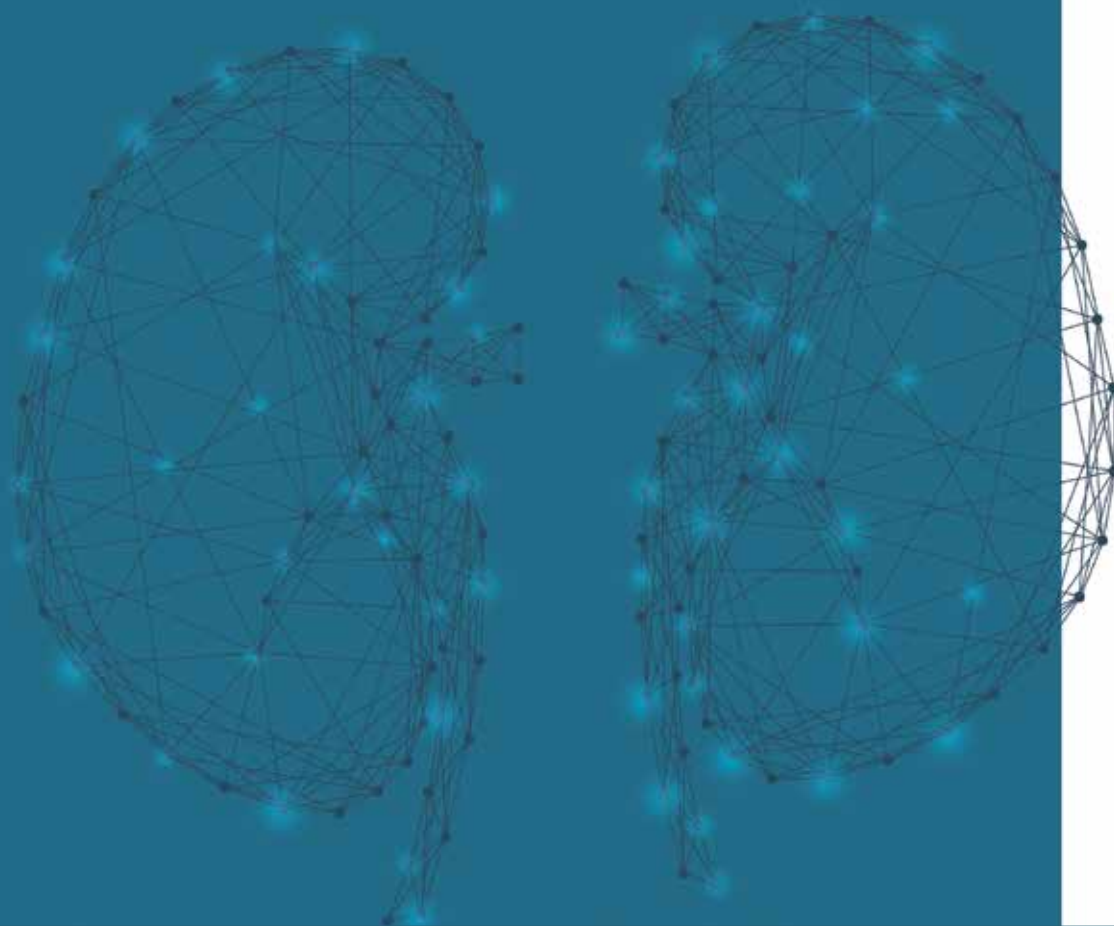


ISSN 1408-1741 / letnik XXV / št. 1 / str. 1-105 / junij 2021

# ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA



*in memoriam*

**Marko Rogač**

*kreativni vodja strokovno-znanstvenega časopisa Onkologija*

## Izvirni znanstveni članki

- 6** **Imunoterapija pri ploščatoceličnem karcinomu glave in vratu - izkušnje iz Slovenije / *Immunotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck - experience from Slovenia***  
Plavc Gaber, Strojjan Primož, Azarija Jelena, Grašič Kuhar Cvetka
- 12** **Izkušnje z zdravilom olaparib pri zdravljenju recidivnega epiteljskega raka jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2 / *Experience with olaparib in the treatment of recurrent ovarian epithelial cancer with mutations in the BRCA 1 and BRCA 2 genes***  
Škof Erik
- 18** **Vpliv epidemije covid-19 na izvajanje akutne paliativne oskrbe v onkologiji / *The impact of covid-19 epidemic to the implementation of acute palliative care in oncology***  
Bernot Marjana, Ebert Moltara Maja, Zakotnik Branko

## Pregledni znanstveni članki

- 32** **Vpliv visokodozne in nizkodozne izpostavljenosti srčnih struktur na srčno-žilne posledice obsevanja raka dojke in raka pljuč / *The impact of high and low cardiac substructure dose levels on cardiac toxicity in lung and breast cancer radiotherapy***  
Ratoša Ivica, But Hadžić Jasna

## Strokovni članki

- 42** **Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji / *Survival of cancer patients in Slovenia***  
Zadnik Vesna, Žagar Tina, Lokar Katarina, Tomšič Sonja, Duratović Konjević Amela, Bric Nika, Zakotnik Branko
- 48** **Onko-nefrologija - pristop k obravnavi bolnikov / *Onco-nephrology - an approach to patients treatment***  
Milanez Tomaž, Ocvirk Janja, Arnol Miha
- 60** **Državni program obvladovanja raka - dosežki in izzivi / *National Cancer Control Plan - achievements and challenges***  
Zakotnik Branko, Tomšič Sonja

## Prikazi primerov

**68** **Zdravljenje intrahepatalnega holangiokarcinoma s stereotaktičnim obsevanjem – prikaz primera / *Treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with stereotactic body radiation therapy – case report***  
Meden Boltežar Anja, Šečerov Ermenc Ajra

**72** **Bolnik s karcinomom požiralnika z vstavljenjo samoraztezno kovinsko opornico – prikaz primera / *Patient with esophageal carcinoma treated with self-expandable metal stent – case report***  
Meden Boltežar Anja, Štupnik Tomaž, Velenik Vaneja

---

## Smernice

**76** **Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji / *Slovenian recommendations for diagnosis and treatment of patients with head and neck cancer***

Strojan Primož, Aničin Aleksandar, Azarija Jelena, Battelino Saba, Čizmarevič Bogdan, Didanović Vojko, Dovšak Tadej, Dremelj Marta, Fidler Aleš, Glavan Matic, Grašič-Kuhar Cvetka, Grošelj Aleš, Kansky Andrej, Karner Katarina, Kokalj Marko, Koren Matic, Krapež Jana, Kuralt Hojka, Lanišnik Boštjan, Levart Primož, Orel Jure, Pavčič Jošt, Plavc Gaber, Prodnik Luka, Pukl Peter, Šifrer Robert, Švagan Matija, Urbančič Jure, Zakotnik Branko, Zidar Nina, Žumer Barbara

**86** **Slovenska priporočila za obravnavo odraslih bolnikov s kronično odpovedjo prebavil / *Slovenian recommendations for the treatment of adult patients with chronic gastrointestinal failure***

Rotovnik Kozjek Nada, Košir Božič Tajda, Kogovšek Katja, Štabuc Borut, Petrica Laura, Berlec Karla, Ravnjak Puzič Nataša, Breclj Erik, Tomažič Aleš, Banovič Sanela, Franko Rada, Blaž Kovač Milena, Breznik Janez, Čeranić Davorin, Drobne David, Gašperin Mojca, Jurca Tomaž, Ebert Moltara Maja, Janša Rado, Turk Jerovsek Marjana, Jordan Taja, Kamhi Trop Tina, Karner Primož, Kerin Milena, Majdič Neža, Mlakar Mastnak Denis, Ocepek Andreja, Pintar Tadeja, Potrč Stojan, Smrekar Nataša, Sonc Monika, Šeruga Maja, Tavčar Petra, Virant Igor

---

## Navodila avtorjem

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

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

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

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

S strokovno pregledanimi prispevki revija ozavešča klinične zdravnike in jih seznanja z najnovejšimi informacijami in glavnimi smernicami razvoja njihove stroke. Tako omogoča globlje razumevanje in boljše prakso na ravni vsakodnevnega strokovnega zdravniškega dela. Z izdajo člankov v slovenskem jeziku ima revija ključno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije. Brezplačno jo prejema 10.000 članov Zdravniške zbornice Slovenije.

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

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

**ONKOLOGIJA: A MEDICAL-SCIENTIFIC JOURNAL**

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

*With the aim of facilitating a rapid movement of knowledge within the framework of everyday oncology practice, the multidisciplinary journal deals with all the theoretical and practical aspects of oncology – from primary and secondary prevention and treatment of malignancies, their early detection and treatment, and the rehabilitation and palliation of cancer patients, to various social and ethical problems.*

*By means of professionally reviewed articles, the journal provides clinicians with the latest information and essential guidelines for the development of their profession, enabling a better understanding and an improved practice within the scope of their professional daily work. By publishing articles in the Slovene language, the journal plays an essential role in the development and enrichment of the Slovene medical terminology. The journal is distributed among 10,000 health professionals who are members of the Medical Chamber of Slovenia, free of charge.*

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

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

**Izdajatelj / Publisher**

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

**Naslov uredništva / Editorial office**

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

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

Vaneja Velenik

**Uredniki / Editors**

Vesna Zadnik, Jasna But-Hadžić

**Uredniški odbor / Editorial board**

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

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

Jezikovna zadruga Soglasnik

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

Skalnato gorovje, Miha Žerovnik s.p.

**Tisk / Printing**

Tisk Žnidarič d.o.o

**Recenzija / Review**

Dvojno slepa zunanja recenzija.  
Double blind external peer review.

**Spletno mesto / Website**

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



Revija je odprtodostopna.  
Open access journal.

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

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 10.100 izvodov.  
The journal is published twice a year in 10.100 copies.

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

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

CODEN ONKOCZ  
UDC 616-006  
DDC 616.99

*Ilustracija na naslovnici: Onko-nefrologija: pristop k obravnavi bolnikov  
Cover illustration: Onco-nephrology: an approach to patient management*

# Imunoterapija pri ploščatoceličnem karcinomu glave in vratu - izkušnje iz Slovenije

## Immunotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck - experience from Slovenia

Gaber Plavc<sup>1,2</sup>, Primož Strojan<sup>1,2</sup>, Jelena Azarija<sup>3</sup>, Cvetka Grašič Kuhar<sup>2,3</sup>

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

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

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

Korespondenca: doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med

E-mail: cgrasic@onko-i.si

Poslano / Received: 13.1.2021

Sprejeto / Accepted: 1.3.2021

doi:10.25670/oi2021-001on

### IZVLEČEK

**Izhodišča:** Imunoterapija z zaviralcem imunskih kontrolnih točk nivolumabom, zaviralnim protitelesom proti proteinu programirane celične smrti 1 (PD-1), je za bolnike z neozdravljivo ponovitvijo boleznii ali sistemskimi zasevki ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu (P/Z PKGV), pri katerih je bolezen neobčutljiva na preparate platine, pomembna nova možnost zdravljenja. V primerjavi s citostatiki pomembno podaljša njihovo preživetje.

**Metode:** Opravljena je bila retrospektivna analiza zdravljenja z nivolumabom pri slovenskih bolnikih s P/Z PKGV, ki so prejeli prvi odmerek nivolumaba do marca 2020. Zbiranje podatkov je bilo končano septembra 2020. Uporabljene so bile opisne statistične metode in test log-rank.

**Rezultati:** V raziskavo je bilo vključenih 27 bolnikov. Srednji čas sledenja od prve aplikacije nivolumaba do konca opazovanja je bil 7,4 meseca, relativno šestmesečno celokupno preživetje pa 59-odstotno (95-odstotni interval zaupanja pri 41–78 %). Odgovor na zdravljenje je bil pri 85 % bolnikov ocenjen s kliničnim pregledom in rentgenskim slikanjem prsnega koša, pri čemer je bil pri 41 % kot najboljši odgovor ugotovljen delen odgovor na zdravljenje. Imunsko pogojeni neželeni dogodki so se pojavili pri 30 % bolnikov, pri čemer so bili vsi gradusa  $\leq 2$ . En bolnik je bil sočasno z nivolumabom tudi obsevan.

**Zaključek:** Glede na zbrane podatke se je tudi v slovenski populaciji bolnikov s P/Z PKGV zdravljenje z nivolumabom izkazalo za varno. Zaradi kratkega časa sledenja ugotovljene učinkovitosti ni mogoče primerjati z rezultati tujih raziskav. S pričakovano odo- britvijo pembrolizumaba bodo zaviralci imunskih kontrolnih točk tudi v Sloveniji dobili mesto v prvem redu zdravljenja P/Z PKGV.

**Ključne besede:** rak glave in vratu, imunoterapija, nivolumab

### ABSTRACT

**Background:** Immunotherapy with the immune checkpoint inhibitor nivolumab – an inhibitory antibody against programmed death receptor-1 (anti-PD-1) – represents an important new treatment option for patients with an incurable recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) that is unresponsive to platinum-based chemotherapy. It significantly prolongs survival compared to standard chemotherapy.

**Methods:** A retrospective analysis of treatment with nivolumab in patients with R/M HNSCC in Slovenia who received their first dose of nivolumab by March 2020 was performed. Data collection was completed in September 2020. Descriptive statistics and log rank tests were used.

**Results:** Twenty-seven patients entered the study. The median time of follow-up from the first nivolumab application onward was 7.4 months, and the relative six-month overall survival rate was 59% (95% confidence interval 41–78%). In 85% of patients, the response to treatment was evaluated using clinical examination and chest x-ray only. In 41% of patients the partial response to treatment was declared as the best response achieved. Thirty per cent of patients experienced immune-related adverse events, of which all were grade  $\leq 2$ . In one patient radiotherapy was delivered concurrently with nivolumab.

**Conclusion:** According to the presented results, treatment with nivolumab has also been shown to be safe in Slovenian patients with R/M HNSCC. Due to the short follow-up time, the observed efficacy cannot be compared with the results of foreign studies. With the expected approval of pembrolizumab, immune checkpoint inhibitors will also be given a place in the first line treatment of R/M HNSCC in Slovenia.

**Keywords:** head and neck cancer, immunotherapy, nivolumab

## UVOD

V Sloveniji je za rakom v predelu glave in vratu leta 2017 zbolelo 463 bolnikov, s čimer je po incidenci na sedmem mestu med vsemi raki v Sloveniji pri obeh spolih in na petem mestu pri moških (1). Incidenca raka glave in vratu je v zadnjem desetletju upadla za 0,7 % (1). Ploščatocelični karcinom glave in vratu (PKG) se že ob diagnozi v lokoregionalno razširjenem stadiju pojavlja v kar 65 % in se kljub multimodalnemu zdravljenju v prvih dveh letih ponovi v 50 % (1–3). Oddaljeni zasevki so pri bolnikih s PKG v Sloveniji ob diagnozi prisotni v 3,2 %, pozneje pa se pojavijo pri okoli 10 % (1, 3). Ponovitev bolezni, pri kateri operacija ni mogoča ali bolnika ne moremo (več) učinkovito obsevani, je neozdravljiva (4). Ob lokoregionalno neozdravljivi ponovitvi bolezni ali pojavu oddaljenih zasevkov (P/Z PKG) je bilo v času pred odobritvijo imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk najučinkovitejše paliativno sistemsko zdravljenje, ki je vključevalo kombinacijo platine, 5-fluorouracila in cetuksimaba. Srednji čas preživetja bolnikov, zdravljenih s to kombinacijo, je bil 10 mesecev (5). V poznejših linijah zdravljenja je učinkovitost sistemske terapije manjša, s srednjim preživetjem pet do šest mesecev ali celo manj (6). Na podlagi rezultatov randomizirane študije Checkmate 141, objavljenih leta 2016, ki je dokazala pomembno daljše preživetje bolnikov z P/Z PKG, odpornim na platino (recidiv/progres ugotovljen v 6 mesecih po koncu zdravljenja s preparati platine), ki so prejeli nivolumab (mediano preživetje 7,5 meseca), kot bolnikov na standardnem zdravljenju (mediano preživetje 5,1 mesec), je bil nivolumab v Evropi odobren marca 2017 (7). V Sloveniji je bilo dogovorjeno financiranje za to indikacijo šele novembra 2019, pred uvedbo zdravljenja pa je bilo treba pridobiti še individualno odobritev za vsakega bolnika pri Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije. V tem prispevku predstavljamo dosedanje izkušnje pri zdravljenju slovenskih bolnikov s P/Z PKG z nivolumabom. Analizirali bomo preživetje bolnikov, odgovor na zdravljenje in imunsko pogojene neželene dogodke zdravljenja (ipND).

## METODE

V študijo smo vključili vse bolnike s P/Z PKG, ki so se začeli zdraviti z nivolumabom med januarjem 2018 in marcem 2020. Podatke o zdravljenju smo pridobili retrospektivno iz medicinske dokumentacije (zbrani podatki se nanašajo do 25. 9. 2020). Raziskavo je odobrila Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana (ERIDEK-0096/2020). Uporabili smo opisne statistične metode in oceno celokupnega preživetja po Kaplan-Meierjevi metodi. Razlike v relativnem preživetju med dvema skupinama bolnikov smo analizirali s testom log-rank. Da bi primerjali naše izsledke s tujimi, smo spremenljivko NLR (angl. Neutrophil to Lymphocyte Ratio), ki opisuje razmerje med koncentracijo nevtrofilcev in limfocitov v periferni krvi pred začetkom zdravljenja z nivolumabom, dihotomizirali z uporabo mejne vrednosti 5 (8).

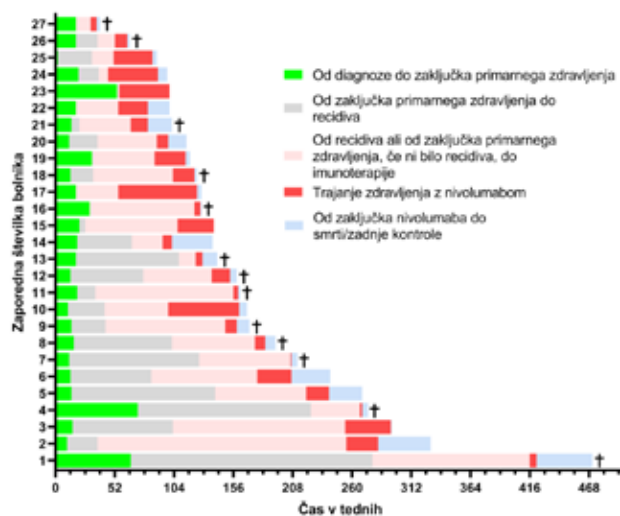
## REZULTATI

Med januarjem 2018 in marcem 2020 je bilo v Sloveniji zdravljenje z nivolumabom uvedeno pri 27 bolnikih (26 moških, 1 ženska) srednje starosti 59 let; 89 % bolnikov je bilo nekdanjih ali aktivnih kadilcev. Med bolniki, ki so prejeli nivolumab, jih je imelo 37 % oddaljene zasevke, 48 % lokalno in/ali regionalno ponovitev bolezni in 15 % bolnikov oboje; izmed 14 bolnikov s sistemsko boleznijo jih je imelo kar 93 % pljučne zasevke. Pred prvo aplikacijo nivolumaba je bilo v okviru predhodnj(ega) zdravljenj(a) 89 % bolnikov že obsevanih, pri čemer je bil srednji čas od konca obsevanja do začetka zdravljenja z nivolumabom 15 mesecev (razpon 0,8–81 mesec). Enak odstotek bolnikov (89 %) je bil pred začetkom zdravljenja z nivolumabom že zdravljen s sistemsko

kemoterapijo: 93 % teh bolnikov je prejelo preparate platine in 44 % cetuksimab; 30 % bolnikov je prejelo tri ali več linij sistemske terapije. Glavne značilnosti teh bolnikov in njihove bolezni so predstavljene v tabeli 1.

Časovnica poteka zdravljenja posameznih bolnikov od diagnoze do smrti ali do zadnje kontrole je predstavljena na sliki 1. Srednji čas sledenja bolnikov od postavitve diagnoze PKG je bil 32 mesecev (razpon 9,2–108 mesecev) in od uvedbe nivolumaba 7,4 meseca (razpon 1,6–17 mesecev). Ocenjeno šestmesečno celokupno preživetje bolnikov, merjeno od prve aplikacije nivolumaba dalje, je bilo 59-odstotno (95-odstotni interval zaupanja pri 41–78 %) (slika 2). Univariatna analiza celokupnega preživetja ni pokazala razlik med bolniki, ki so imeli ob začetku zdravljenja z nivolumabom NLR manj kot 5 oziroma z NLR 5 ali več ( $p = 0,351$ ). Prav tako med bolniki ni bilo statistično značilnih razlik v preživetju glede na razširjenost bolezni ob začetku zdravljenja z nivolumabom (lokoregionalno razširjena v primerjavi z metastatsko boleznijo,  $p = 0,660$ ) glede na pojav kakršnihkoli imunsko pogojenih neželenih dogodkov (ipND,  $p = 0,155$ ) ali glede na uporabo antibiotikov med zdravljenjem z nivolumabom ( $p = 0,132$ ).

Slika 1: Časovnica poteka zdravljenja posameznih bolnikov s ponovitvijo ali oddaljenimi zasevki ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu, ki so prejeli nivolumab, od diagnoze do smrti ali zadnje kontrole.



Opomba: + – smrt.

Slika 2: Celokupno preživetje bolnikov s ponovitvijo ali oddaljenimi zasevki ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu od prve aplikacije nivolumaba dalje.

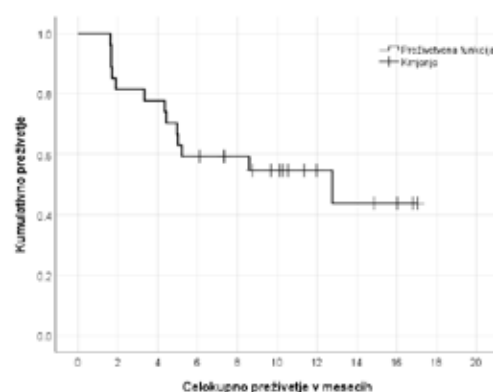


Tabela 1: Značilnosti bolnikov ob začetku zdravljenja z nivolumabom v Sloveniji v obdobju 2018–2020.

Značilnost	n	%
STAROST V LETIH razpon srednja vrednost	28-73 59	
SPOL ženski moški	1 26	3,7 % 96,3 %
KAJENJE nikoli kadilec nekdanji kadilec* neznano	2 13 11 1	7,4 % 48,1 % 40,7 % 3,7 %
STANJE ZMOGLJIVOSTI** 0 1 2	3 21 3	11,1 % 77,8 % 11,1 %
INDEKS TELESNE MASE razpon srednja vrednost	16,5–34 21,8	
RAZMERJE NEVTROFILCI/LIMFOCITI razpon srednja vrednost	1,5–15 5,9	
PRIMARNO MESTO KARCINOMA orofarinks, p16- orofarinks, p16+ hipofarinks grlo ustna votlina nosna votlina in/ali obnosne votline rak neznanega izvora	6 3 8 2 4 3 1	22,2 % 11,1 % 29,6 % 7,4 % 14,8 % 11,1 % 3,7 %
PRVO ZDRAVLJENJE samo kirurgija kirurgija in PORT kirurgija in PORT-KT samo RT RT-KT KT, ki ji sledi RT-KT samo KT	1 5 3 1 9 6 2	3,7 % 18,5 % 11,1 % 3,7 % 33,3 % 22,2 % 7,4 %
MESTO PONOVIČNE BOLEZNI samo lokalno samo regionalno lokalno in regionalno samo oddaljeni zasevki lokoregionalno in oddaljeni zasevki	5 3 5 10 4	18,5 % 11,1 % 18,5 % 37,0 % 14,8 %
MESTO ODDALJENIH ZASEVKOV (N = 14) pljuča in/ali plevra jetra neregionalne bezgavke mehka tkiva kosti	13 1 4 5 4	92,9 % 7,1 % 28,6 % 35,7 % 28,6 %
ZDRAVLJENJE RECIDIVNE/ RAZSEJANE BOLEZNI LR kirurško zdravljenje (n = 17) da ne KAKRŠNAKOLI RT da ne ŠTEVILO LINIJ KEMOTERAPIJE PRED NIVOLUMABOM 0 1 2 ≥ 3 UPORABA PREPARATOV PLATINE da ne UPORABA CETUKSIMABA da ne	7 10 8 19 3 14 2 8 25 2 12 15	41,2 % 58,8 % 29,6 % 70,4 % 11,1 % 51,9 % 7,4 % 29,6 % 92,6 % 7,4 % 44,4 % 55,6 %

Opombe: n – število bolnikov, \* – nehal kaditi vsaj 6 mesecev pred diagnozo tega raka, \*\* – stanje zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije, PORT – kooperativna radioterapija, PORT-KT – kooperativna radiokemoterapija, RT – radioterapija, RT-KT – radiokemoterapija, KT – kemoterapija, LR – lokoregionalno.



Odgovor na zdravljenje z nivolumabom je bil pri 85 % bolnikov ocenjen na podlagi kliničnega pregleda in rentgenskega slikanja prsnega koša. Pri 41 % bolnikov je bil kot najboljši odgovor na zdravljenje zabeležen delen odgovor, pri 37 % pa je bilo ugotovljeno napredovanje bolezni.

Pri osmih od 27 bolnikov (30 %) je bilo med zdravljenjem z nivolumabom opisanih 14 ločenih ipND: dermatoloških ipND sedem od 14 (1 primer buloznega pemfigoida gradusa 2, preostali gradusa 1), ščitničnih ipND dva od 14 (gradus 1 in 2) ter 5 drugih ipND, ki so bili vsi gradusa 1 (mialgija, artralgijska, utrujenost, povišanje jetrnih encimov, hiperpiretična reakcija). En sam bolnik je bil med terapijo z nivolumabom sočasno tudi obsevan v predelu izoliranega recidivnega tumorja ob traheostomski odprtini: prejel je celokupno dozo 60 Gy (20 x 3 Gy v dveh delih po 10 frakcij). Ta bolnik je dva meseca pozneje navajal subjektivno izboljšanje. Sočasno z nivolumabom je 48 % bolnikov zaradi različnih indikacij prejelo tudi antibiotično terapijo, 11 % pa kortikosteroide.

Po ugotovljenem progresu ob zdravljenju z nivolumabom je 19 % bolnikov prejelo še nadaljnje sistemsko zdravljenje v obliki monokemoterapije, 1 bolnik pa je bil obsevan v predelu medenice s paliativnim hemostiptičnim namenom. Preostale podrobnosti zdravljenja z nivolumabom so predstavljene v tabeli 2.

Tabela 2: Podrobnosti zdravljenja z nivolumabom v Sloveniji v obdobju 2018–2020.

Značilnost	n	%
ŠTEVILO CIKLOV* razpon srednja vrednost	2–18 6	
TRAJANJE ZDRAVLJENJA (MESECI) razpon srednja vrednost	0,5–17 4	
ipND gradus 1 gradus 2 gradus ≥ 3	12 1 0	44,4 % 3,7 % 0,0 %
OCENA ODGOVORA klinično RTG pc CT MR UZ	15 8 1 2 1	55,6 % 29,6 % 3,7 % 7,4 % 3,7 %
NAJBOLJŠI ODGOVOR popoln odgovor delen odgovor stabilna bolezen napredovanje bolezni	0 11 6 10	0,0 % 40,7 % 22,2 % 37,0 %
ŠTEVILO LINIJ SISTEMSKA TERAPIJE PO NIVOLUMABU 0 1 ≥ 2	22 3 2	81,5 % 11,1 % 7,4 %
PALIATIVNA RT med terapijo z nivolumabom po terapiji z nivolumabom	1 1	3,7 % 3,7 %
Antibiotična terapija sočasno z nivolumabom da ne	13 14	48,1 % 51,9 %

Opombe: n – število bolnikov, \* – aplikacija na dva ali štiri tedne, ipND – imunsko pogojeni neželeni dogodki, RTG pc – rentgensko slikanje prsnega koša, CT – računalniška tomografija, MR – magnetna resonanca, UZ – ultrazvok, RT – radioterapija.

## RAZPRAVA

Glede na predstavljene rezultate in zbrane izkušnje je kljub kratkemu obdobju uporabe nivolumaba v Sloveniji pri majhnem številu bolnikov s P/Z PKGV mogoče skleniti, da je trenutno opazovano preživetje za zdaj primerljivo z opisanim v raziskavi Checkmate 141 in da je delež resnih ipND ob tem zdravljenju majhen. V raziskavi Checkmate 141 je bilo (ocenjeno) relativno preživetje pri šestih mesecih 58-odstotno (Slovenija: 59 %), ipND so opisali pri 59 % bolnikov, ki so prejeli nivolumab, od tega je bilo 13 % ipND gradusa ≥ 3 (Slovenija: ipND – 52 %, gradusa ≥ 3 – 0 %) (7).

Majhno število vključenih bolnikov in kratek čas sledenja ne dopuščata zaključkov o morebitnih prediktivnih in prognostičnih dejavnikih. Nadaljnje spremljanje teh dejavnikov v slovenski populaciji bolnikov bo prispevalo k razjasnitvi njihove vloge, saj so za zdaj podatki o teh maloštevilni oziroma so neenotni. Tako na primer ni jasno, ali so razlike v učinkovitosti zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk pri bolnikih s P/Z PKGV, ki imajo le lokoregionalen recidiv, v primerjavi z bolniki z oddaljenimi zasevki. Študija KEYNOTE-048 je pokazala, da imajo bolniki z lokoregionalnim recidivom PKGV v primerjavi z bolniki z oddaljenimi zasevki v prvem redu zdravljenja večjo dobrobit od terapije s kombinacijo citostatikov in cetuksimaba kot od monoterapije s pembrolizumabom (9). O prognostični in prediktivni vrednosti NLR so številni raziskovalci poročali tako pri P/Z PKGV kot tudi pri drugih rakah in drugih zaviralcih imunskih kontrolnih točk (8, 10, 11). Najpogosteje uporabljena mejna vrednost NLR (< 5 proti NLR ≥ 5) se je uveljavila izkustveno pri raziskovanju vpliva vnetnega dogajanja na izid zdravljenja pri bolnikih z rakom (12). Nesporno tudi drži, da mikrobiom vpliva na učinkovitost zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk in da uporaba antibiotikov med zdravljenjem z imunoterapijo lahko zmanjša njeno učinkovitost. Žal so podatki o vplivu antibiotikov na učinkovitost imunoterapije pri bolnikih s P/Z PKGV skopi (13–16). Tako kot pri drugih rakah in drugih zaviralcih imunskih kontrolnih točk je bila tudi pri bolnikih s P/Z PKGV, zdravljenih z nivolumabom, ugotovljena pozitivna prediktivna in prognostična napovedna vrednost pojavnosti ipND (17, 18). Pri tovrstnih analizah se je treba zavedati možnosti skrite napake in posledično pristranskosti: pri bolnikih, pri katerih je med zdravljenjem z imunoterapijo ugotovljen hiter progres bolezni, je večja verjetnost zgodnje prekinitve zdravljenja z imunoterapijo, torej še pred morebitnim razvojem ipND (19).

Poleg ipND ima lahko zdravljenje s protitelesi anti-PD-1 za neželeno posledico tudi hiperprogres. Ta je opredeljen kot vsaj dvakrat večja hitrost rasti tumorjev med zdravljenjem s protitelesi anti-PD-1 v primerjavi s hitrostjo rasti pred začetkom tega zdravljenja (hitrost rasti je opredeljena kot sprememba vsote največjih premerov tarčnih lezij po kriterijih RECIST v enoti časa) (20). Hiperprogres tuji avtorji opisujejo pri 0–29 % bolnikov s P/Z PKGV, ki so bili zdravljeni z anti-PD-1, pri čemer je bil pogostejši pri mlajših bolnikih, pri tistih z regionalno ponovitvijo bolezni in bolnikih z višjim NLR (20–22). Pri tem je pomembno, da pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti ob hiperprogressu terapijo z anti-PD-1 prekinemo in uvedemo kemoterapijo. Pojavnosti hiperprogresu v naši kohorti bolnikov ne moremo oceniti zaradi nesistematične uporabe slikovnih diagnostičnih preiskav (CT, MR).

V naši kohorti je bil le en bolnik med zdravljenjem z nivolumabom tudi obsevan. Sinergistični učinki obsevanja in zaviralcev imunskih kontrolnih točk so bili dokazani v predkliničnih preizkusih in opisani tudi v klinični praksi (23,24). V edini do zdaj objavljeni randomizirani raziskavi pri bolnikih s P/Z PKGV dodatek obsevanja nivolumabu (šlo je za stereotaktično obsevanje, SBRT) ni povečal odgovora v neobsevanih lezijah (25). Trend večje učinkovitosti kombiniranega zdravljenja je bil

ugotovljen v podskupini bolnikov, ki so imeli s človeškim virusom papiloma (HPV) nepovezan karcinom (25). Poleg vpliva sočasnega obsevanja na učinkovitost imunoterapije je bil opisan tudi vpliv predhodnega obsevanja. Tako je študija PACIFIC pokazala, da so rezultati zdravljenja bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom stadija 3, ki so po končani sočasni kemoradioterapiji prejeli še durvalumab, boljši, če je interval od konca obsevanja do začetka zdravljenja z durvalumabom krajši od 14 dni (26). Pri tem je pomembno opozoriti, da raziskava ni bila zasnovana, da bi dokazala prav to povezavo. V predstavljeni slovenski kohorti bolnikov je bil čas od zadnje frakcije obsevanja do začetka zdravljenja z nivolumabom razumljivo precej daljši (srednji čas 15 mesecev), saj pri bolnikih s PCKGV imunoterapija (še) ni indicirana kot adjuvantno zdravljenje.

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki so usmerjeni proti proteinu programirane celične smrti 1 (PD-1), se je pri P/Z PKGV izkazala za učinkovito ne le pri bolnikih, ki imajo bolezen, rezistentno na preparate platine, ampak tudi v prvi liniji zdravljenja (9). V randomizirani študiji KEYNOTE-048 so bolniki s P/Z PKGV prejeli bodisi monoterapijo s pembrolizumabom, pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo (preparat platine in 5-fluorouracil) ali cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo (preparat platine in 5-fluorouracil). Pembrolizumab s kemoterapijo je v primerjavi s cetuksimabom in kemoterapijo statistično pomembno podaljšal celokupno preživetje v celotni populaciji (srednje celokupno preživetje 13,0 proti 10,7 meseca,  $p = 0,0034$ ). Monoterapija s pembrolizumabom v celotni populaciji ni bila učinkovitejša od kombinacije cetuksimaba in kemoterapije, vendar je bila učinkovitejša v podskupinah bolnikov z vrednostjo CPS (combined positive score) liganda za PD-1  $\geq 1$  (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ; 12,3 proti 10,3 meseca,  $p = 0,0086$ ; PD-L1 CPS  $\geq 20$ ; 14,8 proti 10,7 meseca;  $p = 0,0007$ ) (9). Nove smernice ESMO zato priporočajo zdravljenje s pembrolizumabom pri bolnikih s CPS  $\geq 1$ . Če želimo doseči hiter odgovor na zdravljenje, je smiselna kombinacija pembrolizumaba s kemoterapijo (27). V Sloveniji pembrolizumab za to indikacijo še ni odobren.

Trenutno poteka več študij, ki raziskujejo morebitno dobrobit dodatka terapije anti-PD-1/PD-L1 v prvem zdravljenju bolnikov z nemetastatskim, potencialno ozdravljivim PKGV (28). Ena večjih randomiziranih raziskav faze 3, ki je preučevala dobrobit zaviralca PD-L1 avelumaba, dodanega sočasno in adjuvantno h kemoradioterapiji lokoregionalno napredovalega nemetastatskega PKGV, je bila zaradi neučinkovitosti predčasno prekinjena (29,30). Nasprotno pa zgodnji rezultati manjših raziskav nakazujejo dober odgovor s HPV povezanega PKGV po neoadjuvantnem zdravljenju s kombinacijo SBRT (3 x 8 Gy ali 5 x 8 Gy) in nivolumaba (31, 32). Za zanesljivo oceno vloge zaviralcev imunskih kontrolnih točk v prvi liniji zdravljenja nemetastatskega PKGV bo treba počakati na rezultate večjih raziskav, ki še potekajo.

