

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD IN
ZDRUŽENJE ZA SENOLOGIJO SZD

V SODELOVANJU Z

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

34. ONKOLOŠKI VIKEND

OB 25-LETNICI ZDRUŽENJA ZA SENOLOGIJO SZD

ZBORNIK

25 LET RAZVOJA ZDRAVLJENJA RAKA DOJK V
SLOVENIJI: DOSEDANJI USPEHI IN POGLED NAPREJ

IN

DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA

Bled
Rikli Balance Hotel
25. in 26. november 2022

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD IN
ZDRUŽENJE ZA SENOLOGIJO SZD

V SODELOVANJU Z

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

34. ONKOLOŠKI VIKEND

OB 25-LETNICI ZDRUŽENJA ZA SENOLOGIJO SZD

ZBORNIK

**25 LET RAZVOJA ZDRAVLJENJA RAKA DOJK V
SLOVENIJI: DOSEDANJI USPEHI IN POGLED NAPREJ**

IN

DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA

**Bled
Rikli Balance Hotel
25. in 26. november 2022**

34. ONKOLOŠKI VIKEND (Zbornik)

Organizacijski odbor:

A. Duratović Konjević, J. Žgajnar, S. Novaković, S. Borštnar, Z. Vukmirović, A. Kovač

Strokovni odbor:

J. Žgajnar, S. Borštnar, T. Marinko, S. Novaković, S. Tomšič, A. Kovač

Lektor:

Amela Duratović Konjević

Uredniki:

S. Novaković, B. Zakotnik, J. Žgajnar, A. Duratović Konjević, A. Kovač

Izdala:

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva
in
Onkološki inštitut Ljubljana

Naklada:

250 izvodov

Natisnil:

Tiskarna Pintar, Ljubljana, november 2022

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.19-006(082)

ONKOLOŠKI vikend (34 ; 2022 ; Bled)

34. onkološki vikend : ob 25-letnici Združenja za senologijo SZD : 25 let razvoja zdravljenja raka dojk v Sloveniji: dosedANJI uspehi in pogled naprej in državni program obvladovanja raka : zbornik : Bled, Rikli Balance Hotel, 25. in 26. november 2022 / [uredniki S. Novaković ... [et al.] ; [organizatorji] Kancerološko združenje SZD in Združenje za senologijo SZD v sodelovanju z Onkološki inštitut Ljubljana]. - Ljubljana : Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva : Onkološki inštitut, 2022

ISBN 978-961-7029-51-2 (Onkološki inštitut)
COBISS.SI-ID 129701123

VSEBINA

DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA – KRATKO POROČILO ZA LETO 2021 IN RAK DOJK V DPOR Sonja Tomšič, dr. med., prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.	5
RAK DOJK V ŠTEVILKAH Prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.	11
PROGRAM DORA – OD OPORTUNISTIČNEGA PRESEJANJA ŽENSK DO DRŽAVNEGA ORGANIZIRANEGA PRESEJALNEGA PROGRAMA ZA RAKA DOJK Mag. Kristijana Hertl, dr. med., doc. dr. sc., B Mateja Krajc, dr. med., Katja Jarm, dr. med., dr. Mateja Kurir-Borovčič, univ. dipl. fil. in pol.	15
RADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA RAKA DOJK Doc. dr. Maja Marolt Mušič, dr. med.	22
HISTOLOŠKA DIAGNOSTIKA RAKA DOJK Asist. dr. Barbara Gazić, dr. med.	26
CITOLOŠKA DIAGNOSTIKA RAKA DOJK Izr. prof. dr. Veronika Prevodnik Kloboves, dr. med.	32
MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA RAKA DOJK Znan. svet. dr. Srdjan Novaković	37
KLINIČNA GENETIKA IN RAK DOJK doc. dr. sc., B, Mateja Krajc, dr. med.	42
KAKOVOST OBRAVNAVE BOLNIKOV – KLINIČNI REGISTER RAKA DOJK Sonja Tomšič, dr. med., prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.	50

ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIC Z RAKOM DOJK

Ana Vrtar, dipl. m. s.

Martina Goličnik, dipl. m. s.

Januša Marenk, dipl. m.s.....55

CELOSTNA REHABILITACIJA BOLNIC Z RAKOM DOJK

Prof. dr. Nikola Bešič, dr. med.,

dr. Mateja Kurir-Borovčič, univ. dipl. fil. in pol.68

POGLED KOORDINATORJA PRI CELOSTNI REHABILITACIJI BOLNIC Z RAKOM DOJK

Zlatka Mavrič, dipl. m. s.....76

OBRAVNAVA BOLNIC Z RAKOM DOJK V AMBULANTI ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE

Asist. dr. Vesna Homar, dr. med.77

RAZVOJ OBRAVNAVE BOLNIC Z RAKOM DOJK V UKC MARIBOR

Izr. prof. dr. Darja Arko, dr. med.83

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Prof. Janez Žgajnar, dr. med.87

RADIOTERAPEVTSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

doc. dr. Tanja Marinko, dr. med.95

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

dr. Simona Borštnar, dr. med.99

25 LET SLOVENSKEGA ZDRUŽENJA ZA BOJ PROTI RAKU DOJK EUROPA DONNA

dr. Tanja Španić..... 104

DRUŠTVO ONKOLOŠKIH BOLNIKOV SLOVENIJE - PROGRAM POT K OKREVANJU ZA BOLNICE Z RAKOM DOJK

Ana Žličar 110

POSTERJI – IZVLEČKI..... 112

DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA – KRATKO POROČILO ZA LETO 2021 IN RAK DOJK V DPOR

Sonja Tomšič, Janez Žgajnar, Onkološki inštitut Ljubljana
Državni program obvladovanja raka

Povzetek

Državni program obvladovanja raka (DPOR) je državni strateški dokument, ki vključuje aktivnosti s področij primarne preventive, sekundarne preventive, diagnostike, zdravljenja, celostne rehabilitacije, onkološke paliativne oskrbe, raziskovanja, spremljanje bremena raka in kakovosti obravnave ter izobraževanja. Od svoje vzpostavitve v letu 2010 do danes je pomembno prispeval k izboljšanju stanja na področju obvladovanja raka v Sloveniji. Rast incidence se je pri ženskah zmanjšala, pri moških pa je po letu 2010 opaziti celo upadanje, preživetje bolnikov z rakom se povečuje, na področju celostne rehabilitacije in onkološke paliativne oskrbe pa se dogajajo pomembni premiki. Rak dojk, ki je eden od najpogostejših rakov, ima v Državnem programu obvladovanja raka 2022–2026 pomembno mesto. Številni cilji in ukrepi se nanašajo na to vrsto raka posredno, med neposredno vezanimi pa so najpomembnejši: vzpostavitev spremljanja kakovosti obravnave ter priprava predlogov sprememb preko podatkov, zbranih v kliničnem registru raka dojk, spremljanje ciljnih vrednosti za dogovorjene kazalnike kakovosti s strani strokovne skupine DPOR za raka dojk, posodobitev organiziranega presejanja za raka dojk v skladu s posodobljenimi priporočili Sveta EU in prilagoditev za uvedbo v slovenski prostor, širitev celostne rehabilitacije bolnic/kov z rakom dojk iz pilotnega projekta na nacionalno raven ter krepitev onkološke genetike.

Državni program obvladovanja raka

Državni program obvladovanja raka (DPOR) je **strateški državni dokument**, ki združuje prednostne aktivnosti s področja raka. V Sloveniji imamo DPOR v veljavi od leta 2010, trenutno pa je v veljavi tretji dokument, ki opredeljuje prednostne naloge v obdobju 2022–2026. DPOR ima tri strateške cilje: (1) upočasniti povečevanje incidence raka, (2) povečati preživetje in (3) izboljšati kakovosti življenja bolnikov z rakom. Program vključuje različna področja ukrepanja, opredeljeni so podrobnejše aktivnosti in cilji, ki podpirajo tri strateške cilje. Ta področja so: področje primarne preventive, sekundarne preventive, diagnostike, zdravljenja, celostne rehabilitacije, onkološke paliativne oskrbe, raziskovanja na področju raka, spremljanje bremena raka in kakovosti obravnave ter izobraževanje.

Pri pripravi vsebine programa vedno sodelujejo številni različni akterji s področja raka, in sicer zdravstvena stroka z različnih nivojev zdravstvenega varstva in različnih profilov, odločevalci z različnih resorjev (zdravstvo, delo, družina, socialne zadeve in enake možnosti, okolje), nevladne organizacije s področja raka in druge zainteresirane javnosti. Le z vključevanjem velikega števila akterjev že v pripravo dokumenta kot tudi v izvajanje dogovorjenih aktivnosti lahko zagotovi uspešno doseganje ciljev.

V letu 2021 se je iztekalo zadnje leto predhodnega strateškega dokumenta za obdobje 2017–2021, zato je potekalo intenzivno delo za pripravo novih aktivnosti in ciljev za obdobje 2022–2026, hkrati pa smo ocenili uspešnost našega dosedanjega skupnega dela in prizadevanj na področju obvladovanja raka.

Dosežki na področju obvladovanja raka do leta 2021

Če ocenjujemo dosežke z vidika treh zastavljenih strateških ciljev DPOR, smo z dosedanjim delom lahko zadovoljni, zagotovo pa nam ostajajo številni izzivi za v prihodnje.

Na področju upočasnitve povečevanja incidence raka smo veliko doprinesli z uvedbo presejalnih programov za raka (ZORA, Svit), kjer iščemo in zdravimo že predrakave spremembe, izvedene so bile tudi številne aktivnosti na nacionalni ravni glede primarne preventive dejavnikov tveganja. Glede na podatke Registra raka Republike Slovenije (letno poročilo izdano 2021, ki vsebuje podatke za 2018) se je groba incidenčna stopnja v zadnjem desetletju večala za 2,1 % povprečno letno (1,9 % pri moških in 2,5 % pri ženskah). Več kot polovico tega povečanja gre pripisati staranju prebivalstva. Starostno standardizirana incidenčna stopnja, kjer se izključi učinek staranja populacije, pa kaže, da se število novih primerov raka povečuje počasneje, pri ženskah se v zadnjih desetih letih povečuje za 1,2 % povprečno letno, pri moških pa se je trend po letu 2010 celo obrnil in se povprečno letno zmanjšuje za 0,3 %.

Drugi strateški cilj DPOR je izboljšati preživetje bolnikov z rakom. Preživetje je merilo za prikaz uspešnosti diagnostike in zdravljenja raka. Na preživetje vplivajo starost ob diagnozi, stadij bolezni ob diagnozi, zdravljenje in seveda vrsta raka. Opažamo, da se petletno preživetje s časom izboljšuje, bolj pri moških kot pri ženskah. V zadnjih 20 letih (primerjava med obdobjema 1997–2001 in 2012–2016) se je petletno čisto preživetje povečalo za 11 odstotnih točk in je znašalo 58 %. Občutno večja je bila rast pri moških, kjer se je petletno čisto preživetje povečalo za 17 odstotnih točk (z 38 % na 55 %), kot pri ženskah, kjer se je povečalo za 6 odstotnih točk (s 54 % na 60 %). Glavni razlog, zakaj je izboljšanje 5-letnih preživetij pri moških boljše kot pri ženskah, je, da opažamo strm porast kadijskih rakov pri ženskah, ob upadanju le-teh pri moških. Ravno kadijski raki pa imajo izredno slaba 5-letna preživetja.

Na izboljšanje preživetja je vsekakor vplivalo, da smo vedno večji delež boleznih ugotovili v omejenem stadiju (v 50 % v zadnjih letih), še vedno pa je to premalo in je delno vsekakor posledica omejenih diagnostičnih možnosti na nivoju primarnega in sekundarnega zdravstvenega varstva. Glede ostalih dejavnikov, ki vplivajo na preživetje, lahko rečemo, da je dostopnost do sodobnih možnosti zdravljenja v Sloveniji dobra, zdravljenje je tudi finančno dostopno, toda ostaja vprašanje, ali sta diagnostika in zdravljenje izvedena v skladu z dokazi podprtimi priporočili in pravočasna ter enako dosegljiva vsem prebivalcem. Ker podatkov o kakovosti obravnave trenutno nimamo dostopnih na nacionalni ravni, smo si v DPOR 2017–2021 zadali, da za pet najpogostejših rakov, ki predstavljajo več kot 60 % vseh primerov raka, vzpostavimo nacionalne klinične registre, v katerih bomo zbirali razširjen nabor podatkov, ki nam bo omogočal spremljanje kakovosti obravnave (glej tudi prispevek »Kakovost obravnave bolnikov – klinični register raka dojk«).

Glede tretjega strateškega cilja, izboljšanja kakovosti življenja bolnikov, so bili narejeni pomembni koraki tako na področju celostne rehabilitacije kot paliativne oskrbe. Na področju celostne onkološke rehabilitacije je bil pripravljen akcijski načrt ter pričet pilotni projekt za celostno rehabilitacijo bolnic z rakom dojk (OREH), katerega vmesni rezultati so obetavni, končni rezultati pa bodo predstavljali osnovo za nacionalno uvajanje aktivnosti. Vzpostavljen je bil tudi Register za pozne posledice zdravljenja zbolelih v otroštvu, ki deluje v sklopu populacijskega registra raka. Na področju onkološke paliativne oskrbe je prišlo do velikih premikov v razumevanju pomena le-te med zdravstvenimi delavci in splošno javnostjo, izvedena so bila številna izobraževanja, vključno z umestitvijo obveznega modula v vse klinične zdravniške specializacije, v letu 2021 pa je država zagotovila finančna sredstva za širitev t.i. mobilnih paliativnih timov v dodatnih pet bolnišnic.

Novosti v DPOR 2022–2026

Strateški cilji DPOR ostajajo tudi v obdobju 2022–2026 enaki, aktivnosti in podrobnejši cilji pa nadgrajujejo dosedanje dosežke.

Od leta 2022 dalje je ena ključnih novosti to, da je koordinacijo in upravljanje DPOR od Ministrstva za zdravje uradno prevzel Onkološki inštitut Ljubljana, kjer se je oblikovala manjša ekipa, ki se ukvarja s koordinacijo in upravljanjem programa.

V obdobju 2022–2026 smo si na vseh področjih, vključenih v DPOR, zastavili številne izzive, ter uvedli nekaj novosti. Ena od novosti je vzpostavitev strokovnih skupin DPOR za pet najpogostejših rakov, ki bodo ključne pri spremljanju kakovosti obravnave. Nekatere od strokovnih skupin bodo na osnovi evropskih priporočil zadolžene za pripravo predlogov uvajanja novih/spremenjenih presejalnih programov, pri čemer bo proces usmerjala Državna komi-

sija za presejanja, ki je bila s strani Ministrstva za zdravje imenovana v letu 2020. Novost je tudi predlog za vzpostavitev DPOR skupine predstavnikov izvajalcev, ki se bo ukvarjala z načrtovanjem mreže izvajalcev/storitev.

V skladu z izzivi, ki jih državam članicam nalaga v letu 2021 sprejeti Evropski načrt za boj proti raku, je na področju obvladovanja raka zagotovo velik pou-darek na kakovosti življenja bolnikov, kjer nas čaka precej izzivov.

Rak dojk v DPOR

DPOR je strateški državni dokument, ki pokriva celoten spekter obvladovanja raka, prav tako pokriva vse različne vrste raka, v obdobju 2022–2026 pa je posebna pozornost namenjena najpogostejšim petim vrstam raka, med katerimi je tudi rak dojk. Ker je ena od prednostnih nalog DPOR tudi zagotavljanje enake obravnave vsem bolnikom, smo si že v obdobju 2017–2021 zastavili kot cilj vzpostavitev t. i. kliničnih registrov za najpogostejše rake, ki nam bodo omogočali spremljanje kakovosti obravnave.

Za namen vzpostavitve spremljanja kakovosti obravnave ter priprave predlogov sprememb smo v DPOR vzpostavili strokovne skupine za vsakega izmed petih najpogostejših rakov. Naloge posamezne strokovne skupine je, da daje pobude in sodeluje pri pripravi priporočil obravnave bolnikov z rakom za določeno lokalizacijo in seznanja stroko z uvedenimi novostmi. Kot smo si zadali v DPOR, se morajo priporočila za obravnavo posamezne lokalizacije raka pregledati in osvežiti v skladu s strokovnimi dognanji vsako leto. Priporočila bodo predstavljala osnovni standard za obravnavo bolnikov s posamezno lokalizacijo raka, ne glede na ustanovo obravnave. Ravno pri najpogostejših lokalizacijah raka se zdravljenje izvaja v različnih sekundarnih in terciarnih bolnišnicah, ki imajo različno znanje, izkušnje in pristope. V letu 2019 so bile po podatkih Registra raka bolnice/iki z rakom dojk v sklopu prvega zdravljenja kirurško zdravljene v 6 bolnišnicah, sistemsko zdravljenje so prejele/i v 10 bolnišnicah.

Strokovna skupina DPOR bo sodelovala pri razvoju in prilagoditvah kliničnega registra ter pri opredelitvi vsebine letnega poročila za določeno lokalizacijo. Ključni del letnega poročila bo primerjava izvajalcev glede na dogovorjene kazalnike za spremljanje kakovosti obravnave in umestitev glede na zastavljene cilje, ki jih želimo dosegati za zagotavljanje kakovostne obravnave. Na osnovi rezultatov spremljanja kazalnikov kakovosti obravnave bodo člani strokovne skupine pripravljali predloge sistemskih izboljšav, ki jih bodo predstavili odločevalcem v Nadzornem odboru DPOR. Člani strokovne skupine bodo z odločevalci sodelovali tudi pri načrtovanju in izvedbi predlaganih sprememb.

Strokovno skupino DPOR za rak dojk sestavlja 10 članov. Člani so predstavniki različnih specializacij (internistična onkologija, kirurgija, radioterapija, patologija, molekularna diagnostika, onkološka genetika) in različnih inštitu-

cij (Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetni klinični center Maribor, Splošna bolnišnica Nova Gorica), po potrebi pa se bodo skupini pridružili še dodatni zunanji člani.

Nova evropska priporočila za presejanja predvidevajo spremembe tudi pri presejanju za raka dojk. Ta naj bi predvidoma vključevala razširjeno starostno skupino žensk za vabljenje, prav tako bi lahko prišlo do spremembe glede uporabljene tehnologije presejanja. Program DORA budno spremlja dogovore in nova strokovna dognanja, po potrditvi novih priporočil pa bo pripravil predloge uvajanja sprememb v slovenski zdravstveni sistem.

Pilotni projekt celostne rehabilitacije za raka dojk (OREH) se zaključuje v letu 2022. Rezultati pilota bodo usmerili razvoj celostne rehabilitacije bolnic z rakom dojk na nacionalni ravni z vključevanjem in krepitevijo mreže na vseh ravneh izvajanja zdravstvenega varstva. Hkrati naj bi se začel vzpostavljati tudi nacionalni sistem spremljanja celostne onkološke rehabilitacije s kazalniki kakovosti. Izhajajoč iz ugotovitev projekta OREH so predvidene tudi pobude za sistemske spremembe, predvsem na področju poklicne rehabilitacije, ki pa ne bodo niti hitre niti lahke.

V DPOR 2022–2026 smo si zadali tudi več ciljev s področja onkološke genetike, kot so poenotena onkološka genetska obravnava v vsej državi, uvedba presejanja visoko ogroženih za nastanek raka in vzpostavitev in vodenje državnega registra testiranih iz družin, obremenjenih z dednim rakom. Glede na to, da je rak dojk v 5–10 % povezan z dednimi genetskimi mutacijami, bo uvajanje novosti na področju onkološke genetike vplivalo tudi na bolnice/ke z rakom dojk.

Obvladovanje raka dojk je posredno povezano še s številnimi drugimi aktivnostmi in cilji v DPOR 2022–2026 in tudi aktivnostmi na področju Evropske unije, kot na primer razvoj na področju izmenjave podatkov, vzpostavljane centrov za celostno obvladovanje raka in povezovanje med državami ipd.

Zaključek

Državni program obvladovanja raka je državni strateški dokument, ki je v obdobju od svoje vzpostavitve v letu 2010 do danes prispeval k izboljšanju stanja na področju obvladovanja raka v Sloveniji. Rak dojk, ki je eden od najpogostejših rakov, ima v Državnem programu obvladovanja raka 2022–2026 pomembno mesto. Številni cilji in ukrepi se ga zadevajo posredno ali neposredno. Izmed neposrednih so najpomembnejši vzpostavitev spremljanja kakovosti obravnave ter predlogov sprememb preko podatkov, zbranih v kliničnem registru raka dojk, in strokovne skupine DPOR za raka dojk, posodobitev organiziranega presejanja v skladu s posodobljenimi priporočili Sveta EU, širitev celostne rehabilitacije bolnic/kov z rakom dojk iz pilotnega projekta na nacionalno raven ter krepitev onkološke genetike.

Literatura in viri

1. Državni program obvladovanja raka [spletna stran]. Dostopno na: <http://www.dpor.si/>
2. Evropski načrt za boj proti raku [spletna stran]. Dostopno na: <http://www.dpor.si/>
3. Pilotna raziskava o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke 2019–2022 [spletna stran, dokument]. Dostopno na: <https://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna-in-izobrazevalna-dejavnost/programi-projekti-in-studije/programi-in-projekti-arrrs/projekt/pilotna-raziskava-o-individualizirani-celostni-rehabilitaciji-bolnic-z-rakom-dojke-2019-2022>
4. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
5. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S, Lokar K, Duratović Konjević A, Zakotnik B (ur.). Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2020.
6. Zakotnik B, Tomšič S. Državni program obvladovanja raka - dosežki in izzivi. Onkologija 2021. 25(1):60-66.

RAK DOJK V ŠTEVILKAH

Vesna Zadnik, Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka

Povzetek

Ocenjeno je, da je leta 2020 za rakom dojk na svetu zbolelo več kot dva milijona žensk, umrlo pa skoraj 700.000. Breme raka dojk v Sloveniji je v primerjavi z Evropo nekoliko pod povprečjem. V obdobju 2015–2019 je v Sloveniji povprečno letno za rakom dojk zbolelo 1.454 žensk (139,7/100.000), umrlo pa jih je 431 (41,4/100.000). Ob koncu leta 2019 je med nami živel 19.316 bolnic, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza raka dojk. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnic, zbolelih v letih 2012–2016, je bilo 87,7 %, kar je primerljivo evropskemu povprečju.

Med dokazane nevarnostne dejavnike raka dojk poleg spola in starosti uvrščamo še poprejšnjega raka dojk, nekatere benigne bolezni dojk, družinsko obremenitev, izpostavljenost nekaterim fizikalnim in kemijskim dejavnikom iz okolja ter vse dejavnike, ki večajo raven telesnih estrogenov. Zelo majhen delež rakov dojk (do 5 %) pripisujemo dednim mutacijam genov *BRCA1* in *BRCA2*.

Epidemiologija raka dojk

Rak dojk je (izvzemši nemelanomski kožni rak) drugi najpogostejši rak pri obeh spolih skupaj in daleč najpogostejši rak pri ženskah tako v razvitem kot v nerazvitem svetu. Moški rak dojk spada med redke bolezni. Incidenca je pri moških približno stokrat manjša v primerjavi z ženskami in tako s populacijskega nivoja zanemarljiva, zato se bomo v tem prispevku osredotočili le na raka dojk pri ženskah.

Ocenjeno je, da je leta 2020 za rakom dojk na svetu zbolelo več kot dva milijona žensk, kar je četrtnina vseh zbolelih za rakom. Razlike med regijami so relativno majhne, manj kot štirikratne. Najvišje so incidence v Avstraliji, Zahodni in Severni Evropi ter Severni Ameriki. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja (star evropski standard) za leto 2020 je bila v Evropi 112,1 zbolelih na 100.000 prebivalc. Slovenija je z vrednostjo 94,5/100.000 pod evropskim povprečjem, najvišja pa je bila incidenca v Belgiji (152,3/100.000). Rak dojk je prvi vzrok smrti zaradi raka pri ženskah v svetu, letno na svetu zaradi raka dojk umre 685.000 žensk. Največje starostno standardizirane umrljivostne stopnje so zabeležene v Zahodni Afriki, Melaneziji in Polineziji. Razlike v umrljivost med razvitim in nerazvitim svetom so – pred-

vsem na račun precej boljšega preživetja v razvitem svetu – manjše kot pri incidenci. Ocenjena povprečna starostno standardizirana umrljivostna stopnja (star evropski standard) za leto 2020 je bila v Evropi 22,0 umrlih na 100.000 prebivalk. Slovenija je z vrednostjo 20,3/100.000 nekaj pod evropskim povprečjem, najvišja pa je bila umrljivost na Slovaškem (26,9/100.000), najnižja pa v Španiji (15,8/100.000).

Slovenske podatke povzemamo iz publikacij Registra raka Republike Slovenije in njegovega portala Slora (<http://www.slora.si/>). V obdobju 2015–2019 je v Sloveniji povprečno letno za rakom dojk zbolelo 1.454 žensk (139,7/100.000), umrlo pa jih je 431 (41,4/100.000). V zadnjih letih incidenca raka dojk raste za približno 2,6 % letno; starostno standardizirana incidenčna stopnja pa se je zmanjševala za 1,7 % letno. Na koncu prejšnjega tisočletja, med letoma 1995 in 1999, je povprečno letno za rakom dojk zbolelo 912 Slovenk, umrlo pa jih je 368. Ob koncu leta 2019 je med nami živel 19.316 bolnic, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza raka dojk; 1.515 jih je zbolelo v zadnjem letu, 6.456 pa v zadnjih petih letih. Najmlajše bolnice zbolijo v tretjem desetletju življenja. Število bolnic se s starostjo veča, najbolj pa so ogrožene ženske v starosti 60–70 let. Pri raku dojk se krivulja logaritmiranih starostno specifičnih incidenčnih stopenj tipično razlikuje od te krivulje pri ostalih pogostih rakah ali vseh rakah skupaj: pri večini rakov opazamo log-linearni trend incidence in starosti, pri raku dojk pa se pri starosti približno 50 let rast krivulje ustavi, pri najvišjih starosti pa se lahko celo zasuka navzdol; v angleški terminologijo jo poimenujejo kot Clemensova kljuka. V Sloveniji smo nekaj več kot polovico bolnic, zbolelih med letoma 2015 in 2019, diagnosticirali z omejeno boleznijo, slaba četrtnina bolnic je imela ob ugotovitvi bolezni v razširjenem stadiju, 16 % pa v razsejanem. Stadij ni bil določen v 1 % primerov. Delež bolnic, odkritih v omejenem stadiju, se povečuje, zagotovo v največji meri prav zaradi uvedbe presejalnega programa DORA, ki je nekaterim ženskam v Sloveniji na voljo od leta 2008, vsem pa od leta 2018. Med letoma 1995 in 1999 je bilo v omejenem stadiju diagnosticiranih 40 % bolnic, 28 % v razširjenem in 18 % v razsejanem stadiju. Kar 7 % bolnic stadij v tistem času ni bil določen. Po 30 % bolnic je imelo ob diagnozi preraščajočo lezijo dojke (C50.8 po MKB-10) ali pa tumor omejen na zgornjem zunanjem kvadrantu dojke (C50.4). Ostale lokacije tumorja v dojki so bile opredeljene v manj kot 10 %. 8 % bolnic lokacije tumorja v dojki ni imelo opredeljene (C50.9). Mikroskopsko je bil tumor v skoraj treh četrtinah opredeljen kot infiltrirajoči karcinom dojke, lobularnih karcinomov je bilo 10 %.

Rak dojk spada med bolezni z dobrim preživetjem. V mednarodni raziskavi Conocord-3 so ugotovili, da se petletno preživetje bolnic v nekaterih evropskih državah (Islandija, Švedska, Finska...) že približuje 90 %. Slovenija je na tej lestvici zbolelih med letoma 2010 in 2014 s 84-% petletnim starostno standardiziranim čistim preživetjem nekaj nad evropskim povprečjem (83-%). Preživetje bolnic z rakom dojk se tako v tujini kot tudi pri nas postopoma

veča. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnic, zbolelih v letih 1997–2001, je bilo 77,5-%, tistih, zbolelih dvajset let kasneje (2012–2016), pa 87,6-%. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je petletno relativno preživetje bolnic z omejenim stadijem že več kot 95-odstotno, tistih z razsejano boleznijo pa komaj 20-odstotno. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj imajo bolnice, stare ob diagnozi več kot 75 let, za 10 odstotnih točk slabše preživetje kot mlajše. Preživetje bolnic, starih od 50 do 74 let, se približuje preživetju mlajših od 50 let; čisto preživetje zbolelih pred 50. letom in zbolelih v starosti od 50 do 74 let je v zadnjih letih skoraj enako in je nekaj več kot 90-odstotno.

Nevarnostni dejavniki raka dojk

Med dokazane nevarnostne dejavnike raka dojk poleg spola in starosti uvrščamo še poprejšnjega raka dojk, nekatere benigne bolezni dojk, družinsko obremenitev, izpostavljenost nekaterim fizikalnim in kemijskim dejavnikom iz okolja ter vse dejavnike, ki večajo raven telesnih estrogenov. Zelo majhen delež rakov dojk (do 5 %) pripisujemo dednim mutacijam genov *BRCA1* in *BRCA2*. Danes je prepoznanih še veliko srednje in nizko prebojnih genov, vendar njihova vloga pri nastanku raka dojk še ni dokončno razjasnjena. Posledice izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju in kemikalijam iz okolja (organskim klorovim spojinam, nekaterim insekticidom, polikloriranim bifenilom...) so odvisne predvsem od starosti v času izpostavljenosti: največjo ogroženost so ugotovili pri tistih, ki so bile izpostavljene v času menarhe.

Reproduktivni dejavniki tveganja raka dojk so številni, vendar imajo le redki relativno tveganje večje od dve. Med klasične reproduktivne dejavnike tveganja raka dojk, pri katerih je povišana raven endogenih estrogenov, spadajo: zgodnja menarha, pozna menopavza, nerodnost, pozen prvi porod, majhno število otrok ter kratek kumulativni čas dojenja. Z rakom dojk so bolj ogrožene ženske, ki so dobile prvo menstruacijo pred 11. letom, izgubile pa so jo starejše, po 50. letu, ter tiste, ki so prvič rodile po 30. letu. Posredno zvišujejo raven estrogenov še debelost pri pomenopavznih ženskah ter prekomerno uživanje alkohola. Telesna dejavnost in debelost v premenopavzi naj bi tveganje raka dojk zmanjševali. Zmerno večata nevarnost raka dojk tudi oralna hormonska kontracepcija in hormonsko nadomestno zdravljenje. Največje tveganje imajo uporabnice kombinirane estrogensko-progesteronske hormonske nadomestne terapije, tveganje pri oralni kontracepciji pa ni odvisno od časa jemanja in vrste preparata.

Viri in literatura

1. Adami HO, Hunter DJ, Lajou P, Mucci L. Textbook of Cancer Epidemiology. Oxford University Press, New York 2018, pp. 381-420.
2. ECIS-European Cancer Information System <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, International Agency for Research on Cancer <https://gco.iarc.fr/today>.
4. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D. Cancer Epidemiology and Prevention 4th edition. Oxford University Press, New York 2018, pp. 861-888.
5. 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; 5: 47-55.
6. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, Tomšič S, Duratović Konjević A, Zakotnik B. Trends in population-based cancer survival in Slovenia. Radiol Oncol 2021; 55: 42-9.

PROGRAM DORA – OD ZAČETKOV DO EVROPSKO PREPOZNANEGA PRESEJALNEGA PROGRAMA ZA RAKA DOJK

Kristijana Hertl¹, Mateja Krajc¹, Katja Jarm¹, Mateja Kurir Borovčič¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor presejalnih programov in klinične genetike

Povzetek

V Sloveniji od leta 2008 deluje Državni presejalni program za raka dojk DORA, začetki za izvajanje programa pa segajo v leto 2003. Leta 2007 so na Zdravstvenem svetu sprejeli predlog organiziranega in centralizirano vodenega presejalnega programa, v katerem so ženske vabljene na mamografijo v specializiranih presejalnih centrih in po potrebi opravljajo dodatno diagnostiko v dveh presejalno-diagnostičnih centrih. Program DORA se je postopno širil po državi, od začetne širitve v ljubljanski in mariborski regiji (2010–2013), do končne širitve po celi državi (2014–2018).

V programu DORA so ženske v starosti 50–69 let vsaki dve leti pisno povabljene na presejalni pregled z mamografijo, ki omogoča odkrivanje še netipnih sprememb v dojk. Ob sumljivih spremembah na mamografiji so ženske vabljene na nadaljnjo obravnavo, če je odkrit rak dojk, pa tudi na zdravljenje. Od 2018 v okviru programa deluje 22 mamografov v 16 stacionarnih in 3 mobilnih presejalnih enotah ter dva presejalno-diagnostična centra za nadaljnjo obravnavo žensk in zdravljenje v preseganju odkritih rakov.

Program DORA deluje v skladu z visokimi standardi evropskih smernic kakovosti in zagotavlja enako obravnavo za vse udeleženke v katerikoli presejalni enoti v Sloveniji. Cilj presejalnega programa je ob vsaj 70-odstotni udeležbi žensk doseči znižanje umrljivosti za rakom dojk v ciljni populaciji za 25–30 %. Program s 74-odstotno udeležbo v zadnjih desetih letih letno opravi več kot 110.000 mamografij in odkrije okrog 650 primerov raka dojk. Zaradi svoje organizacije, informacijske podpore, izobraževalnih in komunikacijskih aktivnosti ter strokovnega nadzora vseh korakov presejanja je evropski primer dobre prakse presejalnega programa.

Priprave na začetek programa DORA 2003–2007

Svet Evropske unije je junija 2003 priporočil državam članicam, naj do leta 2008 vzpostavijo presejalni program za raka dojke, ki bo za 25 % zmanjšal umrljivost za rakom dojke v Evropski uniji in zmanjšal razlike v preživetju bolnic med državami na 5 %.

Leta 2003 je Onkološki inštitut Ljubljana (OI) pripravil Projekt uvedbe organiziranega presejanja za raka dojke v Sloveniji, poimenovan DORA. Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje (MZ) je 2004 projekt potrdil in poveril OI pripravo strokovnih in organizacijskih osnov za državni program. Projekt je sprva organizacijsko presejanje načrtoval kot decentraliziran sistem s prestrukturiranjem obstoječih centrov za bolezni dojke v preventivni in diagnostični del. Vendar so se pri tem pokazale številne ovire: 1.) pomanjkanja ustreznega kadra, predvsem radiologov, ki so delali v sistemu razdrobljenih mamografskih ambulant in so bili dovolj obremenjeni že z odčitavanjem diagnostičnih mamografij; 2.) kljub objavljenemu Pravilniku za primarne centre za dojke le-ti niso bili imenovani; 3.) po finančni plati ni bilo mogoče opredeliti storitve »presejalni pregled«, ker v takratnem sistemu plačevanja storitev ni bila ločena; 4.) večinoma so se uporabljali analogni aparati, ki niso ustrezali zahtevam kakovosti. Hkrati je bilo treba paziti, da ženskam ob uvajanju ne bi odvzeli pravic, ki so jih že imele v okviru oportunističnega presejanja za raka dojke, dokler program ne steče po vsej Sloveniji.

Tak razdrobljen sistem tudi ni zmožal zagotavljati zahtevanih visokih standardov kakovosti, priporočenih s strani evropskih smernic, tako glede ustreznega kadra kot tudi ustrezne organizacije procesa dela z ustrezno odgovornostjo za kakovost programa.

Leta 2006 je bilo zaradi zapletov pri implementaciji pravilnika in pripravljanju nadaljnjih korakov organizacije presejalnega programa jasno, da ne bo mogoče graditi učinkovit in kakovosten program na obstoječem sistemu razpršenih mamografskih ambulant, zato je OI za premislek o drugačnem načinu organizacije vključil pomoč iz tujine. S pomočjo skupine tujih strokovnjakov je OI pripravil osnutek nove, centralizirane organizacijske oblike presejalnega programa. Eden izmed strokovnjakov te skupine je bil tudi vodja Evropskega presejalnega mreža, dr. Lawrence Von Karsa, ki je v Mednarodni agenciji za raziskovanje raka (IARC) vodil evropski program kakovosti presejanja in je sodeloval pri implementaciji več uspešnih presejalnih programov.

Ostali člani skupine so bili še radiologinja Margit Reichel, ekonomistka Jutta Pfeiffer, radiološka inženirka Hildegard Aust, ki so uspešno implementirali program presejanja tudi v Nemčiji. S pomočjo te skupine je bil postavljen nov koncept centraliziranega presejalnega programa, ki je bil osnovan na evropskih strokovnih smernicah in je temeljil na primerih dobre prakse iz Nemčije. Ključne značilnosti programa so bile, da je centralno organiziran, ob tem je

strokovno, organizacijsko in finančno samostojen ter omogoča nadzor nad izvajanjem in kakovostjo programa. Omenjeni tuji strokovnjaki so z nasveti pomagali pri strokovni organizaciji programa, kot tudi pri pripravi stroškovno učinkovitih postopkov dela, ki naj zagotavljajo kakovost presejanja.

Bistvo nove organizacije programa je bila vzpostavitev samostojnih presejalnih centrov za izvajanje mamografije in dveh presejalno-diagnostičnih enot, ki pokrivajo vse ženske v starosti 50–69 let in opravijo presejanje in diagnostiko do končne odločitve o morebitnem zdravljenju. Pri tem je presejalno-diagnostična enota finančno popolnoma ločena od dosedanjega zdravstvenega fonda.

Leta 2007 je OI pripravil nov načrt centraliziranega sistema presejanja, ki ga je marca 2007 potrdil Zdravstveni svet. Nov predlog je uvažal hierarhično strukturo z dvema presejalno-diagnostičnima centroma (Onkološki inštitut Ljubljana in Univerzitetni klinični center Maribor) in več mobilnimi presejalnimi enotami ter izključno digitalno mamografijo. Ker register obdelave osebnih podatkov v programu DORA v takrat veljavni zakonodaji še ni obstajal, je dala pozitivno mnenje informacijska pooblaščenka.

Od leta 2008 so bila v splošnem dogovoru zagotovljena sredstva za upravljanje in za izvajanje programa (zdravstvene storitve). OI je bil imenovan kot nosilec ter upravitelj organiziranega in centralno vodenega presejalnega programa, ki je ob vodenju programa skrbel tudi za obveščanje javnosti ter za vabljenje žensk v program v okviru Registra in klicnega centra programa DORA.

Začetek programa DORA in širitev v ljubljansko regijo 2008–2009

Marca 2008 so bila poslana prva vabila na presejalno mamografijo ženskam iz Mestne občine Ljubljana. Prva ženska je presejalno mamografijo opravila 21. 4. 2008 na OI.

Nekaj dni pred prvim slikanjem je OI gostil neodvisno komisijo tujih strokovnjakov, ki so ugotavljali pripravljenost centra na prvo slikanje in so ga z nekaj pripombami tudi odobrili. Omejen obseg presejanja v prvih mesecih uvedbe so predlagali svetovalci, da bi dovolj zgodaj zasledili in odpravili težave, ki bi se lahko pojavile pri izvajanju. V 2008 je bila za program DORA na voljo le ena digitalna mamografska naprava na OI, zato so bile vabljene le ženske iz Ljubljane.

Od aprila 2008 do konca leta 2009 se je presejalnega slikanja udeležilo 4.926 žensk, kar je predstavljalo 86,9 % vseh povabljenih. Na dodatno obravnavo je bilo napotenih 323 žensk (6,5 % glede na vse slikane). Med slikanimi ženskami so pri 47 ženskah odkrili raka dojke (0,9 % glede na vse slikane).

Širjenje programa DORA v ljubljanski in mariborski regiji (2010–2014)

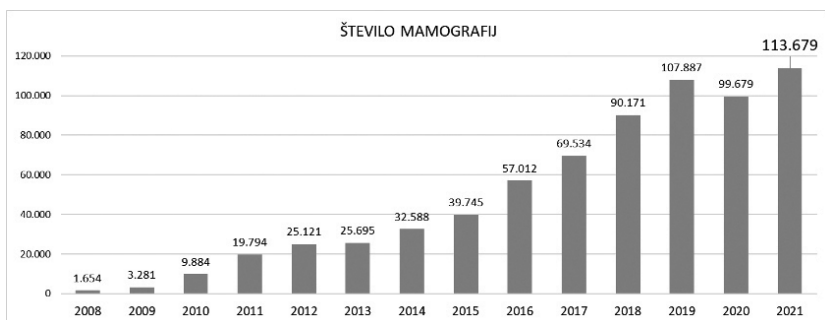
Od leta 2010 v programu DORA vsi izvajalci zdravstvenih storitev, tj. presejalni centri in presejalno-diagnostični centri, enotno uporabljajo računalniški informacijski sistem programa DORA oz. aplikacijo DORA, ki je bila izdelana posebej za potrebe programa. Celotna klinična pot v programu, od vabljenja in izvedbe mamografij do diagnoze raka dojke in operacije, je digitalizirana.

Program DORA je bil od leta 2008 do 2014 omejen le na dve območni enoti Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) od skupno desetih, Ljubljano in Maribor. Mamografsko presejanje je potekalo na Ol Ljubljana, v UKC Maribor (od junija 2013), v Zdravstvenem domu (ZD) Ljubljana ter v ZD Maribor (oba od januarja 2014), v Splošni bolnišnici (SB) Trbovlje in dveh mobilnih enotah (ME). Od maja 2010 je potekalo slikanje v ME1 v Ljubljani poleg Ol, junija 2010 pa se je z ME2 v Trbovljah pričelo slikanje žensk iz treh občin Zasavja. ME2 je krožila med različnimi kraji; iz Zasavja se je leta 2011 premaknila v Kamnik in nato v Domžale. Leta 2012 je prvič delovala v Litiji in na Vrhniki. Vsaki dve leti se ME2 vrača v omenjene kraje, razen v Trbovlje, kjer od junija 2013 presejanje poteka v SB Trbovlje.

Vključevanje vseh ustreznih žensk iz cele Slovenije v letih 2015–2018

Leta 2015 so deležniki programa DORA – Ministrstvo za zdravje, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije in Onkološki inštitut Ljubljana kot nosilec – pripravili nov strateški načrt širitve do leta 2020. Revizijo prvotnega koncepta širjenja programa so narekemale predvsem zaostrene finančne razmere v državi. Ključni novosti novega načrta širitve sta bili uporaba obstoječih digitalnih mamografov v zdravstvenih ustanovah po Sloveniji in širitev znanja za delo v programu DORA na sodelujoče izvajalce. Po novem načrtu širitve se je program DORA najprej širil v SB Ptuj (2015), Bolnišnico za ginekologijo in porodništvo Kranj, SB Izola, SB Nova Gorica in ZD Novo mesto (2016) ter v letu 2017 še v SB Murska Sobota, Slovenj Gradec in Celje. S tem je postal program DORA dostopen vsem slovenskim ženskam med 50. in 69. letom.

V letu 2018 je bil z začetkom delovanja programa DORA v ZD Celje, mobilni enoti Ol na Jesenicah in začetkom slikanja na mamografu v SB Brežice dosežen tudi cilj, da so vse ustrezne ženske iz cele Slovenije aktivno vabljene v program DORA. V letu 2018 je začel delovati tudi presejalno-diagnostični center programa DORA v UKC Maribor.



Slika 1: Število slikanih žensk v programu DORA po letih od 2008 do 2021.

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

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

Od leta 2019 je v programu DORA letno na 18 lokacijah slikanih okvirno 110.000 žensk. V programu na državni ravni sodeluje več kot 160 sodelavcev, od tega je več kot 100 radioloških inženirjev. Program v skladu s Pravilnikom o izvajanju državnih presejalnih programih za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka iz leta 2018 deluje po Programskih smernicah DORA, ki natančno opredeljujejo upravljalvske in izvajalske (zdravstvene) storitve v presejalnem programu.

Zaključek

Program DORA je zasnovan kot ženskam prijazen program, ki po 14 letih delovanja kaže dobre rezultate. Od začetka izvajanja programa DORA leta 2008 do konca leta 2021 je bilo v presejalnem programu odkritih več kot 4.300 primerov raka dojk. Skupna udeležba v programu DORA od začetka presejanja do konca leta 2021 znaša 75 %.

Največji poudarek v programu je namenjen zagotavljanju kakovosti pri delu osebja in tehnične opreme. V programu je zahtevana visoka občutljivost in specifičnost, torej odkrivanje čim večjega števila malih rakov dojk ob istočasno čim manjšem nepotrebnem vznemirjanju žensk, ki nimajo raka. Za uspešno presejanje sta ključni visoka kakovost dela in hiter potek procesov, od dvojnega odčitavanja mamografij do pošiljanja obvestil, kar omogoča, da ženska dobi izvid o normalni mamografiji v nekaj dneh. Če je potrebna dodatna diagnostika, je ta izvedena v najkrajšem času. Čakalna doba ni dovoljena. Visoko kakovost opredeljujejo jasne zahteve, ki jih je treba izpolnjevati za doseganje natančno opredeljenih priporočil v Evropskih smernicah kakovosti.

Program DORA je zgledno urejen presejalni program za zgodnje odkrivanje raka dojk, ki ga kot takega prepoznavajo tudi vodilne evropske ustanove na področju raka, kot je European Commission Direction Joint Research Centre, ki v letu 2022 na primeru programa DORA testira sistem akreditacije presejalnih programov v Evropi. Nadaljnji razvoj programa opredeljuje tudi strategija do leta 2025, v kateri je predvideno, da bo ob spremenjenih evropskih priporočilih tudi program DORA pilotiral morebitno širitev starostne skupine žensk, ki bodo vključene v presejanje.

Viri in literatura

1. Council of the European Union. European Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). OJ L 327, pp.34–38. Dostop 10.9.2022, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TEXT/?uri=celex%3A32003H0878>.
2. European Parliament, Committee on Women's Rights and Equal Opportunities, JOENS, 2002. European Parliament Resolution on Breast Cancer in the European Union (2002/2279(INI)).
3. Jarm K, Hertl K, Krajc M, Šval C, Kutnar V, Kurir Borovčič M, et al. Deset let Državnega presejalnega programa za raka dojk Dora = Ten years of the National breast cancer screening programme Dora. *Onkologija* 2020; 24(2), 12–22.
4. Kadivec M, Hertl K, Krajc M, Jarm K, Zdešar U. Državni program DORA. V: Takač I, Geršak K, urednika. *Ginekologija in perinatologija*. Maribor: Medicinska fakulteta, 2016; 145–55.
5. Krajc M. Državni presejalni program za raka dojk – Dora: specialistična naloga. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
6. Letno poročilo DORA 2022. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2019.
7. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E. *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*. 4th ed. Luxembourg: European Commission, 2006.
8. Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programih za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka. Ljubljana: Uradni list RS, št. 57/18 in 68/19, 2019.
9. Programske smernice programa DORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2019.
10. Strategija programa DORA 2021–2025. Strokovni svet programa DORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2021.
11. Strateški načrt programa DORA 2015–2020. Strokovni svet programa DORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2015.

RADIOLOGIJA: DOSEDANJI USPEHI V DIAGNOSTIKI RAKA DOJK IN POGLED NAPREJ

Maja Marolt Mušič, Onkološki inštitut, Oddelek za radiologijo

Povzetek

Pomemben mejnik v diagnostiki patoloških sprememb v dojkah je bil prehod z analogne na digitalno tehnologijo. Boljša resolucija, večja povečava in več detajlov na digitalni sliki so izboljšali diagnostiko rakastih in predrakavih sprememb v dojkah. Pomembna izboljšava je bila uvedba tomosinteze, to je slikanje dojke po plasteh. Naslednji pomemben mejnik je bila dodatna funkcionalna informacija o prekrvavitvi sprememb v dojkah, ki jo dobimo po aplikaciji intravenskega kontrastnega sredstva (KS). Najbolj razširjena preiskava je magnetna resonanca (MR) dojk, ki velja tudi za najbolj občutljivo metodo za odkrivanje raka dojk (RD). Poda tudi časovno komponento vplavljanja in izplavljanja KS. Podoben način delovanja ima tudi kontrastna mamografija.

V zadnjih letih se je pri določenih skupinah raka dojk uveljavil drugačen vrstni red zdravljenja – t. i. neoadjuvantna kemoterapija. Pred začetkom zdravljenja je treba pridobiti podatke o obsežnosti tumorja, prizadetosti bezgavk in bioloških značilnostih tumorja. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo leta 2019 ustanovili konzilij, kjer člani multidisciplinarnega tima enkrat tedensko pregledamo bolnice, za katere bi bil tak način zdravljenja primeren. Bolnicam že v istem dnevu opravimo kar največ potrebnih preiskav, da skrajšamo čas do začetka zdravljenja.

Radiologi smo pomemben del multidisciplinarnega tima in sledimo vsem novostim v diagnostiki dojke in jih uspešno uvajamo v klinično prakso.

Pregled dela s področja diagnostike patoloških sprememb v dojkah na oddelku za radiologijo

Pomemben mejnik v diagnostiki patoloških sprememb v dojkah je bila selitev Oddelka za radiologijo Onkološkega inštituta Ljubljana (OI) iz stare stavbe A v novo stavbo H v septembru 2007.

Preselili smo se v popolnoma novo opremljen, takrat najbolj sodoben, digitalno opremljen oddelek v regiji. Za diagnostiko patoloških sprememb v dojkah smo uporabljali nov, digitalen mamografski aparat in aparat na fosforne plošče, ki pa ni upravičil naših pričakovanj. Prehod z zastarelih analognih mamografij na novo digitalno tehniko nam je odprl povsem nove dimenzije pri odkrivanju patoloških sprememb.

Za diagnostiko sprememb v dojkah smo imeli na voljo tudi dva sodobna ultrazvočna (UZ) aparata. Že od l. 2006 smo uporabljali ležečo mizo za vakuumske punkcije dojk (donacija Slovenskega združenja za boj proti raku dojk Europa Donna), ki je bila namenjena predvsem biopsiji mamografsko vidnih mikrokalcinacij in je bila takrat edina tovrstna naprava v Sloveniji. V prvem letu smo opravili 110 punkcij, medtem ko se je v naslednjih nekaj letih ta številka gibala med 450 in 650. V zadnjih letih število preiskav upada, verjetno na račun slikanja in nadaljnje obravnave žensk v presejalnem programu DORA.

V tem obdobju so bile narejene tudi prve magnetnoresonančne (MR) preiskave dojk.

Leta 2008 se je pričelo izobraževanje zaposlenih za presejalni program DORA. Do konca leta 2009 so bili usposobljeni za delo v programu štirje zdravniki in sedem radioloških inženirjev, ki so bili zaposleni na oddelku. Januarja 2010 sta se dva zdravnika delno zaposlila v programu DORA. V tem obdobju so se pretežno izvajale tankoigelnne punkcije dojk. Zaradi večje diagnostične zanesljivosti smo postopno prehajali na debeloigelnne biopsije (DIB).

Z dodatnim izobraževanjem in dostopnostjo novih tehnologij se je močno dvignila tudi raven znanja in dela na področju odkrivanja patoloških sprememb v dojkah. Leta 2008 smo pričeli izvajati punkcijo dojk pod nadzorom MR. V tem letu smo uspešno opravili 6 takih posegov.

Dvakrat tedensko smo uvedli ambulantno za obravnave dojk, kjer smo opravljali UZ-preiskave, ki so jih indicirali radiologi. S takim pristopom smo skrajšali čakalno dobo za bolnice, ki so potrebovale dodatno UZ-diagnostiko po opravljeni mamografiji.

V letu 2010 smo uvedli ambulantno za obdelavo že potrjenih rakov dojk (RD). V ambulanti je izkušen radiolog v enkratnem obisku opravil celotno zamejitev bolezni. Bolnica je isti dan opravila tudi predoperativni pregled v anesteziološki ambulanti. Tako smo zmanjšali število obiskov bolnic na OI pred operacijo.

V začetku leta 2015 smo na novem mamografskem aparatu začeli opravljati večplastno slikanje dojk – tomosintezo, ki smo jo tudi uspešno umestili v diagnostične protokole. Preiskava je postala tudi sestavni del ambulante za obravnavo dojk.

Ob uvedbi predoperativne (neoadjuvantne) kemoterapije (NAK) pri bolnicah z RD smo pričeli s tudi z MR ocenjevati učinek tega zdravljenja.

V zadnjih letih so se indikacije za NAK razširile. Za izbiro ustreznega načina zdravljenja potrebujemo tudi biološke značilnosti tumorja. Zato moramo bolnicam s potrjenim RD pred uvedbo zdravljenja opraviti tudi debeloigelnno biopsijo (DIB) primarnega tumorja. Posledično je število teh preiskav močno naraslo.

Decembra 2017 smo uvedli novo preiskavo – mamografijo s kontrastom (KM). Preiskavo smo najprej izvajali na mamografskem aparatu, ki je bil v prostorih

programa DORA, leta 2019 pa smo tudi naš mamografski aparat nadgradili, tako da smo preiskavo lahko izvajali bolj pogosto. Prednost KM je hitra izvedba same preiskave in posledično lažja dostopnost.

Kontrastna mamografija in MR preiskava dojk morfološki (slikovni) informaciji dodata še funkcionalno informacijo, ki temelji na spremenjeni prekrvavitvi tumorskega tkiva. Pri preiskavi z MR dobimo še dinamično informacijo o hitrosti vplavljanja in izplavljanja KS. Tako lahko odkrijemo tudi rake, ki mamografsko ali UZ niso vidni.

Leta 2019 je na OI pričel delovati nov konzilij, v katerem sodelujejo internist onkolog, kirurg, radiolog, radioterapevt in diplomirana medicinska sestra. Na konziliju enkrat tedensko pregledamo dokumentacijo bolnic z novo odkritim RD, ki so potencialne kandidatke za NAK. V istem dnevu opravimo večino preiskav, ki so potrebne za zamejitev bolezni in odločitev o najbolj primernem načinu zdravljenja. Preiskavo z MR bolnice opravijo v naslednjem tednu. Vsi potrebni izvidi so na voljo najkasneje v dveh tednih. S takim načinom dela skrajšamo potek diagnostike in bolnicam omogočimo hiter pričetek ustreznega zdravljenja.

Radiologi v tesnem sodelovanju s kirurgi izvajamo predoperativno lokalizacijo netipnih lezij v dojkah, pretežno po metodi ROLL (radioguided occult lesion localization).

Izobraževalna dejavnost

Na Oddelku za radiologijo stalno izobražujemo specializante radiologije, družinske medicine, nuklearne medicine in ginekologije. Na oddelku potekajo vaje iz mamografije za študente Zdravstvene fakultete, smer radiologija.

Na izobraževanju na našem oddelku je bilo tudi veliko radiologov in radioloških inženirjev iz različnih bolnišnic iz Slovenije, ki se pri nas učijo mamografije, interventnih posegov na dojkah in UZ-vodenih punkcij.

Organizirali smo tudi več izobraževanj o diagnostiki patoloških sprememb v dojkah. Med letoma 1998 in 2008 smo organizirali pet mamografskih šol z mednarodno udeležbo, na katerih smo gostili priznane tuje strokovnjake.

Prav tako smo izvedli več mamografskih šol za specializante radiologije, zadnjo v letu 2021.

Ena radiologinja je pridobila naziv magistra znanosti, druga pa doktor znanosti s področja dojke.

Naši radiologi so z aktivnimi prispevki sodelovali na slovenskih radioloških kongresih, kot tudi na Evropskem radiološkem kongresu leta 2020 in 2021.

Zaključek in pogled v prihodnost

Na oddelku za radiologijo Ol smo vseskozi uvajali nove diagnostične metode in bili v koraku s sodobnimi diagnostičnimi trendi. Prilagajali smo se novim načinom dela in skušali delo urediti na najbolj optimalen način, da so bile vse potrebne diagnostične preiskave opravljene v najkrajšem možnem času.

V bližnji prihodnosti glede morfoloških slikovnih metod verjetno ni pričakovati večjega napredka, zato bo treba več pozornosti nameniti funkcionalnim diagnostičnim metodam, zlasti kontrastni mamografiji in MR-preiskavi. Pogostejšo uporabo teh preiskav priporoča tudi EUSOBI (European Society of Breast Imaging). Le ti omogočata hitrejšo prepoznavo patoloških sprememb v dojkah. Čakajo nas tudi izzivi glede označitve patoloških bezgavk pred uvedbo NAK.

V prihodnosti lahko pričakujemo tudi uporabo umetne inteligence, katere razvoj gre v več smereh: prepoznavo normalnih rezultatov opravljenih preiskav, prepoznavo malignih karakteristik, ocena gostote žleznega tkiva dojke.

Literatura

1. Xiang W, Rao H, Zhou L. A meta-analysis of contrast-enhanced spectral mammography versus MRI in the diagnosis of breast cancer. *Thorac Cancer*. 2020.
2. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology*. 2019;292(3):520-36.
3. Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. *Radiology*. 2021;299(1):36-48.
4. Lång K, Dustler M, Dahlblom V, Åkesson A, Andersson I, Zackrisson S. Identifying normal mammograms in a large screening population using artificial intelligence. *Eur Radiol*. 2021;31(3):1687-92.
5. Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT, Camps-Herrero J, Clauser P, Fallenberg EM, et al. Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol*. 2022;32(6):4036-45.

HISTOLOŠKA DIAGNOSTIKA RAKA DOJK

Barbara Gazić, Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za patologijo

Povzetek

Diagnozo raka dojk postavi patolog na osnovi mikroskopskega pregleda vzorca tkiva. Patolog na podlagi histološkega pregleda tkiva določa oz. meri tudi klasične prognozične dejavnike in prediktivne dejavnike in jih poda v standardiziranem histološkem izvidu. Na podlagi histološkega izvida načrtujemo zdravljenje bolnic oz. bolnikov z rakom dojk. Patolog določi histološki tip tumorja, stopnjo malignosti tumorja, velikost tumorja, prizadetost pazdušnih bezgavk, prisotnost invazije v limfne in/ali krvne žile, estrogenske in progesteronske receptorje, status HER2 in proliferacijski indeks MIB1. Za bolnice z majhnim tveganjem za ponovitev bolezni, na zahtevo onkologa, pripravi vzorec tumorskega tkiva za molekularno preiskavo 'Mammaprint' ali 'Oncotype DX' in ga pošlje v tujino, kjer preiskave opravljajo. Bolnicam oz. bolnikom s trojno negativnim tumorjem in razširjeno boleznijo določi delež PD-L1 pozitivnih tumorskih in/ali imunskih celicah, v primeru klinične indikacije pa pripravi tudi vzorec tumorskega tkiva za določitev prisotnosti mutacij v genu *PIK3CA* z molekularnimi preiskavami. Poleg prognozičnih in prediktivnih dejavnikov, ki odločilno vplivajo na sistemsko zdravljenje, patolog izmeri oddaljenosti tumorja od kirurških robov in v izvidu poroča o prisotnosti zasevkov v odstranjenih pazdušnih bezgavkah, da lahko načrtujemo dodatno kirurško zdravljenje, če je potrebno. Če je bila bolnica zdravljena z neoadjuvantno kemoterapijo, patolog oceni, ali je v vzorcu dojke ali bezgavk ostanek invazivnega tumorja oz. kakšna je stopnja regresije tumorja po zdravljenju.

