaljevati, ko se interval QTc izboljša na < 500 ms ali je njegova vrednost < 60 ms višja od izhodiščne vrednosti. Glede na persistentnost in resnost srčnega dogodka in morebitnega povezanega CRS je zdravljenje s tebentafuspom treba začasno ali trajno prekiniti. **Kontracepcija:** Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po zadnjem odmerku zdravila s tebentafuspom. **Pomožne snovi:** To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Uradnih študij medsebojnega delovanja s tebentafuspom niso izvedli. Začetek zdravljenja s tebentafuspom povzroči prehodno sproščanje citokinov, ki lahko zavirajo encime CYP450. Največje tveganje za medsebojno delovanje zdravil je v prvih 24 urah po prvih treh odmerkih tebentafuspa pri bolnikih, ki sočasno prejemajo substrate CYP450, zlasti tiste z ozkim terapevtskim indeksom. Pri teh bolnikih je treba spremljati morebitno toksičnost (npr. varfarina) oziroma koncentracije zdravila (npr. ciklosporina). Po potrebi je treba prilagoditi odmerke sočasnih zdravil. **Plođnost, nosečnost in dojenje:** Nosečnost: Podatkov o uporabi tebentafuspa pri nosečnicah ni. Študij razmnoževanja pri živalih s tebentafuspom niso izvedli. Tebentafuspa ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Dojenje: Ni dovolj podatkov o izločanju tebentafuspa/presnovkov v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem s tebentafuspom je treba prenehati z dojenjem. **Plođnost:** Študij plođnosti s tebentafuspom niso izvedli. Vpliv tebentafuspa na plođnost pri moških in ženskah ni znan. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Tebentafusp nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki zdravila pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom KIMMTRAK, so bili sindrom sproščanja citokinov (88 %), izpuščaj (85 %), pireksija (79 %), pruritus (72 %), utrujenost (66 %), navzeo (56 %), mrzlica (55 %), bolečina v trebuhu (49 %), edem (49 %), hipo-/hiperpigmentacija (48 %), hipotenzija (43 %), suha koža (35 %), glavobol (32 %) in bruhanje (34 %). **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Immunocore Ireland Limited, Unit 1, Sky Business Centre, Dublin 17, D17 FY82, Irska. **Številka dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/1/22/1630/001 Datum zadnje revizije besedila: december 2025

## **Poročanje o neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo RS za zdravila in medicinske pripomočke (h-farmakovigilanca@jazmp.si).

# Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

## 1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

Strokovno-znanstveni časopis Onkologija je dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno. Objavlja izvirne in pregledne znanstvene in strokovne članke, 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 Zakonom o znanstvenoraziskovalni in inovacijski dejavnosti (ZZrID), Resolucijo o znanstvenoraziskovalni in inovacijski strategiji Slovenije 2030 (ReZrIS30), Akcijskim načrtom za odprto znanost ter Uredbo o izvajanju znanstvenoraziskovalnega dela v skladu z načeli odprte znanosti 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. 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)). Avtorji, ki v svoji raziskavi uporabljajo obstoječe podatkovne vire, so jih dolžni ustrezno citirati.

### Honorarji avtorjev in stroški objave

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

## 2 – NAVODILA ZA PRIPRAVO PRISPEVKA

Prispevki naj bodo pripravljene v slovenskem jeziku. Naslov, izvleček in ključne besede prispevkov morajo biti napisane tudi v angleškem jeziku. Besedila naj bodo shranjena v formatu .doc, .docx ali .odt.

### Opredelitev tipologije prispevka

V reviji Onkologija objavljamo izvirne znanstvene in pregledne članke, strokovne članke, smernice, prikaze primerov in poročila z dogodkov.

Uredništvo razvrsti posamezni prispevek po veljavni tipologiji za vodenje bibliografij v sistemu COBISS (dostopno na: [http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija\\_slv.pdf](http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija_slv.pdf)). Tipologijo lahko predlaga avtor, končno odločitev sprejme glavni urednik.

Tipologija dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS:

#### 1.01 Izvirni znanstveni članek

Izvirni znanstveni članek je prva objava originalnih raziskovalnih rezultatov v takšni obliki, da se raziskava lahko ponovi, ugotovitve pa preverijo. Praviloma je organiziran po shemi IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) za eksperimentalne raziskave ali na deskriptivni način za deskriptivna znanstvena področja.

#### 1.02 Pregledni znanstveni članek

Pregledni znanstveni članek je pregled najnovejših del o določenem predmetnem področju, del posameznega raziskovalca ali skupine raziskovalcev za povzemanje, analiziranje, evalviranje ali sintetiziranje informacij, ki so že bile publicirane. Prinaša nove sinteze, ki vključujejo tudi rezultate lastnega raziskovanja avtorja. Pri izdelavi si lahko pomagamo z mednarodnimi standardi za prikaz rezultatov pregleda literature (npr. PRISMA – Preferred reporting items for systematic review and metaanalysis).

#### 1.03 Kratki znanstveni prispevek

Kratki znanstveni prispevek je izvirni znanstveni članek, pri katerem so lahko nekateri elementi sheme IMRAD izpuščeni. Na kratko povzema izsledke končanega izvirnega raziskovalnega dela ali dela, ki še poteka. V to kategorijo spadajo tudi kratki pregledi in predhodne objave, če imajo naravo kratkega znanstvenega prispevka.

#### 1.04 Strokovni članek

Strokovni članek je predstavitev že znanega, s poudarkom na uporabnosti rezultatov izvirnih raziskav in širjenju znanja.

## Naslovna stran

Naslovna stran je prva stran rokopisa, ki lahko po potrebi obsega več kot eno stran.