Omejitve naše študije smo omenili: poleg pomanjkljivosti, ki so skupne vsem retrospektivnim študijam, ponovno poudarjamo majhno število preiskovancev in kratek čas sledenja. Zato tudi ni bilo mogoče izvesti multivariantnih analiz morebitnega vpliva različnih dejavnikov na učinkovitost nivolumaba in preživetje teh bolnikov. Kljub temu lahko zaključimo, da se tudi v skupini slovenskih bolnikov s P/Z PKGV monoterapija z nivolumabom kaže kot varno zdravljenje, katerega učinkovitosti ta trenutek še ne moremo zanesljivo oceniti, zlasti ne v primeravi z rezultati iz tujine. Pričakovana odobritev pembrolizumaba za zdravljenje P/Z PKGV v Sloveniji bo pri teh bolnikih omogočila uporabo terapije anti-PD-1 že v prvem redu zdravljenja, kjer je dokazano učinkovita.

## LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2020.
2. Argiris A, Karamouzis M V., Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008;371(9625):1695–709.
3. Duprez F, Berwouts D, De Neve W, Bonte K, Boterberg T, Deron P, et al. Distant metastases in head and neck cancer. *Head Neck* 2017;39(9):1733–43.
4. Strojjan P, Corry J, Eisbruch A, Vermorken JB, Mendenhall WM, Lee AWM, et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: When and how to reirradiate. Eisele DW, editor. *Head Neck* 2015;37(1):134–50.
5. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–27.
6. Siano M, Infante G, Resteghini C, Cau MC, Alfieri S, Bergamini C, et al. Outcome of recurrent and metastatic head and neck squamous cell cancer patients after first line platinum and cetuximab therapy. *Oral Oncol* 2017;69:33–7.
7. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–67.
8. Ueda T, Chikui N, Takumida M, Furuie H, Kono T, Taruya T, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with clinical outcome in recurrent or metastatic head and neck cancer patients treated with nivolumab. *Acta Otolaryngol* 2020;140(2):181–7.
9. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28.
10. Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017;106:1–7.
11. Ferrucci PF, Gandini S, Battaglia A, Alfieri S, Di Giacomo AM, Giannarelli D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients. *Br J Cancer* 2015;112(12):1904–10.
12. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(1):218–30.
13. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets T V., et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* (80-) 2018;359(6371):97–103.
14. Huang XZ, Gao P, Song YX, Xu Y, Sun JX, Chen XW, et al. Antibiotic use and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a pooled analysis of 2740 cancer patients. *Oncoimmunology* 2019;8(12).

15. Plana M, Cefarelli G, Guillén P, Esteve A, Oliva M, Gonzalez A, et al. 949P Impact of antibiotic use and derived neutrophil to lymphocyte ratio (dNLR) in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell cancer (R/M HNSCC) treated with immunotherapy. *Ann Oncol* 2020;31:S675.
16. Vellanki PJ, Marur S, Bandaru P, Mishra-Kalyani PS, By K, Girvin A, et al. Evaluation of the correlation between antibiotic use and survival in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). *J Clin Oncol* 2020;38(15\_suppl):6509–6509.
17. Matsuo M, Yasumatsu R, Masuda M, Toh S, Wakasaki T, Hashimoto K, et al. Relationship between immune-related adverse events and the long-term outcomes in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab. *Oral Oncol* 2020;101:104525.
18. Economopoulou P, Kotsantis I, Papaxoinis G, Gavrielatou N, Anastasiou M, Pantazopoulos A, et al. Association of autoimmunity with survival in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab. *Oral Oncol* 2020;111:105013.
19. Dall'Olio FG, Rizzo A, Mollica V, Massucci M, Maggio I, Massari F. Immortal time bias in the association between toxicity and response for immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Immunotherapy* 2020;imt-2020-0179.
20. Saâda-Bouزيد E, Defaucheux C, Karabajakian A, Coloma VP, Servois V, Paoletti X, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(7):1605–11.
21. Ortega Franco A, Plana M, Braña I, Taberna Sanz M, Oliva Bernal M, Vázquez S, et al. Does hyper-progression exist among head and neck cancer patients treated with immunotherapy? *Ann Oncol* 2017;28:v379.
22. Alfieri S, Ferrara R, Calareso G, Cavalieri S, Platini F, Mancinelli M, et al. Hyperprogressive disease (HPD) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICI). *J Clin Oncol* 2019;37(15\_suppl):6029–6029.
23. Plavc G, Jesenko T, Oražem M, Strojani P. Challenges in Combining Immunotherapy with Radiotherapy in Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3197.
24. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, Pitroda SP, Melotek JM, Zha Y, et al. Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1611–8.
25. McBride S, Sherman E, Tsai CJ, Baxi S, Aghalar J, Eng J, et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab With Stereotactic Body Radiotherapy Versus Nivolumab Alone in Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(1):30–7.
26. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342–50.
27. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462–75.
28. Plavc G, Strojani P. Combining radiotherapy and immunotherapy in definitive treatment of head and neck squamous cell carcinoma: review of current clinical trials. *Radiol Oncol* 2020;54(4):377–93.
29. Yu Y, Lee NY. JAVELIN Head and Neck 100: a Phase III trial of avelumab and chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Futur Oncol* 2019;15(7):687–94.
30. EMD Serono and Pfizer Provide Update on Phase III JAVELIN Head and Neck 100 Study [Internet]. 2020.
31. Leidner R, Bell RB, Young K, Curti B, Couey M, Patel A, et al. Abstract CT182: Neoadjuvant immuno-radiotherapy (NIRT) in head and neck cancer: Phase I/Ib study of combined PD-1/SBRT prior to surgical resection. In: *Clinical Trials American Association for Cancer Research*; 2019. p. CT182–CT182.
32. Bell RB, Leidner R, Young KH, Curti B, Couey M, Patel A, et al. Cohort Expansion Study of Neoadjuvant Immunoradiotherapy in Locoregionally Advanced HPV+ and HPV- Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol* 2020;106(5):1225–6.

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

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

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

# Izkušnje z zdravilom olaparib pri zdravljenju recidivnega epiteljskega raka jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2

Experience with olaparib in the treatment of recurrent ovarian epithelial cancer with mutations in the BRCA 1 and BRCA 2 genes

Škof Erik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Erik Škof, dr. med.

E-mail: eskof@onko-i.si

Poslano / Received: 25.3.2021

Sprejeto / Accepted: 21.4.2021

doi:10.25670/oi2021-002on

## IZVLEČEK

**Izhodišče:** Zdravilo olaparib uporabljamo za vzdrževalno peroralno zdravljenje recidivnega epiteljskega raka jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2 pri bolnicah, ki se odzovejo na kemoterapijo s preparati platine.

**Namen:** Prikazati varnost in učinkovitost zdravljenja s poli-ADP riboza polimeraznim (PARP) inhibitorjem olaparibom v redni klinični praksi v sklopu vzdrževalnega zdravljenja recidivnega epiteljskega raka jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2.

**Metode:** V retrospektivno analizo smo vključili bolnice z recidivnim epiteljskim rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2, ki so se začele zdraviti z olaparibom na Onkološkem inštitutu Ljubljana v obdobju od 1. novembra 2015 do 31. decembra 2020. Cilja raziskave sta bila oceniti varnost in učinkovitost zdravljenja olaparib (preživetje brez ponovitve bolezni, celokupno preživetje). Raziskavo je odobrila etična komisija na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

**Rezultati:** V opazovanem obdobju je bilo z olaparibom zdravljenih 88 bolnic z recidivnim epiteljskim rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2. Mediana starost bolnic je bila 60 let. Večina (61 %) je imela prvi recidiv bolezni, prav tako večina (74 %) je imela tudi zarodno mutacijo v genu BRCA 1. Večina bolnic (85 %) je nadalje imela vsaj en neželeni učinek zdravljenja z olaparibom. Najpogostejši (vse stopnje) so bili: slabost (59 %), utrujenost (59 %), anemija (25 %), dispepsija (14 %), tekoče blato (11 %), spremembe okusa (10 %), nevtropenija (6 %) in aritmija (1 %). Resne neželene učinke (stopnje 3/4) je imelo 10 % bolnic: pojavljali sta se anemija (9 %) in slabost (1 %). Mediani čas sledenja je bil 40 mesecev. Mediano preživetje brez ponovitve

bolezni je bil 14,3 meseca, mediano celokupno preživetje pa 20,4 meseca. Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo odvisno od vrste mutacije v genih BRCA: pri somatski mutaciji v genih BRCA 1/2 je bilo 80 % bolnic brez progressa bolezni, pri zarodni mutaciji BRCA 2 je bilo teh 55 % bolnic, pri zarodni mutaciji BRCA 1 pa 32 % ( $p = 0,021$ ). Vrsta mutacije v genih BRCA 1/2 ni imela vpliva na celokupno preživetje bolnic.

**Ključne besede:** olaparib, epiteljski rak jajčnikov, mutacija v genih BRCA 1/2, neželeni učinki zdravljenja, učinkovitost, progres bolezni

## ABSTRACT

**Introduction:** Olaparib is used as maintenance oral therapy of patients with BRCA 1/2 mutated relapsed epithelial ovarian cancer.

**Aim of study:** To evaluate the safety and efficacy of olaparib in treatment of patients with BRCA 1/2 mutated relapsed epithelial ovarian cancer.

**Methods:** Retrospective analysis of patients with BRCA 1/2 mutated relapsed epithelial ovarian cancer treated with olaparib at the Institute of Oncology Ljubljana in the period from 1st november 2015 to 31st december 2020. The end points of the study were safety and efficacy (progression-free survival, overall survival). The study was approved by our institutional ethics board.

**Results:** In the observed period, a total of 88 patients with BRCA 1/2 mutated relapsed epithelial ovarian cancer were treated with olaparib. Median age of patients was 60 years. Majority of patients (61%) had 1st relapse of the disease. Majority of patients (74%) had germline BRCA 1 gene mutation. Majority of patients (85%) had

at least one adverse event during olaparib treatment. The most common adverse events (all grades) were: nausea (59%), fatigue (59%), anemia (25%), dyspepsia (14%), diarrhea (11%), dysgeusia (10%), neutropenia (6%) and arrhythmia (1%). Severe adverse events (grade 3/4) had 10% of patients: anemia 9%, nausea 1%. Median follow up was 40 months. Median progression-free survival was 14,3 months, median overall survival was 20,4 months. Progression-free survival was in correlation to the type of BRCA gene mutation: 80% of patients with somatic BRCA1/2 gene mutation were progression-free, 55% of patients with germline BRCA 2 gene mutation were progression-free, while 32% of patients with germline BRCA 1 gene mutation were progression-free ( $p=0,021$ ). The type of BRCA 1/2 gene mutation did not correlate with overall survival.

**Keywords:** *olaparib, epithelial ovarian cancer, BRCA 1/2 gene mutation, adverse events, efficacy, disease progression*

## 1. UVOD

Epitelijski rak jajčnikov je drugi najpogostejši ginekološki rak v Sloveniji. Večinoma se pojavi v pomenopavznem obdobju (srednja starost bolnic je 60 let). Gre za bolezen, ki nima specifičnih simptomov in znakov, zlasti ne v zgodnjih stadijih bolezni. Kljub napredku v medicini je bolezen večinoma odkrita v napredovalih stadijih (stadij III ali IV). To je glavni razlog, da se pogosti ponovi. Petletno preživetje bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov je le okoli 40-odstotno. (1)

Prvo izbrano zdravljenje je kirurški poseg, katerega namen je optimalna citoredukcija, in sistemsko zdravljenje. V sklopu sistemskega zdravljenja uporabljamo kemoterapijo, običajno v kombinaciji platine s taksani (2). Pri napredovali bolezni lahko bolnice v sklopu primarnega sistemskega zdravljenja poleg kemoterapije prejmejo tudi biološko zdravilo bevacizumab. To je zaviralec vaskularnega endoteljskega ravnega faktorja (VEGF), ki podaljša preživetje brez ponovitve bolezni za 3 do 6 mesecev, ne podaljša pa celokupnega preživetja bolnic (3–4).

Ko se bolezen ponovi, je temeljno zdravljenje s kemoterapijo, saj je le redko možna operacija. Za zdaj nimamo na voljo bioloških označevalcev, na podlagi katerih bi izbirali vrsto kemoterapije. Še vedno je glavni dejavnik, ki vpliva na izbor vrste kemoterapije, čas od zaključka predhodnega zdravljenja, to je tako imenovani platinum-free interval (PFI). Če je PFI daljši od 6 mesecev, gre za bolezen, ki je občutljiva na preparate platine, če pa je krajši od tega obdobja, gre za bolezen, ki je rezistentna nanje. Zdravilo bevacizumab lahko priključimo kemoterapiji, vendar le, če ga niso bolnice prejele že predhodno. Dodatek bevacizumaba kemoterapiji pri ponovitvi bolezni podaljša preživetje brez napredovanja bolezni za 3 do 4 mesece, ne podaljša pa celokupnega preživetja (5, 6).

V zadnjih letih je pri sistemskem zdravljenju ponovitve bolezni prišlo do pomembnih novosti, predvsem glede vloge in pomena mutacije v genih BRCA1/2. Epitelijski rak jajčnikov je pri 5–10 % bolnic lahko posledica mutacij v genih BRCA1/2. Pri najpogostejšem histološkem tipu (serozni karcinom visokega gradusa) je verjetnost mutacije v genih BRCA1/2 največja (13–22 %) (7, 8). Mutacija je lahko prisotna v somatskih ali v zarodnih celicah (9). Če gre pri bolnicah z rakom jajčnikov za mutacijo v genih BRCA1/2, so se za učinkovite izkazali zaviralci PARP. Zdravilo olaparib je v Sloveniji trenutno edini zaviralec PARP, ki je na voljo v klinični uporabi za zdravljenje bolnic z recidivnim rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA1 in BRCA2. Z inhibicijo PARP olaparib prepreči popraviljanje napak v tumorski DNA, kar vodi v celično smrt (10, 11).

Raziskavi Study 19 in SOLO-2 sta pokazali, da so imele bolnice s somatsko ali zarodno mutacijo v genih BRCA1/2, pri katerih se je ponovil rak jajčnikov, občutljiv na preparate platine (PFI več kot

6 mesecev), po doseženem odgovoru na kemoterapijo s platino ob vzdrževalnem zdravljenju z olaparibom značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni kot bolnice, ki so prejemale placebo (11,2 meseca proti 4,3 meseca; HR 0,18;  $p < 0,0001$  in 19,1 meseca proti 5,5 meseca; HR 0,30;  $p < 0,0001$ ), medtem ko ni bilo značilnih razlik v celokupnem preživetju (12, 13). Končna analiza raziskave SOLO-2 je sicer pokazala za 12,9 meseca daljše celokupno preživetje bolnic, ki so prejemale olaparib v primerjavi s placebom (51,7 meseca proti 38,8 meseca; HR 0,74), vendar razlika ni bila statistično značilna ( $p = 0,0537$ ) (14). Olaparib je peroralno zdravilo. V raziskavi Study 19 so bolnice prejemale 50-miligramske kapsule v dnevni odmerku 2-krat 400 mg (2-krat 16 kapsul). V raziskavi SOLO-2 so bolnice prejemale olaparib v obliki 150-miligramskih tablet v odmerku 2-krat 300 mg (2-krat 2 tableti). Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z olaparibom so slabost, utrujenost, anemija, tekoče blato, spremembe okusa in bolečine v sklepkih (12, 13).

V Sloveniji uporabljamo olaparib za zdravljenje bolnic z recidivnim epitelijskim rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA1 in BRCA2 od leta 2016. Prvi dve bolnici sta se začeli zdraviti z olaparibom na Onkološkem inštitutu Ljubljana v sklopu sočutne uporabe novembra 2015. Namen raziskave je bil, da prikažemo rezultate naše večletne uporabe olapariba v rutinski klinični uporabi pri bolnicah z omenjeno boleznijo.

## BOLNIKI IN METODE

Opravili smo retrospektivno analizo bolnic z recidivnim epitelijskim rakom jajčnikov, ki so se začele zdraviti z olaparibom na Onkološkem inštitutu Ljubljana med 1. novembrom 2015 in 31. decembrom 2020. Primarna cilja raziskave sta bila varnost (neželeni učinki olapariba) in preživetje brez napredovanja bolezni. Sekundarni cilj raziskave je bil celokupno preživetje bolnic. Neželene učinke zdravljenja smo opredelili glede na mednarodne kriterije CTCAE (Common toxicity criteria for adverse events).

Preživetje brez napredovanja bolezni smo opredelili kot čas od začetka zdravljenja z olaparibom do progressa bolezni ali smrti. Celokupno preživetje smo opredelili kot čas od začetka zdravljenja z olaparibom do smrti. Podatke smo zbrali iz bolnišnične dokumentacije. Raziskavo je odobrila etična komisija na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

## REZULTATI

V opazovanem obdobju je bilo na Onkološkem inštitutu Ljubljana z olaparibom zdravljenih 88 bolnic z recidivnim epitelijskim rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA1 in BRCA2. V tabeli 1 prikazujemo klinične značilnosti bolnic. Mediana starost je bila 60 let, bolnice z zarodno mutacijo BRCA1 so bile mlajše (57 let), tiste z zarodno mutacijo BRCA2 pa starejše (63 let), medtem ko so bile bolnice s somatsko mutacijo BRCA1/2 najstarejše (67 let). Razlika v starosti ni bila statistično značilna. Vse bolnice so imele ocenjeno stanje zmogljivosti 0 (45 %) ali 1 (55 %) po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije (WHO). Največ bolnic je bilo zdravljenih zaradi prve ponovitve bolezni (61 %). Večina bolnic (74 %) je imela zarodno mutacijo BRCA1, 6 % pa somatsko mutacijo BRCA1/2. Pozitivno osebno oziroma družinsko anamnezo glede raka dojk oziroma jajčnikov je imelo 48 % bolnic.

V tabeli 2 prikazujemo neželene učinke zdravljenja z olaparibom. Velika večina (85 %) bolnic je imela vsaj enega. Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja (vse stopnje) so bili slabost (73 %), utrujenost (59 %), anemija (25 %) in dispepsija (14 %). Večinoma so bili neželeni učinki blagi do zmerni (stopnje 1/2). Resni neželeni učinek (stopnja 3/4) je nastopil pri 9 bolnicah (10 %): anemija pri 9 % in huda slabost pri 1 %.

Tabela 1: Klinične značilnosti bolnic.

Vse bolnice	n = 88
Starost (leta)	60 (31-84)
Starost glede na BRCA (leta)	
gBRCA1*	57 (39-79)
gBRCA 2**	63 (31-82)
sBRCA***	67 (54-84)
Stanje zmogljivosti po WHO#	
stanje zmogljivosti 0	40 (45%)
stanje zmogljivosti 1	48 (55%)
Relaps bolezni	
1. relaps	54 (61%)
2. relaps	20 (23%)
3. relaps	7 (8%)
>3. relaps	7 (8%)
Vrsta mutacije BRCA	
gBRCA 1	65 (74%)
gBRCA 2	18 (20%)
s BRCA 1/2	5 (6%)
Pozitivna osebna/družinska anamneza	42 (48%)

\*gBRCA1 – zarodna mutacija BRCA 1,\*\*gBRCA 2 – zarodna mutacija BRCA 2, \*\*sBRCA 1/2 – somatska mutacija BRCA 1/2, # stopnja zmogljivosti po lestvici WHO: 0 – brez znakov bolezni, 1 – minimalni znaki bolezni, 2 – zmerni znaki bolezni, 3 – hudi znaki bolezni, 4 – zelo hudi znaki bolezni, 5 – smrt

Tabela 2: Neželeni učinki zdravljenja z olaparibom.

Neželeni učinki	Vse stopnje*	Stopnja 3/4*,**
Katerikoli neželeni učinek	75 (85%)	9 (10%)
Slabost	64 (73%)	1 (1%)
Utrujenost	52 (59%)	0
Anemija	22 (25%)	8 (9%)
Dispepsija	12 (14%)	0
Tekoče blato	10 (11%)	0
Spremembe okusa	9 (10%)	0
Neutropenija	5 (6%)	0
Aritmija	1 (1%)	0

\* stopnje neželenih učinkov glede na kriterije CTCAE (Common toxicity criteria for adverse events): stopnja 1 – blag, stopnja 2 – zmeren, stopnja 3 – resen, stopnja 4 – hud/življenjsko ogrožujoč, stopnja 5 – smrt

\*\* vsi neželeni učinki so bili poročani

Tabela 3: Potek zdravljenja z olaparibom.

Vse bolnice	n=88
Mediani čas sledenja (meseci)	39,7 (1–62)
Trajanje zdravljenja z olaparibom (meseci)	9,0 (1–62)
Nižanje odmerka	21 (24%)
Zdravljenje zaključeno	56 (64%)
Vzroki za zaključek zdravljenja	
• progres karcinoma jajčnikov	40 (71%)
• progres karcinoma dojke	2 (4%)
• neželeni učinki	9 (16%)
• odkloni zdravljenje	5 (9%)

V tabeli 3 prikazujemo potek zdravljenja z olaparibom. Mediani opazovani čas sledenja je bil 40 mesecev, mediano trajanje zdravljenja z olaparibom pa 9 mesecev. Pri 24 % bolnic je bilo treba odmerik olapariba zmanjšati. Pri 64 % bolnic je bilo zdravljenje v opazovanem obdobju zaključeno. Najpogostejši razlog za to je bil progres raka jajčnikov (71 %), pri 16 % bolnic je bilo zdravljenje zaključeno zaradi neželenih učinkov.

Mediano preživetje brez progressa bolezni je bilo 14,3 meseca (slika 1). V opazovanem obdobju je bilo takšnih 36 bolnic (41 %). Najdaljše preživetje brez napredovanja bolezni so imele bolnice s somatsko mutacijo v genih BRCA 1/2 (slika 2). V opazovanem času je bilo 80 % bolnic (4 od 5) s somatsko mutacijo v genih BRCA 1/2 brez progressa bolezni, pri bolnicah z zarodno mutacijo BRCA 2 je bilo takšnih 55 %, pri zarodni mutaciji v genih BRCA 1 pa je bilo brez progressa bolezni 32 % bolnic. Razlika je bila statistično značilna ( $p = 0,021$ ).

Celokupno preživetje bolnic je bilo 20,4 meseca (slika 3). Ob koncu opazovanega obdobja je bilo 40 bolnic (45 %) še živih. Vrsta mutacije v genih BRCA 1/2 ni imela značilnega vpliva na celokupno preživetje bolnic (slika 4). Večina bolnic (80 %) s somatsko mutacijo v genih BRCA 1/2 je bila živih, medtem ko je bilo pri zarodni mutaciji v genih BRCA 2 živih 61 %, pri zarodni mutaciji BRCA 1 pa 38 % bolnic. Razlika ni bila statistično značilna ( $p = 0,107$ ).

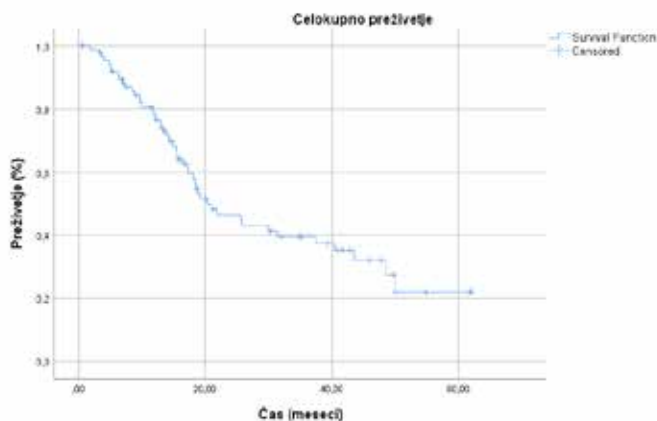
Slika 1: Preživetje brez napredovanja bolezni.



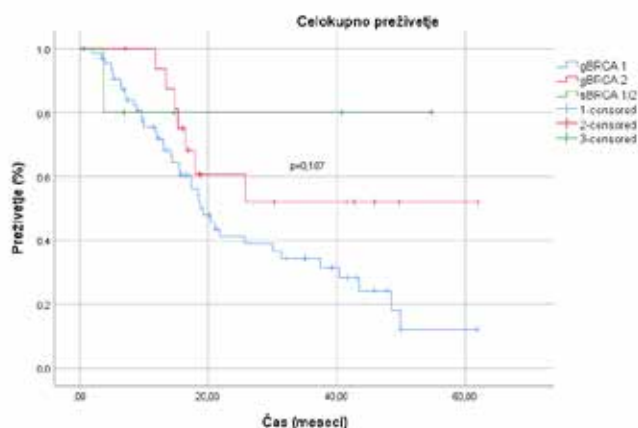
Slika 2: Preživetje brez napredovanja glede na vrsto mutacijo v genih BRCA.



Slika 3: Celokupno preživetje bolnic.



Slika 4: Celokupno preživetje bolnic glede na vrsto mutacije BRCA 1/2.



## RAZPRAVA

V raziskavi prikazujemo retrospektivno analizo bolnic z recidivnim epiteljskim rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2, ki so bile na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravljene z olaparibom v obdobju od 1. novembra 2015 do 31. decembra 2020. Naše klinične izkušnje z olaparibom so dobre, vendar smo želeli z opravljeno analizo prikazati objektivne podatke glede varnosti in učinkovitosti zdravljenja.

V opazovanem obdobju je bilo z olaparibom zdravljenih 88 bolnic, kar je po našem mnenju zadostno število za analizo varnosti in učinkovitosti zdravljenja. Klinične značilnosti bolnic, ki so bile vključene v raziskavo, predstavljajo slovensko populacijo bolnic, ki se zdravi zaradi recidivnega raka jajčnikov: mediana starost bolnic je bila 60 let, večina je prejela olaparib v sklopu zdravljenja prve ponovitve bolezni, prav tako je večina imela zarodno mutacijo v genih BRCA 1.

Zdravilo olaparib je peroralno zdravilo. Najprej so bolnice prejemale olaparib v obliki 50-miligramskih kapsul v odmerku 2-krat 400 mg (2-krat 8 kapsul) dnevno. Zaradi izrazito neugodne formulacije, predvsem zaradi potrebe po zaužitju 16 kapsul na dan, je bila pozneje razvita formulacija olapariba s 150-miligramskimi tabletami. Objavljena je bila farmakološka raziskava, ki je pokazala, da je dnevni odmerek tablet 2-krat 300 mg (2-krat 2 tableti) enakovreden dnevni odmerku kapsul 2-krat 400 mg (2-krat 8 kapsul) (15). Zaradi tega so vse nadaljnje raziskave z olaparibom uporabljale olaparib v obliki 150-miligramskih tablet.

Tudi v Sloveniji smo začeli uporabljati olaparib v takšni obliki takoj, ko so bile na voljo (od avgusta 2019). Večina bolnic se je odločila za menjavo kapsul s tabletami. Izjema so bile bolnice, pri katerih je bil odmerek olapariba znižan zaradi neželenih učinkov (24 % bolnic) – pri teh se priporoča nadaljevanje zdravljenja s kapsulami, kajti pri nižjih dnevni odmerkih ni znano, kakšen je ekvivalenten odmerek formulacije s tabletami in kapsulami. Delež bolnic, pri katerih je bilo treba znižati odmerek olapariba, je bil primerljiv z raziskavama Study 19 in SOLO-2.

Ker je olaparib peroralno zdravilo, je pričakovano največ neželenih učinkov povezanih s prebavili (slabost, sprememba okusa, dispepsija, tekoče blato). Večina bolnic (85 %) je imela ob zdravljenju z olaparibom vsaj en neželeni učinek zdravljenja – tudi to je v skladu z raziskavama Study 19 in SOLO-2, v katerih je imelo več kot 95 % bolnic vsaj en neželeni učinek zdravljenja. Večinoma so bili ti blagi do zmerni. Pri 75 % bolnic je prišlo do blage slabosti, večinoma kot nelagodje v želodcu oziroma slabši tek. Le pri eni bolnici je šlo za hudo slabost z bruhanjem, ki ni izzvenela kljub podporni terapiji z antiemetiki. To je bil edini primer, da je bilo zdravljenje z olaparibom predčasno prekinjeno zaradi hude slabosti. Večina bolnic je navajala utrujenost, zaradi česar so občasno čez dan počivale. Pri nobeni ni bilo zdravljenje zaradi utrujenosti predčasno zaključeno. Pri posameznih bolnicah je bila utrujenost povezana z anemijo, ki je bila prisotna pri četrtni bolnici. Večinoma je bila blaga, kar ni vplivalo na zdravljenje z olaparibom. Le pri 9 % bolnic je prišlo do hude simptomatske anemije, zaradi česar je bilo potrebno zdravljenje s transfuzijami. V tem primeru je bilo zdravljenje z olaparibom začasno prekinjeno, dokler ni anemija izzvenela. Nato so bolnice nadaljevale zdravljenje z olaparibom v znižanem odmerku. Takih bolnic je bilo 24 %. Glavni razlog za zaključek zdravljenja z olaparibom je bil progres raka jajčnikov (70 % bolnic), le pri 16 % bolnic so bili resni neželeni učinki zdravljenja razlog za predčasno zaključek zdravljenja. Glede neželenih učinkov zdravljenja z olaparibom so naši rezultati primerljivi z rezultati raziskav Study 19 in SOLO-2, v katerih je imelo resne neželene učinke zdravljenja 18 % bolnic. Tudi delež bolnic, pri katerih je bil treba znižati odmerek olapariba med zdravljenjem, je bil podoben (42 % oziroma 20 %).

Preživetje brez ponovitve bolezni naših bolnic je bilo 14 mesecev, kar je nekoliko boljše kot v raziskavi Study 19 (11 mesecev) in slabše kot v raziskavi SOLO-2 (19 mesecev). Ker so bile bolnice večino časa zdravljene s kapsulami kot v raziskavi Study 19, je ta primernejša za primerjavo z našimi rezultati.

Celokupno preživetje naših bolnic je bilo le 20 mesecev, kar je slabše kot v raziskavah Study 19 in SOLO-2. Direktna primerjava celokupnega preživetja naših bolnic z raziskavama Study 19 in SOLO-2 ni mogoča, kajti čas sledenja naših bolnic ni bil dovolj dolg (večina se je začela zdraviti z olaparibom leta 2020, mediana čas zdravljenja je bil zato le 9 mesecev). Poudariti je treba, da v redni klinični praksi uporabljamo zdravljenje z olaparibom tudi pri bolnicah, ki ne bi ustrezale kriterijem za vključitev ali izključitev v raziskavi Study 19 in SOLO-2.

Pogoj za zdravljenje z olaparibom pri bolnicah z rakom jajčnikov je določanje prisotnosti mutacije v genih BRCA 1/2. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana imamo dolgoletne izkušnje določanja prisotnosti zarodne mutacije v genih BRCA 1/2 iz krvi. V sklopu določanja zarodne mutacije v genih BRCA 1/2 imajo vse bolnice z rakom jajčnikov v Sloveniji možnost genetskega svetovanja na našem inštitutu. Leta 2019 smo začeli tudi določati somatske mutacije v genih BRCA 1/2 iz tumorja. Običajno se opravi testiranje iz tumorskega tkiva, odvzetega pri operaciji, ki je hranjeno v parafinu. Če tumorsko tkivo ni na voljo, obstaja tudi možnost določanja somatske mutacije iz citopatološkega materiala. Pred kratkim smo objavili rezultate klinične raziskave, ki je potekala v obdobju 2015–2017 na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Pokazala je, da je

citopatološki material (maligni ascites, plevralni izliv, metastatske bezgavke) po ustrezni pripravi v citološkem laboratoriju primeren za določanje prisotnosti somatske mutacije v genih BRCA1/2 (16).

## ZAKLJUČEK

Naši rezultati kažejo na to, da je zdravljenje z olaparibom pri bolnicah z recidivnim epitelijem rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA1 in BRCA2 varno in učinkovito ter v skladu z objavljenimi rezultati prospektivnih raziskav Study 19 in SOLO-2.

## LITERATURA

- Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana
- Du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, Bauknecht T, Richter B, Warm M, Schröder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C, Emons G, Wagner U, Kuhn W, Pfisterer J. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320–9.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473–83.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–96.
- Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 10–16.
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-Coquard I. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1302–8.
- Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807-16.
- Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):353-7.
- The cancer Genome Research network – integrated genomic analysis of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609–15.
- Jackson SP and Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 2009;461:1071–8.
- Shah GM, Robu M, Purohit NK, et al. PARP inhibitors in cancer therapy: magic bullets but moving targets. *Front Oncol* 2013; 1-5.
- Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852–61.
- Pujade-Lauraine E, Jonathan A Ledermann, Frédéric Selle F. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274–84.
- Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15\_suppl (May 20, 2020) 6002–6002.
- Mateo J, Moreno V, Gupta A, et al. An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib. *Targ Oncol* 2016; 11:401–415.
- Gornjec A, Novakovic S, Stegel V, Hocevar M, Pohar Marinsek Z, Gazic B, Krajc M, Skof E. Cytology material is equivalent to tumor tissue in determining mutations of BRCA1/2 genes in patients with tubo-ovarian high grade serous carcinoma. *BMC Cancer* 2019;(19)296: 1-10.

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

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

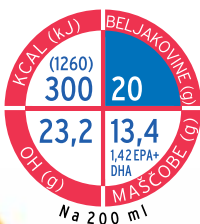
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>





## Supportan DRINK

Prehranska podpora  
med onkološkim  
zdravljenjem



Visokobeljakovinsko (27 % energije) in visokoenergijsko (1,5 kcal/ml) živilo za posebne zdravstvene namene, za prehransko podporo bolnikov z obstoječo ali grozečo podhranjenostjo, predvsem onkoloških bolnikov, bolnikov s kroničnimi katabolnimi boleznimi in/ali kaheksijo.

Z visoko vsebnostjo eikozapentaenojske kisline (EPA) iz ribjega olja, ki zavira izgubo telesne in mišične mase<sup>1,2,3</sup> ter podpira imunsko funkcijo telesa.<sup>1,4</sup>

**Na voljo v štirih izvrstnih okusih v 200 ml plastenki EasyBottle.**

#### ZA STROKOVNO JAVNOST

- 1) Sanchez-Lara K. in sod. 2014. Clinical Nutrition, 33; 1017-1023
- 2) Van der Meij B.S. in sod. 2010. The Journal of Nutrition, 140: 1774-1780
- 3) Murphy R.A. in sod. 2012. Cancer, 117: 1775-1782
- 4) Silva J. de A. in sod. 2012. Nutrition and Cancer, 64: 267-273

Rp.

Od 15.2. naprej  
z 22 % nižjim  
doplačilom na  
recept.



**FRESENIUS  
KABI**

caring for life

# Vpliv epidemije covid-19 na izvajanje akutne paliativne oskrbe v onkologiji

## The impact of covid-19 epidemic to the implementation of acute palliative care in oncology

Bernot Marjana<sup>1</sup>, Ebert Moltara Maja<sup>1</sup>, Zakotnik Branko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana  
Korespondenca: Marjana Bernot, dipl. m. s., univ. dipl. org.  
E-mail: mbernot@onko-i.si  
Poslano / Received: 22.4.2021  
Sprejeto / Accepted: 30.4.2021  
doi:10.25670/oi2021-011on

### IZVLEČEK

**Izhodišče:** Spomladi 2020 je izbruhnila pandemija covid-19 in močno vplivala na globalno družbo, posebno na zdravstveni sistem. Epidemiološke razmere in posledični ukrepi so vplivali na obravnavo bolnikov, ki so vključeni v specializirano paliativno obravnavo.

**Metode:** V raziskavi so bili zbrani podatki o številu in vrsti obravnav bolnikov z rakom, vključenih v akutno paliativno oskrbo na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI), in podana opažanja v povezavi s covidom-19 v primerjavi s podatki pred izbruhom epidemije.

**Rezultati:** Leta 2020 smo beležili 25 % več napotitev kot leta 2019. Povprečna ležalna doba se je zmanjšala s 6,2 na 5,1 dneva. Povprečno število družinskih sestankov v obdobju pred covidom-19 je bilo 148, lani 214. Koledarsko leto covid-19 in število odpustov oziroma smrti sta statistično značilno povezana med seboj. Leta 2020 je na Oddelku za akutno paliativno oskrbo (OAPO) umrlo več oseb, kot bi bilo pričakovano ( $p < 0,05$ , z vrednostjo = 2,76), statistično značilno manj oseb, je bilo premeščenih v hospic ( $p < 0,05$ , z vrednostjo = -2,01) in drugam ( $p < 0,05$ , z vrednostjo = -2,56). V letu 2020 je bilo izvedenih 22 % več ambulantnih pregledov od povprečja preteklih let. Pandemija je vplivala na izvajanje obravnav specializirane paliativne oskrbe.