Predoperativna diagnostika

Vzorec tkiva za histološko preiskavo lahko odvezamo z debeloigelno biopsijo ali ekscizijsko biopsijo. Z debeloigelno biopsijo odvezamo kratek stebriček tkiva, običajno pod rentgenskim nadzorom radiologa. Debeloigelna biopsija je najpogostejši način odvzema tkivnega vzorca za primarno histološko opredelitev tumorja ali radiološko vidnih patoloških sprememb v dojki. Na podlagi tkivnega vzorca debeloigelne biopsije patolog opredeli spremembe oz. določi tip tumorja. Spremembe na osnovi »B klasifikacije« (angl. »*Biopsy classification*«) uvrsti v ustrezno »B« kategorijo. »B« klasifikacija vključuje kategorije od 1 do 5, pri čemer normalno tkivo ali nediagnostično biopsijo označujemo z B1, lezije v dojki pa delimo na benigne (B2), na lezije nejasnega malignega potenciala (B3), lezije, ki so sumljive za karcinom (B4) in na maligne lezije (B5). Predoperativna

diagnostika s pomočjo debele igle omogoča načrtovanje obsega terapevtskega kirurškega posega ali pa načrtovanje sistemskega zdravljenja raka dojk še pred kirurškim posegom (neoadjuvantno sistemsko zdravljenje) in s tem posredno tudi na vrsto in izid operacije po neoadjuvantnem zdravljenju.

Histološki tip

Zadnja klasifikacija tumorjev dojke Svetovne zdravstvene organizacije (angl. WHO) deli invazivne rake v invazivni karcinom brez drugih specifičnih lastnosti, ki ga v praksi še vedno imenujemo invazivni duktalni karcinom (80 % vseh karcinomov dojke), in dvajset specialnih tipov, med katerimi je najpogostejši invazivni lobularni karcinom (10-15 % vseh karcinomov dojke). Invazivni duktalni karcinom in invazivni lobularni karcinom se po svoji morfologiji v večini primerov precej razlikujeta. Lobularni karcinom raste običajno izrazito disociativno in multifokalno, od duktalnega karcinoma pa se razlikuje tudi po svojih imunohistokemičnih in molekularnih lastnostih. Drugi specialni tipi, kot so mucinozni karcinom, tubularni karcinom, karcinom z medularnimi značilnostmi in metaplastični karcinom, imajo značilno histološko sliko in prognozo, različno pa je tudi njihovo zdravljenje.

Histološki gradus

S histološkim gradusom opredelimo stopnjo malignosti (diferenciranosti) tumorja. Tumorji nizkega gradusa so bolje diferencirani in v splošnem manj agresivni od tumorjev visokega gradusa, ki so slabo diferencirani in imajo agresivnejši potek. Gradus določamo vsem invazivnim karcinomom dojke, tudi na vzorcih debeloigelnih biopsij, kadar je v vzorcu dovolj tumorskega tkiva. Gradus je pomemben napovedni dejavnik, ki močno korelira s preživetjem bolnic z rakom dojke in napoveduje tudi odgovor na sistemsko zdravljenje, zato je ključnega pomena pri načrtovanju zdravljenja.

Poznamo več različnih sistemov gradiranja raka dojke. Na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta Ljubljana (OI) patologi uporabljamo Elston-Ellisovo modifikacijo določanja stopnje diferenciacije po Bloom-Richardson-Elstonu (t. i. 'Nottingham Histologic Score System'), pri katerem patolog upošteva delež žleznih formacij, jedrne značilnosti oz. jedrni 'pleomorfizem' in število mitoz. Vsako izmed naštetih lastnosti patolog oceni s točkami 1–3, točke sešteje in na podlagi vsote točk uvrsti tumor v eno izmed treh kategorij: Gradus 1 (3–5 točk), Gradus 2 (6–7 točk) ali Gradus 3 (8–9 točk).

Velikost tumorja

Velikost tumorja določimo na podlagi makroskopskega in mikroskopskega pregleda kirurškega vzorca ekscizije ali resekcije dojke. Kot velikost tumorja upoštevamo velikost invazivnega karcinoma. Pri multiplih invazivnih tumorjih upoštevamo velikost največjega tumorja. Večkrat moramo za določitev pravilne velikosti tumorja korelirati rezultate makroskopske, mikroskopske in slikovne preiskave.

Prizadetost pazdušnih bezgavk

Prizadetost pazdušnih bezgavk je najpomembnejši samostojni prognostični dejavnik za večino karcinomov dojke. Prisotnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah močno korelira z velikostjo tumorja. Preživetje se niža z vsako prizadeto pazdušno bezgavko. Prizadetost pazdušnih bezgavk je hkrati znak večje verjetnosti za razsoj bolezni. Za pravilno določitev prizadetosti bezgavk moramo vzorčiti vse bezgavke na način, ki nam omogoča identifikacijo vseh zasevkov, večjih od 0,2 cm. Vse varovalne bezgavke po vzdolžni osi prerežemo na 2 mm debele rezine in vzorčimo na rezno ploskev v celoti. Iz vsake kasete z mikrotomom odrežemo 2 histološki rezini, prvo obarvamo po hematoksilin-eozinu (HE), drugo pa imunohistokemično s širokospektralnim citokeratinom, ki omogoča identifikacijo mikrozaspekov in izoliranih tumorskih celic v bezgavki. Patolog oceni tudi, ali zasevek prerašča kapsulo bezgavke in vrašča v maščevje ob bezgavki.

Invazija limfnih in krvnih žil

Invazija limfnih in/ali krvnih žil pomeni prisotnost skupkov tumorskih celic v manjših žilah parenhima dojke izven tumorja, največkrat na obodu tumorja. Povezana je z večjo verjetnostjo zasevkov v bezgavkah in je napovedni dejavnik ponovitve bolezni, zato vpliva na odločitev o zdravljenju. Bolnice z invazijo limfnih/krvnih žil in zasevkov v bezgavkah imajo slabšo napoved poteka bolezni v primerjavi z bolnicami, pri katerih so prisotni zgolj zasevki ali samo invazija limfnih/krvnih žil. Invazijo limfnih/krvnih žil potrdi patolog z mikroskopskim pregledom HE preparatov tumorja in tkiva ob tumorju. V posameznih primerih si mora pomagati tudi z imunohistokemičnimi preiskavami, s katerimi si prikaže žilne prostore, ker je razlikovanje med žilami in različnimi artefakti včasih težavno.

Molekularni označevalci

V rutinski obravnavi bolnic z invazivnim rakom dojke imajo trije molekularni označevalci, estrogenski receptorji (ER), progesteronski receptorji (PR) in humani receptor epidermalnega rastnega faktorja 2 (Human EGF Receptor 2 oz. HER2), ključno vlogo in jih določamo na vseh invazivnih karcinomih. Vsi trije so prognostični in prediktivni dejavniki. Določanje statusa ER, PR in HER2 je ključnega pomena za uspešno zdravljenje bolnic z rakom dojke in naloga oddelka za patologijo je, da zagotavlja pravilne rezultate dodatnih preiskav za določanje molekularnih označevalcev. Številni dejavniki vplivajo na določanje ER, PR in HER2. Pomemben pred-analitični faktor je fiksacija. Tumorje moramo fiksirati takoj po odvzemu in zagotoviti ustrezen čas fiksacije, ki ne sme biti prekratek ali predolg. Analitična faza zahteva uporabo standardiziranih postopkov in izurjeno osebje v laboratoriju, post-analitična faza pa izkušene patologe in standardiziran izvid.

Hormonski receptorji

ER določamo imunohistokemično. Metoda je enostavna, senzitivna in specifična. Patolog s pomočjo mikroskopskega pregleda oceni delež pozitivnih jeder tumorskih celic. Približno 80 % invazivnih karcinomov dojke izraža ER, delež pa variira od 1 % do 100 %. Status ER je močan prediktivni dejavnik odgovora na hormonsko zdravljenje in ga določamo na vseh invazivnih karcinomih. Tudi PR določamo imunohistokemično. PR izraža 60–70 % vseh invazivnih karcinomov dojke, delež pozitivnih jeder pa, prav tako kot pri ER, variira od 1 % do 100 %. Obstaja neposredna korelacija med deležem tumorskih celic, ki izražajo hormonske receptorje, in odgovorom na hormonsko zdravljenje.

V 16-letnem obdobju (2006–2021) smo na OI identificirali 15.029 zaporednih invazivnih karcinomov dojke (IKD) z rezultati določanja HR. ER pozitivnih IKD je bilo 87,1 %, PR pozitivnih pa 74,8 %. Oba HR (ER+/PR+) je izražalo 74,2 % IKD, le ER (ER+/PR-) 12,9 %, PR v odsotnosti ER (ER-/PR+) pa 0,6 %. HR ni izražalo (ER-/PR-) 12,4 % IKD. Deleži posameznih kategorij so se v tem obdobju spreminjali minimalno. V analiziranem obdobju je le 83 tumorjev izražalo PR v odsotnosti ER, kar predstavlja 0,6 % vseh IKD. Delež PR pozitivnih celic pri ER negativnih tumorjih je bil praviloma zelo nizek (1–9 %).

Gen HER2

Gen *HER2* je pomnožen (amplificiran) v približno 15 % invazivnih karcinomov dojke. Posledica amplifikacije gena je višja ekspresija proteina HER2, posledica tega pa več receptorjev za rastni faktor in zato hitrejša rast in delitev tumorskih celic (proliferacija). Status HER2 določamo na tumorskih celicah imunohistokemično in/ali s fluorescentno in situ hibridizacijo (FISH). Za določanje statusa HER2 obstajajo natančne smernice, ki jih moramo strogo upoštevati, da bi zagotovili pravi rezultat preiskave in nato uspeh zdravljenja. Povezava med statusom HER2 in izidom bolezni je precej kompleksna. HER2-pozitivni tumorji dobro odgovorijo na zdravljenje s tarčnimi zdravili, ki se vežejo na protein HER2 na površini tumorske celice (npr. trastuzumab). Glavni namen določanja statusa HER2 je iskanje bolnic z invazivnim karcinomom dojke, ki so primerne za zdravljenje s tarčnimi zdravili. HER2-pozitivni tumorji imajo močno pozitivno sklenjeno membransko imunohistokemično reakcijo (IHK 3+) v več kot 30 % celic in/ali HER2 amplifikacijo, ki jo dokažemo s preiskavo fluorescenčne in situ hibridizacije (FISH). Pozitivni so tudi tumorji, ki imajo srednje močno pozitivno sklenjeno membransko imunohistokemično reakcijo (IHK 2+) in amplifikacijo gena *HER2*. HER2- negativni tumorji so imunohistokemično negativni ali imajo šibko membransko imunohistokemično reakcijo (IHK 0 ali 1+) in imajo praviloma normalno število genov *HER2*. V 16-letnem obdobju (2006–2021) smo na OI identificirali 15.184 zaporednih invazivnih karcinomov dojke (IKD) z rezultati določanja HER2. IHK negativnih 0 je bilo 38,4 %, negativnih 1+ 31,3 %, pozitivnih 2+ 19,7 % in pozitivnih 3+ 10,6 %, odstopanja na letni ravni so bila minimalna. Gen *HER2* je bil pomnožen pri 11,6% IKD,

nepomnožen pri 86,8 %, rezultat je bil dvomljiv pri 1,6 %, pri čemer so bila odstopanja na letni ravni minimalna. Status HER2 je bil pozitiven pri 12,8 % IKD in se je počasi znižal s 14 % do 16 % na 10 % do 13 % na letni ravni, z minimalnimi odstopanji med posameznimi leti.

MIB-1

Proliferacijski marker MIB-1 (tudi Ki-67) je jedrni protein, ki je prisoten v vseh fazah celičnega cikla, od G1 do M, v mirujočih celicah (G0) pa ni izražen. Dokažemo ga imunohistokemično. Ocenjujemo delež pozitivnih tumorskih celic. Nekatere študije so nedvomno dokazale, da je MIB-1 neodvisen napovedni dejavnik slabšega preživetja bolnic z rakom dojke in negativnimi pazdušnimi bezgavkami. Ker je metoda semikvantitativna in subjektivna, saj ni jasnih protokolov za vrednotenje rezultatov, MIB-1 ni splošno sprejet napovedni dejavnik in po priporočilih ameriških patologov ni obvezni del histološkega izvida. Kljub subjektivnosti metode pa ga številni kliniki uporabljajo pri odločitvi o zdravljenju določenih invazivnih karcinomov dojke in ga zato v mnogih evropskih državah, tudi v Sloveniji, določamo rutinsko in rezultat zapišemo v histološki izvid. Ravno ekspresija proliferacijskih markerjev je ključna pri rezultatu Mammaprint in Oncotype, molekularnih preiskavah, ki jih v Sloveniji ne opravljamo, na zahtevo onkologa pa patolog pripravi vzorec tumorskega tkiva, ki ga pošljemo na preiskavo v tujino. Stroške obeh omenjenih preiskav v celoti krije zavarovalnica.

PD-L1

Bolnicam s trojno negativnim IDK oz. razširjeno boleznijo in izčrpanim sistemskim zdravljenjem patolog oceni tudi izražanje PDL-1. Določamo ga imunohistokemično, glede na to, s katerim zdravilom bodo bolnico zdravili, pa uporabljamo različne klone protiteles in ocenjujemo delež pozitivnih imunskih ali tumorskih celic oz. delež pozitivnih imunskih in tumorskih celic glede na število tumorskih celic (t. i. 'CPS score'). Onkolog se odloči za zdravljenje z imunoterapijo, če na podlagi rezultata PD-L1 lahko pričakuje dober odgovor na zdravljenje. Tudi ocenjevanje izražanja PD-L1 je izrazito subjektivno, zlasti ocenjevanje deleža pozitivnih imunskih celic, kjer so razlike med ocenami posameznega patologa in med ocenami različnih patologov lahko zelo velike.

Ocena histoloških sprememb po predoperativni kemoterapiji

V zadnjem letu uporabljamo tudi standardiziran histološki izvid za kirurške vzorce po predoperativni kemoterapiji, oceno regresivnih sprememb oziroma ostanka invazivnega karcinoma pa poročamo s številko (kontinuirano variabla) kot breme rezidualne bolezni -'RCB score'. Izračunamo ga s pomočjo 'RCB' kalkulatorja na spletni strani, na podlagi podatkov o velikosti in celularnosti rezidualnega invazivnega karcinoma v dojki in/ali bezgavkah. Za pravi izračun bremena rezidualne bolezni mora patolog natančno izmeriti in

nato vzorčiti področje regresivnih sprememb v celoti, pravilno izmeriti premer področja rezidualnega invazivnega karcinoma in oceniti njegovo 'celularnost'. Izmeriti mora tudi premer največjega rezidualnega zasevka v bezgavki in upoštevati število pozitivnih bezgavk.

Zaključek

Na Oddelku za patologijo OI že več kot 25 let uporabljamo standardiziran histološki izvid za IKD, ki vsebuje podatke o vseh klasičnih napovednih dejavnikih in bioloških označevalcih, ki so potrebni za sodobno, personalizirano zdravljenje raka dojke. Izvid redno posodabljam, v skladu z mednarodnimi in nacionalnimi smernicami zdravljenja. V zadnjih petnajstih letih smo opravili več kot 15.000 patoloških preiskav IKD in prav toliko preiskav za določitev HR, HER2 in MIB-1. Rezultati so kljub menjavam platform za imunohistokemična barvanja, uporabi različnih protiteles in različnim patologom, ki so ocenjevali rezultate preiskav, konstantni, z minimalnimi odstopanji med posameznimi leti. V zadnjem letu uporabljamo tudi standardiziran histološki izvid za kirurške vzorce po predoperativni kemoterapiji, oceno regresivnih sprememb oziroma ostanka invazivnega karcinoma pa poročamo s številko (kontinuirano variabla) kot 'RCB score', ki ga izračunamo na spletni strani, na podlagi podatkov o velikosti in celularnosti rezidualnega tumorja v dojki in/ali bezgavkah. Načrtujemo uvedbo strukturiranega histološkega izvida, ki bo poleg popolne standardizacije omogočal tudi sprotno analizo vseh prognostičnih dejavnikov in rezultatov imunohistokemičnih in FISH preiskav ter s tem zagotavljal zanesljiv nadzor kakovosti dela patologov in laboratorija.

Literatura

1. Amin MB, Edge SB, Green FL, Byrd DR et al. AJCC cancer staging manual. 8th edition. Springer Nature: New York. 2017.
2. Gazić B. Patohistološka diagnostika raka dojke. In: Borštnar S, Duratović Konjević A, Grašič Kuhar C. Šola raka dojke, zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje za senologijo, SZD. 2016: 37–45.
3. Helwick C. Residual Cancer Burden Is Prognostic of Outcomes Across Breast Cancer Subtypes. <https://ascopost.com/2020>.
4. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D et al. Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group C Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. Mod Pathol 2015;1185–1201.
5. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. 5th Edition IARC: Lyon. 2018.

ASPIRACIJSKA BIOPSIJA S TANKO IGLO V DIAGNOSTIKI RAKA DOJK

Veronika Kloboves Prevodnik, Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za citopatologijo

Povzetek

Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) je ekonomična, hitra in zanesljiva diagnostična metoda za diagnostiko tipnih sprememb v dojki. Njena diagnostična zanesljivost je skoraj 100-%, kadar uporabljamo trojni pristop, ki temelji na rezultatih kliničnega pregleda, slikovne diagnostike in mikroskopske analize vzorca ABTI. ABTI uporabljamo tudi za določitev razširjenosti karcinoma, spremljanje uspešnosti zdravljenja, potrditev ponovitve karcinoma in določitev prediktivnih dejavnikov.

Uvod

Zasluge za razvoj sodobnih igelnih aspiracijskih tehnik imata dr. Hayes Martin in dr. James Ewing iz Združenih držav Amerike (ZDA), ki sta že leta 1920 opravila prve aspiracije z iglo in ustvarila obsežno zbirko vzorcev aspiracijskih biopsij. Zaradi nasprotovanja stanovskih kolegov je tehnika utonila v pozabo vse do leta 1950, ko jo je dr. Joseph Zajiček s sodelavci v Univerzitetni bolnišnici Karolinska na Švedskem izpopolnil in razširil po vsem svetu. Iz Švedske je metoda prišla tudi v Slovenijo. Prvi zapis o uspešno opravljeni aspiracijski biopsiji s tanko iglo (ABTI) na Onkološkem inštitutu Ljubljana sega v leto 1959, ko je bila narejena tudi prva ABTI karcinoma dojke. Kliniki so ABTI dobro sprejeli, zato se je število odvzetih vzorcev z leti ves čas večalo. ABTI se je uveljavila kot ekonomična, hitra in zanesljiva diagnostična metoda, med drugim tudi za diagnosticiranje patoloških sprememb v dojki. Razvoj tehnik sodobne slikovne diagnostike je omogočil izvajanje ABTI pod ultrazvočnim ali rentgenskim nadzorom, s čimer se je povečala zanesljivost metode, saj je radiolog vzorec za citopatološko preiskavo lahko odvil nadzorovano iz središča tumorja. Leta 1987 so radiologi tudi v Sloveniji pričeli izvajati ABTI pod ultrazvočnim nadzorom. Metoda se je hitro uveljavila za globoko ležeče, netipne spremembe v prsnem košu in v trebuhu, kasneje pa tudi za netipne spremembe v dojki. Da bi zmanjšali število nediagnostičnih vzorcev, so se sredi osemdesetih let prejšnjega stoletja tudi v Sloveniji uveljavili hitri pregledi vzorcev ABTI ob bolniku (angl. Rapid On Site Evaluation, ROSE), ki ga opravi citopatolog takoj po odvzemu vzorca.

Aspiracijska biopsija s tanko iglo in debeloigelna biopsija v diagnostiki raka dojk

V zahodnem svetu se je po letu 1996 vloga ABTI v diagnostiki patoloških sprememb v dojki pričela spreminjati. Nacionalni inštitut za raka (angl. National Cancer Institute) iz ZDA je po konferenci v Bethesda v Marylandu objavil priporočila za diagnostiko tipnih in netipnih sprememb v dojki. Za diagnostiko tipnih sprememb so priporočili uporabo ABTI, za diagnostiko netipnih pa vodene biopsije, ABTI ali debeloigelno biopsijo (DIB). Zelo hitro se je izkazalo, da v presejalnih programih za zgodnje odkrivanje raka dojk z DIB lahko bolj zanesljivo opredelimo mamografsko odkrite patološke spremembe kot z ABTI. Mikrokalcinacij, proliferativnih in skleroznih sprememb v dojki z ABTI ni možno zanesljivo diagnosticirati, prav tako ni možno ločiti med in situ in invazivnim karcinomom. Zato v skladu z Evropskimi smernicami za presejanje in diagnostiko raka dojk za diagnostiko netipnih sprememb v dojki uporabljamo DIB.

Čeprav je ABTI še vedno priporočena in zanesljiva diagnostična metoda za opredelitev tipnih sprememb v dojki, pa jo je v številnih razvitih zahodnih državah povsem izpodrinila in nadomestila DIB. To se je zgodilo kljub dejstvu, da sta ABTI in DIB za diagnostiko tipnih sprememb enako zanesljivi in da je DIB precej dražja in invazivna diagnostična metoda, ki zahteva več časa in je za bolnika precej bolj obremenjujoča kot ABTI. Prav zaradi zanesljivosti, hitrosti in ekonomičnosti pa se v manj razvitih in revnejših državah ABTI še vedno uporablja. Tudi v Sloveniji smo imeli pomisleke, ali je ABTI primerna metoda za diagnostiko tipnih sprememb v dojki. Zaradi dobro razvite citologije, zanesljivih rezultatov in nenazadnje ekonomičnosti je prevladalo stališče, da je ABTI v okviru trojnega pristopa varna in zanesljiva metoda za diagnostiko tipnih sprememb v dojki.

Občutljivost in specifičnost citopatološke preiskave za odkrivanje raka dojk iz tipnih sprememb se gibljeta od 77 do 97 % in od 92 do 99 %. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) imamo s citopatološko preiskavo raka dojk dolgoletne izkušnje. Z vsakodnevnimi konzultacijami, diskusijo sumljivih in pozitivnih primerov na večglavem diskusijskem mikroskopu in korelacijo rezultatov s histološko preiskavo zagotavljamo visoko zanesljivost citopatološke diagnostike raka dojk (pozitivna napovedna vrednost je več kot 99-%). Diagnozo v večini primerov postavimo s pregledom vzorcev s svetlobnim mikroskopom. Pri zapletenih primerih in za določitev napovednih dejavnikov, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja, uporabljamo tudi dodatne metode, predvsem imunocitokemične reakcije za določitev statusa hormonskih receptorjev in fluorescentno in situ hibridizacijo (FISH) za določitev pomnožitve onkogenega *HER2*.

Standardizacija na področju citopatološke diagnostike raka dojk

Leta 2016 se je na mednarodnem kongresu citologije v Yokohami na Japonskem zbrala skupina citopatologov, radiologov, kirurgov in onkologov, strokovnjakov na področju diagnostike in zdravljenja patoloških sprememb v dojki. Namen srečanja je bil standardizirati poročanje o rezultatih citopatološke preiskave dojke, izboljšati usposabljanje za citopatološko diagnostiko patoloških sprememb v dojki, razjasniti komunikacijo med citopatologi in kliniki, specializiranimi za bolezni dojk, ter povezati sistem za poročanje o rezultatih citološke preiskave z obravnavo bolnikov in zagotoviti optimalen način zdravljenja. Rezultat srečanja so bila priporočila za enotno poročanje o rezultatih ABTI dojke, ki so nastala pod okriljem Mednarodne akademije za citologijo (angl. The International Academy of Cytology (IAC) System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy (FNAB) Cytology). V skladu s priporočili morajo biti citopatološke diagnoze patoloških sprememb v dojki opisne in razdeljene v kategorije od C1 do C5. Kategorija C1 pomeni neuporabno – material ni diagnostičen, kategorija C2 benigno, kategorija C3 benigno z atipijo epitela, kategorija C4 sumljivo za malignom in kategorija C5 maligno. Za vsako diagnostično kategorijo so iz podatkov v literaturi določili tudi tveganje za malignost (Tabela 1). Slovenske smernice za diagnostiko in zdravljenje raka dojk so z novimi mednarodnimi priporočili že usklajene.

Diagnostične kategorije	Tveganje za malignost (angl. Risk of malignancy, ROM), %*
Neuporabno – material ni diagnostičen (C1)	2,6–4,8
Benigno (C2)	1,4–2,3
Benigno z atipijo epitela (C3)	13,0–15,7
Sumljivo za malignom (C4)	84,6–97,1
Maligno (5)	99,9–100

Tabela 1. Tveganje za malignost za diagnostične kategorije C1–C5.

*... povzeto po "The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast-Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology" (Acta Cytopathologica 2019;63:257-73).

Indikacije za citopatološko preiskavo pri bolnikih z rakom dojk

Citopatološko preiskavo ne uporabljamo le v primarni diagnostiki tipnih sprememb v dojki, ampak tudi za oceno razširjenosti raka dojk, napoved uspešnosti zdravljenja in potrditev ponovitve maligne bolezni. Zasevke karcinomov

v pazdušne bezgavke lahko diagnosticiramo s prostoročno ali UZ-vodeno ABTI pred operacijo ali s pregledom odtisa prve drenažne bezgavke med operacijo. V primeru pozitivnega izvida bo kirurg med operacijo raka dojke odstranil tudi pazdušne bezgavke. Pri sumu na ponovitev raka dojke s citopatološko preiskavo potrdimo ali ovzremo klinični sum na ponovitev bolezni in določimo napovedne dejavnike, hormonske receptorje in status onkogenega *HER2*.

Zaključek

ABTI je še vedno zanesljiva, hitra in ekonomična diagnostična metoda za opredelitev tipnih sprememb v dojki, kadar jo uporabljamo v okviru trojnega pristopa. Uporabljamo jo tudi za opredelitev razširjenosti malignih neoplazem, oceno uspeha zdravljenja, potrditev ponovitve maligne neoplazme in določanje prediktivnih dejavnikov predvsem pri metastatskem raku dojke.

Literatura

1. Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, Vidergar Kralj B, Matos E, Ratoša I, Žgajnar J, Hertl K, Hočevnar M, Krajc M, Bešič N, Borštnar S, Paulin Košir S, Marinko T, Klopčič U. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2021 (<https://www.onko-i.si/priporocila>).
2. Diamantis A, Magiorkinis E, Koutselini H. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009; 47(2): 191-7.
3. European Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis. European commission 2022 <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>
4. Field AS, Raymond WA, Rickard M, Arnold L, Brachtel EF, Chaiwun B, Chen L, Di Bonito L, Kurtycz DFI, Lee AHS, Lim E, Ljung BM, Michelow P, Osamura RY, Pinamonti M, Sauer T, Segara D, Tse G, Vielh P, Chong PY, Schmitt F. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Breast Cytopathology. *Acta Cytol* 2019; 63(4): 257-73.
5. Kloboves-Prevodnik V. Citopatološka diagnostika patoloških sprememb v dojki. V: DURATOVIĆ Konjević A. (ur.), Borštnar, S (ur.). Zbornik prispevkov. Šola raka dojke, Ljubljana, 3. oktober 2019. Ljubljana: Združenje za senologijo SZD, 2019. Str. 29-35.
6. Nassar A. Core Needle Biopsy Versus Fine Needle Aspiration Biopsy in Breast-A Historical Perspective and Opportunities in the Modern Era. *Diagn Cytopathology* 2011; 39(5):380-8.

7. Pohar Marinšek Ž. 60 years of the Department of Cytopathology at the Institute of Oncology Ljubljana. Ljubljana, 2022 https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/2022/Zgodovina_Oddelka_za_citopatologijo_Ziva_Pohar_Marinsek.PDF.
8. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. National Cancer Institute Fine-Needle Aspiration of Breast Workshop Subcommittees. Diagn Cytopathol 1997;16(4):295-311.

MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA RAKA DOJK

Srdjan Novaković, Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za molekularno diagnostiko

Povzetek

Rak je bolezen, ki nastane kot posledica delovanja številnih dejavnikov (genetskih, okoljskih, življenjskega sloga), ki povzročijo maligno spremembo celice. S stališča molekularne biologije in genetike razlikujemo dedne in sporadične oblike raka. Genetske spremembe, ki jih opredeljujemo z metodami molekularne diagnostike, nam lahko služijo za različne namene: 1. oceno tveganja, da oseba zboli za rakom, 2. natančnejšo opredelitev tumorjev, 3. oceno prognoze bolezni, 4. napoved odgovora na zdravljenje, 5. napoved presnavljanja zdravil, 6. spremljanje odgovora na zdravljenje, 7. zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni.

V tem prispevku podajam osnovni pregled uporabe molekularne diagnostike pri raku dojk. Prispevek vključuje molekularno diagnostiko dednih oblik raka in molekularno diagnostiko sporadičnih oblik raka glede na trenutno veljavne mednarodne smernice.

Molekularna diagnostika dednega raka dojk

Dedni rak dojk predstavlja 5–10 % vseh rakov dojk. Za dednim rakom dojk in/ali jajčnikov zbolevajo osebe z različnimi dednimi sindromi – dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov, Li-Fraumenijev sindrom, Cowdenov sindrom, Peutz-Jeghersov sindrom, sindrom ataksije-telangiektazije, Lynchev sindrom in Muir-Torrejev sindrom. Dedni rak dojk najpogosteje nastane kot posledica zarodnih patogenih in verjetno patogenih različic (mutacij) v genih *BRCA1* in *BRCA2*, redkeje pa kot posledica mutacij v genih *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NF1*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *NBN*, *TP53* in še nekaterih drugih. Kot pri večini dednih oblik raka tudi za dednega raka dojk velja, da osebe zbolijo v povprečju nekaj let prej (običajno pred 50. letom) kot je povprečje zbolevanja v splošni populaciji. Razlog za zgodnejši razvoj raka pri osebah z dednimi oblikami raka je v spremenjenem alelu, podedovanem od enega od staršev. Dedni rak dojk se pogosto pojavi kot rak na obeh dojkah. V družinah, obremenjenih z dednim rakom dojk in/ali jajčnikov, je pogost tudi rak dojk pri moških.

Pri dednih oblikah raka primarno iščemo zarodne mutacije v posameznih genih, ki so dokazano povezane z nastankom raka. S tem odkrivamo nosilce

mutacij, pri katerih obstaja večja verjetnost, da zbolijo za določeno vrsto raka. V zadnjih letih so zarodne mutacije uporabljane tudi kot tarče za tarčna zdravila, tako da je namen testiranja tudi načrtovanje ustreznega zdravljenja. Kot primer navajam zaviralce poli-ADP riboza polimeraze (zaviralci PARP), ki jih je leta 2018 ameriška Uprava za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration, FDA) odobrila za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojk in zarodnimi mutacijami v genih *BRCA1/2*.

Testiranje posameznikov, za katere se po domačih in mednarodnih smernicah ugotovi, da obstaja verjetnost, da zbolijo za dedno obliko raka dojk, opravljamo na zdravem oziroma netumorskem tkivu. V ta namen uporabljamo različne molekularno diagnostične metode, kot so verižna reakcija s polimerazo (PCR), kvantitativni PCR v realnem času (Q-PCR), neposredno sekvenciranje po Sangerju in sekvenciranje druge (naslednje) generacije (NGS). NGS je metoda, ki omogoča istočasno testiranje več genov v večjem številu vzorcev, kar predstavlja veliko prednost glede na druge metode sekvenciranja. Poleg prednosti, ki jih je prinesla tehnologija NGS, so se z uporabo te tehnologije odprla tudi številna vprašanja glede upravičenosti do testiranja (koga je smiselno testirati), kot tudi glede najustrežnejšega panela genov za testiranje. Pri uporabi večgenskih panelov pridobimo številne informacije o različicah v genih, za katere ne poznamo natančne povezave z dednimi oblikami raka. Poseben izziv pri interpretaciji rezultatov NGS predstavljajo različice z neznanim pomenom (VUS) v genih, ki so sicer dokazano povezani z dednimi oblikami raka. Različice z neznanim pomenom so namreč lahko problematične pri interpretaciji tako za zdravnika, ki se odloča o nadaljnjem poteku dela s testirano osebo, kot tudi za samo testirano osebo.

Molekularno genetsko testiranje tumorjev

Za sporadične oblike raka dojk velja, da so zaradi pogostnosti dokaj dobro raziskana vrsta raka. Med pogoste spremembe v genetskem materialu pri raku dojk sodijo relativne kvantitativne spremembe v kromosomskem materialu rakastih celic (aneuploidija) glede na normalne diploidne celice. Te spremembe zajemajo vse kromosome. Geni, ki so pri sporadičnem raku dojk najpogostejše mutirani, so *TP53*, *PIK3CA*, *ERBB2*, *MYC*, *CCND1*, *PTEN*, *ZNF703/FGFR1*, *RB1* in *MAP3K1*. Preureditve, katerih posledica je spremenjen protein, so pogoste v genih *CDKN2A*, *RB1*, *MAP3K1*, *MAP2K4*, *ARID1B*, *FBXW7*, *MLL74* in *TP53*. Tako pri dednih kot pri sporadičnih oblikah raka dojk so za razvoj tumorja pomembne mutacije v genih, ki kodirajo proteine, sodelujoče pri popravljanju dvojnoverižnih prelomov DNA. Poleg genov *BRCA1* in *BRCA2* sodijo v to skupino še geni *ATM*, *ATR*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD50*, *TP53* in *BRIP1*.

Molekularno genetsko testiranje tumorjev izvajamo predvsem z metodami NGS, ki vključujejo velike genske panele. Število vključenih genov v teh panelih se giblje od nekaj deset do nekaj sto genov. V tem trenutku sta najpogostejše uporabljeni platformi NGS, ki ju ponujata Illumina in Thermo Fisher. Glede na relativno ozek nabor klinično pomembnih genetskih označevalcev pri raku dojk pa večino genotipizacij opravimo s kvantitativnim PCR v realnem času. Manjše število tumorjev testiramo tudi z NGS.

Po dosedanjih podatkih se genetske spremembe v primarnih tumorjih raka dojk malo razlikujejo od sprememb v metastazah ali pri ponovnem progresu bolezni. Kljub temu je priporočljivo, da se za molekularno genetsko testiranje uporabijo biopsije, odvzete iz ponovitev ali napredovalih tumorjev. Pogoste genetske spremembe pri raku dojk vključujejo mutacije v genu, ki nosi zapis za estrogenski receptor (*ESR1*). Le-te so lahko neposredno odgovorne za neodzivnost na zdravljenje z zaviralci aromataz pri ER+ napredovalem raku dojk. Prav tako so pri ER+ raku dojk pogoste aktivacijske mutacije v genu *PIK3CA*, ki se pojavljajo pri skoraj 40 % tumorjev. Bolniki z aktivacijskimi mutacijami v genu *PIK3CA* bodo predvidoma dobro odgovorili na zdravljenje z zaviralci PI3 kinaz. Sicer naj bi bile mutacije v genu *PIK3CA* večinoma prisotne že v primarnih tumorjih, kar pomeni, da zadostuje testiranje arhivske primarne biopsije, če ni možno pridobiti biopsije ob ponovitvi ali napredovanju bolezni. Poleg mutacij v genu *ESR1* so po izsledkih novejših študij na novo pridobljene mutacije v genu *PIK3CA* lahko vzrok za neodzivnost na hormonsko zdravljenje.

Zarodne mutacije v genih *BRCA1/2* so prisotne pri približno 5 % bolnikov z rakom dojk. Pričakovati je, da bi večino teh zaronidnih mutacij odkrili tudi pri genotipizaciji tumorjev, hkrati s temi pa še nekaj dodatnih somatskih mutacij. Kljub temu se je treba zavedati, da genotipizacija vzorcev tumorjev, vklopljenih v parafin ni enakovredna genotipizaciji normalnega (netumorskega) tkiva, ko je govora o natančni opredelitvi zaronidnih mutacij. Lahko se namreč zgodi, da z genotipizacijo vzorcev tumorjev, vklopljenih v parafin, spregledamo določene mutacije tipa velikih strukturnih sprememb (velike delecije in insercije). Poleg tega so v tem trenutku za zdravljenje z zaviralci PARP pomembne izključno zaronidne mutacije. Pričakovati pa je, da bodo kmalu na voljo dokazi o enakovrednem vplivu somatskih mutacij v tumorjih raka dojk pri odločitvi o zdravljenju, kot je to primer pri raku jajčnikov. Nenazadnje ne smemo pozabiti tudi na sicer redke, a pomembne aktivacijske mutacije v genu *ERBB2* (*HER2*), ki sprožijo prekomerno aktivacijo brez pomnožitve gena. Tudi te mutacije lahko odkrijemo pri genotipizaciji tumorjev.

Poleg odkrivanja klinično pomembnih mutacij v zgoraj navedenih genih nam genotipizacija tumorjev omogoča opredelitev mutacijskega bremena v tumorju (TMB) in določanje določenih mutacijskih vzorcev v tumorju, kot je npr. okvara homologne rekombinacije ali okvara genov, ki so odgovorni za popravljanje neujemanj pri podvojevanju DNA (MMR geni).

Tekočinske biopsije

Obetaven način odvzema vzorcev za molekularno diagnostiko predstavljajo tekočinske biopsije. Pri tem odvezamo kri in iz plazme izoliramo DNA. Gre za odvzem, ki je bistveno manj agresiven, kot so odvzemi (punkcije) iz tumorjev ali kostnega mozga. Takšen pristop temelji na predpostavki, da tumorji ob razpadu celic izločajo v kri DNA, ki jo lahko uporabimo za genotipizacijo. Pomanjkljivosti tega pristopa sta predvsem majhna količina DNA, ki jo izloča tumor, v primerjavi z DNA iz zdravih celic, ter premalo občutljive metode za zaznavanje genetskih sprememb. Kljub temu je ta pristop lahko uporaben, kadar nimamo na voljo tumorskega tkiva in kadar želimo pri napredovalem raku določiti spremembe, ki so nastale med zdravljenjem in ponovnim progresom tumorja. Velikokrat se omenja možnost uporabe tekočinskih biopsij za dokazovanje mutacij v genu *ESR1* po zdravljenju z zaviralci aromataz. Sicer pa je v letošnjem letu (2022) ESMO izdal smernice za uporabo krožeče tumorske DNA (ctDNA) za genotipizacijo pri bolnikih z različnimi raki, vključno z rakom dojk. V smernicah posebej navajajo možnost uporabe tekočinskih biopsij in ctDNA za dokazovanje mutacij v genu *ESR1*. Posebej pa opozarjajo na tehnične možnosti in pomanjkljivosti metode in pazljivo interpretacijo rezultatov. Mnogi tumorji dojk sprostijo v kri zelo majhno količino ctDNA in so zato lahko rezultati pri nekaterih bolnikih lažno negativni. Negativne rezultate ctDNA analiz bi bilo nujno preveriti (potrditi) z genotipizacijo tumorskega tkiva, pridobljenega z biopsijo. Tekočinske biopsije lahko uporabimo tudi za kvantitativno spremljanje ctDNA. Ta pristop se glede na trenutne pomanjkljivosti metod za genotipizacijo ctDNA kaže kot obetaven pristop za spremljanje dinamike rakave bolezni.

Zaključek

Molekularna diagnostika raka dojk, ki jo izvajamo na Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana, temelji na mednarodnih smernicah za genotipizacijo zarodnih in somatskih mutacij. Pri tem uporabljamo najsodobnejše in preverjene metode testiranja kot so verižna reakcija s polimerazo (PCR), kvantitativni PCR v realnem času (Q-PCR), neposredno sekvenciranje po Sangerju in sekvenciranje druge (naslednje) generacije (NGS). Za dedne in sporadične oblike raka pripravljamo strukturirane izvide, ki vključujejo vse potrebne informacije za klinične genetike, patologe in lečeče onkologe.

Viri in literatura

1. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer Version 4.2022 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
2. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 1.2023 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf).
3. Gennari A, André F, Barrios C.H., et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2021; 32:1475-95.
4. Novaković S. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojk. V: Takač I (ur.), Arko D. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 49-56.
5. Pascual J, Attard G, Bidard F.-C. et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol 2022; 33:750-68.

KLINIČNA GENETIKA IN RAK DOJK

Mateja Krajc, Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko

Povzetek

V primeru dedovanja visoko penetrantnih zarodnih patogenih različic (PR) v določenih genih se lahko močno poveča ogroženost, da bo posameznik zbolel za rakom. Prepoznavanje nosilcev zarodnih okvar je zato zelo pomembno. Vključimo jih lahko namreč v učinkovite presejalne programe za visoko ogrožene.

Že leta 1999 smo se na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) tega zavedali in tako kmalu po odkritju prvih genov, ki jih povezujemo z večjo ogroženostjo za raka dojk, genov *BRCA1* in *BRCA2*, omogočili slovenskim družinam genetsko svetovanje in testiranje po najvišjih možnih standardih kakovosti. V sklopu multidisciplinarne obravnave smo tako v 23 letih dejavnosti genetski posvet in test omogočili več kot 11.000 posameznikom, največ, več kot 90 % vseh, prav s področja dednega raka dojk in jajčnikov. Dejavnost smo razširili tudi na druge dedne sindrome za raka in se umestili v sam evropski vrh kot evropski referenčni center za redke bolezni – v mrežo za dedne rake. Od 2019 vodimo državni register testiranih, obremenjenih z dednim rakom, in naše bolnike vključujemo v domače in mednarodne raziskave. Nenehno preverjamo in optimiziramo kakovost dela in s tem skrbimo za varno obravnavo bolnikov.

Dedni dejavniki, povezani z rakom dojk

Najpomembnejša nevarnostna dejavnika za razvoj raka dojk sta starost ženske in družinska anamneza. Pri določenih bolnicah z rakom dojk namreč lahko zasledimo obremenilno družinsko anamnezo, kjer bolnice navajajo več sorodnikov v več generacijah, ki so prav tako zboleli za rakom dojk. Že dolgo časa vemo, da so zdrave ženske, ki imajo sorodnico z rakom dojk, lahko bolj ogrožene, da bodo tudi same zbolele za tem rakom.

Kmalu po odkritju genov *BRCA1* in *BRCA2* leta 1994 in 1995 je bilo jasno, da je smiselno tistim družinam, kjer se rak pojavlja bolj pogosto, ponuditi genetski test. Nastanek tako imenovanega »dednega raka dojk« torej največkrat povezujemo z dedovanjem PR genov *BRCA1* in *BRCA2*. Poimenovana sta po angleški kratici za raka dojk (ang. BReast CAncer). Za dednega raka dojk pa so lahko odgovorne tudi PR v drugih genih, npr. *CHEK2*, *ATM* in *PALB2*, katerih okvare so povezane z zmerno do veliko ogroženostjo raka dojk. Nosilke PR v teh in nekaterih drugih genih so približno 2- do 3-krat bolj ogrožene, da zbolijo za rakom dojk, kot ženske, ki teh okvar/PR nimajo. Poleg že omenjenih genov so spremembe v genih, ki so značilne za različne dedne sindrome (npr.

TP53, STK11, PTEN, CDH1, NF1), prav tako povezane z občutno večjo ogroženostjo za pojav raka dojk. Nosilci okvar v teh genih pogosteje zbolevajo še za nekaterimi drugimi raki, vezanimi na omenjene dedne sindrome.

Poligensko dedovanje pri raku dojk

Zadnja leta so velike pozornosti deležne raziskave dednih dejavnikov, ki so vsak zase povezani z le rahlo povečano verjetnostjo za razvoj bolezni. Slaba petina rakov dojk naj bi bila povezana s tako imenovanim večgenskim (poligenskim) dedovanjem različnih dednih dejavnikov. Rečemo jim tudi polimorfizmi posameznih nukleotidov (SNP). Vsak tak polimorfizem je povezan z blago povečano ogroženostjo za raka dojk. Ob dedovanju kombinacije več teh blago ogrožajočih dejavnikov, pa se lahko ogroženost za raka dojk posameznice pomembno poveča. V bližnji prihodnosti bodo na voljo genetska testiranja za tovrstne genetske okvare, ki nam bodo omogočila bolj natančno oceno ogroženosti za raka dojk.

Zgodovina genetskega svetovanja in testiranja na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Že leta 1999 smo pričeli sodelovati z laboratorijem v Bruslju (Vrije Universiteit Brussel) in tako omogočili brezplačna genetska testiranja slovenskim bolnicam z rakom dojk in njihovim svojcem. Na začetku je potekalo vključevanje družin zelo počasi, bilo je le nekaj družin, ki so bile ustrezne za test in ki jih je sodelovanje v raziskavi tudi zanimalo. Samo sedem družin se je odzvalo v prvem letu, zato smo skušali dodatno prek ambulate za bolezni dojk iskati družine, ki so ustrezale kriterijem za testiranje. Zanimivo je, da smo ravno pri teh prvih družinah odkrili PR na genu BRCA2, ki se specifično pojavlja prav v slovenski populaciji, t. i. founder mutacijo.

Leta 2008 je bila na Zdravstvenem svetu potrjena dejavnost onkološkega genetskega svetovanja in testiranja in je od takrat financirana kot redna dejavnost OI. Multidisciplinarni tim je sprva opravljal genetsko obravnavo pri dednem raku dojk, jajčnikov, melanomu, kasneje pa še pri raku debelega črevesa, črevesni polipozi in ostalih bolj redkih dednih sindromih za raka.

Multidisciplinarnost

Dejavnost od začetka vključuje multidisciplinarni pristop k obravnavi bolnikov, kar zagotavlja primerno in kakovostno obravnavo bolnikov. Naše strokovno delo na tem področju smo zaokrožili z izdelavo in objavo **klinične poti genetskega svetovanja in testiranja** in s številnimi publikacijami našega strokov-

nega dela. Klinična pot in multidisciplinarna obravnava temelji na najnovejših strokovnih smernicah in doktrinah ter natančno vsebinsko in časovno opredeljuje vse aktivnosti obravnave bolnika. Multidisciplinarni tim za genetsko svetovanje in testiranje aktivno deluje **od leta 2001**. Tim poleg zdravnikov specialistov različnih medicinskih strok vključuje tudi biologe, molekularne biologe, analitike, klinične psihologe in medicinske sestre. **Leta 2015** se je timu priključila specialistka klinične genetike in od takrat so dejavnost genetskega svetovanja prevzeli specialisti te stroke. Tudi zdravstvena nega je s tega vidika napredovala. **Leta 2021** so štiri diplomirane medicinske sestre zaključile dodatno izpopolnjevanje in pridobile specialna znanja s področja genetskega svetovanja in testiranja ter pridobile naziv genomski svetovalec. **V letu 2022** smo tako uvedli novo klinično pot, ki vključuje tudi delo genetskih svetovalcev, ki prevzemajo določene genetske posvete pred testiranjem. S tem se je tim svetovalcev močno okrepil in samo tako lahko pravočasno omogočamo genetska testiranja za bolnice z rakom dojk in bolnike z drugimi raki, kjer je izvid genetskega testiranja pomemben za načrtovanje onkološkega zdravljenja.

Genetsko testiranje

Genetska testiranja smo sprva delali v tujini. **Od 1999** smo sodelovali s prof. dr. Jacquesom de Grèvom s Svobodne univerze v Bruslju, kjer so do leta 2008 brezplačno testirali slovenske vzorce. Vzporedno smo na OI začeli z uvajanjem molekularnodiagnostičnih tehnik in leta 2005 ustanovili Oddelek za molekularno diagnostiko, ki je **po letu 2008 v celoti prevzel izvajanje genetskega testiranja** za dedne oblike raka ter nadaljeval s predhodno zastavljenim razvojem molekularne diagnostike za sporadične oblike raka. Vzporedno z razvojem molekularno diagnostičnih tehnik so tako na oddelku vedno omogočili slovenskim bolnikom testiranje po najnovejših tehnikah genetskega testiranja.

Presejanje visoko ogroženih (nosilcev PR) na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Bolnike, ki so visoko ogroženi za raka dojk in druge rake, ki so povezani z dednimi sindromi, spremljamo na OI. Če OI nima ustreznih specialistov oz. organiziranih pregledov, pa se povezujemo z drugimi inštitucijami. Za presejanje visoko ogroženih za raka dojk imamo namenjeno posebno ambulanto (Center za bolezni dojk – genetika) že od **septembra 2010**. Kmalu za tem smo s specialisti ginekologije in porodništva po istem principu organizirali ambulantno za presejanje bolezni rodil za visoko ogrožene. Smo ena redkih inštitucij, ki bolnikom omogoča celovito genetsko testiranje in svetovanje, spremljanje (follow-up) oziroma presejanje visoko ogroženih in preventivne posege, in ne le opravljanje genetskega testa.

Evropski referenčni center za redke bolezni – Evropska referenčna mreža za bolnike s sindromi genetske predispozicije za razvoj tumorjev (ERN GENTURIS)

Leta 2017 sta se Ambulanta za genetsko svetovanje in Oddelek za molekularno diagnostiko kot referenčni center za redke bolezni aktivno vključila v različne delovne skupine Evropske **referenčne mreže za bolnike** s sindromi genetske predispozicije za razvoj tumorjev: **ERN GENTURIS**. Cilj ERN GENTURIS je izboljšati prepoznavanje visoko ogroženih posameznikov, zagotoviti ustrezno genetsko diagnostiko, organizirati preprečevanje raka in zagotoviti ustrezno zdravljenje evropskih bolnikov z genetsko nagnjenostjo k razvoju raka. ERN GENTURIS se osredotoča na sindrome, kot so dedni rak dojke in jajčnikov, dedni kolorektalni rak in polipozni sindromi, nevrobromatoza in redkejši sindromi, npr. s sindromom PTEN povezanim hamartomi, Li-Fraumenijev sindrom in dedni difuzni rak želodca. Strokovnjaki lahko zaprosijo ERN za odgovore na vprašanja, ki so povezana z obravnavo bolnikov z redkimi boleznimi. Evropsko sodelovanje je pomembno tako za trenutno zdravstveno oskrbo kot tudi za stalno in trajnostno izboljševanje zdravstvene oskrbe bolnikov z redkimi boleznimi. V zvezi s tem ERN-ji že zagotavljajo pomembno spodbudo za izboljšanje življenja številnih bolnikov z redkimi boleznimi.

Državni register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, in Register ERN GENTURIS ter raziskovalna dejavnost

V letu 2020 se je Ambulanta za genetsko svetovanje preimenovala v **Oddelek za onkološko klinično genetiko**, v sklopu katerega od **2019 deluje** tudi **Državni register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom**. Register predstavlja neprecenljivo bazo podatkov za raziskave na področju dednega raka. Prav tako nam omogoča nenehno merjenje kazalcev kakovosti, oceno bremena teh bolezni v populaciji in osnovo za organizacijo zdravstvenega varstva tega področja v Sloveniji.

Od leta 2022 bo na voljo tudi aktivno vključevanje v evropski register dednih rakov (REGISTER ERN GENTURIS), kjer bodo testirani bolniki s soglasjem po poučitvi privolili, da se njihove psevdoanonimizirane podatke vključi v evropsko bazo registra. Samo na tak način bomo v Evropi lahko omogočili raziskave in razvoj zdravil za bolnike z zelo redkimi dednimi sindromi za raka.

Timi za redke bolezni

Leta 2022 je OI pridobil finančna sredstva za tim ta redke bolezni. Oblikovali smo ožjo skupino strokovnjakov, ki se ukvarja z dednimi in redkimi raki. Ustanovljena sta dva tima in konzilija za obravnavo bolnikov z redkimi boleznimi na OI.

Gena *BRCA1* in *BRCA2* – zakaj sta tako pomembna gena

V družinah, kjer se deduje okvarjen gen *BRCA1*, praviloma več članic družine zbolijo za rakom dojke in/ali jajčnikov, velikokrat že pred 50. letom. Pri nosilcih patogene različice je tako verjetnost, da bo oseba zbolela za rakom dojke do 80. leta, okoli 72-% (pri ženski brez mutacije okoli 10-%), in za rakom jajčnikov okoli 44-% (pri ženski brez mutacije 1- do 2-%).

Tudi pri nosilkah okvarjenega gena *BRCA2* opazimo povečano zbolevanje za rakom dojke in jajčnikov. Ogroženost za raka dojke do 80. leta je pri nosilkah patogene različice sicer nekoliko nižja kot pri *BRCA1* in znaša okoli 69 %, prav tako je pri njih ogroženost za raka jajčnikov nekoliko nižja kot pri *BRCA1*, in sicer okoli 17 %. Patogene različice gena *BRCA2* pa so obenem povezane s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojke in raka prostate pri moških. Zdi se tudi, da je mutacija gena *BRCA2* lahko povezana s povečano ogroženostjo za nastanek nekaterih drugih vrst raka, na primer z rakom trebušne slinavke.

Na genetski test so po posvetu poslani le tisti posamezniki, ki ustrezajo merilom za testiranje. Pri odločitvah sledimo trenutno veljavnim mednarodnim smernicam in priporočilom. Merila so dostopna na spletni strani Onkološkega inštituta Ljubljana in jih nenehno posodabljam.

Najbolj pomembna merila za napotitev na genetski posvet ob diagnozi raka dojke so:

- bolnica potrebuje genetski test zaradi načrtovanja zdravljenja,
- bolnica poroča o znani patogeni različici v družini (okvarjen gen, ki ga povezujemo z večjo ogroženostjo za raka dojke),
- diagnoza raka dojke pred 50. letom,
- diagnoza trojno negativnega raka dojke,
- bolnica je zbolela z dvema rakoma dojke,
- bolnica ima postavljeno tudi diagnozo raka jajčnikov,
- bolnik je moški z rakom dojke,
- bolnik ima pozitivno družinsko anamnezo.

Možni preventivni ukrepi pri nosilcih genetskih okvar – pomen testiranja

Kadar pri posameznici odkrijemo PR na genu, ki je povezan z večjo ogroženostjo za nastanek raka dojk in/ ali jajčnikov oz. drugih rakov, ji to informacijo preda zdravnik specialist klinične genetike. Na posvetu se pogovorimo o možnih preventivnih ukrepih in pomenu izvida za sorodnike. V okviru delovanja ambulant za spremljanje močno ogroženih na OI priporočamo in omogočamo naslednje ukrepe (prilagojeno glede na okvarjen gen):

- mesečno samopregledovanje dojk;
- polletni klinični pregled dojk, prvi pregled običajno že pri 25. letih;
- letna mamografija oz. tomosinteza in letno MRI-slikanje dojk (pregled dojk z magnetno resonanco) (starost prvega pregleda določi multidisciplinarni tim (MDT));
- možnost preventivne odstranitve tkiva dojk z rekonstrukcijo ali brez;
- polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom;
- spremljanje tumorskega označevalca CA 125;
- možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju;
- drugi preventivni ukrepi glede na najdeno genetsko okvaro (dogovor na multidisciplinarnem genetskem konziliju);
- obravnava pri kliničnem psihologu.

**Pomembno je, da lahko ženske, ki se na podlagi genetskega izvida zave-
dajo večje ogroženosti za raka dojk, lažje in z večjo gotovostjo soodlo-
čajo pri programu kontrol in rednih pregledov, bolne pa poleg preventive
lažje soodločajo pri načrtovanju zdravljenja. Izvid genetskega testiranja
je namreč čedalje bolj pomemben pri odločitvi glede obsežnosti opera-
tivnega posega, pri odločitvi o morebitni opustitvi zdravljenja z obseva-
njem pa tudi pri izbiri tarčnih zdravil.**

Zaupnost genetskih podatkov

V Sloveniji nas nihče ne sme diskriminirati na podlagi genetske dediščine, kar nam zagotavlja naša zakonodaja. Prav tako nima nihče pravice do naših genetskih izvidov. Ne glede na to pa se pojavlja skrb, da bi na podlagi genetskih izvidov lahko prišlo do diskriminacije, posredovanja podatkov tretjim osebam in tudi do stigmatizacije. Poleg skrbi glede zavarovanja je stigmatizacija rezultatov genetskih testov glavna skrb, zlasti v nekaterih kulturah. Na primer občutki krivde prenašalca oziroma nosilca okvare lahko pestijo starše, ki bi lahko

prenesli na svoje otroke škodljivo PR. Upoštevati bi bilo treba pravico »ne vedeti« za svoj genetski izvid in ob tem »ne škoditi« posamezniku. Vzporedno pa se pojavlja etično in pravno vprašanje, kako je s pridobljeno informacijo in posredovanjem le-te krvnim sorodnikom, ki bi lahko imeli od tega zdravstveno korist. Zaupnost podatkov je ena od pomembnih postavk, o kateri se s testiranimi pogovorimo še pred odločitvijo za genetsko testiranje.

Pogled v prihodnost

Trudili se bomo dosledno slediti z dokazi podprtim priporočilom in kliničnim potem. Želimo si ohraniti stalnost (nenehno delovanje MDT, finančno razpoložljivost) in dostopnost (MDT in genetska obravnava je dostopna vsem napotenim bolnikom). Še naprej bomo omogočali enakovredno obravnavo (sledenjem smernicam in kliničnim potem za vse bolnike) in ustrezno hitrost obravnave. Stalno bomo usposabljali člane MDT (velja za vse profile), imeli redni zunanji nadzor (ERN) ter ohranili sodelovanje z drugimi inštitucijami (domačimi in tujimi). Skrbeli bomo za ustrezno varovanje osebnih podatkov (glede na to, da gre za najbolj občutljive med občutljivimi medicinskimi podatki). Redno bomo posodabljali smernice in klinične poti glede na zadnja mednarodna priporočila. Želimo si, da bi bilo strokovno delo na tem področju v Sloveniji poenoteno in da bi bila dostopna enaka kakovost obravnave za vse državljane, ne glede na to, kje v državi bo obravnava potekala.