Na naslovni strani morajo biti v slovenskem in angleškem jeziku navedeni naslov, avtorji, izvleček in ključne besede.

## Naslov

Naslov v slovenskem in angleškem jeziku naj bo kratek in jedrnat. Če naslov presega 100 znakov, dodajte še kratek naslov, ki je omejen na 100 znakov, vključno s presledki.

## Avtorstvo

Navedena naj bodo imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi nazivi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Podane naj bodo kontaktne informacije za korespondenčnega avtorja (telefonska številka, e-poštni naslov, naslov).

V primeru objave dveh ali več avtorjev so avtorji dolžni opredeliti prispevek posameznega avtorja pri nastanku, kot to določajo priporočila Mednarodne organizacije urednikov medicinskih časopisov (ICMJE).

Avtorji morajo izpolnjevati vse navedene pogoje za avtorstvo:

- prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov;
- rokopis morajo intelektualno zasnovati oz. ga kritično pregledati;
- strinjati se morajo s končno različico rokopisa;
- avtorji sprejmejo odgovornost za verodostojnost prispevka.

## Izvleček

Z izvlečkom morajo biti opremljeni vsi znanstveni in strokovni članki. Izvleček oblikuje avtor sam. Izvleček naj bo na prvi strani članka med naslovom in besedilom. Izvleček lahko vsebuje največ 250 besed, napisan mora biti v tretji osebi. Biti mora razumljiv kot samostojno besedilo, ne da bi bilo treba bralcu prebrati celotno besedilo prispevka. Praviloma je izvleček napisan v enem odstavku, le izjemoma v več odstavkih. V prispevku sledi izvlečku v slovensčini še izvleček v angleškem jeziku. Avtor poskrbi tudi za prevod povzetka.

Izvleček povzema bistvo prispevka, pojasni njegov namen in cilje, opiše uporabljene metode in tehnike raziskovalnega in znanstvenega pristopa. Opisati je treba najpomembnejše rezultate raziskave, ki rešujejo raziskovalni problem, in namen raziskave. Pri kvantitativnih raziskavah je treba navesti vrednost rezultata in raven statistične značilnosti. Navesti se smejo le zaključki, ki izhajajo iz podatkov, pridobljenih pri raziskavi. Navesti je treba tudi uporabnost ugotovitev in poudariti pomen nadaljnjih raziskav za boljše razumevanje raziskovalnega problema. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot tudi negativne ugotovitve.

## Ključne besede

Izvlečku sledijo ključne besede (do šest), ki označujejo vsebino dela. Ključne besede naj bodo enostavni izrazi (besede, besedne zveze), zapisani v prvem sklonu ednine, v slovenskem in angleškem jeziku.

## Navajanje literature

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih mora biti podprto z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite v oklepaju z arabskimi številkami (1), (2, 3), (4–7)). Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Kot referenc ne navajamo izvlečkov in osebnih dogovorov (slednje je lahko navedeno v besedilu). Seznam citirane literature dodamo na koncu prispevka.

## Uporabljamo vancouverški način citiranja.

Pravila vancouverškega citiranja literature določajo, da naslove revij krajšamo. Kratice najdemo v katalogu National Library of Medicine (MEDLINE bazi) - [www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals).

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.

Elektronske povezave je treba preveriti.

Osnovni bibliografski podatki se zapišejo na naslednji način:

- članek v reviji z enim avtorjem

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) Naslov revije. Leto izida ali objave; Številka letnika(številka zvezka): strani prispevka.

- Škof E. Experience with olaparib in the treatment of recurrent ovarian epithelial cancer with mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Onkologija*. 2021;25(1):12-16.

- Smole A. Cancer immunotherapy with CAR T cells: well-trodden paths and journey along lesser-known routes. *Radiol Oncol* 2022;56(4):409-419.

- članek v reviji z dvema ali več avtorji

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) Naslov revije. Leto izida ali objave; Številka letnika(številka zvezka): strani prispevka.

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract*. 2001; 50: 589–594.

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995; 13(1):8-10.

- članek v reviji z več kot šest avtorji

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.

- Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, Ahmadsei M, Christ SM, van Timmeren JE, et al. Evaluation of the prognostic value of the ESTRO EORTC classification of oligometastatic disease in patients treated with stereotactic body radiotherapy: A retrospective single center study. *Radiother Oncol*. 2022; 168:256-264.

- Chicas-Sett R, Zafra J, Rodriguez-Abreu D, Castilla-Martinez J, Benitez G, Salas B, et al. Combination of SABR With Anti-PD-1 in Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: Results of a Prospective Multicenter Observational Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022; 114(4):655-665.

- članek iz revije, katerega avtor ni znan:

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

- članek iz revije, katerega avtor je organizacija:

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population based study. *Br Med J*. 2001;322: 27–8.

- članek iz suplementa revije z volumnom in s številko:

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect*. 1994; 102(Suppl 2):275–82.

- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol*. 1996; 23(Suppl 2):89–97.