**Zaključek:** Oskrba za bolnike z rakom in paliativno oskrbo je bila v času covid-19 omejena. Pred nas je postavila pomembne izzive v zagotavljanju paliativne oskrbe. Krizni model organizacije paliativne oskrbe je bil bolj ali manj usmerjen v oskrbo umirajočih. O zagotavljanju celostne integrirane paliativne oskrbe pri obravnavi bolnikov z rakom v tem obdobju ne moremo govoriti. A vendar je paliativna oskrba postala bolj prepoznavana na globalni ravni.

**Ključne besede:** covid-19, paliativna oskrba, onkologija

### ABSTRACT

**Introduction:** In the spring of 2020, the covid-19 pandemic broke out with a major impact on global society, especially the healthcare system. The epidemiological conditions and consequent measures have affected the treatment of patients enrolled in specialized palliative care.

**Methods:** This study collected data on the number and type of treatments for cancer patients included in acute palliative care at the Institute of Oncology Ljubljana (OI) and provided observations on the covid-19 outbreak compared to pre-epidemic data.

**Results:** In 2020, we recorded 25% more referrals than in 2019. The average length of stay decreased from 6.2 days to 5.1 days. The average number of family meetings in the period before covid-19 was 148 but last year it was 214. There is a statistically significant relationship between the calendar year and dismissals or deaths. In 2020, statistically significantly more people died at OAPO than expected ( $p < 0.05$ , with the value = 2.76), statistically significantly fewer people than would be expected were transferred to hospices ( $p < 0.05$ , with the value = -2.01) and elsewhere ( $p < 0.05$ , with the value = -2.56). In 2020, 22% of outpatient examinations were performed more than the average of the previous years. The pandemic has had and continues to have implications for the conduct of specialized palliative care treatments.

**Conclusion:** Care for cancer patients and palliative care was limited during covid-19. This has led to significant challenges in providing palliative care. The crisis model of palliative care organization was more or less focused on caring for the dying. Unfortunately, we cannot talk about providing comprehensive integrated palliative care in the treatment of cancer patients during this period. There has been greater recognition of palliative care globally.

**Keywords:** covid-19, palliative care, oncology

## UVOD

Paliativna oskrba je celostna oskrba bolnikov z neozdravljivo boleznijo. Namenjena je zagotavljanju kakovosti življenja, lajšanju stisk in trpljenja ter je v enem od njenih obdobji namenjena oskrbi ob koncu življenja. Vključuje prepoznavo, ocenjevanje, zdravljenje bolečine ter drugih telesnih simptomov, psihosocialnih in duhovnih potreb. Zajema oskrbo, ki temelji na potrebah bolnika in njegovih bližnjih. V idealnem primeru se začne vključevati v oskrbo že zgodaj, ko se diagnosticira neozdravljiva bolezen. V izrednih humanitarnih razmerah in kriz postane njeno izvajanje še posebno zahtevno. Pa vendar je zagotavljanje paliativne oskrbe tudi tedaj potrebno, saj prepozna trpljenje posameznika, upošteva njegovo krhkost, ohranja dostojanstvo ter človečnost. Humanitarne krize, izredne razmere in dogodke pogosto zaznamuje visoka smrtnost. Paliativna oskrba pa je bila do nedavnega iz tega izključena (1). V zadnjem času se vse bolj priznava pomen vključevanja paliativne oskrbe v humanitarne pomoči. To se odraža v vedno več člankih in strokovnih priporočilih, predvsem v publikacijah Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) (2, 3). V pandemiji covid-19 je paliativna oskrba deležna posebne družbene pozornosti. Zdravstveni delavci, vključeni v njeno izvajanje, se ob tem srečujemo z novimi zahtevami in potrebami. Pomanjkanje integracije med javnim zdravstvenim sistemom, onkologijo, paliativno oskrbo in oskrbo umirajočih v večini zdravstvenih sistemov po vsem svetu postaja presenetljivo očitno, zlasti zdaj, v obdobju pandemije, covid-19 (4).

## Obvladovanje sprememb v javnih zdravstvenih zavodih v luči humanitarne krize

Humanitarne krize je WHO opredelila kot obsežne dogodke, ki prizadenejo prebivalstvo ali družbe ter povzročajo različne težke in vznemirljive posledice. Lahko vključujejo velike izgube življenj, težave pri preživetju, motenje preživljanja, razpad družbe, prisilno razseljevanje ter druge resne politične, gospodarske, socialne, psihološke in duhovne učinke. Lahko imajo različne oblike, vključno z naravnimi nesrečami, kot so orkani in potresi, izbruh bolezni, ali mednarodnimi begunskimi krizami, ki so jih povzročile vojne, nasilje ali lakota (5).

Humanitarnost in paliativna oskrba si delita temeljna cilja lajšanje trpljenja, spoštovanje dostojanstva ter temelj morale v prepoznavanju skupnega trpljenja, krhkosti in človečnosti. Različne populacije ali skupine v družbi potrebujejo zaradi različnih dostopov in razpoložljivih virov, različne »pravilne ukrepe« (1). Powell et al. predlagajo štiri humanitarne področja, za katera je zagotavljanje paliativne oskrbe še posebej primerno, in se zato pričakuje njena vključitev (6):

- dolgotrajni spori, ko ljudje prenašajo bolezni, ki omejujejo življenje;
- akutni dogodki množičnih nesreč, pri katerih so posamezniki triažirani na podlagi verjetnosti preživetja;
- izbruh nalezljivih bolezni z omejenimi možnostmi zdravljenja;
- znotraj taborišč za begunce in oseb v pregonu.

Standardi Sphere so bili zasnovani leta 1997 in se danes uporabljajo kot standardi za odzivanje na nesreče v 21. stoletju (7, 8). Minimalni standardi na odzive na nesreče temeljijo na globalnem konsenzu sodelujočih tisočih ljudi in številnih organizacij v 65 državah po vsem svetu. Filozofijo projekta Sphere so oblikovali na podlagi dveh temeljnih prepričanj: prvič, da imajo žrtve naravnih nesreč ali spopadov pravico do dostojnega življenja in zato pravico do pomoči, in drugič, da je treba narediti vse, kar je mogoče, da bi zmanjšali človeško trpljenje ob naravnih nesrečah

ali oboroženih spopadih. Četrta izdaja standarda Humanitarna listina in minimalni standardi v humanitarnem odzivu (*Humanitarian Charter and Minimum Standards in Humanitarian Response*) je bila izpopolnjena s standardom paliativne oskrbe (7). Posamezniki naj bi imeli dostop do paliativne oskrbe in oskrbe ob koncu življenja, ki lajša bolečino in trpljenje, kar povečuje udobje, dostojanstvo in kakovost življenja ter zagotavlja podporo bližnjim. Standard vsebuje navodila, s katerimi še podrobneje poudarijo zavedanje in spoštovanje strokovnih odločitev ter vrednot, povezanih z boleznijo, trpljenjem, umiranjem in smrtjo. Zlasti posega na sledeča področja: priprava načrta paliativne oskrbe, dostopnost zdravil, integrirana celovita podpora bolnikovim bližnjim ter duhovni vidiki oskrbe.

WHO je ob tem izdal globalne smernice Vključevanje paliativne oskrbe in lajšanja simptomov kot odziv na izredne humanitarne razmere in krize (*Integrating palliative care and symptom relief into the response to humanitarian emergencies and crises*) (3). To priznanje paliativni oskrbi je odraz rasti paliativne oskrbe kot medicinske specialnosti. Odraža tudi vse večje razumevanje, da cilj humanitarne pomoči ni le reševanje življenj, ampak tudi lajšanje trpljenja. Krepi se zavedanje, da vključevanje načel paliativne oskrbe v oskrbo bolnikov pomeni boljšo splošno oskrbo in izboljššan zdravstveni sistem (5).

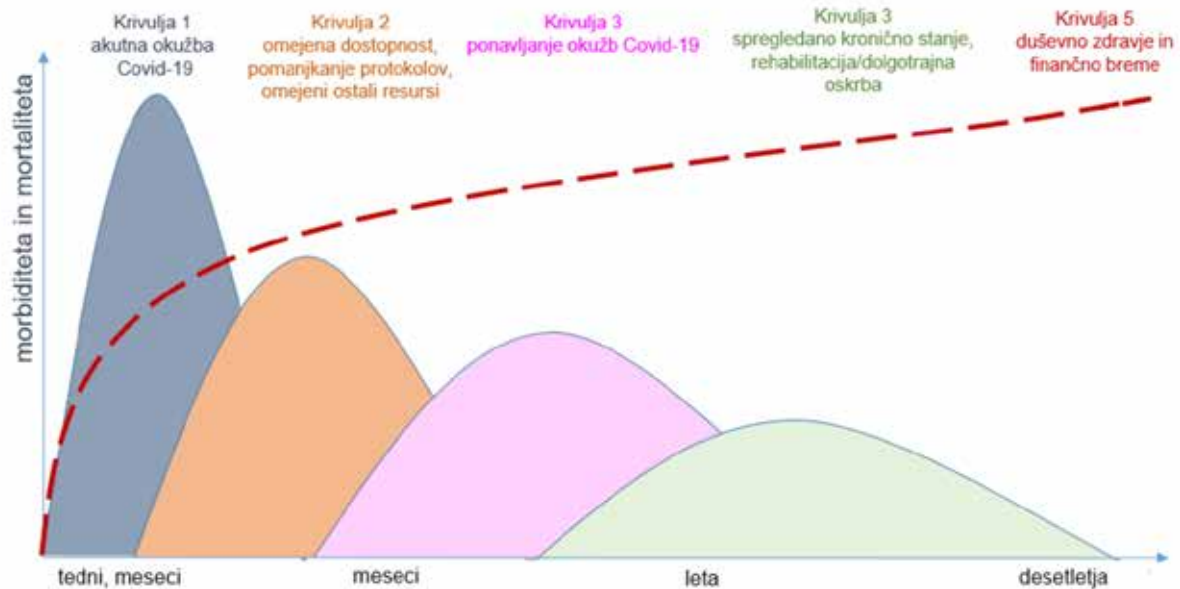
## Vpliv pandemije covid-19 na zdravstveni sistem

V času pandemije covid-19 je postalo zagotavljanje zdravstvene oskrbe izredno zahtevno. Zdravstveni delavci so se morali odločiti pod pritiskom časa ali so bili: pred zelo težkimi odločitvami, komu se lahko podaljša zdravljenje in kdo bo dostopal do postelj v intenzivni negi. Timi za paliativno oskrbo imajo lahko pomembno vlogo pri nujenju pomoči ob teh odločitvah. Znajo se pogovoriti o težkih odločitvah z bolniki in bližnjimi ter vedo, na kakšen način sporočiti odločitve, ki jih je treba sprejeti. Problem, ki ob tem nastane, je običajno podhranjenost paliativnih timov. Ti tudi v normalnih razmerah delujejo ob precejšnjih omejitvah virov, zlasti v državah, v katerih je paliativna oskrba preskromno financirana (9, 10). Hkrati podatki iz prejšnjih pandemij kažejo, da so nekatere ustanove paliativne oskrbe, kot so hospici, premalo izkoriščeni v obdobju epidemij. Izziv številnih sistemov zdravstvenega in socialnega varstva je zato, kako najbolje izkoristiti obstoječe zmogljivosti paliativne oskrbe, ugotavljajo strokovnjaki (9, 11).

Do 15. januarja 2021 je bilo po vsem svetu potrjenih več kot 93 milijonov okužb covid-19 in več kot 2 milijona smrtnih primerov (12). Od 1. marca 2020 do 3. januarja 2021 je bilo v Sloveniji potrjenih skupno 125.068 okužb s covidom-19 in 2.803 smrti, pri katerih je bila v zadnjih 30 dneh potrjena okužba (13). V letu 2020 je bilo zabeleženo znatno večje število umrlih, 24.777 ali 17,3 % več od zadnjega petletnega povprečja (14).

Pandemija covid-19 je postala ena osrednjih zdravstvenih kriz in je močno vplivala na zagotavljanje zdravstvenega varstva. Prizadela je ljudi vseh starostnih skupin, narodov, celin, ras in socialnoekonomskih skupin (15). Vendar so bili resnim zdravstvenim zapletom ob tem bolj izpostavljeni starejši in bolniki s pridruženimi kroničnimi boleznimi, zlasti bolniki z rakom. Ti imajo ob okužbi slabšo prognozo in jim je treba nameniti intenzivnejšo pozornost (16–19). Obseg potreb po paliativni storitvi se je med izbruhom covid-19 vidno povečal. Ena večjih ameriških študij poroča, da se je s 4 % (N = 678) pred obdobjem covid-19 povečal na 10 % (N = 1071) v obdobju covid-19 (20). Na sliki 1 je prikazan vpliv pandemije covid-19 in njene posledice v času (21). Vplivi in obremenitve se ne kažejo le v trenutni situaciji. Pričakovati je, da se bodo odražali in trajali še mesece, leta, desetletja. Čeprav se bo krivulja akutnega stanja sploščila, bodo posledice opazne, zlasti na področjih duševnega zdravlja in finančnih obremenitev.

Slika 1: Vpliv pandemije covid-19 in njene posledice skozi čas (21).



Države so pri tem sprejele različne ukrepe. V trenutku smo bili soočeni z ukrepi preprečevanja tveganja prenosa okužbe, spremenjeno organizacijo dela, omejeno dostopnostjo, omejeno razpoložljivostjo delovne sile in drugih virov. Tako kot drugod po svetu je bilo tudi pri nas treba vpeljati nove protokole za pregled bolnikov, organizirati delo ob stalni zaskrbljenosti bolnikov, zdravstvenih delavcev ter negotovi, nestabilni splošni situaciji (19). V celotni družbi so bili uvedeni številni omejitveni ukrepi za varovanje prebivalstva pred širjenjem okužbe in zagotavljanje vzdržnosti zdravstvenega sistema. Onkološke obravnave naj bi v času trajanja epidemije potekale v enakem obsegu, a so bolniki kljub temu imeli otežen dostop do primarnega zdravstva in diagnostičnih preiskav. To je vodilo k slabši obravnavi bolnikov z rakom oziroma k zamiku v postavitvi diagnoze. Posledično so bili vplivi epidemije opazni v celotnem poteku obravnave bolnikov z rakom (22). Spremembe v zgodnjem odkrivanju raka, diagnostiki, zdravljenju kot tudi v sledenju bolnikom in končno dostopu do paliativne oskrbe, bodo posledično vidne v poslabšanju bremena raka (23–24).

V pandemiji covid-19 je bila paliativna oskrba deležna posebne družbene pozornosti. Na žalost to ni bilo dovolj, da se prepreči, da bi bolniki umirali sami, bližnji pa se zaradi omejitvenih ukrepov niso mogli posloviti. Tako osrednje priporočilo WHO kot strokovnjakov za javno zdravje in epidemiologov so v ospredje boja proti zavezitvi virusa postavili socialno oziroma fizično distanco, kot je izogibanje telesnim stikom, množičnim srečanjem in druženju, izogibanju bogoslužnim obredom ter drugih organiziranih skupnosti in družbenih druženj. V tem pa zlasti na začetku izvajanja ukrepov niso bile prepoznane negativne posledice socialnega oddaljevanja, zlasti za bolj občutljive posameznike, ki jim tovrstno ravnanje povzroča dodatno stisko (19). Združeni narodi pa danes že opozarjajo na zanemarjanje zadovoljevanja potreb ljudi v duševnem zdravju. Omejitve nujenja podpore, ki jih povzroča pandemija, ter preusmerjanje zdravstvenih virov pomoči je vplivalo na povečano tesnobo, depresijo ter posledično trpljenje (25). Povečana ranljivost se je pokazala tako pri bolnikih

kot zdravstvenih delavcih. Razsežnost stiske pa se je pokazala tudi v povečani porabi alkohola, porastu izpostavljenosti telesnega in duševnega nasilja v družini (26).

Vzdrževanje ustrezne delovne sile v času zdravstvene krize ni zahtevalo le ustreznega števila zdravnikov, medicinskih sester, farmacevtov in drugih delavcev, ampak tudi usposobljenost vsakega od njih, da skrbi za veliko število bolnikov. Glede na to, da lahko izredne razmere trajajo od nekaj tednov do mesecev, je takrat nujno, da so zdravstveni delavci v daljšem časovnem obdobju sposobni opravljati svoje dejavnosti. Hkrati se spopadajo z družbenimi spremembami in čustvenimi povzročitelji stresa, ki so jim izpostavljeni vsi. Zdravstveni delavci se soočajo z večjim tveganjem izpostavljenosti, izjemnimi delovnimi obremenitvami, moralnimi dilemami in hitro spreminjajočim delovnim okoljem, ki se močno razlikuje od ustaljene prakse in poznanega. Vzroki, ki povzročajo vire tesnobe, so tudi strahovi glede (15):

- dostopa do ustrezne osebne zaščitne opreme;
- izpostavljenosti covid-19 na delovnem mestu in odnašanje okužbe k svojim družinam, pomanjkanje dostopa do hitrega testiranja, če se razvijejo simptomi covid-19, in sočasni strah pred razmnoževanjem okužbe pri delu;
- negotovost, da organizacija ne bo nudila podpore in razumevanja pri skrbi za osebne in družinske potrebe;
- zagotavljanja dostopa do varstva otrok med povečanim delovnim časom in zaprtjem šol;
- podpore za druge osebne in družinske potrebe, ko se delovni časi in potrebe povečajo (hrana, hidracija, prenočišče, prevoz);
- zagotavljanja odgovorne zdravstvene oskrbe ob napotitvi na novo delovišče;
- pomanjkanja dostopa do najnovejših informacij in komunikacij.

Trenutno po svetu ni dovolj formalno usposobljenih izvajalcev paliativne oskrbe, da bi se lahko vključevali v vsako misijo humanitarne pomoči, niti ta rešitev ni najbolj smiselna. Tudi v bolnišnicah z dobro podprtimi paliativnimi timi zlasti poudarjajo izobraževanje na osnovni ravni paliativne oskrbe kot način za povečanje učinka zdravljenja in boljše kakovosti življenja. Podobno predlagajo drugim. Širše vključevanje paliativne oskrbe na primarnem nivoju je bolj uspešno za končne izide ne glede na to, ali so prisotni tudi specializirani paliativni timi z naprednejšimi znanji (5).

### Pravice ljudi do informacij, dostojne smrti in žalovanja

Javno zdravje je iskanje pravega ravnovesja med zdravjem celotne populacije in blaginjo posameznika. To ravnotežje je bilo med pandemijo covid-19 težko doseči, ker je veliko ljudi umrlo v izolaciji, kar je v nasprotju z etičnim prepričanjem, da imajo ljudje pravico do dostojne smrti. Prepletanje kulturnih razlik v razumevanju bolezni, smrti in umiranja pa je vplivalo na oblikovanje lokalne prakse oskrbe bolnih in umirajočih (1).

Raziskave so pokazale veliko potrebo bližnjih po informacijah ob diagnozi začetne bolezni, kot tudi ob potrditvi obdobja umiranja (27). Bližnji so priznali, da so imeli težave pridobiti informacije v zvezi z diagnozo in tudi napredovanjem bolezni. Izrazili so frustracije glede kakovosti podajanja informacij in predvidevanj. Navedli so, da zdravstveni delavci neradi uporabljajo besedo »umiranje«. Neradi razpravljajo o tem, kaj se bo zgodilo, ali pojasnjujejo, da ima bolnik omejen čas za življenje. Ko so boleznin napredovale, so bližnji želeli informacije o procesih umiranja in o tem, kako se pripraviti na soočanje s trpljenjem in življenjem po smrti bližnjega. Pomembnost prejemanja informacij o tem, kaj lahko pričakujejo bližnji med umiranjem, je ključnega pomena, da se jim pomaga pri premagovanju strahov in v procesu žalovanja.

Žalovanje je odziv posameznika na izgubo. Izkušnja žalosti je prvinski del človeštva, ki se mu ni mogoče izogniti, ko nam nekdo nekaj pomeni in se soočimo z njegovo izgubo. Skozi zgodovino smo se naučili, da je za soočanje z izgubo treba imeti čas in prostor. Obrede žalovanja prirejajo skoraj vse verske skupnosti, rituali žalovanja pa so značilnost vsake človeške kulture (28). To je lahko zelo boleč proces, ki negativno vpliva na telesno in duševno zdravje. Približno eden od desetih žalujočih razvije motnjo podaljšanega žalovanja (*angl. Prolonged grief disorder*) (29). Že pred izbruhom pandemije je bilo veliko znanega o procesu žalovanja. Vedeli smo, da je izkušnja z žalostjo tako naravna kot nepredvidljiva. Prepoznano je bilo vnaprejšnje (anticipatorno) žalovanje ter določena ločnica med normalnim odzivom na izgubo in tako imenovanim zapletenim žalovanjem. Slednje se razvije v obliki podaljšanega žalovanja (5–52 %), posttravmatske stresne motnje (*ang. Posttraumatic Stress Disorder*) (14–50 %) in depresije (18–27 %) (30).

Ključno razumevanje procesa žalovanja je, da lahko kakovost umiranja napove zapleteno žalovanje. Izkušnja ob koncu življenja in odnos do umrlega ter njegovih bližnjih (kar se zgodi pred smrtjo, ko se posamezniki soočajo s koncem življenja) so pomembnejši za kakovost in izid žalovanja kot to, kar se zgodi po smrti, v podpori žalujočim. Večino tveganj za zapleteno žalovanje je mogoče zaznati pred smrtjo, in ne pozneje. Ta vključujejo: obstoječe duševne bolezni žalujočih, napetosti v odnosu umrlega in žalujočih, slabo socialno podporo, sociodemografske stresorje, smrt v bolnišnici – zlasti v intenzivnih enotah, omejene možnosti komunikacij in priprave na smrt, nezmožnosti bližnjih, da se poslovijo od umirajočega, ter nenadna, travmatična ali nasilna smrti. Kot poudarjajo strokovnjaki, je jasna vrednost preventivnih ukrepov za podporo žalujočim. Žalosti pri tem ni treba takoj medikalizirati (30).

Podpora žalujočim je bilo spregledano področje zagotavljanja oskrbe zdravstvenih delavcev že pred pandemijo (31). Čeprav je žalost zaradi smrti bolnika del klinične onkologije, so jo zlasti zdravniki zanikali, skušali zmanjšati ali skriti kot neprimerno za profesionalno zdravniško okolje. Bili smo soočeni s svojo nepredelano žalostjo, so ugotovitve raziskave med onkologi, v kateri se je tretjina zdravnikov počutila krivih zaradi smrti bolnikov, polovica pa je občutila neuspeh (32).

Izgorelost zdravstvenih delavcev je lahko neposredna posledica nezmožnosti neizogibnega soočenja z izgubami v osebnem in poklicnem življenju ob hkratnem uravnoteženju z nudeno oskrbo, poklicno identiteto in delovno odgovornostjo (28). Zaradi nepredelanih izgub pa pride do kopičenja nepredelane žalosti, kumulativne žalosti. V tem stanju je razmišljanje o bolnikih tudi zunaj delovnega okolja pogosto, pojavljajo se občutki nemoči, jok ali malodušje, obupovanje, težave s koncentracijo, jeza in tesnoba. Takšno stanje, ki traja več kot mesec, zahteva strokovno pomoč.

### Vpliv pandemije covid-19 na proces žalovanja

Pandemija covid-19 je spremenila način žalovanja ljudi, pa tudi odnos zdravstvenih delavcev do soočanja z izgubo in žalovanjem (33–36). Ustvarila je strah in tesnobo brez primere, pri zdravstvenih delavcih pa še bolj okrepila nerešeno obstoječega področja »profesionalnega žalovanja«. Žalovanje v času covid-19 se pojavlja v okolju nepopolnega in omejenega žalovanja, razcepljene vlade in dokazov velikega nezaupanja ter socialnih krivic. Za promocijo zdravega žalovanja so na voljo individualne in sistemske aktivnosti, ki so ključ za pomoč zdravstvenim delavcem pri soočanju z žalostjo zaradi smrti bolnikov, sodelavcev in izgub v družini. Posebno pozornost je treba nameniti novozaposlenim in študentom, ki niso razvili osebnih ali poklicnih načinov spoprijemanj za obvladovanje žalosti in šele vstopajo v zdravstveno prakso, in to v času velikih motenj uvajanja v klinična okolja. V danih razmerah covid-19 je žalovanje lahko izredno težko in nenaravno. Čeprav resnični vpliv stanja pandemije še ni znan, bo imel precejšnje posledice na proces žalovanja (30). Smrti zaradi virusa so povezane z dejavniki tveganja, ki lahko vodijo do dolgotrajne motnje žalovanja, posttravmatskega stresa in drugih slabih posledic nezmožnosti odžalovati, ki se kažejo tako pri bolnikovih bližnjih kot tudi v izraženih stiskah pri zdravstvenih delavcih. Običajni vzgib je iskanje tolažbe ob žalosti pri ožjih družinskih članih, prijateljih, vendar so ukrepi za zaježitev virusa to onemogočili. Posledično se žalujoči pogosto znajdejo v socialni izolaciji (30).

Glede na vse osebne in poklicne izgube, ki se pričakujejo (tudi zaradi pandemije), ni naloga zdravstvenih delavcev, da ne bi žalovali, temveč da bi lahko zdravo žalovali. Naloga za zdravo prilagajanje žalosti vključujejo: sprejemanje resničnost izgube; doživljanje bolečine žalosti; prilagajanje življenju brez izgubljene osebe (tudi predmeta ali določene predstave o sebi) in ponovno vlaganje čustvene energije v nove odnose. Zdravo žalovanje pomeni sprejemanje izgube s sposobnostjo razumevanja procesa žalovanja, prepoznavo osebnih omejitev ter vedenja, kdaj je treba stopiti na stran in poskrbeti zase. Ključno je, da je žalost običajno človeško čustvo in da je vzdržljivost ob soočanju z izgubo prej pravilo kot izjema. Medtem ko si svet prizadeva odpraviti pandemijo, si lahko posamezniki in zdravstveni delavci prizadevajo zaščititi zdravstveno varstvo oseb pred patološkimi motnjami žalovanja. To pa omogoča preprosto naravno sprejemanje izgube in omogočanje žalovanja (34).

Priporočajo se, da vse zdravstvene ustanove izvajajo osnovno informiranje o žalovanju z uporabo priporočil za paliativno oskrbo pri zagotavljanju podpore bližnjim ob smrti najdražjih ter v prvih mesecih njihovega žalovanja. Priporočila, ki temeljijo na dokazih, kako podpirati žalovanje bližnjih, so prikazana v tabeli 1(30).

Tabela 1: Priporočila za ublažitev posledic zapletenega žalovanja pri bolnikovih bližnjih (30).

Pred bolnikovo smrtjo
Zgodnja (pravočasna) priprava načrta oskrbe skupaj z bolnikom in bližnjimi
Pravočasno, proaktivno, čutno informirajte in komunicirajte z bližnjimi z uporabo kratice VALUE*: V (Value) – cenite in spoštujte, kar rečejo bolnikovi bližnji. A (Acknowledge) – prepoznajte čustva bolnikovih bližnjih. L (Listen) – prisluhnite njihovim skrbem in pomislekom. U (Understand) – prepoznajte, kdo je bil bolnik v aktivnem življenju s postavljanjem vprašanj. E (Elicit) – izvabite vprašanja bolnikovih bližnjih.
Kjer je mogoče, za vsakega bolnika določite kontaktno osebo (koordinatorja), ki bo pomagala zagotoviti neprekinjeno oskrbo in pravočasno komunikacijo z bližnjimi pred smrtjo in po njej.
Upoštevajte strokovna navodila glede telekomunikacij in komunikacij z osebno zaščitno opremo.
Sodelovanje, napotitve in nasveti za specializirano paliativno oskrbo: uporabite triažiranje in komunikacije na daljavo, kjer je to potrebno.
Optimizirajte obvladovanje simptomov.
Kjer je mogoče, dovolite in omogočite bližnjemu obisk ob poslabšanem stanju bolnika.
Pomagajte si z virtualno komunikacijo s pomočjo pametnih telefonov, tabličnih računalnikov in drugo tehnologijo. Poskrbite za donacije za tehnične resurse, kot so tablice, pametni telefoni in polnilne naprave (bolniki so pogosto sprejeti v bolnišnico s telefoni brez polnilnikov). Namenite opremo z ustreznimi aplikacijami, ki jo lahko uporabi bolnik in bližnji na območju covida-19.
Bodite previdni pri virtualni komunikaciji, kadar bolnik aktivno umira, da se izognete nepotrebnim stiskam.
Bolnikom in bližnjim zagotovite dostop do čustvene, psihološke in duhovne podpore, vključno z dostopom do duhovnika.
Po bolnikovi smrti
Nekateri bližnji si morda želijo spominkov ali spominskih memorialov (na primer pramenov las, odtisov rok). Lokalna praksa se lahko razlikuje. V Združenem kraljestvu jih je mogoče vzeti v času oskrbe po smrti in ne pozneje, shraniti v zaprto vrečko, preden ne mine sedem dni.
Poskrbite, da bo vključen zdravnik na voljo po bolnikovi smrti, da bo lahko govoril in poslušal bolnikove bližnje, poročal o tem, kar se je zgodilo, in po telefonu odgovarjal na vprašanja.
Ugotovite, za katere bližnje je večje tveganje za zapleteno žalovanje (na primer zaradi socialne izolacije) za boljšega spremljanje in nudenje podpore.
Za pomoč pri zagotavljanju psihosocialne podpore žalujočim bližnjim poiščite podporo zdravstvenih delavcev iz drugih oddelkov v bolnišnici, katerih obremenitev se je med pandemijo morda zmanjšala.
Izdeljajte zloženko za covid-19, ki bližnje usmerja na dostopne lokalne podpore pri žalovanju, na voljo po e-pošti, telefonu, na mobilnih aplikacijah, spletnih forumih, spletnih klepetih in drugih virtualnih podporah, kjer lahko najdejo nasvete glede vere in duhovnih vprašanj. Te je treba dati bližnjim čim prej po bolnikovi smrti.
Pošljite sožalno pismo. Najboljši čas za sožalno pismo trenutno ni znan, vendar ga treba dati osebno. Ne sprejemajte obljub, ki jih ni mogoče izpolniti, in vključite informacije o nadaljnji podpori.
Če je treba, navedite seznam lokalnih podpornih društev, ki bodo lahko zagotovili praktično pomoč in podporo ljudem, ki so nenadoma ranljivi zaradi žalosti in se lahko samoizolirajo.
Zagotovite najnovejše informacije in navodila o organizaciji pogreba, verskega obreda, prijavi smrti ter predloge in možnosti za druge obrede. Pogrebna situacija je lahko skrb vzbujajoča za številne bližnje, zato je lahko koristen spisek organizacij, ki lahko svetujejo glede tega vprašanja.
Razmislite o zagotavljanju podpore žalujočim ob večerih in/ali družbeno občutljivih obdobjih žalovanja neposredno po krizni situaciji.

Opomba: \* Referenca VALUE je petstopenjska mnemotehnika za izboljšanje komunikacije med zdravstvenimi delavci in bližnjimi.

Zdravstveni delavci se morajo zavedati odgovornosti za podporo žalujočim bližnjim, vendar moramo ob tem skrbeti tudi za svojo poklicno in osebno soočenje z žalostjo (28). Za številne je pandemija covida-19 postala nemogoča kombinacija osebnega strahu in poklicnih obveznosti. Zdravstveni delavci lahko v času pandemije občutijo težka čustva, kot so izguba, krivda, frustra-

cija, manjvrednost, strah in nemoč. Ogroženi so zaradi poškodb, krivde preživetja, moralne stiske, utrujenosti zaradi sočutja in izgorelosti. Stopnja tesnobe in depresije se je med zdravstvenimi delavci povečala, prav tako nespečnost in stiske oddelčnih timov (37). Čeprav stopnje patološke žalosti med zdravstvenimi delavci v pandemiji še niso znane, so verjetno visoke glede na številne

dejavnike tveganja (28). Obremenitve na duševno zdravje, ki jih prinaša pandemija covid-19, lahko trajajo desetletja (21). Dejavniki, ki povečajo verjetnost tveganja za zapleteno žalovanje pri zdravstvenih delavcih (28):

- Pandemija covid-19 povzroča *veliko število smrti*, nanj nismo bili pripravljeni niti ga nismo znali obvladovati. Leta 2020 je covid postal glavni vzrok smrti po vsem svetu.
- Zdravstveni delavci so lahko v času pandemije prerazporejeni na različne vrste in pogoje dela, na katere *niso pripravljeni*. Na primer: zaradi preobremenjenosti na oddelkih se lahko od zdravstvenega osebja, ki dela po pisarnah, zahteva, da se udeležijo neposredne oskrbe bolnikov, zaradi česar so izpostavljeni občutkom nezadostnosti, krivde in preobremenjenosti.
- V *osnovnem izvajanju zdravstvenega varstva* med pandemijo se lahko preusmeri pozornost od žalovanja. Med preobremenjenostjo zdravstvenih timov je pogosto premalo kadrov zlasti, ker je treba izpostavljene člane ekipe zadržati v karanteni. Tudi ti se lahko počutijo obremenjeni od odnosa do svojih sodelavcev, ki delajo v težkih pogojih. Lahko delajo dolge ure brez ustreznih odmorov čez dan ali tedenskega počitka. Zgodi se, da morda nimajo ustrezne osebne zaščitne opreme, da bi se počutili na delu varne.
- V negotovosti glede najboljših načinov zdravljenja v obdobju covid-19 se zdravstveni delavci morda počutijo *nemočne*, da bi lahko pomagali svojim bolnikom. Zdravstveni delavci lahko menijo, da sta njihovo medicinsko znanje ali usposobljenost v hitrih spremembah pandemije nezadostna ali zastarela. Zdravstveni delavci lahko menijo, da njihovi zdravstveni sistemi ali nacionalni viri ne zadostujejo za zagotavljanje najboljše možne oskrbe. Trenutno se zdravniki v okviru obetavnih cepiv spopadajo s počasnim uvajanjem cepiva, zaskrbljenostjo glede socialne pravičnosti distribucije cepiv in verjetnostjo, da se bo pandemija poslabšala, preden se bo izboljšala.
- *Demografija* bolnikov, ki umirajo, lahko pomeni dodaten stres za zdravstvene delavce. Moralna stiska in krivda zaradi rasne in gospodarske neenakosti v epidemiologiji in smrtnih primerih covid-19 zapleteta in poslabšata klinično žalost. Prej zdravi ali mladi lahko trpijo za trajno invalidnostjo ali lahko umrejo. Pari in več članov ene družine se lahko okužijo in nenadoma umrejo.
- Način, kako bolniki umirajo, prinaša dodatne stiske. Zdravstveni delavci lahko z bolniki večino časa komunicirajo na daljavo. Čeprav ocene o telemedicini opredeljujejo široko sprejemljivost in zadovoljstvo bolnikov, številni občutijo, da ni enako kot osebni stik. Poleg razdalje lahko umiranje v času pandemije zaplete tudi žalovanje. Jeza zaradi zamujenih priložnosti za preprečevanje smrti zaradi slabe razporeditve zdravstvenih virov lahko okrepi občutek izgube. Bolniki lahko umrejo nepričakovano hitro, kar poveča tveganje za zapleteno žalovanje.
- Obkroženi s takšnimi skrajnimi merami umiranja in sistemom distribucije cepiv, ki dajejo prednost zdravstvenim delavcem za prioritarno oskrbo s cepivi, lahko povzročijo občutek tako imenovane *krivde preživelih*. Čeprav so prepoznani kot »junaki« za delo na virusni fronti (priznanje, ki lahko upada, ko se pandemija razbesni), njihovo lastno preživetje (zaradi prednostnega dostopa do osebne varovalne opreme, cepiv ali drugih dejavnikov) prispeva k njihovim možnim občutkom krivde.
- Covid-19 je postavil zdravstvene delavce na *novo in ranljivo mesto* v kontekstu umiranja. Uporaba pametnega telefona ali

računalnika ob umirajočem bolniku je zdravstvenim delavcem ob tem jasneje predstavljena ob soočanju s trpljenjem. Zdravstveni delavci v pandemiji so pogosteje v vlogi podpornikov ali sogovornikov virtualni podpori žalujočim. Medtem ko so se številni zdravstveni delavci v ospredju postavili kot »pooblaščen družina« svojih bolnikov, da bi premostili vrzeli, ki jih je ustvarilo družbeno oddaljevanje, pa to izpostavljanje močnemu trpljenju pomeni novo in stresno vlogo za oddelčne time.

## RAZISKOVALNI DEL

Namen raziskave je bil proučiti vplive pandemije covid-19 na izvajanje specializirane paliativne oskrbe na OI.