V prihodnosti bo najbrž populacijsko onkološko genetsko presejanje predstavljalo novo strategijo zdravstvenega varstva tega področja. Vključevala bi vso populacijo, ne glede na družinsko anamnezo, kar bi lahko izboljšalo odkrivanje nosilcev zarodnih okvar in hkrati omogočilo stratifikacijo prebivalstva glede na ogroženost za raka.

Ne glede na vse znane koristi genetskega testiranja pa se trenutno povsod soočamo z dejstvom, da več kot polovica vseh, ki so po trenutnih kriterijih ustrezni za test, ni napotena na genetsko obravnavo.

V naslednjih letih se kaže trend porasta števila napotitev in posledično števila genetskih obravnav, kar bo verjetno vodilo do potreb po še več kadra. Trenutno dejavnost genetskega svetovanja vodijo štiri specialiste klinične genetike, dva specializanta klinične genetike, štiri genomske svetovalke, ena diplomirana medicinska sestra, tri srednje medicinske sestre, administratorica in koordinatorica registra dednih rakov, do konca leta 2022 pa se bodo timu pridružili še koordinator za bolnike z redkimi boleznimi in koordinator za evropske referenčne mreže in druga mrežja za bolnike z redkimi boleznimi. Vsi skupaj se bomo še naprej trudili ohranjati kakovost dela in zagotavljati ustrezno zdravstveno oskrbo tega področja.

Viri

1. Dedni rak dojk in/ali jajčnikov, informativno gradivo za bolnike, 2017, druga dopolnjena izdaja, dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Publikacije/Knjizica_dedni_rak_dojk_in_ali_jajcnikov-1.pdf
2. Hoogerbrugge N, Jongmans M. Finding all BRCA pathogenic mutation carriers: best practice models. Eur J Hum Genet. 2016;24:S19-26. doi: 10.1038/ejhg.2016.95.
3. Klinična pot obravnave bolnika v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje, dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_obravnave_pacienta_v_Ambulanti_za_onkolosko_genetsko_svetovanje_in_testiranje_2020.pdf
4. Melas M, Subbiah S, Saadat S, Rajurkar S, McDonnell KJ. The Community Oncology and Academic Medical Center Alliance in the Age of Precision Medicine: Cancer Genetics and Genomics Considerations. J Clin Med. 2020;9(7):2125. doi: 10.3390/jcm9072125.
5. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. Nat Genet. 2018;50(9):1212-1218. doi: 10.1038/s41588-018-0202-0.

KAKOVOST OBRAVNAVE BOLNIKOV – KLINIČNI REGISTER RAKA DOJK

Sonja Tomšič, Vesna Zadnik, Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka

Povzetek

Za najpogostejših pet rakov smo si v Državnem programu obvladovanja raka (DPOR) zadali vzpostavitev t. i. kliničnih registrov, ki nam bodo z zbiranjem dodatnih podatkov omogočali spremljanje kakovosti obravnave bolnikov z rakom. Eden izmed petih najpogostejših rakov je tudi rak dojk, pri katerem smo začeli z vzpostavljanjem kliničnega registra v letu 2021, v letu 2022 pa v posebno aplikacijo, ki je povezana z osnovnim Registrom raka, vnašamo prve podatke o bolnikih z rakom dojk.

V Kliničnem registru raka dojk bodo posebej usposobljeni koderji Registra raka iz osnovne medicinske dokumentacije zbirali podatke za vse maligne in in situ primere raka dojk pri vseh prebivalcih Slovenije. Dodaten nabor podatkov obsega podrobnejše podatke o diagnostiki, zdravljenju (kirurških posegih, sistemskem zdravljenju, obsevanju) ter več podatkov o bolniku ter bolezni.

Spremljanje kakovosti obravnave bo potekalo preko letnega spremljanja kazalnikov kakovosti in ciljnih vrednosti, ki jih bo v skladu z zadnjimi priporočili za diagnostiko in zdravljenje raka dojk opredelila Strokovna skupina DPOR za raka dojk. Na osnovi podatkov bo strokovna skupina predlagala ukrepe za izboljšanje.

Z vzpostavitvijo kliničnega registra raka dojk pridobivamo bogato zbirko podatkov, ki bo omogočala spremljanje kakovosti obravnave in druge podrobnejše analize primerov raka dojk na nacionalni ravni, s čimer želimo prispevati k izboljšanju izidov bolnikov z rakom dojk v Sloveniji.

Register raka

Register raka Republike Slovenije je služba Onkološkega inštituta Ljubljana, ki je z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva zadolžena za zbiranje podatkov o vseh bolnikih z rakom v Sloveniji. Podatki se zbirajo že od leta 1950, s tem je slovenski register raka eden najstarejših populacijskih registrov raka na svetu. Namen zbiranja podatkov v Registru raka je obdelovanje podatkov o incidenci in preživetju bolnikov z rakom, spremljanje, načrtovanje in vrednotenje onkološkega varstva ter kot podlaga za epidemiološke in klinične raziskave.

Nabor podatkov, ki jih v populacijskem Registru raka zbiramo za vse bolnike z rakom, nam omogoča spremljanje osnovnega bremena raka preko kazalnikov, kot so incidenca (število novih primerov), prevalenca (število živih oseb, ki so kadarkoli v življenju imele postavljeno diagnozo rak) in preživetje. Žal pa nam ne omogoča spremljanja kakovosti obravnave, saj je s tega vidika nabor podatkov v osnovnem populacijskem registru premajhen.

Vzpostavljanje kliničnih registrov za spremljanje kakovosti obravnave

Državni program obvladovanja raka (DPOR), strateški državni dokument, ki opredeljuje aktivnosti in ključne cilje s področja obvladovanja raka v državi, ima kot eno od vodil tudi enakost pri zagotavljanju čim bolj kakovostne obravnave bolnikov z rakom. Zato smo si v DPOR 2017–2021 zadali, da bomo v Sloveniji vzpostavili natančnejše spremljanje podatkov v t. i. kliničnih registrih za pet najpogostejših rakov, to so: rak dojk, prostate, debelega črevesa in danke, pljučni rak in maligni melanom, ki nam bodo omogočali tudi vrednotenje kakovosti obravnave.

Klinični registri so podzbirke znotraj Registra raka Republike Slovenije, ki za posamezno lokacijo zbirajo večji nabor podatkov, predvsem v povezavi z diagnostiko in zdravljenjem bolnikov. S spremljanjem obširnejšega nabora podatkov o obravnavi bolnikov z rakom lahko na podlagi usmerjenih analiz ocenjujemo kakovost obravnave in ugotavljamo odstopanja.

Proces vzpostavljanja kliničnega registra raka dojk

Klinični register raka dojk (KrMam) smo na Onkološkem inštitutu začeli vzpostavljati v letu 2021, ko je skupina strokovnjakov, ki se ukvarja z obravnavo bolnikov z rakom dojk (kirurgi, internisti, radioterapevti, patologi, genetiki idr.) in strokovnjakov s področja javnega zdravja opredelila dodatne podatke za zbiranje, ki nam bodo omogočili spremljanje kakovosti obravnave.

Pri oblikovanju predloga za zbiranje podatkov smo izhajali iz trenutno veljavnih priporočil diagnostike in obravnave raka dojk in predlogov kazalnikov kakovosti, ki jih želimo spremljati. Za kazalnike kakovosti smo se naslanjali na že obstoječe kazalnike kakovosti, ki so jih pripravila različna mednarodna združenja (npr. Evropsko združenje specialistov za raka dojk – angl. European Society of Breast Cancer Specialist = EUSOMA), mednarodne skupine (npr. Iniciativa Evropske komisije za raka dojk – angl. European Commission Initiative on Breast Cancer = EICBC) ali druge države, ki so že vzpostavile klinični register raka dojk (npr. Norveška, Škotska, Nizozemska, Nova Zelandija), ki smo jih prilagodili glede na naše izkušnje in glede na razmere v slovenskem zdravstvenem sistemu.

Uporabili smo tudi že pripravljene mednarodne predloge strukturiranih izvidov, kot na primer Mednarodno sodelovanje za izboljšanje poročanja o raku (angl. International Collaboration on Cancer Reporting = ICCR), kjer so pripravili standardizirane patološke izvide za nekatere rake, med drugim tudi za raka dojk.

Za klinični register raka dojk je bila izdelana posebna aplikacija, ki omogoča vnos vseh dodatno opredeljenih podatkov in ki se povezuje z osnovnim registrom raka.

Nabor podatkov in proces zbiranja

Podatki v kliničnem registru raka dojk so razdeljeni v več sklopov:

- osebni podatki o bolniku (starost, spol, bivališče, vitalni status),
- podatki o lastnostih posameznika, obravnavi in bolezni (osebna in družinska anamneza, dejavniki tveganja, pojav simptomatike, diagnostična obravnava, napotitve, konziliarna obravnava, genetska obravnava, celostna rehabilitacija, vključitev v študije, značilnost bolezni, ponovitve idr.),
- podatki o kirurških in patohistoloških posegih (citopatološka diagnostika, molekularna diagnostika, posegi na dojki, posegi v pazduhi, zapleti pri zdravljenju, spremljanje),
- podatki o sistemskem zdravljenju (prejeti preparati, doze, stranski učinki, spremljanje) in
- podatki o obsevanju (vrsta obsevanja, lokacija, doza, neželeni učinki, spremljanje).

V kliničnem registru raka dojk se zbirajo podatki o primerih malignega raka dojk (C50 po Mednarodni klasifikaciji bolezni 10 – MKB10) in *in situ* raka dojk (D05), tako pri ženskah kot pri moških prebivalcih Slovenije. Podatki se zbirajo za incidenčno leto, ko se je rak pojavil.

Podatke smo testno že pričeli vnašati v aplikacijo v letu 2022, vnos vseh podatkov pa bo opravljen za incidenčno leto 2023. Podatke v klinični register vnašajo dodatno usposobljeni koderji (diplomirane medicinske sestre oz. zdravstveniki) Registra raka, ki podatke pridobivajo iz osnovne medicinske dokumentacije pri posameznih izvajalcih. Pri vnosu upoštevajo vsa mednarodna priporočila glede kodiranja primerov raka dojk, ob morebitnih dvomih pa posamezne primere dodatno razrešujemo s svetovalci kliničnih strok.

Predvideno spremljanje kakovosti obravnave in ukrepanje

Kakovost obravnave se bo spremljala v skladu z zadnjimi priporočili diagnostike in zdravljenja raka dojk in kazalniki kakovosti s ciljnim vrednostmi, ki jih

bo predlagala in posodabljala Strokovna skupina DPOR za raka dojk (glej tudi prispevek Državni program obvladovanja raka – kratko poročilo za leto 2021 in rak dojk v DPOR). Zadnja posodobitev priporočil je bila narejena decembra 2021, ob nadaljnjih spremembah priporočil se bodo prilagajali tudi kazalniki in ciljne vrednosti, kar pomeni, da bo spremljanje kakovosti obravnave dinamičen proces, ki se bo usklajeval z najnovejšimi dognanji stroke in aktualnimi okoliščinami v slovenskem zdravstvenem sistemu.

Iz podatkov kliničnega registra se bodo pripravljala letna poročila, ki bodo vsebovala številne preglednice in grafe, ki bodo opisovali ali prikazovali ključne dele obravnave, ter preglednico, ki bo prikazovala kazalnike kakovosti. Prikazani bodo časovni trend kazalnikov kakovosti ter primerjava s ciljno vrednostjo. Letna poročila bodo javno dostopna na spletni strani enote Epidemiologija in register raka ter na spletni strani DPOR. Primer poročila kliničnega registra kožnega melanoma si lahko ogledate na <https://www.onko-i.si/rrs/kr>.

Strokovna skupina DPOR za raka dojk bo v proučitev prejela kazalnike kakovosti na podrobnejšem nivoju kot bodo ti javno objavljeni, lahko tudi na nivoju posameznega izvajalca. Vse z namenom identifikacije odstopanj in ovir, ki bodo osnova za pripravo ukrepov za izboljšanje. Predlagani ukrepi s strani Strokovne skupine DPOR bodo lahko na različnih ravneh: na sistemski ravni (predlog spremembe sistema), na nivoju inštitucije (izpostavljeno odstopanje in iskanje možnosti izboljšav) ali izvajalca (npr. profesionalne skupine). S podatki o kazalnikih kakovosti bodo seznanjena tudi vodstva inštitucij, ki obravnavajo bolnike z rakom dojk. Ti bodo lahko zaprosili za podrobnejše analize z namenom odkrivanja težav v procesih znotraj lastne institucije. Podatki, zbrani v kliničnem registru raka dojk bodo v skladu z zakonodajo na voljo tudi raziskovalcem za dodatne analize.

Predlagani ukrepi za izboljšanje kakovosti bodo v skladu s sklepom Strokovnega sveta DPOR obravnavani na Strokovnem svetu DPOR in Nadzornem svetu DPOR, kjer bodo dogovorjeni nadaljnji koraki in dinamika ukrepov. DPOR bo predvidene ukrepe izboljšav spremljal in o tem poročal v letnih poročilih DPOR, ki bodo na voljo na spletni strani www.dpor.si.

Zaključek

Z vzpostavitvijo kliničnega registra raka dojk pridobivamo bogato zbirko podatkov, ki bo omogočala spremljanje kakovosti obravnave in druge podrobnejše analize primerov raka dojk na nacionalni ravni. S spremljanjem podatkov o kakovosti obravnave in predvidenim procesom uveljavljanja predlaganih sprememb želimo izboljšati izide diagnostike in zdravljenja za vse bolnike z rakom dojk v Sloveniji in s tem prispevati k boljšim izidom zdravljenja, to je izboljšanju kakovosti življenja preživetja.

Viri in literatura

1. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, Cataliotti L, Cutuli B, Kühn T et. Al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. Eur J Can 2017. 86:59e81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.017>
2. Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, Vidergar-Kralj B, Matos E, Ratoša I, et al. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk - elektronska izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2021. Elektronska izdaja. Dostopna na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf
3. Državni program obvladovanja raka 2017-2021 in 2022-2026. Dostopna na: <http://www.dpor.si/drzavni-program/>
4. ECIBC - European Commission Initiative on Breast Cancer. Breast cancer guidelines and quality assurance. Dostopno na: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc>
5. ICCR – International Collaboration on Cancer Reporting – Published datasets – Breast. Dostopna na: <https://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/breast/>
6. Klinični registri. Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana. Spletni vir: <https://www.onko-i.si/rrs/kr>
7. Zakotnik B, Zadnik V, Žagar T, Primic Žakelj M, Ivanuš U, Jerman T et al. Reaching sustainable oncology care via the National Cancer Control Program (NCCP). Annals of oncology 2019; 30, suppl. 5: v673.

ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIC Z RAKOM DOJK:

ZDRAVSTVENA NEGA BOLNICE Z RAKOM DOJK NA ODDELKU ZA KIRURŠKO ONKOLOGIJO

Ana Vrtar, Onkološki Inštitut Ljubljana, Oddelek za kirurško onkologijo

Povzetek

Na dveh kirurških oddelkih (E2 in E4) Onkološkega inštituta Ljubljana se zdravijo tudi bolnice z rakom dojk. Diplomirane medicinske sestre ter zdravstveni tehniki bolnicam nudimo fizično in psihično podporo v pred- in pooperativni zdravstveni negi.

Bolnice informiramo, jim svetujemo, spodbujamo, jih spremljamo in jim pomagamo v procesu predoperativne priprave ter pooperativnega okrevanja na kirurškem oddelku. Pomagamo jim pri ponovni vključitvi v domače okolje po operaciji dojke.

Ključne besede: kirurška zdravstvena nega, priprava na operacijo, opazovanje

Pred načrtovanim sprejemom na oddelek

Pred načrtovanim sprejemom bolnice na oddelek za kirurško onkologijo diplomirana medicinska sestra (DMS) pregleda dokumentacijo bolnice ter preveri vse potrebne podatke. Bolnico o sprejemu obvesti po telefonu in tako stopi v prvi osebni stik z njo. Prvi stik je pomemben, čeprav samo ustni. Trudimo se ustvariti zaupljiv odnos že od začetka. DMS poda bolnici natančna navodila o poteku sprejema. V tem pogovoru ji odgovori tudi na vprašanja, ki se ji porajajo pred sprejemom, po potrebi ji svetuje, kako se lahko poveže s kirurgom.

Če je bolnica predvidena za sprejem na dan operacije, ji poda jasna navodila o ustrezni hidraciji pred sprejemom, osebni higieni, težčosti ter poteku sprejema.

Sprejem na oddelek

Na oddelek so dan pred načrtovano operacijo praviloma sprejete bolnice, ki imajo predvidenega enega od naslednjih posegov:

- mastektomija
- ablacija dojke z ali brez rekonstrukcije

- quax
- disekcija aksile

Za operacije:

- ROLL
- SNOLL
- kvadrantektomija
- ekscizijska biopsija

pa je lahko bolnica po predhodnem soglasju kirurga in anesteziologa sprejeta na oddelek na dan operativnega posega. Med temi bolnicami so tudi te, pri katerih je predvidena kirurška obravnava v okviru dnevne bolnišnice (DH).

Bolnici ob sprejemu podamo interni dokument »Informacija za bolnika – operacije dojke«. Bolnici, ki pride na oddelek dan pred načrtovano operacijo, na kratko predstavimo bistvene prostore na oddelku ter jo pospremimo v bolnišnico sobo. Podamo ji osnovne informacije poteka sprejema ter jo spodbudimo k pitju tekočine. Z bolnico se DMS pogovori o njenem domačem okolju in možnostih oskrbe po odpustu. Med pogovorom ugotovi, koliko je seznanjena o svoji bolezni in kako je do sedaj potekalo njeno morebitno predhodno zdravljenje. Poizve o njenih morebitnih drugih zdravstvenih težavah, alergijah ter rednem jemanju zdravil. Zaradi varnosti ob načrtovanju prejemanja analgetikov ter drugih zdravil vsa njena zdravila popišemo in shranimo. DMS oceni prehranski status ter samostojnost pri opravljanju osnovnih življenjskih potreb. Bolnico pouči o pomenu predpisanega pooperativnega mirovanja. Načrtuje izvajanje zdravstvenonegovalnih postopkov ter posegov. Uredi in natančno pregleda bolnišnično zdravstveno dokumentacijo ter opravi predpisan odvzem krvi za laboratorijske preiskave oziroma določitev krvne skupine po internem protokolu. Po potrebi organizira spremstvo za katero od dodatno naročenih preiskav ali aplikacijo izotopa oziroma lokalizacijo. Bolnici podrobneje razložimo potek priprave na operacijo, s poudarkom na ustrezni hidraciji, osebni higieni ter težčosti. Kratko in jasno ji razložimo potek pooperativnega opazovanja ter vizualno analogno skalo (VAS) za ocenjevanje bolečine po operaciji. Zvečer bolnici apliciramo predpisano antitrombotično zdravljenje ter ji ponudimo zdravila za umiritev oziroma uspavalo. Bolnici razložimo pomen počitka in spanja.

Priprava na operacijo na dan posega

Bolnici podrobno razložimo potek neposredne priprave na operativni poseg. Preverimo potrebno dokumentacijo, bolnici odstranimo dlake in ji po potrebi pomagamo pri osebni higieni. Bolnica po pogovoru s kirurgom ter podpisu soglasja za operacijo glede na vrsto operacije opravi tudi lokalizacijo oziroma aplikacijo izotopa, prejme predpisano premedikacijo. V operacijske prostore jo spremlja medicinska sestra.

Opazovanje po operaciji

Po prihodu bolnice iz prebuevalnice nazaj na oddelek ji natančno razložimo skalo VAS. Bolnico opazujemo, izvajamo monitoring, spremljamo in beležimo njene osnovne vitalne znake. Skrbimo za ustrezen venski dostop, opazujemo izločke po drenaži, kirurško rano, izvajamo nadzor nad odvajanjem in izločanjem. Po potrebi na redne intervale merimo nivo krvnega sladkorja. Ob odstopanjih ustrezno ukrepamo. Apliciramo predpisane analgetike, antiemetike, antibiotike, hidracijo, antitrombotično zaščito in druga zdravila. Glede na sposobnost bolnice ji ponudimo tekočino za pitje. Po presoji zdravnika nekaterim bolnicam na dan posega ponudimo lahko večerjo.

Bolnico, ki je obravnavana v dnevni bolnišnici, po opravljeni popoldanski viziti kirurg odpusti. Medicinska sestra ji ponudi večerjo. Bolnico spremlja z oddelka in jo na izhodu preda spremljevalcu.

Zdravstvena nega do odpusta

Bolnico poučimo o pravilnem posedanju ter vstajanju. Pri prvem vstajanju po operaciji jo spremljamo. Od prvega dne po operaciji jo spodbujamo h gibanju ter poučujemo o pomenu gibanja. Poučimo jo o varnosti, s poudarkom na nezaklepanje v kopalnico ali stranišče. Ob težavah pri izločanju ali odvajanju ji svetujemo oziroma po potrebi ponudimo predpisana zdravila. Poučimo jo o pomenu ustrezne hidracije ter osebne higiene, o ravnanju z morebitno drenažo. Po potrebi ji ponudimo pomoč pri izvajanju osebne higiene, pri preoblačenju, predvsem pa spodbujamo k samostojnosti.

Poleg tega opazujemo kirurško rano, izloček po drenu, apliciramo predpisana zdravila in redno spremljamo osnovne vitalne znake.

Ob odpustu

Ob odpustu bolnico poučimo o oskrbi kirurške rane, o pomenu ustrezne osebne higiene, nošnji nedrčka, lažšanju pooperativne bolečine, gibanju ter primerni hidraciji. DMS bolnici poda ustna navodila ter pisna »Navodila ob odpustu s kirurškega oddelka«, odpustno pismo, obvestilo o terminu kontrolnega pregleda, recepte za predpisana zdravila in morebitno naročilnico za začasno prsno protezo. Po potrebi ji poda tudi ustna ter slikovno-pisna navodila »Aplikacija injekcije proti strdkom« ter »Menjava drenažne plastenke«. Ob odpustu poudari, kako naj bolnica ravna ob pojavu težav. Po potrebi uredi prevoz z nujenim reševalnim prevozom ali vključi svojce oziroma bližnje ali patronažno medicinsko sestro v nadaljevanje okrevanje bolnice po operaciji. Bolnico spremljamo z oddelka in jo na izhodu predamo spremljevalcu.

Viri

1. Fink A, Kobilšek P. V. Osnove zdravstvene nege. Ljubljana: Grafenauer založba, 2013.
2. Ostrožnik V, Avsec H. Navodila ob odpustu s kirurškega oddelka, 1. revizija. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2021.

ZDRAVSTVENA VZGOJA, INFORMIRANJE IN ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIC Z RAKOM DOJK NA SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU

Martina Goličnik, Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

Povzetek

Rak je bolezen, ki zelo zaznamuje življenje posameznika in njegovih bližnjih, vpliva tudi širše na celotno družbo. Na internističnem oddelku H1 na Onkološkem inštitutu Ljubljana imamo v obravnavi tudi bolnice z rakom dojk. Poleg aplikacije zdravil (sistemsko zdravljenje) so deležne tudi zdravstvene vzgoje in informiranja o neželenih učinkih sistemskega zdravljenja, ki ga ob bolnici izvaja strokovno usposobljena diplomirana medicinska sestra. Ob razširjeni bolezni raka dojk se k nam vračajo bolnice z neobvladljivimi težavami in simptomi, ki jih skupaj z razširjenim zdravstvenim timom skušamo zmanjšati in bolnicam omogočiti življenje v domačem okolju.

Ključne besede: sistemsko zdravljenje, onkološka zdravstvena nega, neželeni učinki

Obravnava bolnic z rakom dojk

Na internističnem oddelku H1 obravnavamo bolnice, ki imajo raka dojk, in sicer:

- za uvedbo sistemske kemoterapije (ko bolnica prvič prejema citostatike) in gre za varnostno hospitalizacijo;
- za uvedbo biološkega zdravila, ko ima bolnica za sabo že nekaj kemoterapij, gre za varnostno hospitalizacijo, hkrati pa je bolezen že razširjena – metastatska,
- za pomoč pri obvladovanju malignih ran, ki so se pojavile zaradi osnovne bolezni;
- za pomoč pri obvladovanju težke sape (plevralne punkcije, lajšanje z zdravili);
- za pomoč pri obvladovanju ascitesa (ascitesna drenaža);
- za pomoč pri obvladovanju zasevkov v osrednjem živčnem sistemu;
- za pomoč pri obvladovanju kostnih zasevkov;
- za pomoč, ko zdravljenje ni več možno in obvladujemo samo simptome – paliativna oskrba;
- za pomoč pri iskanju pomoči v različnih društvih, alternativnih načinih lajšanja težav, psihosocialni podpori, iskanju literature.

Uvedba kemoterapije, biološkega zdravila

Precej informacij o neželenih učinkih zdravljenja prejme bolnica že v ambulantni pri onkologu, naša naloga je, da povprašamo, kaj od tega že ve, še enkrat ponovimo bistvo in damo poudarek na preventivne ukrepe. Bolnice prejmejo veliko informacij, zato so razlage in navodila kratka in jasna. Večkrat med hospitalizacijo preverimo, ali bolnica izvaja priporočene ukrepe in kako je razumela navodila. Vsaka bolnica dobi tudi pisna navodila (knjižica Napotki za premagovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka, kratka pisna navodila za bolnike po kemoterapiji).

Informiramo jih predvsem o poostreni ustni higieni, o pitju tekočine, kako ukrepati ob povišani telesni temperaturi, ko so že doma po kemoterapiji. Seznanimo jih o zavori kostnega mozga (bele in rdeče krvničke, krvne ploščice), o spremembi okusa, vonja, slabosti, zaprtju, anoreksiji, izgubi las (lasulja/rutka), hiperpigmentaciji kože, spremembi nohtov, sindromu roka noga, nevropatiji.

Timska obravnava bolnic z maligno rano

Po potrebi opravimo skupen posvet glede oskrbe rane (onkolog, enterostomalni terapevt, medicinska sestra na oddelku), lahko se vzame bris (ciljan antibiotik), optimalna obloga za oskrbo rane in nujna povezava oziroma posvet s patronažno medicinsko sestro, ki na terenu skrbi za to bolnico.

Timska obravnava bolnic s težko sapo

Onkolog in medicinska sestra že s svojo prisotnostjo lahko vplivata na umirjanje in s tem lajšanje občutka težke sape, pogosto sodelujemo pri izpraznitveni punkciji, če ima bolnica že vstavljen drenažni sistem, lahko samo izpraznimo plevralni prostor in oskrbimo vstopno mesto. Po dogovoru z zdravnikom lahko damo kisik po nosnem katetru in spremljamo izboljšanje občutka težkega dihanja. Bolnici damo tudi predpisana zdravila, ki lajšajo ta simptom.

Timska obravnava bolnic z ascitesom

Ko pride bolnica z ascitesom, ji v tistem trenutku medicinska sestra lahko pomaga, da bolnica skuša najti udoben položaj v postelji ali na stolu, in šele ko ji zdravnik izprazni ascitesno tekočino iz trebuha, občuti olajšanje. Pogosto imajo bolnice trajni kateter, ki se ga mora za določen čas naučiti uporabljati. Takrat se medicinska sestra poveže s patronažno sestro, ki bo skrbela za oskrbo drenaže na domu.

Timska obravnava bolnic, ki imajo zasevke v centralnem živčnem sistemu

Te bolnice pridejo precej prizadete, bruhaajo, imajo močan glavobol, spreminjeno ravnotežje, vid in, kar je najhujše, so pogosto vezane na posteljo. Vloga medicinske sestre je, da je čim več ob bolnici, na njo deluje pomirjevalno, ji da predpisana zdravila, pomaga pri premikanju, nudi pomoč ob bruhanju.

Timska obravnava bolnic s kostnimi zasevki

Take bolnice pogosto pridejo z bolečinami, vezane so na posteljo (hrbtenjača) ali s pestovalnico, opornico za vrat ali trup. Gibanje je ovirano, prisotne so bolečine in strah. Medicinska sestra ji nudi podporo s pomirjevalnim pogovorom in napovedjo posegov/preiskav, ki jih je odredil onkolog. Da ji predpisana zdravila in ji večkrat ponovi/razloži, kako se obračati v postelji, kaj lahko in česa ne sme. Tu so v veliko pomoč tudi fizioterapevtke, ki znajo na še bolj pravilen način zagotoviti varno gibanje.

Timska obravnava bolnic v paliativni oskrbi

V zadnjih letih sprejmemo vedno več bolnic z rakom dojk, ki so v paliativni oskrbi. Ko so bolnice v zadnjem obdobju ali celo zadnjih dneh življenja, jim s predpisanimi ukrepi in zdravili lajšamo simptome (bolečina, težko dihanje, hudo zaprtje blata ali huda retenca urina, strah, zmedenost, nemir...).

V tej fazi bolnica in družinski člani pogosto doživljajo hude stiske, večkrat so to mlajše bolnice z majhnimi, šolskimi ali adolescentnimi otroki. S sodelavkami opazamo, da zelo težko poskrbimo za ta del družine, otroci se pogosto pridejo samo poslovit od že umirajoče mame, pred tem pa niso bili primerno in pravočasno seznanjeni s potekom bolezni in možnostjo srečanja s smrtjo.

Medicinska sestra tu pazi predvsem na sočutno, nežno komunikacijo z bolnico in svojci, kot del tima se povezuje s psihoonkologom, duhovnikom, paliativno in protibolečinsko enoto, s socialno delavko ter z zunanjimi strokovnjaki, npr. LjubHospicom, patronažno sestro.

Povezovanje z drugimi organizacijami/društvi in komplementarno podporno zdravljenje

Bolnice na oddelku pogosto sprašujejo tudi o psihosocialni podpori zunaj bolnišničnega okolja in prav je, da jim te možnosti tudi ponudimo, npr. Združenje Europa Donna (svetovalni telefon, skupina za samopomoč, finančna pomoč),

Društvo onkoloških bolnikov Slovenije (skupina za samopomoč), Zveza slovenskih društev za boj proti raku.

Pogosto te bolnice v bolj sproščenem odnosu odkrito vprašajo, ali je prav, da uživajo ob predpisanih zdravilih tudi konopljo, druge prehranske dodatke in takrat jih opogumimo, da o tem spregovorijo s svojim onkologom, ki jim bo svetoval in razložil, kdaj lahko in zakaj ne smejo uživati določenih snovi.

Literatura

1. Bernot M, Lokar K, Hribernik S, Horvat M, Lokajner G, Mlakar Mestnik D et. al., 2009. Zdravstvena nega pri neželenih učinkih zdravljenja raka s citostatiki. In: Kotnik M, Duratović A, Lokar K, Bernot M, eds. Kaj mora medicinska sestra vedeti o sistemskem zdravljenju raka in zdravstveni negi?. Ljubljana: Onkološki inštitut: 35-63.
2. Borštnar S, Bernot M, Horvat M, Jezeršek Novaković B, et al., 2015. Napotki za premagovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka 2. izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut.
3. Borštnar S, Červek J, Ebert Moltara M, Grašič Kuhar C, et al., 2013. Razsejan rak dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut.
4. Pečan Salokar T, Klinc A. Onkološka zdravstvena nega in dajanje zdravil za sistemsko zdravljenje raka dojk, 40.strokovni seminar Pacientke z rakom dojk – trendi in novosti. Ljubljana: Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji; 7.junij 2013: 106-118.
5. Škufca Smrdel AC, Rus T, Rojec M, Stergar T. 2021. Spoprijemanje z rakom dojk Napotki za obvladovanje duševne stiske. Ljubljana: Onkološki inštitut.

ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIC Z RAKOM DOJK PRI ZDRAVLJENJU Z RADIOTERAPIJO

Januša Marenk, Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za radioterapijo

Povzetek

Radioterapija je poleg kirurškega in sistemskega zdravljenja temeljna metoda zdravljenja raka. Je zdravljenje z ionizirajočimi žarki, s katerim se okvari genski zapis celice. Poleg tumorskih celic se kljub natančnemu načrtovanju in vedno boljši možni zaščiti pojavljajo neželeni učinki obsevanja. Okolna tkiva prejmejo del obsevalne doze, zaradi česar se ta okvarjajo po enakem mehanizmu kot tumorske celice. Pri tem govorimo o akutnih stranskih učinkih, ki se izrazijo neposredno med zdravljenjem z radioterapijo. Poznamo še kasne stranske učinke, ki se lahko pojavijo čez nekaj mesecev ali let. Zdravljenje z radioterapijo tekom celotnega zdravljenja prejme okoli 50 % vseh onkoloških bolnikov.

Radiodermatitis

Predvsem pri radikalnem zdravljenju, kjer so uporabljene višje doze obsevanja, se v 95 % kot neželeni stranski učinek pojavi radiodermatitis (RD). Incidenca RD je najvišja pri obsevanju rakov dojk, glave in vratu ter pri pljučnih rakih. RD se pri obsevanju dojk pojavi v 85 do 95 %. V večini primerov je blag do zmeren, v 20 do 45 % pa se pojavi višja stopnja RD z vlažnim luščenjem in ulceracijami.

Oceno RD izvajamo po lestvici The Radiation Therapy Oncology Group and the National Cancer Institute (RTOG in NCI):

Stopnja radiodermatitisa	0	1	2	3	4
Spremembeba kože	Ni vidnih sprememb	Blaga rdečica ali suho luščenje kože, omejeno na področje kožnih gub, zmeren edem	Zmerna do živahna rdečica, neenotno luščenje kože, večina omejeno na kožne gube, zmeren edem	Vlažno luščenje kože, ne le na področjih kožnih gub, izrazitejši edem.	Ulceracije ali nekroza kože

Tabela 1: Klasifikacija stopenj radiodermatitisa

Dejavniki, ki vplivajo na pojavnost neželenih učinkov in so povezani z bolniki, so:

- obsevalno polje; med najbolj občutljivimi obsevalnimi polji so dojke, abdomen, vrat, obraz in ekstremitete. Veliko vlogo ima tudi velikost dojk,

saj so bolnice z večjimi dojkami bolj ogrožene za nastanek RD 2 ali več. Enako velja za bolnice po rekonstrukciji dojk s prsnimi vsadki

- sočasne bolezni in način življenja; debelost, slab prehranski status, dolgotrajno izpostavljanje soncu in kajenje povečujejo možnost nastanka RD
- genska obremenjenost; bolnice z genskimi boleznimi in posledično zmanjšano obnovo DNA, kot so ataksija – telangiektazija, Bloomov sindrom, ipd.

Drugi dejavniki, ki so povezani z zdravljenjem in v večji meri niso povezani z bolnicami, so:

- doza dnevnega odmerka
- celokupna tedenska in končna doza prejetega obsevanja
- sočasno prejetje nekaterih protitumorskih učinkovin (kemoterapija, tarčna zdravila)
- volumen obsevanega tkiva
- tehnika obsevanja.

Zdravstvena vzgoja bolnic pri zdravljenju z radioterapijo

Pri zdravstveni vzgoji bolnic je zelo pomembno, da v pravem času dobijo pravo informacijo. Bolnice so pred začetkom zdravljenja z obsevanjem napotene v posvetovalnico zdravstvene nege, informacije o preventivnih ukrepih dobijo tudi od zdravnika radioterapevta. V procesu obsevanja dobijo informacije od radioloških inženirjev in medicinskih sester v ambulantni. Bolnice so zaradi višje stopnje RD ali zdravstvene nege malignih ran v času obsevanja lahko tudi hospitalizirane. Informacije o preventivnem ravnanju ter o nastanku RD morajo biti enotne, na Onkološkem inštitutu Ljubljana imamo pripravljena strokovna priporočila za obravnavo RD.

Ta zavzemajo naslednja priporočila:

- Osebna higiena:
 - Svetuje se tuširanje z mlačno vodo in uporabo Ph nevtralnega mila
 - Po tuširanju se kože ne briše, ampak pivna s čisto, mehko brisačo
 - Na nepoškodovani koži se lahko uporablja deodorant, vendar naj ta ne vsebuje aluminijevih soli
 - Za britje se priporoča uporaba električnega brivnika
 - Priporoča se uporaba vlažilnih krem brez lanolina in dišav
 - Oblačila naj bodo bombažna, udobna, odsvetuje se nošenje nedrčka
 - Obsevana koža mora biti zaščitena pred zunanjimi vplivi (sonce, mraz, veter)

- Obsevane kože se ne hladi z ledom ali greje z grelnimi blazinami
- Na obsevanih predelih se ne uporablja obližev ali drugih lepilnih sredstev
- Odsvetujemo kopanje v morju ali drugih kopališčih, enako velja za uporabo savne
- Pripravki za topikalno uporabo naj bodo brez kovinskih ionov— tudi brez cinkovega oksida
- Neposredno pred obsevanjem se odsvetuje nanašanje vseh učinkovin, koža naj bo čista in suha
- Svetuje se zdrav način prehrane, brez diet, ki niso predpisane zaradi bolezenskih stanj
- Odsvetuje se kajenje in pitje alkoholnih pijač

Zdravstvena nega radiodermatitisa

V prvih dveh tednih po začetku obsevanja sprememb na koži ne pričakujemo. V nadaljevanju obsevanja se oskrba RD razlikuje glede na njegovo stopnjo.

Stopnja 0-1

Na kožo večkrat dnevno nanesemo vlažilno kremo, ki koži daje prožnost. S tem preprečujemo nastanek razpok in erozij in obenem nastanek vnetja in napredovanje RD. Pomembno je tudi, da krema kožo hladi in s tem povečuje ugodje bolnice. Pred obsevanjem mora biti koža čista in suha, s tem preprečimo kopičenje žarkov na kožo. Kremo se nanaša po opravljenem obsevanju.

Stopnja 2

Enako kot pri prvi stopnji področja suhega luščenja vlažimo z vlažilno kremo. Posamezna območja vlažnega luščenja čistimo s fiziološko raztopino. Bolnica si predel lahko tudi umije s toplo tekočo vodo. Na to področje nanesemo hidrogele z antiseptikom in zaščitimo s silikonsko mrežico ali poliuretansko peno. Po potrebi zaščitimo z zloženci in fiksiramo z elastično mrežico.

Stopnja 3

Večja področja vlažnega luščenja spiramo z elektrolitsko raztopino ali raztopino z antiseptikom. Nanje namestimo silikonsko mrežico in obloge z elektrolitsko raztopino. Pripravljene hidroaktivne obloge menjamo na 24 ur, vedno jih namestimo po obsevanju. Če obloge pripravimo sami, je potrebna pogosta menjava, večkrat dnevno. Bolnicam, ki so z obsevanjem zaključile ali so v času obsevalne pavze, po toaleti RD namestimo oblogo s hidrofilno polimerno membrano, ki deluje antiseptično, analgetično in nase veže izloček. Prevez izvajamo na 3 dni ali pogosteje ob večji količini izločka. Okolico RD namažemo s hidratantno kremo. Fiksiramo enako kot pri stopnji 2.

Stopnja 4

Ta stopnja je zelo redka. Običajno zdravnik radioterapevt že predhodno odredi obsevalno pavzo. Oskrba te stopnje je enaka kot pri stopnji 3.

Zdravstvena nega maligne rane

Maligne rane so neposredno povezane z rakavo boleznijo. Razvijejo se pri nezdravljenih, lokalno napredovalih rakih ali pri ponovitvi bolezni. Pojavijo se pri 5–10 % bolnikov, ko rakave celice rastejo ali vdrejo v lokalno ožilje, zaradi česar je prizadeta prekrvavitev. Rastejo nad nivojem kože kot goba (proliferativna rast) ali se kažejo kot razjede z globokimi kraterji in dvignjenimi robovi. Za zmanjševanje tumorja in za zmanjševanje izcedka, neprijetnega vonja, krvavitve iz rane ali bolečin se pogosto vključi zdravljenje z obsevanjem.

Zdravstvena nega maligne rane je odvisna od njene oblike, velikosti in globine. Rano oskrbujemo z uporabo sodobnih oblog. Zdravstvena nega maligne rane je zahtevna, o njeni oskrbi se posvetujemo z enterostomalnim terapevtom.

Zaključek

Zdravstvena nega bolnic med obsevanjem je kompleksna in zahteva multidisciplinaren pristop. Ker se učinki obsevanja izražajo še vsaj dva ali več tednov po obsevanju, se ta nadaljuje tudi po zaključenem zdravljenju z obsevanjem. Obsega široko področje, poleg fizičnih težav so bolnice tudi psihično prizadete, pogosto imajo težave z zadostnim vnosom hrane. Zdravstvena nega je usmerjena k dobremu splošnemu počutju bolnic, poudariti je treba tudi pomen komunikacije. Pomembno je, da si bolnica želi komunicirati z nami, le tako lahko dosežemo psihično in fizično ugodje bolnice, s tem vplivamo na boljše sodelovanje ter posledično učinkovitejšo celostno obravnavo bolnic z rakom dojke.

Viri in literatura

1. Andrade Fuzissaki M, Paiva CE, Oliveira MA, Philbert Lajolo Canto P, PAiva Maia YC. The Impact of Radiodermatitis on Breast Cancer. Patients Quality of Life During Radiotherapy: A Prospective Cohort Study. *Journal of Pain and Symptom Management*;2019;58;92-99
2. Colilins A. Assessment and management of radiotherapy-induced skin reactions. *Wounds UK*; 2018; 14; 64-70
3. DORS. Vrste ran; Maligna rana. Dostopno na: <https://www.dors.si/vrste-ran/maligna-rana/> (17.10.2022)

4. Hamzić V. Zdravstvena nega bolnika z akutnimi in kasnimi neželenimi učinki obsevanja raka dojk; Pacientke z rakom dojk – trendi in novosti, Zbornik predavanj, Ljubljana, 2013; 91-98
5. Lucas AS, Lacouture M, Thompson J, Schneider SM. Radiation dermatitis. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2018; 22; 429-437
6. Oblak I, Tomc D, Pangerc M, Petrijevčanin B, Vrečko M in ostali. 2016, Strokovna priporočila za obravnavo radiodermatitisa, interno gradivo, Onkološki inštitut Ljubljana
7. Ostrožnik V, Živić S. Vrste ran, njihovo celjenje in oskrba ran v onkološki zdravstveni negi; Izzivi sodobnih pristopov zdravstvene nege in zdravljenja: Oskrba ran pri bolnikih z rakom, Zbornik predavanj, Ljubljana, 2010; 15-20
8. Ryan Wolf J, Hong AM. Radiation dermatitis. Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/radiation-dermatitis?search=radiodermatitis§ionRank=3&usage_type=default&anchor=H11060676&source=machineLearning&selectedTitle=1~4&display_rank=1#H11060676 (17.10.2022)

CELOSTNA REHABILITACIJA BOLNIC Z RAKOM DOJK

Nikola Bešić¹, Mateja Kurir-Borovčič²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za kirurško onkologijo,

²Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za presejalne programe in klinično genetiko

Povzetek

V sodobni onkologiji ni več pomembno zgolj preživetje bolnikov, pač pa tudi kakovost njihovega življenja, ki jo lahko bistveno izboljšamo prav z izvajanjem celostne onkološke rehabilitacije. Celostna onkološka rehabilitacija predstavlja aktivne postopke, s katerimi bolniku omogočimo najboljše telesno, duševno in socialno delovanje od tedaj, ko je postavljena diagnoza raka. Celostna rehabilitacija vključuje medicinsko, psihološko, socialno in poklicno rehabilitacijo. Rezultati so boljši, če so aktivnosti, ki jih izvajamo z namenom rehabilitacije, časovno usklajene. V prispevku so ob pregledu literature navedeni ukrepi, ki jih svetujemo bolnicam z rakom dojk glede na težave, ki jih pestijo. V sklopu Pilotne raziskave o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojk 2019 do 2022, ki smo jo poimenovali raziskava OREH (O-onkološka, REH-rehabilitacija), smo pripravili priporočila in klinično pot za celostno onkološko rehabilitacijo. V raziskavi OREH je sodelovalo 300 bolnic v kontrolni skupini in 300 bolnic v interventni skupini, pri kateri smo izvajali celostno onkološko rehabilitacijo. Multidisciplinarni konzilij strokovnjakov je obravnaval dokumentacijo vseh bolnic iz interventne skupine na konziliju OREH in svetoval ukrepe. Osrednjo vlogo pri obravnavi bolnic je imela koordinatorka za celostno rehabilitacijo, ki je bolnici individualno svetovala glede na njene težave in sodelovala pri napotitvah za obravnavo težav. Primerjava težav bolnic iz interventne in kontrolne skupine pol leta po pričetku zdravljenja je pokazala, da celostna rehabilitacija bistveno zmanjša težave bolnic. Soočeni pa smo s pomanjkanjem osebja, ki izvaja rehabilitacijo, še posebej na področju psihološke, socialne in poklicne rehabilitacije. V bodočnosti bo treba te kapacitete povečati, saj bi morali v celostno rehabilitacijo vključiti vse bolnice z rakom dojk v Sloveniji in jim omogočiti boljšo kakovost življenja.

Kakšne so lahko pozne posledice zdravljenja raka dojk?

Vse bolj uspešno zdravljenje raka omogoča tudi boljše preživetje in daljše življenje onkoloških bolnikov. Spoprijemanje z diagnozo raka in s težavnim zdravljenjem bolnikom prinaša mnogotere težave, zaradi katerih se njihovo

življenje korenito spremeni. Kakovost življenja bolnikov pa je lahko zaradi nezaželenih stranskih učinkov onkološkega zdravljenja okrnjena med samim zdravljenjem in vrsto let po njem.

Kakovost življenja se pogosto vsaj prehodno zelo poslabša tako na psihičnem, fizičnem in socialnem področju. Bolnica z rakom dojke ima lahko psihične težave (depresija, anksioznost, kognitivne funkcije, utrudljivost, nespečnost), fizične težave zaradi bolečin, omejene gibljivosti rame in/ali limfedema, socialne (v partnerskih odnosih, spolnosti in v službi), poklicne težave zaradi okrnjene kognitivne funkcije, nespečnosti ali utrudljivosti. Zaradi zdravljenja lahko pride do okvare srca, še posebej kadar so prisotni dejavniki tveganja za bolezni srca in ožilja. Zato mora bolnica opustiti kajenje, se veliko gibati in ustrezno prehranjevati. Zaradi sistemskega zdravljenja lahko pride do zgodnje menopavze, vazomotornih simptomov in/ali težav s skeletom.

Na socialnem področju je škodljivo, da bolnice med zdravljenjem postanejo socialno izolirane, saj le redko hodijo v službo in zato zgubijo stik s sodelavci. Zelo blagodejno je, če bolnica dela vsaj nekaj ur na dan, tudi med zdravljenjem, kadarkoli to zmore. Že med zdravljenjem bolnico zato napotimo k osebnemu zdravniku in na poklicno rehabilitacijo Univerzitetnega rehabilitacijskega inštituta (URI) Soča. Zaradi bolniške odsotnosti ima bolnica nižje dohodke, kar lahko marsikateri še dodatno oteži življenje in poveča skrb. Se pa socialne in psihične težave izrazito povečajo po končanem zdravljenju, ko okolica od bolnice pričakuje, da bo taka kot prej. To pa ni možno, saj ima bolnica zaradi bolezni oziroma zdravljenje posledice, ki jo pogosto spremljajo vse življenje. Bolnice še posebej ovira utrudljivost. Družina in delodajalec to zelo težko razume in sprejme.

Analiza stanja o rehabilitaciji onkoloških bolnikov v Sloveniji, ki je bila pripravljena v okviru Državnega programa obvladovanja raka (DPOR) leta 2018, je pokazala, da rehabilitacije v Sloveniji nismo izvajali za vse bolnice, rehabilitacija ni bila celostna in ni bilo smernic ali klinične poti za rehabilitacijo. Težav bolnic najbrž sploh nismo zaznali in zato nismo izpeljali ustrezne rehabilitacije.

Celostna onkološka rehabilitacija

Celostna onkološka rehabilitacija predstavlja aktivne postopke, s katerimi bolniku omogočimo najboljše telesno, duševno in socialno delovanje od tedaj, ko je postavljena diagnoza rak. Z rehabilitacijo je smiselno začeti čim prej, se pravi že pred oziroma ob začetku zdravljenja. Celostna rehabilitacija vključuje medicinsko, psihološko, socialno in poklicno rehabilitacijo. Rezultati so boljši, če so aktivnosti, ki jih izvajamo z namenom rehabilitacije, časovno usklajene.

Pregled literature o rehabilitaciji po zdravljenju raka dojk

Na Danskem so Mertz in sod. izpeljali randomizirano raziskavo, v katero so vključili 50 bolnic z na novo diagnosticiranim rakom dojk, ki so imele stopnjo stiske ≥ 7 na distres termometru, ki ima lestvico od 0 do 10. Polovico bolnic so zdravili na ustaljen način, drugo polovico pa je koordinatorka za rehabilitacijo usmerila na obravnavo težav, ki so pestile posamezno bolnico. Ugotovili so, da so bolnice, pri katerih so težave obravnavali takoj, imele po letu dni manjšo stisko, manjši delež bolnic je imel tudi anksioznost oziroma depresijo.

Utrudljivost je zelo neprijeten simptom, ki ga bolnica lahko zmanjša, če je fizično bolj aktivna. Metaanaliza, ki so jo naredili Abrahams in sod., je pokazala, da ima zmerno izraženo ali hudo utrudljivost po zdravljenju kar četrtna bolnic. Pogostejša je, če ima bolnica višji stadij bolezni, po zdravljenju s citostatiki ali s kombinacijo kirurgije, obsevanja in sistemskega zdravljenja. Dieli-Conwright in sod. so v randomizirano raziskavo vključili 100 bolnic pol leta po zdravljenju, ki so bile 16 tednov 3-krat tedensko zmerno fizično aktivne. Fizično aktivne bolnice so imele v primerjavi s kontrolno skupino boljšo kakovost življenja, manj utrudljivosti in manj depresije. Tudi po treh mesecih so bili ti kazalci boljši kot pred začetkom vadbe. Metaanaliza enajstih člankov, ki so jo naredili Huizinga in sod., je pokazala, da lahko s fizično vadbo na domu pomembno zmanjšamo utrudljivost in da bolj pogosto svetovanje lahko izboljša koristi vadbe.

Cramer in sod. so s Cochranovo analizo ugotovili, da joga v primerjavi z odsotnostjo terapije zmanjša utrujenost in motnje spanja. Joga v primerjavi s psihosocialnimi/izobraževalnimi ukrepi zmanjša depresijo, tesnobo in utrudljivost. Olsson Möller in sod. v sistematičnem pregledu literature poročajo, da joga učinkuje na kakovost življenja, anksioznost, depresijo, motnje spanja in utrudljivost. Tudi psihosocialni posegi, kot je kognitivno vedenjska terapija, ima pozitivne učinke na kakovost življenja, anksioznost, depresijo in motnje razpoloženja.

Olsson Möller in sod. tudi poročajo, da trening moči mišic blagodejno vpliva na težave zaradi limfedema. Brafu in sod. poročajo o dveh randomiziranih študijah, ki sta pokazali, da je tveganje za nastanek kroničnega limfedema manjše ob prospektivnem nadzoru in takojšnjem ukrepanju ob minimalni oteklini zgornje okončine v primerjavi z običajnim načinom obravnave. Stuiver in sod. so s Cochranovo analizo ugotovili, da ni večjega tveganja za limfedem, če z mobilizacijo ramenskega sklepa pričnemo takoj, in da je kratkoročna gibljivost ramen boljša, če začnemo z vajami za ramena prej kot pozneje. Cochranova analiza je pokazala, da ni trdnih dokazov za učinkovitost ročne limfne drenaže za preprečevanje limfedema. Pač pa je nastanek limfedema posledica nezadostne pooperativne analgezije. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (v nadaljevanju: OI Ljubljana) smo v letih od 2015 do 2018 izpeljali dvojno slepo

randomizirano razsikavo, s katero smo dokazali, da smo z večjim pooperativnim odmerkom preprečili težave bolnic z zgornjo okončino, ki so jih imele čez leto dni, zato je nerazumno, da nekatere bolnice po operaciji še vedno nimajo predpisanega ustreznega analgetika. Nezdravljena bolečina povzroči zelo neugoden postmastektomijski sindrom: omejeno in bolečo gibljivost rame in nevropatsko bolečino, kar vse skupaj pogosto povzroči limfedem in vodi v nespečnost in depresijo.

Pilotna raziskava o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke 2019–2022

Celostna rehabilitacija za onkološke bolnike se danes v Sloveniji ne izvaja sistemsko na ravni države, bolniki so deležni rehabilitacije po onkološkem zdravljenju sporadično in v neenakomernem obsegu. Na OI Ljubljana smo, kot je bilo načrtovano v okviru DPOR, pričeli izvajati *Pilotno raziskavo o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke 2019–2022*, ki smo jo kot novo zdravstveno storitev poimenovali OREH (O=onkološka, REH=rehabilitacija). V sklopu raziskave OREH smo pripravili priporočila in klinično pot za celostno onkološko rehabilitacijo. Pričeli smo z organizacijo mreže izvajalcev in z izobraževanjem zdravnikov, medicinskih sester in ostalih zdravstvenih delavcev o celostni onkološki rehabilitaciji. Raziskava OREH je namenjena preverbi hipoteze, da koordinirana celostna rehabilitacija povečuje kakovost življenja bolnic z rakom dojke in zmanjša njihovo bolniško odsotnost. Ob zaključku raziskave bomo pripravili tudi analizo kadrovskih potreb, ki bodo potrebne za izvajanje celostne onkološke rehabilitacije.

V raziskavo smo vključili 600 bolnic z invazivnim rakom dojke, ki so bile ob diagnozi mlajše od 65 let. V kontrolno skupino smo vključevali bolnice od decembra 2019 do konca aprila 2021, ko je bilo vključenih vseh predvidenih 300 bolnic. V raziskavi OREH je bila celostne onkološke rehabilitacije tako deležna četrtina na novo zdravljenih bolnic. Vključevanje 300 bolnic v interventno skupino je bilo zaradi razglašene epidemije koronavirusa v Sloveniji nekoliko zamaknjeno in se je pričelo septembra 2020 in končalo decembra 2021. Vse bolnice so izpolnile tri standardizirane vprašalnike (EORTC QLQ - C30, B23 in NCCN) pred začetkom zdravljenja, pol leta po pričetku zdravljenja in leto dni po pričetku zdravljenja. Koordinatorica celostne rehabilitacije je njihove odgovore beležila v aplikacijo RedCAP. V Tabeli 1 so navedene težave bolnic, ki smo jih spremljali in njihova pogostost pred zdravljenjem in pol leta po pričetku zdravljenja.

Težava	Pred začetkom zdravljenja (%)	Pol leta po pričetku zdravljenja (%)	p-vrednost (%)
Depresija	39	29	0,001
Anksioznost	47	29	0,002
Utrudljivost	8	23	0,001
Nespečnost	53	53	0,001
Kognitivne motnje	17	36	0,001
Limfedem	5	15	0,001
Omejena gibljivost ramena	5	34	0,001
Brazgotina	-	28	-
Težave s srcem	4	8	0,001
Vročinski valovi in potenje	36	52	0,001
Ginekološke težave	20	31	0,001
Težave v spolnosti	14	21	0,001
Skrbi glede podobe telesa	14	35	0,001
Premajhna fizična aktivnost (<150 minut na teden)	58	52	0,001
Kajenje	23	12	0,001
Neustrezna prehrana	9	8	>0,05
Uživanje alkohola	34	19	0,001
Prekomerna telesna teža ali debelost	52	51	>0,05
Uživanje prehranskih dopolnil	39	27	0,001
Bolečine v predelu rame	34	46	0,001
Izpadanje las	-	49	-
Se ne namerava vrniti v službo	31	49	0,001

Tabela 1. Težave bolnic z rakom dojk, ki so bile vključene v raziskavo OREH med letoma 2019 in 2021, pred zdravljenjem in pol leta po pričetku zdravljenja.

Bolnice iz kontrolne skupine so bile deležne take rehabilitacije kot doslej, bolnice iz interventne skupine pa smo glede na težave usmerili na rehabilitacijo tako, kot je navedeno v *Smernicah za celostno rehabilitacijo bolnic z rakom dojk* in v *Klinični poti za celostno rehabilitacijo bolnic z rakom dojk*. Multi-disciplinarni konzilij strokovnjakov je obravnaval dokumentacijo vseh bolnic iz interventne skupine na konziliju celostne Onkološke REhabilitacije (konzilij OREH), kar je postalo del klinične prakse na OI Ljubljana. Na konziliju so bili prisotni: onkolog (kirurg, radioterapevt, internist onkolog), psiholog, koordinatorka celostne rehabilitacije, medicinska sestra, fizioterapevt, specialist

družinske medicine, specialist medicinske rehabilitacije in fizikalne medicine, specialist medicine dela, prometa in športa, ginekolog in nekajkrat tudi seksolog in socialni delavec.

Tudi obravnava bolnic je bila multidisciplinarna. Osrednjo vlogo pri obravnavi bolnic je imela koordinatorka za celostno rehabilitacijo, ki je bolnici razložila, kako lahko nekatere težave prepreči oziroma na katerih področjih si lahko pomaga sama. Na osnovi sklepov konzilija so bile bolnice glede na izražene težave napotene po mreži izvajalcev. Bolnice s psihičnimi težavami (depresija, anksioznost, kognitivne funkcije, utrudljivost in nespečnost) smo napotili na obravnavo k onkologu, psihologu, psihiatru in/ali družinskemu zdravniku. Bolnice s težavami glede limfedema, težavami z ramenskim sklepom ali brazgotino smo napotili na obravnavo k fizioterapevtu, fiziatru iz Inštituta za medicinsko rehabilitacijo UKC Ljubljana, limfterapevtu, v analgetsko ambulanto in/ali k družinskemu zdravniku. Bolnice s težavami s srcem smo napotili h kardiologu ali družinskemu zdravniku. Zaradi vazomotornih težav smo bolnico napotili na fizično vadbo pod nadzorom kineziologa s Fakultete za šport v Ljubljani ali v Center za krepitev zdravja (CKZ) v njen zdravstveni dom, k onkologu, na vadbo joge in/ali na akupunkturo k anesteziologu na OI Ljubljana. Bolnice smo zaradi suhe nožnice ali težav pri spolnosti napotili h ginekologu, od tam pa smo jo lahko napotili tudi k seksologu. Bolnice, ki so imele bolečine, smo obravnavali onkologi, anesteziologi in/ali družinski zdravniki. Bolnicam smo svetovali zdrav način življenja. Omogočili smo jim, da so bile dvakrat tedensko fizično aktivne pod nadzorom kineziologa s Fakultete za šport. Bolnice, ki so imele prekomerno telesno težo, so bile presuhe ali so imele nezdravo prehranjevanje, so obravnavali v Enoti za klinično prehrano OI Ljubljana, pri družinskem zdravniku in/ali v CKZ v zdravstvenem domu. Bolnicam smo odsvetovali kajenje. Kadilke smo napotili na delavnico za odvajanje od kajenja v CKZ. Bolnice, ki so bile v delovnem razmerju, smo napotili na poklicno rehabilitacijo na URI Soča in/ali k družinskemu zdravniku.