- članek, objavljen v elektronski obliki, pred njegovo tiskano verzijo (angl. ahead of the print)
- Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.
- knjiga z enim avtorjem
- Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- Premik M. Uvod v epidemiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1998.
- Mahy BWJ. A dictionary of virology. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1997.
- knjiga z dvema ali več avtorji
- Priimek avtorja, Začetnica imena in Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- Pears R, Shields G. Cite them right: the essential referencing guide. 11th revised and expanded ed. London: Macmillan International Higher Education/Red Globe Press, an imprint of Springer Nature Limited; 2019.
- knjiga z več kot šest avtorji
- Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.
- Ambrožič M, Steinbuch M, Gabron-Vuk C, Golob J, Urbanija J, Zwitter S, et al. Informacijsko opismenjevanje: priročnik za delo z informacijskimi viri. 1. natis. Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za šolstvo; 2004.
- knjiga z enim ali več uredniki
- Priimek avtorja, Začetnica imena ur. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- Eden J, ur. Finding what works in health care: standards for systematic reviews. Washington: The National Academies Press; 2011.
- Boland A, Cherry MG, Dickson R, ur. Doing a systematic review: a student's guide. 2nd ed. London: Sage; 2017.
- knjiga, katere avtor je organizacija
- Ime organizacije. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- World Health Organization, Regional Office for Europe. Air quality guidelines for Europe. 3rd ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2005.
- prispevek ali poglavje v knjigi
- Priimek avtorja poglavja, Začetnica imena. Naslov prispevka ali poglavja. V: Priimek avtorja (urednika), Začetnica imena. ur. Naslov knjige: podnaslov. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka ali številka poglavja (Pogl.).
- Goldberg BW. Population-based health care. V: Taylor RB, ur. Family medicine. 5th ed. New York: Springer; 1999:32-36.
- Novaković S. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojke. V: Takač, I, Arko, D, ur. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze v Mariboru; 2020:49-56.
- prispevek iz zbornika
- Priimek avtorja prispevka, Začetnica imena. Naslov prispevka. V: Priimek urednika, Začetnica imena ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka.
- Kloboves-Prevodnik V. Aspiracijska biopsija s tanko iglo v diagnostiki raka dojke. V: Novaković S, ur. 34 onkološki vikend: ob 25-letnici Združenja za senologijo SZD. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva; Onkološki inštitut; 2022:32-6.
- Primic-Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Florjančič M. Preventiva raka materničnega vratu v Sloveniji: rezultati in uspehi. V: Primic-Žakelj M, Ivanuš U, ur. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2017:7-11.
- konferenčni zbornik
- Harnden P, Joffe JK, Jones WG, ur. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.
- Tuš M, ur. Sodobni izzivi onkološke farmacije 2021: strokovni posvet: zbornik prispevkov. Ljubljana 2021: Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2021.
- objavljeni znanstveni ali strokovni prispevek na konferenci
- Priimek avtorja prispevka, Začetnica imena. Naslov prispevka. V: Priimek urednika, Začetnica imena ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka.
- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford; 2002:76.
- Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. V: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, ur. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002: 182-91.
- diplomsko ali magistrsko delo ali doktorska disertacija
- Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Diplomsko delo/Magistrsko delo/Disertacija. Kraj izdaje: Univerza, Fakulteta; Leto izida ali objave.
- Kraje M. Genetika v javnem zdravju: primer epidemiološkega pristopa k dednemu raku dojke v Sloveniji: diplomsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2009.
- slovarji
- Albert DM, ur. Dorland's illustrated medical dictionary. 33rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020.
- uradni dokumenti (zakoni, predpisi, pravilniki)
- Naslov (kratica zakona ali predpisa). Kraj izdaje: Izdajatelj/Glasilo in številka; Leto izida ali objave.
- Statut Slovenskega zdravniškega društva Ljubljana. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 1977.
- spletne strani
- Avtorstvo ali vir, Leto izida ali objave. Naslov spletne strani ali spletnega dokumenta. (Datum posodobitve, če je na voljo) [Datum dostopa]. Dostopno na: spletni naslov ali URL.
- EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research [spletna stran na internetu] [pridobljeno 13. 8. 2016]. Dostopno na: <http://www.equatornetwork.org/>.

- e-knjiga

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov. [e-knjiga] Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.

Če je e-knjiga dostopna na spletu (online), se na koncu zapišejo podatki: [Datum dostopa] Dostopno na: naslov spletne strani ali vira in spletni naslov ali URL.

- Varon J. Handbook of critical and intensive care medicine [e-knjiga]. 2nd ed. New York: Springer; 2010 [pridobljeno 15.1.2023]. Dostopno na: doi:10.1007/978-0-387-92851-7.

- Hočevar M, Strojjan P, ur. Onkologija: učbenik za študente medicine [e-knjiga]. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018 [pridobljeno 15.10.2022]. Dostopno na: doi:10.25670/oi-2018-001m.

- zbirka podatkov

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. [pridobljeno 29.1.2020]. Dostopno na: <https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/>.

## Tabele

Tabele naj bodo v besedilu prispevka na mestu, na katerega spadajo. Napisane morajo biti ali v Excelu ali v Wordu v tabeli. Sestavljajo naj jih vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Oštevilčite jih po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom. V legendi naj bodo pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

## Slike, ilustracije in fotografije

Slike morajo biti profesionalno izdelane, posredujte jih v ločenih datotekah v najvišji možni ločljivosti, v besedilu pa jasno označite mesto, na katerem je slika.

Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Ročno izpisano besedilo v sliki je nedopustno.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika naj bo razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave v sliki. Uporaba okrajšav v besedilu k sliki je nedopustna. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu.

Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

## Merske enote

Naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

## Kratice in okrajšave

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovu in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, na katerem se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo izraz, ki ga nadomešča, polno izpisan, v nadaljnjem besedilu navajajte kratico.

## 3 – NAVODILA ZA PREDLOŽITEV PRISPEVKA

Revija za svoje uredniško in založniško delo uporablja Open Journal System (OJS), dostopen na: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>. Avtor naj natančno sledi navodilom za oddajo prispevka in izpolni vse zahtevane rubrike.

Avtor je dolžan zaradi anonimnosti recenzentskega postopka

prispevek oddati v elektronski obliki po spletnem sistemu revije v dveh ločenih datotekah:

### 1. naslovno stran,

ki vključuje naslov članka, avtorje v vrstnem redu, kot morajo biti navedeni v članku, in popolne podatke o vseh avtorjih (priimek, ime, akademski in strokovni naziv, zaposlitev, e-poštni naslov) in podatek o tem, kdo je korespondenčni avtor;

### 2. besedilo prispevka,

ki je anonimizirano in ki vključuje naslov članka (obvezno brez avtorjev in kontaktnih podatkov), izvleček, ključne besede, besedilo članka v predpisani strukturi ter seznam literature.