### Metode

Uporabili smo kvantitativni pristop zbiranja in obdelave podatkov. Retrospektivno smo obdelali zbrane podatke o številu in vrsti obravnav bolnikov z rakom, vključenih v specializirano paliativno oskrbo. Po zbranih podatkih in vsebinski analizi smo podali opažanja, na katera je vplival izbruh epidemije covid-19 v primerjavi s podatki pred izbruhom epidemije. Obdelava podatkov je potekala januarja in februarja 2021.

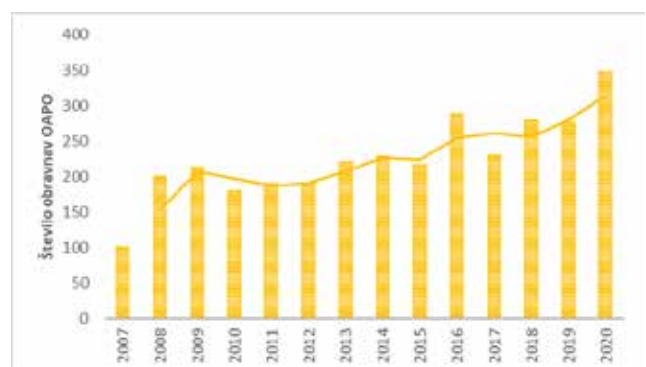
Ciljna populacija raziskave so bili bolniki, sprejeti v obravnavo specializiranega paliativnega tima (OAPO) na OI. To so vsi bolniki, pri katerih je lečeči onkolog ocenil potrebo po specializirani paliativni oskrbi. Pri obdelavi podatkov smo uporabili opisno statistiko, izračune odstotkov, frekvenčne tabele ter test hi-kvadrat, s katerim smo želeli ugotoviti povezanost med posameznimi spremenljivkami.

Raziskavo sta odobrili Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav in Etična komisija OI.

## REZULTATI

Med letoma 2007 in 2019 se je v specializirano paliativno oskrbo OAPO povprečno vključilo 215 bolnikov na leto. Povprečna starost bolnikov ob napotitvi je bila mediana (M) 67 let (razpon 21-95 let), najpogosteje pa so bili napoteni bolniki z rakom širokega črevesa in danke (15,6%), sapnika in pljuč (16,2%) ter dojke (10,0%). Leta 2020 smo imeli 25% več napotitev (N = 349) kot leta 2019 (N = 278) (slika 2).

Slika 2: Število napotitev na specializirano paliativno oskrbo OI med letoma 2017 in 2020.



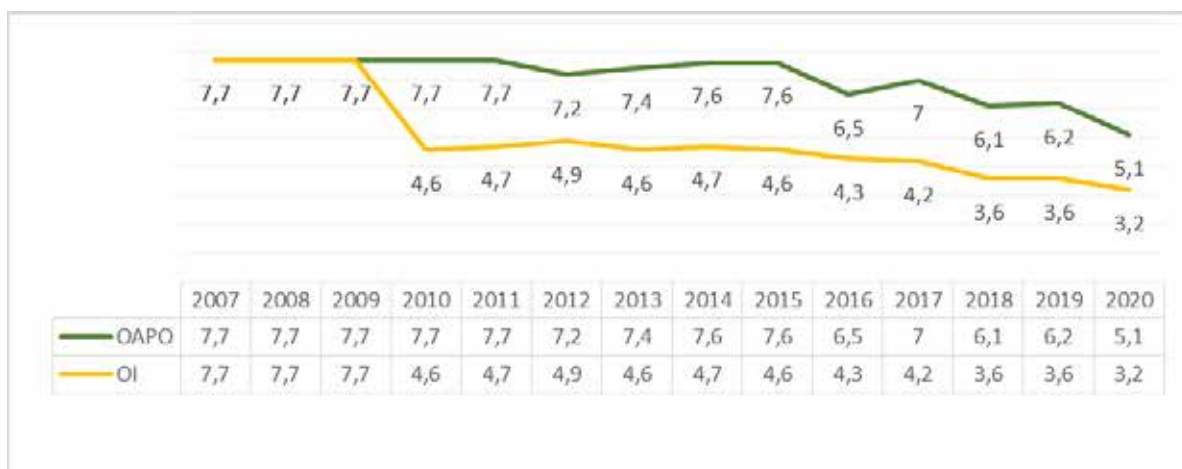
Ležalna doba se je na vseh oddelkih OI od leta 2007 (7,7 dneva) do leta 2020 skrajšala (3,2 dneva). Na OAPO smo imeli podoben trend zmanjševanja hospitalnih dni, vendar smo v letu pred covidom-19 beležili 6,2 dneva, lani pa 5,1 dneva, kar prikazuje slika 3.

Povprečno število družinskih sestankov, ki smo jih opravili z bolnikom in bližnjimi v obdobju pred covidom-19, je bilo 148. V letu 2020 smo jih opravili 214. Povprečno število smrti po sprejemu na OAPO v obdobju do leta 2019 je bilo 82. Domov je bilo povprečno odpuščenih 112 bolnikov. V letu 2020 smo na OAPO zabeležili 156 smrti in kar 173 odpustov v domačo oskrbo.

Odpusti, pri katerih bi se bolniki odločili za nadaljnjo oskrbo v hiši LjubHospica, so se zmanjšali glede na preteklo obdobje. Število odpustov in število umrlih prikazujeta slika 4 in tabela 2.

Koledarsko leto in odpust ali smrt sta statistično značilno povezana med seboj ( $p < 0,05$ , hi-kvadrat = 79,1,  $df = 24$ ). Leta 2020 je na OAPO umrlo statistično značilno več oseb, kot bi bilo pričakovati ( $p < 0,05$ , z vrednost = 2,76), statistično značilno manj oseb, kot bi bilo pričakovati, je bilo premeščenih v hišo LjubHospic ( $p < 0,05$ , z vrednost = -2,01) in drugam ( $p < 0,05$ , z vrednost = -2,56).

Slika 3: Ležalna doba OI in OAPO med letoma 2007 in 2020.



Slika 4: Umrli in odpušeni med letoma 2007 in 2020.





Tabela 2: Frekvenčna porazdelitev števila umrlih in odpuščenih bolnikov med letoma 2007 in 2020.

ŠTEVILO BOLNIKOV																					
	2007-2011	Povprečje M 2007-2011	%	2012	%	2013	%	2014	%	2015	%	2016	%	2017	%	2018	%	2019	%	2020	%
				N		N		N		N		N		N		N		N		N	
UMRLI	420	84	46,7	74	38,2	84	37,8	63	27,4	78	35,8	103	35,5	72	33,3	102	36,3	81	29,1	156	44,7
ODPUŠČENI				122,5		142,4		145,6		139,2		184,1		138,6		180,3		178,3		223,9	
domov	400	80	44,5	93	48,7	114	51,4	125	54,3	105	48,2	149	51,4	127	58,8	144	51,2	160	57,6	173	49,6
hospic	9	2	1,1	13	6,8	16	7,2	24	10,4	5	2,3	16	5,6	4	1,9	15	5,4	11	4	9	2,6
drugo	70	14	7,7	11	6,3	8	3,6	15	7,9	29	13,3	19	6,5	13	6	20	7,1	26	10	11	3,1

Za natančno analizo podatkov koordinatorske dejavnosti nimamo zadosti podatkov. Izvajanje dejavnosti se je v letih zelo prilagajalo kadrovske zasedbi, dogovorjeni organizaciji dela in načinu beleženja dejavnosti. Že v zadnjih letih je bila opazna potreba po povečanem telefonskem svetovanju, a tega nismo beležili. Leta 2020 smo opravili 1573 svetovanj po telefonu, od teh smo jih 993 vpisali v zdravniški dokumentacijski sistem. Konziliarna dejavnost se beleži od leta 2013. Svetovanje in obravnave specializiranega paliativnega tima so beležile 434 obravnave v letu 2020.

V celem letu 2020 je bilo izvedenih 235 ambulantnih pregledov (AZPO), kar je 22 % več od povprečje preteklih let. Povprečno smo pred pandemijo ambulantno obravnavali 183 bolnikov na leto.

Skupni povzetek rezultatov zagotavljanja specializirane paliativne oskrbe v številu obravnave hospitalne dejavnosti, konziliarne dejavnosti, ambulantno dejavnost med letoma 2007 in 2020 je prikazan na sliki 5.

Na OAPO je bilo v obdobju covida-19 manj dijakov in študentov zdravstvene nege in medicine. Tudi rednih tedenskih sestankov interdisciplinarnega tima nismo izvajali z osebnim stikom. Za konzultacije smo uporabljali telefon in spletne aplikacije za srečanje skupine. Izobraževalna dejavnost je potekala v letu 2020 le v tistih mesecih, ko so dopuščale krizne razmere (januar – februar, junij). Izobraževanja zunaj OI smo izvedli v bistveno manjšem obsegu od načrtovanega v e-obliki.

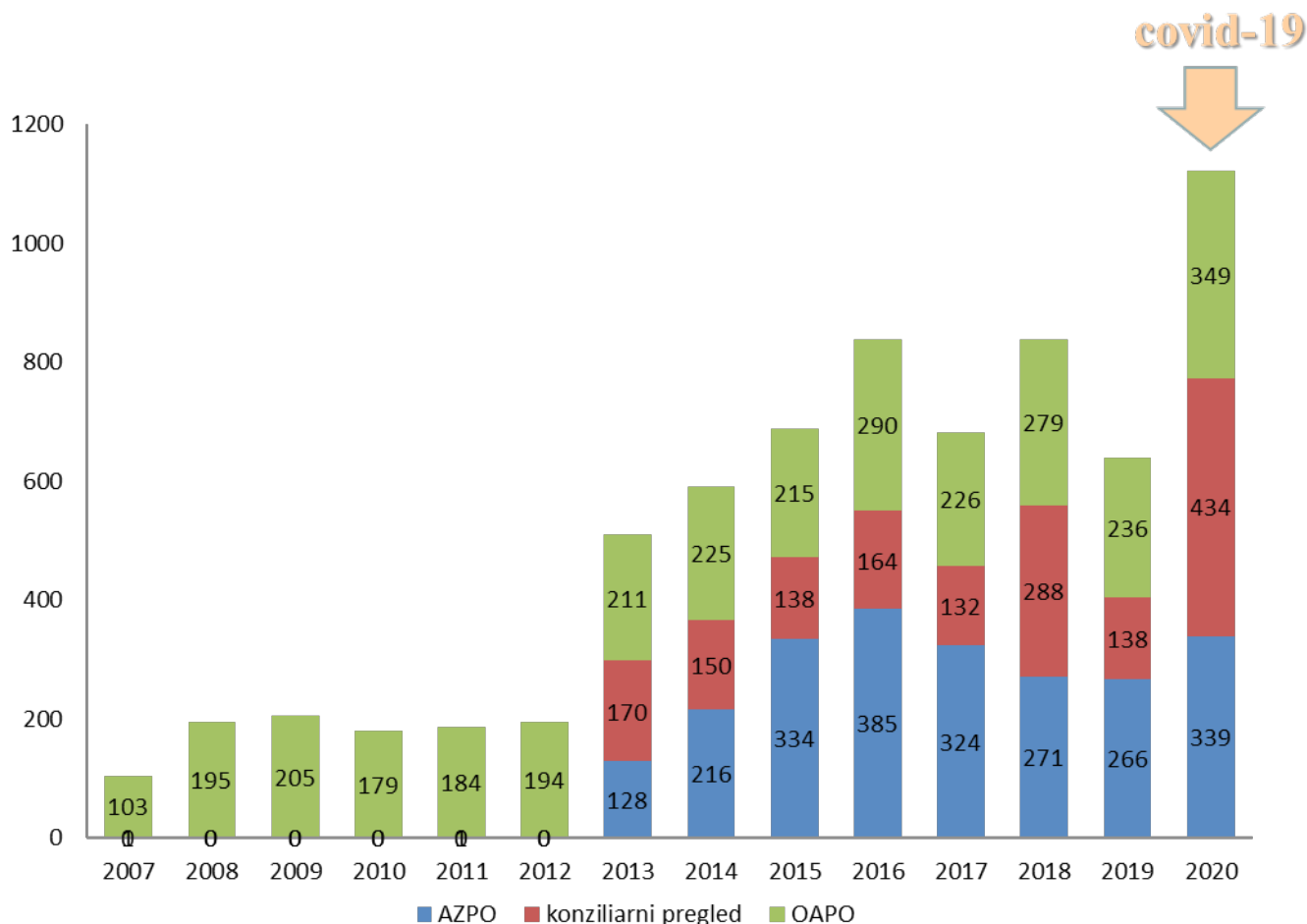
## DISKUSIJA

Specializirano paliativno oskrbo na OI zagotavlja specializirani tim OAPO. Trenutno sestavljajo tim 3,5 zdravnika, 1 koordinator in osebje zdravstvene nege. Tim paliativne oskrbe zagotavlja storitve hospitalne dejavnosti, konziliarne dejavnosti, ambulantno dejavnost, koordinatorstvo ter izobraževalne in raziskovalne dejavnosti.

### Hospitalna dejavnost

Oddelek za akutno paliativno oskrbo je bil ustanovljen leta 2007. Od ustanovitve do leta 2020 smo imeli povprečno 180 do 250 sprejemov v obravnavo. V letu covida-19 je bilo napotenih bolnikov 349. Vpliv pandemije covida-19 na večje potrebe napotitev v paliativno oskrbo je bil občuten tudi v drugih državah in podoben kot pri nas (16). Rezultati objavljenih raziskav kažejo, da sta se tudi dostopnost in vsebina izvajanja paliativne oskrbe močno spremenili. Ena ključnih izkušenj paliativnega tima na OI je bila, da smo se hitro reorganizirali in prilagodili na novonastale razmere in potrebe. Spremenjena politika organizacije je vplivala na spremembe v praksi, vključno na spreminjanje protokolov sprejema bolnikov, izvajanje oskrbe ter podporo bolnikom in bližnjim. Dnevno se je bilo treba prilagajati trenutnim potrebam. Bolniki so bili na oddelek sprejeti od doma, premeščeni iz drugih ustanov ali pa premeščeni znotraj OI. Slednji so v preteklih letih pomenili 20 % napotenih obravnave, v letu 2020 pa je bil delež teh bolnikov kar 35-odstoten.

Slika 5: Zagotavlja specializirane paliativne oskrbe OI med letoma 2007 in 2020.



V času najstrožjih ukrepov za zajezitev epidemije covid-19 so bili na OAPO premeščeni bolniki z drugih oddelkov, največkrat kot umirajoči z namenom, da se bližnjim omogoči slovo. Zgodilo se je, da so bili v isti sobi tudi po trije umirajoči bolniki ali pa je v isti sobi poleg umirajočega ležal bolnik v slabšem stanju in s strahom opazoval prihodnost, ki se je odvijala pri sobolniku. V takšnih razmerah smo se tudi zdravstveni delavci velikokrat spraševali, kaj je še tisto, kar lahko ohranja dostojanstvo. Posebno obremenjujoči so bili časi obiskov. Pogosto je bilo treba bližnje sočasno pripraviti na drastično poslabšanje ob hkratnem soočanju z bližajočim se koncem. Nekateri bližnji svojih najdražjih niso videli po več tednov, niso bili niti pripravljene na tako poslabšanje. Dodatno so se stiske pri bližnjih in zdravstvenih delavcih poglobljale, ker nismo mogli razviti medsebojnega odnosa, kot so ga imeli z zdravstvenim timom, kjer je bil bolnik obravnavan predhodne tedne, mesece. Na OAPO je bil bolnik premeščen kot aktivno umirajoči, kar je sicer v nasprotju s protokoli v normalnih razmerah. Člani paliativnega tima smo bili bolniku neznan, bližnjim odtujeni, sporočilo pa je bilo: bolnik bo umrl. Podatki kažejo, da se je ležalna doba v tem kriznem letu na OAPO občutno skrajšala (18 %) od leta poprej. Tu se kaže vpliv spremenjene organizacije dela in posledično spremembe v obravnavah bolnikov. Če je bila bolnikova kondicija stabilna, je bilo vodilo oskrbe čimprejšnji odpust v domačo oskrbo. Eden od izzivov za oskrbo ob koncu življenja na domu je predvidevanje negotove poti zdravstvenega stanja v času covid-19. Nekaterim se je lahko stanje nepričakovano izboljšalo, drugim hitro poslabšalo. 45 % bolnikov je po sprejemu umrlo. Pomanjkanje informacij in podpore, težaven dostop do storitev in zapozneli odzivi na zahteve zdravstvenih delavcev po informacijah povečujejo stisko v teh situacijah (9, 27). Nekaj več kot 50 % bolnikov od vseh sprejemov na OAPO je bila odpuščenih domov. Čeprav smo spodbujali odpuste v domače okolje, pa priprava zaradi omejitev ni bila vedno optimalna. Tudi drugi strokovnjaki ugotavljajo, da se je paliativno svetovanje za vse odpuste bolnikov v paliativni oskrbi povečalo za 2,5-krat (20).

V občutljivih trenutkih stiske smo se spraševali, kaj je še tisto, kar lahko naredimo. Poleg skrbi za bolnikovo udobje so bili to pogovori z bližnjimi, nudenje psihične podpore, pogovor o duhovnih vrednotah, ki so pripomogli k umiritvi bolnika in bližnjih. Dnevno smo usklajevali načrt obiskov. Enotnega pristopa k temu ni bilo, izhajali smo iz individualnih potreb bolnika ter bližnjih. Upoštevač stopnjo kriznega stanja epidemije, ki dovoljuje le enega bližnjega na bolnika za 15 minut, smo individualno prilagajali načrt, kadar je bil bolnik umirajoč. Omejene ure obiska so predvsem bolniki bolje razumeli kot njihovi bližnji. Izražene stiske so poudarile pomembno potrebo po družinskih sestankih, hitrem multisektorskem odločanju in določanju prednostnega razporeja virov (na primer odločitev, kdo bo dobil kontakt koordinatorja ob odpustu). Leta 2020 smo tako opravili 21 % več družinskih sestankov glede na vsa pretekla obdobja. Ne glede na to, na katerem oddelku bolnik umre, strokovnjaki poudarjajo jasno, odkrito komunikacijo zdravstvenih delavcev, ki pozitivno vpliva na soočanje bližnjih z umiranjem (3). Bližnji cenijo proaktivno, redno in čutno komunikacijo ter točne informacije. Nasprotno pa je slaba komunikacija povezana z zapletenim žalovanjem. Treba je omeniti še en vidik, na katerega je močno vplival covid-19, komunikacije. Nošenje zaščitne obleke in komunikacije prek maske ali vizirja predstavljajo komunikacijsko oviro, onemogočajo bolniku prepoznavo ter predstavljajo poseben izziv zlasti kadar je bolnik oslabel (30).

## Ambulantna dejavnost

AZPO deluje na OI od julija 2013. Pomemben kazalnik strokovnosti izvajanja AZPO je delež bolnikov, ki niso prišli na pregled, so medtem bili že hospitalizirani ali umrli ali niso prišli zaradi neznanih razlogov.

Takoj po hudem izbruhu epidemije 12. marca smo morali ambulanto zapreti. Preklicali smo vse naročene bolnike in na daljavo izvedli oceno stanja. Vse, ki so bili v nestabilnem zdravstvenem stanju, smo aktivno spremljali in bili telefonsko dosegljivi. Vzpostavili smo nove protokole obravnav, v maju 2020 ponovno začeli preglede za vse bolnike nazaj in po triaznem načrtu redno naročati vnaprej. Ambulanto smo si prilagodili iz bolniške sobe, v kateri ni bilo primerne opreme ne ustreznega kadra. Varnostni omejitveni ukrepi (preverjanje temperature, maska na obrazu, presejalni vprašalnik) so bili izvedeni pri vseh bolnikih pred ambulantnim pregledom oziroma obiskom OI s predhodnim telefonskim klicem.

## Koordinatorstvo

Koordinacija paliativne oskrbe OAPO je bila v letu 2020 na splošno usmerjena na telefonsko svetovanje. Redna telefonska dosegljivost je ključnega pomena v oskrbi neozdravljivo bolnega (30). Trend naraščanja števila telefonskih svetovanj je že v letih pred 2020 naraščal. Tudi drugi (20) poročajo o znatnem povečanju (59 %) telefonskih svetovanj za paliativno oskrbo med izbruhom pandemije. Klice smo začeli redno beležiti marca 2020. Takrat smo bolnike tudi aktivno klicali. Odpovedati je bilo treba ambulantne preglede in preveriti zdravstveno stanje bolnikov. Dnevno smo opravili do 20 klicev. Za vse aktivno umirajoče bolnike in vsa nestabilna stanja smo bili v kriznih obdobjih pandemije dosegljivi 24 ur na dan 7 dni v tednu.

Tveganja za prenos okužbe so povzročila več zdravstvenih storitev na daljavo kot kadar koli prej. To je pomenilo priložnosti za izboljšanje dostopa in podpore bolniku ter bližnjim, a hkrati tudi na potencialno tveganje, da so se nekateri ljudje ob tem počutili osamljeni in brez podpore. Čeprav smo telefonske klice predvsem vračali, je tu še veliko prostora za izpopolnitev dejavnosti in izboljšanje oskrbe z aktivnim spremljanjem, zlasti bolnikov v nestabilnem stanju ali bližnjih, ki potrebujejo več pomoči. Švicarske smernice (30) priporočajo klice družinam dvakrat na dan, kadar je bolnik resno bolan ali umira. Telefonska komunikacija je lahko zelo težka, zlasti kadar se spremlja nestabilno stanje umirajočega ali sporočajo novice o smrti.

V Avstraliji načrtujejo sprostitev zmogljivosti specialistične paliativne oskrbe z zmanjšanjem neposredne oskrbe v obliki neposrednih posvetovanj. Vloga strokovnjakov za paliativno oskrbo je usmerjena v podporo drugim izvajalcem z zagotavljanjem nasvetov in napotkov. Načrtujejo tudi optimizacijo teledravstva, vključno z izboljšanim dostopom do pametnih telefonov in druge komunikacijske tehnologije (9).

Pri spremljanju bolnika v domačem okolju smo naleteli na omejene vire zagotavljanja oskrbe pri patronažnih medicinskih sestrah ter v službah za podporne storitve, kot so oskrba na domu in vključevanje prostovoljcev.

## Konziliarna dejavnost

Izvajanje konziliarnega dela beležimo od leta 2013. Glede na obdobje 2014–2019 smo povprečno prejeli 199 konziliarnih napotitev, v letu 2020 je bilo obravnavanih 434 napotitev.

## Organizacija dela

Kriza covid-19 je razkrila slabosti številnih sistemov zdravstvene in socialnega varstva, vključno s premajhno zaposlenostjo in preskromnim financiranjem služb za nego in paliativno oskrbo (9). Bolniki z rakom, ki so bili okuženi s covidom-19, so bili preusmerjeni v tako imenovane covidne bolnišnice in niso bili oskrbovani na OI, čeprav bi potrebovali obravnavo specialistične-ga paliativnega tima. Največja težava se je v zagotavljanju sistema zdravstvenega varstva pokazala za bolnike s potrjeno okužbo na covid-19, ki so potrebovali le krajše zdravstvene intervencije, in ne hospitalizacije, kot je abdominalna ali pleuralna punkcija. Usklajevanje za to skupino »paliativnih bolnikov« je bilo veliko. Hkrati pa je bilo zaznati stiske zdravstvenih delavcev. Končna obravnava je bila največkrat odvisna od strokovnosti ekipe, ki je bila na razpolago, in od osebne pripravljenosti posameznikov.

Telemedicina je bila priročen pripomoček, v nekaterih primerih pa je povečala že tako obremenjeno delovno obremenitev. Kjer je bilo mogoče, smo osebne stike nadomestili s telekomunikacijami ali po telefonu. Jutranji raporti so med veliko krizo potekali prek spletnega srečanja in prav tako nekaj družinskih sestankov. Navkljub dobrobiti, ki jih ima nova tehnologija tudi v onkologiji, so tu številne ovire za njihovo sprejemanje v rigidnem kliničnem okolju. Poleg omejenega dostopa do tehnologij, pomanjkanja finančnih virov za njihov razvoj, skrbi za varnost in zasebnosti avtorji poudarjajo povečano tveganje za tesnobo in stiske, povezano z uporabo sodobne tehnologije (23). Ob tem velja poudariti tudi spretnosti in znanje, ki jih morajo zdravstveni delavci imeti za uspešno uporabo novih tehnologij. Te smo tudi sami zaznali tako na med bolniki kot med zdravstvenim osebjem.

Z uspešno organizacijo smo spretno razporejali okrnjene kadrovske vire po usmeritvah vodstva (ena ekipa delo od doma, druga na delu). V vsem obdobju smo imeli na oddelku stik le z enim bolnikom, enim zdravnikom in dvema medicinskima sestrama s potrjeno okužbo covid-19. Po upoštevanju vseh priporočil smo uspeli zaježiti okužbe takoj ob izvoru.

Pandemija covid-19 je imela in ima vpliv na izvajanje obravnave specializirane paliativne oskrbe na OI. Predstavili smo le delček kratkoročnih posledic, ki smo jih zaznali v letu 2021. Za celoviti pregled bi bilo treba pogledati celotno pot obravnave bolnikov, vključenih v specializirano paliativno oskrbo, na vsej poti obravnave, kar pa pomeni vključitev pregleda stanj in združitev poročil tudi na sekundarnem in primarnem nivoju zagotavljanja onkološkega varstva. Številne bolnišnice so oddelke, namenjene onkološkemu bolnikom in paliativni oskrbi, v času pandemije spremenile v covidne oddelke, zato je oskrba za bolnike z rakom in paliativno oskrbo dejansko bila omejena.

Imeli smo nekaj pretresljivih situacij, kot so:

- Smrt bolnika med postopki sprejema zaradi čakanja na izvid testa PCR.
- Pritožba žalujoče žene, ker smo ji neosebno obrazložili vse po telefonu. Mož je na OI prišel pred mesecem dni pokreten, pogovornjiv. Gospod je umrl v manj kot 24 urah po premestitvi v dežurstvu.
- Premestitev bolnice, ki je samo še podpihovala, in je bilo svojcem resnično pomembno, da jo vidijo živo. Ko so prišli, je celo odprla oči, nato pa v nekaj urah umrla.

Sodelovanja z bolnikovimi bližnjimi je bilo veliko. Predvsem s tistimi, ki so se vključevali v oskrbo bolnika. Razpoložljivi dokazi kažejo, da je v času pandemije več ljudi postalo neplačanih negovalcev. Dokazi kažejo, da so ženske nesorazmerno bolj vključene v neplačane negovalne vloge tudi v obdobju pandemije (27). Običajno

so mlajše, pogosto odgovorne tudi za varstvo otrok. Po vseh državah se je skrb in odgovornost večine negovalcev, ki so že bili vključeni v oskrbo pred pandemije, povečala tudi v času pandemije (39). Zmanjšano vključevanje v oskrbo pa je bilo zaznано pri negovalcih, ki oskrbujejo ljudi zunaj njihovega gospodinjstva, saj je bilo treba upoštevati vladne odloke o omejitvah druženja, stika in potovanj.

Mednarodne raziskave na področjih onkologije in paliativne oskrbe so pokazale, da osebe pri svojem rutinskem delu različno podpira žalujoče bližnje (38). V akutnih bolnišnicah je podpora in sledenje žalujočim redkejša. Ovire pri zagotavljanju podpore po smrti so bile večinoma povezane s kadrovanjem in financiranjem. Številni bližnji pa želijo, da bi zdravstveno osebje vzpostavilo stik z njimi tudi po smrti bolnika, in sicer tisto zdravstveno osebje, ki je skrbelo za njihovega bližnjega. Organizirane podporne službe in društva so v podpori žalujočim pomemben del oskrbe v akutnih bolnišničnih okoljih, ki pa so bila v obdobju covid-19 tudi omejena v svojem delovanju.

Dostop do duhovne podpore ob koncu življenja je pomembna za številne bolnike in bližnje, ne glede na to, ali so verni ali ne (38). Duhovna oskrba med covidom-19 je pomagala posameznikom, da se soočijo in premagajo strahove ter najdejo upanje in smisel. Ker je bil dostop omejen, je duhovno oskrbo največkrat nudilo zdravstveno osebje, predvsem s poslušanjem, izražanjem prijaznosti in sočutja.

Pandemija covid-19 je imela in ima vplive na izvajanje obravnave specializirane paliativne oskrbe na OI. Predstavili smo le delček kratkoročnih posledic, ki smo jih zaznali v letu 2021. Za celoviti pregled bi bilo treba pogledati celotno pot obravnave bolnikov, vključenih v specializirano paliativno oskrbo na vsej poti obravnave, kar pa pomeni vključitev pregleda stanj in združitev poročil tudi na sekundarnem in primarnem nivoju zagotavljanja onkološkega varstva. Številne bolnišnice so oddelke, namenjene onkološkemu bolnikom in paliativni oskrbi, v času pandemije spremenile v covidne oddelke, zato je oskrba za bolnike z rakom in paliativno oskrbo dejansko bila omejena.

## ZAKLJUČEK

Pandemija covid-19 še terja čustveni in fizični davek bolnikom, zdravstvenim delavcem in svetovni skupnosti. Pripeljala nas je do pomembnih izzivov v zagotavljanju ne le obravnave bolnikov z rakom, ampak tudi paliativne oskrbe. Naša neizkušnost, dolgotrajnost in velike razsežnosti pandemije so vplivale na nestabilnost v razumevanju umeščenosti in prepoznavnosti vloge paliativne oskrbe v tem občutljivem obdobju. Pomanjkanje resursov pa je končno botrovalo h kriznemu modelu organizacije paliativne oskrbe, ki je bil bolj ali manj usmerjen v oskrbo umirajočih in podporo v žalovanju. O zagotavljanju celostne integrirane paliativne oskrbe v obravnavi bolnikov z rakom v tem obdobju žal glede na vse rezultate in omejitve ne moremo govoriti. Je pa ob enem prišlo do dobrodošlega premika prepoznavnosti paliativne oskrbe, skupaj z novimi priporočili, uporabo spremenjenih protokolov in večjo uporabo digitalne tehnologije za lažje posvetovanje na daljavo. Pravočasen dostop do informacij in podpora bližnjim, tudi zunaj delovnega časa, ob ustrezno usposobljenih zdravstvenih delavcih bi morala biti prednostna naloga za bodoče vodenje paliativne oskrbe.

## LITERATURA

1. Wynne KJ, Petrova M, Coghlan R. Dying individuals and suffering populations: applying a population-level bioethics lens to palliative care in humanitarian contexts: before, during and after the COVID-19 pandemic. *J Med Ethics*. 2020 Aug;46(8):514–525.
2. World Health Organization, WHO 2021. Pridobljeno 18. 3. 2021 s spletne strani: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.
3. World Health Organization, Integrating palliative care and symptom relief into the response to humanitarian emergencies and crises: a WHO guide, 2018 Pridobljeno 18. 3. 2021 s spletne strani: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274565>.
4. Rodin G, Zimmermann C, Rodin D, al-Awamer A, Sullivan R, Chamberlain C. COVID-19, palliative care and public health. *European Journal of Cancer*. 2020 Sep;136:95–98.
5. Waldman E, Glass M. A Field Manual for Palliative Care in Humanitarian Crises. A Field Manual for Palliative Care in Humanitarian Crises, 2019: 2019–2022.
6. Powell RA, Schwartz L, Nouvet E, Sutton B, Petrova M, Marston J, Munday D, Radbruch L. Palliative care in humanitarian crises: always something to offer. *Lancet*. 2017 Apr 15;389(10078):1498–1499.
7. The Sphere Handbook. Humanitarian Charter and Minimum Standards in Humanitarian Response. Sphere. 2018. [spletna stran na Internetu]. Pridobljeno 18. 3. 2021 s spletne strani: <https://handbook.spherestandards.org/en/sphere/#ch001>.
8. Projekt Sphere Listina o humanitarni pomoči in minimalni, 2011. Pridobljeno 18. 3. 2021 s spletne strani: [https://spherestandards.org/wp-content/uploads/2018/06/Sphere\\_Handbook\\_2011\\_Slovenian.pdf](https://spherestandards.org/wp-content/uploads/2018/06/Sphere_Handbook_2011_Slovenian.pdf).
9. Bauer A, Dixon J, Comas-Herrera A. End-of-life support for people in care homes in the context of COVID-19: international report. May, 1–14, 2020. Pridobljeno 18. 3. 2021 s spletne strani: <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/05/Palliative-care-in-care-homes-and-COVID-1-May-2020.pdf>.
10. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, De Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X et al. Lancet Commission on Palliative Care and Pain Relief Study Group. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief—an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1391–1454.
11. Etkind SN, Bone AE, Lovell N, Cripps RL, Harding R, Higginson IJ et al. The Role and Response of Palliative Care and Hospice Services in Epidemics and Pandemics: A Rapid Review to Inform Practice During the COVID-19 Pandemic. *J Pain Symptom Manage*. 2020 Jul;60(1):e31–e40.
12. Center za koronavirus John Hopkins [spletna stran na Internetu]. Pridobljeno 18. 3. 2021 s spletne strani: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
13. Covid-19, Spletnik, 2020. Pridobljeno 18. 3. 2021 s spletne strani: <https://spletnik.si/blog/kako-v-spletniku-skrbimo-za-uspeh-spletnih-trgovcev-v-casu-pandemije/>.
14. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS), gradivo za sejo Skupščine 18. 3. 2021. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Letno poročilo ZZZS 2020. Pridobljeno s <https://www.zzs.si/zzs-api/e-gradiva/>.
15. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Health Care Professionals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2020;323(21):2133–4.
16. Clark-Snow RA, Rittenberg C. Oncology nursing supportive care during the COVID-19 pandemic: reality and challenges. *Support Care Cancer*. 2021 May;29(5):2259–2262.
17. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1907–1918.
18. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335–337.
19. Nekhlyudov L, Duijts S, Hudson SV, Jones JM, Keogh J, Love B et al. Addressing the needs of cancer survivors during the COVID-19 pandemic. *J Cancer Surviv*. 2020 Oct;14(5):601–606.
20. Moriyama D, Scherer JS, Sullivan R, Lowy J, Berger JT. The Impact of COVID-19 Surge on Clinical Palliative Care: A Descriptive Study From a New York Hospital System. *J Pain Symptom Manage*. 2021 Mar;61(3):e1–e5.
21. Kohli P, Virani SS. Surfing the Waves of the COVID-19 Pandemic as a Cardiovascular Clinician. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):98–100.
22. Moris D, Tsilimigras DI, Schizas D. Cancer and COVID-19. *Lancet*. 2020 Oct 10;396(10257):1066.
23. Chan A, Ashbury F, Fitch MI, Koczwara B, Chan RJ. MASCC Survivorship Study Group. Cancer survivorship care during COVID-19—perspectives and recommendations from the MASCC survivorship study group. *Support Care Cancer*. 2020 Aug;28(8):3485–3488.
24. Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, Fisher RI. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11):756–758.
25. Young AM, Ashbury FD, Schapira L, Scotté F, Ripamonti CI, Olver IN. Uncertainty upon uncertainty: supportive care for cancer and COVID-19. *Support Care Cancer*. 2020 Sep;28(9):4001–4004.
26. United Nations, 2021. [spletna stran na Internetu]. Pridobljeno 18. 3. 2021 s spletne strani: <https://news.un.org/en/>.
27. Flemming K, Atkin K, Ward C, Watt I. Adult family carers' perceptions of their educational needs when providing end-of-life care: a systematic review of qualitative research. *AMRC Open Res*; 2019.
28. Rabow MW, Huang CS, White-Hammond GE, Tucker RO. Witnesses and Victims Both: Healthcare Workers and Grief in the Time of COVID-19. *J Pain Symptom Manage*. 2021 Feb 6;S0885-3924(21)00164-0.
29. Lundorff M, Holmgren H, Zachariae R, Farver-Vestergaard I, O'Connor M. Prevalence of prolonged grief disorder in adult bereavement: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017 Apr 1;212:138–149.
30. Selman LE, Chao D, Sowden R, Marshall S, Chamberlain C, Koffman J. Bereavement Support on the Frontline of COVID-19: Recommendations for Hospital Clinicians. *J Pain Symptom Manage*. 2020 Aug;60(2):e81–e86.