Celostna rehabilitacija zmanjšuje težave bolnic, kar je pokazala primerjava težav bolnic iz interventne in kontrolne skupine pol leta po pričetku zdravljenja. Bolnice iz interventne skupine so imele statistično značilno manj težav kot tiste iz kontrolne skupin na področju ($p < 0,05$): anksioznosti, kognitivnih motenj, utrudljivosti, težav v spolnosti, boleče rame, subjektivne gibljivosti rame in zdrave prehrane (Tabela 2).

Od junija 2022 dalje celostno rehabilitacijo izvajamo pri približno polovici vseh na novo zdravljenih bolnic na OI Ljubljana, vendar smo soočeni s pomanjkanjem osebja, ki izvaja rehabilitacijo, še posebej na področju psihološke, socialne in poklicne rehabilitacije. V bodočnosti bo treba te kapacitete povečati, saj bi morali v celostno rehabilitacijo vključiti vse bolnice z rakom dojk. V sodobni onkologiji ni več pomembno zgolj preživetje bolnikov, pač pa tudi kakovost njihovega življenja, ki pa jo lahko bistveno izboljšamo prav z izvajanjem celostne onkološke rehabilitacije.

IZBOLJŠANJE	ENAKO	POSLABŠANJE
Anksioznost	Depresija	-
Kognitivne motnje	Nespečnost	
Utrudljivost	Ginekološke težave	
Težave v spolnosti	Vročinski valovi	
Boleča rama	Giblјivost rame – objektivno	
Giblјivost rame - subjektivno	Limfedem – objektivno in subjektivno	
Zdrava prehrana	Fizična aktivnost	
Prenehanje kajenja	Uporaba prehranskih dopolnil	
	Uživanje alkohola	
	Namen vrniti se na delo	

Tabela 2. Primerjava težav bolnic v interventni in kontrolni skupini raziskave OREH po 18 kategorijah, obdobje spremljanja 2019-2022, skupaj 600 bolnic

Zaključek

Celostna onkološka rehabilitacija, ki vključuje medicinsko, psihološko, socialno in poklicno rehabilitacijo, bistveno izboljša kakovost življenja bolnic z rakom dojke. Pilotna raziskava OREH je pokazala zmanjšanje težav bolnic, ki so bile zdravljene po principih celostne onkološke rehabilitacije. V času izvajanja pilotne raziskave je bilo celostne onkološke rehabilitacije deležna četrtnina na novo zdravljenih bolnic, sedaj pa celostno rehabilitacijo izvajamo pri približno polovici vseh na novo zdravljenih bolnic na OI Ljubljana. Soočeni smo s pomanjkanjem osebja, ki izvaja rehabilitacijo, še posebej na področju psihološke, socialne in poklicne rehabilitacije. V bodočnosti bo treba te kapacitete povečati, saj bi morali v celostno rehabilitacijo vključiti vse bolnice z rakom dojke. V sodobni onkologiji ni več pomembno zgolj preživetje bolnikov, pač pa tudi kakovost njihovega življenja, ki pa jo lahko bistveno izboljšamo prav z izvajanjem celostne onkološke rehabilitacije.

Viri in literatura

1. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Schmits IC, et al. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12.327 breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2016; 27: 965-74.
2. Besic N, Smrekar J, Strazisar B. Acute pain and side effects after tramadol in breast cancer patients: results of a prospective double-blind randomized study. *Sci Rep* 2020; 10: 18766.
3. Besic N, Smrekar J, Strazisar B. Chronic adverse effects after an axillary

- lymphadenectomy in breast cancer patients after administering weaker and stronger postoperative analgesia: results of a prospective double-blind randomized study. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 182: 655-63.
4. Bešić N, Borštnar S, Gornjec A et al. Klinična pot celostne rehabilitacije bolnikov z rakom dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2020. <https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti/klinicne-poti>.
 5. Bešić N, Borštnar S, Kovačec Hermann T, et al. Smernice za celostno rehabilitacijo bolnikov z rakom dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2019. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Smernice_za_celostno_rehabilitacijo_bolnikov_z_rakom_dojk_2019.pdf
 6. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, et al. Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res* 2018; 20: 124.
 7. Huizinga F, Westerink NL, Berendsen AJ, et al. Home-based Physical Activity to Alleviate Fatigue in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2021; 53: 2661-74.
 8. Cramer H, Lauche R, Klose P, et al. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD010802.
 9. Mertz BG, Dunn-Henriksen AK, Kroman N, et al. The effects of individually tailored nurse navigation for patients with newly diagnosed breast cancer: a randomized pilot study. *Acta Oncol* 2017; 56: 1682-9.
 10. Olsson Möller U, Beck I, et al. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment - a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer* 2019; 19: 472.
 11. Rafn BS, Christensen J, Larsen A, et al. Prospective Surveillance for Breast Cancer-Related Arm Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40: 1009-26.
 12. Stuiver MM, ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, et al. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD009765.
 13. Zdravec-Zaletel L, Kurir-Borovčič M. Idejna zasnova in strategija celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov. In: Novaković S, in ostali, eds. 32. Onkološki vikend, Državni program obvladovanja raka – Celostna rehabilitacija onkoloških bolnikov. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, 2019: 15-21.

POGLED KOORDINATORJA PRI CELOSTNI REHABILITACIJI BOLNIC Z RAKOM DOJK

Zlatka Mavrič, Onkološki inštitut Ljubljana, Projekt OREH

Ključne besede: koordinator, namen, vrednotenje

Namen projekta celostne rehabilitacije bolnic z rakom dojk OREH in tudi standardne klinične poti, ki je že uvedena, je čimprejšnje vračanje bolnic v normalno življenje in istočasno tudi hitrejši povratek v službo in zmanjševanje invalidskega upokojevanja.

To dosežemo z zgodnjim prepoznavanjem psihičnih in fizičnih težav s pomočjo standardiziranih vprašalnikov in predvsem individualnega razgovora, ki ga ponovimo po šestih in po dvanajstih mesecih od začetka zdravljenja.

Med zdravljenjem opazujemo in vrednotimo: duševno stisko, kognitivne funkcije, nespečnost, utrudljivost, težave povezane s pomanjkanjem ženskih hormonov, spolnost, limfedem, brazgotino, izpadanje las, okvare srca, zdrav življenjski slog, prehrano, bolečino in po potrebi usmerimo bolnico tudi na poklicno rehabilitacijo.

Koordinatorica celostne obravnave je ključna povezovalna točka med bolnico z rakom dojk in drugimi enotami Onkološkega inštituta. Skrbi za povezavo in reševanje trenutnih težav in vprašanj, ki jih izpostavi bolnica. Komunikacija poteka tudi v drugo smer, ko koordinatorica ugotovi, da je treba preveriti stanje oz. situacijo bolnice.

Koordinator predstavi bolnico na konziliju OREH in poskrbi za bolnicam razumljive razlage zapisa, povezavo podpornih služb in naročila, svetuje bolnicam med zdravljenjem in je strokoven vmesni člen med ustanovo in bolnikom.

Koordinatorica poskrbi za pravočasno naročanje, sodeluje pri individualnem svetovanju glede na potrebe bolnice in poskrbi za pregleden vnos podatkov v sistem.

Za boljšo kondicijo in počutje so organizirani joga, telovadba in sklop predavanj o prehrani. Koordinatorica sodeluje pri posredovanju obvestil in zbira ter vnaša anketne vprašalnike o zadovoljstvu bolnic, ki so vključene v pilotni projekt celostne rehabilitacije bolnic z rakom dojk.

Zaenkrat vse bolnice še niso avtomatsko napotene h koordinatorju, zato koordinator tudi dnevno pregleda dokumentacijo naročenih bolnic v ambulantah in jih vključi v sistem celostne obravnave in na začetno oceno stanja pri fizioterapevtih. Bolnici priskrbi potrebno literaturo in kontakte

OBRAVNAVA BOLNIC Z RAKOM DOJK SKOZI PRIZMO TEMELJNIH VREDNOT DRUŽINSKE MEDICINE

Vesna Homar,^{1,2}

¹ Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Zdravstveni dom Vrhnika

Povzetek

Družinska medicina je medicinska specialnost, ki temelji na znanju in metodologijah, značilnih za naravoslovje in humanistiko. Ima jasno definirane vrednote, ki predstavljajo referenčni okvir naše poklicne identitete: kontinuirana oskrba, na osebo osredotočena oskrba, sodelovanje pri oskrbi, enakost oskrbe, v znanost usmerjena oskrba, v skupnost usmerjena oskrba in profesionalizem oskrbe. V letu 2022 je evropsko združenje zdravnikov družinske medicine Wonca prenovilo seznam in opis naših temeljnih vrednot tako, da odražajo spremembe v družbi in znanosti ter hkrati ohranjajo osnovne paradigme družinske medicine. V prispevku je predstavljena obravnava bolnic z rakom dojke pri zdravniku družinske medicine skozi prizmo prenovljenih temeljnih vrednot družinske medicine.

Uvod

Družinska medicina je medicinska specialnost, ki temelji na znanju in metodologijah, značilnih za naravoslovje in humanistiko. Ima jasno definirane vrednote, ki predstavljajo referenčni okvir naše poklicne identitete. Te se odražajo pri obravnavi naših bolnikov v zdravju in bolezni.

V letu 2022 je evropsko združenje zdravnikov družinske medicine Wonca prenovilo seznam in opis naših temeljnih vrednot tako, da odražajo spremembe v družbi in znanosti ter hkrati ohranjajo osnovne paradigme družinske medicine. V tem prispevku bom skozi prizmo prenovljenih temeljnih vrednot družinske medicine predstavila nekatere vidike obravnave bolnic z rakom dojke pri zdravniku družinske medicine.

Kontinuirana oskrba

Odnos med zdravniki družinske medicine in bolniki temelji na sodelovanju in zaupnosti, ki se razvija skozi čas. Gre za longitudinalen odnos, ki se skozi čas spreminja in raste. Bolniki prehajajo iz obdobja zdravja v obdobja bolezni in se, če je zdravljenje uspešno, zopet vrnejo v obdobje zdravja ali zazdravitve.

Tudi pri bolnicah z rakom dojk je tako: zdravnik družinske medicine je vključen v preventivo pred boleznijo, v diagnostiko bolezni, v zdravljenje, v rehabilitacijo in v oskrbo po zdravljenju. Stik med bolnico in zdravnikom družinske medicine je v različnih obdobjih različno intenziven. Navadno je tesnejši takrat, ko je vloga drugih zdravnikov manj izrazita, npr. med okrevanjem po specifičnih zdravljenjih, ob zaključku zdravljenja in tudi v primeru, da bolezen napreduje, specifično zdravljenje pa je izčrpano. Kontinuiteta odnosa z družinskim zdravnikom da bolnicam z rakom dojk pomembno perspektivo minljivosti bolezni ali poslabšanja, v smislu »to je le ovinek na poti življenja«. Če ima bolnica v življenju že kakšno izkušnjo z boleznijo, ki je imela ugoden izid, lahko zdravnik uporabi te izkušnje kot vir čustvene odpornosti tudi pri soočanju z rakom.

Na osebo osredotočena oskrba

Zdravniki družinske medicine pri delu bolniki upoštevajo trenutne življenjske okoliščine, življenjske zgodbe, prepričanja, skrbi in upe svojih bolnikov. Tako lažje prepoznajo povezave med družbenimi dejavniki in boleznijo ter poglobljeno razumejo, kakšen pečat so pustili življenjski dogodki na človekovem telesu in duhu.

Bolnice z rakom dojk izrazito individualno sprejemajo in doživljajo bolezen, zdravljenje in rehabilitacijo. Odziv bolnic pogosto ni sorazmeren s težo bolezni in zdravljenja. Temu je potrebno prilagoditi tempo komunikacije z bolnico in tudi svojci, saj večina prvega sporočila diagnoze v celoti še ne more dojeti in sprejeti. Zdravnik družinske medicine predstavlja bolnici oporno osebo s strokovnim znanjem ter ji daje priložnost pridobiti informacije, ki jih potrebuje za oblikovanje svojega stališča do zdravljenja. Predvsem v prvem obdobju zdravljenja mora bolnica v kratkem času sprejeti veliko pomembnih odločitev, pri katerih ji je zdravnik družinske medicine, ki upošteva vpliv bioloških, psihosocialnih in kulturnih dejavnikov, lahko v pomembno oporo.

Med aktivnim zdravljenjem raka dojk zdravniki družinske medicine sodelujejo predvsem pri obvladovanju z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov in psiholoških simptomov ter v slovenskem prostoru z vodenjem bolniškega staleža.

Sodelovanje pri oskrbi

Zdravniki družinske medicine so za večino bolezni in stanj »vratarji« pri vstopu v zdravstveno oskrbo. Odrasla populacija v Sloveniji prosto dostopa do zdravstvenih storitev le v primeru nujnih stanj, ginekoloških stanj in zobozdravstva. Znanje družinskih zdravnikov je široko, vendar je vezano na sodelovanje z drugimi specialnostmi in drugimi profili zdravstvenih delavcev. Pri oskrbi bolnikov sodelujejo z medicinskimi in nemedicinskimi disciplinami, hkrati pa ohranjajo jasne meje odgovornosti.

Bolnice z rakom dojke se med diagnostiko bolezni in zdravljenjem srečujejo z različnimi zdravstvenimi in nezdravstvenimi delavci, pa tudi nevladnimi organizacijami in prostovoljci. Zdravnik družinske medicine lahko s širokim poznavanjem različnih programov bistveno pripomore h kakovostni oskrbi bolnice in jo usmerja k tistim strokovnjakom, ki jo lahko osebno najbolj podpirajo med zdravljenjem in po njem. Na tem področju smo v Sloveniji naredili izjemen napredek oskrbe z interdisciplinarnim projektom onkološke rehabilitacije Oreh, pri katerem sodelujemo tudi zdravniki družinske medicine.

Enakost oskrbe

Zdravniki družinske medicine dajejo prednost ljudem z največjimi potrebami po zdravstveni oskrbi in zagovarjajo pravično zdravstveno varstvo. Pravičnost je ključna razsežnost kakovostne zdravstvene oskrbe, zdravniki namenijo čas in trud ljudem z največjimi potrebami po zdravljenju in podpori. Zdravniki družinske medicine se še posebej zavedajo zdravstvenih izzivov, s katerimi se soočajo določene družbene skupine glede na njihovo starost, spol, spolno usmerjenost, etnično in versko pripadnost ter socialno-ekonomski status.

Bolnice z rakom dojke prihajajo iz različnih starostnih skupin in iz najrazličnejših socialnih okolij. Zdravniki družinske medicine se trudimo te neenakosti prepoznati in jih s socialnimi korektivi zmanjšati. Zato se zavzemamo za visok standard in dobro dostopnost zdravstvenih in socialnih storitev v kraju bivanja. Npr. bolnica iz ruralnega okolja težje dostopa do fizioterapije kot bolnica, ki živi v centru mesta, zato ji zdravnik družinske medicine predstavi lokalne možnosti, kot so fizioterapija blizu kraja bivanja, obravnava pri fizioterapevtu in kineziologu v centru za krepitev zdravja v lokalnem zdravstvenem domu in službo brezplačnega prevoza, ki jo ponuja občina. Usmeri jo v programe društva bolnic z rakom dojke Europa Donna, ki bolnice podpirajo s kakovostnim informiranjem o možnostih, individualno prostovoljsko pomočjo in s programi na daljavo.

Morda je neenakost še najmanj izrazita pri dostopanju do zdravstvenih storitev, saj imamo pri obravnavi bolnic z rakom dojke jasno izdelane klinične poti in v primerjavi z drugimi zdravstvenimi sistemi bogato kritje storitev s strani osnovnega zdravstvenega zavarovanja. Razlike postanejo bolj izrazite v obdobju po zdravljenju in rehabilitaciji, ko se neizpolnjene potrebe bolnic odsevajo v nevračanju na delovno mesto in komorbidnosti. To je najbolj izrazito pri ranljivih skupinah, kot so bolnice z majhnimi otroki, starejše bolnice brez svojcev, bolnice, ki slabo govorijo jezik ali se v sistemu ne zmorejo orientirati. Manj podprta skupina bolnikov z rakom dojke so tudi moški, ki številčno predstavljajo en odstotek vseh bolnikov z rakom dojke.

V znanost usmerjena oskrba

Zdravniki družinske medicine zagotavljajo oskrbo na podlagi najboljših razpoložljivih dokazov, pri čemer spoštujejo bolnikove vrednote in želje. Omogočajo pravočasno diagnozo in se izogibajo nepotrebnim preiskavam in prekomernemu zdravljenju. Kadar so na voljo enako učinkoviti posegi, zdravniki družinske medicine izberejo posege na podlagi stroškovne učinkovitosti in varnosti bolnikov.

Na veliko presenečenje in razočaranje vseh zagovornikov znanosti so se v družbi oblikovale skupine ljudi, ki znanosti in znanstvenim metodam zdravljenja ne zaupajo. Če ti ljudje zbolijo s težko, vendar potencialno ozdravljivo ali zazdravljivo boleznijo, kot je rak dojke, je izjemno pomembno, da poskusimo na njihova prepričanja v kratkem času vplivati tako, da sledijo procesu zdravljenja. To zahteva izjemen napor in tenkočuten pristop vseh, ki so vpleteni v proces zdravljenja in zdravnik družinske medicine lahko zaradi dolgoročnega odnosa z bolnico igra zelo pomembno vlogo. Za osebe, ki ne zaupajo v na znanosti temelječe zdravljenje, je pogosto potrebno prilagoditi metode in cilje zdravljenja. Kljub temu, da ostanemo zavezani znanosti, je zaradi sodelovanja pri zdravljenju bolnic z drugačnimi stališči smiselno podpreti komplementarne metode in odsvetovati le tiste prakse, ki bi ji lahko škodovala (telesno, psihično ali finančno).

Najtežje je, če bolnica z rakom dojke zaradi nezaupanja v znanost zavrne zdravljenje potencialno ozdravljive bolezni. To je lahko za zdravstveni tim družinske medicine izjemno težka situacija, pri kateri je smiselno razmišljati o razbremenilnem pogovoru ali superviziji. Bolnici pa je treba omogočiti kar najširšo podporo in možnost, da lahko kadarkoli spremeni svoje odločitve.

V skupnost usmerjena oskrba

Zdravniki družinske medicine zagotavljajo zdravstveno oskrbo posameznika in spodbujajo zdravje na ravni skupnosti. Zaradi skupnostne naravnosti in družbene odgovornosti želijo zdravniki družinske medicine vplivati na zdravstveno politiko tako, da se zmanjšajo razlike v zdravstveni oskrbi in da se na ravni skupnosti dopolnjujejo klinična oskrba, javno zdravje in socialne storitve. Stališče zdravnikov družinske medicine je tudi, da je njihova dolžnost, da javno spregovorijo o družbenih dejavnikih, ki vplivajo na dostop do zdravstvene oskrbe in neenakosti v zdravstvenih izidih.

Na ravni skupnosti zdravniki družinske medicine aktivno podpirajo preventivne projekte preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka dojke. Spodbujajo k udeležbi v nacionalnem programu presejanja raka dojke DORA. Kljub temu, da presejalni programi individualno nagovarjajo ciljno populacijo, pa je preverjanje sodelovanja in osebno priporočilo v ambulantni zdravnik družinske medi-

cine izjemno pomembno. Tu je primer dobre prakse sodelovanja z izbranimi zdravniki program Svít, kjer izbrani zdravnik in diplomirana medicinska sestra dobita povratno informacijo o (ne)udeležbi v preventivnem programu in lahko neudeležence aktivno nagovorita. Pri teh dejavnostih sodeluje celoten tim družinske medicine, izjemno pomembno vlogo ima diplomirana medicinska sestra.

Zaradi svojega položaja v lokalni skupnosti so člani tima družinske medicine lahko pomemben deležnik pri oblikovanju lokalne strategije zagotavljanja pravičnega zdravstva na lokalni ravni in tudi na višjih ravneh zdravstvene politike. Žal je družinska medicina pogosto spregledana pri strateškem oblikovanju zdravstvene politike, kljub temu da o sistemu zelo veliko vemo in smo vpeti v prav vse ravni zdravstvene oskrbe.

Profesionalizem oskrbe – profesionalni razvoj, izobraževanje in usposabljanje

Zdravniki družinske medicine so zavezani izobraževanju, raziskovanju in razvoju kakovosti. Aktivno se vključujejo v usposabljanje bodočih sodelavcev. Izvajajo in spodbujajo raziskave, ki ustrezajo potrebam družinske medicine, ter kritično ocenjujejo znanje in smernice s konstruktivnim in akademskim pristopom. Zdravniki družinske medicine skrbijo za svoje dobro počutje, s čimer razvijajo in ohranjajo lastno dolgoročno žilavost.

Družinska medicina v Sloveniji se sooča z enakimi izzivi kot mnoge razvite evropske države – zaradi spremenjene demografske strukture in vedno bolj kompleksne zdravstvene oskrbe je zdravnikov družinske medicine premalo. Imamo pomembno prednost pred mnogimi evropskimi državami: še vedno imamo dostopno in kakovostno osnovno zdravstvo, ki temelji na mreži kompetentnih zdravnikov družinske medicine in njihovih timov. Težava je, da so utrujeni. Vendar si bolnice z rakom dojke (in vsi drugi bolniki) zaslužijo strokovno odličnega, motiviranega, empatičnega in humanega zdravnika družinske medicine, ki jih bo usmerjal v preventivi pred boleznijo, pomagal pri zgodnjem odkrivanju, soočanju z boleznijo, med zdravljenjem, med rehabilitacijo in po njej. Bolnice in bolniki si zaslužijo zdravnika, ki skrbi za svoj profesionalni razvoj, je s svojim delom navdih in vzor mlajšim kolegom in ima dolgoročno ustrezne delovne pogoje. Kot družba bomo morali v kratkem času najti kompleksne rešitve, da bomo omogočili takšne okoliščine in ohranili dostopnost osnovnega zdravstva. Če nam to ne uspe, se bo nepregledna količina potreb bolnic prenesla na sekundarni in terciarni nivo, kar bo ohromilo zdravstveno oskrbo, zmanjšalo kakovost zdravstvenih storitev, povečalo stroške, bolnice pa bodo ostale z neizpolnjenimi potrebami.

Zaključek

V obravnavi bolnic z rakom dojk se zrcali vseh sedem temeljnih vrednot družinske medicine: kontinuirana oskrba, na osebo osredotočena oskrba, sodelovanje pri oskrbi, enakost oskrbe, v znanost usmerjena oskrba, v skupnost usmerjena oskrba in profesionalizem oskrbe. Temeljne vrednote družinske medicine so odlično izhodišče za razmišljanje o kakovosti obravnave bolnic z rakom dojk pri zdravniku družinske medicine.

Literatura

1. Bešić N, Borštnar S, Gornjec A, et al. Klinična pot celostne rehabilitacije bolnikov z rakom dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2020.
2. Borštnar S, Bračko M, Čufer T, et al. Rak dojk: kaj morate vedeti. 2. dopolnjena izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2006.
3. Hertl K, Krajc M, Jarm K, et al. Multidisciplinarni tim v državnem presejalnem programu za raka dojk Dora. V: Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, uredniki. Multidisciplinarna obravnava bolnikov v onkologiji: zbornik. Onkološki inštitut; Kancerološko združenje SZD; 2014. p. 59–65.
4. Roorda C, de Bock GH, van der Veen WJ, Lindeman A, Jansen L, van der Meer K. Role of the general practitioner during the active breast cancer treatment phase: an analysis of health care use. *Support Care Cancer*. 2012;20(4):705–14.
5. Wonca Europe: Core values and principles of general practice / family medicine. Dostopno 25. oktobra 2022 na: <https://www.woncaeurope.org/file/6bb0f804-c025-4bf3-b970-0e5bd4b4872d/ANNEX%203.pdf>
6. Zakotnik B. Le ovinek na poti življenja: knjižica za pomoč bolnikom z rakom in njihovim svojcem. *Onkologija*. 2006;10(1):64.

RAZVOJ OBRAVNAVE BOLNIC Z RAKOM DOJK V UKC MARIBOR

Darja Arko, Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Povzetek

Kot najpogostejši rak žensk predstavlja rak dojk pomemben del onkološke dejavnosti v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (UKC Maribor.) Področje zdravljenja te bolezni, ki je sprva sodilo pod okrilje torakalnih kirurgov, smo sredi 90. let prejšnjega stoletja postopno prevzeli ginekologi in skoraj dve desetletji razvijali dejavnost na področju diagnostike, kirurškega in sistemskega zdravljenja. S hitrim razvojem sistemskih zdravil in z uvedbo specializacije s področja internistične onkologije v Sloveniji se je dejavnost onkologije razvila v smeri samostojnega Oddelka za onkologijo, ki je leta 2016 prevzel najprej celotno sistemsko zdravljenje in kmalu zatem postopno tudi radioterapevtsko zdravljenje bolnic z rakom dojk.

Način obravnave žensk z rakom dojk v UKC Maribor se je bistveno spremenil z uvedbo programa DORA. Slikanje žensk v okviru tega programa se je v UKC Maribor začelo leta 2013, od konca leta 2018 pa je UKC Maribor tudi diagnostični center DORA, s čimer je diagnostika v veliki meri prešla v roke radiologov.

Danes poteka celostna obravnava bolnic z rakom dojk v UKC Maribor multidisciplinarno, v skladu s strokovnimi standardi in smernicami, od diagnostike in vseh oblik zdravljenja do rehabilitacije, sledenja in paliativne oskrbe na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk in na Oddelku za onkologijo. Zdravljenje moških z rakom dojk ostaja na Oddelku za torakalno kirurgijo.

Uvod

Načini diagnostike in zdravljenja raka dojk so se v zadnjih desetletjih bistveno spremenili. Po svetu obstajajo različni koncepti obravnave žensk z rakom dojk, tudi osnovna specialnost zdravnikov, ki se s tem področjem ukvarjajo, se med državami razlikuje, zagotovo pa je bistvenega pomena, da so vsi, ki so vpleteni v proces celostne oskrbe bolnic z rakom dojk, posebej usmerjeni v to področje in dodatno izobraženi ter da je obravnava multidisciplinarna. V skladu s takšnim konceptom in v skladu z razvojem nacionalnega presejalnega programa DORA se je v zadnjih desetletjih razvijala tudi obravnava bolnic z rakom dojk v UKC Maribor.

Diagnostika

Že zgodaj, leta 1972, sta v takratni Splošni bolnišnici Maribor predstojnika ginekologije in kirurgije prepoznala pomen zgodnjega odkrivanja raka dojk. V sodelovanju obeh oddelkov je bolnišnica nabavila aparat za termovizijo, kar je bila osnova za začetek delovanja Centra za diagnostiko bolezni dojk. Kmalu je termovizijo nadomestila bolj zanesljiva mamografija. Od vsega začetka so v tej ambulanti, v kateri smo delali torakalni kirurg in ginekologi, izvajali tudi tankoigelnne punkcije in citološko diagnostiko. Med prvimi v državi smo ginekologi leta 1981 uvedli ultrazvočne (UZ) preglede dojk in prve UZ-vodene punkcije. Predoperativna diagnostika se je leta 1997 bistveno izboljšala z uvedbo debeloigelnih biopsij, ki so v veliki meri nadomestile citološko diagnostiko.

V ambulanti so se sprva opravljali predvsem pregledi asimptomatskih žensk, ki so se postopno prenesli v nacionalni presejalni program DORA in s tem v domeno radiologov. Po uvedbi DORE na področje celotne države v Centru za bolezni dojk na Kliniki za ginekologijo in perinatologijo ostajajo diagnostična obravnava simptomatskih žensk, dodatna obravnava žensk, ki jih napotijo iz ambulant za dojke na primarnem nivoju oz. iz drugih regijskih ustanov, in sledenje bolnic po zdravljenju raka dojk.

Kirurško zdravljenje

Do leta 1994 je kirurško zdravljenje bolnic z rakom dojk v UKC Maribor potekalo samo na Oddelku za torakalno kirurgijo. Prve izkušnje ginekologov z operacijami dojk predstavljajo kirurške odstranitve benignih tumorjev in biopsije tumorjev nejasne narave v okviru diagnostike, ki so jih izvajali od poznih 70. let 20. stoletja dalje. Leta 1994 smo ginekologi, v sodelovanju s torakalnim kirurgom, pričeli s prvimi operacijami bolnic z rakom dojk in v naslednjih desetih letih praktično v celoti prevzeli kirurško zdravljenje raka dojk.

Tehniko odstranjevanja varovalne bezgavke smo vpeljali ob sodelovanju in s pomočjo kirurgov Onkološkega inštituta (OI) Ljubljana leta 2004.

Prvo rekonstrukcijo dojke so naredili kolegi na Oddelku za plastično kirurgijo leta 1999 v sodelovanju z ginekologi in takšen način dela, ki je postal nepogrešljiv del kirurškega zdravljenja raka dojk, se je ohranil do danes.

Zadnja leta praktično vse bolnice z novo odkritim rakom dojk operiramo na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, operacije moških z rakom dojk pa so ostale na Oddelku za torakalno kirurgijo.

Sistemsko zdravljenje

Tako kot kirurško je tudi sistemsko zdravljenje raka dojk do leta 1994 potekalo samo na torakalni kirurgiji, kasneje pa je vedno bolj prehajalo v roke ginekologov, ki so sicer že imeli dolgoletne izkušnje s citostatskim zdravljenjem, saj segajo prve aplikacije citostatikov pri raku jajčnikov v leto 1963. O vrstah in načinih sistemskega zdravljenja smo se dogovarjali na multidisciplinarnih konzilijih ob sodelovanju internistke z OI Ljubljana.

Sistemska zdravila smo predpisovali zdravniki ginekologi, vendar smo, kmalu po uvedbi nove specializacije s področja internistične onkologije, prvo specializantko s tega področja na ginekologiji zaposlili že leta 2002. Od začetka leta 2016 se vse sistemske onkološko zdravljenje, tudi zdravljenje bolnic z rakom dojk, v UKC Maribor izvaja na Oddelku za onkologijo pod okriljem internističnih onkologov.

Radioterapija

Bolnicam z rakom dojk smo obsevanje zagotavljali na OI Ljubljana z zglednim sodelovanjem s tamkajšnjimi radioterapevti. Ob koncu leta 2016 so obsevanje dojk, sprva ob pomoči in s sodelovanjem kolegov z OI Ljubljana, postopno začeli izvajati na Oddelku za onkologijo v UKC Maribor, kjer sedaj samostojno obsevajo veliko večino bolnic z rakom dojk.

Multidisciplinarni konziliji

Že od vsega začetka obravnave bolnic z rakom dojk na ginekologiji smo se o vrsti in načinu dopolnilnega zdravljenja dogovarjali na multidisciplinarnih konzilijih, na katerih so sprva sodelovali internisti in radioterapevti OI Ljubljana. Sedanji mamarni konzilij v UKC Maribor sestavljajo radiolog, ginekolog onkolog, internist onkolog, radioterapevt in genetik, patolog je na voljo po potrebi. Konzilij obravnava vse bolnice po primarnem zdravljenju, od leta 2010 pa tudi vse bolnice pred začetkom zdravljenja raka dojk.

Podporno zdravljenje in rehabilitacija

Takoj ko se je zdravljenje bolnic z rakom dojk začelo na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, smo se ginekologi zavedali pomena celostne obravnave bolnic, zato smo v rehabilitacijo vključili fizioterapevtko in na kliniki zaposlili klinično psihologinjo.

Paliativno oskrbo zagotavljamo v okviru paliativne ambulate in protibolečinske ambulate za onkološke bolnike na Oddelku za onkologijo ter s paliativnim timom, ki opravlja tudi terensko delo.

Raziskovalno delo

Od obdobja, ko se je zdravljenje raka dojk v celoti izvajalo na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, pa do danes je UKC Maribor vključen v številne, pomembne mednarodne kliničnih raziskave in projekte na področju zdravljenja raka dojk. Med najbolj odmevnimi so bile prospektivne mednarodne multicentrične klinične raziskave BCIRG 005, BCIRG 006 in Mindact, ki so bile temelj za spremembo rutinskega sistemskega dopolnilnega zdravljenja raka dojk v svetu. Raziskave na področju sistemskega zdravljenja 2. in 3. faze se nadaljujejo na Oddelku za onkologijo, raziskovalna dejavnost pa se je razširila tudi na področje radioterapije, kjer je UKC Maribor vključen v različne, tudi evropske projekte.

Zaključek

V UKC Maribor zdravimo slabo tretjino vseh bolnic z rakom dojk v Sloveniji. Od začetkov kirurškega in sistemskega zdravljenja na Oddelku za torakalno kirurgijo, preko razvoja teh dejavnosti na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, sedaj v UKC Maribor s svojimi strokovnjaki zagotavljamo celostno obravnavo bolnic z rakom dojk, od diagnostike, lokalnega in sistemskega zdravljenja do rehabilitacije in paliativne oskrbe. Ob tem poteka tudi aktivno raziskovalno delo in vključevanje v mednarodne raziskave in projekte.

Viri:

1. Gorišek B. 30 let Centra za diagnostiko bolezni dojk v Mariboru. V: Takač I, Arko D (ur). 30 let Centra za bolezni dojk v Mariboru, zbornik predavanj. Splošna bolnišnica Maribor, Služba za ginekologijo in perinatologijo, Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Center za bolezni dojk 2003: 9–13.
2. Strokovna letna poročila UKC Maribor za leta 1994–2010.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Janez Žgajnar, Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za kirurško onkologijo,

Povzetek

Zgodnji rak dojk pogosto najprej zdravimo kirurško. Zgodovinsko je razvoj zdravljenja potekal od obsežnejših posegov v smer manj invazivne kirurgije. V Sloveniji smo novosti v razvoju tudi soustvarjali in novosti hitro uvajali v klinično prakso. V kirurgiji raka dojk ločimo operacije dojke ter operacije področnih bezgavk. Pri tumorju v dojki želimo odstraniti celoten tumor skupaj z delom zdravega tkiva, t. i. varnostnim plaščem. Če je to mogoče in je obnem preostanek dojke estetsko sprejemljiv, se odločimo za ohranitev dojke. Pogosto je ob nekaterih indikacijah nujna odstranitev cele dojke, ki jo pogosto združimo z rekonstrukcijo. Netipne lezije dojk operiramo po predhodni slikovno vodeni lokalizaciji. V kirurgiji področnih bezgavk uporabljamo odstranitev vseh pazdušnih bezgavk ali biopsijo varovalne bezgavke (angl. Sentinel). Če v varovalni bezgavki ni zasevkov ali pa so le-ti majhni oziroma jih je malo, lahko odstranitev vseh pazdušnih bezgavk opustimo. Indikacije za odstranitev vseh pazdušnih bezgavk se še naprej ožijo. V prihodnosti lahko pričakujemo nadaljnjo deeskalacijo kirurškega zdravljenja raka dojk.

Uvod

Kirurško zdravljenje raka dojk je del onkološke kirurgije in ga z njo povezuje skupen razvoj. Začetki sodobnega zdravljenja segajo v 19. stoletje in v prepričanju, da je rak vsaj sprva izključno lokoregionalna bolezen, je bilo tudi zdravljenje obsežno in mutilantno. Šele v drugi polovici 20. stoletja se je z drugačnim razumevanjem raka ter multidisciplinarno obravnavo zdravljenje prevesilo v manj obsežne posege. Spremenila se je tudi osnovna paradigma zdravljenja: iz maksimalnega, ki ga bolnik še prenese, v najmanj še potrebne za enak učinek zdravljenja. Pomemben je bil tudi razvoj minimalno invazivnih kirurških tehnik, ki so se uveljavile tudi v kirurgiji raka dojk.

V Sloveniji smo ves čas sledili razvoju zdravljenja v svetu s sorazmerno majhnim zaostankom, pogosto pa smo ta razvoj tudi soustvarjali. Letošnja 25-letnica ustanovitve Združenja za senologijo zanimivo sovпада z začetkom obdobja, ko smo v kirurško zdravljenje uvedli več novosti, predvsem izotopsko vodeno kirurgijo. V pričujočem prispevku si zato na kratko oglejmo zgodovino kirurškega zdravljenja raka dojk in nekatere izzive v prihodnje. V tem prispevku izpostavljam nekatere mejnike kirurškega zdravljenja v Sloveniji.

Kratek pregled razvoja kirurškega zdravljenja raka dojk

Začetnik sodobnega kirurškega zdravljenja raka dojk je William Halsted, ki je leta 1895 opisal t. i. radikalno mastektomijo, ki je bila skladna s takratnim pojmovanjem raka kot lokoregionalne bolezni. Radikalna mastektomija obsega izrez celotne dojke, ki vključuje tudi kožo dojke, regionalnih bezgavk v pazduhi in med prsnima mišicama, vključno z limfatičnimi potmi. Zaradi prepričljivih rezultatov se je Halstedova mastektomija ohranila kot zlati standard kirurškega zdravljenja raka dojk več desetletij. Kasneje so preizkušali še obsežnejše operacije, t. i. razširjeno radikalno mastektomijo, z odstranitvijo bezgavk ob prsnici, kamor tudi vodijo limfni vodi iz dojke, ki pa niso dosegle boljšega preživetja bolnic, zato so jih opustili.

Počasi se je pričel uveljavljati drugačen pogled na raka dojk. Če torej obsežnejše kirurško zdravljenje ni izboljšalo preživetja bolnic, pa bi morda enako preživetje dosegli z manj obsežnimi kirurškimi posegi. Tako so radikalno mastektomijo pričeli opuščati, zlati standard pa je postala t. i. modificirana radikalna mastektomija (MRM), pri kateri odstranimo dojko skupaj s pazdušnimi bezgavkami, ohranimo pa obe prsni mišici. Uveljavitev nove, biološke teorije o raku dojk (Fisherjeva hipoteza), ki je temeljila na biologiji bolezni in je predvidevala, da je prognoza bolezni odvisna od pojava zasevkov v oddaljenih organih ter ni odvisna od obsežnosti lokoregionalnega zdravljenja, je odprla pot k ohranitvi organa, dojke. Dojko lahko varno ohranimo, če jo obenem tudi obsevamo. Danes veljavni koncept, ko govorimo o raku dojk, pa je t. i. hipoteza *spectrum*, ki predpostavlja, da je rak dojk krovni pojem za cel spekter različnih bolezni, ki se vklaplajo na eni strani v Halstedov in na drugi v Fisherjev koncept, velika večina pa jih je neke vmes, čemur poizkušamo vse bolj individualno tudi prilagoditi zdravljenje.

Skozi čas se je spreminjal tudi kirurški pristop do področnih bezgavk. Odstranitev pazdušnih bezgavk je bila zlati standard kirurškega zdravljenja raka dojk, predvsem zaradi svojega prognostičnega pomena.

V času ustanovitve Združenja za senologijo je bila v svetu in v Sloveniji izbira kirurških posegov sorazmerno skromna, čeprav smo že brali o prihajajočih novostih. »Delovni konj« sta bila MRM in kvadrantektomija z aksilarno disekcijo (QUAX); kvadrantektomija je eno (najstarejše) od številnih različnih poimenovanj za odstranitev dela dojke. Sorazmerno redko smo uporabljali metodo lokalizacije netipnih sprememb z žico, zelo malo je bilo tudi rekonstrukcij dojk.

Principi kirurškega zdravljenja raka dojk danes

Večino nerazsejanih rakov dojk zdravimo kirurško. Tako naj bi omogočili lokalni nadzor bolezni, pridobili tkivo za dokončno diagnozo, določili lokoregionalni

obseg bolezni in poizkusili doseči ozdravitev. Zgodnji rak dojk (stadij I in II) običajno zdravimo najprej kirurško, čeprav pogosto vrstni red zamenjamo in najprej zdravimo sistemsko (z zdravili): slednje velja, kadar razmerje velikosti tumorja in dojke ne omogoča ohranitve dojke ali pri določenih podtipih raka dojk stadija II (trojno negativni ali HER2-pozitivni tumorji). Pri raku dojk stadija III praviloma pričnemo s sistemskim zdravljenjem. Kirurško zdravljenje raka dojk je sestavljeno iz operacij dojke in operacij področnih bezgavk.

Kdaj ohranitev dojke in kdaj mastektomija

Namen kirurškega zdravljenja raka dojk je odstranitev tumorja skupaj z delom zdravega tkiva, tako imenovanim varnostnim plaščem. Če je to tehnično mogoče in je obenem preostanek dojke estetsko sprejemljiv, se kirurg odloči za ohranitev dojke. Pogosto pa radikalnosti operacije ne moremo zagotoviti drugače kot z odstranitvijo cele dojke, kar je še zlasti pogosto pri velikih tumorjih (pomembno je zlasti razmerje med velikostjo tumorja in dojke) ali kadar ima bolnica v dojki v različnih kvadrantih več kot en tumor.

Poznamo številna poimenovanja za odstranitev le dela dojke, v sodobni kirurgiji uporabljamo izraz »široki izrez tumorja v zdravo« (angl. wide local excision). S tem odstranimo tumor s plaščem zdravega tkiva. Trenutno velja konsenz, da je za invazivnega raka dovolj, če le raka mikroskopsko ni v kirurškem robu. Če želimo s to tehniko doseči zelo dober estetski rezultat, moramo zelo natančno načrtovati kirurški poseg. Pri tem uporabljamo tehnike t.j. onkoplastične kirurgije.

Odstranitev cele dojke (s tujko mastektomija) je bila dolga desetletja edina kirurška tehnika zdravljenja raka dojk. Čeprav je danes prevladujoča operacija v zdravljenju raka dojk ohranitev dojk, je tudi danes mastektomija ob pravilnih indikacijah zelo pogosto izbrana kirurška možnost. Iz različnih razlogov se delež mastektomij celo spet povečuje, in sicer predvsem zaradi pretirane uporabe MRI dojk v diagnostiki pred začetkom zdravljenja, zaradi profilaktičnih mastektomij tudi pri sporadičnih rakih in vse boljših možnosti rekonstrukcij dojk po mastektomijah. Poznamo več tipov mastektomij. Pri enostavni mastektomiji kirurg odstrani žlezno-maščobno tkivo dojke, z ovojnico velike prsne mišice ali brez nje, ter večino kože s kolobarjem in bradavico. Kasneje se je z razvojem rekonstruktivnih tehnik pojavila mastektomija z ohranitvijo kože (ang. skin sparing mastectomy), pri kateri še vedno odstranimo žlezno-maščobno tkivo s kolobarjem in bradavico. V zadnjem času čedalje več uporabljamo mastektomijo z ohranitvijo kolobarja in bradavice (ang. nipple sparing mastectomy), pri kateri odstranimo samo žlezno-maščobno tkivo dojke ter ohranimo kožo dojke s kolobarjem in bradavico. Slednja omogoča estetsko lepšo rekonstrukcijo in je onkološko varna.

Kirurgija področnih bezgavk

Rak dojke pogosto zaseva v področne bezgavke. Med področne bezgavke štejemo: pazdušne bezgavke, bezgavke ob a. mamariji interni, bezgavke med obema prsnima mišicama ter supraklavikularne bezgavke. Podatek o morebitnih zasevkih v področnih bezgavkah je pomemben tako za prognozo bolezni kot za izbiro dodatnega zdravljenja. Danes je pozornost usmerjena v glavnem v pazdušne bezgavke. Odstranitev pazdušnih bezgavk pušča namreč resne trajne posledice, kot so: omejena gibljivost rame, motena občutljivost kože v pazduhi, morebitno otekanje roke (limfedem), večja občutljivost cele roke za okužbe in kronične bolečine. Zato se pri bolnicah, ki zasevkov nimajo, poizkušamo izogniti nepotrebnim odstranitvi vseh bezgavk. To je postalo možno s posebno kirurško tehniko, ki se imenuje odstranitev prve bezgavke (imenovane tudi varovalna bezgavka) ali angleško *sentinel node biopsy*, ki se je pojavila sredi 90. let prejšnjega stoletja.

Biopsija prve ali varovalne bezgavke (angl. sentinel) je bila v Sloveniji uvedena l. 1998

Biopsija varovalne bezgavke temelji na predpostavki, da prva bezgavka, v katero teče limfa iz tumorja, natančno napoveduje navzočnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Pri tej operaciji odstranimo samo prvo bezgavko/prve bezgavke (v povprečju odstranimo dve), v katero priteka limfa iz tumorja in jo pošljemo na patohistološki pregled. Če v njej ni zasevkov, lahko s približno 95-% zanesljivostjo trdimo, da jih tudi v drugih pazdušnih bezgavkah ni in zato drugih pazdušnih bezgavk ni potrebno odstranjevati. Na ta način bistveno zmanjšamo posledice odstranitve pazdušnih bezgavk pri bolnicah, ki od tega ne bi imele nobene koristi.

V svetu so se pojavile številne različne tehnike, s katerimi identificiramo in najdemo varovalno bezgavko. Na OI Ljubljana in kasneje drugod v Sloveniji smo uvedli dvojno amsterdamsko metodo (sprva intratumorsko injiciranje) z uporabo radioizotopa ⁹⁹Tc, vezanega na nanokoloid, ter Patentnega modrila. Nanokoloid je ravno pravšnje velikosti, da potuje po limfnih žilah do bezgavk, kjer se kopiči. Varovalno bezgavko lahko grobo lociramo s predoperativno limfoscintigrafijo. Dokončno jo najde kirurg pri operaciji z uporabo ročne gama kamere. Enako tehniko so uvedli v UKC Maribor leta 2004 in v SB Nova Gorica 2005.

Kirurgija netipnih lezij dojke

Z uvedbo presejalne mamografije se je močno povečalo odkrivanje rakov še v t. i. predklinični fazi, ko je bolezen še netipna. Kirurško zdravljenje netipnih

lezij dojč je tehnično in organizacijsko zahtevno in zahteva multidisciplinaren pristop različnih strokovnjakov, zato se lahko izvaja le v ustanovah, kjer je na voljo primeren tim strokovnjakov in potrebna oprema. Pri operacijah netipnih lezij dojč (za diagnostičen ali za terapevtski namen) uporabljamo specialne metode. Če želimo namreč odstraniti netipno spremembo, jo moramo pred operacijo označiti pod rentgensko, ultrazvočno ali MRI-kontrolo. Opisane so številne tehnike za lokalizacijo netipnih tumorjev: injiciranja modrega barvila ali oglja, uporaba posebne žice za lokalizacijo, lokalizacije z radioizotopom, v novjšem času tudi s feromagnetnimi delci ali radarsko lokalizacijo. Lokalizacija z žico je v svetu še vedno danes najpogostejša tehnika, ki se uporablja po svetu. V nekaterih centrih za pomoč pri odstranjevanju netipnih solidnih tumorjev uspešno uporabljajo tudi intraoperativno ultrazvok.

Lokalizacija netipne lezije z izotopom (ROLL) je bila v Sloveniji uvedena leta 2001

Na OI smo se po analizi lastnih podatkov odločili, da bo naša standardna metoda ROLL, ki je bila razvita v Milanu in prvič uporabljena pri nas leta 2001. Pri tej tehniki kirurg s pomočjo ročne gama kamere odstrani označeno radioaktivno tkivo dojke. Omenjena tehnika je v primerjavi z lokalizacijo z žico za kirurga tehnično enostavnejša in po naših podatkih omogoča manjše vzorce.

Za operacije neinvazivnih rakov ali za diagnostične operacije uporabljamo z nizko dozo ^{99}Tc označeni makroalbumin, ki ostane na mestu, kamor je bil vbrizgan.

Modifikacija metode za netipne invazivne rake smo razvili in objavili leta 2003

Prilagojeno tehniko operacij netipnih rakov uporabljamo pri majhnih, netipnih invazivnih rakih, ko je potrebna tudi biopsija prve bezgavke. V tem primeru uporabljamo za označevanje enak koloid (nanokoloid), kot ga uporabljamo za biopsijo prve bezgavke: z radioaktivnim ^{99}Tc označen nanokoloid, ki (za razliko od makroalbumina) potuje po mezigovnicah do prve bezgavke.

Opuščanje odstranitve pazdušnih bezgavk tudi pri najdenih zasevkih v prvi bezgavki

Razvoj minimalno invazivnega kirurškega zdravljenja raka dojč gre naprej. Po uveljavitvi biopsije varovalne bezgavke smo še vedno odstranjevali vse pazdušne bezgavke pri vseh bolnicah, kjer smo našli kakršnekoli (tudi zelo

drobne) zasevke v varovalni bezgavki. Rezultati raziskav so pokazali, da lahko odstranitev pazdušnih bezgavk varno opustimo vselej, kadar je zasevek manjši od dveh milimetrov; pri ohranitvi dojke (ki ji sledi obsevanje) pa tudi, če najdemo zasevke večje od dveh milimetrov, da le niso prizadete več kot dve bezgavki in da zasevek ne prerašča kapsule bezgavke.

V nekaterih kliničnih okoliščinah lahko disekcijo pazdušnih bezgavk pri pozitivnih sentinel bezgavkah nadomestimo z obsevanjem.

Biopsija prve bezgavke po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju

Razvoj gre naprej predvsem v opuščanje odstranitve vseh pazdušnih bezgavk pri bolnicah po predoperativnem sistemskem zdravljenju. Še posebej je zanimiva skupina bolnic, pri katerih smo pred začetkom sistemskega zdravljenja dokazali zasevke v pazdušnih bezgavkah, po zdravljenju pa tumorskih celic ne najdemo več. Kirurški pristop do teh bolnic je še predmet potekajočih raziskav. Zdi se, da tudi v tem primeru lahko varno opustimo odstranitev vseh pazdušnih bezgavk, če smo uporabili dvojno metodo (izotop in modrilo), če smo odstranili vsaj tri sentinel bezgavke in v sentinel bezgavkah po končanem sistemskem zdravljenju ne najdemo zasevkov. Varna je tudi kombinacija biopsije prve bezgavke in uporaba katere od metod ciljne odstranitve pozitivnih bezgavk (označenih pred sistemskim zdravljenjem), t.i. »targeted axillary dissection«.

Prihodnost kirurškega zdravljenja – odgovori, na katere čakamo

Prihodnost lahko v veliki meri opišemo z eno besedo: deeskalacija kirurškega zdravljenja.

Opustitev biopsije prve bezgavke

Že dolgo čakamo objavo italijanske raziskave SOUND, v kateri primerjajo pri tumorjih do velikosti 2 cm in ultrazvočno negativnimi bezgavkami dosedanje rutino z biopsijo sentinel bezgavk ter opustitvijo biopsije. Predvidevamo, da pri teh bolnicah lahko biopsijo prve bezgavke varno opustimo.

Opustitev disekcije pazdušnih bezgavk pri makrozasevkih v sentinel bezgavkah in po mastektomiji

Poteka več raziskav, ki preučujejo opustitev disekcije v opisanih pogojih. Doslej imamo namreč podatke za bolnice po ohranitveni operaciji, po mastek-

tomiji pa moramo opraviti disekcijo pazdušnih bezgavk ali pazduho obsevati.

Zamenjava disekcije pazdušnih bezgavk pri metastaskih sentinel bezgavkah po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju z obsevanjem

Danes je standardno zdravljenje v opisanih okoliščinah kirurška odstranitev pazdušnih bezgavk, podobno kot obsevanje lahko uporabimo, kadar najprej zdravimo kirurško. Potekata dve raziskavi, ki preučujeta, ali lahko obsevanje varno zamenja kirurgijo in obenem omogoči manj posledic zdravljenja.

Opustitev kirurškega zdravljenja pri prognostično ugodnih neinvazivnih rakah

Neinvazivni raki so pogosto indolentna bolezen, ki ne bi zahtevala zdravljenja. Žal danes še ne zmoremo zanesljivo ločevati med tistimi, ki jih je potrebno zdraviti, in tistimi, ki jih ni potrebno. Potekajo raziskave, ki preučujejo, ali je v prognostično ugodnih skupinah zdravljenje mogoče varno opustiti.

Opustitev kirurškega zdravljenja v nekaterih okoliščinah po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju

Vse pogostejše ugotavljamo, da je ob neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju prišlo do popolnega patohistološkega odgovora, kar pomeni, da v ležišču tumorja ni več vitalnih tumorskih celic. Zato se postavlja vprašanje, ali je kirurška odstranitev v teh primerih sploh potrebna. Težava je v dovolj zanesljivi korelaciji med klinično, radiološko in igelno biopsijo ter kirurško biopsijo. Potekajo raziskave, pri katerih bolnicah bi operacijo po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju lahko opustili.

Zaključek

Kirurško zdravljenje vsekakor ostaja eden od temeljnih stebrov zdravljenja raka dojke. Njegova vloga je različna glede na anatomske stadij in biologijo bolezni. Opazujemo lahko razvoj v vse bolj vsaki bolnici posebej prilagojeno zdravljenje, ki mu sledi tudi kirurgija. In prav zato sodi kirurško zdravljenje raka dojke v specializirane ustanove z multidisciplinarno obravnavo ter vsem znanjem in zahtevano opremo.

Literatura

1. Bešić N, Žgajnar J, Hočevar M, Renner M, Frković Grazio S, Snoj N, Lindtner J: Breast biopsy with wire localization: factors influencing complete excision of nonpalpable carcinoma. *Eur Radiol* 12:11,2684-2689, 2002.
2. Čas Sikošek N, Dovnik A, Arko D, Takač I. The role of intraoperative ultrasound in breast-conserving surgery of nonpalpable breast cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126: 90-94.

3. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14: 297–305.
4. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumenkrantz PW et al: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 2011; 305: 569–75.
5. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894; 20: 497–555.
6. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
7. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_dijagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf
8. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, Veronesi P, Viale G, Veronesi U. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999; 86: 522–5.
9. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguiar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–32.
10. Wylde Lynda, Marcopoulos Christos, Leidenius Marjut, Senkus-Konefka Elzbieta (eds). *Breast cancer management for surgeons : a European multidisciplinary textbook*. Cham: Springer International Publishing. 2018
11. Zgajnar J, Besic N, Frkovic-Grazio S, Hocevar M, Videgar B, Renner M, Lindtner J. Radioguided excision of the nonpalpable breast cancer and simultaneous sentinel lymphnode biopsy using a single radiopharmaceutical: an original approach to accurate administration of the blue dye. *J Surg Oncol* 2003; 83: 48–50.
12. Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S, Hertl K, Schwarzbartl-Pevce A, Schweiger E, Besic N: Radioguided occult lesion localization (ROLL) of the nonpalpable breast lesions. *Neoplasma*, 2004, letn. 51, št. 5, str.385-389.
13. Žgajnar J, Bešić N, Frković Grazio S, Hočevár M, Videgar B, Renner M, Lindtner J: Radioguided excision of the nonpalpable breast cancer and simultaneous sentinel lymphnode biopsy using a single radiopharmaceutical: an original approach to accurate administration of the blue dye. *J Surg Oncol* 83:1,48-50, 2003.
14. Žgajnar, Janez. *Kirurško zdravljenje raka dojk. V: TAKAČ, Iztok (ur.), ARKO, Darja. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 809-816*

25 let razvoja radioterapije raka dojk

Tanja Marinko, Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za radioterapijo

Povzetek

Izjemen tehnološki napredek na področju radioterapije v zadnjih 25 letih je omogočil, da se je tudi radioterapija raka dojk v tem obdobju zelo spremenila. Največje spremembe so se zgodile na področju načrtovanja in izvedbe radioterapije, ki je prešla iz obdobja dvodimenzionalne (2D) radioterapije v obdobje veliko bolj natančne in nadzorovane tridimenzionalne (3D) radioterapije. Moderni obsevalni aparati, ki jih imamo na voljo, nam omogočajo ne samo 3D radioterapije, ki je trenutno v radioterapiji raka dojk prevladujoča tehnika, ampak tudi vse najbolj napredne tehnike obsevanja: IMRT (intenzitetno modulirana radioterapija), VMAT (volumetrična modulirana ločna terapija) in stereotaktično obsevanje.

V zadnjih 25 letih so se nekoliko spremenile tudi indikacije za obsevanje, vendar bistveno manj kot tehnika obsevanja raka dojk. Glede na rezultate raziskav po letu 2015 obsevamo skoraj vse bolnice, ki imajo prisotne zasevke v pazdušnih bezgavkah. Spremenilo se je tudi obsevano področje. Danes pri lokoregionalnem obsevanju v obsevano področje pogosto vključimo tudi parasternalne bezgavke. Dodatek doze na ležišče tumorja danes s pomočjo modernih načrtovalnih računalniških programov večinoma apliciramo že med samim obsevanjem cele dojke, kar imenujemo SIB (sočasni integrirani boost), medtem, ko smo dodatek doze včasih vedno aplicirali šele po obsevanju cele dojke.

Moderno zdravljenje z obsevanjem je bolnici povsem prilagojeno, tako glede tehnike obsevanja kot glede obsevanega področja ter predpisane odmerka sevanja.