Če prispevek vsebuje tudi ilustrativno gradivo (slike, fotografije, ilustracije itd.), avtor odda vsako posebej. Njihovo mesto v besedilu naj primerno označi.

Sočasno mora avtor obvezno oddati tudi **obrazec z izjavami**: izjava o avtorstvu in o izvornosti prispevka, dovoljenje za objavo prispevka, izjava o morebitnem navzkrižju interesov, izjava o financiranju, izjava o možnem tveganju za človeške ali živalske subjekte raziskave in zahvala. Izjave morajo podpisati vsi avtorji članka. Obrazec z izjavami najdete na <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>.

Postopek dvojno slepe zunanje recenzije neodvisno vodi uredniški odbor.

Odločitve uredniškega odbora glede prispevka temeljijo na pomembnosti, izvornosti, jasnosti in relevantnosti članka za obseg znanstvene revije in njeno vsebino. Revija svojim bralcem in bolnikom zagotavlja, da so objavljene raziskave natančne in v skladu z najvišjimi etičnimi standardi.

Recenzentsko delo predstavlja pomemben prispevek k uredniški odločitvi in je izjemnega pomena pri zagotavljanju strokovnosti in kakovosti objav. Strokovno mnenje recenzentov uredniku pomaga pri odločanju o objavi in tudi avtorjem pri popravkih njihovih prispevkov.

Na podlagi objektivnosti in strokovnega znanja uredništvo določi recenzente, ki pisno ocenijo kreposti in šibkosti pisne raziskave, komentirajo etične zadržke študije, avtorju podajo uporabne predloge za izboljšave neobjavljenega prispevka ter zaznajo in preprečijo kršitve v raziskavi, vključno s preverjanjem za plagiatstvo, manipulacijo citatov, ponarejanje ali prirejanje podatkov. Revija, uredništvo in recenzentstvo v postopku identifikacije in procesiranja domnevnih kršitev v raziskavi delujejo v skladu s smernicami Odbora za etiko objavljanja (COPE).

Recenzent in avtor sta anonimna. Njuni identiteti sta med celotnim postopkom recenzije zaupni. Recenzent prejme besedilo članka brez avtorjevih osebnih podatkov.

Po zaključenem recenzentskem postopku uredništvo članek vrne avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in pripravi čistopis. Avtor je dolžan izboljšave pregledati in jih v največji meri upoštevati ter članek dopolniti v roku, ki ga določi uredništvo. Če avtor članka ne vrne v roku, se članek zavrne. Če avtor katere od predlaganih izboljšav ne upošteva, mora to pisno pojasniti.

Čistopis uredništvo pošlje v jezikovni pregled.

Po jezikovnemu pregledu oblikovalec oblikuje besedilo. Avtor prejme prvi natis v korekturo s prošnjo, da v njem označi vse morebitne napake. Korekture je treba vrniti v treh delovnih dneh, sicer uredništvo meni, da se avtor s prvim natisom strinja.

Posodobljeno 29.5.2026

**UROTELIJSKI RAK:** 1L neoperabilni ali metastatski UR pri odraslih v kombinaciji z enfortumab vedotinom

**PLOŠČATOCELIČNI RAK GLAVE IN VRATU:** samostojno za neoadjuvantno zdravljenje operabilnega lokalno napredovalega ploščatoceličnega RGV, in v nadaljevanju kot adjuvantno zdravljenje v kombinaciji z RT +/- cisplatin, ter nato kot samostojno zdravljenje pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq$  1.

**RAK ENDOMETRIJA:** 1L primarno napredovali ali ponovljeni RE pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje, v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom

**RAK MATERNIČNEGA VRATU:** lokalno napredovali RMV v stadiju III - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli predhodne definitivne terapije, v kombinaciji s kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brahiterapija)

**KEYTRUDA SC®**  
(pembrolizumab) raztopina za injiciranje

## NOVA OBLIKA APLIKACIJE

**Raztopina za injiciranje KEYTRUDA SC (395mg, 790mg) za subkutano aplikacijo v 1 minuti ali 2 minutah, odvisno od režima dajanja,<sup>a</sup> v stegno ali trebuh.<sup>2</sup>**



Skenirajte QR kodo in izvedite več o osredotočenosti družbe MSD na zdravljenje raka.

**KEYTRUDA SC raztopina za subkutano injiciranje je odobrena za uporabo, kot samostojno ali kombinirano zdravljenje, pri vseh odraslih bolnikih, ki izpolnjujejo pogoje za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA.**

<sup>a</sup> Ne upošteva vseh vidikov zdravljenja. Dejanska dolžina bivanja v kliniki se lahko razlikuje.