31. Bernot M, Ozbič P. Pogled vase; zbornik predavanj: [strokovni seminar] Terme Olimia, 11. in 12. oktober 2019/ [urednik Boštjan Jovan]. V Ljubljani: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije, Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v hematologiji, 2019:20–30.
32. Granek L, Tozer R, Mazzotta P, Ramjaun A, Krzyzanowska M. Nature and Impact of Grief over Patient Loss on Oncologists' Personal and Professional Lives. *JAMA* 2012; 172(12): 964–966.
33. Moore KJ, Sampson EL, Kupeli N, Davies N. Supporting families in end-of-life care and bereavement in the COVID-19 era. *Int Psychogeriatr.* 2020 Oct;32(10):1245–1248.
34. Morris SE, Moment A, Thomas JD. Caring for Bereaved Family Members During the COVID-19 Pandemic: Before and After the Death of a Patient. *J Pain Symptom Manage.* 2020 Aug;60(2):e70–e74.
35. Yardley S, Rolph M. Death and dying during the pandemic. *BMJ.* 2020 Apr 15;369:m1472.
36. Wallace CL, Wladkowski SP, Gibson A, White P. Grief During the COVID-19 Pandemic: Considerations for Palliative Care Providers. *J Pain Symptom Manage.* 2020 Jul;60(1):e70–e76.
37. Schwartz R, Sinskey JL, Anand U, Margolis RD. Addressing Postpandemic Clinician Mental Health: A Narrative Review and Conceptual Framework. *Ann Intern Med.* 2020 Dec 15;173(12):981–988.
38. Ó Coimín D, Prizeman G, Korn B, Donnelly S, Hynes G. Dying in acute hospitals: voices of bereaved relatives. *BMC Palliat Care.* 2019 Oct 31;18(1):91.
39. Lorenz-Dant K, Comas-Herrera A. Pre-print: The impacts of COVID-19 on unpaid carers of adults with long-term care needs and measures to address these impacts: a rapid review of the available evidence. 15. 1. 2021. Pridobljeno 18. 3. 2021 s spletne strani: <https://Itccovid.org/2021/01/15/pre-print-the-impacts-of-covid-19-on-unpaid-carers-of-adults-with-long-term-care-needs-and-measures-to-address-these-impacts-a-rapid-review-of-the-available-evidence/>.

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

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

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

# Prezjemite nadzor nad KLL, MCL in WM z zdravilom IMBRUVICA®<sup>1-6</sup>



## ENA TABLETA ENKRAT NA DAN DOMA

Dolgotrajno izboljšanje preživetja  
po 8 letih spremljanja.<sup>2-3</sup>

Poznan in obvladljiv varnostni profil.<sup>2-6</sup>

Enostavno, enkrat dnevno jemanje zdravila na domu.<sup>1</sup>

Janssen Oncology

pharmacyclics®  
An AbbVie Company

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 株式会社 礼和

imbruvica®  
(ibrutinib) tablete  
Izkušnje, na katere  
se lahko zanesete

KLL=kronična limfocitna levkemija; MCL=limfom pljučnih celic; WM=Waldenströmova makroglobulinemija.

### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: IMBRUVICA 140 mg/280 mg/420 mg/560 mg filmsko obložene tablete

Kakovostna in količinska sestava: 140/280/420 ali 560 mg ibrutiniba, brezvodni koloidni silicijev dioksid, premrežen natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat (E487), povodni; filmska obloga: makrogol, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172 - 140, 420 in 560 mg), rdeči železov oksid (E172 - 280 in 560 mg) Indikacije: *Kot samostojno zdravilo:* zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo limfoma pljučnih celic (MCL) ali z na zdravljenje neodzivno obliko te bolezni, zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo (WM - Waldenström's macroglobulinaemia), ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja oziroma v prvi liniji pri bolnikih, ki niso primerni za kemoimunoterapijo. *Kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z obnuzumabom za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno neozdravljivo kronično limfocitno levkemijo (KLL)/z bendamustinom in rituksimabom za zdravljenje odraslih bolnikov s KLL, ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja; samostojno zdravilo indicirano. *V kombinaciji z rituksimabom za zdravljenje odraslih bolnikov z WM. Odmerjanje:* Zdravilo je treba jemati peroralno enkrat na dan s kozarcem vode, in sicer vsak dan ob približno istem času. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo. Tablet se ne sme drobiti ali žvečiti. Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo onkoloških zdravil. MCL: priporočeni odmerek je 560 mg enkrat na dan. KLL (samostojno ali v kombinaciji) in WM: priporočeni odmerek je 420 mg enkrat na dan. Z zdravljenjem je treba nadaljevati do napredovanja bolezni oz. dokler bolnik zdravilo prenaša. Pri odmerjanju tega zdravila v kombinaciji z zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, je priporočljivo vzeti ibrutinib pred zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, kadar ju je treba vzeti na isti dan. Podrobna navodila za odmerjanje pri posebnih skupinah bolnikov in za prilagajanje odmerkov v primeru sočasne uporabe z zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A4 in ob pojavu hematološke toksičnosti so navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Če bolnik izpusti odmerek, ga lahko vzame čimprej istega dne, naslednjega dne pa spet začne z odmerjanjem po običajnem razporedu. Bolnik naj ne jemlje dodatnih tablet, da bi nadomestil pozabljeni odmerek. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, sočasna uporaba pripravkov rastlinske izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Poročali so o krvavitvah s trombotično opazilno ali brez nje (vključno z manjšimi hemoragičnimi dogodki (podplutbe, krvavitve iz nosu, petehije) ter večjimi krvavitvami (gastrointestinalna in intrakranialna krvavitve, hematurija)). Sočasno se ne sme jemati varfarina in drugih antagonistov vitamina K. Izogibati se je treba prehranskim dopolnilom (npr. pripravki ribjega olja ali vitamina E). Pri sočasnem zdravljenju z antikoagulantmi je potrebna posebna previdnost. Zdravila se ne sme jemati najmanj 3 do 7 dni (odvisno od vrste kirurškega posega in tveganja za krvavitve) pred kirurškim posegom in po njem. Poročali so o primerih atrijske fibrilacije, atrijske undulacije, ventrikularne tahiaritmije in srčnega popuščanja. Zaradi možnosti pojavnosti srčnih bolezni, vključno s srčnimi aritmijami in srčnim popuščanjem je treba vse bolnike občasno klinično pregledati. Pri bolnikih, pri katerih so se pojavili simptomi in/ali znaki ventrikularne tahiaritmije je treba zdravljenje s tem zdravilom začasno prekiniti, pred ponovno uvedbo je treba temeljito oceniti klinično razmerje med koristjo in tveganjem. Bolnike, pri katerih se pojavijo simptomi aritmije ali se na novo pojavijo zaditost, omotica ali omedlevica, je treba klinično pregledati in jim po potrebi posneti EKG. Pri bolnikih z obstoječo atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo zdravljenje z antikoagulantmi, je treba razmisлити o drugih možnostih zdravljenja. Če se atrijska fibrilacija pojavi med zdravljenjem, je treba temeljito oceniti tveganje za tromboembolične bolezni. Pri bolnikih z velikim tveganjem in kadar druge možnosti zdravljenja niso primerne, je treba razmisлити o skrbno nadzorovanem zdravljenju z antikoagulantmi Bolnike je treba med zdravljenjem skrbno spremljati glede znakov in simptomov srčnega popuščanja. Pri bolnikih, ki so jemali to zdravilo so poročali o primerih ILD. Bolnike spremljajte glede pljučnih simptomov ILD. Če se simptomi pojavijo, je treba zdravljenje prekiniti in ILD ustrezno zdraviti. Če simptomi vztrajajo je treba oceniti tveganje in korist zdravljenja in upoštevati smernice za prilagoditev odmerjanja. Pri bolnikih, ki so prejeli ibrutinib so poročali o primerih cerebrovaskularnega insulata, prehodnega ishemičnega napada in ishemičnega možganske kapi s sočasno atrijsko fibrilacijo in/ali hipertenzijo ali brez nju. Med primeri, ki so bili poročani z zakasnitvijo, je od začetka zdravljenja do pojavnosti ishemičnih žilnih bolezni osrednjega živčevja večina minilo nekaj mesecev. Bolnike z večjo maso tumorja pred začetkom zdravljenja je treba skrbno spremljati zaradi večjega tveganja za pojav sindroma razpada tumorja. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati glede morebitnega pojavnosti nemelanomskega kožnega raka. Pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom so poročali o*

primerih reaktivacije virusa hepatitisa B, vključno s smrtnimi izidom zato je treba pred uvedbo zdravljenja preveriti prisotnost HBV. Bolnikom, ki prejemajo ibrutinib, je treba med celotnim potekom zdravljenja redno meriti krvni tlak in jim po potrebi uvesti ali prilagoditi odmerjanje antihipertenzivnih zdravil. Poročali so tudi o primerih hemofagocitne limfocitocitoze, vključno s smrtnimi primeri. Pri sočasni uporabi z zmernimi/močnimi zaviralci CYP3A4 lahko pride do povečane izpostavljenosti ibrutinibu in večjega tveganja za pojav toksičnosti, pri sočasni uporabi z indukcijskimi CYP3A4 pa do zmanjšane izpostavljenosti in tveganja za pomanjkanje učinkovitosti. Zato se je treba sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 in močnimi ali zmernimi induktori CYP3A4 izogibati. O sočasni uporabi lahko razmisлите samo, kadar pričakovane koristi nedvoumno presegajo morebitno tveganje. Pri bolnikih, ki morajo jemati zaviralec CYP3A4, je treba skrbno spremljati morebitne znake toksičnega delovanja zdravila; pri tistih, ki jemljejo induktorje CYP3A4 pa znake pomanjkanja učinkovitosti. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Ena filmsko obložena tableta vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Interakcije: Sočasna uporaba z zdravili, ki močno/zmerno zavirajo CYP3A4, lahko poveča izpostavljenost ibrutinibu, zato se je treba uporabiti močnih zaviralcev CYP3A4 izogibati. Če mora bolnik jemati katerega od močnih/zmernih zaviralcev CYP3A4, je treba odmerek zdravila Imbruvica prilagoditi (glejte Povzete glavnih značilnosti zdravila), bolnike pa skrbno spremljati. V kombinaciji s šibkimi zaviralci prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Bolnike je treba skrbno spremljati in po potrebi upoštevati smernice za prilagajanje odmerka. Med zdravljenjem se je treba izogibati uživanju grenivk in seviljskih pomaranč, ker vsebujejo zmerne zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila Imbruvica z indukcijskimi CYP3A4 lahko zmanjša koncentracijo ibrutiniba v plazmi. Razmisлите velja o uporabi drugih učinkovin, ki v manjši meri inducirajo CYP3A4. Če je potrebna uporaba močnega ali zmernega induktorja CYP3A4 in pričakovano korist presega morebitno tveganje, je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti. Zdravilo se lahko sočasno uporablja z blagimi induktori, vendar je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti. Topnost ibrutiniba je odvisna od pH, zato lahko zdravila, ki zvečajo pH v želodcu (npr. zaviralci protoske črpalke), zmanjšajo izpostavljenost ibrutinibu. *In vitro* ibrutinib zavira P-glikoprotein in BCRP, zato je treba substrat P-glikoproteina in BCRP, ki imajo ozko peroralno terapevtsko okno (npr. digoksin, metotreksat) jemati najmanj 6 ur pred oz. najmanj 6 ur po odmerjanju zdravila Imbruvica. Ibrutinib lahko zavira tudi BCRP v jetrih in zveča izpostavljenost zdravilom, katerih izločanje skozi jetra je povezano z BCRP (rosuvastatin). V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri bolnikih z malignimi celic B, ibrutinib v enkratnem, 560 mg odmerku ni klinično pomembno vplival na izpostavljenost substratu CYP3A4 midazolamu. V isti študiji, 2 tedensko zdravljenje z ibrutinibom v odmerku 560 mg na dan, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko oralnih kontraceptivov (etiniletradiol in levonorgestrel), substrata CYP3A4 midazolama ali substrata CYP2B6 bupropiona. **Nosečnost, dojenje in plodnost:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še tri mesece po zaključku zdravljenja uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije. Zdravila ne smete uporabljati pri nosečnicah. Med zdravljenjem je treba prenehati z dojenjem. Podatkov o vplivu ibrutiniba na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev: Zdravilo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so poročali o utrujenosti, omotičnosti in asteniji, kar je treba upoštevati pri presoji bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev. **Neželni učinki:** pljučnica, okužba zgornjih dihal, sinusitis, sepsa, kriptokokna/pnevmocistična okužba, okužba z aspergilusom, reaktivacija hepatitisa B, nemelanomski kožni rak, okužba sečil, okužba kože, nevropenija, trombotična, limfocitoza, anemija, febrilna nevropenija, levkocitoza, sindrom levkostatze, ILD, dehidracija, hiperurikemija, sindrom razpada tumorja, omotičnost, glavobol, periferna nevropatija, cerebrovaskularni insulti, prehodni ishemični napad, ishemična možganska kap, zamegljen vid, srčno popuščanje, atrijska fibrilacija, ventrikularna tahiaritmija, krvavitve, podplutba, petehije, subduralni hematomi, krvavitve iz nosu, diareja, bruhanje, stomatitis, navzea, obstipacija, suha usta, odpoved jeter, izpuščaj, angioedem, pankulitisi, nevrotrofne dermatoze, urtikarija, eritem, lomljenje nohtov, Stevens-Johnsonov sindrom, artralgija, mišičnoskeletne bolečine, zvišana telesna temperatura, periferni edem, zvišanje kreatinina v krvi (vsi NU so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila) Način in režim izdajanja zdravila: Rp/Spec. Imetnik DžP: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija Predzastavnik Imetnika DžP v Sloveniji: Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana

Datum zadnje revizije besedila: 28. 01. 2021

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

### Viri:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila IMBRUVICA® (ibrutinib).
2. Byrd JC et al. Clin Cancer Res. 2020 Aug 1;26(15):3918-3927.
3. Burger JA, et al. Leukemia 2020;34(9):787-798.
4. Munir T, et al. Am J Hematol 2019;94(12):1353-1363.
5. Treon SP, et al. Haem Onc 2019;37(52):184-185.
6. O'Brien S, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18(10):648-657.

# Vpliv visokodozne in nizkodozne izpostavljenosti srčnih struktur na srčno-žilne posledice obsevanja raka dojke in raka pljuč

The impact of high and low cardiac substructure dose levels on cardiac toxicity in lung and breast cancer radiotherapy

Ratoša Ivica<sup>1,2</sup>, But Hadžić Jasna<sup>1,2</sup>

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

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

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

E-mail: iratosa@onko-i.si

Poslano / Received: 5.4.2021

Sprejeto / Accepted: 11.4.2021

doi:10.25670/oi2021-003on

## IZVLEČEK

**Izhodišča:** Z daljšanjem preživetja bolnikov z rakom so srčno-žilne bolezni postale pomemben del morbiditete in mortalitete teh bolnikov. V zadnjih letih je v literaturi veliko zanimanja na področju vpliva radioterapije na pozne posledice na srce.

**Metode:** Literaturo smo iskali s pomočjo spletnega iskalnika PubMed / MEDLINE z uporabo kombinacij ustreznih ključnih besed. V postopku ocenjevanja smo preučili grobe rezultate iskanja in izključili članke, ki niso pomembni za to temo. Upoštevali smo le literaturo v angleškem jeziku.

**Rezultati:** Objavljene so različne doznovolumske omejitve na srce v povezavi s srčno-žilnimi obolenji in smrtnostjo, vendar te omejitve niso enotno veljavne. Pri dopolnilnem obsevanju raka dojke je celotno srce izpostavljeno nizki dozi in se pomembne srčne okvare najpogosteje izrazijo desetletje po zdravljenju ali še pozneje, pri visokodozni izpostavljenosti pri radikalnem obsevanju pljuč pa se smrtnost zaradi srčno-žilnih dogodkov poveča že v prvih letih po zdravljenju.

**Zaključek:** Z nižanjem doze na srce lahko še dodatno vplivamo na preživetje bolnikov po obsevanju, kar nam že omogočajo boljše obsevalne tehnike in slikovno vodena radioterapija. Dodatno korist lahko dosežemo še z boljšim razumevanjem in upoštevanjem vpliva obsevanja na posamezne srčne strukture, tudi v povezavi z pridruženimi boleznimi, in z usmerjenim kardiološkim spremljanjem bolnikov po obsevanju prsnega koša.

**Ključne besede:** obsevanje raka dojke, obsevanje raka pljuč, pozna toksičnost, toksičnost na srce

## ABSTRACT

**Background:** With improved survival outcomes for patients with cancer, cardiovascular disease has become an important part of morbidity and mortality. In recent years, there has been much interest in the literature on the impact of radiotherapy on late cardiac toxicity.

**Methods:** Published manuscripts were identified through a PubMed/MEDLINE search of the National Library of Medicine using combinations of relevant keywords. In the evaluation round, we examined rough search results and excluded articles not relevant for the topic. We considered only English language literature.

**Results:** Various cardiac dose-volume constraints have been reported in association with cardiovascular events and mortality, but without consistent constraints. Low-dose heart exposure in adjuvant breast cancer radiotherapy can lead to important cardiac events a decade or more after treatment. However, in radical lung cancer radiotherapy, high-dose heart exposure can lead to increased cardiovascular mortality in the first few years after treatment.

**Conclusion:** We can further influence the survival of patients with cancer after chest irradiation by lowering the absorbed dose to the heart, which is already made possible by better irradiation techniques and image-guided radiotherapy. Additional benefits can be gained by better understanding and considering the impact of radiation on individual cardiac structures, also in connection with other patients' comorbidities, and by the close cardiac follow-up of patients after chest radiation therapy.

**Keywords:** lung cancer radiotherapy, breast cancer radiotherapy, late toxicity, cardiac toxicity



## UVOD

Preživetje bolnikov z rakom pljuč in rakom dojk se v zadnjem desetletju povečuje, predvsem zaradi izboljšav v diagnostiki, lokalnem in sistemskega zdravljenja. Konec leta 2017 je v Sloveniji živelo 17.869 oseb, ki so kadar koli zbolele za rakom dojk, in 3.435 oseb, ki so kadar koli zbolele za pljučnim rakom [1]. Več kot 60 % bolnikov je ob diagnozi starejših od 65 let in kar nekaj bolnikov ima pridružene kronične bolezni, poleg tega so bolniki z rakom pljuč ob diagnozi v primerjavi z bolnicami z rakom dojk skoraj 10 let starejši [2, 3]. V letu 2016 sta bila vodilna vzroka za smrt prebivalcev v Sloveniji srčno-žilne bolezni (39,7 %; najpogosteje srčni infarkt, možganska kap ter odpoved srca) ter rak (31,7 %; najpogosteje rak prebavil, prostate, dojke in pljuč). Glede na spol pa v zadnjem desetletju pri moških boleznih srca in ožilja celo niso več najpogostejši vzrok smrti, ampak so na drugem mestu, za neoplazmami. Pri ženskah nasprotno opažamo ravno obraten trend [4]. Poročila o preživetju bolnic z rakom dojk so obetavna, saj se preživetje izboljšuje, po drugi strani pa so eden glavnih vzrokov smrti pri ozdravljenih bolnicah z rakom dojk ravno srčna obolenja [5, 6].

Obsevanje kot eno izmed treh temeljnih načinov zdravljenja raka potrebuje okoli 80 % vseh bolnikov z rakom dojk ali rakom pljuč in pomembno prispeva k preživetju [7–9]. Ob višanju incidence in prevalece povsod po Evropi do leta 2025 za obe diagnozi skupaj napovedujejo okoli 15-odstoten porast obsevalnih zdravljenj [10].

## METODE

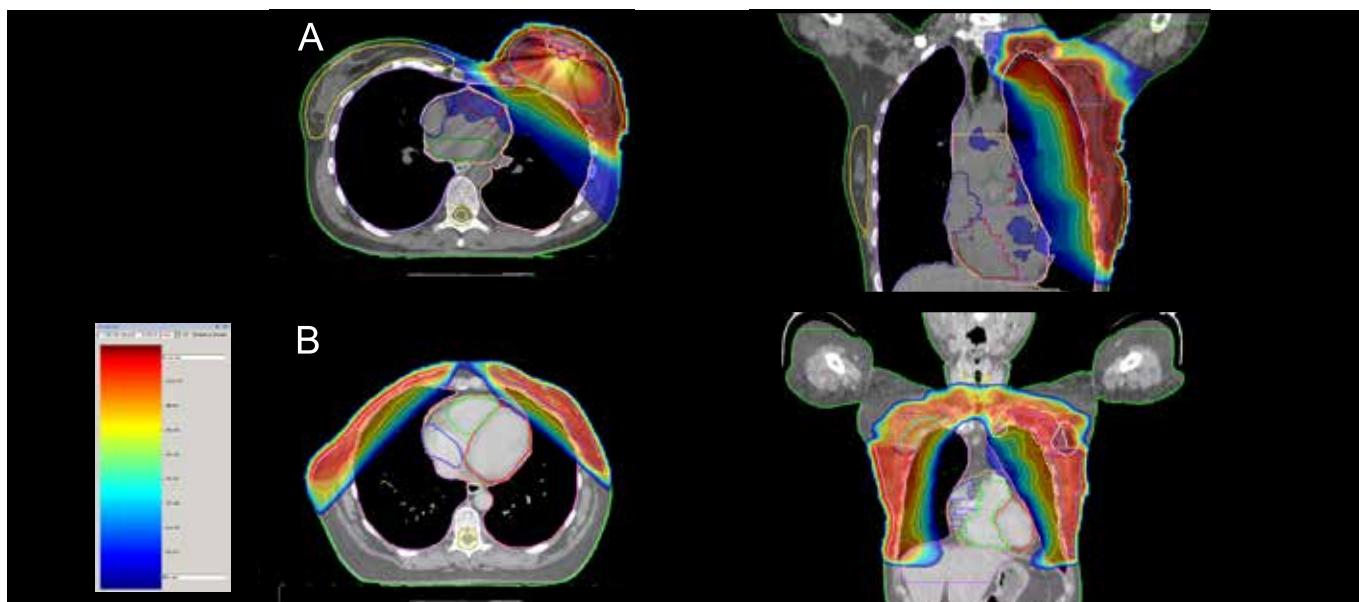
Literaturo smo poiskali s pomočjo spletnega iskalnika PubMed / MEDLINE z uporabo kombinacij naslednjih ključnih besed: kardiotoksičnost, srčno-žilna obolenja, srčno-žilni zapleti, srčni zapleti, poškodba srca zaradi obsevanja, verjetnost za pojav okvare zdravih tkiv (NTCP), obsevanje, obsevalni odmerek, modeliranje učinkov na zdrava tkiva, dozno-volumskih napovedni dejavniki, odmerek radioterapija, rak dojk, rak pljuč. V prvem krogu ocenjevanja smo preučili grobe rezultate iskanja in izključili članke, ki niso pomembni za to temo. Z ročnim iskanjem referenčnih seznamov ustreznih člankov smo našli dodatne reference. Upoštevali smo le literaturo v angleškem jeziku.

## OKVARA SRCA Z OBSEVANJEM

Vse srčne strukture so občutljive na obsevanje. Kardiomiociti naj bi bili na obsevanje neobčutljivi, vendar verjetno do njihove poškodbe pride posredno zaradi okvare endotelija koronarnih in drobnih žil, ki prehranjujejo srčno mišico. Poškodba endotelijskih celic zaradi ionizirajočega sevanja spodbuja sproščanje vnetnih faktorjev, aktivnost citokinov, oksidativne učinke in nastajanje fibroze. Oksidativni stres in kronično vnetje pospešujeta razvoj ateroskleroze [11]. Ionizirajoče sevanje sproži opisane učinke na endotelijske celice kapilar že pri dozah  $\geq 2$  Gy (gray) [12]. Subklinične nepravilnosti, odkrite s slikovno diagnostiko, se pojavljajo pogosto, pri  $\geq 50$  % bolnikov odvisno od občutljivosti preiskovalne metode in jih lahko zaznamo že takoj po zaključku obsevanja [13, 14]. Klinično se poškodba srca zaradi obsevanja izrazi kot ishemična bolezen srca (vključno z akutnim miokardnim infarktom), nenadna srčna smrt, sinkopa, vnetje osrčnika, motnje ritma, kardiomiopatija (iztisna frakcija levega prekata  $< 50$  %), in stenoza ali insuficienca zaklopok [13, 15–18].

Če celoten volumen srca prejme nizke povprečne doze sevanja, kar običajno velja za bolnice pri dopolnilnem obsevanju raka dojk (slika 1), se okvara srca lahko klinično izrazi že v prvih letih po obsevanju, najpogosteje pa šele  $\geq 5$  let po zdravljenju in tveganje ostane povečano desetletja po izpostavljenosti obsevanju [15, 19–21]. Srednji čas do pojava klinično pomembne srčne okvare po obsevanju leve dojke z dvodimenzionalno tehniko je od 10 do 14 let [18]. Najnižja »varna doza« sevanja, pri kateri se srčni dogodki ne pojavijo, ni znana [15]. Vsak Gy sevanja, ki ga absorbira celotno srce, poveča relativno tveganje za ishemično bolezen srca ali nenadno srčno smrt za 6,4–16,5 % [15, 22, 23]. Linearna povezava (izračunana na modelih »povprečne anatomije«) med povprečno dozo, ki jo prejme srce, in pojavom enega od življenjsko ogrožajočih srčnih dogodkov (miokardni infarkt, smrt zaradi ishemične bolezni srca ali potreba po revaskularizacijskem posegu na koronarnih arterijah) je bila dokazana pri bolnicah z rakom dojk [15, 22, 23], pri bolnikih z rakom, zdravljenih z obsevanjem zaradi različnih malignih obolenj v otroštvu [24], in tudi po obsevanju prsnega koša zaradi limfoma [16].

Slika 1: A. Obsevalni načrt pri obsevanju prsne stene (rekonstruirane leve dojke) in področnih bezgavčnih lož, vključno s parasternalnimi bezgavčnimi ložami. B. Obsevalni načrt pri obojestranskem obsevanju prsne stene in področnih bezgavčnih lož.



Če pa so predpisani obsevalni odmerki v predelu mediastinuma veliki ( $\geq 50$  Gy), kar velja denimo pri zdravljenju bolnikov z rakom pljuč, in je srce bliže obsevani tarči, lahko posamezni predeli srca absorbirajo visoke obsevalne doze kljub razmeroma nizki povprečni dozi na srce. Tako na primer večja volumska izpostavljenost levega ventrikla dozi 15 Gy lahko podvoji verjetnost za pomembni srčni dogodek [25] (slika 2). Raziskave bolnikov, zdravljenih z obsevanjem zaradi raka požiralnika [26] ali raka pljuč [27, 28], nakazujejo, da lahko višja doza, ki jo absorbira srce, poveča tveganje za smrt v tej skupini bolnikov. V nasprotju z nizkodozno izpostavljenostjo srca pa se po visokodozni verjetnost za srčno-žilne dogodke izrazi že v prvih letih po zaključnem radikalnem zdravljenju.

### TEHNIKE OBSEVANJA

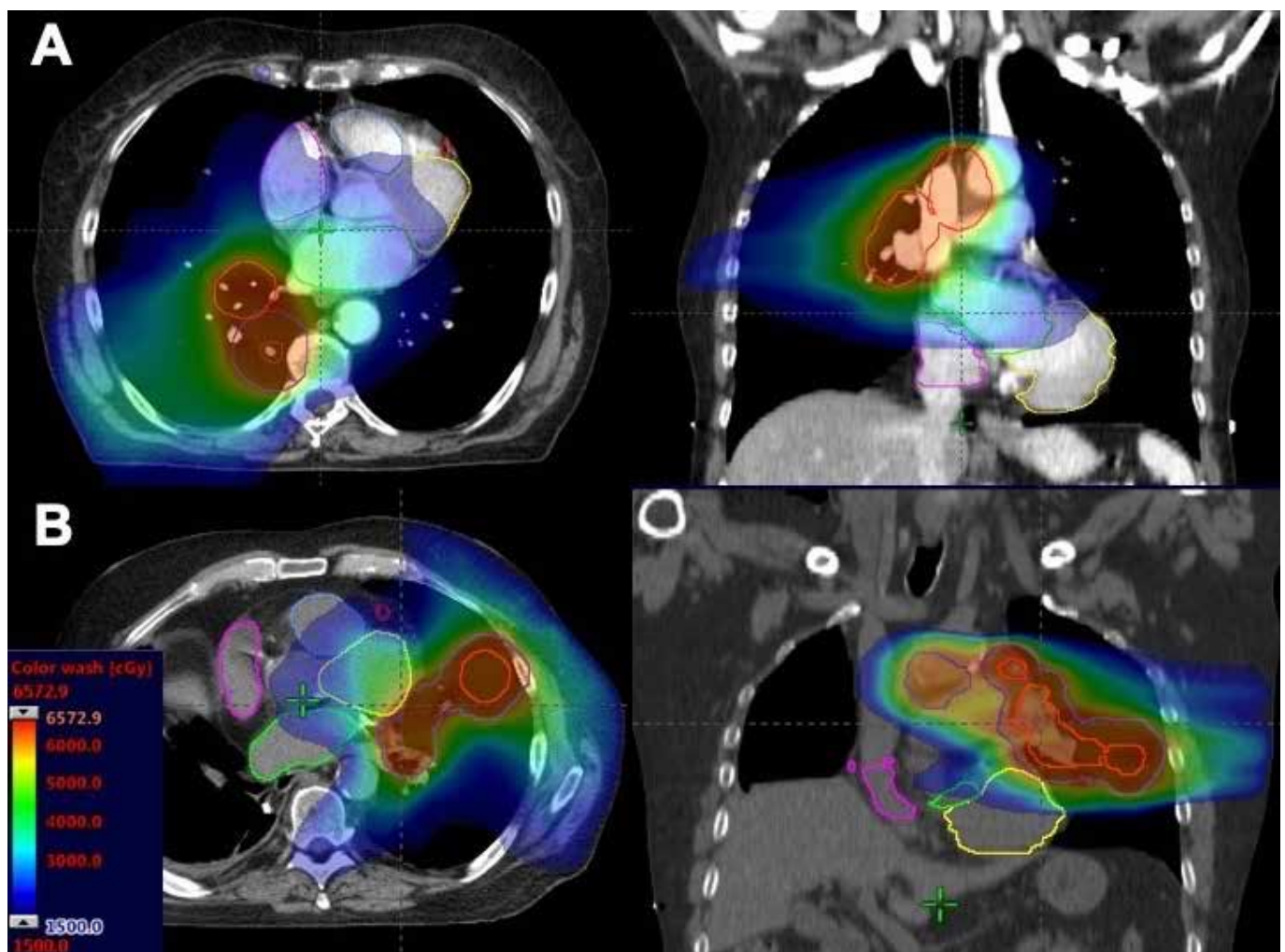
Pri obsevanju prsnega koša so posamezne strukture srca različno izpostavljene sevanju zaradi razlik v velikosti in mestu tarčnih volumnov, predpisane doze in različnih tehnik obsevanja (elektronski obsevalni snop, kombinacija fotonskih in elektronskih obsevalnih snopov, tridimenzionalno konformno obsevanje, intenzitetno modulirano obsevanje, volumetrično ločno

obsevanje, stereotaktično obsevanje telesa). Pri obsevanju po operaciji zaradi raka dojke se povprečna doza na srce z modernimi tehnikami znižuje (slika 3).

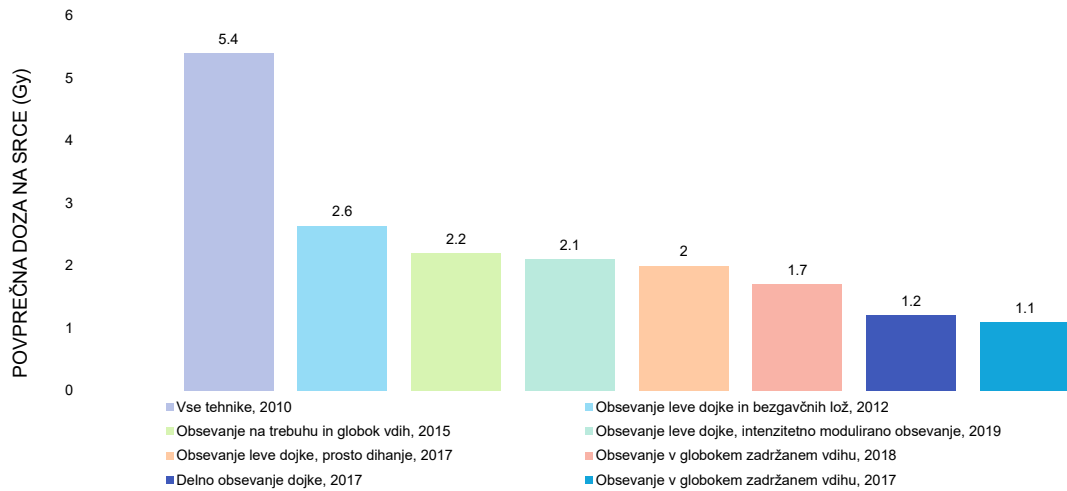
Povprečna doza, ki jo prejme celotno srce, je pri obsevanju zaradi raka dojke ali raka pljuč v resnici nizka, vendar je njena razporeditev v srcu pogosto heterogena. Čeprav lahko dosežemo enako številčno vrednost povprečne doze, pa lahko ta ista vrednost v dveh obsevalnih načrtih pomeni različno dozno porazdelitev znotraj srca (slika 4) [13, 18].

Pri obsevanju leve prsne stene sta zaradi anatomskega razmerja med tarčnim volumnom in lego srca denimo najbolj izpostavljena leva sprednja venčna arterija (LADCA) in levi prekat [18]. Pri obsevanju raka pljuč pa je srce bolj izpostavljeno ionizirajočim žarkom, ko je tarčni volumen v zgornjih pljučnih režnjih [34]. V naši raziskavi smo pregledali doznovolumske parametre srčnih struktur pri 60 bolnicah z rakom dojke, zdravljenih z obsevanjem leve dojke v prostem dihanju (slika 5). Kljub nizki povprečni dozi na celotno srce s tridimenzionalno konformno tehniko (1,9 Gy) je sprednji del levega prekata prejel 2,5-krat, srednji in distalni segment leve sprednje koronarne arterije pa pet- do sedemkrat višjo povprečno dozo [32].

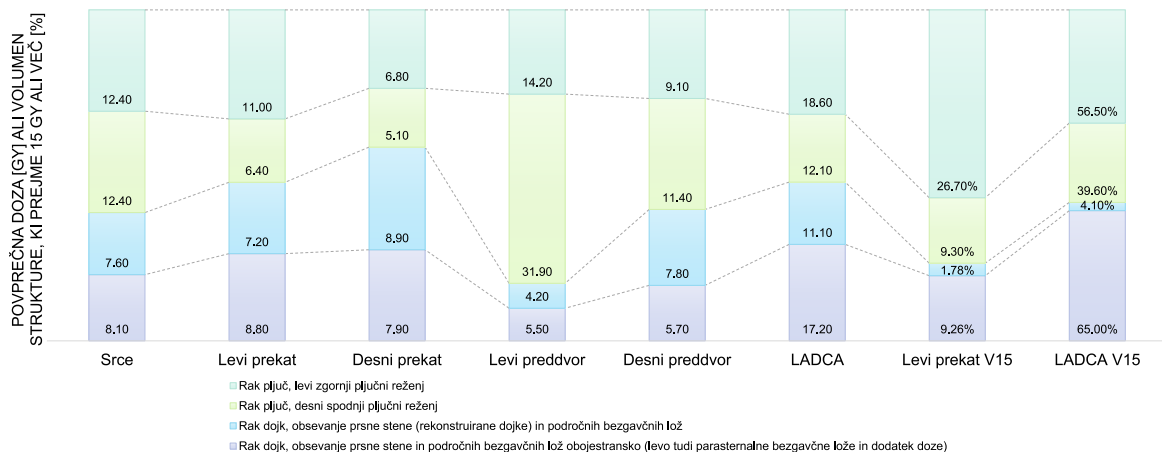
Slika 2: Obsevalni načrt pri radikalnem obsevanju raka desnega spodnjega (A) in levega zgornjega pljučnega režnja (B). Pri obeh načrtih je enaka nizka srednja doza na srce (MHD = 12,4 Gy). Pri drugem bolniku je pomembno večji volumen  $\geq 15$  Gy (V15) za levi ventrikel (LV) in levo sprednjo arterijo (LADCA). LV V15 = 9,3 % (A), 26,7 % (B); LADCA V15 = 39,6 % (A), 56,5 % (B).



Slika 3: Prikazana je povprečna doza na srce glede na obsevalne tehnike in leto obsevanja. Pri pooperativnem obsevanju raka dojk z izboljšanjem obsevalnih tehnik povprečna doza na srce pada (povprečna doza na srce je povzeta po referencah [23, 29–33]).