Tehnika obsevanja raka dojk

Obsevanje je eden od treh temeljnih načinov zdravljenja raka dojk. To svojo pomembno vlogo ohranja nespremenjeno že vseh 25 let. Raziskave so namreč pokazale, da pri zgodnjem raku dojk s pooperativnim obsevanjem ne glede na vrsto operacije izboljšamo preživetje bolnic, poleg tega pa bistveno zmanjšamo možnost lokalne in regionalne ponovitve bolezni. Pri radioterapiji je zavedanje, da poleg uničenja tumorja lahko poškodujemo tudi zdrava tkiva, bistveno gibalo razvoja. Tako smo bili v zadnjih dveh desetletjih priča izjemnemu napredku na področju obsevalnih aparatov, računalniških programov za izdelavo obsevalnega načrta ter slikovnih načinov preverjanja ustreznosti lege bolnika pred začetkom obsevanja. Konec prejšnjega tisočletja smo bolnice z

rakom dojč večinoma obsevali na kobaltnih obsevalnih aparatih, ki so jih nato postopno zamenjali sodobni linearni pospeševalniki in s tem omogočili modernizacijo celotnega postopka načrtovanja in izvedbe obsevanja. Tako smo leta 2007 na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) postopno prešli iz 2D tehnike obsevanja v 3D tehniko, ki smo jo za obsevanje dojč oziroma prsne stene bolnic z rakom dojč dokončno uvedli leta 2009, za lokoregionalno pooperativno obsevanje pa leta 2012 in je še danes prevladujoča obsevalna tehnika dopolnilnega obsevanja bolnic z rakom dojč. Obsevalni načrt, ki ga izdelamo s pomočjo računalniških planirnih programov, nam prikazuje porazdelitev obsevalne doze na vse vrisane strukture, tako na tarčne volumne kot na rizične organe. Pri izdelavi obsevalnega načrta zelo natančno upoštevamo različne dozne omejitve na zdrava tkiva in poiščemo tisto kombinacijo žarkovnih snopov, ki kar v največji meri zagotavlja, da bo nastalo visokodozno območje omejeno samo na tarčo in da se bo izognilo zdravim tkivom in organom v okolici. Sodobni linearni pospeševalniki nam s pomočjo dodatnih slikovnih možnosti, ki jih imajo, danes omogočajo tudi zelo natančno preverjanje ustreznosti položaja bolnika na obsevalnem aparatu pred samo izvedbo obsevanja, kar imenujemo slikovno vodena radioterapija ali IGRT (image guided radiotherapy). Razvoj modernih linearnih pospeševalnikov je poleg 3D radioterapije omogočil še bolj kompleksne obsevalne tehnike, kot sta IMRT (angl. intensity modulated radiotherapy, intenzitetno modulirana radioterapija) in VMAT (angl. volumetric modulated arc therapy, intenzitetno modulirana radioterapija). Danes tehniki IMRT oziroma VMAT uporabljamo pri bolj kompleksnih primerih, predvsem za izvedbo lokoregionalnih dopolnilnih obsevanj pri bolnicah z rakom dojč.

Pri bolnicah, ki obsevajo levo dojko ali prsno steno, smo še posebno pozorni na odmerek sevanja, ki ga prejme srce, saj anatomsko leži blizu obsevanega področja. Že sama 3D tehnika obsevanja nam omogoča veliko boljši nadzor nad sevalnim odmerkom, ki ga prejme srce, kot pa predhodna 2D tehnika. Z namenom, da bi dozo sevanja, ki jo prejme srce, še bolj zmanjšali, smo leta 2016 uvedli tehniko obsevanja v zadržanem globokem vdihu (angl. DIBH - deep inspiration breath hold). Ko bolnica globoko vdihne, se srce odmakne od prsne stene oziroma dojke, ki jo nameravamo obsevati, ter s tem omogoči, da žarkovne snope lažje usmerimo v tarčo mimo srca.

Spremenila se je tudi tehnika obsevanja ležišča tumorja, ki ga moramo pri nekaterih bolnicah obsevati z višjo dozo, kot pa jo prejme preostali del operirane dojke. Sodobni planirni sistemi in aparati nam omogočajo, da lahko na posamezni del obsevanega področja istočasno usmerimo višjo dozo kot na preostali del, kar imenujemo SIB (simultani integrirani boost). To za bolnico pomeni krajši cikel vseh obsevanj, saj smo pred to tehniko ležišče tumorja vedno obsevali po zaključenem obsevanju dojke.

Tudi na področju paliativnega obsevanja bolnic z rakom dojč so se tehnike obsevanja v zadnjih dveh desetletjih spremenile oziroma posodobile. Pred

dvajsetimi leti smo na OI za bolnike z možganskimi tumorji oziroma zasevki v možganih uvedli stereotaktično obsevanje (angl. SRS - stereotactic radio-surgery, stereotaktična radiokirurgija), zelo natančno, visokodozno, ablativno vrsto radioterapije. Moderni aparati danes omogočajo stereotaktično obsevanje več zasevkov hkrati, kar za bolnico pomeni bistveno krajši čas obsevanja. Leta 2016 smo na OI uvedli še stereotaktično obsevanje (angl. SBRT – stereotactic body radiotherapy, stereotaktična radioterapija telesa) tumorjev v pljučih, danes pa izvajamo SBRT tudi na hrbtenici, jetrih in kosteh.

Indikacije za obsevanje

V zadnjih dveh desetletjih so se nekoliko spremenile tudi indikacije za obsevanje bolnic z rakom dojke, a ne tako pomembno, kot sama tehnika obsevanja. Tako še vedno obsevamo večino bolnic po ohranitveni operaciji dojke. Po mastektomiji obsevamo vse bolnice, ki imajo več kot štiri pozitivne bezgavke v ipsilateralni pazduhi, kar velja že dve desetletji. Leta 2014 objavljena metaanaliza je pokazala, da imajo dobrobit v preživetju tudi bolnice z 1–3 pozitivnimi bezgavkami v pazduhi, še posebej mlajše bolnice in tiste s slabimi prognozičnimi dejavniki, tako od leta 2014 obsevamo tudi te bolnice.

Tako kot pri drugih rakih se je tudi pri metastatskem raku dojke v zadnjih letih pojavila nova kategorija, tako imenovana oligometastatska bolezen. Pri oligometastatski bolezni gre za majhen obseg razsejane bolezni, ki ima glede na trenutne rezultate raziskav s pomočjo lokalne ablativne terapije lahko boljši izhod zdravljenja. Če velikost in anatomska lega zasevkov to dopuščata, jih torej zdravimo s stereotaktičnim obsevanjem. Na področju obsevanja oligometastatske bolezni pri bolnicah z rakom dojke je še veliko odprtih vprašanj, na katere bodo dali odgovore rezultati raziskav, ki trenutno potekajo.

Obsevano področje in odmerek sevanja

V zadnjih dveh desetletjih so se pojavile tudi novosti v obsegu obsevanega področja. Izkazalo se je, da je pri nekaterih bolnicah po ohranitveni operaciji treba v obsevalno polje zajeti tudi parasternalne bezgavke, saj to pomembno izboljša preživetje. Po drugi strani se je izkazalo, da lahko pri nekaterih bolnicah po ohranitveni operaciji varno in enako učinkovito obsevamo samo del dojke, kar imenujemo delno obsevanje dojke.

Na področju obsevalnih odmerkov, ki jih danes uporabljamo v dopolnilnem obsevanju bolnic z rakom dojke, pa se na nek način vračamo v preteklost. Če je še pred dobrimi desetimi leti prevladovala obsevalna shema 25 x 2 Gy, smo v prejšnjem desetletju na podlagi rezultatov raziskav vse bolj uporabljali tako imenovane hipofrakcionirane obsevalne sheme. V zadnjih letih objavljeni rezultati raziskav kažejo, da je hipofrakcionirana radioterapija enako učinkovita in varna kot radioterapija s standardno frakcionacijo, tako pri obsevanju

dojke ali prsne stene kot pri lokoregionalnem obsevanju. Še več, rezultati raziskav kažejo, da lahko pri nekaterih bolnicah za dopolnilno obsevanje enako učinkovito uporabimo tudi zelo kratek režim obsevanja, kot na primer 5 x 5,2 Gy v petih zaporednih dneh. Glede na to, da se je hipofrakcionirane režime uporabljalo konec prejšnjega stoletja, takrat še v kombinaciji s kobaltnimi obsevalnimi aparati, smo se na tem področju s pomočjo modernih linearnih pospeševalnikov, ki višje doze sevanja kopičijo globlje pod kožo kot kobalt, ter s pomočjo deeskalacije skupnega sevalnega odmerka na moderniziran in z raziskavami preverjen način vrnili v preteklost.

Zaključek

Tehnološki razvoj je omogočil, da je moderna radioterapija v primerjavi z načinom zdravljenja pred 25 leti izjemno natančno načrtovana in vodena. To omogoča natančnejše in veliko bolj nadzorovano ščitenje zdravih tkiv pred sevanjem, dobro pokritost tarče ter zelo natančen nadzor velikosti sevalnega odmerka in področja, ki ga obsevamo.

Literatura

1. Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, et al. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk. Onkološki inštitut Ljubljana, 2021. Dostopno na : https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 30: 1194-1220.
3. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011; 378: 1707-16.
4. Gradishar W J, Moran M S, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2022; 20: 691-722.
5. Palma D A, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. J Clin Oncol 2020; 38: 2830-2838.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Simona Borštnar, Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

Povzetek

Sedemdeseta leta prejšnjega stoletja so bila obdobje velikih sprememb na področju raka dojk, v smislu teoretičnega dojemanja narave raka dojk in drugačnega pristopa k zdravljenju. Teorijo, da je rak lokalna bolezen, je nadomestila teorija o raku dojk kot sistemski bolezni. Sistemsko zdravljenje, ki je bilo do takrat omejeno zgolj na uporabo pri razsejani bolezni, je kot dopolnilno zdravljenje postalo del zdravljenja večine bolnic z zgodnjim rakom dojk. Razvoj molekularne onkologije, dekodiranje človeškega genoma in uporaba bioinformatike pa sta v preteklega četrta stoletja na široko odprla vrata novim spoznanjem in dodatno spremenila možnosti v zdravljenju raka dojk. Smo v obdobju personalizirane medicine, kjer se o zdravljenju odločamo na podlagi lastnosti rakavih celic in pri tem uporabljamo široko paleto zdravil: hormonsko zdravljenje, kemoterapijo, različna tarčna zdravila v obliki malih molekul, monoklonskih protiteles in konjugatov monoklonskih protiteles s citostatiki ter imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk.

Uvod

Začetki sistema zdravljenja raka, ki je najmlajši način zdravljenja raka, segajo v čas po drugi svetovni vojni, ko so odkrili učinke gorčičnega plina in antifolatov. Sledil je razvoj različnih citostatikov, ki so bili sprva v uporabi le za zdravljenje razsejane bolezni. Prvi objavljeni rezultati zdravljenja razsejanega raka dojk v Sloveniji s kombinirano terapijo štirih citostatikov segajo v leto 1974, torej skoraj pol stoletja nazaj.

Takrat je splošno veljavno teorijo, da je rak dojk lokalna bolezen, ki je lahko ozdravljiva zgolj z obsežno operacijo (Halstedtova hipoteza), zamenjala teorija o raku dojk kot sistemski bolezni (Fisherjeva hipoteza). Pričele so se izvajati pomembne klinične raziskave zgodnjega raka dojk, ki so bile načrtovane tako, da potrdijo učinkovitost dopolnilnega sistema zdravljenja pri preprečevanju razvoja bolezni in smrti. Potekale so v dveh sklopih, v sistemski kemoterapiji in v hormonskem zdravljenju. Vrednotenje učinkovitosti je omogočila uporaba izboljšane statistične metodologije. V kliničnih preskušanjih na področju raka dojk je že v sedemdesetih letih pričel sodelovati tudi Onkološki inštitut in slovenske bolnice. Najprej je bilo to v okviru raziskovalne skupine Ludwig Breast Cancer Study Group (LBCSG), ki se je kasneje preimenovala in razširila v International Breast Cancer Study Group (IBCSG), in drugih akademskih raz-

skovalnih skupin, kot sta Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC) in Srednjeevropska onkološka kooperativna skupina (CEOCG).

Prehod iz modela »enako za vse« v personaliziran pristop

Razvoj molekularne onkologije, dekodiranje človeškega genoma in uporaba bioinformatike so na široko odprli vrata novim spoznanjem in dodatno spremenili možnosti pri zdravljenju raka dojke. Prej enotna diagnoza raka dojke se je glede na molekularne značilnosti spremenila na več intrinzičnih podtipov. V klinični delitvi, prilagojeni intrinzičnim podtipom, upoštevamo izraženost hormonskih receptorjev (HR) in receptorja za rastni dejavnik tipa 2 (HER2) ter gradus tumorja in proliferacijski dejavnik Ki67 in tako rak dojke razdelimo na naslednje podtipove: luminalni A (HR+/HER2-, nizek gradus /majhna izraženost Ki67), luminalni B (ostali HR+), HER2-pozitivni (HR-/HER2+) in trojno negativni (HR-/HER2-).

V zadnjih letih pa raka dojke še natančneje opredeljujemo z drugimi biomarkerji. Trenutno so pri izbiri dopolnilnega zdravljenja na voljo: genski podpisi, kot sta Oncotype DX in Mammaprint pri HR+/HER2- rakih, izraženosti PD-L1 pri trojno negativnih rakih in prisotnost zarodne mutacije v genih BRCA1/2 pri HER2-negativnih rakih. Dodatno pa je pri razsejanih rakih poleg določanja PD-L1 in zarodne mutacije v genih BRCA1/2 pomembno tudi določanje mutacije v genu *PIK3CA* pri HR+/HER2- rakih.

Delitev in namen sistemskega zdravljenja raka dojke

Med sistemsko zdravljenje raka uvrščamo vsa zdravila, ki jih vnesemo v telo v obliki injekcij ali infuzij v žilo, injekcij v podkožje ali mišice ali peroralnih zdravil v obliki tablet ali kapsul. Z njimi uničujemo rakave celice povsod v telesu.

Večina bolnic z zgodnjim rakom dojke potrebuje eno ali več zdravil, ki jih apliciramo pred operacijo (predoperativno (neoadjuvantno) zdravljenje) ali po operaciji (dopolnilno (adjuvantno) zdravljenje). Cilj zdravljenja je zmanjšati tveganje za ponovitev (ponovni pojav) ali razsoj (metastaziranje) raka dojke. S predoperativnim zdravljenjem lahko zmanjšamo tumor in zmanjšamo obseg kirurškega zdravljenja ter glede na odgovor napovemo prognozo bolezni in se odločimo o vrsti dopolnilnega zdravljenja oziroma presodimo, ali je sploh potrebno. V obeh primerih je glavni cilj ubiti ali nadzorovati nevidne, mikroskopske zasevke. Izbor vrstnega reda in vrste sistemskega zdravljenja temelji na: velikosti tumorja, prisotnosti ali odsotnosti rakavih celic v pazdušnih bezgavkah, menopavznega stanja, prisotnosti HR, izraženosti HER2, gradusa tumorja, izraženosti proliferacijskega markerja Ki-67 ter genskega podpisa, določenega s testoma Oncotype DX ali Mammaprint.

V razsejani bolezni pa je namen sistemskega zdravljenja zmanjšati obseg bolezni, podaljšati preživetje in izboljšati kakovost življenja. Tudi tu izbor zdravljenja temelji predvsem na značilnostih tumorja.

Največji preboji v sistemskega zdravljenju

V sedemdesetih letih prejšnjega stoletja so ugotovili, da so estrogenski receptorji prisotni v velikem deležu tumorjev dojk, kar je vodilo v uporabo anti-estrogena tamoksifena, ki se izkazal kot zdravilo z največjim vplivom na javno zdravje v onkologiji. Čeprav ga štejemo med hormonska zdravila, pa gre pravzaprav za prvo tarčno zdravilo, saj deluje le, ko so v rakavih celicah prisotni hormonski receptorji. Tamoksifenu so se v devetdesetih letih pridružila še druga hormonska zdravila, kot so zaviralci aromataze in kasneje fulvestrant.

Ko so v poznih osemdesetih let prejšnjega stoletja odkrili, da ima čezmerna izražena HER2 pomembno vlogo pri približno petini bolnic z rakom dojk, je to spodbudilo razvoj trastuzumaba, tarčnega zdravila, ki cilja na HER2-pozitivno bolezen. To je bil zagotovo eden izmed največjih prebojev v sistemskega zdravljenju in prvo tarčno zdravilo v pravem pomenu besede. Povsem je spremenil usodo večine bolnic s HER2-pozitivnimi raki. Trastuzumab smo v Sloveniji pri zdravljenju razsejane bolezni pričeli uporabljati na začetku tisočletja, pri zdravljenju zgodnjega raka pa leta 2005. Sledil je razvoj še drugih anti-HER2 zdravil.

Vrste sistemskega zdravljenja pri zgodnjem in razsejanem raku dojk

Sistemskega zdravljenje vključuje kemoterapijo, hormonsko terapijo, tarčna zdravila (monoklonska protitelesa, konjugate monoklonskih protiteles in citostatikov, male molekule) in imunoterapijo.

V preglednici 1 so navedena registrirana zdravila, ki so trenutno v uporabi za zgodnji rak dojk, v preglednici 2 pa zdravila za razsejani rak dojk.

ZDRAVILA ZA ZGODNJI RAK DOJK	
HORMONSKO ZDRAVLJENJE	ANTIESTROGENI: tamoksifen,
	ZAVIRALCI AROMATAZE: letrozol, anastrozol, eksemestan
KEMOTERAPIJA	POGOSTO UPORABLJENI: doksorubicin, epirubicin, ciklofosfamid, docetaksel, paklitaksel
	OBČASNO UPORABLJENI: 5-fluoracil, metotreksat, kapecitabin
TARČNA ZDRAVILA	ANTI- HER2: • monoklonska protitelesa: trastuzumab, pertuzumab • konjugati : trastuzumab emtanzin,
	ZAVIRALCI OD CIKLINA ODVISNIH KINAZ: abemaciclib
	ZAVIRALCI PARP: olaparib
IMUNOTERAPIJA	pembrolizumab

Preglednica 1: Sistemska zdravila za zgodnji rak dojke

HER2=receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2, PARP= poli-ADP-riboza polimeraza

ZDRAVILA ZA RAZSEJANI RAK DOJK	
HORMONSKO ZDRAVLJENJE	ANTIESTROGENI: tamoksifen, fulvestrant
	ZAVIRALCI AROMATAZE: letrozol, anastrozol, eksemestan
	PROGESTINI: megestrol acetat
KEMOTERAPIJA	doksorubicin, epirubicin, liposomalni doksorubicin, ciklofosfamid, docetaksel, paklitaksel, nab-paklitaksel, 5-fluoracil, metotreksat, kapecitabin, gemcitabin, cisplatin, karboplatin, vinorelbin, eribulin
TARČNA ZDRAVILA	ANTI- HER2: • monoklonska protitelesa: trastuzumab, pertuzumab • konjugati: trastuzumab emtanzin, trastuzumab derukstecan • male molekule: lapatinib, tukatinib
	ANTI-TROP: sacituzumab govitekan
	ZAVIRALEC m-TOR: everolimus
	ZAVIRALCI OD CIKLINA ODVISNIH KINAZ: abemaciclib, ribociklib, palbociklib
	ZAVIRALEC FOSFOINOZITOL-3 KINAZE: alpelizib
	ZAVIRALCI PARP: olaparib, talazoparib
IMUNOTERAPIJA	atezolizumab, pembrolizumab

Preglednica 2: Sistemska zdravila za razsejani rak dojke

HER2=receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2, PARP= poli-ADP-riboza polimeraza, m-TOR= tarča rapamicina pri sesalcih

Zaključek

Kopičenje vedno novih spoznanj je spremenilo rak dojk iz ene, relativno slabo obvladljive bolezni, v vrsto različnih bolezni s posebnimi molekularnimi značilnostmi, na podlagi katerih izberemo ustrezno sistemsko zdravljenje. Rak dojk je tako v zadnjih dveh desetletjih postal eden izmed najbolj obvladljivih rakov. Prihodnji razvoj temelji na nadaljnjih prizadevanjih v razkrivanju biologije rakavih celic in njihovih interakcij z imunskim sistemom in mikrookoljem. Izboljšanje našega razumevanja mehanizmov bolezni in molekularnih značilnosti je ključno za razvoj novih zdravil in pristopov k zdravljenju.

Viri in literatura

1. Borštnar S. Sistemsko zdravljenja raka dojk. V: Takač I (ur.), Arko D. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 841-850.
2. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al.; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216-35.
3. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1475-95.
4. Henry NL, Somerfield MR, Dayao Z, et al. Biomarkers for Systemic Therapy in Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(27):3205-21.
5. Raab R, Ismaila N, Andre F, Stearns V, Kalinsky K. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update Q and A. *JCO Oncol Pract.* 2022 Sep;18(9):646-8.
6. Sledge GW, Mamounas EP, Hortobagyi GN, Burstein HJ, Goodwin PJ, Wolff AC. Past, present, and future challenges in breast cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):1979-86.

25 LET EUROPE DONNE - SLOVENSKEGA ZDRUŽENJA ZA BOJ PROTI RAKU DOJK

Tanja Španić^{1,2}

¹ Združenje Europa Donna Slovenija

² Europa Donna - The European Breast Cancer Coalition, Italija

Ključne besede: rak dojk, organizacije bolnikov, osveščanje, opolnomočenje

Povzetek

V Združenju Europa Donna Slovenija že 25 let prepoznavamo potrebe bolnic z rakom dojk in raki rodil, spoznavamo njihova pričakovanja glede zdravljenja ter glede zdravnikov in zdravstvenih delavcev. Spremljamo njihove težave, jim pomagamo pri iskanju rešitev in podpiramo na poti od diagnoze naprej ter pri vrnitvi v običajno socialno in delovno okolje. Že od samih začetkov, ko smo bili bolj zagovorniška organizacija, tesno sodelujemo s ključnimi deležniki s področja raka dojk in se aktivno vključujemo v različne delovne skupine in delovna telesa. K naši dobri prepoznavnosti sta ključno prispevala osveščanje širše javnosti in dobro sodelovanje z mediji.

V zadnjih desetletjih se je področje obravnave onkoloških bolnikov močno spremenilo. Na področje zdravljenja, diagnostike in rehabilitacije vstopajo nove tehnologije, kjer imamo organizacije bolnikov pomembno vlogo povezovalja različnih deležnikov in prenosa kredibilnih informacij v razumljivem jeziku čim bližje bolnikom.

V tem času je bila v ospredje postavljena aktivna vloga vsakega posameznika in vključenosti bolnika v soočanje o svojem zdravljenju. Pri tem imamo izjemno pomembno vlogo tudi organizacije bolnikov in njihovi zagovorniki. Organizacije poznamo težave bolnikov in njihovih najbližjih ter pripomoremo k obveščanju in osveščanju bolnikov ter splošne javnosti.

Ko zbolimo

Vsak posameznik doživlja diagnozo rak na svoj način. Rak dojk je bolezen, ki običajno ne prizadene samo ženskega telesa, temveč tudi globoko poseže v njeno duševno zdravje, omaja njeno samopodobo, ji vzbudi dvom, ali je še vredna življenja in ljubezni. Poleg bolnice je prizadeta tudi njena okolica, njeni najbližji (partner, otroci, starši, prijatelji) in tudi širši krog ljudi (sodelavci, sosedje, znanci).

Čeprav je danes petletno preživetje bolnikov z rakom dojke izjemno dobro, se večina žensk ob spoznanju, da so zbolele za najpogostejšim rakom pri ženskah, znajde v težki situaciji. Bolezen pride nepričakovano in velikokrat iz polnega zdravja. Prvič začnejo razmišljati o svoji minljivosti, so globoko ranjene in ranljive. Tako se nekatere zaprejo vase, celo pred svojimi najbližjimi. Velikokrat poiščejo podatke o bolezni, želijo izvedeti, kam po strokovno pomoč, želijo in iščejo informacije ter pogovor z ljudmi, ki imajo lastno izkušnjo z boleznijo. Združenje Europa Donna Slovenija je ena izmed organizacij, ki pomaga bolnikom z rakom in njihovim bližnjim, da se lažje spoprimejo s težavami, ki jim jih je v življenje prinesel rak.

Europa Donna v Sloveniji

Združenje Europa Donna (ED) Slovenija je samostojna, neprofitna organizacija civilne družbe na področju onkologije. Je ena izmed 47 članic evropske zveze ED s sedežem v Milanu. Evropska zveza ED je bila ustanovljena 1994 in je neodvisna, neprofitna, zagovorniška organizacija, ki osvešča o raku dojke, si prizadeva za izobraževanje o bolezni tako strokovne kot laične javnosti, za kakovostno preseganje v evropskem prostoru, optimalno zdravljenje v multidisciplinarnih timih v okviru akreditiranih specialističnih centrov za zdravljenje raka dojke (angl. breast units), celostno rehabilitacijo za vse bolnike z rakom dojke. Podpira povečanje sredstev za raziskovanje bolezni in vključevanje bolnic v klinične raziskave (Knox, 2011; Knox, 2015).

Združenje ED Slovenija je bila kot samostojna organizacija ustanovljena 1997. Slovenska predstavnica Društva onkoloških bolnikov je že leta 1994 sodelovala pri ustanovitvi ED v Milanu. Danes imamo v Sloveniji več kot 3.300 članov. Član združenja je lahko vsak polnoletni državljani Evropske unije, vemo pa, da so naši člani večinoma ženske z lastno izkušnjo z rakom dojke ali rakom rodu, njihovi bližnji (svojci, prijatelji, sodelavci) in številni strokovnjaki ter podporniki. Sledimo ciljem evropske zveze ED in večino svojega dela posvečamo skrbi za bolnice. V preteklih letih smo pod svoje okrilje vzeli tudi skrb in pomoč za ženske z raki rodu.

Sodelujemo s strokovnimi in političnimi javnostmi, z gospodarskimi družbami, mediji ter sorodnimi organizacijami. Že od leta 2001 neprekinjeno izdajamo Novice Europa Donna. Do zdaj je izšlo že 87 številk Novic ED, ki trenutno izhajajo petkrat letno. Organiziramo predavanja, širšo javnost pozivamo k zdravemu življenjskemu slogu in k skrbi za ohranjanje zdravja. V zadnjih letih smo izvedli 442 predavanj, ki se jih je udeležilo več kot 15.000 ljudi. Posebno skrb namenjamo bolnicam in njihovim svojcem. Imamo štiri svetovalne telefone, redno odgovarjamo na vprašanja preko elektronske pošte, nudimo možnost osebnega srečanja ali obiska prostovoljke med hospitalizacijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI), kar je bilo v zadnjih dveh letih zaradi pandemije COVID-19 onemogočeno. Do zdaj smo opravili že skoraj 8.000

individualnih svetovanj, razdelili skoraj 40.000 evrov finančnih podpor in omogočili 57 brezplačnih pravnih svetovanj za članice združenja. Tedensko smo s prostovoljkami prisotni na Info točki za bolnike na Ol. Večino dejavnosti v okviru osveščanja opravimo ob pomoči prostovoljk in prostovoljcev, tako smo v preteklih 25 letih zabeležili že več kot 100.000 opravljenih prostovoljskih ur.

Skozi čas smo prepoznali specifične potrebe bolnic, zato smo ustanovili tri posebne sekcije, in sicer Sekcijo za mlade bolnice (tiste, ki so za rakom dojk zbolele pred 40. letom), Sekcijo za ženske z raki rodil in Sekcijo za ženske z napredovalim rakom dojk. V okviru sekcij naslavljamo težave in potrebe, ki so posebne in značilne za posamezno skupino.

Bolniki z rakom so po celotni državi in prepoznali smo potrebo po izvajanju dejavnosti tudi v ožjih lokalnih okoljih. Iz tega naslova so nastale manjše lokalne skupine in večje skupine oziroma podružnice, ki pokrivajo širša področja, pokrajino. Imamo dve podružnici, prva je bila Podružnica Podravje s pisarno v Slovenski Bistrici, druga je podružnica Obala-Kras, ki ima trenutno pisarno v Izoli. Skupine delujejo na nekoliko ožjem območju, o 3 lokalne skupine, in sicer Skupino Posavje, Savinjsko in Bohinj. Podružnice in skupine lahko izvajajo celoten program združenja v lokalnem okolju.

Močno se zavedamo pomena redne telesne dejavnosti, ne samo pri preventivi in preprečevanju bolezni, temveč tudi pri preprečevanju ponovitve bolezni, zato smo več let razvijali program za gibanje in šport. Program obsega funkcionalno vadbo, ki je prilagojena onkološkim bolnicam. Ta vadba poteka v živo in preko spleta z uporabo spletne aplikacije Zoom. Poleg funkcionalne vadbe imamo v programu tudi jogo, ki poteka na različnih lokacijah, več telovadb v manjših lokalnih skupinah, veliko imamo pohodov, ko pa so aktualne še kakšne večje aktivnosti, kot so Ljubljanski maraton in Race for the cure®, povabimo in vključimo tudi širšo javnost. V program za gibanje in šport je vključenih 650 članic in članov.

Od leta 2017 aktivno izvajamo program Roza, ki povezuje psihosocialno podporo bolnicam in odraslim svojcem ter otrokom bolnic. Program Roza povezuje sekcije bolnic, izobraževalne delavnice za bolnice (čuječnost, izkustvene delavnice, predavanja, skupinska srečanja s psihoterapevtom ali psihologom, individualna psihoterapija, TRE®), podporni skupini za odrasle svojce obolelih in žalujočih ter štiridnevni tabor za otroke. V dejavnosti je vključenih 312 bolnic, 125 odraslih svojcev ter 67 otrok. V prvem sklopu programa Roza smo v sodelovanju s Centrom za socialno psihologijo Fakultete za družbene vede izvedli raziskavo o opolnomočenosti bolnic v Sloveniji in rezultate predstaviti tudi na 32. Onkološkem vikendu. Program od leta 2017 finančno podpira tudi Ministrstvo za zdravje.

V Sloveniji smo kot predstavnice bolnikov vključene v Svetu pacientov na Ol, v Etični komisiji na Ol, v usmerjevalnem odboru za preventivne presejalne programe in pri nadzornem odboru Državnega programa za obvladovanje raka

pri Ministrstvu za zdravje. Od samega začetka sodelujemo pri programu celostne rehabilitacije OREH in smo tudi aktivno sodelovali pri pripravi smernic (Bešič, 2019). Združenje Europa Donna Slovenija je tudi en izmed ustanovnih članov krovnega združenja ONKO NET, Združenja slovenskih organizacij bolnikov z rakom.

Preko evropske zveze smo dobro povezani v sodelovanju z mednarodnimi sorodnimi organizacijami bolnikov (EPF, z vsemi člani mreže WECAN) in strokovnimi organizacijami (ESMO, BCY, ABC, EBCC, EBCTCG, ESO, ESSO, ESTRO, EUSOBI, BIG, IBCRG, EUSOMA, EORTC).

Aktivna vloga združenj bolnikov

Na področju onkologije je v mednarodnem in tudi v lokalnem okolju vedno bolj prepoznavna vloga združenj bolnikov in njihovih zagovornikov. Skupen cilj vseh prizadevanj je, da bi bili vsi bolniki obravnavani po sistemu "bolnik v središču" (Patient-Centered Medicine) in da bi vsak bolnik dobil sebi najbolj primerno, učinkovito zdravljenje in ob pravem času.

Združenje ED Slovenija je kot članica evropske zveze tesno povezana z mednarodnim okoljem. Preko letnih treningov evropska zveza izobražuje zagovornike bolnikov iz vseh držav članic zveze na področju raka dojk vse od diagnostike, presejanja, zdravljenja, rehabilitacije, aktivnega vključevanja v zagovorništvo v lokalnem okolju. Zaradi geografskih, kulturnih in ekonomskih razlik se dostopnost do najustreznejšega zdravljenja med državami močno razlikuje.

Evropska zveza je preko različnih programov, kot sta EUPATI (www.eupati.eu) in WECAN (www.wecanadvocate.eu), močno pripomogla k izobraževanju vodij nacionalnih in mednarodnih združenj bolnikov na področju onkologije.

Že več let smo aktivno sodelovali pri oblikovanju mednarodnega okolja, ki bi na primeren način vključeval predstavnike bolnikov, ki bi morali postati enakopravni deležnik v celotnem procesu. To pomeni, da je glas bolnikov vključen že od samega začetka zasnove klinične študije, do ocene uspešnosti študije, odobritve zdravil, uvrstitve zdravil na seznam dostopnih zdravil, beleženja uspešnosti zdravljenja (patient-reported outcomes – PROMs) in klinični uspešnosti zdravljenja (klinični registri) (Postmus, 2016; Geisler, 2017). Prizadevanja o vključevanju mnenj bolnikov so se izkazala kot zelo uspešna, vendar po mnenju zagovornikov bolnikov nismo še tam, kjer bi si želeli biti, in nas čaka še kar nekaj dela (Di Paola, 2017).

V sklopu mednarodnega delovanja smo septembra 2021 med predsedovanjem Slovenije Svetu Evropske unije v sodelovanju z organizacijami bolnikov iz Nemčije in Portugalske ter strokovnjaki iz vseh treh držav pripravili priporočila za vključevanje predstavnikov bolnikov z raziskave od začetka zasnove

ve pa do zaključka - Principles of Successful Patient Involvement in Cancer Research, ki so izvirno objavljena na spletni strani nemškega ministrstva za izobraževanje in raziskovanje (povezava med viri). Ta priporočila je v svoje smernice za sodelovanje s predstavniki bolnikov povzela tudi Evropska agencija za zdravila (EMA).

Obveščena in opolnomočena bolnica

V današnjem času imamo veliko boljši dostop do informacij, kot je bilo to v preteklosti. Zato so tudi bolniki veliko bolj seznanjeni s svojo boleznijo, z načini in možnostmi zdravljenja, z možnostjo soodločanja pri odločitvah o postopkih zdravljenja. Vendar morajo biti pozorni na verodostojnost informacij, ki so jih našli, saj imajo preko svetovnega spleta dostop do številnih neresničnih in zavajajočih podatkov. V združenjih bolnikov si prizadevamo, da v svojih publikacijah, predavanjih in izobraževanjih s članicami in širšo javnostjo delimo podatke, ki so znanstveno dokazani.

Ko zbolimo, si želimo čim prej priti v zdravstveno ustanovo, ki najbolje zdravi našo bolezen. Želimo biti vključeni v svoje zdravljenje od začetka, od diagnostičnih postopkov dalje, in imeti besedo tudi pri sprejemanju odločitev glede zdravljenja. Lečeči zdravnik ima ključno vlogo pri tem, kako predstaviti možnosti zdravljenja, tudi morebitne klinične raziskave, ter stranske učinke in pričakovane rezultate.

Velikokrat slišimo, da si bolniki želijo, da bi zdravstveni delavci imeli zanje dovolj časa, da bi razumeli njihove stiske in strahove, da bi jim na preprost in razumljiv način odgovorili na njihova vprašanja. Pričakujejo, da zdravniki ne bodo prizadeti, če bo bolnik želel slišati še drugo strokovno mnenje, da bodo spoštovali, če bo bolnik odklonil predlagano zdravljenje, da jim bodo slabo novico povedali na primeren način.

V procesu zdravljenja ima komunikacija med bolnikom in zdravnikov velik pomen. Prenos informacij, zaupanje in razumevanje so pomembni, da se bolnice lažje soodločajo. Več študij je potrdilo, da imajo dobro opolnomočeni bolniki imajo tudi boljši izid bolezni (Chrischilles, 2017), zato so vsa prizadevanja organizacij bolnikov še toliko bolj pomembna.

Zaključek

V Združenju Europa Donna Slovenija si že 25 let prizadevamo podpirati in lajšati pot bolnic z rakom dojk in raki rodil od diagnoze do zdravljenja in po njem. Že od vsega začetka si prizadevamo, da bi se vsi bolniki z rakom dojk v Sloveniji zdravili v institucijah, ki so dovolj strokovno usposobljene in po možnosti akreditirane. Želimo si celostne obravnave in rehabilitacije bolnikov, ki naj se

začne že ob diagnozi, kot je zajeto v programu OREH, saj bomo s takšnim načinom obravnave dosegli boljše uspehe in lahko pričakujemo, da se bo več bolnikov vrnilo nazaj v delovno in socialno okolje. Še naprej bomo spremljali bolnice in bolnike ter njihove težave, za njih poskusili poiskati rešitve.

Kot organizacija bolnikov smo most med strokovno javnostjo in bolniki. Skrbimo, da so bolnice in širša javnost opremljeni z najnovejšimi in verodostojnimi informacijami s področja raka dojk, o zdravem načinu življenja in preventivi pred kroničnimi boleznimi. Kot združenje imamo pomembno vlogo tudi v tem, da bolnicam priskočimo na pomoč tudi na finančnem in pravnem področju, hitreje kot se na to odzove sistem socialnega varstva.

Viri

1. Bešić N., Borštnar S., Kovačec Hermann T., et al. Smernice za celostno rehabilitacijo bolnikov z rakom dojk. V: NOVAKOVIĆ, Srdjan (ur.), et al. Zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva: Onkološki inštitut, 2019. Str. 35-77. ISBN 978-961-7029-15-4. [COBISS.SI-ID 3265403]
2. Chrischilles EA, Friedman S, Ritzwoller DP, Selby J V. Patients, data, and progress in cancer care. *Lancet Oncol*. 2017. doi:10.1016/S1470-2045(17)30796-9
3. Di Paolo A, Sarkozy F, Ryll B, Siebert U. Personalized medicine in Europe: not yet personal enough? *BMC Health Serv Res*. 2017. doi:10.1186/s12913-017-2205-4
4. Geissler J, Ryll B, di Priolo SL, Uhlenhopp M. Improving Patient Involvement in Medicines Research and Development: A Practical Roadmap. *Ther Innov Regul Sci*. 2017. doi:10.1177/2168479017706405
5. Knox S. The European patient advocacy perspective on specialist breast units and accreditation. *Breast*. 2015. doi:10.1016/j.breast.2015.01.013
6. Knox S. The European advocacy perspective on mammography screening. *Breast*. 2011. doi:10.1016/j.breast.2010.07.003
7. Postmus D, Mavris M, Hillege HL, et al. Incorporating patient preferences into drug development and regulatory decision making: Results from a quantitative pilot study with cancer patients, carers, and regulators. *Clin Pharmacol Ther*. 2016. doi:10.1002/cpt.332
8. Principles of Successful Patient Involvement in Cancer Research: https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/files/2021_06_01_Principles_Paper_bf.pdf

Društvo onkoloških bolnikov Slovenije – več kot 35 let podpore bolnicam z rakom dojk

Ana Žličar

Društvo onkoloških bolnikov Slovenije je bilo ustanovljeno leta 1986 in je najstarejša in največja nevladna organizacija na področju raka v Sloveniji. V društvo je včlanjenih več kot 2.600 posameznikov, ki jih povezuje onkološka bolezen, ne glede na vrsto bolezni. In vendar vemo, da je bil prvi in odločilni povezovalni dejavnik ravno rak dojk. Tudi danes so ženske, ki so prebolele raka dojk, najštevilčnejše članice društva in predane prostovoljke.

Že od samega začetka je društvo usmerjeno v nudenje psihosocialne pomoči bolnikom z rakom in njihovim svojcem, kar se izvaja s programom pod skupnim imenom POT K OKREVANJU. Ker je to nosilni program Društva, ima program Pot k okrevanju svoj pravilnik, v katerem je opredeljeno, kdo so lahko izvajalci tega programa, način, kako se izvaja program in kako se organizira samopomoč. Program izvajamo z individualnim svetovanjem naših, posebej za to usposobljenih prostovoljcev, ki so lahko organizirani tudi v skupine za samopomoč. Takih skupin je 21 delujočih po celi državi. S skupinami za samopomoč povezujemo bolnike in jim nudimo psihosocialno podporo pri soočanju z boleznijo in zdravljenjem ter prispevamo pri rehabilitaciji bolnikov za lažje vključevanje v socialno in delovno okolje. Načelo samopomoči temelji na dejstvu, da si ljudje z enako izkušnjo bolezni in s podobnimi težavami najlažje zaupajo svoje stiske in učinkovito nudijo oporo. Z empatijo in razumevanjem si lahko v skupinah za samopomoč in/ali individualnem svetovanju programa Pot k okrevanju uspešno izmenjujejo izkušnje in komplementarno dopolnjujejo zdravstveno oskrbo. V programu sodeluje 52 prostovoljk in prostovoljcev, ki neposredno na terenu delujejo v 16 statističnih regijah v Sloveniji. V letih do izbruha epidemije covid-19 so prostovoljci opravili več kot 9.000 ur prostovoljnega dela z neposrednim stikom z bolniki. Med epidemijo je bilo močno okrnjeno individualno svetovanje in zato smo odprli brezplačno telefonsko številko 080 2355 – OnkoFON. Skozi vse leto so bili naši prostovoljci in prostovoljke dosegljivi na tej telefonski številki, ker se zavedamo, da je največja pomoč človeku v tiski, da ga poslušaš.

Leta 2021 smo v septembru uvedli skupino za samopomoč na daljavo – preko aplikacije Zoom, kjer se mesečno srečuje povprečno 15 udeležencev oz. bolnikov. Za pogum in v spodbudo bolnikom smo posneli 10 video pričevanj posameznikov, ki so na ogled na naši spletni strani.

V nastajanju je platforma ONKO Bolnik Bolniku, kjer bodo bolniki oz. zainteresirani posamezniki iskali sogovornika in si izmenjali izkušnje ter si medsebojno pomagali in se podpirali. Snujemo pa tudi platformo ONKO Bolnik Zdravnik, ki bi jo postopoma realizirali na osnovi izkušenj ONKO Bolnik Bolnik.

V sodobni družbi so spletne informacije nujne, saj bolniki in svojci želijo hitro dobiti odgovore na svoja vprašanja. Pomembno pa je, da so vsebine verodostojne, da za njimi stojijo strokovnjaki. Bolniki in tudi zdravi posamezniki tako dobijo spodbudo in zavedanje, da ob soočenju z boleznijo niso sami.

Namen društva je prispevati k celostni rehabilitaciji bolnikov z rakom, ne glede na članstvo v društvu, razvijati prostovoljno delo in samopomoč, širiti znanje o raku, ozaveščati bolnike o pomembnosti aktivnega sodelovanja pri zdravljenju in rehabilitaciji, jih seznanjati o njihovih pravicah in jih tudi zagovarjati. S prostovoljnim delom v organizirani samopomoči Pot k okrevanju želi društvo dopolnjevati medicinsko in zdravstveno oskrbo bolnikov in jih vzpodbujati na poti njihovega okrevanja. V Društvu onkoloških bolnikov Slovenije se zavedamo našega poslanstva in naše odgovornosti, da poslanstvo udejanjamo in ga tudi živimo.

Vloga društev na področju raka je velika. Člani društev so ljudje, ki so se srečali z rakom in ki poznajo občutke, strahove posameznika in njihovih svojcev v trenutku, ko se soočijo z diagnozo in ki jih spremljajo tudi med zdravljenjem in tudi po končanem zdravljenju. Zelo dobro razumejo, kaj se z bolnikom dogaja in zato jim lahko tudi pomagajo oziroma jim nudijo psihosocialno podporo in so jim v oporo. Društva imamo vrsto programov, s katerimi si prizadevamo zapolniti praznine, ki jih v procesu celostne rehabilitacije bolniki pogrešajo. Zdravstveni sistem ima, kljub zavedanju o nujnosti celostne rehabilitacije, vrsto omejitev, predvsem kadrovskih. Prostovoljci društev, ozdravljeni bolniki in izobraževani, so usposobljeni bolnikom in svojcem nuditi pomoč, ki lahko bolniku pomembno pomaga spopadati se s težavami, ki se pojavljajo po končanem zdravljenju. In to je pomembna dodana vrednost dejavnosti naših društev usmerjenih v pomoč bolnim in ozdravljenim. In ni nepomembno, nekoč bolni, danes pa zdravi, nasmejani, dobrovoljni prostovoljci krepijo zaupanje v slovensko onkologijo.

POSTERJI – IZVLEČKI

Vpliv opustitve dopolnilne kemoterapije na preživetje bolnic z zgodnjim ER+/HER2+ rakom dojk

Valentina Jerič Horvat¹, Damjan Manevski², Barbara Gazic³, Primož Drev³, Domen Ribnikar¹, Erika Matos¹, Boštjan Šeruga¹

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Ozadje: Dopolnilno sistemsko zdravljenje pri bolnicah z zgodnjim ER+/HER2+ rakom dojk običajno vključuje kemoterapijo (KT), trastuzumab (T) ± pertuzumab (P) in hormonsko terapijo (HT). Znano je, da je intenzivnejša infiltracija tumorske strome z limfociti (TIL) povezana z boljšim izhodom pri HER2+ raku dojk. Naš namen je bil preučiti izhod bolezni in prognostični pomen TIL pri bolnicah z zgodnjim ER+/HER2+ rakom dojk, pri katerih je bilo zdravljenje s KT opuščeno.

Metode: V raziskavo smo vključili bolnice z zgodnjim ER+ (IHC ≥ 1 %) in HER2+ (IHC3+ in/ali FISH razmerje ≥ 2.0) rakom dojk, ki so bile med leti 2006 in 2016 operirane na Onkološkem inštitutu Ljubljana in iz kakršnega koli razloga niso prejele dopolnilne KT. Na tkivnih rezinah primarnih tumorjev, obarvanih s hematoksilinom in eozinom, smo ocenili delež TIL. Preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni (DDFS) je bilo ocenjeno s Kaplan-Meierjevo metodo. Povezanost med DDFS in TIL smo preučili s Coxovim modelom. Za oceno verjetnosti smrti zaradi raka dojke in ostalih vzrokov smo uporabili metodo relativnega preživetja.

Rezultati: V 10-letnem obdobju 86 od 292 (29,4 %) bolnic z zgodnjim operabilnim ER+/HER2+ rakom dojk ni prejelo dopolnilne KT. Njihova srednja starost je bila 65,8 let (IQR 55,7, 75,6 let). Skupno jih je 45 (52,3 %) imelo bolezen stadija I. KT je bila opuščena izključno zaradi stadija I pri 30 (34,8 %), pridruženih bolezni pri 25 (29 %), visoke starosti pri 19 (22,1 %), zavrnitve zdravljenja pri 9 (10,4 %) in zaradi ostalih vzrokov pri 3 (3,4 %) bolnicah. Medtem ko je samo 5 (5,8 %) bolnic prejelo dopolnilno zdravljenje s T, jih je 81 (94,1 %) prejelo HT. Delež TIL je bil nizek (<10 %) pri 53 (61,6 %), srednji (≤ 10 % to <40 %) pri 24 (27,9 %) in visok (≥ 40 %) pri 9 (10,4 %) bolnicah. Po srednjem času sledenja 10 let je pri 28 bolnicah nastopila oddaljena ponovitev bolezni ali smrt. 10-letno DDFS bolnic, ki KT niso prejele zaradi stadija I je bilo 91 % (95% CI, 0,79 to 1,00), tistih, ki KT niso prejele zaradi pridruženih bolezni 38 %

(95% CI, 0,18 to 0,75) in tistih, ki KT niso prejele zaradi starosti 26 % (95% CI, 0,10 to 0,66) ($p < 0,0001$). Po izključitvi bolnic, ki KT niso prejele zaradi stadija I, je ocenjeno tveganje za smrt zaradi raka dojk in za smrt zaradi ostalih vzrokov bilo 26,7 % oz. 26,5 %. Vsako povečanje deleža TIL za 10 % je bilo povezano z znižanjem tveganja za oddaljeno ponovitev oz. smrt za 18 % (HR=0,82; 95% CI, 0,64 to 1,05) ($p=0,11$). V multivariatnem Coxovem modelu je bil višji delež TIL signifikanten neodvisen napovedni dejavnik za daljše DDFS (HR 0,75; 95% CI, 0,57 to 0,98) ($p=0,041$) (Tabela 1).

Zaključek: Bolnice z ER+/HER2+ rakom dojk stadija I, ki ne prejmejo dopolnilne KT, imajo lahko zelo dober izhod bolezni. Pri ostalih bolnicah, ki imajo bistveno slabše preživetje, so za polovico smrti krivi drugi vzroki. Izraženost TIL v primarnem tumorju bi lahko bil koristen prognostični dejavnik v primeru odločanja o opustitvi oz. deeskalaciji dopolnilne KT.

Tabela 1: DDFS glede na stadij, gradus in izraženost TIL pri bolnicah z zgodnjim ER+/HER2+ rakom dojk

Kovariate		N	HR	95% CI	P
TIL (za povečanje 10 %)		86	0.75	0.58-0.99	0.041
Stage	Stadij I (ref)	45			
	Stadij II in III	41	3.01	1.25-7.27	0.014
Gradus	Grade 1/2 (ref)	41			
	Grade 3	45	2.04	0.81-5.09	0.128

Vloga diplomirane medicinske sestre pri ultrazvočno vodeni biopsiji dojke

Anita Plaustainer¹, Anastazija Šelih¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Delo na radiološkem oddelku Onkološkega inštituta Ljubljana je multidisciplinarno. Imamo pomembno vlogo pri odkrivanju in karakterizaciji raka-vih bolezni. Naša vloga je še posebej pomembna pri odkrivanju, kar ima za posledico bistveno nižjo umrljivosti, boljšo prognozo bolezni ter kvalitetnejše življenje zaradi te bolezni. V zadnjih letih narašča uporaba mamografije in ultrazvoka (UZ) kot vodilne slikovno diagnostične metode pri odkrivanju tumorjev dojke. Še posebej je UZ slikovna diagnostika pomembna pri odkrivanju tistih netipljivih lezij dojke, ki jih je mogoče identificirati samo z ultrazvočno histološko vodeno biopsijo. Ultrazvočno vodena histološka biopsija je poseg, ki je za pacientke minimalno invaziven, enostaven in običajno neboleč. Diplomirana medicinska sestra, ki radiologu asistira med posegom, mu hkrati z makroskopsko oceno odvzetega vzorca in njegovim obnašanjem v formalinu pomaga pri odločitvi, ali naj odvzame še dodatne vzorce sumljivega tkiva. Z UZ vodeno histološke biopsije je naš namen pridobiti reprezentativen vzorec, ki mu lahko patologi natančno opredelijo patološko oceno in karakteristike.

Materiali in metode: V obdobju desetih mesecev so bile v našo študijo vključene ženske z ultrazvočno vodeno histološko biopsijo lezij dojke s končnimi patološkimi rezultati B5 in B2. Diplomirane medicinske sestre smo opazovale obnašanje vsakega od odvzetih vzorcev v formalinu, ali odvzeti vzorci lebdiijo ali potonejo v formalinu. Pri raziskovanju smo uporabili metodo opazovanja in vodenja evidence obnašanja odvzetih vzorcev v formalinu v računalniškem programu Microsoft Office Excel. Naš opis obnašanja odvzetih vzorcev v formalinu smo nato primerjale s končnimi patološkimi rezultati, ki smo jih pridobili iz programa WebDoctor.

Rezultati: Skupaj smo pregledali 193 vzorcev iz 386 lezij s končnim patološkim rezultatom B5 in B2. V skupini lezij B5 je bilo 256 vzorcev (66 %), ki so potonili in 12 (3 %) lebdečih v formalinu. V skupini lezij B2 je 92 vzorcev (24 %) lebdele in 26 vzorcev (7 %) potonilo.

Zaključki: Diplomirana medicinska sestra, ki opazuje obnašanje vzorcev v formalinu po UZ vodeni histološki biopsiji dojke, lahko pomaga radiologu pri odločitvi, ali je treba odvzeti dodatne vzorce sumljivega tkiva na dojki. Opazovanje odvzetih vzorcev v formalinu med histološko biopsijo zmanjša možnost nereprezentativnih vzorcev, hitrejšo diagnozo, zmanjša se potreba po ponovnem klicanju pacientk na dodatno biopsijo in s tem pacientkam nenadzadnje prihranimo dodaten nepotreben stres.

Pomen *PIK3CA* aktivirajočih mutacij za izid bolezni pri bolnicah z invazivnim lobularnim karcinomom dojke, zdravljenih z dopolnilno endokrino terapijo

Domen Ribnikar¹, Valentina Jerič Horvat¹, Ivica Ratoša¹, Zachary W Veitch², Biljana Grčar Kuzmanov¹, Srdjan Novaković¹, Erik Langerholc³, Maja Pohar Perme³, Eitan Amir⁴, Boštjan Šeruga¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

² Division of Medical Oncology and Hematology, Royal Victoria Hospital, Barrie, Ontario, Kanada

³ Inštitut za biostatistiko in informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

⁴ Division of Medical Oncology and Hematology, University of Toronto and Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Kanada

Ozadje: Invazivni lobularni karcinom (ILC) je drugi najpogostejši histološki podtip raka dojke. Podatki kažejo, da je pri okoli 40 % bolnic z zgodnjim ILC prisotna genska alteracija v *PIK3CA*-*PTEN*-*AKT1* signalni poti. Ni jasno, kakšen je pomen *PIK3CA* aktivirajoče mutacije za prognozo in učinkovitost dopolnilne sistemske endokrine terapije (ET) pri bolnicah z zgodnjim ILC dojke.

Metode: V raziskavo smo vključili 365 bolnic z operabilnim ILC dojke, ki so bile zdravljene na Onkološkem inštitutu Ljubljana med letoma 2003 in 2008. Iz popisov bolnic smo zbrali klinično-patološke parametre, vrsto prejete dopolnilne sistemske terapije in podatke o izidu bolezni (preživetje brez oddaljene razsoja (PBOR) in celokupno preživetje (CP)). Z metodo PCR smo vsem bolnicam določili *PIK3CA* mutacijski status v primarnem tumorju. Preživetje bolnic s *PIK3CA* mutacijo smo primerjali s preživetjem bolnic brez *PIK3CA* mutacije s pomočjo Kaplan-Meierjeve analize preživetja. Povezavo med *PIK3CA* mutacijskim statusom, ET in preživetjem smo analizirali s Coxovim modelom. Učinek sistemske ET na OBP in CP je bil analiziran s pomočjo dveh modelov: z enostavnim modelom, ki ni vključeval nobenega izmed klasičnih prognostičnih dejavnikov razen starosti, in multivariatnim modelom, ki je vključeval vse pomembne klasične prognostične dejavnike.

Rezultati: Srednja starost bolnic je bila 62,8 let in srednji čas opazovanja 10,8 let. Srednja velikost tumorja je bila 20,5 mm, večina bolnic je imela negativne pazdušne bezgavke. *PIK3CA* aktivirajoča mutacija je bila prisotna pri 164 (45 %) bolnicah. 340 (93 %) bolnic je prejelo ET bodisi s tamoksifenom, zaviralci aromataze ali obojim, 91 (25 %) bolnic je prejelo kemoterapijo (KT) in ET in samo 13 (3,6 %) bolnic je prejelo le KT. Prisotnost *PIK3CA* aktivirajoče mutacije ni bila statistično povezana z različnim potekom bolezni ($p=0,35$ za PBOR in $p=0,42$ za CP). Pri bolnicah s *PIK3CA* aktivirajočo mutacijo je vsako leto zdravljenja s tamoksifenom oz. z zaviralcem aromataze znižalo tveganje za smrt za 27 % oziroma 21 % v primerjavi z bolnicami s *PIK3CA* aktivirajočo mutacijo, ki niso prejele ET. Vrsta in čas trajanja prejemanja ET

nista imela pomembnega vpliva na PBOR, vendar pa je podaljšana ET imela ugoden vpliv na CP.

Zaključki: Prognoza bolnic z zgodnjim ILC dojke, ki imajo v primarnem tumorju prisotno aktivirajočo *PIK3CA* mutacijo, se ne razlikuje od prognoze bolnic, ki te mutacije nimajo. Pri teh bolnicah je učinkovitost tamoksifena primerljiva z učinkovitostjo zaviralcev aromataze. Podaljšana ET bi lahko pomembno izboljšala CP pri bolnicah s *PIK3CA* aktivirajočo mutacijo.

Napovedna vrednost izraženosti androgenskega receptorja za razsoj v kosti pri trojno negativnem raku dojk

Petra Ilenič¹, Ajda Herman¹, Erik Langerholc², Barbara Gazić^{1,3}, Boštjan Šeruga^{1,3}

1 Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

2 Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

3 Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Kostni zasevki se pri trojno negativnem raku dojk (TNRD) pojavljajo redkeje kot pri hormonsko odvisnem raku dojk. Tudi bolnicam s TNRD lahko dopolnilno zdravljenje z bisfosfonati zmanjša tveganje za razsoj v kosti in posledično umrljivost zaradi raka dojk. Zaenkrat ne poznamo biooznačevalca, s pomočjo katerega bi napovedali, katere bolnice s TNRD imajo zvečano tveganje za razsoj v kosti. Androgenski receptor (AR) bi lahko podobno kot estrogenski receptor pri hormonsko odvisnem raku bil povezan z razsojem v kosti pri TNRD. V naši raziskavi smo želeli preučiti, ali je izraženost AR v primarnem tumorju povezana z razsojem v kosti pri bolnicah s TNRD.

Metode: V klinično retrospektivno raziskavo smo vključili bolnice z operabilnim TNRD, ki so bile zdravljene na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, in pri katerih so se kasneje razvili oddaljeni zasevki. Na tkivnih vzorcih primarnih tumorjev smo imunohistokemično s pomočjo zajčjega monoklonskega protitelesa (SP107) določili izraženost jedrnega AR, tako delež pozitivnih jeder tumorskih celic kot tudi intenziteto pozitivne reakcije. V modelu logistične regresije smo preučili neodvisno napovedno vrednost izraženosti AR za pojav kostnih zasevkov. Kot dodatne pojasnjevalne spremenljivke smo v analizo vključili znane prognostične dejavnike pri TNRD. Vrednosti p smo prilagodili po Holmovi metodi za večkratno preizkušanje.

Rezultati: Od 100 vključenih bolnic jih je 45 (45 %) imelo kostne zasevke ob prvem razsoju, 7 pa je razvilo metahrone kostne zasevke tekom bolezni. AR je bil izražen v tumorskem tkivu 35 (35 %) bolnic, od tega je bil AR izražen pri 19 (54 %) bolnicah z in 16 (46 %) bolnicah brez kostnih zasevkov. V modelu logistične regresije se niti delež AR pozitivnih jeder niti intenziteta pozitivne reakcije nista izkazala za statistično značilna napovedna dejavnika za razsoj v kosti. V eksplorativni analizi smo ugotovili, da imajo bolnice z vsaj blago stopnjo izraženosti limfocitov v tumorski stromi (TIL) značilno nižje tveganje za razvoj kostnih zasevkov kot bolnice, pri katerih TIL ni bil izražen (razmerje obetov $\leq 0,02$; $p \leq 0,02$) (Tabela 1).

Zaključki: Izraženost AR ni povezana z razvojem kostnih zasevkov pri TNRD. Odsotnost TIL v primarnem tumorskem tkivu bi lahko bil potencialen biooznačevalec za napoved razsoja v kosti pri TNRD.

Tabela 1. Rezultati logistične regresije.