**Okrajšave:** 1L - prva linija; CPS: kombinirana pozitivna ocena; UR: urotelijski rak; PD-L1: ligand programirane celične smrti 1; RE: rak endometrija; RMV: rak materničnega vratu; SC: subkutano; RT: radioterapija; RGV: rak glave in vratu

**Referenci:** 1. ZZZS. E-gradiva. Spremembe seznama B. Dostopano 16.04.2025 na <https://www.zzzs.si/?id=126&detail=F641B38F0189A2BFC1257B2D0047239C> 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila KEYTRUDA

**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; KEYTRUDA 395 mg raztopina za injiciranje; in KEYTRUDA 790 mg raztopina za injiciranje vsebujejo pembrolizumab. Pomožna snov z znanim učinkom: polisorbitat. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq$  50 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq$  1 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1  $\geq$  10, ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq$  50 % izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq$  1. Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja pri odraslih z neoperabilnim neepiteloidnim malignim mezoteliomom plevre; v kombinaciji z enfortumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih; kot samostojno zdravljenje je indicirano za neoadjuvantno zdravljenje operabilnega lokalno napredovalega ploščatoceličnega raka

glave in vratu, in v nadaljevanju kot adjuvantno zdravljenje v kombinaciji z radioterapijo s sočasnim dajanjem cisplatina ali brez njega, ter nato kot samostojno zdravljenje pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq$  1; v kombinaciji z aksominom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq$  10; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega raka negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq$  10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brahiterapija) je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega raka materničnega vratu v stadiju III - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli predhodne definitivne terapije; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq$  1; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq$  1; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq$  1; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih; v kombinaciji s paklitakselom, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje na platino odpornega epiteljskega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq$  1 in so prejela eno ali dve predhodni shemi sistemskega zdravljenja. • **Odmerjanje in način uporabe:** Bolniki, ki prejemajo pembrolizumab intravensko, lahko preidejo na subkutani pembrolizumab ob naslednjem predvidenem odmerku. Bolniki, ki prejemajo pembrolizumab subkutano, lahko preidejo na intravenski pembrolizumab ob naslednjem predvidenem odmerku. Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izražene PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. • **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA raztopina za injiciranje pri odraslih je bodisi: 395 mg na 3 tedne v subkutani injekciji, ki traja 1 minuto, ali 790 mg na 6 tednov v subkutani injekciji, ki traja 2 minuti. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 2 odmerke po 400 mg ali 790 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg ali 790 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do

**NOVA OBLIKA APLIKACIJE**

**Raztopina za injiciranje**

KEYTRUDA SC (395mg, 790mg) za subkutano aplikacijo v 1 minuti ali 2 minutah, odvisno od režima dajanja,<sup>a</sup> v stegno ali trebuh.<sup>2</sup>



Skenirajte QR kodo in izvedite več o osredotočenosti družbe MSD na zdravljenje raka.

nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega lokalno napredovalega HNSCC morajo bolniki prejeti zdravilo KEYTRUDA neoadjuvantno kot samostojno zdravljenje, in sicer 2 odmerka po 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 1 odmerek po 400 mg ali 790 mg ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA v kombinaciji z radioterapijo s sočasnim dajanjem cisplatin ali brez njega, in sicer 3 odmerki po 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg ali 790 mg na 6 tednov, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA, in sicer 12 odmerkov po 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 6 odmerkov po 400 mg ali 790 mg na 6 tednov oziroma do ponovitve bolezni ali pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih s samostojnim zdravljenjem z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA v kombinaciji z radioterapijo s sočasnim dajanjem cisplatin ali brez njega za adjuvantno zdravljenje. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg ali 790 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg ali 790 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za lokalno napredovalega raka materničnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 400 mg ali 790 mg na 6 tednov do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. Če je akstinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akstiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih  $\geq 65$  let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabiti zdravilo KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte nalepko Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Način uporabe:** Pomembno je preveriti velikost vial in tako zagotoviti pripravo in uporabo pravilne, bolniku predpisane oblike zdravila (intravenske ali subkutane), da se zmanjša tveganje za napake pri uporabi zdravila. **Zdravilo KEYTRUDA koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjeno le za intravensko uporabo.** Zdravilo KEYTRUDA koncentrat za raztopino za infundiranje ni namenjeno za subkutano uporabo. Zdravilo KEYTRUDA koncentrat za raztopino za infundiranje je treba dajati z infuzijo, ki traja 30 minut. Intravenske oblike zdravila KEYTRUDA se ne sme dajati s hitro infuzijo ali z bolusno injekcijo. Zdravila KEYTRUDA koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme zamenjati s subkutano obliko pembrolizumaba in obratno, ker imata različne priporočene odmerke in poti uporabe. **Zdravilo KEYTRUDA raztopina za injiciranje je namenjeno le za subkutano uporabo.** Zdravila KEYTRUDA raztopina za injiciranje se ne sme dajati intravensko. Zdravila KEYTRUDA raztopina za injiciranje se ne sme zamenjati z intravensko obliko pembrolizumaba in obratno, ker imata različne priporočene odmerke in poti uporabe. Zdravilo KEYTRUDA raztopina za injiciranje je namenjeno le za subkutano injiciranje v stegno ali trebuh. Mesta injiciranja menjajte pri vsakem naslednjem injiciranju. Med zdravljenjem z zdravilom KEYTRUDA raztopina za injiciranje ne dajajte drugih zdravil za subkutano uporabo na isto mesto kot zdravilo KEYTRUDA raztopina za injiciranje. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z enfortumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po enfortumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Pozdržiteljski poseben opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunske pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatie, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunske pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunske pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunske pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali 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 imunske pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku

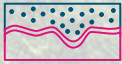
pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunske pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunske pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunske pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo, RT ali CRT so ocenili pri 7015 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne oziroma 400 mg na vsakih 6 tednov. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (51 %), navzea (50 %), utrujenost (36 %), diareja (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (27 %) in zmanjšanje apetita (26 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija ali RT s kemoterapijo ali brez nje) 80 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom ali RT s kemoterapijo ali brez nje 79 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnikih z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, pri bolnikih z EC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %, pri bolnikih z malignim mezoteliomom plevre pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 44 % in pri samostojni kemoterapiji 30 %, in pri bolnikih z rakom jajčnikov pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba) 83 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba 71 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji s akstinibom ali lenvatinibom pri napredovalnem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalnem EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalnim RCC ali napredovalnim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akstiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiodizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji s akstinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnikih z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumab vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim rakom, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba 1. dan in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapuloznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opaženo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostnosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let, v primerjavi z bolniki, starih  $< 65$  let, predvsem za resne neželene učinke (56,3 % pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let, in 35,3 % pri bolnikih, starih  $< 65$  let) in učinke  $\geq 3$ . stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let, in 64,2 % pri bolnikih, starih  $< 65$  let), podobno kot opažanja pri primerjalni kemoterapiji. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.

**Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.**  
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana; tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50; Vse pravice pridržane. Pripravljen v Sloveniji, 05/2026; SI-KEY-00859; Copyright ©2026 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

**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.**



Napredovali  
**PCKK<sup>1</sup>**



Napredovali  
**BCK<sup>1</sup>**



Napredovali  
**NDPR<sup>1</sup>**



Napredovali  
**RMV<sup>1</sup>**



LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPCK).

**Kakovostna in količinska sestava:** En mililiter koncentrata vsebuje 50 mg cemiplimaba. Ena viala vsebuje 350 mg cemiplimaba v 7 ml. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov: (1) z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (mPCKK ali lnPCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje. Zdravilo LIBTAYO je indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s PCKK z visokim tveganjem ponovitve po operaciji in obsevanju; (2) z lokalno napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom (lnBCK ali mBCK), pri katerih je bolezen napredovala kljub uporabi zaviralca signalne poti Hedgehog (HHI) ali ga ne prenašajo; (3) z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), za prvo linijo zdravljenja, katerih tumorji izražajo PD-L1 ( $v \geq 50\%$  tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC; (4) s ponovljenim ali metastatskim rakom materničnega vratu in napredovanjem bolezni med kemoterapijo na osnovi platine ali po njej. Zdravilo LIBTAYO je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z NSCLC, katerih tumorji izražajo PD-L1 ( $v \geq 1\%$  tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, izkušen na področju zdravljenja raka. Bolnike z NSCLC je treba oceniti glede zdravljenja na podlagi validiranega testa izražanja PD-L1 v tumorju. **Odmerjanje:** Lokalno napredovali ali metastatski PCKK, NSCLC, BCK in ponavljajoči ali metastatski rak materničnega vratu: 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. **Adjuvantno zdravljenje PCKK z visokim tveganjem:** Priporočeni odmerek cemiplimaba v obliki 30-minutne intravenske infuzije je: 350 mg vsake 3 tedne, čemur sledi 700 mg vsake 6 tednov, ali 350 mg na 3 tedne. Zdravljenje se lahko nadaljuje do ponovitve bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali do 48 tednov skupnega zdravljenja. **Prilagoditve odmerka:** Zmanjšanja odmerka niso priporočena. Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna odložitve odmerka ali prenehanje uporabe. Priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov in podrobne smernice za obvladovanje imunske pogojenosti neželenih učinkov so opisane v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Kartica za bolnika:** Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo LIBTAYO, morajo dobro poznati izobraževalna gradiva in morajo bolnike seznaniti s kartico za bolnika ter jim pojasniti, kaj naj storijo, če se jim pojavi kateri od simptomov kakšnega imunske pogojenega neželenega učinka ali z infundiranjem povezanih reakcij. Zdravnik bo vsakemu bolniku izročil kartico za bolnika. **Posebne populacije: Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila LIBTAYO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Starejše osebe:** Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Izpostavljenost cemiplimabu je v vseh starostnih skupinah podobna. **Okvara ledvic:** Bolnikom z okvaro ledvic odmerka zdravila LIBTAYO ni treba prilagoditi. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo LIBTAYO ni raziskano. **Način uporabe:** Zdravilo LIBTAYO je namenjeno intravenski uporabi. Daje se v obliki 30 minutne intravenske infuzije po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni, nepirogen filter, 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:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Imunske pogojenosti neželeni učinki:** Med uporabo cemiplimaba so opažali hude imunske pogojene neželene učinke, tudi s smrtnim izidom, ki lahko prizadenejo kateri koli organski sistem. Za obvladovanje imunske pogojenosti neželenih učinkov je treba prilagoditi odmerek cemiplimaba, nadomestno hormonsko zdravljenje (če je klinično indicirano) in kortikosteroide. V primeru suma na imunske pogojene neželene učinke je treba bolnike oceniti, da bi potrdili imunske pogojene neželene učinke in izključili druge možne vzroke, vključno z okužbo. Odvisno od resnosti neželenega učinka je treba uporabo cemiplimaba začasno prekiniti ali za stalno prenehati. Pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo (AIB) podatki iz opazovalnih študij kažejo, da se lahko tveganje za imunske pogojene neželene učinke po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk poveča v primerjavi s tveganjem pri bolnikih brez že obstoječe AIB. Pogost tega so bili izbruhni osnovne AIB pogosti, vendar pa so bili večinoma blagi in obvladljivi. **Za podrobne opise imunske pogojenosti neželenih učinkov glejte navedeno poglavje v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Z infundiranjem povezane reakcije:** Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij in jih voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom in s kortikosteroidi. **Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije:** Bolniki z aktivnimi okužbami, imunske oslabei bolniki, bolniki z avtoimunskimi boleznimi v anamnezi, bolniki s statusom zmožljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\geq 2$  ali bolniki z intersticijsko pljučno boleznijo v anamnezi niso bili vključeni. **Pomožne snovi:** Ena 7-ml viala vsebuje 105 mg L-prolina in 14 mg polisorbitata 80. L-prolin je lahko škodljiv za bolnike s hiperprolinaemijo tipa I ali tipa II. To zdravilo vsebuje polisorbitat 80, ki lahko povzroči alergijske reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** S cemiplimabom niso izvedli farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravil. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo cemiplimaba se je treba izogibati – razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov ( $\leq 10$  mg/dan prednizona 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 imunske pogojenosti neželenih učinkov. **Plodnost, nosečnost in dojenje: Ženske v rodni dobi:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku cemiplimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Nosečnost:** Podatkov o uporabi cemiplimaba pri nosečnicah ni. Cemiplimab je IgG4 in obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod. Cemiplimaba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če klinična korist odtehta možno tveganje. **Dojenje:** Ni znano, ali se cemiplimab izloča v materino mleko. Znano je, da se protitelesa (tudi IgG4) pri človeku izločajo v materino mleko; tveganje za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. 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 dojiti. **Plodnost:** Kliničnih podatkov o možnih učinkih cemiplimaba na plodnost ni. **Neželeni učinki: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v monoterapiji:** Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ): okužba zgornjih dihal, anemija, zmanjšan apetit, kašelj, navzea, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, izpuščaji, srbenje, mišično-skeletna bolečina, utrujenost. Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): okužba sečil, z infundiranjem povezana reakcija, hipotiroidizem, hipertiroidizem, glavobol, periferna nevropatija, hipertenzija, dispneja, pnevmonitis, bruhanje, kolitis, stomatitis, hepatitis, aktinična keratoza, nefritis, pireksija, edem, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana aspartataminotransferaza, zvišana alkalna fosfatasa v krvi, zvišan kreatinin v krvi. Občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): trombotična, trombocitopenija, spongrenov sindrom, tiroiditis, hipofizitis, nadledvična insuficienca, miokarditis, perikarditis, gastritis, pankreatitis, artritis, miozitis, šibkost mišic, revmatična polimialgija, zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi, zvišana transaminaza, zvišan bilirubin v krvi. Redki ( $\geq 1/10000$ ): sladkorna bolezen tipa 1, meningitis, encefalitis, miastenija gravis, paraneoplastični encefalomielit, kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija, keratitis, uveitis, znišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi. Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): hemofagocitna limfohistiocitoza, zavrnitev presajenega parenhimskega organa, nefektoksični cistitis. **Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v kombinaciji s kemoterapijo:** Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ): anemija, nevtropenija, trombocitopenija, periferna nevropatija, zmanjšan apetit, hiperglikemija, hipoalbuminemija, dispneja, navzea, driska, zaprtje, bruhanje, nespečnost, izpuščaji, alopecija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana aspartataminotransferaza, zmanjšanje telesne mase. Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): hipotiroidizem, hipertiroidizem, pnevmonitis, kolitis, srbenje, artritis, nefritis, zvišana alkalna fosfatasa v krvi, zvišan kreatinin v krvi, zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi, zvišan bilirubin v krvi, znišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi. Občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): z infundiranjem povezana reakcija, tiroiditis, sladkorna bolezen tipa 1, zvišana gama-glutamilttransferaza. **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), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irsko. **Številka(-e) dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/1/19/1376/001 **Datum zadnje revizije besedila:** november 2025 Za dodatne informacije o zdravilu, se lahko obrnete na Medison Pharma d.o.o., Letališka cesta 29A, Ljubljana.