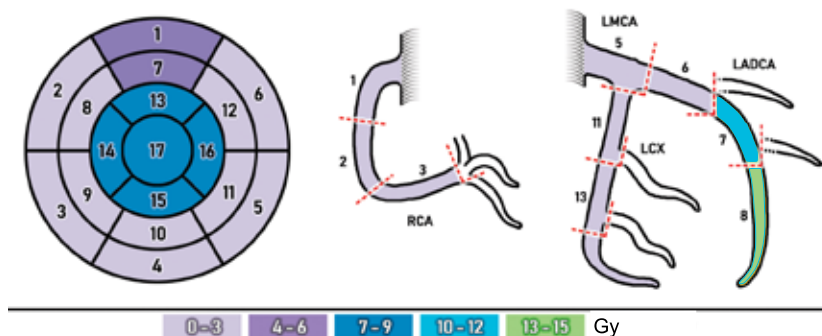


Slika 4: Doznovolumski parametri obsevalnega načrta se ob podobni vrednosti povprečne doze na celotno srce razlikujejo za posamezne srčne strukture.



Legenda: LADCA – leva sprednja koronarna arterija; MHD – povprečna doza na srce; Gy – gray; V15 – volumen, ki prejme 15 Gy ali več.

Slika 5: Prikaz polarne mape srednjih vrednosti povprečnih doz na podlagi 17-segmentnega modela levega prekata ter shematski prikaz prejetih doz koronarnih arterij.



Legenda: številke označujejo posamezne segmente levega prekata in koronarnih arterij; LADCA – leva sprednja koronarna arterija; LMCA – leva glavna koronarna arterija; LCX – obkrožujoča veja leve koronarne arterije; RCA – desna glavna koronarna arterija; Gy – gray.

Posamezni srčni segmenti so lahko različno občutljivi na ionizirajoče sevanje. Zaradi tega bi bilo smiselno, da bi v prihodnje za vsakega bolnika ob načrtovanju obsevanja s pomočjo atlasov vrisali tudi posamezne srčne strukture in obsevalni načrt s tem dodatno optimizirali [18, 35–38]. Šele nedavno so objavili več raziskav, v katerih doznovolumske parametre posameznih srčnih struktur povezujejo s pojavom pomembnejših srčnih zapletov po obsevanju raka dojke in pljuč (slika 6). Čeprav je taka obravnava brez pomoči samodejnega vrisovanja lahko zamudna, pa omogoča oceno absorbirane doze ionizirajočega sevanja za vsako posamezno srčno strukturo ter tudi povezavo z možnimi okvarami, prikazanimi z različnimi diagnostičnimi preiskavami, kot so ehokardiografija, magnetna resonanca srca in enofotonska emisijska računalniška tomografija srca. Skupna ameriška in evropska priporočila za oceno delovanja srca z ehokardiografijo predlagajo opis motenj krčljivosti srčne mišice z uporabo segmentnih modelov srčne mišice, primer je 17-segmentni model levega prekata [39–41] (slika 5).

Pri načrtovanju obsevanja, oceni obsevalnih načrtov ter pri izvedbi obsevanja moramo upoštevati, da obstajajo razlike v načrtovani in dejanski absorbirani dozi v predelu tarčnih volumnov in zdravih organov zaradi inter- in intrafrakcijskih premikov. Izračunana doza v načrtovalnem sistemu ne pomeni nujno povprečne absorbirane doze, ki jo bolniki dejansko prejmejo med zdravljenjem [14]. Predvsem moramo biti pozorni, če je srce »tik do roba« zaščiten z lamelami večlistnega kolimatorskega sistema in če nato sledi strm dozni gradient. V takšnem primeru lahko že minimalna odstopanja pri nastavitvi znotraj tolerančnih vrednosti (< 5 mm) pomembno spremenijo dejansko absorbirano dozo na srce [42]. Majhne napake v nastavitvi bolnika lahko torej vodijo v visoke absorbirane doze manjšega predela srčne mišice. To deloma pojasnjuje, da se v nekaterih raziskavah motnje perfuzije z enofotonsko emisijsko računalniško tomografijo po obsevanju pojavijo tudi pri bolnicah, pri katerih je bila izračunana doza na srce le minimalna [14,15]. Pri raku pljuč in raku požiralnika so ugotovili, da imajo intrafrakcijski premiki med obsevanjem v smeri mediastinuma lahko vpliv na celotno preživetje bolnikov [43].

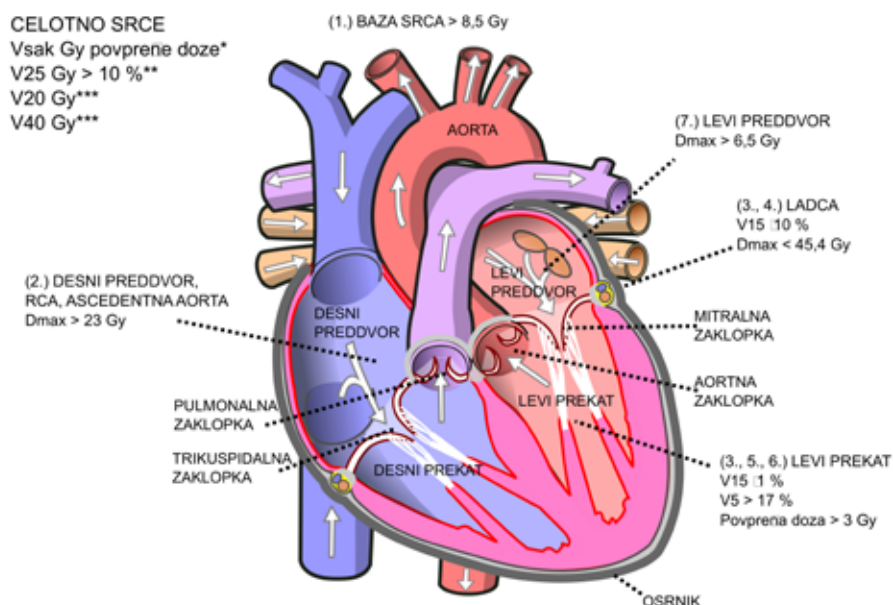
Za natančnejšo določitev tveganja pri posameznem bolniku je smiselno upoštevati individualno analizo obsevalnega načrta z morebitno heterogeno razporeditvijo doze znotraj srca ter vključiti druge dejavnike, neodvisne od obsevanja [13, 44]. Kajenje, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, višji indeks telesne mase, kronična obstruktivna pljučna bolezen, starost, hiperlipidemija, družinska obremenjenost za srčne dogodke in telesna neaktivnost že sami po sebi povečajo verjetnost nenadnega srčnega dogodka, z obsevanjem pa še dodatno [6,15,45]. Stopnjo kliničnih srčno-žilnih zapletov povečuje tudi sistemska terapija s citostatiki, tarčno, hormonsko zdravljenje in imunoterapija [3, 46, 47]. Četrtnina do tretjina bolnikov z rakom pljuč ima pridruženo obolenje srca (najpogosteje v povezavi s kajenjem) [48]. V primerjavi z bolniki brez pridruženih obolenj pa je pri bolnikih z rakom pljuč in komorbiditeto večje dveletno kumulativno tveganje za pomemben srčni dogodek po obsevanju (2,5 % : 11,7 %) [49]. Tudi bolnice z rakom dojke in predhodno ishemično boleznijo srca imajo več kot šestkrat večje tveganje za ponovni pomemben srčni dogodek po obsevanju v primerjavi z zdravimi ženskami [11]. Glede na veliko tveganje srčno-žilnih zapletov po obsevanju prsnega koša bi bilo smiselno v sledenje bolnikov vpeljati tudi kardiološko sledenje, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja.

## ZAKLJUČEK

Na poti do bolj jasne ocene individualnega tveganja za pojav okvare srca pri posamezniku je še veliko izzivov. Povprečna absorbirana doza srca kaže le neko splošno verjetnost okvare srca, ne pa nujno tudi posameznih srčnih struktur. Idealno je, da dozo

na posamezne srčne segmente že zdaj vključimo v optimizacijo obsevalnih načrtov. Ocena doznovolumskih parametrov posameznih segmentov, predvsem prekatov in koronarnih arterij, bo v prihodnosti pripomogla k razumevanju njihove občutljivosti na ionizirajoče sevanje ter oblikovanju natančnejših priporočil za kardiološko sledenje bolnikov po zaključenem obsevanju pljučnega raka ali raka dojke.

Slika 6: Doznovolumske omejitve za celotno srce in posamezne srčne strukture za pojav pomembnih srčnih dogodkov.



Legenda: LADCA – leva sprednja koronarna arterija; RCA – desna glavna koronarna arterija; Gy – gray; Vx – volumen, ki prejme x Gy; Vx % – volumen na x-dozi v odstotkih; EQD2 – ekvivalentna doza pri 2 Gy na frakcijo;  $\alpha/\beta$  – razmerje  $\alpha/\beta$  je doza v Gy, pri kateri je delež linearnega in kvadratnega dela poškodb zaradi ionizirajočega sevanja enak; Dmax – maksimalna doza; Dmean – povprečna absorbirana doza. Avtor izvirne slike: Wapcaplet – lastno delo; licenca: CC BY-SA 3.0; vir: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=830253>.

\* Za vsak gray sevanja, ki ga absorbira celotno srce, se relativno tveganje za ishemično bolezen srca ali nenadno srčno smrt poveča za 7,4–16,5 % [15, 22].

\*\* Po priporočilih QUANTEC (angl. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) je ob standardnem dnevnem obsevalnem odmerku 2 Gy v uporabi doznovolumski parameter za srce V25 < 10 %. Ob upoštevanju omenjene omejitve model predpostavlja manj kot 1-odstotno verjetnost umrljivosti zaradi okvare srca 15 let po koncu obsevanja [13].

\*\*\* Volumen srca, ki prejel 20 Gy ali več in/ali 40 Gy ali več je bil povezan s slabšim preživetjem v raziskavi RTOG 0617 [28].

1. Bolniki, ki na področje baze srca med obsevanjem prejmejo > 8,5 Gy, imajo statistično slabše preživetje [50].
2. Maksimalna doza > 23 Gy na predel desnega atrija, desne glavne koronarne arterije in ascendentne aorte (EQD2,  $\alpha/\beta = 2$  Gy) je bila povezana s slabšim preživetjem [51].
3. Volumen leve sprednje koronarne arterije, ki je prejel 15 Gy ali več, je bil povezan s pomembnim srčnim dogodkom oziroma s smrtjo iz katerega koli vzroka. Pri bolnikih s pridruženimi boleznimi je bil volumen levega prekata, ki prejme 15 Gy ali več, povezan z večjo verjetnostjo pomembnega srčnega dogodka [25].
4. 10-letno tveganje za srčno smrt, povzročeno z obsevanjem, je majhno ob povprečni dozi na srce < 3 Gy in maksimalni dozi na levo sprednjo koronarno arterijo < 45,4 Gy (EQD2,  $\alpha/\beta = 3$  Gy) [52].
5. Volumen levega prekata, ki prejme 5 Gy ali več, je bil povezan z akutnim koronarnim dogodkom pri srednjem času sledenja 7,6 leta po obsevanju [22].
6. Doze, višje od 3 Gy na posameznih segmentih levega prekata, so bile povezane z večjo verjetnostjo prizadetosti srčnih struktur [18].
7. Maksimalna doza, ki jo je prejel levi atrij (srednja vrednost 6,5 Gy, razpon 0,009–197 Gy, EQD2), in doza, ki jo je prejelo 90 % volumna zgornje vene kave (srednja vrednost 0,59 Gy, EQD2, razpon 0,003–70 Gy), sta bili pri stereotaktičnem obsevanju pljučnih tumorjev povezani z višjo stopnjo umrljivosti, ki ni bila povezana z rakom [53].

## LITERATURA

1. Zadnik V, Primc Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si 2021. <http://www.slora.si/osnovni-podatki-o-posameznem-raku2> (accessed March 4, 2021).
2. SEER\*Stat Databases - SEER Research Data n.d. <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/> (accessed April 4, 2021).
3. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, Mewilliam A, Schmitt M, et al. STATE OF THE ART: CONCISE REVIEW Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions 2021. doi:10.1016/j.jtho.2020.11.002.
4. ZDRAVSTVENO STANJE PREBIVALSTVA n.d. [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2016/2.1\\_umrljivost\\_za\\_2016\\_koncnal.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2016/2.1_umrljivost_za_2016_koncnal.pdf) (accessed April 4, 2021).
5. Weberpals J, Jansen L, Müller OJ, Brenner H. Long-term heart-specific mortality among 347 476 breast cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy: a registry-based cohort study. *Eur Heart J* 2018;39:3896–903. doi:10.1093/eurheartj/ehy167.
6. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu J V., Thavendiranathan P, et al. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiol* 2017;2:88. doi:10.1001/jamacardio.2016.3841.
7. Borrás JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol* 2015;116:45–50. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.021.
8. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127–35. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
9. Cheng M, Jolly S, Quarshie WO, Kapadia N, Vigneau FD, Kong FM. Modern radiation further improves survival in non-small cell lung cancer: An analysis of 288,670 patients. *J Cancer* 2019;10:168–77. doi:10.7150/jca.26600.
10. Borrás JM, Lievens Y, Barton M, Corral J, Ferlay J, Bray F, et al. How many new cancer patients in Europe will require radiotherapy by 2025? An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol* 2016;119:5–11. doi:10.1016/j.radonc.2016.02.016.
11. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:656–65. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
12. Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS. Understanding Radiation-induced Cardiovascular Damage and Strategies for Intervention. *Clin Oncol* 2013;25:617–24. doi:10.1016/j.clon.2013.06.012.
13. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S77–85. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.093.
14. Kaidar-Person O, Zagar TM, Oldan JD, Matney J, Jones EL, Das S, et al. Early cardiac perfusion defects after left-sided radiation therapy for breast cancer: is there a volume response? 2017;164:253–62. doi:10.1007/s10549-017-4248-y.
15. Darby SC, Ewertz M, Hall P. Ischemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:2527. doi:10.1056/NEJMc1304601.
16. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235–43. doi:10.1200/JCO.2015.63.4444.
17. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N-O, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol* 2011;100:167–75. doi:10.1016/j.radonc.2011.06.016.
18. Taylor C, McGale P, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Duane FK, et al. Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data. *J Clin Oncol* 2018;36:2288–96. doi:10.1200/JCO.2017.77.6351.
19. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality of Patients Treated for Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 2003;21:3431–9. doi:10.1200/JCO.2003.07.131.
20. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial Infarction Mortality Risk After Treatment for Hodgkin Disease: A Collaborative British Cohort Study. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2007;99:206–14. doi:10.1093/jnci/djk029.
21. Niska JR, Thorpe CS, Allen SM, Daniels TB, Rule WG, Schild SE, et al. Radiation and the heart: systematic review of dosimetry and cardiac endpoints. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;14779072.2018.1538785. doi:10.1080/14779072.2018.1538785.
22. van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, et al. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. *J Clin Oncol* 2017;35:1171–8. doi:10.1200/JCO.2016.69.8480.
23. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2017;JCO.2016.72.072. doi:10.1200/JCO.2016.72.072.
24. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of Cancer Treatment in Long-Term Overall and Cardiovascular Mortality After Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1308–15. doi:10.1200/JCO.2008.20.2267.
25. Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Rawal B, Bredfeldt J, et al. Association of Left Anterior Descending Coronary Artery Radiation Dose with Major Adverse Cardiac Events and Mortality in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2021;7:206–19. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6332.

26. Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, et al. Propensity Score-based Comparison of Long-term Outcomes With 3-Dimensional Conformal Radiotherapy vs Intensity-Modulated Radiotherapy for Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol* 2012;84:1078–85. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.02.015.
27. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187–99. doi:10.1016/S1470-2045(14)71207-0.
28. Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:56–62. doi:10.1200/JCO.2016.69.1378.
29. Pierce LJ, Feng M, Griffith KA, Jagsi R, Boike T, Dryden D, et al. Recent Time Trends and Predictors of Heart Dose From Breast Radiation Therapy in a Large Quality Consortium of Radiation Oncology Practices. *Int J Radiat Oncol* 2017. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.07.022.
30. Mulliez T, Veldeman L, Speleers B, Mahjoubi K, Remouchamps V, Van Greveling A, et al. Heart dose reduction by prone deep inspiration breath hold in left-sided breast irradiation. *Radiother Oncol* 2015;114:79–84. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.038.
31. Drost L, Yee C, Lam H, Zhang L, Wronski M, McCann C, et al. A Systematic Review of Heart Dose in Breast Radiotherapy. *Clin Breast Cancer* 2018;18:e819–24. doi:10.1016/j.clbc.2018.05.010.
32. Ratoša I, Jenko A, Sljivic Z, Pirnat M, Oblak I. Breast size and dose to cardiac substructures in adjuvant three-dimensional conformal radiotherapy compared to tangential intensity modulated radiotherapy. *Radiol Oncol* 2020. doi:10.2478/raon-2020-0050.
33. Verbančić, Jure, Ratoša, Ivica, Šljivić, Željko, Grabec, Daša, Gojković Horvat, Andreja, Golo, Danijela, Gugić Kevo, Jasenka, Marinko, Tanja. Improvement in cardiac and lung dosimetric metrics with deep inspiration breath hold in left-sided early breast cancer radiation therapy. V: A best of ASCO meeting : book of abstracts. Zagreb: Penta, 2017. Str. 4. [COBISS.SI-ID 2718331]
34. Reshko LB, Kalman NS, Hugo GD, Weiss E. Cardiac radiation dose distribution, cardiac events and mortality in early-stage lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Thorac Dis* 2018;10:2346–56. doi:10.21037/jtd.2018.04.42.
35. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol ADG, et al. Risk for Valvular Heart Disease After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2015;107. doi:10.1093/jnci/djv008.
36. Hahn E, Jiang H, Ng A, Bashir S, Ahmed S, Tsang R, et al. Late Cardiac Toxicity After Mediastinal Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Contributions of Coronary Artery and Whole Heart Dose-Volume Variables to Risk Prediction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:1116–23. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.03.026.
37. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:10–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.058.
38. Duane F, Aznar MC, Bartlett F, Cutter DJ, Darby SC, Jagsi R, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol* 2017;122:416–22. doi:10.1016/j.radonc.2017.01.008.
39. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
40. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539–42.
41. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* n.d.;2:358–67.
42. Ratoša I, Marinko T, Gojković Horvat A, Golo D, Gugić J, Ivanetič Pantar M, et al. Obsevanje raka dojke: klinični protokol. Onkološki inštitut Ljubljana. 2018. [COBISS.SI-ID 3052667]. n.d.
43. Johnson-Hart CN, Price GJ, Faivre-Finn C, Aznar MC, van Herk M. Residual Setup Errors Towards the Heart After Image Guidance Linked With Poorer Survival in Lung Cancer Patients: Do We Need Stricter IGRT Protocols? *Int J Radiat Oncol* 2018;102:434–42. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.05.052.
44. Plana JC, Barac A. Good News, Bad News, but Not Fake News. *Circulation* 2017;135:1413–6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027552.
45. Raghunathan D, Khilji MI, Hassan SA, Yusuf SW. Radiation-Induced Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:22. doi:10.1007/s11883-017-0658-x.
46. Meattini I, Guenzi M, Fozza A, Vidali C, Rovea P, Meacci F, et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2016;24:52–62. doi:10.1007/s12282-016-0694-3.
47. Jawa Z, Perez RM, Garlie L, Singh M, Qamar R, Khandheria BK, et al. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5195. doi:10.1097/MD.00000000000005195.
48. Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, Razenberg PPA, Crommelin MA, Coebergh JWW. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: A population-based study. *Lung Cancer* 1998;21:105–13. doi:10.1016/S0169-5002(98)00039-7.

49. Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Williams CL, et al. Cardiac Radiation Dose, Cardiac Disease, and Mortality in Patients With Lung Cancer. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2976–87. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.500.
50. McWilliam A, Kennedy J, Hodgson C, Vasquez Osorio E, Faivre-Finn C, van Herk M. Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients. *Eur J Cancer* 2017;85:106–13. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.053.
51. McWilliam A, Khalifa J, Vasquez Osorio E, Banfill K, Abravan A, Faivre-Finn C, et al. Novel Methodology to Investigate the Effect of Radiation Dose to Heart Substructures on Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:1073–81. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.06.031.
52. Beaton L, Bergman A, Nichol A, Aparicio M, Wong G, Gondara L, et al. Cardiac death after breast radiotherapy and the QUANTEC cardiac guidelines. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;19:39–45. doi:10.1016/j.ctro.2019.08.001.
53. Stam B, Peulen H, Guckenberger M, Mantel F, Hope A, Werner-Wasik M, et al. Dose to heart substructures is associated with non-cancer death after SBRT in stage I–II NSCLC patients. *Radiother Oncol* 2017;123:370–5. doi:10.1016/j.radonc.2017.04.017.

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

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

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

**B** better  
meds

Optimizirajte  
ravnanje  
z zdravili v vaši  
bolnišnici.

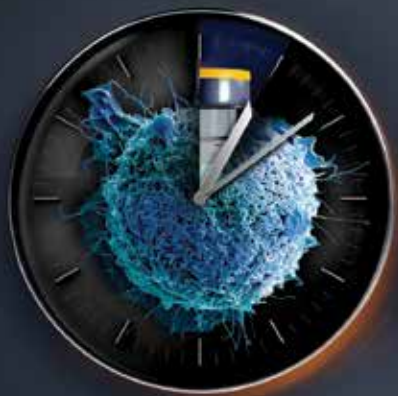
MEDS.BETTER.CARE







Pravi čas



Izbrani bolnik



Najboljši odziv



Naše poslanstvo se nadaljuje

**ERBITUX**  
CETUXIMAB

**MERCK**

#### Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

**Sestava:** En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG protitelo.

**Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m<sup>2</sup> telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m<sup>2</sup>.

**Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotskičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske.

**Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerno reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2019.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Samo za strokovno javnost.

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

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

# Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji

## Survival of cancer patients in Slovenia

Zadnik Vesna<sup>1</sup>, Žagar Tina<sup>1</sup>, Lokar Katarina<sup>1</sup>,  
Tomšič Sonja<sup>1</sup>, Duratović Konjević Amela<sup>2</sup>, Bric  
Nika<sup>1</sup>, Zakotnik Branko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Služba za odnose z javnostmi, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

E-mail: vzadnik@onko-i.si

Poslano / Received: 29.3.2021

Sprejeto / Accepted: 13.4.2021

doi:10.25670/oi2021-004on

### IZVLEČEK

Populacijsko preživetje bolnikov z rakom je sestavljen kazalnik, v katerem se zrcalijo tako značilnosti bolnikov kot tudi organizacija, dostopnost, kakovost in učinkovitost sistema zdravstvenega varstva. Register raka Republike Slovenije je letos izdal že četrto obsežnejše poročilo o preživetju slovenskih bolnikov z rakom zbolelih med letom 1997 in 2016, ki kaže na napredek, ki sta ga v dvajsetih letih zagotovila slovenska onkologija in slovensko zdravstveno varstvo skupaj s celotno družbo.

Preživetje slovenskih bolnikov z rakom se s časom povečuje. V zadnjih dvajsetih letih se je petletno čisto preživetje povečalo za dobrih 11 odstotnih točk. Znatno bolj se je povečalo preživetje pri moških. Starost in stadij ob diagnozi sta še vedno ključna za preživetje bolnikov z rakom. Pri obeh spolih se je preživetje bolnikov s kožnim melanomom, rakom debelega črevesa in danke ter pljučnim rakom v zadnjih dvajsetih letih značilno izboljšalo. Napredek je bil dosežen tudi pri najpogostejših rakah pri posameznem spolu: raku dojke pri ženskah in raku prostate pri moških. Izboljšanje preživetja slovenskih bolnikov z rakom, ki ga opazujemo v zadnjih letih, predstavlja osnovo in spodbudo za nadaljnje izboljšave.

**Ključne besede:** breme raka, preživetje bolnikov z rakom, časovni trendi, Register raka Republike Slovenije

### ABSTRACT

*Population-based cancer survival is a composite indicator that reflects the characteristics of patients as well as the organisation, accessibility, quality and efficiency of the healthcare system. The Slovenian Cancer Registry just presented the fourth extensive report on the survival of Slovenian cancer patients diagnosed between 1997 and 2016.*

*The survival of Slovenian cancer patients has been increasing over time. During the last 20 years the five-year net survival increased by over 11 percentage points. Significantly higher growth was observed in men than in women. Age and stage at diagnosis remain crucial factors influencing survival of cancer patients. In both sexes, survival of colorectal and lung cancers as well as skin melanoma has increased significantly over the last 20 years. Progress has also been made in the two most common sex specific cancers: breast cancer in women and prostate cancer in men. The apparent advances give us the basis and an incentive for future improvements.*

**Keywords:** cancer burden, cancer survival, time trend, Slovenian Cancer Registry

### POPULACIJSKO PREŽIVETJE BOLNIKOV Z RAKOM

Rak je v Sloveniji med vzroki smrti na prvem mestu pri moških in na drugem mestu pri ženskah. V zadnjih letih za rakom zbolijo letno več kot 15.000 Slovencev, umre pa jih nekaj več kot 6.000. Med nami živi več kot 100.000 ljudi, ki so kadarkoli zboleli za eno od rakavih bolezni. Ker je raka več med starejšimi (samo tretjina zbolelih je ob diagnozi mlajša od 65 let), slovensko prebivalstvo pa se stara, je pričakovati, da bo breme te bolezni pri nas vse večje, tudi če ostane raven nevarnostnih dejavnikov

enaka, kot je danes (1). Prikazi podatkov o bremenu raka so namenjeni tako strokovni kot laični javnosti, imajo pa lahko zanj različen pomen. Tako se posamezniki ob teh podatkih sprašujejo, kakšno tveganje imajo, da zbolijo za rakom ter se spomnijo na sorodnike, prijatelje in znance, ki so umrli za rakom. Bolniki z rakom se sprašujejo o možnostih za preživetje bolezni in koliko ljudi živi z rakom. Strokovnjaki pa razmišljajo o preventivi in načrtovanju zdravstvenega varstva, določajo prioritete, ocenjujejo potrebe po onkološki oskrbi ter spremljajo

kakovost in učinkovitost zdravstvene oskrbe. Stalno in sistematično zbiranje, shranjevanje in analiza podatkov o vseh bolnikih z rakom je osnova za obvladovanje tega velikega javnozdravstvenega problema. Ključno vlogo pri tem imajo populacijski registri raka, kakršen je slovenski Register raka RS na Onkološkem inštitutu Ljubljana, ki je lani praznoval že 70. obletnico neprekinjenega delovanja.

Med najbolj povedne kazalnike bremena raka sodi tudi populacijsko preživetje. Populacijsko preživetje bolnikov z rakom, kot ga prikazujejo registri raka, je sestavljen kazalnik, v katerem se zrcalijo tako značilnosti bolnikov kot tudi organizacija, dostopnost, kakovost in učinkovitost sistema zdravstvenega varstva. Večinoma se populacijski podatek precej razlikuje od preživetja skupin bolnikov z določeno boleznijo, zdravljenih v posameznih bolnišnicah ali v prospektivnih kliničnih raziskavah s strogimi vstopnimi kriteriji, ki ponavadi izključujejo starejše bolnike in tiste s pomembnimi spremljajočimi boleznimi. Na populacijsko preživetje vpliva npr. stadij bolezni ob diagnozi, ki je odvisen od časa od prvih sumljivih znakov do postavitve diagnoze; ta čas pa je tem krajši, čim bolj je prebivalstvo zdravstveno ozaveščeno, kdaj naj se ob težavi z zdravjem odloči za pregled pri zdravniku, čim bolj je zdravnik prvega stika dostopen in usposobljen, da pomisli na možnost resne bolezni, čim večja je dostopnost diagnostičnih preiskav in čim krajše so zanje čakalne vrste. Razpoložljivost presejalnih programov za tiste rakave bolezni, pri katerih je dobrobit programov neizpodbitno dokazana, dodatno veča možnost ozdravitve ali vsaj boljšega preživetja, saj odkrivajo predrakave spremembe ali rakave spremembe v nižjih stadijih. Ko je diagnoza postavljena, pa je uspeh zdravljenja odvisen od vrste rakave bolezni, bolnikovih značilnosti (starosti, spremljajočih bolezni, splošne telesne zmogljivosti) in tudi od dostopnosti multidisciplinarnih obravnave ter usposobljenosti zdravstvenega tima. Vse te raznovrstne dejavnike, ki odločajo o populacijskem preživetju, mora upoštevati raziskovalec, ki interpretira rezultate raziskav o preživetju v posamezni državi, še bolj pa, kadar primerja preživetje med različnimi državami.

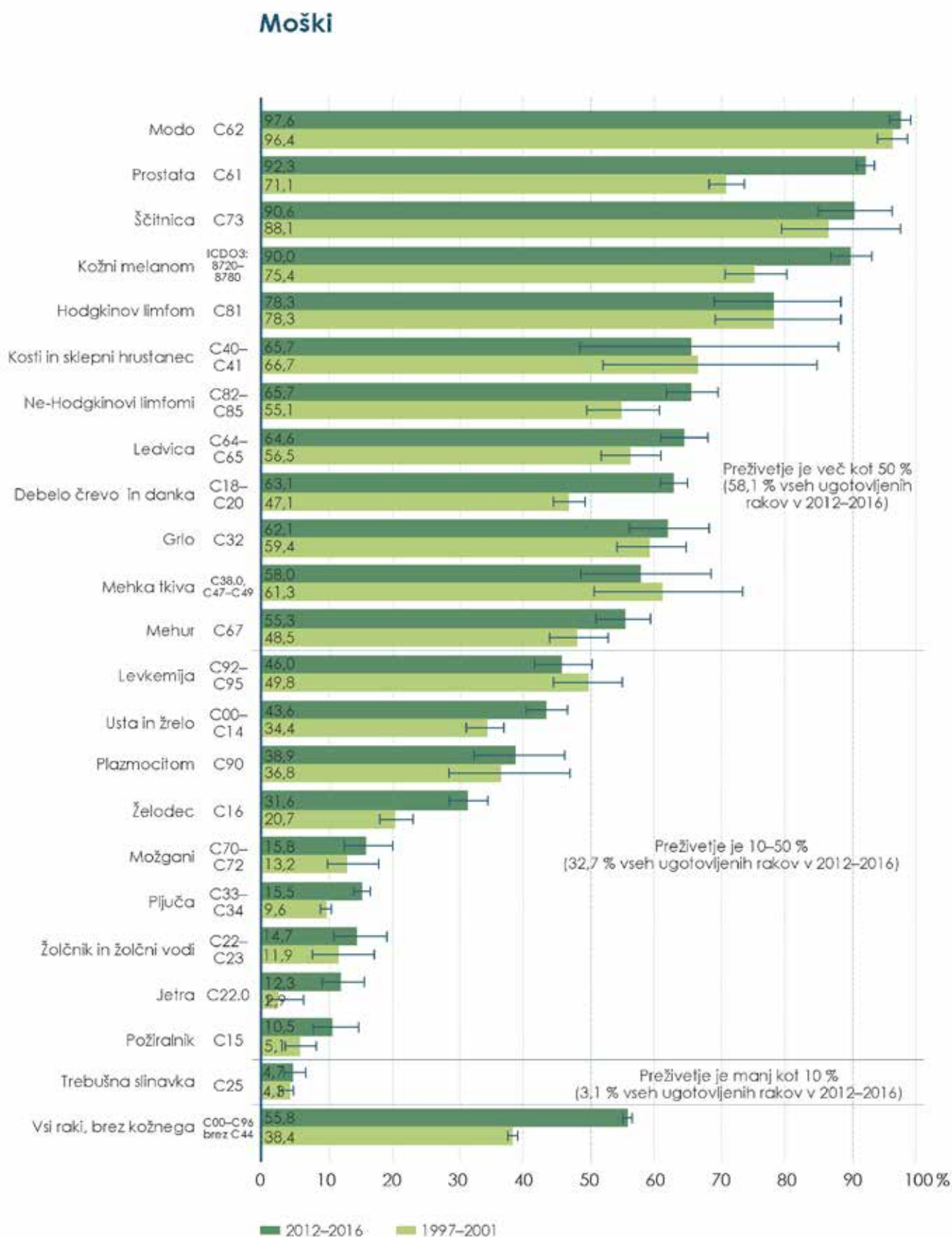
Register raka Republike Slovenije že več kot 25 let objavlja obsežnejša poročila o preživetju slovenskih bolnikov z rakom (2-4). V monografskih publikacijah so pripravljene pregledi populacijskih preživetij za določeno obdobje po posameznih lokacijah raka, ki jim sledijo komentarji strokovnjakov iz kliničnega okolja, ki se dnevno ukvarjajo s specifičnim zdravljenjem bolnikov z rakom na Onkološkem inštitutu Ljubljana, v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. V letošnjem letu pa je izšla že četrta monografija, ki podaja pregled preživetja slovenskih bolnikov z rakom, ki so zboleli med leti 1997 in 2016. Prikazani rezultati v publikaciji kažejo na napredek, ki sta ga zagotovila slovenska onkologija in slovensko zdravstveno varstvo skupaj s celotno družbo v zadnjih dvajsetih letih (5).

## PREŽIVETJE SLOVENSkih BOLNIKOV Z RAKOM, ZBOLELIH V LETIH 1997–2016

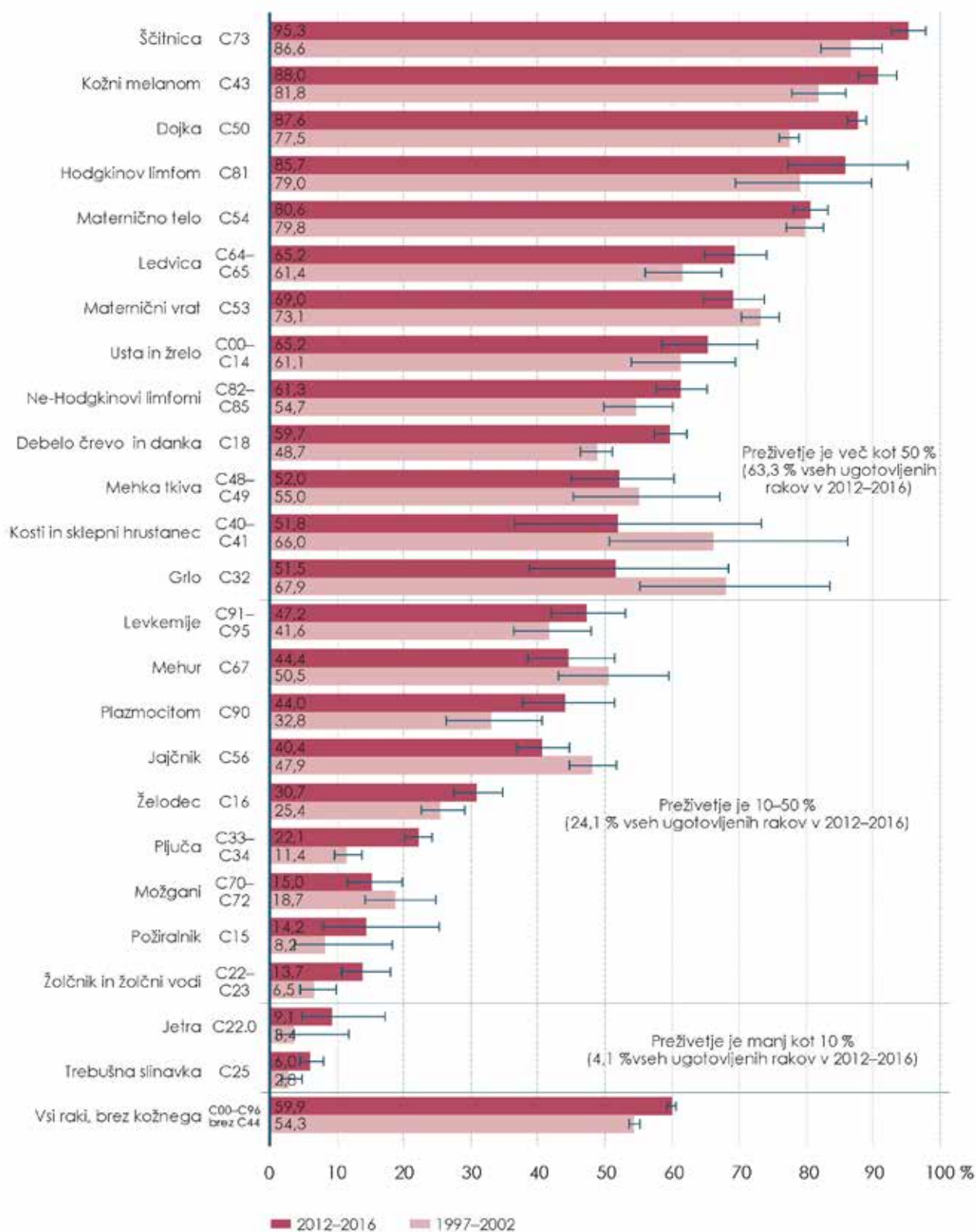
Osnovni vir podatkov za analize je Register raka republike Slovenije. V analizo preživetja je vključenih 192.533 bolnikov, ki jim je bila diagnoza raka postavljena med letoma 1997 in 2016. Dvajsetletno obdobje je razdeljeno na štiri zaporedna petletna obdobja. Analiza je pripravljena ločeno glede na vrsto raka, spol, starost in stadij bolezni ob diagnozi. Preživetje je bilo ocenjeno s čistim preživetjem, izračunanim po metodi Pohar-Perme, za vključevanje podatkov pa je bila uporabljena popolna metoda. Bolj natančno sta nabor podatkov ter uporabljena metodologija opisana v znanstvenem članku (6).