Spremenljivke	Razmerje obetov	95 % interval zaupanja		
		Spodnja meja	Zgornja meja	Prilagojen p
Delež AR [%]	1	0,96	1,03	1
Intenziteta pozitivne reakcije:				
1 – 0 (ref.)	0,93	0,04	19,3	1
2 – 0	0,45	0,02	9,38	1
3 – 0	0,71	0,02	21,14	1
T stadij:				
2 – 1 (ref.)	0,45	0,1	2,08	1
3 – 1	0,11	0,01	1,25	0,61
4 – 1	0,04	0,02	0,6	0,2
N stadij:				
1 – 0 (ref.)	6,22	1,28	30,19	0,21
2 – 0	3,33	0,21	52,59	1
3 – 0	1,23	0,08	19,71	1
Limfocitna infiltracija:				
1 – 0 (ref.)	0,01	< 0,01	0,08	0,01
2 – 0	0,02	< 0,01	0,24	0,01
3 – 0	0,02	< 0,01	0,21	0,02

TIL ocenjen semikvantitativno (kategorije: ni izražen, blago izražen, srednje izražen, močno izražen)

Morfološke značilnosti cirkulirajočih tumorskih celic raka dojke v krvi po izolaciji na podlagi njihovih fizikalnih ali bioloških lastnosti

Simona Miceska^{1,2}, Tanja Jesenko^{1,2}, Živa Modic^{1,2}, Cvetka Grašic Kuhar¹, Maja Čemazar^{1,3}, Urška Matkovič¹, Jerneja Varl^{1,2}, Anamarija Kuhar¹, Veronika Kloboves-Prevodnik^{1,2}

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³ Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem

Ozadje: Cirkulirajoče tumorske celice (CTC) so pomemben biomarker pri metastatskem raku dojke. Za detekcijo CTC so uveljavljene različne tehnike izolacije, ki lahko temeljijo na njihovih bioloških ali fizikalnih značilnostih. Vizualizacija CTC po izolaciji temelji na imuno-fluorescenčnem barvanju, ki ne zagotavlja informacij o celični morfologiji CTC, pomembnih za citopatološko oceno. Namen študije je bil primerjati vpliv fizikalne in biološke metode na ohranjanje morfologije CTC.

Materiali in metode: V študijo smo vključili 33 bolnic z metastatskim rakom dojke. CTC v krvi bolnic smo izolirali na podlagi njihove fizikalne lastnosti (velikosti) z metodo Parsortix® ter na podlagi biološke lastnosti z metodo MACS®. Morfologijo CTC smo analizirali s tehnikami, ki se uporabljajo v rutinskem citopatološkem laboratoriju. Kot pozitivno kontrolo smo uporabili celično linijo raka dojke MCF7.

Rezultati: Obe metodi izolacije sta uspešno ohranili sposobnost preživetja in antigenske značilnosti celic MCF7, čeprav smo opazili prisotnost nekaterih znakov degeneracije, kot so otekanje celic, citoplazemski mehurčki, izrastki vilusov in vakuolizacija. Pri bolnicah z metastatskim rakom dojke smo opazili razlike v morfologiji CTC izolirane z različno metodo. Fizikalna izolacija ni vplivala na morfologijo CTC, po biološki izolaciji pa so CTC bile degenerirane in njihove identitete je bilo težko potrditi.

Zaključki: Izolacija na podlagi fizikalnih lastnosti je bolj primerna tehnika za detekcijo CTC z ohranjeno celično morfologijo za uporabo v rutinskem citopatološkem laboratoriju.

VLOGA MEDICINSKIH SESTER PRI PREVENTIVI RAKA DOJK

Ana Ušeničnik¹, Lejla Hedžić¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Rak dojke je najpogostejši rak pri ženskah. Lahko se pojavi tudi pri moških, vendar redko. Primarna preventiva pri raku dojke ni najbolj uspešna, zato je velik poudarek tudi na sekundarni preventivi, ki vključuje presejanje in mamografijo. Zgodnje odkrivanje raka dojke lahko mnogim ženskam reši življenje. Medicinske sestre na vseh ravneh zdravstvene dejavnosti sodelujejo v aktivnostih promocije zdravja in zdravstvene vzgoje.

Metode: V kvantitativni raziskavi je bila uporabljena deskriptivna metoda dela. Podatki v raziskavi so bili pridobljeni s pomočjo anonimnih anket. Ne slučajnostni, namenski vzorec je zajemal srednje in diplomirane medicinske sestre, ki delajo v različnih kliničnih okoljih.

Rezultati: V raziskavi dve tretjini medicinskih sester meni, da zdravstvene ustanove vložijo dovolj poudarka preventivi raka dojke, medtem ko je imela tretjina anketiranih drugačno mnenje. Skoraj vse anketirane medicinske sestre vedo, da se državni program za zgodnje odkrivanje raka dojke imenuje DORA ter poznajo metodo samo pregledovanja dojke. Slaba polovica (45 %) anketiranih je mnenja, da imajo dobro znanje o poznavanju preventive. Polovica (52 %) anketiranih je mnenja, da imajo medicinske sestre pomembno vlogo pri ozaveščanju žensk o preventivi raka na dojki.

Zaključki: V raziskavi smo ugotovili, da imajo medicinske sestre dovolj znanja o preventivnih ukrepih pri raku dojke. Kot zdravstveno vzgojno obliko dela uporabljajo individualno delo in vzgojni pogovor. Medicinske sestre imajo največ stika s pacientkami, saj so vmesni člen med njimi in zdravnikom. Medicinske sestre bi morale poskrbeti, da pacientke dobijo dovolj informacij o preventivi in zgodnjem odkrivanju raka dojke, pomembno pa je tudi, da ugotovijo, ali pacientke razumejo posredovane informacije in jim pri tem ponudijo pomoč.

Trastuzumab emtanzin in pooperativno obsevanje po operaciji raka dojke: preliminarni rezultati akutne toksičnosti sočasnega zdravljenja

Eva Pribožič^{1,2}, Tina Pavlin¹, Mitja Anžič¹, Andreja Gojkovič Horvat¹, Maja Ivanetič Pantar¹, Danijela Golo¹, Jasenka Gugić¹, Marija Snežna Paulin Košir¹, Tanja Marinko^{1,3}, Simona Borštnar¹, Anja Kovač¹, Ivica Ratoša^{1,3}

1 Onkološki inštitut Ljubljana

2 Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

4 Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Ozadje: Trastuzumab emtanzin (T-DM1) se v pooperativnem zdravljenju HER-2 pozitivnega zgodnjega raka dojke uporablja, kadar po predoperativnem sistemskem zdravljenju ni bil dosežen histopatološki popoln odgovor. V registracijski raziskavi so bolnice prejele pooperativno obsevanje sočasno z administracijo T-DM1. V primerjavi z bolnicami, ki so prejele le trastuzumab, so imele bolnice, ki so prejele T-DM1, primerljivo stopnjo (G) radiodermatitisa (G2; 10,8 % in G3; 1,4 %) ali radiacijskega pnevmonitisa (1,5 %). Izven registracijske raziskave so v literaturi opisani le posamezni klinični primeri oz. rezultati opazovanj manjših retrospektivnih kohort. Namen raziskave je bil oceniti neželene učinke kombiniranega zdravljenja s T-DM1 in obsevanjem pri bolnicah po operaciji zaradi raka dojke.

Metode: Raziskava je potekala retrospektivno. Vključili smo 25 bolnic z rakom dojke, ki so bile v obdobju od julija 2020 do oktobra 2022 zdravljene na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Pri bolnicah smo iz popisne dokumentacije zbrali podatke o bolezni, zdravljenju z obsevanjem (obsevano področje, predpisana doza in število obsevalnih odmerkov, obsevalna tehnika), zdravljenju s T-DM1 ter neželene učinke po točkovni lestvici CTCAE v.5.0 (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5) kadarkoli med obsevanjem do 4 tedne po zaključenem obsevanju. V raziskavi smo uporabili opisno statistiko.

Rezultati: Obsevano področje je vključevalo dojko/prsno steno in področne bezgavčne lože (N = 21; 84 %) ali le dojko/prsno steno (N = 4; 16 %). Obsevanje je bilo izvedeno s hipofrakcioniranim predpisom doze v 15–23 frakcijah (N=15; 60 %) oziroma s konvencionalnim predpisom doze v 25–28 frakcijah (N=10; 40 %). Večina bolnic je bila zdravljena s tehniko intenzitetno moduliranega obsevanja (IMRT; N = 17; 68 %), brez dodatka doze na ležišče tumorja (N = 18, 72 %) ter brez bolusa (N = 20; 80 %). Tri četrtine bolnic (N = 19, 76 %) je prvo administracijo T-DM1 prejelo že pred pričetkom obsevanja oziroma sočasno (srednji čas od administracije T-DM1 do pričetka obsevanja je bil 24 dni, razpon 2–75 dni), ostalih 6 bolnic pa po zaključenem obsevanju. Radiodermatitis katerekoli stopnje se je pojavil pri 22 od 25 bolnic (88 %).

Radiodermatitis prve (G1), druge (G2) in tretje stopnje (G3) se je razvil pri 13 (59 %), 6 (27,3 %) in 3 (13,6 %) bolnicah. Pri eni bolnici radiodermatitisa nismo zabeležili, pri 2 bolnicah pa ni bilo podatka. Od drugih neželenih učinkov, ki bi lahko bili posledica obsevanja, smo ugotavljali utrujenost ter radiacijski prevmonitis (G1) pri eni bolnici (4 %). Pri nobeni od bolnic ni bilo treba zdravljenja z obsevanjem prekiniti.

Zaključki: V primerjavi z rezultati registracijske raziskave v naši manjši raziskavi ugotavljamo izdatno višji odstotek pojava radiodermatitisa pri bolnicah, zdravljenih sočasno s T-DM1 in obsevanjem. Kljub temu da gre za manjšo retrospektivno raziskavo, bi bilo priporočljivo previdno vodenje bolnic, zdravljenih s T-DM1 in obsevanjem, kot tudi nadaljnje raziskave tega področja.

Odlično zadovoljstvo žensk s programom DORA: rezultati anonimne ankete

Mateja Kurir Borovčič¹, Katja Jarm¹, Miloš Vrhovec¹, Veronika Kutnar¹, Lucija Kolar¹, Katarina Torkar¹, Vesna Škrbec¹, Cveto Šval¹, Kristijana Hertl¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Ozadje: V Državnem presejalnem programu za raka dojke DORA je udeležba vabljenih žensk med 50-69. letom v zadnjih 10. letih 74 %, kar presega zahtevanih 70 %. Udeležbo in izkušnjo žensk želimo še izboljšati, zato smo pri ženskah preverili, kako so zadovoljne z obravnavo v programu DORA z izvedbo anonimne ankete. Anketo smo izvedli na vzorcu žensk, ki so bile slikane na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) med 19.9. in 7.10. 2022. Hkrati smo preverjali, kateri način anketiranja žensk bo v prihodnje najbolj ustrezen na državni ravni, saj program DORA deluje na 18 lokacijah in letno povabi na slikanje 140.000 žensk. Ženske so 3 tedne na OIL dostopale do ankete na 3 različne načine (pisno, s skeniranjem QR kode ter preko SMS).

Metode: Ženske, ki so se udeležile presejalne mamografije na OIL, so sodelovale v anonimni anketi z izpolnjevanjem enakega vprašalnika. Vprašalnik je vseboval osnovne demografske podatke o starosti in krogu slikanja ter 7 različnih sklopov za ocenjevanje zadovoljstva po lestvici od 1 (zelo slabo) do 5 (odlično). Prvi teden so ženske ob sprejemu dobile pisni vprašalnik, ki so ga po izpolnitvi odložile v zbirno škatlo. Drugi teden so na sprejemu prejele pisni vprašalnik s QR kodo, ki je vodila do spletne ankete, ki so jo izpolnile preko pametnega telefona. Tretji teden so ženske 1 dan po zaključku slikanja prejele SMS sporočilo, ki je vsebovalo povezavo do spletne ankete, ki so jo izpolnile preko pametnega telefona. Če niso bila odgovorjena vsa vprašanja, anketa ni bila veljavna. Udeležbo žensk v anketi smo izračunali tako, da smo delili število razdeljenih anket s številom prejetih veljavnih anket.

Rezultati: Število slikanih žensk, njihova starost in izvedba presejanja med tedni je bila primerljiva (Tabela 1). Skupaj smo razdelili 946 anket in prejeli 490 veljavnih anket. Ženske so ocenile svoje zadovoljstvo s programom DORA z oceno odlično (povprečje ocen je znašalo 4,94). Najmanj so bile zadovoljne z dostopom do prostorov (povprečje ocen je znašalo 4,48).

Zaključki: Najbolj učinkovit način izvajanja anket je pošiljanje povezave do ankete preko SMS sporočila. Ženske so s programom DORA zelo zadovoljne, izboljšave bomo izvedli na področju dostopnosti do prostorov programa. Preverjanje zadovoljstva bo v programu DORA postala redna aktivnost, k temu nas zavezujejo tudi zahteve akreditiranega centra za presejanje.

Tabela 1. Povzetek rezultatov anketiranja – zadovoljstvo žensk s programom DORA.

	Pisna anketa	Ankete s QR kodo	Ankete preko SMS	SKUPAJ
Teden izvajanja anket	19.9. - 23.9.2022	26.9 - 30.9.2022	3.10. - 7.10.2022	3 tedne
Število slikanih žensk	429	567	481	1.477
Število razdeljenih anket	303	168	475	946
Skupaj prejetih veljavnih anket	204	35	251	490
Udeležba žensk v anketi	67,30%	20,80%	52,80%	46,90%
Na slikanje v DORO je prišla				
- Prvič	3,40%	5,70%	9,60%	6,20%
- Drugič ali več	96,60%	94,30%	90,40%	93,80%
Starost žensk (v % po prejetih odgovorih)				
- 50 do 54	13, 2 %	17,10%	14,30%	14,90%
- 55 do 59	40,20%	40%	39%	39,70%
- 60 do 64	28,90%	25,70%	26,30%	27,00%
- 65 do 69	17,60%	17,10%	20,30%	18,30%
Zadovoljstvo žensk (ocene 1-5, povprečje)				
- Vabljenje in prenaporočanje	4,98	5	4,96	4,98
- Prijaznostjo zaposlenega ob prihodu (sprejem)	4,99	4,97	4,95	4,97
- Prijaznostjo zaposlenega, ki je opravil slikanje dojk	4,97	5	4,96	4,98
- Ocena izkušnje z izvedbo mamografije	4,9	4, 86	4, 87	4,88
- Jasnost in dostopnost informacij ter gradiv	4,87	4,8	4,9	4,86
- Dostop do prostorov	4,57	4,34	4,54	4,48
- Program DORA na splošno	4,94	4,91	4,96	4,94

Učinkovitost elektrokemoterapije pri bolnicah z rakom dojke z različnim hormonskim statusom: Izkušnje INSPECT skupine

Snežna Marija Paulin Košir¹, Claudia Di Prata², Eva Maria Grischke³, Giuseppe Azzarello⁴, Julie Gehl⁵, Francesca De Terlizzi⁶, Gregor Serša¹, Maja Čemažar¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

² Univerza v Padovi, Italija

³ Univerza Frauenklinik, Nemčija

⁴ ULSS 3 Serenissima-Mirano, Italija

⁵ Zealand University Hospital, Danska

⁶ INSPECT skupina, Italija

Ozadje: Elektrokemoterapija se je izkazala za učinkovito zdravljenje kožnih metastaz različnih vrst raka, vključno z rakom dojke. Veliko število bolnic, zbranih v podatkovni zbirki INSPECT, omogoča diferencirano analizo pri raku dojke z različnim statusom receptorjev.

Bolniki in metode: Podatki o bolnikih z rakom dojke s kožnimi metastazami so bili pridobljeni iz podatkovne zbirke INSPECT. Bolnice so bile razdeljene v 3 skupine: HER2+: bolnice z izraženim HER2 receptorjem, HR+ (Hormonski receptor+): bolnice z izraženimi estrogenskimi (ER) ali progesteronskimi receptorji (PG) in HER2 negativnim, Trojno negativni tumorji (TN): bolnice brez izražanja ER, PG in HER2 receptorjev. V skupinah je bilo 43, 94 in 34 bolnic.

Rezultati: Skupine so si bile podobne glede: histološkega podtipa (duktalni karcinom je bil prisoten pri 72 % HER2+, 82 % HR+ in 91 % TN), lokacije kožnih zasevkov; večina jih je bila na prsnem košu (92 %, 89 % oz. 95 %). Večina bolnic v vseh skupinah je bila predhodno zdravljena s kombinacijo različnih zdravljenj. Predhodno obsevanih lezij je bilo 76 % v skupini TN, 45 % v skupini HER2+ in 52 % v skupini HR+. Nekatere bolnice (70 % v skupini HER2+, 55 % v skupini HR+, 38 % v skupini TN) so bile v času elektrokemoterapije na sistemskem zdravljenju. Polovica bolnic je imela več lezij, ki so bile zdravljene z elektrokemoterapijo. Pri bolnicah, ki so imela več lezij, so bile te bistveno manjše od posameznih lezij: povprečna velikost posameznih lezij je bila $12,4 \pm 12,9$ cm, medtem ko je bila povprečna velikost multiplih lezij $2,6 \pm 3,6$ cm ($p=0,003$). Odziv na elektrokemoterapijo je bil ocenjen v smislu objektivnega odziva (OR) na bolnico in na zasevke. OR na bolnico je bil 86 % pri HER2+, 80 % pri HR+, 76 % pri TN ($p=0,8664$); OR na zasevke je bil 89 % pri HER2+, 86 % pri HR+, 83 % pri TN ($p=0,3846$). Dejavniki, ki so vplivali na odziv na elektrokemoterapijo, se med skupinami razlikujejo, razen velikosti lezij, ki pomembno vpliva na odziv v vseh skupinah (boljši odziv na terapijo pri lezijah manjših od 3 cm). V skupini HER2+ na odziv vplivala tudi prisotnost metastaz

(višja stopnja odgovora je bila pri bolnicah brez metastaz, $p=0,0143$); v skupini HR+ je na odgovor vplivalo sočasno zdravljenje (višja stopnja odgovora je bila pri sočasnem zdravljenju, $p=0,0044$) in številčnost lezij (višja stopnja odgovora pri več lezijah, $p=0,0065$); v skupini TN je na odgovor vplivala prisotnost večjega števila lezij (višja stopnja odgovora pri več lezijah, $p=0,0011$). Lokalni nadzor nad tumorjem je večji v skupinah HER2+ in HR+ (enoletno lokalno preživetje brez napredovanja bolezni 78 % oziroma 81 %) v primerjavi s skupino TN (61 %).

Zaključki: Zdravljenje z elektrokemoterapijo je bilo med skupinami enako učinkovito kljub različnim lastnostim tumorjev, starosti, času od predhodne terapije, diagnozi, predhodnemu ali sočasnemu zdravljenju in načinom zdravljenja. Odziv in lokalni nadzor nad tumorjem sta bila boljša pri majhnih multiplih lezijah kot pri velikih posameznih lezijah, kar nakazuje, da je zdravljenje manjših, tudi multiplih lezij bolj učinkovito kot zdravljenje večjih posameznih kožnih lezij.

Dopolnilno obsevanje po ohranitveni operaciji raka dojke s sočasnim dodatkom doze na ležišče tumorja: izidi zdravljenja

Anžič Mitja¹, Gugić Jasenka¹, Gojković Horvat Andreja¹, Golo Danijela¹, Ivane-
tič Pantar Maja¹, Marinko Tanja^{1,2}, Paulin Košir Marija Snežna¹, Ratoša Ivica^{1,2}

¹ Onkološki inštitut Ljubljana,

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Ozadje: Sočasni dodatek doze (SIB) na ležišče tumorja pri bolnicah z rakom dojke ima dozimetrične prednosti in omogoča skrajšanje obsevalnega časa v primerjavi z zaporednim dodatkom doze. Predstavljamo izide zdravljenja pri bolnicah z rakom dojke, zdravljenimi s tehniko SIB v sklopu postoperativnega zdravljenja z radioterapijo (RT). Tehniko SIB smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana uvedli leta 2018.

Metode: V prospektivni opazovalni raziskavi so bile vključene bolnice z rakom dojke stadija 0-III, ki so imele v okviru standardne postoperativne RT po ohranitveni operaciji indiciran SIB na ležišče tumorja s fotonskim obsevalnim snopom. Bolnice so bile obsevane tako s konvencionalno frakcionacijo (KF-SIB) kot tudi s hipofrakcionacijo (HF-SIB). Pri KF-SIB je celotna dojka prejela odmerek 50 gray (Gy) v 25 frakcijah oziroma 51,52 Gy v 28 frakcijah, ležišče tumorja pa simultano obsevalno dozo 57 Gy oziroma 63 Gy. Za HF-SIB so bile dovoljene štiri frakcionacije. Celotno dojko smo tako obsevali s 40,05 Gy v 15 frakcijah, s 42,3 Gy v 18 frakcijah, s 45,75 Gy v 21 frakcijah ali s 46,69 Gy v 23 frakcijah. Ležišče tumorja je prejelo simultano dozo 45,75 Gy v 15 frakcijah, 52,2 Gy v 18 frakcijah, 55,86 Gy v 21 frakcijah oziroma 61,18 Gy v 23 frakcijah. RT je bilo izvedena s tri-dimenzionalno konformno (3D-CRT) ali intenzitetno modulirano tehniko (IMRT). Pri bolnicah smo evalvirali stopnjo lokalne in distalne ponovitve. Tekom RT smo tedensko oziroma na vsaka dva tedna ocenjevali pojavnost akutnih neželenih učinkov po točkovni lestvici CT-CAE v.5.0 (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5*).

Rezultati: V analizo je bilo vključenih 90 bolnic z mediano starostjo 51 let (razpon 27 – 82 let), ki so bile zdravljene z RT v letih med 2018 ter 2020. 63 bolnic (70,0%) je bilo obsevanih s tehniko IMRT, 27 bolnic (30,0%) pa s tehniko 3D-CRT. 22 bolnic (24,4%) je prejelo KF-SIB, 68 bolnic (75,6%) pa HF-SIB. Mediani čas sledenja po zaključeni RT je bil 30 mesecev (razpon 11 – 45 mesecev). Pri le 1 bolnici (1,1%) smo beležili lokalno ponovitev (v istem kvadrantu dojke) po 5 mesecih sledenja. Primarno je bila obsevana s tehniko HF-SIB s 52,2 Gy na področje ležišča tumorja. Pri 3 bolnicah (3,3%) smo beležili distalen razsoj bolezni (po 8 do 20 mesecih). Pri eni bolnici (1,1%) se je razvil radiodermatitis tretje stopnje toksičnosti (G3); ostali spremljani akutni

neželeni učinki (utrujenost, srbečica kože, motnja senzibilitete obsevane dojke, edem ter bolečina obsevane dojke) so bili G1/2.

Zaključki: Naši podatki potrjujejo, da je tehnika SIB v sklopu postoperativne RT raka dojk, ki poleg dozimetričnih prednosti omogoča skrajšanje časa RT, varen in dobro toleriran način dodatka doze na ležišče tumorja z nizko stopnjo lokalnih ponovitev in akutnih neželenih učinkov višjega gradusa.

Zdravljenje razsejanega, trojno negativnega raka dojk z atezolizumabom in nab-paklitakselom: podatki iz realnega sveta

Dimitar Stefanovski¹, Luka Dobovišek¹, Tanja Ovčariček¹, Gorana Gašljević¹, Simona Borštnar¹

¹ Onkološki Inštitut Ljubljana

Ozadje: Atezolizumab (A) v kombinaciji z nab-paklitakselom (nP) je standardno zdravljenje bolnikov z razsejanim, PD-L1 pozitivnim, trojno negativnim rakom dojk (TNRD) v prvi liniji. V številnih raziskavah je bilo ugotovljeno, da je PD-L1 prediktivni biomarker zdravljenja z imunoterapijo. Cilj naše raziskave je predstaviti podatke iz realnega sveta glede učinkovitosti in varnosti A v kombinaciji z nP, ter ugotoviti napovedno vrednost izraženosti PD-L1.

Metode: V retrospektivno opazovalno raziskavo smo vključili vse bolnike s PD-L1 pozitivnim TNRD, ki so bili zaporedno zdravljeni z A na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani med aprilom 2019 in oktobrom 2022. Podatke o bolnikih smo pridobili iz elektronske zdravstvene dokumentacije. Izraženost PD-L1 je bila ocenjena z imunohistokemičnim barvanjem s testom VENTANA SP142. Tumorji, pri katerih je bil PD-L1 izražen v < 1% površine so bili PD-L1 negativni. Bolnike, ki so imeli PD-L1 pozitivne tumorje smo razdelili v dve skupini, in sicer, v tisto z visoko izraženostjo PD-L1 ($\geq 5\%$) in tisto z nizko izraženostjo PD-L1 ($\geq 1\%$ in < 5%). Primarni cilji raziskave so bili: čas do progressa bolezni (PFS), celokupno preživetje (OS), ter varnost zdravljenja. Sekundarni cilj pa je bil določitev napovedne vrednosti ravni izraženosti PD-L1 na izid zdravljenja. Za izračun časa do progressa bolezni in celokupnega preživetja smo uporabili Kaplan-Meierjevo metodo. Napovedni vpliv ravni ekspresije PD-L1 smo izračunali z uporabo Coxovega modela.

Rezultati: Med aprilom 2019 in oktobrom 2022 je bilo z A zdravljenih 46 bolnic z razsejanim TNRD. Srednji čas opazovanja je bil 19,3 mesecev. Srednja starost bolnic je bila 56,3 (35 – 84) let. Samo 5 (10,8%) bolnic je imelo primarno razsejano bolezen in so bile kemoterapevtsko naivne, ostale bolnice (41; 89,1%) so že prejele kemoterapijo v sklopu (neo)adjuvantnega zdravljenja. Srednje število metastatskih lokalizacij je bilo 2 (1–5). Osemnajst (39,1%) bolnic je imelo zasevke samo v mehkih tkivih. Zasevke v visceralnih organih je imelo 25 (54,3%) bolnic, v kosteh pa 11 (23,9%) bolnic. Sedemnajst (36,9%) bolnic je imelo visoko izraženost PD-L1, 29 (63,1%) bolnic pa nizko izraženost. Večina bolnic (36; 78,3%) je prejela A v prvi liniji, ostale bolnice (10; 21,7%) pa v drugi oz. nadaljnjih linijah zdravljenja. Večina bolnic (44; 95,7%) je prejela A v kombinaciji z nP, dve bolnici (4,3%) pa sta A prejeli v monoterapiji. nP je bil predčasno ukinjen pri 15 bolnicah. Srednji PFS v celotni kohorti je

bil 8,3 mesecev (95% CI 4,2 – 12,3), v kohorti z visoko izraženostjo PD-L1 je bil PFS 23,6 mesecev, v primerjavi s 4,1 meseci v kohorti z nizko izraženostjo PD-L1 ($p=0,012$, HR = 0,34, 95% CI 0,15 – 0,79). OS v celotni kohorti je bil 21,8 mesecev (95% CI 14,6 – 29,1). V kohorti z visoko izraženostjo PD-L1 OS ni bilo doseženo, v kohorti z nizko izraženostjo PD-L1 pa je znašalo 18,4 mesecev ($p= 0,038$, HR= 0,36, 95% CI 0,14 – 0,94). Odgovor na zdravljenje je predstavljen v tabeli 1. Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 in 4 so bili: nevtropenija (6,5%), povišana vrednost aminotransferaz (4,3%), periferna nevropatija (2,2%), ter utrujenost (2,2%). Ena bolnica je umrla zaradi sepse, povezane z zdravljenjem.

Zaključki: Naša analiza je pokazala podobno učinkovitost in varnost zdravljenja kot registracijska raziskava Impassion130. Bolniki z izraženostjo PD-L1 $\geq 5\%$ imajo nižje tveganje za ponovitev bolezni, v primerjavi z bolniki pri katerih je PD-L1 izražen v $\geq 1\%$ in $< 5\%$.

Tabela 1. Odgovor na zdravljenje v opazovani populaciji.

Odgovor	število bolnikov (%)
popoln odgovor	5 (10,9)
delni odgovor	15 (32,6)
stagnacija	5 (10,9)
klinična dobrobit	25 (54,4)
progres	15 (32,6)
ni bilo možno oceniti	6 (13)

Raziskava varnosti in učinkovitosti trastuzumab derukstekana (T-DXd) pri bolnicah z razsejanim HER2-pozitivnim rakom dojk

Dimitar Stefanovski¹, Daša Bosilj², Simona Borštnar¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

² Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Ozadje: Standardno zdravljenje razsejanega, HER2 pozitivnega raka dojk, po progresu na terapiji z dvojno anti-HER2 terapijo in taksani, ter nato s trastuzumab emtanzinom (T-DM1), torej v tretji ali višji liniji zdravljenja, je bilo do sedaj terapija s trastuzumabom, v kombinaciji s kemoterapijo, hormonsko terapijo ali lapatinibom ali pa kemoterapija sama. Na podlagi izsledkov raziskave DESTINY-Breast01 je bil za sistemsko zdravljenje inoperabilnega ali razsejanega, HER2 pozitivnega raka dojke, pri bolnicah, ki so prejele 2 ali več redov anti - HER2 terapije, odobren trastuzumab derukstekan (T-DXd). Bolnice, ki so prejemale T-DXd so imele pomembno daljši čas do progressa bolezni in večji objektivni odgovor na zdravljenje, v primerjavi s terapijo po izboru zdravnika. Najpogostejši neželeni učinki (NU) tega zdravljenja so bili slabost, bruhanje, utrujenost, alopecija, zaprtje, anemija in kostno-mišične bolečine. Najbolj pogosti resni NU so bili intersticijska pljučna bolezen (IPB), pljučnica, piresija in okužbe sečil. Namen naše analize je oceniti učinkovitost, varnost in obravnavo NU zdravljenja s T-DXd v klinični praksi.

Metode: Opravili smo retrospektivno opazovalno raziskavo pri bolnicah z razsejanim, HER2 pozitivnim rakom dojk, ki so pričele zdravljenje s T-DXd na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani (OIL), med novembrom 2021 in oktobrom 2022. Podatke o bolnicah smo pridobili iz elektronske zdravstvene dokumentacije. Primarna cilja raziskave sta oceniti pogostost NU ter delež prekinitve zdravljenja zaradi NU. Sekundarni cilj raziskave je ocena odgovora na zdravljenje s T-DXd.

Rezultati: V času od novembra 2021 do oktobra 2022 smo s T-DXd na OIL zdravili 8 bolnic. Srednji čas opazovanja je bil 5,5 mesecev. Povprečna starost bolnic je bila 55,5 let (42–68). Pet (62,5%) bolnic je imelo primarno razsejan rak, vse bolnice so imele hormonsko odvisen, HER2 pozitiven rak dojke. Vse so predhodno prejele vsaj 2 reda zdravljenja v sklopu razsejane bolezni, ki so vsebovala trastuzumab/pertuzumab ± taksane ter T-DM1. Povprečno število predhodnih linij zdravljenja je bilo 3 (2 – 9). Pri 3 (37,5%) bolnicah je bil dosežen delni odgovor, pri 3 (37,5%) bolnicah pa stagnacija bolezni. Pri 1 (12,5%) bolnici je prišlo do progressa bolezni, pri 1 (12,5%) bolnici odgovora ni bilo možno oceniti. Vse bolnice so bile še žive v času zaključka te analize, zdravljenje pri nobeni bolnici ni bilo prekinjeno zaradi NU, saj nismo beležili NU stopnje 3 ali več. Najpogostejši NU po stopnjah so prikazani v tabeli 1.

Zaključki: Kohorta bolnic, zdravljenih s T-DXd v Sloveniji, je premajhna za neposredno primerjavo z registracijsko študijo DESTINY-Breast01, vendar pa se nakazujejo primerljivi izsledki, zlasti v odgovoru na zdravljenje. Resnih NU, vključno z IPB, nismo zabeležili.

Tabela 1. Neželeni učinki po stopnjah v opazovani populaciji.

Neželeni učinek	Stopnja 1 število bolnikov (%)	Stopnja 2 število bolnikov (%)
anemija	4 (50)	1 (12.5)
trombocitopenija	4 (50)	0 (0)
nevtropenija	0 (0)	1 (12.5)
hepatopatija	0 (0)	1 (12.5)
slabost	3 (37.5)	1 (12.5)
bruhanje	3 (37.5)	0 (0)
utrujenost	0 (0)	1 (12.5)
zaprtje	0 (0)	1 (12.5)
IPB	0 (0)	0 (0)

Pogostnost in jakost simptomov med kemoterapijo: primerjava med poročanjem bolnic in zdravnikov

Nina Privšek^{1,2}, Tina Zupančič^{2,3}, Ema Grašič⁴, Marjetka Sraka⁴, Timotej Kováč⁵, Matjaž Kukar⁵, Cvetka Grašič Kukar^{2,4}

¹ Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

² Onkološki inštitut Ljubljana

³ Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica

⁴ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

⁵ Fakulteta za računalništvo in informatiko, Univerza v Ljubljani

Ozadje: Bolnikova sprotna poročila o simptomih, ki se pojavljajo med zdravljenjem, predstavljajo najbolj izvirno in najbolj natančno oceno simptoma, kakor jo čuti bolnik sam. Zdravnik med kasnejšim pregledom nekaterih simptomov ne zazna ali oceni nižje jakosti, kot bi jih bolnik. V pričujoči raziskavi smo poskušali oceniti razliko v beleženju poročanih simptomov s strani bolnic in zdravnika ter doprinos uporabe mobilne aplikacije pri obvladovanju simptomov in s tem zmanjšanju uporabe zdravstvenih storitev.

Metode: V prospektivni raziskavi na Onkološkem inštitutu Ljubljana (januar 2021–avgust 2022) smo vključili 61 bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo (KT) zaradi solidnega raka. Bolniki so dnevno preko mobilne aplikacije Onkoved zabeležili, če se jim je pojavil kakšen simptom. Pri tem so imeli na voljo 81 različnih simptomov (iz baze PRO-CTCAE (angl. Patient Reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events)). Glede na stopnjo izraženosti simptoma je aplikacija bolnikom nudila tudi ustrezna navodila za ukrepanje. Bolniki so tedensko vnesli, če so potrebovali dodatno zdravstveno storitev (posvet z zdravnikom preko telefona, e-pošte, obisk zdravnika, hospitalizacija). Pri isti skupini bolnikov smo nato iz zdravstvene dokumentacije izpisali zdravnikovo poročilo o vrsti in jakosti simptomov. Deskriptivno analizo smo opravili v Excelu in SPSS programu. Bolnikovo in zdravnikovo oceno prisotnosti in jakosti simptoma smo primerjali s Studentovim t testom. Vrednost $p \leq 0,05$ smo šteli kot statistično pomembno.

Rezultati: V našo analizo smo vključili 46 bolnic z zgodnjim rakom dojk na KT, ki so redno beležile simptome v Onkoved aplikaciji. Mediana starost bolnic je bila 54 (razpon 35–69) let. Zajeti so bili vsi trije podtipi raka - luminalni A/B (61%), HER2-pozitiven (28%) in trojno negativen (11%). Večina bolnic je prejela v sosedstvu antracikline in taksane (65%) ali samo taksane (24%). 61% bolnic je prejelo adjuvantno KT, 39% neoadjuvantno KT. Bolnice so zabeležile 75, zdravniki 49 različnih simptomov. Mediano število in stopnja simptomov je bila statistično višja pri poročilih bolnic (tabela 1). Med desetimi najpogostejše poročanimi simptomi ni bilo razlik v oceni bolnica-zdravnik le pri alopeciji in razjedah ustne sluznice, pri ostalih (utrujenost, nespečnost, suha

usta, bolečine v mišicah, sprememba okusa, glavobolu, bolečinah v sklepih in driski) pa je bila zdravnikova ocena značilno nižja tako glede pogostnosti kot jakosti simptoma. Bolnice so med celotnim trajanjem KT imele nizko uporabo dodatnih medicinskih storitev: e-pošto in telefonski pogovor: oboje mediana 1 (IQR 0–2), obisk zdravnika: mediana 2 (IQR 1–3) in hospitalizacijo: mediana 0 (IQR 0–1).

Zaključki: Bolnice so poročale statistično značilno več simptomov in višje graduse simptoma, kot jih zabeleži zdravnik v času ambulantne obravnave. Tudi med desetimi najpogostejšimi simptomi se izkaže, da zdravnik bolje prepozna tiste, ki narekujejo prilagoditev podpornega zdravljenja ali odmerka KT, medtem ko bolnice poročajo tudi o tistih, ki nižajo kakovost življenja. Glede na nizko uporabo dodatnih zdravstvenih storitev sklepamo, da so bili 'koristni nasveti' v aplikaciji bolnicam v veliko pomoč.

Tabela 1. Primerjava števila poročenih simptomov preko mobilne aplikacije Onkoved in v zdravnikovem zapisu.

Simptomi	Vir	Število simptomov	P vrednost
		Mediana (Q1; Q3)	
Vsi gradusi	OV	25 (18; 31,75)	<0,0001
	WD	7 (6; 10)	
Gradus 1	OV	16 (11; 21,75)	<0,0001
	WD	6 (4; 8)	
Gradus 2	OV	6,5 (3,25; 11)	<0,0001
	WD	1 (0,25; 2)	
Gradus 3	OV	0 (0; 1)	0,004
	WD	0 (0; 0)	

Q1: 1. kvartil, Q3: 3. kvartil OV: Onkoved, WD: WebDoctor

Izkušnje z zdravilom abemaciclib pri zdravljenju bolnic z razsejanim HR+, HER2- rakom dojka na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Kaja Cankar¹, Neža Režun¹, Katja Dejanović¹, Erika Matos¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Zdravilo abemaciclib je zaviralec od ciklina odvisnih kinaz (CDK), selektiven za CDK 4/6. Uporabljamo ga pri zdravljenju neoperabilnega, lokalno napredovalega ali razsejanega hormonsko odvisnega in HER2-negativnega raka dojka. Namen raziskave je prikazati varnosti in učinkovitost abemaciclib v redni klinični praksi.

Metode: V retrospektivno analizo smo vključili bolnice z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali razsejanim, hormonsko odvisnim rakom dojka, ki so bile z abemaciclibom zdravljene med novembrom 2019 in februarjem 2022 na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL). Cilja raziskave sta bila oceniti učinkovitost (čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje), prenosljivost in varnost zdravila. Raziskava je bila odobrena s strani Etične komisije OIL.

Rezultati: V obdobju od novembra 2019 do februarja 2022 smo z abemaciclibom na OIL zdravili 134 bolnikov, 133 žensk in enega moškega. Srednja starost bolnikov je bila 62 let (30–85 let). Ob uvedbi abemacicliba je imelo 71,6 % bolnikov (n=96) zasevke v visceralnih organih, 28,4 % (n=38) pa le ne-visceralne zasevke. Kot prvo linijo zdravljenja je abemaciclib v kombinaciji s hormonsko terapijo prejelo 53 % (n=71) bolnikov, največkrat v kombinaciji z zaviralcem aromataze (69,0 %; n=49). Štirje bolniki so prejeli abemaciclib v monoterapiji kot del paliativnega zdravljenja, po obsežnem predhodnem zdravljenju razsejane bolezni. Srednji čas opazovanja je bil 18,8 mesecev. Srednji čas do napredovanja bolezni pri bolnikih, ki so abemaciclib prejeli v kombinaciji z zaviralcem aromataze (večinoma kot prvo linijo zdravljenja), je bil 31,3 (95 % IZ; 13,1, 49,6) meseca, pri bolnikih, ki so ga prejeli v kombinaciji s fulvestrantom (večinoma kot drugo linijo zdravljenja) pa 17,1 (95 % IZ; 6,7, 27,4) meseca. Srednje celokupno preživetje za celotno skupino, kot za skupino, ki je abemaciclib prejela v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom, tako v prvi kot v drugi liniji zdravljenja, ni bilo doseženo. O vsaj enem neželenem učinku ob zdravljenju je poročalo 97,8 % (n=131) bolnikov. Najpogostejši neželeni učinek je bila driska, ki se je pojavila pri 67,1 % (n=90) bolnikov, v večini primerov gradusa 1 (67,7 %). Sledila je hematotoksičnost in sicer anemija v 64,2 % (n=86), večinoma gradusa 1 (74,4 %) in nevtropenija v 45,5 % (n=61). Med pogostejšimi so bili še: porast kreatinina, utrujenost, slabost in bolečine v trebuhu. Odmerek zdravila je bilo med zdravljenjem treba znižati pri 30,6 % (n=41) bolnikov, iz 150 mg 2-krat dnevno na 100 mg 2-krat

dnevno pri 65,9 % (n=27) bolnikov, na 50 mg 2-krat dnevno pri 34,1 % (n=14). Najpogostejši razlog za nižanje odmerka je bila driska (35,1 %, n=20), sledila je nevtropenija gradusa 3 (19,3 %, n=11). Pri 14,9 % (n=20) bolnikov se je lečeči onkolog odločil za pričetek zdravljenja z nižjim odmerkom, večinoma zaradi neželenih učinkov predhodnega zdravljenja ali krhkosti bolnika. 61,2 % (n=82) bolnikov je zaključilo zdravljenje z abemaciclibom, 65,9 % (n=54) zaradi progressa bolezni, 24,4 % (n=20) zaradi neželenih učinkov.

Zaključki: Na podlagi rezultatov opravljene analize lahko zaključimo, da je abemaciclib varno in učinkovito zdravilo. Rezultati analize naše skupine bolnic glede časa do napredovanja bolezni so vzpodbudni, saj presegajo rezultate registracijskih raziskav, kar morda lahko pripišemo kratkemu času spremljanja. Za pridobitev trdnjših zaključkov bo potrebno daljše spremljanje in dodatne izkušnje na področju obvladovanja neželenih učinkov. Slednje je predvsem pomembno zaradi razširitve indikacije uporabe abemacicliba na dopolnilno zdravljenje.

Imunski fenotipi v mikrookolju primarnega tumorja in jetrnih zasevkov pri bolnici s silovitim razsojem vnetnega, trojno negativnega raka dojke v jetra med neoadjuvantnim zdravljenjem s citostatiki in zaviralcem imunskih kontrolnih točk

Marina Mencinger¹, Snežana Đokić¹, Vida Stegel¹, Srdjan Novaković¹, Juan A. Contreras¹, Andreja Klevišar Ivančič¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Pri 1,4% bolnikih vključenih v KEYNOTE-522 raziskavi so ugotovili napredovanje bolezni med neoadjuvantnim zdravljenjem s kemoterapijo in pembrolizumabom. Analizirali smo (IHK) tkivne vzorce 36-letne bolnice z vnetnim trojno negativnim rakom dojke z delnim odgovorom primarnega tumorja in regionalnih bezgavk ter razsojem v jetra ob zdravljenju kot v omenjeni raziskavi. Iskali smo razlike med imunskim mikrookoljem jetrnih zasevkov in primarnega tumorja pred in po sistemskim zdravljenju. Testirali smo prisotnost dejavnikov povezanih s hiperprogresom. Iskali smo morebitne molekularne tarče, na katere bi lahko terapevtsko vplivali.

Metode: V tumorski stromi smo označili delež TIL in TLS ter opravili imunohistokemično (IHK) analizo z označbo deleža CD8+, FoxP3 ter CD163 pozitivnih celic. Izvedli smo IHK analizo s pan-TRK za določitev izraženosti onkogenega TRK. Testirali smo PD-L1 z SP142 (Ventana) ter 22C3 (pharmDx) klonom. Izvedena bo genotipizacija somatskih mutacij s Tru Sight Tumor 170 Kit-om (Illumina).

Rezultati: Z analizo tkivnih vzorcev primarnega tumorja pred in po zdravljenju ter jetrnih zasevkov smo potrdili imunsko revnejše mikrookolje jetrnih zasevkov in tumorja po sistemskem zdravljenju v primerjavi z mikrookoljem primarnega tumorja (tabela 1). Delež vseh testiranih imunskih celic (TIL, CD8+) je bil znatno nižji v stromi jetrnih zasevkov ter v primarnem tumorju po zdravljenju v primerjavi s primarnim tumorjem pred zdravljenjem. Delež FoxP3, ki označuje imunosupresivne T reg celice je bil nizek v vseh vzorcih. Delež CD163 imunosupresivnih makrofagov pa relativno visok v vseh vzorcih. PD-L1 status je bil pozitiven z obema klonoma v primarnem tumorju (cut off PD-L1-(sp142) $\geq 1\%$, CPS (22C3) > 10), a negativen v zasevku. V primarnem tumorju po zdravljenju je PD-L1 (sp142) ostal pozitiven, CPS pa se je negativiziral. FISH analiza ni pokazala MDM2 pomnožitve. Ugotovili smo prekomerno izraženost TRK genov z IHK analizo v primarnem tumorju.

Zaključki: Nizek delež imunskih celic ter negativni PD-L1 v mikrookolju jetrnih zasevkov sta v opisanem primeru lahko pripomogla k hitremu napredovanju

raka v jetrih med neoadjuvantnim zdravljenjem s citostatiki v kombinaciji z ZIKT. Kemoterapija je lahko privedla do porušenega ravnovesja imunskega mikrookolja, kar smo potrdili z upadom deleža TIL in CD8+ imunskih celic kot tudi upadom CPS ter PD-L1 v primarnem tumorju po sistemskega zdravljenju. Domnevamo, da je v prikazanem primeru bilo delovanje citostatikov in zaviralcem imunskih kontrolnih točk nasprotujoče.

Prekomerno izražen TRK z IHK je možna terapevtska tarča, ki pa zahteva potrditev s strani molekularne diagnostike.

	Primarni tumor pred sistemskim zdravljenjem	Primarni tumor po sistemskem zdravljenju	Jetni zasevek – avtopsijski material
TIL	zmeren (20%)	blag (10%)	blag (1%)
TLS	0	0	0
CD8+	15%	10%	3%
FoxP3	2%	1%	0%
CD163	30%	40%	20%
PD-L1 (sp142)	poz. ≥ 1% (10%)	poz ≥ 1% (3%)	neg. < 1%
CPS (22C3)	poz. > 10 (15)	neg. 5	neg. 0
panTRK	neenakomerno šibko poz.	neenakomerno poz.	neg.

Tabela 1. Histološka analiza na vzorcih, CD8+-citotoksični limfociti, FoxP3-T celični regulator, CD163-marker makrofagov, PD-L1: Programmed cell death ligand-1, CPS: combined positive score

Načrtovano komuniciranje med epidemijo covid-19 kot del aktivnosti, s katerimi smo uspeli ohraniti udeležbo žensk v programu DORA nad 70%

Amela Duratović Konjević¹, Vesna Škrbec¹, Kristijana Hertl¹, Katja Jarm¹, Ma-teja Kurir Borovčič¹, Miloš Vrhovec¹, Veronika Kutnar¹, Lucija Kolar¹, Katarina Torkar¹, Cveto Šval¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Organizirani populacijski presejalni programi so pomembni pri obvladovanju raka, saj dokazano zmanjšujejo breme raka dojk, materničnega vratu ter debelega črevesa in danke. Zaradi ukrepov ob epidemiji covid-19 so številne države začasno zaustavile presejalne programe za raka, Slovenija za dva meseca in pol. Vpliv epidemije se je čutil tudi pri dostopnosti storitev in odzivu ljudi, kar bi lahko vodilo do zamud pri odkrivanju predrakavih in rakavih sprememb in zgodnjem zdravljenju. V Državnem presejalnem programu za raka dojk DORA, ki vključuje vse slovenske ženske med 50. in 69. letom (280.000 žensk), je ves čas epidemije potekalo načrtovano komuniciranje, da bi ohranjali zaupanje žensk in udeležbo v programu v vsaj 70 %. Cilj prispevka je ocena uspešnosti komuniciranja programa med epidemijo v obdobju od marca 2020 do decembra 2021 skozi udeležbo žensk ter število doseženih medijskih objav.

Metode:

Komunikacijska sporočila:

- pomen zgodnjega odkrivanja raka dojk tudi med epidemijo,
- zagotavljanje varne obravnave žensk pred okužbo covid-19,
- informiranje o spremembah v delovanju programa med epidemijo.

Komunikacijske aktivnosti:

- Skupni pozivi slovenskih presejalnih programov za raka k udeležbi med epidemijo.
- Stik z ženskami preko klicnega centra DORA je bil na voljo ves čas epidemije, tudi v času 2,5-mesečne prekinitve slikanja žensk (presejalnih mamografij).
- Redno obveščanje o delovanju programa in epidemioloških ukrepih prek vabila na mamografijo.
- Vzpostavljena posebna podstran na spletnem mestu DORA z objavami o delovanju programa med epidemijo.
- Redno komuniciranje z mediji – samostojna sporočila za javnost.

- Odprtje opisa programa DORA v Google zemljevidu za komuniciranje informacij med epidemijo.
- Komuniciranje sporočil programa prek komunikacijskih kanalov društev bolnikov z rakom in skupni dogodki.
- Izvedena brezplačna izobraževanja za podjetja in lokalne skupnosti.
- Uveden SMS opomnik ob terminu mamografije z obvestilom o aktualnih ukrepih in delovanju programa.

Rezultati:

- Kvantitativna medijska analiza kaže, da smo v letih 2020 in 2021 s skupnimi izjavami presejalnih programov uspeli **doseči ključne medije v 64 objavah, s 34 samostojnimi izjavami in sporočili za javnost** pa smo dosegli prek 1.000 medijskih objav.
- **Udeležba** v programu DORA je bila v letih 2020 in 2021 **75-% in 77-%**, na ravni kot pred epidemijo.

Drugi pomembnejši rezultati:

- Društva bolnikov z rakom so redno objavljala vse ključne informacije o delovanju programa; v povprečju je informacijo delilo med 20 in 50 njihovih sledilcev, v nekaterih primerih več kot 100.
- Organizirali smo 22 izobraževanj za splošno javnost, večinoma on-line. Povprečno so imela 30 do 50 udeležencev.
- Na posebni podstrani na spletnem mestu smo objavili 20 novic; podstran je imela okoli 1.000 ogledov mesečno.
- Na vzpostavljenem profilu v Google zemljevidu od 2020 rastejo kazalniki: interakcija s profilom, število ogledov, povezav neposredno na klic in obisk spletne strani, v povprečju za več kot 100 % na mesečni ravni.
- Klicni center – več kot 30 % vprašanj žensk je bilo povezanih z delovanjem programa med epidemijo; na vsa vprašanja smo odgovorili v največ 2 delovnih dneh.

Zaključki: Mediji pozitivno sprejemajo skupno komuniciranje državnih programov in institucij. Ključni kazalniki aktivnosti programa kažejo, da so ženske ob izvajanju celovitih aktivnosti, ki vključuje tudi načrtovano komuniciranje, ohranile zaupanje v program in se ga udeležujejo v podobnem deležu kot pred epidemijo. Omejitve analize: nismo merili dejavnikov, ki vplivajo na odločitve žensk glede udeležbe na presejanju med epidemijo. Ne glede na to smo pokazali, da načrtovano komuniciranje s ciljnim javnostmi prispeva k ohranjanju zaupanja in stopnji udeležbe v programu. Komuniciranje podpira upravljanje presejalnega programa v kriznem času, kot je epidemija covid-19, kar je lahko podlaga za načrtovanja upravljanja prihodnjih kriznih situacij.

Nižje število cirkulirajočih tumorskih celic v poznih linijah razsejanega raka dojk

Jernej Silvester¹, Klara Geršak^{1,2}, Marina Mencinger², Tanja Ovčariček², Tanja Jesenko², Živa Modic², Simona Miceska², Maja Čemažar², Veronika Kloboves Prevodnik², Cvetka Grašič Kuhar^{1,2}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Tekočinska biopsija je obetavna metoda za spremljanje poteka raka dojk. Prisotnost ≥ 5 cirkulirajočih tumorskih celic (CTC) ali prisotnost skupkov CTC v krvnem vzorcu bolnic z razsejanim rakom dojk, je neugodni prognoistični dejavnik za preživetje. V pričujoči analizi smo opredelili korelacijo števila CTC pri raku dojk s kliničnimi, laboratorijskimi in patološkimi značilnostmi raka ter prognoistični pomen CTC na celokupno preživetje (OS).

Metode: V okviru neintervencijske prospektivne raziskave KORALA, izvedene na Onkološkem inštitutu Ljubljana, smo v letih 2020–21 vključili 59 bolnic z razsejanim rakom dojk, ne glede na red terapije in cikel terapije, da bi vzpostavili metodo izolacije CTC. CTC smo izolirali iz 10 ml krvi z aparatom Parsortix®, ki loči CTC od krvnih celic na podlagi fizikalnih lastnosti. Relevantne klinično-patološke podatke smo pridobili iz medicinske dokumentacije bolnic. Iz laboratorijskih parametrov smo izračunali vrednost sistemskega vnetnega indeksa PIV (angl. *pan-inflammatory index* = (št. nevtrofilcev x št. trombocitov x št. monocitov)/št. limfocitov)). Statistično obdelavo smo opravili s programom SPSS v.24. Za primerjavo spremenljivk smo uporabili Pearsonov hi-kvadrat test. Krivulje preživetja za OS po Kaplan-Meierju smo primerjali z log-rank testom. Za univariatno in multivariatno analizo smo uporabili Coxov regresijski model. Vrednost $p \leq 0,05$ smo upoštevali kot statistično pomembno.

Rezultati: Mediana starosti bolnic ob odvzemu CTC je bila 60,4 (IQR 52,3 – 71,2) leta. Od skupno 59 bolnic je 64 % bolnic imelo luminalni A/B podtip, 21 % HER2+ in 15 % trojno negativni podtip. Pri 81,4 % bolnic smo izolirali vsaj eno CTC, pri 8,5 % tudi skupke CTC. Mediano število CTC na bolnico je bilo 5 (IQR 1 – 12 CTC). Mediana velikosti CTC je bila 18,5 μm (IQR 17,2 μm – 21,4 μm). Primerjava skupin bolnic z ≥ 5 CTC ($n=35$) in <5 CTC ($n=24$) je pokazala, da so bile bolnice v skupini ≥ 5 CTC na zgodnejši liniji terapije ($p = 0,045$), medtem ko ni bilo razlik med skupinama v starosti bolnic, podtipu raka in mestu metastaz, prostem intervalu od diagnoze do ponovitve bolezni in trajanju razsejane bolezni. Večje število CTC ni bilo povezano s slabšim OS ($p = 0,177$). Neodvisni negativni prognoistični dejavniki za OS so bili: ≥ 3 . linija terapije (HR 5,97 (95% IZ = 1,70 – 21,03), $p = 0,005$), prisotnost okužbe v zadnjem mesecu (HR 6,21 (95% IZ = 2,10 – 18,36), $p = 0,001$) in visoka vrednost PIV (HR 2,63 (95% IZ = 1,18 – 5,90), $p = 0,018$).

Zaključki: Ugotovili smo nižje število CTC v poznih linijah zdravljenja razsejanega raka dojk, kar bi lahko odražalo nižji metastatski potencial napredovalih tumorskih lezij ob koncu življenja. V naši raziskavi, ki je imela heterogeno populacijo bolnic, nismo našli povezave med številom CTC in preučevanimi klinično patološkimi značilnostmi raka. Bolnice na višjem redu terapije, s prisotno okužbo v zadnjem mesecu in višjim indeksom PIV so imele krajše celokupno preživetje.

Prediktivna vloga tumorske limfocitne infiltracije za doseg popolnega patološkega odgovora po predoperativnem sistemskem zdravljenju pri zgodnjem raku dojke

Klara Geršak^{1,2}, Barbara Gazić^{1,2}, Andreja Ivančič Klevišar^{1,2}, Primož Drev², Nina Ružić Gorenjec³, Cvetka Grašič Kuhar^{1,2}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Onkološki inštitut Ljubljana

³ Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Ozadje: Visoka gostota tumor infiltrirajočih limfocitov (TIL) ima prediktivno in prognostično vlogo pri zgodnjem raku dojke. V študiji AKRA smo sistematično določali gostoto TIL-a ter proučili soodvisnost gostote TIL-a in klasično klinično patoloških značilnosti s popolnim patološkim odgovorom (pCR) pri posameznih podtipih raka dojke.

Metode: Izvedli smo prospektivno, ne-intervencijsko raziskavo, pri bolnicah z omejenim rakom dojke (stadij IIA do IIIB), ki je potekala na Onkološkem inštitutu od februarja 2018 do marca 2021. Iz analize smo izključili bolnice z luminalnim A podtipom raka dojke. Poleg klasičnih klinično patoloških značilnosti smo skladno s priporočili mednarodne delovne skupine TIL na debeleloigelnih biopsijah ocenili gostoto TIL-a. Kot TIL smo opredelili vse celice v intratumorski stromi z značilnostmi mononuklearnih imunskih celic. Gostoto TIL-a smo izrazili kot odstotek površine intratumorske strome, ki jo zavzemajo limfociti. Odstotek smo podali kot kontinuirano variabla ter nato gostoto TIL-a kategorizirali in opredelili kot nizko (0-10%), srednjo (11-59%) ali visoko (60-100%). Popolni patološki odgovor smo definirali kot ypT0 ypN0 (odsotnost invazivnega raka v dojki in pazdušnih bezgavkah). Za preučevanje soodvisnosti med klinično patološkimi značilnostmi/gostoto TIL-a in pCR smo uporabili hi-kvadrat ali Fisherjev eksaktni test. Naredili smo še univariatno ter multivariatno analizo z metodo logistične regresije.

Rezultati: Vključili smo 268 bolnic, od tega jih je za analizo bilo primernih 171. Srednja starost bolnic je bila 48 let (v razponu med 26–80 let). Patohistološko določeni podtipi tumorjev: luminal B 65 %, trojno negativen 12 %, trojno pozitiven 23 % in HER2+ 23 %. Karakteristike tumorjev: IDC 95 %, ILC 4 %, drugo 1 %, cT1 12 %, cT2 77 %, cT3 12 %, pri 10 % ni bilo podatka o velikosti tumorja na MRI, cN+ 73 %, gradus III 73 %, Ki67 $\geq$ 20 % 91 %, povprečna vrednost kontinuiranega TIL-a 20 %, mediana 10 % (v razponu od 1–90 %), nizek TIL 52 %, srednji TIL 37 % in visok TIL 11 %. Popolni patološki odgovor je bil dosežen pri 35 % bolnic. Neodvisne spremenljivke povezane s pCR so bile visoka gostota TIL-a, cN-, HER2+ in trojno pozitiven podtip ter gradus III.

Zaključki: V naši študiji smo potrdili povezavo med klasičnimi klinično patološkimi značilnostmi in pCR. Potrdili smo tudi, da je višja gostota TIL-a (60–100 %) neodvisni napovedni dejavnik za doseg popolnega patološkega odgovora. Statistično pomembne razlike v multivariatni analizi za visok TIL po podtipih nismo zaznali, najverjetneje zaradi premajhnega vzorca.