#### Poročanje o neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Nacionalni center za farmakovigilanco ([h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)).

PCKK = ploščatocelični karcinom kože; BCK = bazalnocelični karcinom kože; NDPR = nedrobnocelični pljučni rak; RMV = rak materničnega vratu  
Referenca: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Libtayo, datum zadnje revizije besedila, november 2025.

**SWIXX BIOPHARMA**

# VEČ MOŽNOSTI MOČ IZBIRE

Erbitux® je edino anti-EGFR tarčno zdravilo, ki omogoča odmerjanje enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ob različnih režimih KT<sup>1-4</sup>

©2024 Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija in/ali podružnice. Vse pravice pridržane.

Viri in literatura: 1. Erbitux® SmPC, December 2024; 2. Bokemeyer C, et al. Future Oncol 2023, Epub.; 3. Kasi PM. Oncologist 2022;27:336-337;4. Vectibix® SmPC, July 2022.

**MERCK**

## Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrjšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

**Sestava:** En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG1 protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Zdravilo Erbitux se lahko daje z režimom odmerjanja enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Zdravilo Erbitux 5 mg/ml se daje z intravensko infuzijo, in sicer z infuzijsko črpalko, težnostno kapalno infuzijo ali črpalko za brizgo. Začetni odmerek je treba dati počasi, da se zmanjša tveganje za reakcije, povezane z infuzijo. **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:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** december 2024.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si) ali na [drug.safety.easterneurope@merckgroup.com](mailto:drug.safety.easterneurope@merckgroup.com). Samo za strokovno javnost.

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

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 5603 800, faks: 01 5603 830, el. pošta: [info@merck.si](mailto:info@merck.si)



# NIČ NOVEGA JE DOBRA NOVICA

**Dosledni rezultati** pri širokem naboru bolnikov s HR+/HER2- rakom dojk s **statistično pomembnimi izboljšavami** v **iDFS** (zgodnji rak dojk), **PFS** in **OS** (metastatski rak dojk).<sup>#1</sup>

**NOVICA, KI JO Z VESELJEM DELITE.**

Pri bolnikih s HR+/HER2- zgodnjim rakom dojk

Kisqali v kombinaciji z AI prepreči več kot

**1 od 4 ponovitev** \*2

Pri bolnikih s HR+/HER2- napredovalim ali metastatskim rakom dojk

Kisqali - edini, ki v 1. liniji zdravljenja **signifikantno podaljša celokupno preživetje (mOS)**<sup>1,3-5</sup> in ohranja kvaliteto življenja.<sup>6-8</sup>