1. Preživetje slovenskih bolnikov z rakom se s časom povečuje. V zadnjih dvajsetih letih (primerjava obdobj 1997–2001 in 2012–2016) se je petletno čisto preživetje povečalo za dobrih 11 odstotnih točk. Občutno večja je rast pri moških, kjer se je petletno čisto preživetje povečalo za 17 odstotnih točk (z 38 % na 55 %). Pri ženskah je petletno čisto preživetje zraslo za 6 odstotnih točk (s 54 % na 60 %).
2. Ključna za preživetje bolnikov z rakom sta še vedno starost in stadij ob diagnozi. Petletno čisto preživetje je najslabše pri starih 75–94 let, se je pa tudi v skupini najstarejših bolnikov v zadnjih dvajsetih letih petletno preživetje izboljšalo za 7 odstotnih točk. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem se je v dvajsetih letih povišalo za dobrih 10 odstotnih točk; preživetje pri bolnikih z razsejanim stadijem se ne izboljšuje.
3. Pri obeh spolih skupaj so se v zadnjih dvajsetih letih značilno povečala petletna čista preživetja pri treh pogostih rakih: raku na debelem črevesu in danki (za 14 odstotnih točk, z 48 % na 62 %), kožnem melanomu (za skoraj 12 odstotnih točk, z 79 % na 90 %) ter pri pljučnem raku (za 8 odstotnih točk, z 10 % na 18 %). Rezultat odraža zgodnejšo diagnostiko in napredek pri sistemskem zdravljenju.
4. Občuten je tudi napredek pri obeh najpogostejših rakih pri posameznem spolu, raku dojke pri ženskah in raku prostate pri moških: petletno čisto preživetje bolnic z rakom dojke se je v zadnjih dvajsetih letih povečalo za 10 odstotnih točk, petletno čisto preživetje bolnikov z rakom prostate pa celo za več kot 20 odstotnih točk.
5. V skupino rakov, kjer napredka s časom ni opaziti ali pri katerih preživetje še vedno ostaja majhno, pa sodijo rak trebušne slinavke, rak požiralnika, rak jeter, rak žolčnika in žolčevodov ter možganski tumorji.
6. S podatki iz raziskave CONCORD-3 (7) smo primerjali petletna čista preživetja odraslih bolnikov s petnajstimi različnimi vrstami raka, zbolelimi med letoma 2000 in 2014, v 26 evropskih državah. Preživetja slovenskih bolnikov z rakom so v večini primerov v slabši polovici lestvice.
7. Med bolniki z rakom je manj kot 1 % otrok in mladostnikov; zbolevalo predvsem za levkemijami, možganskimi tumorji in limfomi ter imajo boljše petletno preživetje kot odrasli. V zadnjih dvajsetih letih se je petletno preživetje otrok in mladostnikov zbolelih za rakom povečalo za več kot 7 odstotnih točk (z 79 % na 86 %).

Slika 1: Petletno čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja) pri moških (levo) in ženskah (desno), zbolelih za izbranimi raki, v letih 1997–2001 in 2012–2016.



## Ženske



## KAJ NAM POVEDO REZULTATI?

Izboljšanje preživetja, ki ga opažamo pri vseh bolnikih z rakom skupaj, je predvsem odraz izboljšanega preživetja, ki ga ugotavljamo pri najpogostejših rakih. Gre za zelo različne bolezni z različnimi pristopi in možnostmi diagnostike in zdravljenja – dejavnike, ki so vplivali na spremembe pri posameznih rakih, so v novi monografiji komentirali zdravniki kliniki (5). Na tem mestu pa želimo komentirati nekaj splošnih dejstev, ki vplivajo na preživetje bolnikov z rakom kot celoto.

Zelo zanimivo opažanje je približevanje petletnega čistega preživetja moških ženskam. Na prvi pogled se zdi, da so tudi moški bolj pričeli skrbeti za svoje zdravje in »mačo« mnenje nima več tolikšnega vpliva. Velik delež porasta preživetja pri moških gre na račun preživetja bolnikov z rakom prostate, kjer je preživetje poraslo kar za dobrih 20 odstotnih točk. Velik napredek pri raku prostate je verjetno samo navidezen, saj smo ravno v obravnavnem obdobju v Sloveniji precej nekritično uporabljali testiranje PSA, s katerim smo odkrivali rake prostate, ki bi po naravnem poteku še dolgo ostali klinično nemi, ter tako podaljšali preživetja samo na podlagi klinično nepomembnega podaljšanja časa opazovanja (8). Po drugi strani pa pri najpogostejšem raku pri ženskah, raku dojk, ni prišlo do tako velikega izboljšanja v preživetju. Presejalni program za raka dojk DORA je bil vpeljan na območju cele države šele leta 2018, tako da ni mogel pomembno prispevati k rezultatom naše tokratne analize (9).

Med najpomembnejše dejavnike, ki vplivajo na preživetje bolnikov z rakom, sodijo: i) stadij bolezni, ii) spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na izvedbo onkološkega zdravljenja, in iii) kakovost obravnave, to so prvo zdravljenje izvedeno v skladu s smernicami, v strokovno sprejemljivih časovnih okvirih ter dostopnost do zdravljenja ob ponovitvah bolezni.

Stadij bolezni. Kljub vrsti novih spoznanj glede prognostičnih in prediktivnih dejavnikov s prihodom molekularne biologije ostaja klasični stadij TNM še vedno osnovni napovedni dejavnik poteka bolezni. V svojih poročilih registri raka stadij TNM poenostavijo v tri skupine: omejen, razširjen in razsejan stadij bolezni. Iz prikaza stadijev po petletnih obdobjih v naši analizi vidimo, da v zadnjem obdobju bolezen večkrat odkrijemo v omejeni obliki na račun deleža razširjenega stadija. Odstotek bolnikov z razsejano boleznijo ostaja približno enak, najverjetneje zaradi natančnejših in dostopnejših diagnostičnih metod. Na podlagi naše analize lahko zaključimo, da si delno izboljšanje preživetja lahko razlagamo z ugotovljeno boleznijo v zgodnejšem stadiju. Vsekakor to velja za zadnje obdobje za rak debelega črevesa in danke ter rak dojk – dva od najpogostejših rakov, za katera imamo na voljo dobro organizirana nacionalna presejalna programa. Za vse bolnike, ki se na presejanje odzovejo, je petletno tveganje smrti kar štiri- do pet-krat manjše kot pri tistih, ki se na vabilo ne odzovejo, in sicer zaradi bolezni, ugotovljene v nižjem stadiju in hitreje obravnave (10). Seveda preživetje ni merilo za uspešnost presejalnega programa (pristranost zaradi časa prednosti), vendar zdravljenje bolezni v zgodnejšem stadiju nedvomno vpliva na ozdravitev in posledično na zmanjšanje umrljivosti zaradi bolezni, za katero se izvaja presejalni program. Z uspešnimi presejalnimi programi in primerno odzivnostjo populacije se bo torej preživetje še izboljšalo.

Spremljajoče bolezni. Skupaj s staranjem populacije se hitro povečuje tudi število starejših bolnikov z rakom. V skupini bolnikov, starih od 75 do 94 let, se je število zbolelih v zadnjih dvajsetih letih več kot podvojilo (1). Ravno to pa so bolniki, ki imajo največ spremljajočih bolezni, ki onkološko zdravljenje lahko močno omejujejo. Hkrati ugotavljamo, da odstotek nezdravljenih bolnikov ostaja kljub vedno kompleksnejšim

zdravljenjem ves čas enak – okoli 22 %. Zaključimo lahko, da se zdravniki enako pogosto odločajo za zdravljenje tudi starejših bolnikov s spremljajočimi boleznimi, čeprav velikokrat kompleksnejše zdravljenje spremljajo neželeni učinki. Še vedno pa ostaja petletno čisto preživetje najstarejše skupine bolnikov praktično enako, medtem ko se pri mlajših skupinah vztrajno in pomembno povečuje. Očitno so leta in spremljajoče bolezni zid, čez katerega z današnjimi načini zdravljenja še ne moremo. Dejstvo, da rak postaja prvi vzrok smrti, tako ne čudi; v Sloveniji že nekaj let zaseda to mesto pri moških.

Kakovost obravnave. Iz podatkov, ki so na voljo v populacijskih registrih raka, ne moremo razbrati, kakšna je bila kakovost prvega zdravljenja, ali je bilo izvedeno v skladu s smernicami oziroma v strokovno sprejemljivih časovnih okvirih. Če želimo spremljati te kazalnike, moramo uvesti drugačen, bolj natančen način beleženja podatkov v t. i. kliničnih registrih, kjer se spremlja bistveno obsežnejši nabor podatkov, kot ga beležijo populacijski registri raka. To bi bilo veliko lažje izvedljivo, če bi slovenski zdravstveni sistem temeljil na enotni informacijski tehnologiji. Zbiranje podatkov v Registru raka na način, ki ga je briljantno uvedla prof. Ravniharjeva leta 1950, verjetno tega problema ne bo mogel rešiti. V sklopu Državnega programa obvladovanja raka 2017–2021 smo predlagali ustanovitev t. i. kliničnih registrov za pogoste rake, ki jih postopoma uvajamo. Verjamemo, da bodo prav ti podatki tisti, ki nam bodo ob naslednjih analizah populacijskih preživetij podali nov, bolj natančen vpogled v razloge za spremembe v preživetju in nakazali nove možnosti za njegove izboljšave.

## ZAKLJUČEK

Kot ugotavljamo, se preživetje slovenskih bolnikov z rakom s časom povečuje. V mednarodnih primerjavah so preživetja slovenskih bolnikov z rakom večinoma v slabši polovici lestvice, kar nam daje osnovo in spodbudo za izboljšave v prihodnje. Državni program za obvladovanje raka 2017–2021 nam daje celovit nabor aktivnosti na področju primarne in sekundarne preventive, diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije ter paliativne oskrbe (11). Z vidika zmanjševanja bremena raka ter izboljševanja kakovosti življenja bolnikov in z upoštevanjem finančne vzdržnosti zagotavljanja onkološkega zdravstvenega varstva je v prihodnje treba zagotavljati in koristiti vse z dokazi podprte programe primarne in sekundarne preventive ter izvajati z dokazi podprta zdravljenja v strokovno sprejemljivih časovnih okvirih. Za spremljanje naše učinkovitosti pri obvladovanju epidemije raka pa bo treba tudi v prihodnje spremljati populacijsko breme raka na osnovi kakovostnih podatkov in strokovno utemeljenih metodoloških pristopov. V tem procesu imajo ključno vlogo dobro organizirani populacijski registri raka.

**LITERATURA**

1. Zadnik V, Primic Žakelj M, Lokar M, Jarm K, Ivanuš U, Žagar T et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51: 47–55.
2. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji: 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 1995.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V, Serša G. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji: 1983-1997. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2003.
4. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka, 2009.
5. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, Tomšič S, Duratović Konjević A, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka, 2021. V tisku.
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.
7. Allemani C, Matsuda t, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,507,799 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000-2014 from 323 population-based registries in 70 countries (CONCORD-3). *Lancet* 2018; 391: 1023–75.
8. Zakotnik B. PSA - sindrom motorista? *Isis* 2014; 8/9: 58–9.
9. Jarm K, Hertl K, Krajc M, Šval C, Kutnar V, Kurir-Borovčič M et al. Deset let Državnega presejalnega programa za raka dojk Dora. *Onkologija* 2020; 2: 12–22.
10. 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.
11. RS MZ. Državni program obvladovanja raka v Sloveniji 2017–2021. Ljubljana: MZ RS, 2017.

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

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

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

# Onko-nefrologija - pristop k obravnavi bolnikov

## Onco-nephrology - an approach to patients treatment

Milanez Tomaž<sup>1,2</sup>, Ocvirk Janja<sup>1</sup>, Arnol Miha<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca: mag. Tomaž Milanez, dr. med.

E-mail: tmilanez@onko-i.si

Poslano / Received: 15.4.2021

Sprejeto / Accepted: 23.4.2021

doi:10.25670/oi2021-005on

### IZVLEČEK

Onko-nefrologija je novo, multidisciplinarno področje, ki povezuje predvsem področji onkologije in nefrologije. Število bolnikov z rakom, ki imajo različno stopnjo ledvične okvare, narašča. Cilj celostne obravnave onko-nefrološkega bolnika je večja učinkovitost in varnost zdravljenja. Bolniki z ledvično okvaro višje stopnje so bili izključeni iz prospektivnih randomiziranih raziskav, tako da za njih ni na voljo podatkov z visoko dokazi visoke stopnje o učinkovitosti in varnosti zdravljenja ter mejnih vrednostih bioznačevalcev, ki so v pomoč pri vodenju zdravljenja. V klinični praksi se zato pri zdravljenju onko-nefrološkega bolnika opiramo na klinične izkušnje, podatke iz retrospektivnih analiz in posameznih objavljenih primerov ter priporočila, ki temeljijo na soglasju strokovnjakov. Pri zdravljenju onko-nefrološkega bolnika je ključno tesno sodelovanje med onkologom in nefrologom, mnogokrat je nujen multidisciplinarni posvet. Zdravnik, ki je odgovoren za načrt zdravljenja, potrebuje osnovno znanje nefrologije in dobro poznavanje omejitev onkološkega zdravljenja. Zaradi vedno večjega števila onko-nefroloških bolnikov in novih možnosti protirakavega zdravljenja je pred desetimi leti na Onkološkem inštitutu Ljubljana začela delovati onko-nefrološka ambulanta, za zahtevnejše bolnike, ki potrebujejo dodatno multidisciplinarno obravnavo, pa deluje onko-nefrološki konzilij. Delovna skupina za onko-nefrologijo v okviru Sekcije za internistično onkologijo vsako leto pripravi onko-nefrološko šolo, kjer svoj pogled na isti klinični problem predstavijo različni strokovnjaki. Ena izmed prioritet onko-nefrologije so raziskave. V prispevku so opisane pomembnejše teme s področja onko-nefrologije skupaj z izzivi iz klinične prakse.

**Ključne besede:** onko-nefrologija, ocena ledvičnega delovanja, nefrotoksičnost, kronična ledvična bolezen, rak ledvice, presaditev ledvice

### ABSTRACT

*Onco-nephrology is a new, multidisciplinary field, which connects the fields of oncology and nephrology. The number of cancer patients with various stages of kidney disease has been increasing. The goal of the holistic management of onco-nephrologic patient is to increase efficacy and safety of treatment. Since patients with renal impairment have been excluded from prospective randomized trials, for these patients there is no available data with high level of evidence about efficacy and safety of treatment and the limit values of biomarkers, which help to guide the treatment. In clinical practice, the management of onco-nephrologic patient is based on clinical experience, data from retrospective analyses and case reports, and recommendations supported by the expert consensus. Close cooperation between an oncologist and nephrologist is crucial and a multidisciplinary consultation is often needed. The physician who is responsible for the treatment plan needs to have a basic knowledge of nephrology and a good knowledge of limitations of oncologic treatment. Due to an increasing number of onco-nephrologic patients and new anti-cancer treatment options, an onco-nephrology outpatient clinic started to operate at the Institute of Oncology Ljubljana ten years ago. A medical council has been established for more complex patients who need additional multidisciplinary care. Every year, The Working Group on Onco-Nephrology of the Section of Medical Oncology organize the Onco-nephrology school, where the views from various experts on a certain clinical problem are presented. One of the priorities of onco-nephrology is research. The paper describes the important topics in the field of onco-nephrology together with challenges from the clinical practice.*

**Keywords:** onco-nephrology, estimation of renal function, nephrotoxicity, chronic kidney disease, kidney cancer, kidney transplantation



## UVOD

Področji onkologije in nefrologije sta med seboj povezani in soodvisni. Pri sodobnem zdravljenju bolnika z rakom je nujno sodelovanje strokovnjakov z več področij, posebej pri reševanju problemov in sprejemanju odločitev, za katere nimamo visoke stopnje dokazov.

Onko-nefrologija je novo, multidisciplinarno področje, ki integrira znanja strokovnjakov različnih vej medicine. Tarčna populacija takšne interdisciplinarne obravnave so bolniki z rakom, ki imajo okvaro ledvic in oslabiljeno ledvično delovanje različne stopnje ali končno ledvično odpoved (KLO), ter starostniki in krhki bolniki, pri katerih se ledvično delovanje med onkološkim zdravljenjem lahko poslabša. Velja tudi obratno: celosten pristop prav tako potrebujejo bolniki z boleznijo ledvic, pri katerih sumimo, da je vzrok ledvične okvare povezan z rakavim obolenjem (npr. paraneoplastični sindrom) ter bolniki s kronično ledvično boleznijo (KLB) ali KLO, ki imajo zaradi kroničnih bolezni ter dodatnih zdravljenj (npr. imunosupresije pri bolnikih s presajeno ledvico) večje tveganje za rakava obolenja.

Retrospektivne analize so pokazale, da ima več kot polovica bolnikov s čvrsto obliko raka oslabiljeno delovanje ledvic (z ocenjeno glomerulno filtracijo [oGF], manjšo od 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), približno 12 % bolnikov pa ima oGF manjšo od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Če k tej oceni prištejemo še bolnike s hematološkimi in limfoproliferativnimi obolenji, je odstotek bolnikov z rakom s slabšim delovanjem ledvic še bistveno večji.

Pri onko-nefrološkem bolniku z oslabiljenim ledvičnim delovanjem je ocena ledvičnega delovanja s primerno metodo odločilnega pomena za optimalno odmerjanje protirakavih in podpornih zdravil, točnejše spremljanje ledvičnega delovanja ter točnejšo napoved tveganja za srčno-žilne dogodke, za katero se je izkazalo, da je v splošni populaciji tesno povezano s stopnjo ledvične okvare.

Prepoznavanje dejavnikov tveganja, predvsem tistih, ki so potencialno spremenljivi, ter pravočasno vplivanje nanje sta ključna ukrepa za zaščito ledvičnega delovanja. Za varno in učinkovito zdravljenje kompleksnega bolnika z rakom in ledvično okvaro je nujno dobro poznati omejitve biooznačevalcev. Perkutana ledvična biopsija je lahko odločilna preiskava pri iskanju vzroka poslabšanja ledvičnega delovanja in nadaljnjem načrtovanju protirakavega zdravljenja.

Pristop k bolniku z rakom in KLO, ki prejema le simptomatsko zdravljenje, ker so bile vse možnosti vzročnega zdravljenja rakave bolezni izčrpane, je zapleten in zahteva kritično presojo ter odgovorno odločitev o mejah paliativnega zdravljenja od lečečega onkologa ob pomoči nefrologa.

Zaradi hitrega razvoja učinkovitih zdravil in novih možnosti zdravljenja v onkologiji in nefrologiji postaja vedno kompleksnejša tudi presoja o izbiri vrste in časa uvedbe nadomestnega zdravljenja (npr. presaditve ledvice) pri bolnikih s KLO.

Pri obravnavi bolnikov z rakom in hujšo ledvično okvaro na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani že desetletja tesno sodelujemo z nefrologi iz vse Slovenije, še posebej z nefrologi s Kliničnega oddelka za nefrologijo v UKC Ljubljana. Zaradi vedno večjega števila onko-nefroloških bolnikov in novih možnosti protirakavega zdravljenja je pred desetimi leti na Onkološkem inštitutu začela delovati onko-nefrološka ambulanta, za zahtevnejše primere, ki potrebujejo dodatno multidisciplinarno obravnavo, pa smo ustanovili onko-nefrološki konzilij. Delovna skupina za onko-nefrologijo v okviru Sekcije za internistično onkologijo vsako leto pripravi onko-nefrološko šolo, kjer svoj pogled na isti

klinični problem predstavijo različni strokovnjaki.

V prispevku želimo osvetliti pomembnejše teme v onko-nefrologiji in tako prispevati k boljšemu razumevanju kliničnih izzivov na tem področju.

Področje onko-nefrologije lahko razdelimo v sedem širših sklopov, ki so med seboj povezani in se vsebinsko prekrivajo.

## 1. AKUTNA LEDVIČNA OKVARA (ALO) IN KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN (KLB) PRI BOLNIKIH Z RAKOM

Akutna ledvična okvara (ALO) je pri bolnikih z rakom pogost klinični pojav. Pojavnost in stopnja ALO (ki se določa po klasifikaciji RIFLE) sta povezani z vrsto in razširjenostjo raka, vrsto protirakavega zdravljenja in predhodno prisotnimi pridruženimi boleznimi (1). Pri bolnikih z rakom je ALO povezana z večjo umrljivostjo in obolevnostjo (1–3). ALO pri bolnikih z rakom poveča tveganje za toksičen učinek sistemske kemoterapije, ogroža nadaljevanje protirakavega zdravljenja ter negativno vpliva na izbiro in odmerjanje potencialno učinkovitega protirakavega zdravila. Zamenjava protirakavega zdravila zaradi ALO lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja, kar pride posebej do izraza pri bolnikih, pri katerih je cilj zdravljenja ozdravitev. Dejavniki, ki naj bi vplivali na povečano tveganje za ALO pri bolnikih z rakom, so: sepsa, neposredna okvara ledvic zaradi tumorskega bremena (primarnega tumorja ali zasevkov), presnovne motnje (npr. hiperkalcemija, sindrom tumorske lize), nefrotoksični učinek protirakavega zdravljenja (npr. kemoterapije, tarčnih zdravil, imunoterapije, hormonskega zdravljenja) ter presaditev krvotvornih matičnih celic (4–6). Višja starost (več kot 65 let) in ženski spol sta nespremenljiva dejavnika, ki pri bolnikih z rakom vplivata na tveganje za ALO. Tudi pridružene bolezni (sladkorna bolezen, KLB) in nekatera klinična stanja, kot so zmanjšan znotrajžilni volumen (npr. zaradi bruhanja, driske) ter zmanjšana prekrvavitev ledvic (npr. pri srčnem popuščanju, jetrni cirozi, nefrotskem sindromu) povezujejo s povečanim tveganjem za nastanek ALO (7). Velja tudi obratno: ALO je lahko dejavnik tveganja za začetek in napredovanje KLB.

Posebej pri bolnikih z rakom, ki so sočasno izpostavljeni več znanim in potencialnim dejavnikom tveganja, je zaradi diagnostike in zdravljenja na podlagi etiologije smiselna delitev ALO v prerenalno, intrinzično in postrenalno obliko (8).

KLB je opredeljena kot strukturna okvara in/ali motnja v delovanje ledvic, ki traja več kot 3 mesece. Časovna omejitev je določena arbitrarno, predvsem z namenom, da se loči akutno okvaro od KLB. Za najboljši kazalnik ledvičnega delovanja velja oGF, ki se lahko izračuna na podlagi serumske ravni kreatinina in/ali s pomočjo cistatina C (KDIGO) (9). Podatki o proteinuriji/albuminuriji, urinskem sedimentu, patohistoloških vzorcih, pridobljenih s perkutano ledvično biopsijo, izvidih slikovnih preiskav in motnjah v ravnovesju elektrolitov so kazalniki strukturne okvare ledvic. Opredelitev stopnje KLB (od 1 do 5) glede na oGF, proteinurijo, albuminurijo in eritrociturijo prikazuje Tabela 1. Zaradi možnosti ukrepanja (tudi farmakološkega), s katerim je mogoče vplivati na potek KLB in z njo povezanih zapletov, je nujno hitro prepoznavanje bolezni z dovolj občutljivimi (pri nižjih stopnjah KLB je večina bolnikov brez simptomov), neinvazivnimi in poceni preiskavami (9).

V večini primerov je KLB ireverzibilen proces, njeno zdravljenje je usmerjeno v zmanjšanje tveganja za poslabšanje stopnje KLB in pojav KLO. Z zdravljenjem posledic oz. zapletov KLB (npr. anemije, motenj v presnovi elektrolitov in vode ter acidobaznem statusu, albuminurije/proteinurije, arterijske hipertenzije)

Tabela 1: Stopnje kronične ledvične bolezni.

Stopnja KLB	1	2	3a	3b	4	5
Kategorija KLB	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
oGF (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	≥90 plus proteinurija ali albuminurija ali eritrociturija	60–89 plus proteinurija ali albuminurija ali eritrociturija	45–59	30–44	15–29	<15

oGF – ocena glomerulne filtracije.

Prirjeno po: Malovrh M. Vodenje bolnika s kronično ledvično boleznijo. V: Jelka L et al., uredniki. Bolezni ledvic. 3. izdaja. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo in Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo, 2014: 559–67.

lahko sočasno pomembno ugodno vplivamo tudi na potek bolezni ter zmanjšamo tveganje za srčno-žilne zaplete in zmanjšamo umrljivost zaradi KLB.

Med dejavnike tveganja za KLB štejemo dejavnike, ki povečajo dovzetnost za KLB (npr. starost, spol, raso), dejavnike, ki vplivajo na začetek KLB (sladkorno bolezen, primarne ledvične bolezni, genetske ledvične bolezni, urološke bolezni, ALO in nosečnost), ter dejavnike, ki vplivajo na napredovanje KLB (raso, premajhno število nefronov, arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen, srčno-žilne bolezni, debelost, hiperproteinsko prehrano, ALO, proteinurijo, kajenje, nefrotoksična zdravila, prisotnost KLB v družini).

Bolniki z nekaterimi kroničnimi boleznimi (npr. KLB, boleznimi jeter in pljuč) imajo večje tveganje za nastanek primarnih malignomov (10). Pri bolnikih s KLB se relativno tveganje za rakasta obolenja poveča, ko se glomerulna filtracija (GF) zmanjša pod 55 ml/min, v povprečju naj bi se pri vsakem zmanjšanju GF za 10 ml/min tveganje za raka povečalo za 29 % (oGFR MDRD) (11).

KLB je pri bolnikih z rakom zelo razširjena, 12–15 % bolnikov z rakom naj bi imelo oGF manjšo od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (12–17). V primerjavi z drugimi malignomi je pri bolnikih z urogenitalnimi raki razširjenost KLB večja (14–16). Pri bolnikih z rakom je KLB tesno povezana s slabšim preživetjem (12–15). Velja tudi obratno, bolniki s KLB kategorije 5G imajo večje tveganje za nekatere malignome (na ledvici, mehurju in za malignome, povezane z okužbami, – na jeziku, jetrih, materničnem vratu) (18–20). Pri moških KLB kategorije 3G ali več povezujemo s povečanim tveganjem za urološke malignome. Bolniki s KLB imajo večjo umrljivost zaradi raka v primerjavi z bolniki z rakom brez znane KLB (21, 22).

Z novimi načini zdravljenja, ki omogočajo daljše preživetje ali celo ozdravitev, lahko v prihodnje pri bolnikih z rakom vseh starosti pričakujemo še večjo pojavnost in razširjenost KLB različnih stopenj.

Z dobrim prepoznavanjem dejavnikov tveganja (predvsem reverzibilnih), učinkovitim prepoznavanjem in spremljanjem KLB (z bioznačevalci) ter vplivanjem na dejavnike tveganja verjetno lahko vplivamo tudi na primarne cilje zdravljenja onkoloških bolnikov (ozdravitev, celokupno podaljšanje življenja in čim boljše kakovost življenja).

## 2. NEFROTOKSIČNOST PRI BOLNIKI Z RAKOM

Zdravljenje onkološkega bolnika je kompleksno ne samo zaradi pridruženih bolezni in stanj, temveč tudi zaradi večstranskega zdravljenja. Pred predpisovanjem zdravil je nujna ocena ledvičnega delovanja tako zaradi odmerjanja zdravil kot tudi zaradi ocene potencialnih tveganj za poslabšanje ledvičnega delovanja zaradi zdravil (npr. kemoterapije, tarčnih zdravil, imunoterapije, antiresorptivov, analgetikov, antibiotikov), učinkovin (npr. jodnih kontrastnih sredstev) ter drugih terapevtskih ukrepov (npr. obsevanja, nefrektomije), ki jih povezujemo z ledvično okvaro, slabšim delovanjem ledvic ali poslabšanjem KLB.

Neželeni učinki so negativni učinki zdravljenja in so vzročno povezani z zdravilom. Neželeni dogodki za razliko od neželenih učinkov niso nujno vzročno povezani z zdravljenjem. Zaradi sočasnega vpliva več dejavnikov, ki imajo nefrotoksični potencial, je ocena vzroka za ledvično okvaro pri kompleksnem zdravljenju onkološkega bolnika mnogokrat zapletena in netočna. Ker ni trdnih dokazov o tem, kako je najbolje zdraviti ledvične neželene dogodke ob specifičnem onkološkem zdravljenju, priporočila o zdravljenju temeljijo na soglasju strokovnjakov.

Predvsem novejša protirakava zdravila (tarčna, imunološka in hormonska zdravila) velikokrat povezujemo z ALO (Tabela 2) (23).

Glede na rezultate večje retrospektivne analize so presnovne motnje (47,3 %), poslabšanje ledvičnega delovanja (24,2 %) in arterijska hipertenzija (10,5 %) največkrat zabeleženi neželenih ledvičnih dogodki ob zdravljenju z novejšimi protirakavimi zdravili (tarčnimi zdravili, zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva) (24).

Histopatološko se okvara zaradi zdravil kaže s prizadetostjo različnih struktur (glomerulov, tubulov, intersticija, žilja), čemur sledi tudi zelo raznolika klinična pojavnost bolezni (proteinurija, albuminurija, motnje v ravnovesju vode, elektrolitov in acidobaznega statusa) pri različnih protirakavih zdravilih (Tabela 2). Trdnih dokazov, da posamezna protirakava in podporna zdravila v onkologiji pomenijo tudi tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja, poslabšanje KLB in/ali končno odpoved ledvic, ni. Podatke o tveganjih za poslabšanje ledvičnega delovanja imamo iz raziskav, ki so zajele »ne-onkološke« bolnike. Veliko bolnikov z rakom ima lahko prisotne znake ledvične okvare že pred začetkom protirakavega zdravljenja, okvara pa je lahko posledica že predhodnih nefrotoksičnih dejavnikov. Onkolog mora na osnovi izvida ledvične biopsije,

Tabela 2: Pogosto uporabljena protirakava zdravila, ki so povezana z akutno ledvično okvaro.

Protirakavo zdravilo	Histopatološki izvid ledvične biopsije	Klinični pojav zaradi nefrotoksičnega učinka zdravila
<b>KEMOTERAPIJA</b>		
<b>Cisplatin</b>	Akutna poškodba tubulov in akutna tubulna nekroza	Akutna ledvična okvara, proksimalna tubulopatija, Fanconijev sindrom, nefrogeni diabetes insipidus, izguba natrija in magnezija z urinom
<b>Ifosfamid</b>	Akutna poškodba tubulov in akutna tubulna nekroza	Akutna ledvična okvara, proksimalna tubulopatija, Fanconijev sindrom, nefrogeni diabetes insipidus
<b>Pemetreksed</b>	Akutna poškodba tubulov in akutna tubulna nekroza	Akutna ledvična okvara, proksimalna tubulopatija, fanconijev sindrom
<b>Metotreksat</b>	Akutna poškodba tubulov, s kristali povzročena nefropatija	Akutna ledvična okvara
<b>TARČNA ZDRAVILA</b>		
<b>Zaviralci VEGF</b>	Trombotična mikroangiopatija	Akutna ledvična okvara, proteinurija, arterijska hipertenzija
<b>Kinazni/multikinazni zaviralci (sunitinib, sorafenib, pazopanib)</b>	Trombotična mikroangiopatija, fokalna segmentna glomeruloskleroza, tubulointersticijski nefritis	Akutna ledvična okvara, proteinurija, arterijska hipertenzija
<b>Zaviralci BRAF (vemurafenib in dabrafenib)</b>	Akutna poškodba tubulov, tubulointersticijski nefritis	Akutna ledvična okvara, motnje v ravnovesju elektrolitov
<b>Zaviralci ALK</b>	Akutna poškodba tubulov, tubulointersticijski nefritis	Akutna ledvična okvara, motnje v ravnovesju elektrolitov, mikrociste ledvic
<b>IMUNOTERAPIJA</b>		
<b>Interferoni</b>	Trombotična mikroangiopatija, glomerulopatije (fokalna glomeruloskleroza, membranska nefropatija, lupusni nefritis, glomerulonefritis z minimalnimi spremembami)	Akutna ledvična okvara, nefrotska proteinurija
<b>ZAVIRALCI KONTROLNIH TOČK IMUNSKEGA ODZIVA</b>		
<b>Zaviralec receptorja CTLA-4</b>	Tubulointersticijski nefritis, lupusu podoben glomerulonefritis	Akutna ledvična okvara, proteinurija
<b>Zaviralec receptorja PD1/PD-L1</b>	Tubulointersticijski nefritis	Akutna ledvična okvara
<b>Terapija s celicami T z izraženim himernim antigenskim receptorjem</b>		Prerenalna akutna ledvična okvara zaradi "capillary leak sindroma"

kliničnih podatkov (npr. dejavnikov tveganja), drugih izvidov preiskav ob pomoči nefrologa opredeliti potencialni vzrok, reverzibilnost in stopnjo okvare ter odgovorno sprejeti odločitev o načrtu nadaljnjega onkološkega zdravljenja.

Zaradi kompleksnih vplivov sočasnih in predhodnih dejavnikov, ki lahko povzročijo ledvično okvaro, je pri bolniku z rakom, ki prejema protirakavo zdravljenje, velikokrat nemogoče določiti neposredni vzrok akutne okvare ali poslabšanja ledvičnega delovanja oz. KLB.

Pri zdravljenju neželenih učinkov ali dogodkov, ki jih povezuje mo s protirakavim zdravilom z nefrotoksičnim potencialom, se opiramo na priporočila Ameriškega nacionalnega inštituta za raka (CTCAE), ki jih kombiniramo s priporočili specializiranih strokovnih združenj za »ne-onkološke« bolnike (npr. zdravljenje hipertenzije).

Slikovna diagnostika (npr. CT in MR), ki vključuje uporabo kontrastnih sredstev, je pri bolnikih z rakom (predvsem pri bolnikih s čvrstim rakom) osnovno orodje za objektivno oceno učinka onkološkega zdravljenja. ALO zaradi kontrastne okvare ledvic je v bolnišničnem okolju pogost pojav. Zaradi raznolikosti preiskovanih populacij, uporabe različnih kontrastnih sredstev in preiskav ter dejavnikov, ki vplivajo na klinični izid, je razpon pojavnosti ALO zelo širok (2–50 %) (24).

Veliki odmerki kontrastnih sredstev in ponavljajoče se kontrastne preiskave so verjetno povezane z večjim tveganjem za ALO. Tveganje za s kontrastom povzročeno ALO je pri »ne-onkoloških« bolnikih s KLB kategorije G4–G5 kljub preventivnim ukrepom (kot je intravenska hidracija) značilno večje kot pri bolnikih s KLB kategorije G3 (25). Rezultati retrospektivnih analiz kažejo, da je razširjenost s kontrastom povzročene ledvične okvare pri bolnikih z rakom in predhodno ledvično okvaro 9-odstotna (pri 50 % bolnikov je ta reverzibilna), pri bolnikih brez predhodne ledvične okvare pa 5-odstotna (26). Rezultatov randomiziranih prospektivnih raziskav, ki bi nam bili v pomoč pri oceni tveganja za s kontrastom povzročeno ledvično okvaro pri bolnikih z rakom in ledvično z okvaro različne stopnje, zaenkrat ni na voljo.

Dokler nimamo dovolj točnih podatkov o tveganju za s kontrastom povzročeno ledvično okvaro pri bolnikih z rakom, ki imajo ledvično okvaro, se svetuje individualna ocena potencialnih tveganj in koristi CT-preiskave s kontrastom (23). Pri bolnikih s KLB 4.–5. stopnje priporočajo zmanjšan odmerek kontrastnega sredstva in uporabo izo-osmolarnih kontrastnih sredstev (23). Randomizirana nadzorovana raziskava AMACING pri »ne-onkoloških« bolnikih s KLB 3. stopnje ni pokazal pomembne dobiti intravenske hidracije pred preiskavo pri preprečevanju s kontrastom povzročene ALO (27).