Analiza vprašalnikov o kakovosti življenja med kemoterapijo, beleženih v okviru mobilne aplikacije Onkoved

Marjetka Sraka¹, Ema Grašič¹, Nina Privšek^{2,3}, Cvetka Grašič Kuhar^{1,3}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Univerzitetni klinični center Maribor

³ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Najstrokovnejša ocena bolnikovega stanja je zdravnikova ocena. V zadnjem času pa vedno bolj pridobiva na pomenu bolnikova ocena zdravja in kakovosti življenja, saj nekatere podatke o počutju lahko poda le bolnik, ki sam občuti težo bolezni in zdravljenja. Validirani vprašalniki, ki jih izpolni bolnik, so najbolj uveljavljena metoda, ki omogočajo spremljanje različnih vidikov kakovosti življenja. V naši raziskavi smo analizirali različne vidike bolnikovega počutja v določenih časovnih intervalih.

Metode: V okviru raziskave na mobilni aplikaciji Onkoved so bolnice prospektivno vnašale podatke v vprašalnike Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (angl. *European Organisation For Research And Treatment Of Cancer*; EORTC): C30 in BR23, termometer stiske (DT, angl. *distress thermometer*), presejalni vprašalnik za generalizirano anksiozno motnjo (GAD-2) in presejalni vprašalnik za depresijo (PHQ-2). Vprašalnike so bolnice izpolnile na pametnem telefonu pred kemoterapijo, po 3. mesecih in po 6. mesecih. DT uporablja Likertovo lestvico od 0 (brez stiske) do 10 (ekstremna stiska), ki spominja na termometer. Pri vrednosti ≥ 4 gre za stisko. GAD-2 in PHQ-2 sta sestavljena iz 2 vprašanj, točkovanih od 0-3. Pri vsoti teh dveh vprašanj, ki znaša ≥ 3 , je potrebno nadaljnje ukrepanje glede depresije in anksioznosti. Pri vprašalnikih C30 in BR23 smo uporabili navodila EORTC za izračun globalne ocene zdravja (GHS - global health score) in izračuna skal funkcioniranja in simptomov. Izračunane vrednosti v različnih časovnih obdobjih smo med seboj primerjali s Studentovim t-testom. Vrednost $p < 0,05$ smo šteli za statistično značilno.

Rezultati: Analizo smo opravili na 46 bolnicah z zgodnjim rakom dojk, ki so prejemale neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo. Prvi vprašalnik so izpolnile vse bolnice, drugega 35 (76 %), tretjega pa le 9 (20 %). Mediana vrednost rezultata DT, PHQ-2 in GAD-2 je pokazala, da bolnice niti na začetku niti ob koncu zdravljenja niso v stiski ali bi potrebovale pomoč glede anksioznosti oz. depresije (tabela 1). Analiza funkcioniranja in simptomov iz C30 in BR23 vprašalnika je pokazala, da ocenjujejo, da je glede na stanje pred kemoterapijo prišlo po 3. mesecih do upada kognitivnega funkcioniranja ($p=0,03$) in podobe o lastnem telesu ($p=0,0007$) ter zvečanja simptomov sistemskega zdravljenja

($p=0,01$), splošne oslabelosti (0,03), simptomov dojke ($p=0,008$) in simptomov roke ($p=0,02$). Po 6. mesecih bolnice poročajo o znižanem kognitivnem funkcioniranju ($p=0,03$), podobi lastnega telesa ($p=0,01$) in povešanju simptomov dojke ($p=0,007$) glede na izhodiščno stanje. Globalna ocena zdravja se med zdravljenjem ni zmanjšala.

Zaključki: Analiza vprašalnikov je koristna za usmeritve bolnic v ustrezne rehabilitacijske programe (npr. pri simptomih roke in dojke na fizioterapijo). Rehabilitacija ugotovljenega zmanjšanega kognitivnega funkcioniranja, splošne oslabelosti in znižane podoba o lastnem telesu pa predstavlja poseben izziv, saj nimamo na voljo uspešnih programov za njihovo obravnavo.

Tabela 1. Rezultati vprašalnikov: termometra stiske (DT) in presejalnih vprašalnikov za generalizirano anksiozno motnjo (GAD-2) in depresijo (PHQ-2). IQR - interkvartilni rang; NS: nesignifikantna p vrednost ($\geq 0,05$)

	Pred kemoterapijo	Po 3. mesecih	Po 6. mesecih	p-vrednost
	Mediana (IQR)			
DT	3 (2-5)	3 (2-3,5)	5 (2-5)	NS
GAD-2	2 (0-3)	1 (0-2)	2 (1-3)	NS
PHQ-2	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (1-2)	NS

Učinkovitost in varnost alpeliziba pri zdravljenju HR+, HER2-, PIK3CA-mutiranega razsejanega raka dojke: raziskava iz realnega sveta

Eva Godina^{1,2}, Domen Ribnikar¹, Simona Borštnar¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

² Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, Nizozemska

Ozadje: Alpelizib (A) je selektiven zaviralec podenote α fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K α). V kombinaciji s fulvestrantom je odobren za zdravljenje razsejanega raka dojke (RRD) s pozitivnimi hormonskimi receptorji (HR+) in negativnim HER2 statusom ter dokazano mutacijo onkogenega PIK3CA. Registracijska študija SOLAR-1, kjer je večina bolnikov dobivala A v prvi ali drugi liniji zdravljenja za RRD, je pokazala značilno podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (angl. *progression free survival* (PFS)) in trend k podaljšanju celotnega preživetja (angl. *overall survival* (OS)) pri bolnikih zdravljenih z A+fulvestrantom v primerjavi s fulvestrantom samim. Do sedaj še ni na voljo veliko podatkov o uporabi A v realnem svetu. Cilj te raziskave je analiza učinkovitosti in varnosti A v realnem svetu.

Metode: Naša retrospektivna opazovalna raziskava je vključila bolnice s HR+, HER2-, PIK3CA mutiranim RRD, ki so prejemale A+fulvestrant med 18. oktobrom 2019 in 13. oktobrom 2022 na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Podatke smo pridobili iz elektronskih datotek bolnic. Cilji raziskave so bili: čas do prekinitve zdravljenja (angl. *time to treatment failure* (TTF)), PFS, OS, objektivni odgovor (angl. *overall response rate* (ORR)), klinična dobrobit (angl. *clinical benefit rate* (CBR)) in varnost. Pri analizi smo uporabili deskriptivne statistične metode in Kaplan-Meierjevo metodo preživetja.

Rezultati: V raziskavo smo vključili 31 bolnic, s srednjo starostjo pred uvedbo A 58 let (razpon 33–80). Sedemindvajset bolnic (87,1 %) je imelo ob pričetku zdravljenja zasevke v visceralnih organih, tri (9,7 %) samo v skeletu, in ena bolnica (3,2 %) samo v mehkih tkivih. Osem bolnic (25,8 %) je imelo primarno razsejano bolezen, ostale so v 87,0 % dobile adjuvantno hormonsko terapijo (HT) in v 51,6 % dopolnilno kemoterapijo (KT). Vse bolnice so pred uvedbo A za razsejano bolezen prejele vsaj eno linijo HT, 38,7 % pa tudi KT. Mediano število predhodnih HT ali KT za razsejano bolezen pred uvedbo A je bilo 2 (1–6). Devemindvajset (93,5 %) bolnic je bilo pred A zdravljenih z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz (CDK 4/6). Srednji čas opazovanja je bil 21 mesecev. Srednji TTF je bil 5,4 mesece (95 % interval zaupanja (IZ) 2,9–7,9), srednji PFS 7,4 mesece (95 % IZ 5,4–9,3), srednji OS pa 20,2 mesecev (95 % IZ 13,2–27,2). Najboljši odgovori med zdravljenjem z A so bili naslednji: pri eni bolnici (3,2 %) delni odgovor, pri 13 (41,9 %) stagnacija, pri 15 (48,4 %)

napredovanje bolezni, pri dveh (6,5 %) odgovora ni bilo možno oceniti zaradi prekratkega opazovanja. CBR je bil 45,1 %. Najpogostejši neželeni učinki (NU) vseh stopenj so bili: hiperglikemija (93,5 %), izpuščaj (48,4 %), driska (41,9 %), prebavne težave (35,5 %), utrujenost (19,4 %) in ledvična toksičnost (16,1 %). NU stopnje 3 smo zabeležili pri 14 bolnicah (45,2 %), stopnje 4 NU ni bilo. Najbolj pogosti NU stopnje 3 so bili hiperglikemija (22,3 %), izpuščaj (16,1 %) in driska (9,5 %). Pri dvanajstih bolnicah (38,7 %) je bilo potrebno znižati odmerek alpeliziba zaradi NU, pri 10 bolnicah (32,3 %) je bilo zdravljenje prekinjeno zaradi NU.

Zaključek: Analiza A v realnem svetu je pokazala krajši PFS in OS v primerjavi s SOLAR-1 (PFS 7,4 vs. 11,0 mesecev; OS 20,2 mesecev vs. 39,9 mesecev). Vzrok za to je večji delež bolnic, ki so bile predhodno zdravljenje z zaviralci CDK4/6 (93,5 % vs. 9,5 %) in prejele tudi večje število predhodnih linij zdravljenja kot v SOLAR-1. Varnostni profil je bil podoben, hiperglikemija je bila najbolj pogost NU vseh stopenj, kot tudi najbolj pogost NU stopnje 3. Delež bolnic, kjer je bilo potrebno nižanje odmerka je bil nižji, delež bolnic, kjer je bilo zdravljenje prekinjeno zaradi NU pa podoben.

Povezava značilnosti bolnic in hiperglikemije stopnje 3 ali 4 pri bolnicah s HR+, HER2-, PIK3CA mutiranim razsejanim rakom dojke zdravljenih z alpelizibom

Eva Godina^{1,2}, Simona Borštnar¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

² Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, Nizozemska

Ozadje: Alpelizib (A) je selektiven zaviralec podenote α fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K), ki je v kombinaciji s fulvestrantom odobren za zdravljenje PIK3CA mutiranega razsejanega raka dojke (RRD) s pozitivnimi hormonskimi receptorji (HR+) in negativnim HER2 statusom. Hiperglikemija je najpogostejši neželeni učinek stopnje 3 ali 4 zdravljenja z A. Hiperglikemija se navadno pojavi zgodaj med zdravljenjem, ker zviranje PI3K- α blokira delovanje inzulina, preprečuje privzem glukoze v skeletnih mišicah in maščobnem tkivu in spodbuja jetrno glikogenolizo, kar povzroči zvišanje glukoze. Analiza podatkov iz raziskav faze 1 X2101 in faze 3 SOLAR-1 je pokazala na povezanost petih izhodiščnih parametrov (starost, plazemska koncentracija glukoze na tešče (KGT), glikiran hemoglobin, indeks telesne mase (ITM) in odstotek monocitov v krvi) s pojavom hiperglikemije stopnje 3 ali 4 (HG3/4) ob zdravljenju z A. V naši raziskavi iz realnega sveta smo analizirali povezanost teh faktorjev s pojavom HG3/4 ob zdravljenju z A.

Metode: Iz retrospektivne raziskave, ki je vključila bolnice z razsejanim HR+, HER2-, PIK3CA mutiranim RRD, ki so prejemale A+fulvestrant med 18. oktobrom 2019 in 13. oktobrom 2022 na Onkološkem inštitutu Ljubljana, smo iz elektronskih datotek bolnic poiskali podatke o starosti, izhodiščni vrednosti KGT, glikiranega hemoglobina, ITM in odstotka monocitov ob uvedbi zdravljenja z A. Izračunali smo mejne vrednosti (angl. cut-off), ki so bile povezane s pojavom HG3/4 med zdravljenjem z A. Za izračun soodvisnosti in določitev mejne vrednosti smo uporabili hi-kvadrat test.

Rezultati: V raziskavo smo vključili 31 bolnic. Srednja starost je bila 58 let (razpon 33–80). Srednja vrednost KGT je bila 5,6 (rang 3,10–8,6). Srednja vrednost ITM je bila 21,7 (razpon 18,7–30,4). Samo pri eni bolnici smo ugotovili debelost (ITM>30), povišano telesno težo (ITM 25–29) pa pri 5 (16,1 %) bolnicah. Nobena od bolnic ni bila podhranjena (ITM<19). Srednja vrednost monocitov je bila 10,3 (razpon 5,30–16,60). Vrednosti glikiranega hemoglobina so bile znane samo za 58,1 % bolnic, zato jih nismo nadalje analizirali. Najdene mejne vrednosti, povezane z večjo možnostjo pojava HG3/4 so bile: starost nad 65 let, KGT nad 5,9 mmol/L in odstotek monocitov več kot 11,5. Nobena mejna vrednost ITM ni bila povezana z razvojem HG3/4. Razporeditev v skupinah in vrednost p je prikazana v tabeli 1.

Zaključki: Starost več kot 65 let, KGT več od 5,9 mmol/L in delež monocitov več kot 11,5 % imajo statistično značilno večjo verjetnost razvoja HG3/4 med zdravljenjem z A. Pri teh bolnicah je zato potreben pogostejši nadzor krvnega sladkorja, dieta in zgodnja uvedba metformina in/ali drugih peroralnih zdravil za nižanje krvnega sladkorja.

Tabela 1. Soodvisnost hiperglikemije med zdravljenjem in odstotka monocitov, starosti in koncentracije glukoze na tešče ob uvedbi zdravljenja z alpelizibom.

	Hiperglikemija stopnje 0–2 (N=19)	Hiperglikemija stopnje 3–4 (N=12)
Odstotek monocitov ≤ 11.5	17	7
Odstotek monocitov > 11.5	2	5
	p=0,043*	
Starost ≤ 65 let	17	7
Starost > 65 let	2	5
	p=0,043*	
Koncentracija glukoze na tešče ≤ 5.9 mmol/L	19	5
Koncentracija glukoze na tešče > 5.9 mmol/L	1	6
	p=0,002*	

*Hi-kvadrat test

Model za napovedovanje kompletnega patološkega odgovora v bezgavkah pri bolnicah z rakom dojk po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju z orodjem za podatkovno rudarjenje

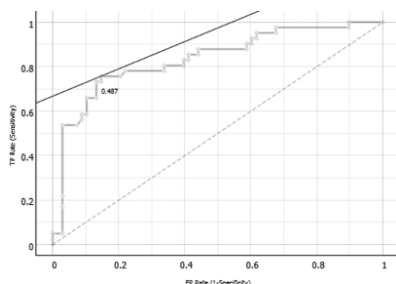
Nina Pišlar¹, Gorana Gašljevič¹, Andraž Perhavec¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

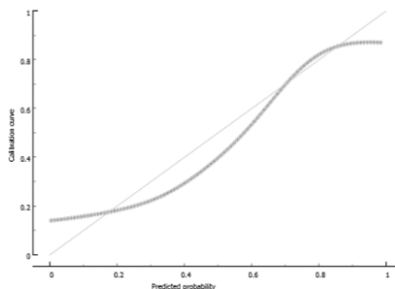
Ozadje: Pri bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami pred pričetkom zdravljenja (cN+) v primeru ostanka bolezni napravimo aksilarno limfadenektomijo (angl. *axillary lymph node dissection* (ALND)), v primeru popolnega kliničnega odgovora pa biopsijo treh varovalnih bezgavk (angl. *sentinel lymph node biopsy* (SNB)). Standardna preiskava za oceno odgovora v pazduhi je ultrazvok (UZ), ki ima po podatkih iz literature velik razpon občutljivosti (37–100 %) in specifičnosti (69–92 %), po podatkih iz Onkološkega inštituta pa ima UZ nizko občutljivost (29,0 %) in zmerno specifičnost (77,5 %). Upoštevanje UZ izvida pri odločitvi o kirurškem zdravljenju v pazduhi lahko vodi v prevelik obseg operacije. Če je verjetnost za ostanek bolezni visoka, je smiselno opraviti ALND, saj se s tem izognemo logistično bolj zahtevni in dragi SNB. Poleg tega je pri visoki verjetnosti za ostanek zasevkov v pazduhi stopnja lažno negativnih varovalnih bezgavk višja. Nizka verjetnost ostanka pa nam lahko pomaga pri odločitvi o morebitni opustitvi ALND, če v pazduhi ne uspemo najti treh bezgavk. Namen naše raziskave je bil izdelati model za napovedovanje kompletnega patološkega odgovora (pCR) v pazdušnih bezgavkah po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju (angl. *neoadjuvant systemic treatment* (NAST)).

Metode: Izmed retrospektivno zbranih podatkov o bolnicah z rakom dojk, ki so bile med 2008 in 2021 na OI zdravljene z NAST in nato operirane, smo identificirali cN+ bolnice. Beležili smo starost, menopavzalni status, klinični N stadij, histopatološke značilnosti tumorja ob diagnozi (gradus, status hormonskih receptorjev, status Her-2, MIB-1), velikost tumorja pred in po NAST. V orodju za podatkovno rudarjenje Orange (Laboratorij za bioinformatiko, Univerza v Ljubljani, Slovenija) smo z uporabo naivnega Bayesovega klasifikatorja sestavili model za napovedovanje pCR in ga vizualizirali z nomogramom. Uporabljeni klasifikator temelji na Bayesovem teoremu, ki predpostavlja neodvisnost med prediktorji.

Rezultati: V model smo vključili 437 N+ bolnic. Model smo vrednotili z odstotkovno delitvijo (75 % učna množica, 25 % testna množica). Parametri uspešnosti modela so: AUC 0,834, pozitivna napovedna vrednost 80,5 %. Točnost klasifikacije je 80,7 %. Za napovedovanje pCR je občutljivost 70,7 %, specifičnost 86,8 %. Uspešnost klasifikatorja je grafično prikazana s krivuljo karakteristike delovanja sprejemnika (ang. receiver operating characteristic curve, ROC) na Sliki 1 in s kalibracijsko krivuljo na Sliki 2.

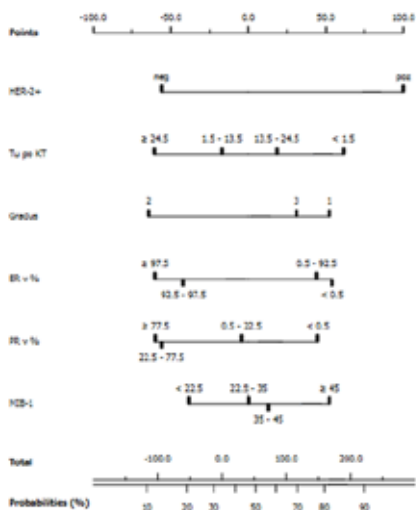


Slika 1. ROC krivulja



Slika 2. Kalibracijska krivulja

Za vizualizacijo smo uporabili nomogram, vključili smo 6 najvišje uvrščenih spremenljivk (velikost tumorja po NAST, Her-2 status, gradus, status estrogenskih in progesteronskih receptorjev (ER in PR) in MIB-1) (Slika 3).



Slika 3. Nomogram.

Zaključki: Z napovednim modelom smo dokazali, da pCR v pazdušnih bezgavkah po NAST bolje napovemo z upoštevanjem klinično-patoloških značilnosti kot z UZ preiskavo.

Napovedna vrednost ultrazvočne ocene pazdušnih bezgavk po neoadjuvantem sistemskega zdravljenja pri bolnicah z rakom dojk

Nina Pišlar¹, Janez Žgajnar¹, Simona Borštnar¹, Andraž Perhavec¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Pri bolnicah z rakom dojk, pri katerih pričnemo z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem (angl. *neoadjuvant systemic treatment* (NAST)) in imajo pozitivne pazdušne bezgavke pred pričetkom zdravljenja (cN+), opravimo klinično in ultrazvočno (UZ) oceno učinka NAST v pazduhi. Glede na to se odločimo o tipu operacije v pazduhi; če sumimo na ostanek bolezni (ycN+), napravimo aksilarno limfadenektomijo (angl. *axillary lymph node dissection* (ALND)), sicer pa biopsijo treh varovalnih bezgavk. Občutljivost in specifičnost UZ pazdušnih bezgavk po NAST se v različnih študijah zelo razlikuje (občutljivost 37–100 %, specifičnost 69–92 %). Namen naše raziskave je bil ugotoviti občutljivost, specifičnost, pozitivno (angl. *positive predictive value* (PPV)) in negativno napovedno vrednost (angl. *negative predictive value* (NPV)) UZ preiskave pazdušnih bezgavk po NAST na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI). Poleg tega nas je zanimalo, v kolikšnem odstotku pozitiven rezultat UZ pazdušnih bezgavk vodi v prevelik obseg operacije v pazduhi (ALND).

Metode: Opravili smo retrospektivno analizo bolnic z rakom dojk, ki so bile med letoma 2008 in 2021 na OI zdravljene z NAST in nato operirane. Vključili smo cN+ bolnice, pri katerih smo po NAST opravili UZ pazdušnih bezgavk. Rezultate UZ smo primerjali z dokončnim patohistološkim izvidom. Izmed bolnic s pozitivnim ali zelo sumljivim UZ smo izračunali delež tistih, pri katerih je bil dosežen pCR v bezgavkah, kar vodi v nepotreben ALND. Izračunali smo občutljivost, specifičnost, PPV in NPV UZ po NAST za prepoznavo ostanka zasevkov v pazdušnih bezgavkah.

Rezultati: Identificirali smo 437 cN+ bolnic, ki so prejele NAST in bile nato operirane. Pri 244 (55,8 %) je bil opravljen UZ pazdušnih bezgavk po NAST. Od tega je bilo 42/246 (17,2 %) trojno negativnih (TN), 78/244 (32,0 %) Her-2 pozitivnih (Her-2+) in 124/244 (50,8 %) luminalnih Her-2 negativnih rakov. Pri vseh bolnicah skupaj je bil UZ negativen pri 179/244 (73,4 %), pozitiven oz. zelo sumljiv pa pri 65/244 (26,6 %). Glede na histološki podtip je bil UZ pozitiven oz. zelo sumljiv pri 11/42 (26,2 %) TN, 19/78 (24,4 %) Her-2+ in 35/124 (28,2 %) luminalnih Her-2 negativnih rakih. Na dokončni histologiji je bil dosežen pCR v bezgavkah pri 89/244 (36,5 %); od tega 19/42 (45,2 %) pri TN, 55/78 (70,5 %) pri Her-2+ in 15/124 (12,1 %) pri luminalnih Her-2 negativnih. Pri bolnicah s pozitivnim UZ je bil dosežen pCR v bezgavkah pri 20/65 (30,8 %); od tega 6/11 (54,5 %) pri TN, 13/19 (68,4 %) pri Her-2+ in 1/35 (2,9 %) pri

luminalnih Her-2 negativnih. Občutljivost UZ pazdušnih bezgavk po NAST je 29,0 %, specifičnost 77,5 %, PPV 69,2 %, NPV 38,5 %. Specifičnost in PPV je pri TN rakah 68,4 % in 45,4 %, pri Her-2+ 76,4 % in 31,6 % ter pri luminalnih Her-2 negativnih rakah 93,3 % in 97,1 %.

Zaključki: V skoraj polovici primerov UZ pazdušnih bezgavk po NAST napačno napove dokončno histologijo in v več kot 30 % vodi v prevelik obseg operacije (ALND), zato ni ustrezna metoda za oceno učinka NAST v pazduhi. Izjema so luminalni Her-2 negativni raki, pri katerih ima preiskava visoko PPV in je zato smiselna.

Kliničnopsihološka in psihiatrična obravnava v sklopu celostne obravnave bolnic z rakom dojke; izsledki iz pilotnega projekta celostne rehabilitacije OREH

Jana Jereb¹, Jana Knific¹, Jana Markovič¹, Tina Rus¹, Mateja Kurir¹, Nikola Bešić¹, Lorna Zadavec Zaletel¹, Zlatka Mavrič¹, Anamarija Mozetič¹, Andreja C. Škufca Smrdel¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Bolnice z rakom dojke predstavljajo velik delež vseh bolnikov, vključenih v psihoonkološko obravnavo. V pilotni Raziskavi o celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke OREH smo prvič pri nas uvažali presejanje duševne stiske, anksioznosti, depresivnosti, nespečnosti, utrudljivosti in kognitivnih motenj. Primerjali smo razlike med skupino bolnic, napotenih po utečeni poti preko konziliarnih napotnic, ter skupino bolnic, ki so prišle v psihoonkološko obravnavo preko programov presejanja. Ugotavljali smo tudi nekatere značilnosti psihoonkoloških obravnav.

Metode: Bolnice z rakom dojke so izpolnjevale presegalni vprašalnik glede prisotnosti anksioznosti, depresivnosti, nespečnosti, utrudljivosti in kognitivnih motenj na 10 stopenjski lestvici. Presejanje je potekalo na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) ob začetku zdravljenja, čez 6 mesecev in čez eno leto. Bolnice v kontrolni skupini (N=296) so bile obravnavane kot običajno, bolnice v interventni skupini (N=294) pa so bile ob prisotnosti klinično pomembne simptomatike seznanjene z možnostjo psihoonkološke obravnave ter napotene na Oddelek za psihoonkologijo OI. Razlike v kategoričnih spremenljivkah smo analizirali s χ^2 testom, v intervalnih pa s t-testom.

Rezultati: Iz kontrolne in interventne skupine je bilo v opazovanem obdobju v psihoonkološko obravnavo vključenih 165 bolnic; 90,6 % jih je bilo vključenih v kliničnopsihološko obravnavo, 27,3 % v psihiatrično, od tega 17,6 % v obe vrsti obravnav. Mediana časa od prvega prihoda na OI do prve obravnave pri kliničnem psihologu je 2,00 meseca, pri psihiatru pa 11,50 mesecev; razlika je statistično pomembna ($p=0,02$). Analiza podatkov bolnic, vključenih v obravnavo, je pokazala, da jih je le enkrat prišlo v kliničnopsihološko obravnavo 15,9 %, v psihiatrično pa 17,9 %. Pri 34,0 % oz. 58,7 % je obravnava zajemala 2 do 5 srečanj, več kot 6 srečanj pa pri 49,3% oz. 24,1 % ($p=0,023$). Enkratni obiski so bili povezani s številnimi dejavniki; po eni strani sem sodijo krajše obravnave, kot so krizne intervencije in svetovanje, po drugi strani pa tudi napotitve bolnic, ki niso bile v globlji stiski, niso bile motivirane za obravnavo ali so že bile vključene v obravnavo drugje. Večji odstotek dolgotrajnih obravnav pri psihologu je povezan z vključitvijo v skupinsko psihoterapijo, v katero se je vključilo 37 % vseh bolnic z rakom dojke v psihoonkološki obrav-

navi. Od bolnic, ki so bile vključene v obe vrsti obravnav, jih je bilo 68,9 % napotenih s strani kliničnega psihologa k psihiatru, 31,1 % pa obratno. Primerjava kontrolne in interventne skupine je pokazala, da se je ob presejanju statistično pomembno več bolnic vključilo v psihoonkološko obravnavo (109 vs. 56 bolnic, $p < 0,01$). Prav tako se vključujejo prej v procesu zdravljenja (mediana 2 meseca od prvega prihoda na OI vs. 6 mesecev, $p < 0,01$).

Zaključki: Ob presejanju globlje stiske pri bolnicah z rakom dojke se v psihoonkološko obravnavo vključi več bolnic, vključujejo se tudi prej. Ob omejenih kapacitetah za psihoonkološke obravnave je izziv, kako prepoznavati in obvladovati lažno pozitivne (in lažno negativne) rezultate presejanja. Kliničnopsihološka in psihiatrična obravnava sta dve samostojni zdravstveni dejavnosti znotraj psihoonkologije. Vsaka ima svoje mesto pri obravnavi bolnic z rakom dojke; pri tem pa je za obravnavo bolnic v globlji stiski nujno medsebojno povezovanje in sodelovanje obeh strok.

Varnost trastuzumab emtanzina v dopolnilnem zdravljenju zgodnjega HER2-pozitivnega raka dojk – podatki iz klinične prakse

Tina Pavlin¹, Maša Auprih¹, Eva Pribožič^{1,2}, Ivica Ratoša^{1,3}, Simona Borštnar¹, Anja Kovač¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

² Univerzitetni klinični center Maribor

³ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Ozadje: Trastuzumab emtanzin (T-DM1) je konjugat protitelo-zdravilo, ki ima na monoklonsko protitelo trastuzumab kovalentno vezan citostatik iz skupine zaviralcev mikrotubulov. V dopolnilnem zdravljenju HER-2 pozitivnega zgodnjega raka dojk (RD) ga uporabljamo, kadar po predoperativnem sistemskem zdravljenju z anti-HER2 zdravili (trastuzumab±pertuzumab) ni bila dosežena patološka popolna remisija. Namen je zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni v primerjavi z nadaljevanjem predoperativnega režima anti-HER2 zdravljenja. Neželeni učinki (NU) stopnje 3 ali več so se v registracijski študiji pojavili pri 25,7 % bolnic v roki s T-DM1, v 18 % je bilo zdravljenje zaradi NU prekinjeno. Najpogostejši NU stopnje 3 ali več v TDM-1 roki so bili trombocitopenija (5,7 %), arterijska hipertenzija (2,0 %), periferna senzorična nevropatija (1,4 %) in radiacijski dermatitis (1,4 %). Namen raziskave je bil oceniti varnost zdravila T-DM1 v klinični praksi v prvih dveh letih po registraciji.

Metode: V retrospektivno opazovalno raziskavo smo vključili zaporedno zdravljenih bolnic z zgodnjim HER2 pozitivnim RD, ki so v dopolnilnem zdravljenju prejemale T-DM1 v obdobju 1. 10. 2022–1. 8. 2022. Podatke smo pridobili iz elektronske zdravstvene dokumentacije. Ocenili smo pogostost in vrsto NU (po CTCAE v.5.0 (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5*)) T-DM1 stopnje 3 ali več, ki zahtevajo odlog aplikacije ali prilagoditev odmerka T-DM1 ter pogostost odlogov, prekinitev zdravljenja ali nižanja odmerka zaradi NU katere koli stopnje. Pri analizi smo uporabili deskriptivne statistične metode.

Rezultati: V raziskavo smo vključili 30 bolnic, srednja starost ob postavitvi diagnoze je bila 52 let (razpon 30–81). Srednji čas opazovanja je bil 18,5 mesecev. V predoperativnem zdravljenju je večina bolnic (21 (70,0 %)) prejemala kombinacijo antraciklinov, taksanov in dvojne anti-HER2 terapije. Dopolnilno hormonsko terapijo v kombinaciji s T-DM1 je prejelo 19 (63,3 %) bolnic, dopolnilno obsevanje 25 (80,6 %) bolnic. Neželene učinke stopnje 3 smo beležili pri 7 (23,3 %) bolnicah, neželene učinke vseh stopenj, ki so zahtevali prilagoditev odmerka, pa pri skupno 9 (30 %) bolnicah. Neželenih učinkov stopnje 4 ali 5 ni bilo. Prekinitev zdravljenja zaradi NU katere koli stopnje je bila

potrebna pri 8 (26,7 %) bolnicah. Najpogostejša NU stopnje 3 ob T-DM1 sta bila periferna senzorična nevropatija (n=4 (13,3 %)) in radiodermatitis (pri 3/25 sočasno obsevanih bolnic). Porast transaminaz in utrudljivost stopnje 3 smo beležili v 3,3 % (pri 1 bolnici). Najpogostejši neželeni učinek nižjih stopenj, ki je zahteval premor, prekinitev ali nižanje odmerka T-DM1, je bila periferna senzorična nevropatija stopnje 2 (3 (10,0 %)). Najpogostejši neželeni učinki nižjih stopenj, ki niso zahtevali prilagajanja aplikacij, so bili porast transaminaz (7 bolnic (23,3 %)) in trombocitopenija (4 bolnice (13,3 %)).

Zaključki: V primerjavi z registracijsko študijo T-DM1 smo v klinični praksi beležili višji delež prekinitev zdravljenja in periferne senzorične nevropatije katere koli stopnje, ki je bila najpomembnejši omejitveni dejavnik pri nadaljevanju zdravljenja s T-DM1. Razlika v primerjavi z registracijsko študijo je lahko posledica majhnega vzorca, zato bomo z zbiranjem podatkov nadaljevali.

VLOGA miR-21 IN miR-34a PRI ODGOVORU NA ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM PRI RAKU DOJK

Aspasija Cvetkoska¹, Katja Goričar^{1,2}, Tanja Marinko^{1,3}

¹ Univerza v Ljubljani, Medicinska Fakulteta

² Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Laboratorij za farmakogenetiko, Ljubljana, Slovenija

³ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Neinvazivno obliko raka dojke ali duktalni karcinom in situ (angl. ductal carcinoma in situ, DCIS) zdravimo z operacijo in dopolnilnim obsevanjem. Obsevanje pomembno zmanjša možnost ponovitve bolezni, vendar povzroča tudi neželene učinke. Pojavnost le-teh se po radioterapiji med bolnicami zelo razlikuje, kar je lahko posledica različnih molekularnih dejavnikov. Na izražanje miRNA lahko vpliva izpostavljenost sevanju in tudi polimorfizmi v genih miRNA. MiR-21 in miR-34a sta med najpomembnejšimi miRNA, povezanimi z obsevanjem. Vloga miRNA pri pojavu neželenih učinkov je manj znana. Namen študije je bil raziskati, ali se izražanje miR-21 in miR-34a spremeni po obsevanju, in ali genetska variabilnost vpliva na njuno izražanje, ter preučiti vpliv izražanja miR-21 in miR-34a ali njune genetske variabilnosti na pojav akutnih neželenih učinkov obsevanja pri bolnicah z DCIS.

Metode: Preučevali smo bolnice z DCIS, ki so bile operirane in dopolnilno obsevane. Od vseh 119 bolnic smo pridobili podatke o akutnih neželenih učinkih, izolirali DNA iz periferne krvi in izolirali miRNA iz plazme. Izražanje miRNA smo določili s PCR v realnem času, izbrane polimorfizme pa smo genotipizirali z alelna specifično PCR. Z logistično regresijo smo ocenili povezanost miRNA s pojavom neželenih dogodkov obsevanja pri bolnicah z DCIS.

Rezultati: Po obsevanju je bilo povečano izražanje miR-21 ($p = 0,001$) in miR-34a ($p < 0,001$). Pri bolnicah z višjimi stopnjami neželenih učinkov na koži po merilih CTCAE je bilo izražanje miR-34a po obsevanju bolj povečano (OR = 1,13; 95 % CI = 1,02-1,26; $p = 0,026$). Povezava miR-34a z več neželenimi učinki 6 mesecev po obsevanju pa je bila značilna samo v multivariatni analizi (ORadj = 1,13; 95 % CIadj = 1,01-1,27; $p_{adj} = 0,035$). Pri bolnicah z razredom NYHA 2 smo opazili pomembno spremembo izražanja miR-21 po obsevanju tako v univariatni (OR = 3,44; 95 % CI = 1,44-8,21; $p = 0,005$) kot multivariatni analizi (ORadj = 3,24; 95 % CIadj = 1,34-7,87; $p_{adj} = 0,009$). Pri bolnicah z višjim nivojem NT-proBNP po 6 mesecih je bilo višje izražanje miR-21 (RO = 1,76; 95 % IZ = 1,15-2,67; $p = 0,009$) in miR-34a (RO = 1,26; 95 % IZ = 1,04-1,54; $p = 0,021$). Polimorfizmi v genih za miR-21 in miR-34a v naši raziskavi niso vplivali na pojav neželenih učinkov obsevanja.

Zaključki: V raziskavi smo pokazali, da se raven izražanja miR-21 in miR-34a po obsevanju spremeni. Ugotovili smo, da je bilo izražanje miR-21 povezano z neželenimi učinki na srcu, medtem ko je bilo izražanje miR-34a povezano z neželenimi učinki na koži in srcu.

Obsevanje raka dojk pri brca1 in brca2 pozitivnih bolnicah

Alenka Jerala¹, Mateja Krajc², Tanja Marinko^{1,2}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Onkološki Inštitut Ljubljana

Ozadje: BRCA1/2 pozitivnim bolnicam z operabilnim nemetastatskim rakom dojk v trenutni klinični praksi vedno svetujemo zdravljenje z mastektomijo. Če se bolnica zanjo ne odloči, jo zdravimo z ohranitveno operacijo in dopolnilnim obsevanjem (BCT), v kolikor je to izvedljivo. Vprašanje, ali je tovrstno zdravljenje pri nosilkah patogenih različic na genih BRCA1/2 enako varno kot mastektomija, pa še ni povsem odgovorjeno. Primarni cilj raziskave je bil preveriti naslednje hipoteze: 1. večina bolnic, ki vedo, da so BRCA1/2 pozitivne, se odloči za mastektomijo; 2. v preživetju BRCA1/2 pozitivnih bolnic, zdravljenih z BCT oziroma z mastektomijo ni značilne razlike, 3. BRCA1/2 pozitivne bolnice, zdravljene z BCT, imajo značilno več lokoregionalnih recidivov (LRR) kot tiste, zdravljene z mastektomijo. Sekundarni cilj raziskave je bila analiza preživetja brez ponovitve bolezni in preživetja brez razsoja bolezni.

Metode: V retrospektivni raziskavi smo zbrali podatke vseh bolnic s primarnim rakom dojk, ki so bile med letoma 2016-2021 testirane na Onkološkem inštitutu Ljubljana na prisotnost zarodnih mutacij genov BRCA1 in BRCA2 ter so imele dokazano prisotnost patogene različice. Vključenih je bilo 381 bolnic. S pomočjo medicinske dokumentacije smo zbrali podatke o izhodiščni bolezni, poteku zdravljenja vključno s preventivnimi posegi, ponovitvah, razsojih in morebitnih smrtnih izidih. Statistična analiza je bila izvedena v programu SPSS.

Rezultati: Bolnice, ki so vedele, da so nosilke patogene različice genov BRCA1/2 pred odločitvijo o operaciji, so se značilno pogosteje odločale za predlagano mastektomijo kot za BCT (95,2 % proti 4,8 %; $p < 0,0001$). Razlika v celokupnem preživetju med bolnicami, ki so bile zdravljene z BCT, in tistimi, zdravljenimi z mastektomijo z ali brez dopolnilnega obsevanja, ni bila značilna (RO=1,508; 95% IZ [0,627-3,623], $p=0,355$), prav tako ne razlika v preživetju brez ponovitve bolezni (RO=1,077; 95% IZ [0,630-1,844], $p=0,786$) in preživetju brez razsoja bolezni (RO=0,713; 95% IZ [0,379-1,343], $p=0,283$). Bolnice, zdravljene z BCT, so imele značilno več LRR kot bolnice, zdravljene z mastektomijo ($p=0,0011$), in večje tveganje za lokoregionalno ponovitev bolezni (RO=3,136; 95% IZ [1,034 - 9,517], $p=0,044$).

Zaključki: Bolnice, ki vedo, da so nosilke patogene različice na genih BRCA1 ali BRCA2, se večinoma odločijo za mastektomijo. Celokupno preživetje bolnic, zdravljenih z BCT, in bolnic, zdravljenih z mastektomijo, se sicer ne razlikuje značilno, vendar imajo bolnice, zdravljene z BCT, značilno več LRR. Naši rezultati bodo v pomoč pri redni klinični obravnavi BRCA1/2 pozitivnih bolnic.

Analiza rezultatov genetskega testiranja bolnic in bolnikov z rakom dojk

Simona Hotujec¹, Ana Blatnik¹, Ksenija Strojnik¹, Mateja Krajc¹

¹ Onkološki Inštitut Ljubljana

Ozadje: Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) že 23 let izvajamo onkološko genetsko svetovanje in testiranje. Od leta 2019 vodimo tudi državni Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, kjer registriramo posameznike, obravnavane in testirane na našem oddelku. V tem času smo registrirali tudi vse odkrite nosilce patogenih/verjetno patogenih različic (PR/VPR) v genih, povezanih z dedno obremenitvijo za raka, od začetka delovanja te dejavnosti. Register je tako postal verodostojen vir podatkov za analize in raziskave na področju onkološkega genetskega svetovanja in testiranja.

Metode: V raziskavi smo analizirali število testiranih bolnic in bolnikov z diagnozo raka dojk (C50 ali D05) v obdobju od 1.1.2015 do 31.8.2022, pri katerih je bila odkrita vsaj ena PR/VPR v pregledovanih genih. Pri preiskovancih je bilo opravljeno panelno testiranje (Illumina TruSight Cancer Panel ali Illumina TruSight Hereditary Cancer Panel) ali pa tarčno testiranje za znano PR/VPR v družini (sekvenciranje po Sangerju ali MLPA). Podatke za analizo smo pridobili iz Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom ter oddelčnih evidenc o odvzemih krvi za genetsko svetovanje. Uporabili smo deskriptivno statistiko.

Rezultati: V obdobju od 1.1.2015 do 31.8.2022 smo na Oddelku za onkološko klinično genetiko testirali 3395 bolnikov z rakom dojk. Pri 743 bolnikih smo odkrili vsaj eno PR/VPR v genu, povezanem z nastankom dednega raka. Od tega je bilo 720 žensk (97 %) in 23 moških (3 %). Pri 16 bolnicah smo odkrili PR/VPR v dveh genih. Skupno smo tako v opazovanem obdobju odkrili 759 posamičnih PR/VPR v genih, povezanih z dedno obremenitvijo za raka. 42 % odkritih PR/VPR predstavlja PR/VPR v genu BRCA1 (314 žensk in 1 moški), 26 % v BRCA2 (180 žensk in 15 moških). 10 % PR/VPR je bilo odkritih v genu CHEK2 (76 žensk in 3 moški), 7 % v genu ATM (55 žensk in 1 moški), 5 % v genu PALB2 (36 žensk in 1 moški), 10 % PR/VPR pa je bilo prisotnih v drugih genih (75 žensk in 2 moška).

Zaključki: Raziskava je pokazala, da je imelo 21,9 % vseh testiranih bolnic in bolnikov z rakom dojk pozitiven rezultat genetskega testiranja. Izvid genetskega testiranja je za bolnike z rakom dojk izrednega pomena, saj na podlagi izvida lahko bolj ciljano načrtujemo onkološko zdravljenje. Med vsemi odkritimi PR/VPR jih je dobri dve tretjini v genih BRCA1 in BRCA2, kar je pomembno z vidika sistemskega zdravljenja z zaviralci encima poli (adenozin difosfat-riboza) polimeraze. Izvidi genetskega testiranja so pomembni tudi za krvne sorodnike nosilcev, saj na podlagi kaskadnega testiranja omogočajo individualno presejanje visoko ogroženih za dedne oblike raka.

Klinična pot dela genomskega svetovalca v procesu obravnave pacienta v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje Oddelka za onkološko klinično genetiko

Babuder Barbara¹, Kerševan Tina¹, Klopčič Natalija¹, Krajc Mateja¹, Novak Svetlana¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Na podiplomski študij genomskega informiranja se lahko vpiše diplomant z dokončano VII/1 stopnjo izobrazbe. Delo genomskega svetovalca (GS) pa lahko opravlja diplomirana medicinska sestra (DMS) z uspešno zaključenim podiplomskim študijem genomskega informiranja in z dvema letoma delovnih izkušenj s področja genetskega svetovanja. Število napotitev na Oddelek za onkološko klinično genetiko se iz leta v leto povečuje. Največji porast je opaziti pri bolnikih z rakom, pri katerih je genetski izvid pomemben za načrtovanje zdravljenja. Zdravnik specialist klinične genetike za vse napotene paciente opravi triažo, nato se pacienta umesti v ustrezni čakalni seznam. GS bo pod nadzorom zdravnika specialista opravljal prve genetske posvete za sindrom dednega raka dojk/in ali jajčnikov (HBOC). Vzpostavitev nove klinične poti dela GS bo omogočala hitrejšo obravnavo bolnikom z rakom, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja in tistim posameznikom, ki so napoteni na genetsko obravnavo zaradi že dokazane patogene različice (PR) v družini, povezane s HBOC.

Metode: V proces dela na oddelku za onkološko klinično genetiko se uvede novi profil delavca v zdravstvu GS. GS je DMS s specialnimi znanji, ki jih pridobi v sklopu podiplomskega študija genomskega informiranja. Genetsko svetovanje in testiranje izvaja pod nadzorom specialista klinične genetike.

Rezultati: Iz analize podatkov vseh prednostnih napotitev je razbrati, da število prednostnih napotitev bolnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja, z leti narašča. Nova klinična pot se nanaša na prednostno genetsko obravnavo bolnikov in posameznikov, ki se jih bo v procesu triaže razvrščalo v ustrezne čakalne seznime in umestilo pod novo kategorijo »genetski posvet prvi (genomski svetovalec/DMS)«. Za bolnike in zdrave posameznike iz tega seznama, GS opravi prvo genetsko svetovanje pod nadzorom specialista klinične genetike. Napotnico za molekularno genetsko preiskavo izpolni in podpiše nadzorni specialist klinične genetike, ki tudi prejme izvid in opravi genetsko svetovanje po testiranju v primeru pozitivnega rezultata. Izvede se administrativni obračun storitev v bolnišničnem informacijskem sistemu in izdela zapise ambulantnih pregledov, mnenja in zaključke ambulantnih obravnav v primeru negativnega izvida, pregleda in avtorizira pa jih nadzorni specialist

klinične genetike. Pod zapis sta podpisana oba. Storitve se obračunajo na nadzornega specialista klinične genetike.

Zaključki: Nova klinična pot opisuje delo GS na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Del genetskih posvetov bo prevzel GS z namenom skrajševanja čakalnih dob zaradi povečanega števila prednostnih napotitev za načrtovanje zdravljenja in tistim posameznikom, ki so napoteni na genetsko obravnavo zaradi že dokazane PR v družini, povezane s HBOC.

Pomen odsotnosti regresivnih sprememb v negativnih varovalnih bezgavkah pri bolnicah z rakom dojk z izhodiščno pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami

Nina Pišlar¹, Gorana Gašljević¹, asist. dr. Ivica Ratoša¹, Andraž Perhavec¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Po biopsiji varovalnih bezgavk (angl. sentinel lymph node biopsy (SNB)) pri izhodiščno cN+ bolnicah po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju (angl. neoadjuvant systemic treatment (NAST)) v odstranjenih bezgavkah pričakujemo zasevek in/ali regresivne spremembe. Če v varovalnih bezgavkah ne najdemo niti regresivnih sprememb niti zasevkov, to lahko pomeni, da je bila odstranjena lažno negativna bezgavka. V primeru patološkega popolnega odgovora lahko dokončanje aksilarne limfadenektomije (angl. completion axillary lymph node dissection (cALND)) varno opustimo; če ugotovimo ostanek zasevkov, pa moramo nadaljevati s cALND. Če v varovalnih bezgavkah ne najdemo zasevkov ali regresivnih sprememb, pa ni jasno, ali lahko cALND varno opustimo. Namen naše raziskave je bil ugotoviti vpliv odsotnosti regresivnih sprememb v negativnih varovalnih bezgavkah pri izhodiščno cN+ bolnicah na regionalno ponovitev bolezni v pazduhi.

Metode: Opravili smo retrospektivno analizo bolnic z rakom dojk, ki so bile med letoma 2008 in 2021 na OI zdravljene z NAST in nato operirane. Vključili smo cN+ bolnice, pri katerih smo napravili SNB, ki je bila na dokončni histologiji negativna. Bolnice smo razdelili v dve skupini: i) z regresivnimi spremembami, ii) brez regresivnih sprememb. Zvezne spremenljivke med skupinama smo primerjali z Mann-Whitney U-testom, kategorične pa s testom hi-kvadrat. Pogostnost regionalnih ponovitev med skupinama smo primerjali z log rank testom.

Rezultati: Prepoznali smo 437 cN+ bolnic, ki smo jih zdravili z NAST. Pri 151/437 (34,6 %) smo napravili SNB, ki je bila pri 74/151 (49,0 %) negativna. Pri 2/74 (2,7 %) bolnicah je bila kljub negativni SNB napravljena cALND. V analizo smo vključili 72 bolnic. Pri 42/72 (58,3 %) so bile navzoče regresivne spremembe (skupina 1), pri 30/72 (41,7 %) pa ni bilo regresivnih sprememb (skupina 2). Lastnosti bolnic po skupinah so prikazane v Tabeli 1.

Tabela 1. Lastnosti bolnic. SN – sentinel bezgavka (angl. sentinel node).

	Skupina 1 (N=42)	Skupina 2 (N=30)	p
Povprečna starost ob diagnozi	48 let	45 let	0,914
Podtip			0,632
Luminalni Her-2-.	5 (11,9%)	6 (20,0%)	
Her-2+	27 (64,3%)	18 (60,0%)	
Trojno negativni	10 (23,8%)	6 (20,0%)	
Število SN (mediana, razpon)	3 (1–8)	3 (1–9)	0,856
Odstotek bolnic z odstranjenimi 3 ali več SN	83,3	73,3	0,381
Št. regionalnih ponovitev	0	1 (3,3 %)	0,269

Srednji čas nadzora je bil 29,9 mesecev (razpon 6,9–145,3). Zabeležili smo eno regionalno ponovitev. Bolezen se je ponovila pri bolnici, pri kateri so bile odstranjene 3 negativne varovalne bezgavke brez regresivnih sprememb. Šlo je za luminalni Her-2 negativni rak z 10 % ostankom v dojki. Dopolnilno je bila obsevana, prejela je hormonsko terapijo. Po 44 mesecih je prišlo do ponovitve bolezni v istostranskih pazdušnih bezgavkah. Napravljena je bila ALND, 1 od 17 bezgavk je bila pozitivna. V bezgavki je bil zasevek velikosti 12 mm s preraščanjem kapsule, ob katerem so bile navzoče tudi regresivne spremembe. Od regionalne ponovitve je po 18 mesecih nadzora brez bolezni.

Zaključki: Regionalna ponovitev bolezni pri cN+ bolnicah, ki so imele negativne sentinel bezgavke, je redka. Med skupinama z in brez regresivnih sprememb v sentinel bezgavkah ni statistično značilne razlike. Glede na naše podatke lahko cALND varno opustimo tudi pri bolnicah z negativnimi sentinel bezgavkami in odsotnimi regresivnimi spremembami.

Značilnosti zdravljenja, učinkovitosti in varnosti eribulina pri bolnicah z razsejanim rakom dojke: raziskava iz realnega sveta

Luka Dobovišek¹, Simona Borštnar¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Eribulinijev mesilat (eribulin) zavira mikrotubule in je sintetični analog halihondrina B, naravnega produkta, izoliranega iz morske služve *Halichondria okadae*. Eribulin je bil registriran na podlagi randomizirane klinične študije faze 3 EMBRACE, ki je primerjala zdravljenje z eribulinom proti kemoterapiji (KT) po izbiri zdravnika pri bolnicah z razsejanim rakom dojke in je pokazala izboljšanje preživetja. O učinkovitosti in varnosti zdravljenja z eribulinom v realnem svetu je poročalo več študij: korejski in kitajski multicentrični retrospektivni študiji ter metanaliza iz leta 2020.

Metode: V raziskavo smo vključili vse bolnice, ki so bili zdravljene z eribulinom od 24.1.2013 do 10.10.2021. Klinični podatki so bili zbrani retrospektivno iz tiskanih in elektronskih popisov bolnika. Primarni cilji so bili srednje preživetje brez napredovanja bolezni (angl. *progression-free survival* (PFS)), celokupno preživetje (angl. *overall survival* (OS)), deleži odgovorov in varnost. Opravljena je bila deskriptivna statistična analiza in analiza preživetja s pomočjo Kaplan-Meierjeve metode.

Rezultati: V raziskavo je bilo vključenih 176 bolnic, katerih povprečna starost je bila 58,1 (24–93) leta. Večina (78,5 %) je imela tumorje s prisotnimi hormonskimi receptorji (HR+), HER2 pozitivnih je bilo 11,9 % in trojno negativnih 16,5%. Zarodna mutacija BRCA 1/2 je bila določena pri 66/176 (37,5 %). Od teh je bila prisotna mutacija pri 9 bolnikih (13,6 %). Primarno razsejanih je bilo 31/176 (17,5 %). Od ostalih 145 bolnic je dopolnilno zdravljenje prejelo 139/145 (95,8 %), od tega 13,8 % hormonsko terapijo, 25,5 % KT in 56,5 % oboje. Ob pričetku zdravljenja z eribulinom je imelo visceralne zasevke 84,7 % in zasevke v CZS 14,7 %. Mediano število vseh linij zdravljenja je bilo 6 (2–15) in mediano število linij KT 5 (razpon 1–13). Stanje zmogljivosti po ECOG je bilo: 0 pri 4,5 %, 1 pri 51,4 %, 2 pri 35,6 % in 3 pri 5,6 %. Delež objektivnih odgovorov je bil 4 %, klinična korist pa dosežena pri 26,1 %. Srednji PFS je bil 2,89 meseca (95 % interval zaupanja 2,56–3,41) in srednji OS 6,06 meseca (95 % interval zaupanja 4,68–7,45). Mediana linija KT, v kateri je bil uporabljen eribulin, je bila četrta (1–10). Pri polovici bolnic je bil eribulin uporabljen kot zadnja linija KT. Pri bolnicah, kjer je bil eribulin uporabljen v prvih 3 linijah zdravljenja, je bil OS boljši kot pri tistih, ki so zdravljenje z eribulinom prejele v poznejših linijah (8,03 vs 5,28 meseca). Neželeni učinki (NU) so se razvili pri 44,6 %. Terapija z eribulinom je bila zaradi NU prekinjena v 17 %, najpogo-

stejši NU je bil utrudljivost (22 %), sledita nevropatija in nevtropenija (17,5 % in 13,6 %).

Tabela 1. Analiza sistemskega zdravljenja pred eribulinom.

KT (za razsejano bolezen) pred eribulinom	Ostala terapija pred eribulinom
Kapecitabin 83,1 %	HT 68,4 %
Taksani 80,2 %	Zaviralci CDK 27,1 %
Antraciklini 42,9 %	Everolimus 22 %
Karboplati/cisplatin 34,6 %	Anti-HER2 terapija 11,9 %
Vinorelbin 32,8 %	Zaviralci PD-1/PD-L1 6,8 %
CMF 5,6 %	Zaviralci PARP 2,8 %

Zaključki: V naši retrospektivni analizi smo ugotovili veliko slabše izhode zdravljenja z eribulinom kot v predhodnih raziskavah. Eribulin je bil v naši populaciji uporabljen v kasnih redih zdravljenja in pri starejših bolnicah s slabšim stanjem zmogljivosti. Večji je bil delež bolnikov z visceralnimi in CŽS zasevki. NU so bili primerljivi.

HER2 pri invazivnem karcinomu dojke – rezultati določanja na 15 184 zaporednih vzorcih z Onkološkega Inštituta v obdobju 2006 do 2021

Drev P, Blatnik O, Blazina J, Contreras J, Gašljević G, Grčar Kuzmanov B, Klevišar Ivančič A, Đokić S, Gazić B

Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut, Ljubljana

Namen: Določanje HER2 je pomemben dejavnik pri načrtovanju zdravljenja invazivnega karcinoma dojke (IKD). Redne analize rezultatov določanja HER2 so eden od priporočenih mehanizmov za zagotavljanje kakovosti in služijo odkrivanju morebitnih odstopanj od pričakovanih vrednosti. Na Onkološkem inštitutu (OI) opravljamo redne letne analize od leta 2004. Predstavljamo podatke o HER2 za številne zaporedne bolnice, ki so bile zdravljene na OI v dolgem časovnem obdobju.

Materiali in metode: Protein HER2 smo določali imunohistokemično (IHK) pri vseh IKD. IHK preiskave smo do leta 2012 izvajali s standardiziranim testnim kompletom (STK) "Herceptest" proizvajalca DAKO, od 2012 pa s STK "HER2 Pathway 4B5" proizvajalca Ventana ROCHE. IHK preiskave smo vrednotili v skladu z veljavnimi smernicami ASCO. Gen *HER2* smo pri vseh IKD določali tudi s fluorescentno in situ hibridizacijo (FISH), ne glede na rezultat IHK, s STK "HER2 PathVysion" proizvajalca Abbott Vysis. Za potrebe analize smo rezultate FISH retrospektivno prevrednotili v skladu s smernicami ASCO 2007. V oddelčni bazi IKD smo poiskali vse zaporedne bolnice, ki so bile zdravljene na OI med leti 2006 in 2021 in so imele zabeležene rezultate določanja HER2. Analizirali smo povprečne in letne vrednosti naslednjih karakteristik:

1. Izraženost proteina HER2 (IHK):
delež bolnic z IHK ocenami pozitivno (3+), dvomljivo (2+), negativno (1+) in negativno (0)
2. Pomnožitev gena *HER2* (FISH):
delež bolnic z rezultatom pomnoženo (količnik >2.2), dvomljivo (količnik 1.8 do 2.2) in brez pomnožitve (količnik <1.8)
3. Status *HER2* (IHK in FISH):
delež bolnic s *HER2* pozitivnim IKD (3+ in/ali količnik ≥2.0)

Rezultati: Vključili smo 15184 zaporednih bolnic, ki so bile v 16 letnem obdobju zdravljene na OI. IHK negativnih 0 je bilo 38.4%, negativnih 1+ 31.3%, dvomljivih 2+ 19.7% in pozitivnih 3+ 10.6%. Delež 0 se je zmanjšal s 45% do 60% na začetku analiziranega obdobja na 30% do 35% ob koncu. Delež 1+ se je povečal z 20% do 30% na 30% do 35%. Delež 2+ se je povečal s 5% do 10% na 25% do 30%. Delež 3+ se je zmanjšal z 11% do 13% na 8% do 11%, odstopanja na letni ravni pa so bila minimalna.

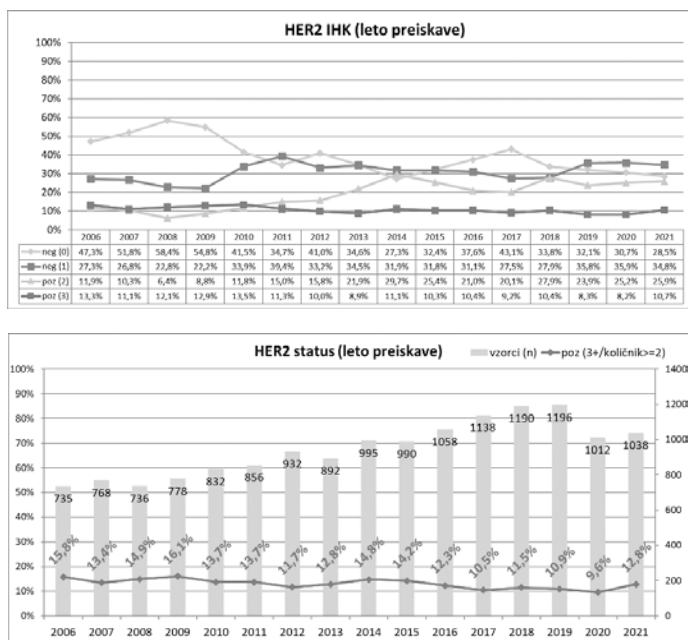
Gen *HER2* je bil pomnožen pri 11.6% IKD, nepomnožen pri 86.8% , rezultat je bil dvomljiv pri 1.6%. Delež vzorcev s pomnožitvijo se je počasi zmanjševal s 14% do 16% na 9% do 11%. Odstopanja na letni ravni so bila minimalna.