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI<sup>®</sup>

**Ime zdravila:** Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibjev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zgodnji rak dojk: Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze indicirano za adjuvantno zdravljenje bolnikov z zgodnjim rakom dojk, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, z velikim tveganjem za ponovitve (za kriterije za izbiro glejte poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila). Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi in pri moških je treba zaviralec aromataze uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina (LHRH). **Napredovali ali metastatski rak dojk:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejele hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina. **Odmerjanje in način uporabe:** **Zgodnji rak dojk:** 400 mg (dve 200-miligramski tableti) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Bolniki naj zdravilo jemljejo do zaključka 3-letnega zdravljenja ali do ponovitve bolezni oz. pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zaviralec aromataze je treba jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa. **Napredovali ali metastatski rak dojk:** 600 mg (tri 200-miligramske tablete) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri uporabi v kombinaciji z zaviralcem aromataze je treba zaviralec aromataze jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa, pri uporabi v kombinaciji s fulvestrantom je treba fulvestrant odmerjati i.m. 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. **Prilagajanje odmerka:** Za priporočila glede prekinitve jemanja, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic, pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk in okvaro jeter, ter pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojk in blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A), prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočen začetni odmerek 200 mg. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) je priporočen začetni odmerek 400 mg. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arsaide, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen:** Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. **Nevtropenija in hepatobilarna toksičnost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklihus vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklihus na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF < 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan 1. ciklusa, nato kot je klinično indicirano. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s K, Ca, P in Mg) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. **Hude kožne reakcije:** Poročali so o pojavu toksične epidermalne nekrolize (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kožni izpuščaj, pogosto z mehurji, ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. **Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis:** Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, in lahko vključujejo hipoksijo, kašelj in dispnejo. **Zvišanje kreatinina:** Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno izvesti dodatno oceno ledvične funkcije za izključitev okvare ledvic. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 21 dni po prekinitvi zdravljenja. Bolnice, ki jemljejo Kisqali, ne smejo dojeti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo 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. **Medsobojno 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. Če mora bolnik sočasno prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati s 600 mg na 400 mg oz. s 400 mg na 200 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšan na 200 mg/dan, je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Priporočeno je skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Bolniki naj se izogibajo uživanju grenik in njihovega soka. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4. **Snovi, na katerih koncentracija 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. Pri sočasnem odmerjanju z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri uporabi odmerka 600 mg je mogoče pričakovati še šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2x 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. **Neželeni učinki pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk (začetni odmerek 400 mg):** Zelo pogosti (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, glavobol, kašelj, navzea, diareja, obstipacija, bolečine v trebuhu, alopecija, utrujenost, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): anemija, trombocitopenija, limfopenija, hipokaliemija, hipokaliemija, zmanjšan apetit, omotičnost, dispneja, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, bruhanje, stomatitis, hepatotoksičnost, izpuščaj, pruritus, periferi edemi, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Občasni** (≥ 1/1000 do < 1/100): febrilna nevtropenija. **Neželeni učinki pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojk (začetni odmerek 600 mg):** Zelo pogosti (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, glavobol, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispneja, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferi edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokaliemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, motnje okusa, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Redki** (≥ 1/1000 do < 1/10000): multififormni eritem. **Neznana pogostnost:** toksična epidermalna nekroliza (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:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila: december 2025.

\*V primerjavi z AI v raziskavi NATALEE in HT v raziskavah MONALEESA-1

#Gre za podatke iz študije NATALEE (N = 5101). Primarni cilj je bilo preživetje brez invazivne bolezni (iDFS). V 3 letih se je tveganje za invazivno bolezen zmanjšalo za 25,1% za Kisqali + NSAI v primerjavi z NSAI samim (HR 0,749; 95% IZ: 0,628; 0,892; ARR=3,1%). V 5-letni premloni analizi je zdravljenje z zdravilom Kisqali + AI še naprej kazalo korist pri iDFS in DFS v primerjavi z zdravljenjem s samo AI. Kombinirano zdravljenje je zmanjšalo tveganje za ponovitve invazivne bolezni za 28,4% (razmerje ogroženosti 0,716).<sup>1</sup>

**Kratic:** AI: aromatazni inhibitor HR+/HER2-; hormonsko odvisen rak dojk in negativen na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 mOS: mediana celokupnega preživetja PFS: (progression-free survival) – preživetje brez napredovanja bolezni iDFS: (invasive disease-free survival) – preživetje brez invazivne bolezni.

**Vir:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. December 2025. 2. Crown J, et al. ESMO Open. 2025;10:5858. 3. 1lm 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. 4. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, in sod. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) +/- ribociclib. Predstavljeno na: San Antonio Breast Cancer Symposium; 8-12. december 2020, 2020, San Antonio, Texas. Poster P2-04. 5. Slamon D.J., Neven P., Chitambar S., in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:514-524. 6. Fasching PA, Esteva FJ, Pivot X, in sod. Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; 19-23. oktober 2020, München, Nemčija. 7. Harbeck N, Vazquez RV, Franke F, in sod. Ribociclib + tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient-reported outcomes. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; 19-23. oktober 2018, München, Nemčija. 8. Beck JT, in sod. Patient Reported Outcomes With Ribociclib-Based Therapy in Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: Results From the Phase 3 MONALEESA-2, -3 and-7 Trials. Predstavljeno na: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 8. december 2018, San Antonio, Texas. Abstract P6-18-14.

Samo za strokovno javnost. Datum priprave informacije: februar 2026 | FA-11597259

**Zdravilna učinkovina ribociklib in zdravilo Kisqali se za 107 držav po celem svetu IZDELUJETA V SLOVENIJI.**

 **NOVARTIS**

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

 **KISQALI**<sup>®</sup>  
ribociklib

**Proizvedeno  
v Sloveniji**