Status *HER2* je bil pozitiven pri 12.8 % IKD in se je počasi znižal s 14% do 16% na 10% do 13%. Odstopanja na letni ravni so bila minimalna.

Zaključki: Z rednimi letnimi analizami rezultatov določanja *HER2* zaznamo morebitna odstopanja in spremembe in spremljamo podatke za številne zaporedne bolnice, ki so bile zdravljene na eni inštituciji (OI) v dolgem časovnem obdobju.

Imunohistokemično negativnih (0) je 38.4% , negativnih (1+) 31.3% in dvomljivih (2+) 19.7%. V 16 letnem obdobju sta se deleža tumorjev z *IHK* ocenama 1+ in 2+ znatno povečala (10 do 20 %), delež tumorjev z oceno 0 pa znatno zmanjšal (15 do 20 %). Spremembi sta najverjetneje posledica menjave *STK* in z menjavo tudi sovpadata. Delež 3+ tumorjev je 10.6% in se je postopno zmanjševal, ob minimalnih letnih odstopanjih. Opažanje podpirajo tudi rezultati določanja gena *HER2*, ki kažejo podoben vzorec – delež vzorcev s pomnožitvijo gena (11.6%) je primerljiv z deležem vzorcev z *IHK* oceno 3+ in se je postopno zmanjševal ob minimalnih letnih odstopanjih.

Status *HER2* je kombinacija rezultatov določanja proteina in gena. Pričakovano je delež IKD s pozitivnim statusom *HER2* (12.8%) primerljiv z rezultati *IHK* in *FISH* in se je prav tako postopno zmanjševal, ob minimalnih letnih odstopanjih.



Izraženost hormonskih receptorjev pri invazivnem karcinomu dojke – rezultati določanja na 15029 zaporednih vzorcih z Onkološkega Inštituta v obdobju od 2006 do 2021

Gazić B, Blatnik O, Blazina J, Contreras J, Gašljević G, Grčar Kuzmanov B, Klevišar Ivančič A, Đokić S, Drev P

Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut, Ljubljana, Slovenija

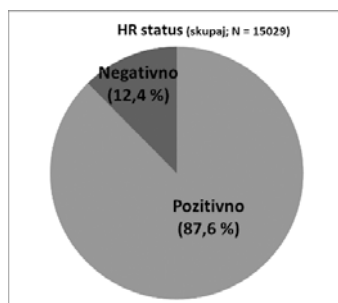
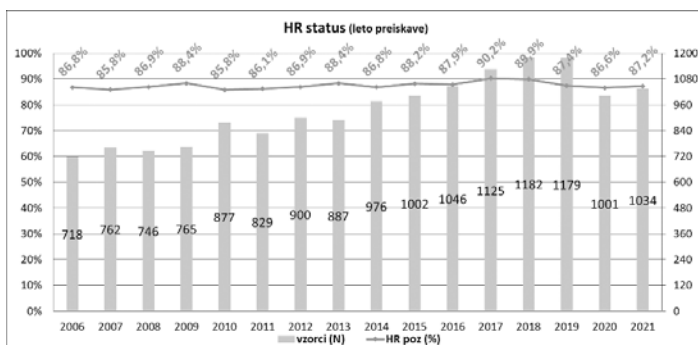
Namen: Imunohistokemično določanje hormonskih receptorjev (HR), estrogenskih (ER) in progesteronskih (PR), je ključnega pomena za načrtovanje zdravljenja bolnic z invazivnim karcinomom dojke (IKD). Redno spremljanje rezultatov določanja HR je eden od priporočenih mehanizmov za zagotavljanje kakovosti imunohistokemičnih preiskav in služi odkrivanju morebitnih odstopanj od pričakovanih vrednosti. Na Onkološkem inštitutu (OI) opravljamo redne letne analize rezultatov določanja HR od leta 2006. Predstavljamo podatke o izraženosti HR za številne zaporedne bolnice, ki so bile zdravljene na OI v daljšem časovnem obdobju.

Materiali in metode: V oddelčni bazi karcinomov dojke smo poiskali vse zaporedne bolnice, ki so bile zdravljene na Onkološkem inštitutu med leti 2006 in 2021 in imajo zabeležene rezultate določanja ER in PR. HR smo določili imunohistokemično. Protokole za določanje ER in PR smo večkrat modificirali z uvedbo novih protiteles, detekcijskih sistemov, barvalnih platform in načini razkrivanja epitopov: **ER: 2006:** klon-SP1, platforma-Autostainer, detekcija-Envision; **2011:** klon-SP1, platforma-Ventana, detekcija-UltraView; **2014:** klon-SP1, platforma-Ventana, detekcija-OptiView. **PR: 2006:** klon-PgR636, platforma-Autostainer, detekcija-Envision; 2011: klon-1R2, platforma-Ventana, detekcija-UltraView; **2013:** klon-16, platforma-Autostainer, detekcija-FLEX. Kot mejno vrednost za pozitivnost smo upoštevali vsaj 1 % tumorskih celic s kakršnimkoli jedrnim obarvanjem. Tumorje smo ocenili kot ER ali PR pozitivne, če je bil prisoten vsaj 1 % tumorskih celic s kakršnimkoli jedrnim obarvanjem. Analizirali smo 5 parametrov: **HR status** (% HR pozitivnih IKD-povprečje in letna variabilnost), **ER in PR status** (% ER in PR pozitivnih IKD-povprečje in letna variabilnost) ter **raven izražanja ER in PR** (% ER pozitivnih in PR pozitivnih celic v IKD-povprečje in letna variabilnost).

Rezultati: Analizirali smo 15029 zaporednih vzorcev IKD bolnic, ki so bile zdravljene na OI v obdobju od 2006 do 2021. Približno 88 % IKD je bilo HR pozitivnih. Letna variabilnost je bila minimalna, v razponu med 85.8 % in 90.2 %, brez izrazitejših trendov zniževanja ali zviševanja deleža. Približno 87 % IKD je bilo ER pozitivnih, 75 % pa PR pozitivnih. Letna variabilnost je bila za ER in PR minimalna, v razponu med 85 % in 89.9 % za ER ter med 72.6 % in 78.6 %

za PR., brez izrazitejših trendov zniževanja ali zviševanja deleža ER ali PR. Večina IKD (80%) je izražala ER v visokem deležu (80% -100% pozitivnih tumorskih celic), znatno manj IKD (7%) pa v nižjem deležu (1%-79% pozitivnih tumorskih celic), 13% IKD je bilo ER negativnih (manj kot 1% pozitivnih tumorskih celic). Večina IKD (42%) je izražala tudi PR v visokem deležu (80% -100% pozitivnih tumorskih celic), nekoliko manj (33%) pa v nižjem deležu (80% -100% pozitivnih tumorskih celic), 25% IKD je bilo PR negativnih (manj kot 1% pozitivnih tumorskih celic). Z leti se vzorec ravni ekspresije ER in PR ni izraziteje spreminjal.

Zaključki: HR pozitivnih je 88%, med njimi je ER pozitivnih 87% in PR pozitivnih 75%. Večina IKD (80%) izraža ER v visokem deležu tumorskih celic, zelo malo tumorjev (7%) pa v nižjem deležu tumorskih celic. ER negativnih je 13%. Delež IKD, ki izraža PR v visokem deležu tumorskih celic je v primerjavi z ER nižji (42%), delež, ki izraža PR v nižjem deležu tumorskih celic pa višji (33%). PR negativnih IKD je 25%.



Izraženost ER in PR pri invazivnem karcinomu dojke – rezultati določanja na 15 029 zaporednih vzorcih z Onkološkega Inštituta v obdobju 2006 do 2021

Drev P, Blatnik O, Blazina J, Contreras J, Gašljević G, Grčar Kuzmanov B, Klevišar Ivančič A, Đokić S, Gazić B

Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut, Ljubljana, Slovenija

Namen: Imunohistokemično (IHK) določanje hormonskih receptorjev (HR), tako estrogenskega (ER) kot progesteronskega (PR), je eden ključnih dejavnikov pri načrtovanju personaliziranega zdravljenja invazivnega karcinoma dojke (IKD). Ker ER regulira izražanje PR, predpostavljamo, da je izražanje PR omejeno skoraj izključno na tumorje, ki izražajo ER, in da ER negativni IKD ne izražajo PR. V literaturi ni podatkov o stopnji izraženosti, t. j. deležu pozitivnih celic, PR pri ER negativnih tumorjih.

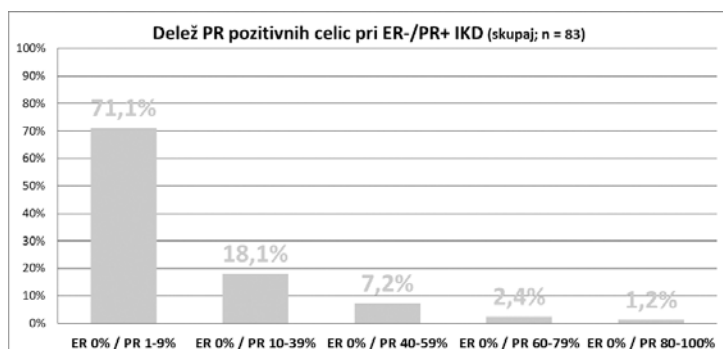
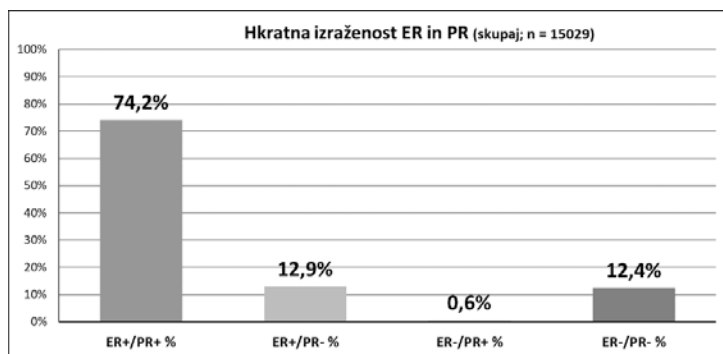
Materiali in metode: ER in PR določamo imunohistokemično pri vseh IKD. Mejna vrednost za pozitivnost je vsaj 1% tumorskih celic s kakršnimkoli jedrnim obarvanjem. V oddelčni bazi karcinomov dojke smo poiskali vse zaporedne bolnice, ki so bile zdravljene na Onkološkem inštitutu med leti 2006 in 2021 in imajo zabeležene rezultate določanja ER in PR. Analizirali smo naslednje karakteristike izražanja HR pri IKD:

1. Izraženost ER in izraženost PR - delež ER pozitivnih in delež PR pozitivnih
2. Hkratna izraženost ER in PR - delež ER+/PR+, ER+/PR-, ER-/PR- in ER-/PR+
3. Izraženost PR pri ER negativnih tumorjih - delež PR pozitivnih celic

Rezultati: V 16 letnem obdobju smo identificirali 15029 zaporednih IKD z rezultati določanja HR. 87.1% je bilo ER pozitivnih in 74,8% PR pozitivnih. Oba HR (ER+/PR+) sta izražena pri 74.2 % IKD, le ER (ER+/PR-) pri 12.9%, PR v odsotnosti ER (ER-/PR+) pri 0.6%, HR ne izraža (ER-/PR-) 12.4% IKD. Deleži posameznih kategorij so se v 16 letnem obdobju spreminjali minimalno. V analiziranem obdobju je le 83 tumorjev, 1 do 8 na leto, izražalo PR v odsotnosti ER, kar predstavlja 0.6% vseh IKD. Delež PR pozitivnih celic pri ER negativnih tumorjih je praviloma (n = 59; 71% ER-/PR+ oz. 0.4% vseh IKD) zelo nizek (1-9%), pri zelo redkih (n = 21; 25% ER-/PR+ oz. 0.14% vseh IKD) je zmeren (11-60% celic) in pri še redkejših (n = 3.4% ER-/PR+ oz. 0.02% vseh IKD) je visok (> 60% celic)

Zaključki: Oboji HR (ER+/PR+) so izraženi pri 74.2% IKD, le ER (ER+/PR-) pri 12.9%, PR brez ER (ER-/PR+) je izražen pri 0.6% , HR niso izraženi (ER-/PR-) pri 12.4%. Ob standardiziranjem, nadzorovanem določanju HR so bile v 16 letnem obdobju spremembe deležev posameznih kategorij minimalne.

Izraženost PR je omejena skoraj izključno na tumorje, ki izražajo ER, kar je v skladu z dejstvom, da ER regulira izražanje PR. Izraženost PR pri ER negativnih tumorjih je zelo redka - približno 1 od 200 invazivnih karcinomov dojke je ER-/PR+. Pri ER-/PR+ tumorjih je delež PR pozitivnih celic praviloma (71%) nizek, redko (25%) zmeren in izjemoma (4%) visok.



Indikator kakovosti (delež multidisciplinarno obravnavanih bolnic z rakom dojk pred prvim zdravljenjem) smo dosegli z uvedbo novega konzilija

Tjaša Oblak¹, Anja Kovač¹, Janez Žgajnar¹

¹ Onkološki Inštitut Ljubljana

Ozadje: Rak dojk (RD) je heterogena bolezen, pri kateri sta izbira in vrstni red zdravljenja prilagojena vsaki bolnici posebej. Vrstni red zdravljenja je postal še dodatno pomemben po zadnji St. Gallen konsenzus konferenci (2019), po kateri morajo biti bolnice z rakom dojk stadija II s hormonsko neodzivnim in HER2 negativnim ali HER2 pozitivnim rakom dojk (ne glede na hormonsko odzivnost) najprej zdravljene z neoadjuvantno sistemsko terapijo (NAST). Znano je, da multidisciplinarna obravnava bolnic zagotavlja doslednejše pravilno zdravljenje. Evropska priporočila zato kot enega od indikatorjev kakovosti zahtevajo, da delež bolnic predstavljenih na konzilijih pred prvim zdravljenjem dosega vsaj 90 %. Zato smo na Onkološkem inštitutu (OI) uvedli predoperativni multidisciplinarni konzilij (PMDK) za obravnavo bolnic stadijev II in III pred prvim zdravljenjem. Poskusno so prvi PMDK potekali (neredno) od pomladi 2019 dalje, redno pa od januarja 2020. Cilj raziskave je bil ugotoviti, ali se je delež bolnic z RD stadijev II in III, predstavljenih na PMDK, pred prvim zdravljenjem približal ciljni vrednosti 90%, in ali se je povečal delež bolnic, ki so prejele NAST.

Metode: Z našo retrospektivno raziskavo smo vzorčno pregledali štiri mesečna obdobja od oktobra 2019 do septembra 2022: pol leta po spremembi smernic, vendar pred rednim delom PMDK (od 15. 10 - 15. 11. 2019), štiri mesece (od 1.- 31. 5. 2020) in 16 mesecev (1. 5. do 31.5.2021) po začetku rednega dela PMDK ter najnovejše razpoložljive podatke (od 1.- 30. 9. 2022). V raziskavo je bilo vključenih 379 bolnic, ki so bile v teh obdobjih operirane na OI zaradi neinvazivnih rakov, invazivnega duktalnega karcinoma (IDC) in invazivnega lobularnega karcinoma (ILC). Izključili smo bolnice, ki so bile operirane zaradi drugih vrst invazivnih rakov, diagnostičnih razlogov ali benignih tumorjev. Za statistično analizo smo uporabili test Chi 2.

Rezultati

Rezultati analize so predstavljeni v tabeli 1.

Tabela 1. Rezultati analize podatkov bolnic, ki so bile operirane na OI po uvedbi predoperativnega multidisciplinarnega konzilija (PMDK); neoadjuvantna sistemska terapija (NAST)

	15.okt-15.nov 2019		Maj 2020		Maj 2021		Sept. 2022	
Skupno št. operiranih bolnic	104	100%	74	100%	106	100%	91	100%
DCIS	18	17%	19	26%	19	18%	11	12%
Stadij I	51	49%	25	34%	37	35%	22	24%
Stadij II in III	35	34%	30	40%	50	47%	58	64%
Stadij II in III: Predstavitev na PMDK in delež NAST								
	35	100%	30	100%	50	100%	58	100%
PMDK da	20	57%	19	63%	37	74%	57	98%
NAST da	12	34%	11	37%	15	30%	27	47%
NAST ne	8	23%	8	26%	22	44%	30	51%
PMDK ne	15	43%	11	37%	13	26%	1	2%
NAST da	1	3%	4	13%	1	2%	1	2%
NAST ne	14	40%	7	24%	12	24%	-	-

Zaključki: Uvedba PMDT je postopoma privedla do večjega deleža bolnic z rakom dojk, ki so bile deležne multidisciplinarne obravnave pred prvim zdravljenjem in sedaj presega zahtevanih 90 % ($p<0,001$). Delež bolnic, ki so bile zdravljene z NAST, se statistično značilno ni spremenil ($p=0,62$).

AVTORJI PRISPEVKOV ZA 34. ONKOLOŠKI VIKEND

Darja Arko

UKC Maribor

Nikola Bešić

Onkološki inštitut Ljubljana

Simona Borštnar

Onkološki inštitut Ljubljana

Barbara Gazić

Onkološki inštitut Ljubljana

Martina Goličnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Kristijana Hertl

Onkološki inštitut Ljubljana

Vesna Homar

Zdravstveni dom Vrhnika

Katja Jarm

Onkološki inštitut Ljubljana

Mateja Krajc

Onkološki inštitut Ljubljana

Mateja Kurir-Borovčič

Onkološki inštitut Ljubljana

Januša Marenk

Onkološki inštitut Ljubljana

Tanja Marinko

Onkološki inštitut Ljubljana

Zlatka Mavrič

Onkološki inštitut Ljubljana

Maja Marolt Mušič

Onkološki inštitut Ljubljana

Srdjan Novaković

Onkološki inštitut Ljubljana

Veronika Prevodnik Klobovec

Onkološki inštitut Ljubljana

Tanja Španić

Europa Donna - Slovensko združenje za boj proti raku dojk

Sonja Tomšič

Onkološki inštitut Ljubljana

Ana Vrtar

Onkološki inštitut Ljubljana

Vesna Zadnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Janez Žgajnar

Onkološki inštitut Ljubljana

Ana Žličar

Društvo onkoloških bolnikov Slovenije

34. ONKOLOŠKI VIKEND SO PODPRILI:

Platinasti podporniki

Astra Zeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Zlati podpornik

Pfizer Luxembourg SARL, Podružnica v Ljubljani

Srebrna podpornika

Genomic Solution

Swixx BioPharma d.o.o.

Bronasti podporniki

Ewopharma Slovenija

Krka, d. d., Novo mesto

Lek d.d., Prodaja in marketing Slovenija

Lenis farmacevtika d.o.o.

PharmaSwiss Slovenija/Bausch Health

Sanolabor d.d.

Viatrix d.o.o.

Osnovni podpornik

AMGEN zdravila d.o.o.

Drugi podpornik

Onkološki inštitut Ljubljana

Lynparza®

olaparib

tableta 100 mg
tableta 150 mg

DOVOL SI VERJETI

Prvi in edini zaviralec PARP odoben za 4 različne lokalizacije tumorjev^{1-5*}

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba ali 150 mg olapariba. **INDIKACIJE:** Rak jajčnikov: 1) *zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za:* - vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradaša jajčnikov, jajcevoda ali primarnim peritonealnim rakom z mutacijo gena BRCA1/2 (germinalno in/ali somatsko), ki so v odzivu (popolnem ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine; - vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epitelijskega raka visokega gradaša jajčnikov, jajcevoda ali primarnega peritonealnega raka, običajnega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine. 2) *zdravilo Lynparza je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za:* - vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradaša jajčnikov, jajcevoda ali primarnim peritonealnim rakom, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom, pri katerih je rak povezan s pozitivnim stanjem pomanjkanja homologe rekombinacije (HRD – homologous recombination deficiency), opredeljenim z mutacijo gena BRCA1/2 in/ali genomsko nestabilnostjo. Rak dojk: *zdravilo Lynparza je indicirano kot:* - monoterapija ali v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnic z germinalnimi mutacijami gena BRCA1/2, ki imajo HER2-negativnega zgodnjega raka dojk z velikim bresanjem, ki so bili predhodno zdravljeni z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo; - monoterapija za zdravljenje odraslih bolnic z germinalno mutacijo gena BRCA1/2, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojk. Bolniki morajo biti predhodno zdravljeni z antitankinom in taksanom v okviru (ne)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za to zdravljenje niso primerni. Pri bolnikih, ki imajo raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptori (HR), je morala bolezen prvi takti napredovati med predhodnim hormonskim zdravljenjem ali po njem, ali morali bolniki veljati za neprimerno za hormonsko zdravljenje. **Adenokarcinom trebušne slinavke:** *zdravilo Lynparza je kot monoterapija indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z germinalno mutacijo gena BRCA1/2, ki imajo metastatski adenokarcinom trebušne slinavke in njihova bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih zdravljenja s platino v shemi prve linije kemoterapije. Rak prostate:* *zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnic z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate pri mutacijah gena BRCA1/2 (germinalno in/ali somatskim), pri katerih je bolezen napredovala po predhodni terapiji, ki je vsebovala novo hormonsko zdravljenje. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerki zdravila Lynparza pri monoterapiji ali v kombinaciji z bevacizumabom ali z endokrinim zdravljenjem je 300 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 600 mg), 100-mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice s ponovitvijo raka jajčnikov morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platine. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom za prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja po dokončanju prve linije zdravljenja na osnovi platine in z bevacizumabom, je odmerek bevacizumaba 15 mg/kg enkrat na 3 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za bevacizumab. Za priporočeno odmerjanje partnerskega zdravila/partnerskih zdravil (zaviralce aromataze/antiestrogen in/ali LHRIH) v kombinaciji endokrinega zdravljenja glejte celotne informacije o zadevnem zdravilu. Prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja napredovalega raka jajčnikov z mutacijo gena BRCA in prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja HRD-pozitivnega napredovalega raka jajčnikov v kombinaciji z bevacizumabom je priporočljivo nadaljevati do radiološkega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti ali do največ 2 leti, če po 2 letih ni radioloških znakov bolezni. V primeru znakov bolezni po 2 letih, se lahko zdravljenje nadaljuje, če bi le to po mnenju zdravnika bilo koristno za bolnico. Glejte informacije o zdravljenju bevacizumab za priporočeno celotno trajanje zdravljenja največ 15 mesecev, vključno z obdobji v kombinaciji s kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje. Pri adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojk je priporočljivo, da bolniki prejemajo zdravljenje do 1 leta ali do ponovitve bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti, kar od tega se zgodi najprej. Zdravljenje ponovitve raka jajčnikov, raka dojk, adenokarcinoma trebušne slinavke in raka prostate je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Pri raku prostate je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati z medicinsko kastracijo z analogom luteinizirajočega hormona sproščajočega hormona. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočeno zmanjšanje odmerka na 250 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 500 mg). Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 400 mg). Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora biti redno nadzorovano, ki ima vključno z rednim nadzorom. **POSEBNA OPOMBLA IN PREDVIDNIŠKI UKREPI:** *hematološki toksični učinki.* Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lynparza, so bili opisani hematološki toksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerno (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, neutropenije, trombocitopenije in limfopenije. Bolniki ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevajo po*

RAK
JAJČNIKOV

RAK TREBUŠNE
SLINAVKE

RAK
DOJK

RAK
PROSTATE

hematoloških toksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prve 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno. Če se pri bolniku pojavijo hudi hematološki toksični učinki ali je odvisen od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in uvesti ustrezno hematološko testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično nenormalne še 4 tedne po prekinitvi uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. **Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija (MDS/AML):** Celokupna pojavnost MDS/AML je bila pri bolnikih, ki so v kliničnih preizkušanjih prejeli monoterapijo z zdravilom Lynparza, vključno v obdobju dolgoročnega spremljanja preživetja, < 1,5 %, z večjo pojavnostjo pri bolnikih z BRCAm, pri katerih je prišlo do ponovitve na platino občutljivega raka jajčnikov, ki so predhodno prejele vsaj dve liniji kemoterapije s platino in jo jih spremljali 5 let. Večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Če obstaja sum na MDS/AML, je potrebno bolnico napotiti na nadaljnje preiskave k hematologu, vključno z analizo kostnega mozga in odvzemom krvi za citogenetiko. Če se po preiskavi dolgotrajne hematološke toksičnosti potrdi MDS/AML, je treba uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. **Pnevmonitis:** V kliničnih študijah je bil pnevmonitis, vključno s smrtnim izidom, opisan pri < 1,0 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Lynparza, spremljali pa so jih številni predpisovalni dejavniki. Če se pri bolniku pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali je ugotovljen nenormalen radiološki izvid prsnih organov, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti. **MESEDOBJNO DOLOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE BLIKNE INTERAKCIJE:** Zdravilo Lynparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji z mielosupresivnimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA. Sočasna uporaba olapariba s cepivi ali imunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Za presnovni odtok olapariba so pretežno odgovorni izencimsi CYP3A4/5. Sočasna uporaba zdravila Lynparza z znanimi močnimi ali zmernimi zaviralci te encimov ne priporočljiva. Če je treba sočasno uporabiti močne ali zmerno zaviralce CYP3A, je treba odmerek zdravila Lynparza zmanjšati. Prav tako med zdravljenjem z zdravilom Lynparza ni priporočljivo jeto grenikavsko soka. Prav tako olapariba ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi ali zmernimi do močnimi induktorji te encimov, kar obstaja možnost, da se učinkovitost zdravila Lynparza bistveno zmanjša. Olaparib in vitro zavira CYP3A4, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi zdravil s občutljivimi substrati CYP3A4 ali substrati, ki imajo ozko terapevtsko okno. Bolnike, ki sočasno z olaparibom prejemajo substrate CYP3A z ozkim terapevtskim oknom, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati. In vitro so ugotovili indukcijo CYP1A2, 2B6 in 3A4, prav tako ni mogoče izključiti močnejšega, da olaparib inducira CYP2C9, CYP2C19 in P-gp, zato lahko olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in prenašalcev beljakovin. Učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša, če so uporabljeni sočasno z zdravilom. *In vitro* olaparib zavira efliksni prenašalec P-gp, zato je potrebno bolnike, ki sočasno prejemajo substrate P-gp, ustrezno klinično spremljati. *In vitro* olaparib zavira BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib poveča izpostavljenost BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Se zlasti je previdnost potrebna, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerim koli statinom. Izvedli so klinično študijo za oceno kombinacije olapariba z anastrozolom, letrozolom in tamoksifenom, vendar klinični pomembnih mesečnih dolgovnih ni opazili. **NEŽELENI UKIN:** Zdravilo Lynparza je bilo povezano z neželenimi učinki, ki so bili na splošno blage ali zmerno resnosti (stopnja po CTCAE 1 ali 2) in na splošno niso zahtevali prekinitve zdravljenja. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom, se varnostni profil na splošno skladno z varnostnim profilom vsakega posameznega zdravila. Varnostni profil temelji na kumulativnih podatkih 4098 bolnikov s solidnimi tumorji, ki so bili v kliničnih preizkušanjih zdravljeni z monoterapijo z zdravilom Lynparza v priporočenem odmerku. **Zelo pogosti neželeni učinki:** anemija, neutropenija, levkopenija, zmanjšanje apetita, omotica, glavobol, spremenen okus, kašelj, dispneja, bruhanje, driska, navzea, dispneja in utrujenost (vključno z astenijo). **Pogosti neželeni učinki:** limfopenija, trombocitopenija, stomatitis, bolečina v zgornjem delu trebuha, izpuščaj in zvišanje kreatinina v krvi. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJEJENJE:** Zenske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejetju zadnjega odmerka. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem. Priporočljivo sta dve visoko učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije. Zaradi možnega mesečnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisлити o dodatni ne-hormonski kontracepciji. Pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom je treba razmisлити o dveh ne-hormonskih načinih kontracepcije. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in še 6 mesecev po prejetju zadnjega odmerka. Moški bolniki morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza med spolnimi odnosi z nosečo žensko ali žensko v rodni dobi uporabljati kondom. Tutti partnerke moških bolnikov morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo, če so v rodni dobi. Moški bolniki med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne smejo darovati sperme. **REŽIM PREDPISPOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 01.09.2022 (SI-2429). **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska. Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovška 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

* Zdravilo Lynparza ni s razvrščeno na listo zdravil za naslednje indikacije: rak dojk, prostate in trebušne slinavke ter v kombinaciji z bevacizumabom za zdravljenje raka jajčnikov. **PARP** – pol (ADP-olaparib) polizdravilo.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lynparza, dostopano 23.9.2022, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynp/lynp_rubrica, dostopano 23.9.2022, 2. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zeju/zeju_rubrica, dostopano 23.9.2022, 3. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna/talzenna_rubrica, dostopano 23.9.2022, 5. <https://www.ema.europa.eu/en/news/lynp-recommended-approval-ovarian-cancer>, dostopano 23.9.2022



NEPRIMERLJIVO PREŽIVETJE*

POSTAVLJA NOVE STANDARDE ZDRAVLJENJA RAZSEJANEGA HER2+ RAKA DOJK²

Zdravilo ENHERTU se uporablja v monoterapiji in je v raziskavi DESTINY-Breast03 dokazalo neprimerljivo podaljšanje PFS v primerjavi s trenutnim standardom zdravljenja (T-DM1). Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (ILD) in pnevmonitisu.

Za diagnozo je ključno prepoznavanje simptomov, zato je bolnike treba spremljati in pričeti z zdravljenjem ob prvih znakih ILD.^{1,2}

SKRAJŠAN POZVEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

ENHERTU 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

SESTAVA: Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg trastuzumab deruxtekan. Po rekonstituciji ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 20 mg/ml trastuzumab deruxtekan. Trastuzumab deruxtekan je konjugat protitelesa in zdravila, ki vsebuje humanizirano monoklonsko protitelesko (IgG1 proti HER2 z istim zaporedjem aminokislin, kakor ga ima trastuzumab. Proizvajajo ga sesalske celice (ovčji kitajski gredci hčrka) in je preprosto razcepljeno vezikulo na tetrapeptidni bazi kovalentno vezan na DXd, ki je derivat eskatsekan in zaviraale topozomeraze I. Na vsako molekulo protitelesa je vezanih približno 8 molekul deruxtekan. *Pomožne snovi:* L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, polisorbitol 80. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo Enherthu kot monoterapijo je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektibilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojke, ki so pred tem že prejeli eno ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravilo Enherthu mora predpisati zdravnik in njegovo dajanje nadzorovati zdravstveni delavec, ki sta izkušena v uporabi zdravil proti raku. Za preprečitev napak, povezanih z dajanjem, je pomembno, da preverite nalepke na vialah in se ne prepričate, da je zdravilo, ki se pripravlja in daje, res zdravilo Enherthu (trastuzumab deruxtekan), in ne trastuzumab ali trastuzumab emtanzin. Bolniki, ki se zdravijo s trastuzumab deruxtekanom, morajo imeti dokumentiran HER2-pozitiven status tumorja, ki je opredeljen kot oščen 3+ na podlagi imunohistokemijske (IHC) ali razmerje $\geq 2,0$ na podlagi *in situ* hibridizacije (ISH) ali fluorescenčne *in situ* hibridizacije (FISH), ocenjeno *in vitro* diagnostični (IVD) medicinskih pripomočkov z oznako CE. Če IVd z oznako CE ni na voljo, je treba status HER2 oceniti z drugim potrditvenim testom. **Odmerjanje:** Priporočeni načini zdravljenja Enherthu je 5,4 mg/kg, ki se daje z intravensko infuzijo enkrat vsake 3 tedne (21-dnevni cikel) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Začetni odmerek je treba dati z 90-minutno intravensko infuzijo. Če bolnik prejeto infuzijo dobro prenaša, se lahko naslednji odmerki zdravila Enherthu dajejo kot 30-minutne infuzije. Hitrost infundiranja zdravila Enherthu je treba zmanjšati ali infundiranje prekiniti, če se pri bolniku razvijejo simptomi, povezani z infuzijo. V primeru hudih reakcij na infuzijo je treba zdravilo Enherthu trajno ukiniti. **Predmedikacija:** Zdravilo Enherthu je emetogeno, kar vključuje zapoznelo navzeo in ali bruhanje. Pred vsakim odmerkom zdravila Enherthu je treba bolnike predmedicirati s kombiniranim režimom dveh ali treh zdravil (npr. deksetametazon z antagonistom receptorjev 5-HT3 in/ali antagonistom receptorjev NK1 ter drugimi zdravili, ki je indicirano za preprečevanje navzee in bruhanja zaradi kemoterapije). **Priprave na zdravljenje:** Obvladovanje neželenih učinkov lahko zajema začasno prekinitev uporabe, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Enherthu, skladno s smericami, podanimi v povzetku glavnih značilnosti zdravila (preglednici 1 in 2). Po zmanjšanju odmerka zdravila Enherthu se odmerek ne sme več ponovno povečati. **Načrt zmanjševanja odmerka:** Začetni odmerek je 5,4 mg/kg, prvo zmanjšanje odmerka (4,4 mg/kg), drugo zmanjšanje odmerka (3,2 mg/kg), pri potrebi po nadaljnjem zmanjšanju odmerka ukinitve zdravljenja. *Prosimo, glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Enherthu za prilaganje odmerka zaradi neželenih učinkov: intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pnevmonitis (asimptomatska ILD/asimptomatski pnevmonitis (stopnja 1), simptomatska ILD/simptomatski pnevmonitis (stopnja 2 ali višja)), nevropatija (stopnja 3) manj kot 1,0-0,5 $\times 10^3$ /l), stopnja 4 (manj kot 0,5 $\times 10^3$ /l), febrilna nevropatija (absolutno letalsko nevrofiličnim manj kot 1,0 $\times 10^3$ /l) v telesna temperatura, višja od 38,3 °C, ali telesna temperatura 38 °C ali višja, ki vztraja več kot eno uro), *zmanjšani iztisni delež levega prekata (LVEF) (LVEF več kot 45 % in absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za 10 % do 20 %; LVEF 40 % do 45 %; LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za več kot 20 %; simptomatično kongestivno srčno popuščanje). **Zakajenja ali izpuščaji odmerka:** Če se načrtovano zdravljenje odmerka zakasni ali gube, je treba dati tisto, kar je mogoče, brez čakanja na naslednji načrtovani cikel. Časovni načrt dajanja je treba prilagoditi, da se ohrani 3-tedenski razmik med odmerki. Infuzijo je treba dati s hitrostjo in odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pri zadnji infuziji. **Posebne populacije:** **Starost:** Pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, prilaganje odmerka zdravila Enherthu ni potrebno. **Podatki pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so omejeni. **Okvarena ledvina:** Prilaganje odmerka pri bolnikih z blago (očistek kreatinina [CrCl_B] ≥ 60 in < 90 ml/min) ali zmerno (CrCl_B ≥ 30 in < 60 ml/min) okvaro ledvice ni potrebno. Morebitne potrebe po prilaganju odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvice ni mogoče opredeliti zaradi pomanjkanja podatkov. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvice so opazili višje iztisne ali iztisne ILD in 2/pnevmonitisu, sta stoda od zvečanja števila prekinitev zdravljenja. Bolnike z iztisno ali iztisno hudo okvaro ledvice je treba natančno spremljati glede neželenih učinkov, vključno z ILD/pnevmonitisom. **Okvara jeter:** Pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $\leq 1,5$ -kratnik zgorjme gube normalnih vrednosti (ZMN), ne glede na vrednost aspartat transaminaze (AST), odmerka ni treba prilagajati. Morebitne potrebe po prilaganju odmerka pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $> 1,5$ -kratnik ZMN, ne glede na vrednost AST, ni mogoče opredeliti zaradi pomanjkanja podatkov. Zato je treba te bolnike natančno spremljati. **Način uporabe:** Zdravilo Enherthu je za intravensko uporabo. Zdravstveni delavec ga mora rekonstituirati in razredčiti. Treba ga je dati z intravenskim infundiranjem. Zdravilo Enherthu se ne sme dati kot hitro intravensko injekcijo ali bolus. **KONTRAINDIKACIJE:** Prebrotljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** *Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis:* Pri****

zdravilu Enherthu so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (ILD) in/ali pnevmonitisu. Nekateri primeri so bili smrtni. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poročajo o kašlju, dispneji, zvišani telesni temperaturi in/ali katerih koli novih dihalnih simptomih ali poslabšanjem obstoječih. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov ILD/pnevmonitisu. Dokaze za ILD/pnevmonitis je treba takoj preučiti. Bolnike s sumom na ILD/pnevmonitis je treba oceniti z radiografskimi posnetki, najbolje z računalniško tomografijo (CT). Treba je razmisлити o posvetu s pulmologom. **Nevropatija:** V kliničnih študijah z zdravilom Enherthu so poročali o primerih nevropatije, vključno s primeri febrilne nevropatije. Pred uvedbo zdravila Enherthu in pred vsakim odmerkom ter vsaki, ko je klinično indicirano, je treba preveriti celotno krivno sliko. Morda bo treba začasno prekiniti dajanje zdravila Enherthu ali zmanjšati odmerek, odvisno od tega, kako huda je nevropatija. **Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata:** Pri zdravljenju anti-HER2 so poročali o zmanjšanem iztisnem deležu levega prekata (LVEF). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enherthu in v rednih intervalih med njim (v skladu s kliničnimi indikacijami) je treba izvesti standardne preiskave delovanja srca (ehokardiografija ali slikanje MUGA) za oceno LVEF. Zmanjšanje LVEF je treba obvladovati s prekinitvami zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Enherthu je treba trajno ukiniti, če se potrdi LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za več kot 20 %. Zdravilo Enherthu je treba trajno ukiniti pri bolnikih s simptomatskim kongestivnim srčnim popuščanjem. **Embrijo-fetalna toksičnost:** Zdravilo Enherthu lahko ima škodljiv vpliv na plod, če se da nosečnici. Pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enherthu preveriti status nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Enherthu. Moškim bolnikom s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Enherthu in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Enherthu. Bolniki z zmerno ali hudo okvaro jeter: Zdravilo Enherthu je treba pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter dajati previdno. **MESEJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLETNE INTERAKCIJE:** Pri sočasnem dajanju trastuzumab deruxtekan z zdravili, ki so zavirali CYP3A4 ali OATP1B ali prenašalcev P-gp, odmerka ni treba prilagajati. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** **Nosečnost:** Dajanje zdravila Enherthu nosečnicam se ne priporoča. Bolnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod, preden zanosijo. Ženske, ki zanosijo, se morajo takoj obvladati na zdravniku. Če ženska zanosi med zdravljenjem z zdravilom Enherthu ali v obdobju 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Enherthu, se priporoča natančno spremljanje. **Dojenje:** Ni znano, ali se trastuzumab deruxtekan izloča v materino mleko. Humani IgG se izloča v materino mleko in potencial za absorpcijo in resne neželene učinke na dojenčka ni znan. Zato ženske ne smejo dojiti med zdravljenjem z zdravilom Enherthu in še 7 mesecev po zadnjem odmerku. Odlučilo se je, da med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Enherthu, pri čemer je treba pretehtati prednosti dajanja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Plodnost:** Namenskimi študij plodnosti s trastuzumab deruxtekanom niso izvedli. Ni znano, ali so trastuzumab deruxtekan ali njegovi presnovni prisotni v semenski tekočini. Pred začetkom zdravljenja je treba moškim bolnikom svetovati, da se posvetujejo o možnosti shranjevanja semena. Moški bolniki v celotnem obdobju zdravljenja in še najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Enherthu ne smejo zanositi ali darovati semena. **NEŽELENI UČINKI:** Javnostno varnostno populacijo so ocenili pri bolnikih, ki so se v kliničnih študijah dobili vsaj en odmerek 5,4 mg/kg zdravila Enherthu (n = 573) zaradi različnih vrst tumorjev. Mediani čas trajanja zdravljenja v tej združeni populaciji je bil 11,3 meseca (razpon: 0,7-37,9 meseca). **Zelo pogosti:** okužba zgornjih dihal, nevropatija, anemija, levkopenija, trombocitopenija, limfopenija, hipokalemija, zmanjšan apetit, glavobol, omotica, intersticijska pljučna bolezen, dispneja, kašelj, epistaksa, navzea, bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, dispneja, zvišane transaminaze, alopecija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, prekišaja, zmanjšani iztisni delež, zvišana telesna masa. **Pogosti:** pljučnica, febrilna nevropatija, dehidracija, disgezija, zamegljen vid, izpuščaji, hiperpigmentacija kože, pruritus, periferne edeme, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan bilirubin v krvi, zvišana kreatinin v krvi, reakcije povezane z infuzijo. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 München, Nemčija **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESIEDLA:** 28. 10. 2022 (IZ-2594) **REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE:** H **PROSIMO, DA PRED PREDPISOVANJE 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.

* zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrti (PFS)

** tveganje za napredovanje bolezni ob zdravljenju z zdravilom ENHERTU v primerjavi s T-DM1 (HR: 0,28; 95 % IZ: 0,22-0,37; p=0,00001), ključni opazovani dogodki razlikave: PFS glede na BICR)^{1,2}

** po oceni raziskovalca je mediana PFS znašala 25,1 mesec pri bolnikih, ki so prejeli ENHERTU, v primerjavi s 7,2 mesecem pri bolnikih zdravljenih s T-DM1 (HR: 0,26; 95 % IZ: 0,20, 0,35; sekundarni opazovani dogodki)²

PFS - preživetje brez napredovanja bolezni, mPFS - mediano preživetje brez napredovanja bolezni, T-DM1 - trastuzumab emtanzin, BICR - ocena slepega neodvisnega centralnega pregleda, IZ - interval zaupanja, HR - razmerje ogroženosti

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ENHERTU, dostopno 28. 10. 2022

2. Cortes J et al.; Trastuzumab Deruxetate versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer; NEJM 2022;386(12):1143-1154

Zdravilo Enherthu v Sloveniji še ni razvrščeno na listo zdravil.

ZA BOLNICE S HR+ HER2- RAKOM DOJKE,
Z VELIKIM TVEGANJEM ZA PONOVI TEV BOLEZNI
PRI ZGODN JIM RAKU ALI ZA BOLNICE Z MRD

ONA POTREBUJE VSE

*upanje
tega sveta*

IN ŠE VEČ

DAJTE JI
VEČ KOT UPANJE

 vsak dan
Verzenios ▼
abemaciclib
dvakrat na dan

Referenca: 1. Povzetek glavnih značilnosti
zdravila Verzenios, zadnja odobrena verzija.

Lilly

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

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

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

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

PP-AL-SI-0169, 14.11.2022, Samo za strokovno javnost.



KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 21 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (CHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali žolčnika in žolčnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot

samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom 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 trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prešli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Testiranje MSI/MMR:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s CHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do

največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je akisitibn uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akisitibna nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitve odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatie, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembroliumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembroliumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembroliumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembroliumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželenne učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembroliumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembroliumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembroliumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembroliumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembroliumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembroliumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembroliumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitve neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembroliumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembroliumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembroliumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembroliumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročenih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni

neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembroliumaba samega za adjuvantno zdravljenje ($n = 1.480$) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni ($n = 5.375$) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembroliumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 3.123 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembroliumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (55 %), navzea (54 %), utrujenost (38 %), nevtropenija (36 %), zaprtost (35 %), alopecija (35 %), diareja (34 %), bruhanje (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembroliumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembroliumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembroliumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembroliumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 % in pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembroliumabom 82 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 75 %. Varnost pembroliumaba v kombinaciji z akisitibinom ali lenvatinibom pri napredovalim RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalim EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembroliumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akisitibna 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 %), hipotiroizidem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritridioze (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 pembroliumaba v kombinaciji z akisitibinom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembroliumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembroliumaba 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, Nizozems



MSD

**Merck Sharp & Dohme inovativna
zdravila d.o.o.,**

Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,
tel: +386 1 520 42 01, fax: +386 1 520 43 50;
Pripravljeno v Sloveniji, 11/2022; SI-KEY-00492 EXP: 11/2024

Samo za strokovno javnost.

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

Onkologija

Smo Novartis. Soustvarjamo medicino.

V Novartisus uporabljamo moč inovacij v znanosti za iskanje rešitev nekaterih najzahtevnejših zdravstvenih izzivov sodobne družbe. Naši raziskovalci premikajo meje znanosti, da bi izboljšali razumevanje bolezni in razvili nova zdravila na področjih z velikimi neizpolnjenimi zdravstvenimi potrebami. Stremimo k odkrivanju novih poti do boljšega in daljšega življenja.



Prelomni napredki v medicini

dobijo smisel šele,
ko dosežejo ljudi, ki jih
potrebujejo. Dostop do
zdravstvene oskrbe je
večplasten izziv. V družbi
Roche želimo s partnerstvi
poskrbeti za rešitve, ki
bodo resnično spremenile
življenja ljudi.

www.roche.si

IBRANCE®

palbociklib

ZAUPANJE, ZGRAJENO NA MOČI

Za zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega

HR+/HER2- raka dojke:

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze,
- v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje.

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – Luteinizing Hormone-Releasing Hormone).

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trdne kapsule⁽¹⁾

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg filmsko obložene tablete⁽²⁾

Sestava in oblika zdravila: (1) Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba in 56 mg, 74 mg ali 93 mg laktoze (v obliki monohidrata). (2) Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba. **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptors*) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) negativnega raka dojke: v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek je 125 mg enkrat na dan 2 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1). Celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo odmerjanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (PGZZ). Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1, 15. in 29. dan ter nato enkrat na mesec, glejte PGZZ za fulvestrant. **Prilaganja odmerkov:** Za prilaganja odmerkov zaradi hematološke toksičnosti glejte preglednico 2, zaradi nehematološke toksičnosti pa preglednico 3 v PGZZ-ju. Pri bolnikih s hudo intersticijsko boleznijo pljuč (ILD)/pnevmonitisom je treba zdravljenje trajno prekiniti. **Posebne skupine bolnikov:** **Starejši:** Prilaganja odmerka ni potrebno. **Okvara jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ali blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilaganja odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočeni odmerek 75 mg enkrat na dan po shemi 3/1. **Pediatricna populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba. (1) Jemanje s hrano, priporočljivo z obrokom. (2) Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje. (1, 2) Ne smemo jemati z grenikavo ali grenikvim sokom. Kapsule oz. tablete zdravila je treba popolniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerikoli pomožni snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Ženske v pred- in perimenopavzi:** Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadoliberina. **Hematološke bolezni:** Pri nevropteniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitev odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja. Bolnike pa je treba ustrezno spremljati. **ILD/pnevmonitis:** Pri bolnikih se lahko pojavi huda, življenjsko ogrožajoča ali smrtna ILD in/ali pnevmonitis, kadar zdravilo jemljejo v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. hipoksija, kašelj, dispneja), in pri pojavu novih ali poslabšanju respiratornih simptomov oz. sumu na ILD/pnevmonitis zdravljenje prekiniti. **Okužba:** Zdravilo lahko poveča nagnjenost k okužbam, zato je bolnika treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti. **Okvara jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ali ledvic je treba zdravilo uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti. (1) **Laktatoza:** Vsebuje laktatozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba:** **Zaviralci CYP3A:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nefilnavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenikvega soka, se je treba izogibati. **Induktorji CYP3A:** Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati. **Učinek zdravil za zmanjševanje kisline:** (1) Če palbocikliba zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. (2) Klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. **Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil:** Pri sočasni uporabi bo morala treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozirom terapevtskim indeksom (npr. alifantani, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus in tirikrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. **Studije in vitro s prenašalci:** Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP). Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, digibatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Palbociklib lahko zavira prizvzemni prenašalec organskih kationov OCT1. **Plovnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. Zdravilo ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojeti. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja naj moški zato razmislijo o hranilu sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** blaga vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti; okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, pomanjkanje teka, stomatitis, navzea, diareja, bruhanje, izpuščaj, alopecija, suha koža, utrujenost, astenija, prekišja, povečane vrednosti ALT/AST. **Način in režim izdaje:** R/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravniška specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 21.07.2022

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

HR+/HER2-: = pozitiven na hormonske receptorje in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2.

Literatura: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 21.7.2022.



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, Ljubljana

PP-IBR-SVN-0005
Datum prijave: november 2022.
Samo za strokovno javnost.

oncotypeDX[®]
Breast Recurrence Score

It's never
been as clear

Predicting chemotherapy benefit¹⁻⁵

TAILORx
establishes the
Oncotype DX[®] test
as definitive
standard of care¹⁻⁵



NO
CHEMOTHERAPY

YES
CHEMOTHERAPY

FOR YOUR PATIENTS
WITH HR+, HER2-,
NODE-NEGATIVE,
EARLY-STAGE, INVASIVE
BREAST CANCER

References:

1. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2015.
2. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2018.
3. Sparano et al. *ASCO* 2018.
4. Paik et al. *J Clin Oncol*. 2006.
5. Geyer et al. *npj Breast Cancer*. 2018.

HER2=human epidermal growth factor receptor 2 negative;
HR+=hormone receptor positive;
TAILORx=Trials Assigning Individualised Options for Treatment (Rx)

Oncotype DX Breast Recurrence Score and Oncotype DX are registered trademarks of Genomic Health, Inc. Exact Sciences is a trademark or registered trademark of Exact Sciences Corporation.
© 2020 Genomic Health, Inc. All rights reserved. EXS11519_01/20_EN_INT

oncotypeDX[®]
Breast Recurrence Score

**EXACT
SCIENCES**

TUKYSA® + trastuzumab + kapecitabin

Zdravilo TUKYSA je indicirano v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki so prejeli najmanj 2 predhodni shemi zdravljenja, usmerjenega proti HER2.¹

HER - receptor za humani epidermalni rastni faktor

TUKYSA® - SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

TUKYSA® (tukatinib)

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 neželenu učinku zdravila.

To je skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Farmacevtska oblika: Filmsko obložene tablete. Ena tableta vsebuje 50 mg ali 150 mg tukatiniba. **Indikacije:** Zdravilo TUKYSA je indicirano v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki so prejeli najmanj 2 predhodni shemi zdravljenja, usmerjenega proti HER2. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom TUKYSA mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerek je 300 mg tukatiniba (dve 150 mg tableti), ki se jemlje neprekinjeno, peroralno dvakrat na dan v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom. Priporočeni odmerek kapecitabina, kadar se jemlje z zdravilom TUKYSA, je 1000 mg/m² peroralno dvakrat na dan. Za dodatne informacije glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za trastuzumab in kapecitabin, ki se uporabljata skupaj s tem zdravilom. Navedena zdravila se lahko uporabijo v katerem koli vrstnem redu. Zdravljenje z zdravilom TUKYSA je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. **Pozabljen odmerek:** Če bolnik pozabi vzeti odmerek, mora vzeti naslednji odmerek ob običajnem času. **Prilagajanje odmerka:** Za priporočila glede prilagajanja odmerka tukatiniba za bolnike, pri katerih se pojavijo neželeni učinki, prosimo, glejte TUKYSA SmPC. **Sočasna uporaba z zaviralci CYP2C8:** Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP2C8 se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi z močnim zaviralcem CYP2C8 ni mogoče izogniti, prosimo, glejte TUKYSA SmPC. **Okvara jeter:** Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnje C po Child Pughovi lestvici) se priporoča manjši začetni odmerek 200 mg peroralno dvakrat na dan. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila TUKYSA pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Laboratorijske preiskave:** Med zdravljenjem s tukatinibom so poročali o povišanih vrednostih ALT, AST in bilirubina. Vrednosti ALT, AST in bilirubina je treba preverjati vsake tri tedne ali v skladu s kliničnimi indikacijami. Glede na resnost neželenega učinka je treba začasno prekiniti zdravljenje in nato zmanjšati odmerek ali trajno prekiniti zdravljenje s tukatinibom. Opazili so povišanje serumskih koncentracij kreatinina (v povprečju za 30 %) kar je posledica zavrivanja prenosa kreatinina skozi ledvične tubule brez vpliva na glomerularno funkcijo. **Driska:** Med zdravljenjem s tukatinibom so poročali o driski, vključno z resnimi dogodki, kot so dehidracija, hipotenzija, akutna poškodba ledvic in smrt. Če se pojavi driska, je treba uvesti antidiaroe v skladu s kliničnimi indikacijami. Če je resnost driske stopnje 2, 3, je treba začasno prekiniti zdravljenje in nato zmanjšati odmerek ali trajno prekiniti zdravljenje s tukatinibom. **Embriofetalna toksičnost:** Tukatinib lahko povzroča škodljive učinke na plod, če ga jemljemo nosečnice. Za priporočila glejte spodnji odstavek. Sočasno uporabo drugih zdravil je treba skrbno ovrednotiti zaradi možnih interakcij med tukatinibom in substrati CYP3A4, CYP2C8 in P-gp (vključno z občutljivim črevesnim substratom). Za informacije o priporočenem izogibanju in zmanjšanju odmerka, da bi zmanjšali potencialno resno/življenjsko nevarno povečano toksičnost ali zmanjšano aktivnost, prosimo, glejte TUKYSA SmPC. **Interakcije:** Tukatinib se v glavnem presnavlja prek CYP2C8. Tukatinib je inaktivator CYP3A4 na podlagi presnove in zavira ledvična prenašalca metformin in kreatinin. Tukatinib je substrat P-gp. Substrati CYP3A4: Tukatinib je močan zaviralec CYP3A4. Zato lahko pride do medsebojnega delovanja tukatiniba z zdravili, ki se presnavljajo prek CYP3A4, kar lahko privede do povišanih plazemskih koncentracij teh zdravil. Sočasnemu zdravljenju s tukatinibom in substrati CYP3A4 (glejte SmPC za primere) v primerih, ko bi minimalne spremembe koncentracije lahko vodile do resnih ali

življenjsko ogrožajočih neželenih učinkov, se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba zmanjšati odmerek substrata CYP3A4 v skladu z njegovim SmPC. Substrati P-gp: Sočasna uporaba tukatiniba s substratom P-gp lahko poviša plazemske koncentracije substrata P-gp, kar lahko poveča toksičnost, povezano z njim. V primerih, ko bi minimalne spremembe koncentracije lahko vodile do resnih ali življenjsko ogrožajočih toksičnosti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka substratov P-gp (vključno z občutljivim črevesnim substratom, kot je dabigatran) glede na povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljano zdravilo, in substrate P-gp uporabljati previdno. Induktory CYP3A4/CYP2C8: Sočasna uporaba enkratnega odmerka 300 mg tukatiniba z rifampicinom, močnim induktorjem CYP3A4 in zmernim induktorjem CYP2C8, je znižala koncentracije tukatiniba. Sočasni uporabi tukatiniba z močnimi induktory CYP3A4 ali zmernimi induktory CYP2C8, kot so rifampicin, fenitoin, šentjanževka ali karbamazepin, se je treba izogibati, saj lahko povzroči zmanjšanje aktivnosti tukatiniba. **Zaviralci CYP2C8:** Sočasna uporaba enkratnega odmerka 300 mg tukatiniba z gemfibrozilom (močnim zaviralcem CYP2C8) je zvišala koncentracije tukatiniba. Sočasni uporabi tukatiniba z močnimi zaviralci CYP2C8, kot je gemfibrozil, se je treba izogibati, saj lahko povzroči povečanje tveganja za toksičnost tukatiniba. Oprejeti je treba spremljanje glede toksičnosti tukatiniba, kadar se uporablja skupaj z zmernimi zaviralci CYP2C8. **Zaviralci CYP3A4:** Sočasna uporaba enkratnega odmerka 300 mg tukatiniba z itraconazolom (močnim zaviralcem CYP3A4) je povzročila povišanje koncentracije tukatiniba. Prilagajanje odmerka ni potrebno. Substrati CYP2C8: Sočasna uporaba tukatiniba z repaglinidom (substratom CYP2C8) je povzročila povišanje koncentracije repaglinida. Prilagajanje odmerka ni potrebno. Substrati MATE1/2-K: Sočasna uporaba tukatiniba z metforminom (substratom MATE1/2-K) je povzročila povišanje koncentracij metformina. Tukatinib je zmanjšal ledvični očistek metformina brez kakršnega koli učinka na hitrost glomerulne filtracije (GFR). Prilagajanje odmerka ni potrebno. **Zaviralci protonske črpalke:** V kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravil, izvedenih s tukatinibom, niso opazili medsebojnega delovanja pri uporabi tukatiniba v kombinaciji z omeprazolom (zaviralcem protonske črpalke). Prilagajanje odmerka ni potrebno. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Tukatinib lahko povzroča škodljive farmakološke učinke, če ga jemljemo nosečnice, in/ali škodljive učinke na plod/novorojenka. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po njem izogibajo zanositvi ter uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Tudi moškim bolnikom, ki imajo partnerke v rodni dobi, je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po njem uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Ni znano, ali se tukatinib/presnovki izločajo v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom TUKYSA je treba prenehati z dojenjem. Z dojenjem se lahko nadaljuje 1 teden po zdravljenju. Tukatinib lahko zmanjša plodnost pri ženskah v rodni dobi. **Neželeni učinki:** Epistaksa, driska, navzea, bruhanje, stomatitis, izpuščaj, artralgijs, povišanje vrednosti AST, povišanje vrednosti ALT, povišane vrednosti bilirubina v krvi in zmanjšanje telesne mase so bili opaženi med zdravljenjem (leži pogosti, ≥ 1/10). Za popoln opis neželenih učinkov, glejte SmPC. **Preveliko odmerjanje:** Posebnega antidota ni, korist hemodialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja tukatiniba pa ni znana. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje s tukatinibom začasno prekiniti in uvesti splošne podporne ukrepe. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec. **Številke dovoljenj za promet z zdravilom:** EU/1/20/1526/001 (50 mg), EU/1/20/1526/002 (150 mg). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Seagen B.V., Evert van de Beekstraat 1-104, 1181CL Schiphol, Nizozemska. **Datum priprave informacij:** 11/2022.

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 neželenu učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenska ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

REFERENCE: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila TUKYSA (tukatinib). April 2021

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



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