Pri bolnikih z rakom, ki prejema protirakava zdravila, posebej pa pri starejših in krhkih ter pri tistih s pridruženimi boleznimi, sta začetna ocena ter spremljanje ledvičnega delovanja in znakov ledvične okvare v času aktivnega zdravljenja nujno potrebna.

### 3. OCENA LEDVIČNEGA DELOVANJA, PREISKOVALNE METODE IN BIOOZNAČEVALCI PRI BOLNIKI Z RAKOM

Pri onko-nefrološkem bolniku z oslabiljenim ledvičnim delovanjem je ocena ledvičnega delovanja s primerno metodo odločilnega pomena za optimalno odmerjanje protirakavih in podpornih zdravil, točnejše spremljanje ledvičnega delovanja ter točnejšo napoved tveganja za srčno-žilne dogodke, za katero se je izkazalo, da je v splošni populaciji tesno povezano s stopnjo ledvične okvare.

Ocena ledvičnega delovanja lahko bistveno vpliva na učinkovitost in varnost zdravljenja pri bolnikih s slabšim delovanjem ledvic, posebej to velja za večtirna kompleksna zdravljenja krhkih bolnikov. Ker imajo ledvice najpomembnejšo vlogo pri izločanju zdravil in učinkovin iz organizma, je lahko precenjeno ledvično delovanje vzrok za prekomerno kopičenje učinkovine v organizmu, kar posledično bolnika verjetno izpostavlja večji toksičnosti zdravila. Velja pa tudi obratno: podcenjeno ledvično delovanje lahko preko potencialno manjše učinkovitosti zdravila negativno vpliva na doseganje zastavljenih ciljev onkološkega zdravljenja.

Referenčne metode za oceno ledvičnega delovanja so običajno namenjene določanju GF. Na splošno so te metode drage ter časovne in tehnično zahtevne, zato v klinični praksi najpogosteje uporabljamo različne enačbe, ki omogočajo oceno GF in so standardizirane na površino telesa. S pomočjo 24-urnega zbiranja urina lahko izračunamo očistek endogenega kreatinina ali pa ga ocenimo z enačbo po Cockcroft-Gaultu.

Vsaka enačba za oceno GF ima svoje prednosti in slabosti. Jasnih priporočil, katera bi bila pri onkoloških bolnikih najbolj primerna za oceno stopnje ledvične bolezni, ni. Pri odmerjanju večine sistemskih onkoloških zdravil ter podpornih zdravil upoštevamo navodilo FDA iz leta 1998, ki temelji na dogovoru, da je ocena očistka kreatinina standardna metoda vrednotenja delovanja ledvic. Če ni podatkov o rezultatih raziskav, ki bi podprli kakšno drugo, točnejšo, metodo za oceno delovanja ledvic z namenom ustreznega odmerjanja zdravila, upoštevamo priporočila proizvajalca zdravila, ki sledi navodilom FDA (28).

Za oceno GF, ki je potrebna pri odmerjanju sistemskega zdravljenja s karboplatinom ali odločanju o varni uvedbi zdravljenja s cisplatinom, lahko uporabimo izračun po enačbi CKD-EPI ob upoštevanju telesne površine ali oGF po nedavno objavljenem novem modelu Janowitza in sodelavcev (29). Če presodimo, da za oceno GF potrebujemo referenčno metodo, lahko uporabimo nuklearno medicinske preiskave (npr. določitev očistka <sup>51</sup>Cr-EDTA).

Ocena ledvičnega delovanja, acido-baznega statusa, določitev ravni elektrolitov v krvi in analiza seča naj bi bile osnovne rutinske preiskave ob postavitvi diagnoze malignega obolenja (23). Če ni bila opravljena druga morfološka slikovna preiskava s prikazom ledvic, je pri bolnikih z rakom in sumom na ALO nujna ultrazvočna preiskava ledvic. Zaželeno je, da se ob zdravljenju onkološkega bolnika spremljajo kazalniki, ki so povezani z delovanjem in okvaro ledvic (oGF, proteinurija, albuminurija, razmerje protein/kreatinin in albumin/kreatinin). Glede na to, da so preiskave oz. biooznačevalci za spremljanje ledvične okvare (npr. proteinurija, oGF), za napoved KLO (npr. 50-odstoten padec oGF) in za napoved srčno-žilnih zapletov (npr. proteinurija) umerjeni na »ne-onkološki« populaciji bolnikov, je njihova točnost (specifičnost in občutljivost) ter posledično praktična vrednost pri heterogeni populaciji bolnikov z rakom vprašljiva.

V nefrologiji se z nuklearno medicinskimi preiskavami ugotavlja globalno in separatno delovanje ledvic ter opredeljuje drenažo seča iz ledvic v mehur. Določitev očistka <sup>51</sup>Cr-EDTA je referenčna metoda za izračun GF. Pri onkoloških bolnikih je ta preiskava uporabna pri odmerjanju zdravil, ki je vezano na stopnjo GF. Pri onkoloških bolnikih je posebej uporabna radioizotopska renografija z radiofarmakom <sup>99m</sup>Tc MAG3, s katero lahko ob uporabi diuretika razlikujemo med obstruktivno in zastojno motnjo urina v razširjenem votlem sistemu. Pri dokazovanju delujočega parenhima ledvic in izračunavanju relativnega funkcijskega deleža posamezne ledvice je scinti-

grafija ledvic z radiofarmakom  $^{99m}\text{Tc}$  DMSA najbolj točna preiskava. Njena uporabna vrednost bi lahko bila pri odločitvah o lokalnem zdravljenju primarnih tumorjev in/ali zasevkov v ledvicah.

Perkutana ultrazvočno vodena ledvična biopsija s patohistološko analizo vzorca je varna, a v klinični praksi pri onkoloških bolnikih verjetno premalo uporabljena preiskava. Biopsija ledvic naj bi bila pri bolnikih z rakom indicirana pri hujšem poslabšanju ledvičnega delovanja, pri na novo nastali proteinuriji (več kot 1 g/dan), pri poslabšanju ledvičnega delovanja, katerega vzroka ne moremo natančno opredeliti, in pri stanjih, kjer pričakujemo, da bo histopatološki izvid biopsije spremenil načrt zdravljenja (23). Po mnenju strokovnjakov je biopsija ledvice smiselna še kot t.i. izhodna ali »ničelna« biopsija (brez neoplastičnih sprememb po operaciji malignoma) z namenom opredeliti parenhimsko okvaro zaradi drugih bolezni (npr. arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni, analgetične nefropatije) (30, 31). Za bolnike, ki so ozdravljeni raka, veljajo ista priporočila kot za splošno populacijo. Pri bolnikih, pri katerih se odločimo spremljati pozne posledice nefrotoksičnih učinkov onkološkega zdravljenja, se svetujejo ponovne biopsije (31, 32).

#### 4. LEDVIČNA OKVARA V SKLOPU PARANEOPLASTIČNEGA SINDROMA

Ledvična okvara, ki se klinično lahko kaže kot bolezen glomerulov (npr. proteinurija), okvara tubulov in intersticija (npr. motnja v presnovi elektrolitov) ali celo kot bolezen ledvičnega žilja (npr. trombotična mikroangiopatija) je lahko zgodnji (prvi) znak malignega obolenja. Pojavljaja se lahko v sklopu paraneoplastičnega sindroma, ki nastane kot posledica sproščanja humoralnih dejavnikov iz rakavih celic (hormonov, citokinov, rastnih dejavnikov, antigenov) (33).

Membranska nefropatija, ki se histološko kaže za zadebelitvijo sten glomerulnih kapilar in je posledica odlaganja imunskih depozitov IgG ter komplementarnih frakcij v subepitelni prostor na zunanji strani glomerulne membrane, je najpogostejša glomerulna bolezen, povezana s karcinomom (34). Klinična posledica je pojav proteinurije ali nefrotskega sindroma.

Pri bolnikih z membransko nefropatijo, starejših od 60 let, se priporoča uporaba presejalnih metod za zgodnje odkrivanje malignega obolenja (23). Še posebej to velja za bolnike, ki imajo histopatološke znake, združljive s sekundarno membransko nefropatijo (subepitelne ali mezangijske depozite, več kot 8 levkocitov/glomerul, ne-IgG4 subtip) (35).

Golmerulonefritis z minimalnimi spremembami glomerulov, ki se ponavadi klinično izrazi kot proteinurija ali/ in nefrotski sindrom, je najpogostejša paraneoplastična manifestacija Hodgkinove bolezni (36). Pri bolnikih, ki imajo poleg diagnoze glomerulonefritisa z minimalnimi glomerulnimi spremembami še neopredeljeno anemijo, ugotovljenje nenormalnosti v elektroforezi serumskih beljakovin, hepatosplenomegalijo ali/ in znake limfadenopatije, se priporočajo presejalne preiskave za zgodnje odkrivanje malignega obolenja, zlasti Hodgkinove bolezni (37).

Pri 20–30 % bolnikov se v času bolezni razvije hiperkalcemija, ki lahko preko prerenalnih mehanizmov (vazokonstrikcije in zmanjšanja znotrajžilnega volumna zaradi izgube natrija, klora in vode) vpliva na poslabšanje ledvičnega delovanja (38). Pri bolnikih z rakom je pojav hiperkalcemije povezan s tremi mehanizmi: rakaste celice lahko izločajo paratiroidnemu hormonu podobno beljakovino (npr. ploščatocelični rak pljuč ali materničnega vratu, rak prostate, rak ledvic) (39), zasevki lahko povzročijo razgradnjo kostnine s posledičnim izločanjem

kalcija v kri (rak dojke, rak pljuč, rak ledvic, multipli mielom) (40, 41) in rakaste celice aktivirajo vitamin D (npr. Hodgkinov ali ne-Hodgkinov limfom) (42). Obilna hidracija za povečanje ledvičnega očistka kalcija in zdravljenje z vezalci kalcija (bisfosonati, denosumabom) sta glavna ukrepa za obvladovanje hiperkalcemije. Pri hiperkalcemiji, povzročeni s povečanim izločanjem 1-alfa-hidroksilaze, je včasih učinkovito zdravljenje s kortikosteroidi (43).

Tudi limfomska infiltracija ledvice s posledično ALO ali/ in pomembno proteinurijo je lahko prvi znak malignega obolenja. Infiltracija limfocitov v parenhimu ledvice s posledično večjim pritiskom je najverjetnejši vzrok poslabšanja delovanja ledvice (44). Patohistološki izvid perkutane ledvične biopsije potrdi klinični sum na maligno obolenje (45).

Približno 15–40 % bolnikov z diseminiranim plazmocitomom ima ob postavitvi diagnoze ugotovljeno nezadostno ledvično delovanje (oGF manj kot 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 10 % pa jih zaradi KLO potrebuje dializno zdravljenje (46). Pri tako imenovani čepni nefropatiji (angleško »cast nephropathy«), gre v osnovi za tubulno okvaro ledvic zaradi presežka lahkih verig maligno spremenjenih plazmatk, ki se nalagajo v celicah distalnih tubulov ledvic in povzročajo tubulno obstrukcijo ter posledično poslabšanje GF. Patohistološki vzorec, značilen za čepno nefropatijo, je najpogostejša najdba ledvične okvare pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom (47). Okvara ledvičnega delovanja, zlasti pri bolnikih s predhodno slabšim delovanjem, je pogosto ireverzibilna (48). Zdravljenje (dehidracije in hiperkalcemije) in izločitev drugih pridruženih dejavnikov (npr. uporabe nesteroidnih antirevmatikov), ki imajo lahko vpliv na poslabšanje ledvičnega delovanja, sta ključna ukrepa pri zmanjševanju tveganja za poslabšanje ledvičnega delovanja.

#### 5. PRISTOP K BOLNIKU Z RAKOM LEDVIC

Rak ledvičnih celic (RLC) izhaja iz ledvičnega epitelija in naj bi predstavljal okoli 90 % vseh ledvičnih rakov (49). Pojavnost RLC je večja pri moških, povprečna starost ob postavitvi diagnoze je 64 let, 67 % bolnikov je ob postavitvi diagnoze starih med 44 in 74 let, 24 % bolnikov pa 74 let ali več (50). Po nekaterih podatkih naj bi se več kot 80 % bolnikov z rakom, starih 65 let ali več, zdravilo vsaj zaradi ene pridružene bolezni (50).

Pojavnost RLC je v razvitem svetu v porastu, verjetno predvsem zaradi uporabe učinkovitih diagnostičnih metod (51). Več kot 60 % RLC je odkritih v I. stadiju bolezni (52, 53).

Petletno preživetje je pri operativni odstranitvi lokaliziranega RLC več kot 90-odstotno, če tumor meri 7 cm ali manj (stadij I), in skoraj 100-odstotno, če tumor meri 4 cm ali manj (stadij T1a). Glede na dolgo specifično preživetje ob lokaliziranem RLC domnevajo, da je ta populacija bolnikov v opazovanem času bolj ogrožena zaradi pridruženih bolezni (npr. srčno-žilnih zapletov) ali drugih posledic KLB (KLO) kot zaradi malignoma (6–8).

Nefrektomija, delna ali totalna, je neodvisen dejavnik tveganja za poslabšanje ledvičnega delovanja (57, 58). Vzrok za poslabšanje ledvičnega delovanja je zmanjšano število nefronov. K poslabšanju ledvičnega delovanja po resekciji ledvičnega parenhima so posebej nagnjeni bolniki s predhodno ledvično boleznijo (59, 60). Večja retrospektivna analiza je pokazal, da je kohorta bolnikov z rakom ledvice po delni nefrektomiji razvila KLB v 11 % in KLO v 2 %, medtem ko je bila v kohorti bolnikov s totalno nefrektomijo pojavnost KLB 20-odstotna, KLO pa 4-odstotna (61). Statistična analiza podatkov iz populacije 7.000 vojnih veteranov, pri katerih je bila narejena operativna delna ali celotna odstranitev ledvice, je pokazala, da sta bila

slabša ocena GF pred operacijo in večji padec oGF po operaciji povezana z večjim tveganjem za smrt neodvisno od tipa nefrektomije (61).

Kajenje, debelost, hipertenzijo, sladkorno bolezen in nekatere genetske dejavnike povezujejo z večjim tveganjem za razvoj RLC. Tveganje za RLC je povečano tudi ob KLB (59, 60), in sicer naj bi tveganje za RLC naraščalo s stopnjo KLB, kar pa ni nujno vzročno povezano (23).

KLB je prognostični dejavnik pri bolnikih z RLC. KLB je povezana z večjo umrljivostjo (62), večjim tveganjem za srčno-žilne zaplete (63), večjim tveganjem za razvoj KLO in podaljšanjem hospitalizacij pri bolnikih z RLC (64).

Dobro ledvično delovanje verjetno ugodno vpliva na optimalno zdravljenje tako pri bolnikih z RLC, pri katerih je cilj ozdravitev, kot pri skupini bolnikov z RLC, pri katerih zasledujemo cilj podaljšanja življenja in izboljšanja njegove kakovosti.

V predoperativnem obdobju je ob načrtovanju nefrektomije priporočeno oceniti stopnjo KLB (oGF, proteinurijo/albuminurijo), opredeliti dejavnike, ki lahko poslabšajo stopnjo okvare ledvic, in vplivati nanje. Med operativnim obdobjem poskušamo vplivati na dejavnike, ki preprečujejo dodatno poslabšanje ledvičnega delovanja (npr. ohranitev mase nefronov, vzdrževanje primerne ledvične prekrvavitve) ter se izogibati potencialnim nefrotoksičnim dejavnikom (npr. nesteroidnim antirevmatikom, dehidraciji).

V pooperativnem obdobju je smiselno redno spremljati ledvično delovanje (oGF) ter ocenjevati ledvično okvaro (proteinurijo/albuminurijo). Vplivati je treba na znane dejavnike, ki so vzročno povezani s poslabšanjem KLB (npr. arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen, kajenje) ter zdraviti posledice KLB (npr. anemijo, elektrolitske motnje) (65).

Kljub pomankanju dokazov visoke stopnje se bolnikom s solitarno ledvico po nefrektomiji, ne glede na vzrok odstranitve ledvice, svetujejo nefarmakološki ukrepi, ki potencialno zmanjšujejo tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja in razvoj KLB. V prvi vrsti se svetuje izogibanje hrani z veliko vsebnostjo beljakovin (več kot 1 g/kg/dan), omejitev vnosa soli (na manj kot 4 g/dan), zadosten vnos živil rastlinskega izvora z veliko vsebnostjo vlaknin ter ciljno vrednost indeksa telesne mase pod 30 kg/m<sup>2</sup> (izvzeti so športniki) (66).

Pomembno je, da se bolniki čimprej opolnomočijo, ker bodo na ta način hitreje in bolje sledili ciljem zdravljenja. Kljub pomanjkanju dokazov visoke stopnje se bolnikom svetuje tudi redna zmerna telesna vadba.

## 6. PRISTOP K BOLNIKU S KONČNO LEDVIČNO ODPOVEDJO, ZDRAVLJENEMU S KRONIČNO DIALIZO

Možnost nadomestnega zdravljenja KLO s kronično dializo (hemodializo ali peritonealno dializo) je bolnikom pomembno podaljšala življenje. Bolniki, ki prejemajo kronično dializno zdravljenje (KDZ), so kompleksni zaradi mnogih pridruženih boleznih in stanj (npr. sladkorne bolezni z zapleti, ishemične bolezni srca, periferne arterijske bolezni, avtoimunskih bolezni) ter jemanja različnih zdravil (npr. protitrombotičnih). Epidemiološki podatki kažejo na večjo pojavnost nekaterih rakov pri bolnikih, zdravljenih z dializo (67-70). Rezultati večje Avstralske retrospektivne kohortne raziskave, ki je zajela bolnike s KLO, so pokazali večjo pojavnost malignomov pri bolnikih, zdravljenih s kronično dializo, kot pri bolnikih s KLO, ki takšnega zdravljenja še niso bili deležni, ob čemer je bilo standardizirano razmerje pojavnosti 1,35 (68). Bolniki s

KLO in rakom imajo krajše preživetje kot bolniki s KLO in brez raka (71). Oksidativni stres, slabši imunski odgovor, virusne okužbe, nekatera zdravila in pridobljene cistične spremembe ledvic so stanja, ki jih povezujejo z nastankom raka pri bolnikih, zdravljenih s kronično dializo (72). Tudi trajanje KDZ povezuje s povečanim s tveganjem za nastanek malignih obolenj pri bolnikih s KLO.

Bolniki s KLO, ki prejemajo KDZ, se bistveno razlikujejo od populacije bolnikov z rakom, pri katerih so bila zdravila preučevana v kliničnih raziskavah. Priporočila o prilagajanju sistemskega protirakavega zdravljenja (npr. kemoterapije, tarčnega zdravljenja, imunoterapije, hormonskega zdravljenja) bolnikom, ki prejemajo KDZ, so bila pripravljena na podlagi rezultatov farmakokinetičnih in farmakodinamičnih raziskav ter retrospektivnih analiz, zato niso podprta z visoko stopnjo dokazov (73). Zelo malo je podatkov o zdravljenju bolnikov z rakom in KLO, ki prejemajo kronično zdravljenje s peritonealno dializo (23).

Protirakavo zdravljenje mora biti prilagojeno režimu KDZ v izogib potencialnim toksičnim učinkom zaradi spremenjene farmakokinetike protirakavih zdravil in v izogib prezgodnjemu izločanju učinkovine iz organizma zaradi dializnega postopka, kar bi lahko vplivalo na slabšo učinkovitost protirakavega zdravljenja.

Zaradi kompleksnosti zdravljenja sočasnih obolenj, se pri tej populaciji bolnikov soočamo tudi z izzivi polifarmacije in povečanim tveganjem medsebojnega delovanja zdravil, zaradi česar je mnogokrat potrebno prilagoditi načrt zdravljenja. Ob sistemskega zdravljenja raka smo običajno osredotočeni predvsem na vpliv drugih zdravil na delovanje protirakavih zdravil, a velja tudi obratno: treba je upoštevati tudi vpliv protirakavih zdravil na zdravila z ozkim terapevtskim oknom (npr. protitrombotična zdravila), saj lahko medsebojno delovanje omenjenih zdravil privede do življenja ogrožajočih stanj, ki so lahko posledica toksičnih učinkov ali neučinkovitosti zdravljenja.

Dokler ne bomo imeli dovolj točnih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravljenja pri bolnikih z rakom, ki prejemajo KDZ, bo presoja med potencialno učinkovitostjo in škodo zaradi protirakavega zdravljenja za doseganje zastavljenih ciljev zapletena. Zdravljenje raka pri takšnih bolnikih zahteva vsaj osnovno poznavanje KDZ s potencialnimi zapleti ter dober načrt protirakavega zdravljenja, ki ga običajno kombiniramo s podpornim zdravljenjem (npr. granulocite stimulirajočimi rastnimi dejavniki, eritropoetini, antiresorptivi). Multidisciplinarni pristop s tesnim sodelovanjem strokovnjakov različnih strok je ključnega pomena pri tako zahtevnih bolnikih.

Pred začetkom zdravljenja bolnika z rakom in KLO, ki prejema KDZ, je nujno potreben pogovor z bolnikom in svojci, v katerem se jasno predstavi načrt s cilji zdravljenja (npr. ozdravitev, podaljšanje življenja, zadovoljiva kakovost življenja), s potencialnimi tveganji zaradi zdravljenja in pričakovanimi zapleti zaradi malignoma, če protirakavega zdravljenja ne bi uvedli.

Presoja, kdaj naj prekinemo KDZ pri bolniku z rakom, pri katerem smo specifično onkološko zdravljenje izčrpali, je kompleksna in težka (74). Poleg poznavanja dializnega zdravljenja moramo dobro poznati tudi možnosti in meje onkološkega zdravljenja. V klinični praksi se mnogokrat soočamo s situacijami, ko moramo presoditi, ali je pri bolniku smiselno uvesti dializno zdravljenje, potem ko je prišlo do KLO. Dializno zdravljenje lahko pri bolnikih s KLO bistveno ublaži simptome in odpravi nekatere znake bolezni. V takšnih primerih se svetuje individualen pristop, jasnih priporočil, ki bi temeljila na trdnih dokazih, ni. Oceniti in upoštevati je treba želje bolnika ter

možnosti in učinkovitost neinvazivnega zdravljenja, hkrati pa dobro poznati meje tako dializnega kot onkološkega zdravljenja. Vse to zahteva odgovoren multidisciplinaren pristop zdravnika ter tudi odgovorno vedenje bolnika in svojcev.

Presejalne preiskave za zgodnje odkrivanje raka so bile razvite za splošno populacijo in zato niso »umerjene« (glede na specifičnost, občutljivost, točnost) za bolnike s KLO. Zaradi večje pojavnosti različnih rakavih obolenj pri bolnikih, ki prejemajo KDZ, bi bile presejalne metode za zgodnje odkrivanje raka verjetno smiselne in stroškovno učinkovite v primeru, če je pričakovano preživetje bolnika dovolj dolgo ali če je bolnik kandidat za presaditev ledvice (10). Na voljo ni točnih algoritmov, ki bi opredelili pristop k presejalnim metodam za zgodnje odkrivanje raka pri bolnikih, zdravljenih s kronično dializo. Trenutno se svetuje individualni pristop, pri katerem je treba upoštevati pričakovano življenjsko dobo bolnika ter potencialne koristi in tveganja, ki jih prinaša presejanje (75).

## 7. RAK PRI BOLNIKI S PRESAJENO LEDVICO

Rak je poleg srčno-žilnih bolezni in okužb najpogostejši vzrok smrti pri bolnikih s presajenim čvrstim organom (PČO). Medtem ko se umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni in okužb pri bolnikih s PČO manjša, je umrljivost zaradi malignih obolenj v porastu (76). Poznavanje dejavnikov tveganja in vplivanje nanje s preventivnimi in intervencijskimi ukrepi sta verjetno ključna elementa, ki sta pripomogla k zmanjšanju tveganja za smrt zaradi srčno-žilnih bolezni in okužb pri bolnikih s PČO (76).

Bolnikom s KLO presaditev ledvice v primerjavi z dializnim zdravljenjem podaljša življenje (77). Z razvojem učinkovitega imunosupresivnega zdravljenja sta se življenjska doba presadka in celokupno preživetje bolnikov s presajeno ledvico bistveno podaljšala (78), s tem pa se je povečala tudi pojavnost in razširjenost dolgoročnih zapletov po presaditvi ledvice, med katerimi so rakava obolenja. Poleg podaljšanja imunosupresivnega zdravljenja naj bi imeli vpliv na povečano pojavnost rakavih obolenj pri bolnikih s presajeno ledvico še: višja starost ob presaditvi organa, močnejše imunosupresivno zdravljenje in občutljivejši diagnostični postopki za odkrivanje malignega obolenja (79). K nastanku različnih rakavih obolenj pri bolnikih s presajeno ledvico verjetno prispevajo tudi: virusne okužbe, genetska predispozicija, kajenje, trajanje predhodnega nadomestnega zdravljenja z dializo, izpostavljenost UV žarkom, uživanje analgetikov, geografski dejavniki in citotoksična zdravila (npr. ciklofosfamid).

Znano je, da je tveganje za nastanek čvrstih malignih obolenj pri bolnikih s presajeno ledvico 2- do 5-krat večje kot v splošni populaciji. Preživetje bolnikov s presajeno ledvico se je v zadnjih desetletjih pomembno podaljšalo, rak pa je postal najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na skrajšanje dolgoročnega preživetja teh bolnikov (80). Pogostnost rakavih obolenj narašča z dolžino preživetja presadka. Ocenujejo, da je kumulativna pojavnost malignih obolenj po 3 letih od presaditve ledvice 7,5-odstotna (81), po 10 letih 20-odstotna in po 20 letih približno 30-odstotna (80). Tudi specifična umrljivost zaradi raka je pri bolnikih s presajeno ledvico 2- do 3-krat večja kot v splošni populaciji (82).

Ne-melanomski kožni raki (bazalnocelični in ploščatocelični) so najpogostejši raki pri bolnikih s presajeno ledvico (83). V desetih letih več kot 50 % bolnikov s presajeno ledvico zbolijo za kožnim rakom, med njimi je tudi vedno več kandidatov za ponovno presaditev ledvice (84). Kandidati za ponovno presaditev ledvice, ki se jim je ploščatocelični kožni rak pojavil po presaditvi ledvice, naj bi imeli večje tveganje za nastanek

agresivnejše oblike kožnega raka, na kar naj bi pomembno vplivalo imunosupresivno zdravljenje (85).

Kožni raki in limfomi so najpogosteje zastopani raki pri bolnikih s presajeno ledvico v Evropi (40 %) in Združenih državah Amerike (12–30 %), medtem ko so raki prebavitelj najpogosteje zastopani malignomi pri bolnikih s presajeno ledvico na Japonskem (57 %) in v Južni Koreji (40 %) (86). Bolniki z rakom in presajeno ledvico imajo slabše preživetje kot ostali bolniki z rakom (87).

V primerjavi s splošno populacijo imajo bolniki s presajeno ledvico 5- do 7-krat večje tveganje za raka ledvic (86,88–90), ki predstavlja 4,6 % vseh rakov pri bolnikih s presajeno ledvico (91). Kar 90 % raka ledvic izhaja iz lastne ledvice, ne iz presajene (92).

Za bolnike, ki so imeli raka ledvic in potrebujejo presaditev ledvice, trenutno ni z dokazi podprtih priporočil glede obdobja čakanja na presaditev. Večja retrospektivna raziskava je pokazala, da bolniki s KLO, ki so imeli raka ledvice, živijo dlje, če jim ledvico presadijo prej kot čez 2 leti. Zgodnejša presaditev ledvice pri teh bolnikih ne vpliva na umrljivost zaradi raka, bistveno pa zmanjša umrljivost zaradi drugih vzrokov (93). Rak ledvic naj bi se po presaditvi ponovil pri 10 % bolnikov, če so imeli pred presaditvijo naključno odkrito majhno tumorsko maso. Pri simptomatskih bolnikih zaradi raka ledvic in tistih z večjo tumorsko maso lahko pričakujemo ponovitev v več kot 25 %.

Bolniki s PČO in znano maligno boleznijo pred presaditvijo naj bi imeli večje tveganje za smrt, ne samo zaradi raka ampak tudi zaradi drugih vzrokov, v primerjavi z bolniki s PČO in brez znanega malignoma pred presaditvijo (94).

V klinični praksi se pri ambulantnem delu srečujemo z bolniki s KLO po prebolelem malignem obolenju, ki si želijo uvrstitve na čakalni seznam za presaditev ledvice. Večina aktivnih malignomov potencialnega prejemnika je kontraindikacija za presaditev ledvice (95). Bolniku, ki je prebolel maligno obolenje ali se celo aktivno zdravi zaradi raka, na osnovi priporočil in rezultatov retrospektivnih primerjalnih raziskav (z nizko stopnjo dokazov) svetujemo varnostni časovni interval, ki naj bi bil potreben za varno uvrstitve na čakalni seznam za presaditev ledvice (76, 96). Namen časovnega intervala je predvsem zmanjšanje specifične umrljivosti in umrljivost zaradi drugih vzrokov ter zmanjšanje tveganja za razsoj raka (97) in izgubo presadka zaradi raka ali zaradi z rakom povezanih stanj. Predlagani časovni interval je odvisen od: vrste rakastega obolenja, stadija bolezni, ocene za ponovitev malignega obolenja ob nadomestnem zdravljenju (presaditvi ledvice, KDZ) in ocene potencialnih tveganj za razvoj malignega obolenja po presaditvi ledvice v primerjavi z zdravljenjem KLO, ki ga bolnik prejema pred uvrstitvijo na čakalni seznam za presaditev ledvice (93).

Zdravljenje raka pri bolnikih s presajeno ledvico je zahtevno, načrt zdravljenja zahteva tesno sodelovanje med bolnikom, svojci in strokovnjaki različnih strok, predvsem pa med nefrologi in onkologom, ki vodi zdravljenje maligne bolezni ter je odgovoren za kompleksno zdravljenje rakave bolezni. Rezultatov prospektivnih raziskav o učinkovitosti in varnosti specifičnega onkološkega zdravljenja pri bolnikih s presajeno ledvico ni. Poleg načrta za doseganje zastavljenih onkoloških primarnih ciljev zdravljenja vključimo tudi načrt, ki zajema varnostne ukrepe s ciljem zavarovanja delovanja presajene ledvice. Novejša zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) (CTLA-4 in PD-L1/PD1) imajo glede na mehanizem delovanja vpliv na zavrnitev presadka. Med bolniki s presajeno ledvico, ki so prejeli ZINT, se je pri 41 % pojavila akutna zavrnitev presadka. Srednji čas od začetka zdravljenja

z ZINT do zavrnitve presadka je bil 24 (razpon 10–60) dni. Največ bolnikov je imelo znake celične zavrnitve (98). Bolniki so bili zdravljeni s kombinacijo ZINT v zaporedju (z zaviralci CTLA-4 in zaviralci PDI) ali v obliki monoterapije. Posebej naj bi bili potencialnemu tveganju za zavrnitev presadka izpostavljeni bolniki, ki so prejeli zaviralce PDI (98). V teku so prospektivne raziskave, ki bodo poskušale oceniti učinkovitost in varnost zdravljenja z ZINT pri bolnikih s presajeno ledvico in rakom. Prilaganje imunosupresivnega zdravljenja med zdravljenjem z imunoterapijo lahko poveča tveganje za zavrnitev presadka, po drugi strani pa lahko vpliva na učinkovitost doseganja zastavljenih ciljev zdravljenja z ZINT. Zaradi velikega tveganja za zavrnitev presadka, povezanega z uvedbo zdravljenja, je treba predhodno pripraviti dober načrt zaporedja zdravljenja in bolniku poleg pričakovanih koristi zdravljenja jasno predstaviti tudi njegove možne neželene učinke (npr. zavrnitev presadka).

Presajanje kakršnegakoli tkiva ali organa prinaša potencialno tveganje za prenos bolezni (npr. okužbe, raka). Ocenjuje se, da je pojavnost prenosa raka od umrlega darovalca na prejemnika organa majhna (2 primera/10.000 prejemnikov)(99). Retrospektivna analiza prenosa malignih obolenj iz umrlega darovalca v prejemnika ledvice je pokazala, da je bil rak ledvice najpogosteje prenešeni rak (19 %), sledili so melanom (17 %), limfom (14 %) in rak pljuč (9 %) (100). Najslabšo prognozo so imeli prejemniki s prenešenim melanomom in rakom pljuč. Bolniki s prenešenim rakom ledvice so imeli najboljšo prognozo, njihovo petletno preživetje je bilo več kot 70-odstotno, 15 % prejemnikov ledvice je imelo ob odkritju raka že razsejano bolezen. Največ prejemnikov ledvice z ugotovljenim malignim obolenjem je imelo opravljeno transplantektomijo s prekinitvijo imunosupresivnega zdravljenja, zaradi česar so pričeli s KDZ. Pristop k bolniku s presajeno ledvico, potem ko mu je bil postavljen sum na prenos malignega obolenja, naj bi bil multidisciplinaren, posebej zaradi napredka učinkovitih in varnih sistemskih načinov zdravljenja raka. V odločanje o vrsti zdravljenja je smiselno vključiti tudi bolnika. Pričakujemo lahko, da se bodo merila za sprejem organa umrlega dajalca z anamnezo malignega obolenja z novimi spoznanji in predvsem z novimi možnostmi učinkovitega protirakavega zdravljenja še spreminjala (101).

## ZAKLJUČEK

Onko-nefrologija je novo interdisciplinarno področje v medicine, katerega cilj je bolj učinkovito in varno zdravljenje bolnikov. Zaradi učinkovitega ter bolj varnega protirakavega zdravljenja se incidence ter prevalence KLB različne stopnje viša. Velja tudi obratno, verjetno učinkovito zdravljenje bolnikov s KLB vpliva na višjo pojavnost in razširjenost različnih malignih obolenj. Odločanje o načinu in vrsti zdravljenja ter spremljanju zdravljenja v obeh primerih velikokrat ne temelji na dokazih visoke stopnje. Zdravljenje rakavih bolnikov s KLB predvsem višje stopnje, je zaradi pridruženih bolezni in stanj kompleksno. Tudi uporaba preiskavnih metod, ki jih uporabljamo pri splošni populaciji bolnikov z ledvično okvaro je vprašljiva pri zdravljenju bolnikov z rakom. Uporabna vrednost presajalnih metod za zgodnje odkrivanje raka, ki so bile evaluirane na splošni populaciji, pa je iz istega razloga tudi vprašljiva pri bolnikih s KOL. Pristop k onko-nefrološkemu bolniku je multidisciplinaren, za optimalno presojo pri določitvah o načrtu in vodenju zdravljenja je onkologu v pomoč tesno sodelovanje z nefrologom. Prioriteta v onko-nefrologiji so raziskave, ki bodo prispevale k bolj učinkovitemu in varnem zdravljenju bolnikov, ki so bili večinoma izvzeti iz prospektivnih randomiziranih interventnih študij.

## LITERATURA

- Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P. Incidence rate clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a Comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:347-54.
- Lahoti A, Kantarjian H, Salahudeen AK, Ravandi F, Cortes JE, Faderl S et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010;116(17):4063-8.
- Lam AQ, Humpreys BD. Onco-nephrology: AKI in the cancer patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1692-700.
- Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JV, et al. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *J Crit Care* 2012;27:301-7.
- Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO, Offner FC, Lameire NH, Vandewoude KH et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: wcomparision between patients with and those without haemathological malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:552-8.
- Kogon A, Hingorani S. Acute injury in hematopoietic cell transplantatio. *Semin nephrol* 2010;30:615-26.
- Parazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1275-83.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-30.
- Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):19-62.
- Stevens LA, Li S, Wang C, Huang C, Becker BN, Bomback AS et al. Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2010;55(3 Suppl 2):S23-33.
- Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P et al. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1341-1350.
- Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O et al. Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007;110(6):1376-84.
- Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: Lessons from IRMA study group. *Semin Nephrol*. 2010;30:548-556.
- Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer* 2010;103(12):1815-21.
- Canter D, Kutikov A, Sirohi M, Street R, Viterbo R, Chen DY et al. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. *Urology* 2011;77(4):781-5.
- Nakamura Y, Tsuchiya K, Nitta K, Ando M. Prevalence of anemia and chronic kidney disease in cancer patients: clinical significance fro 1-year mortality. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2011;53:38-45.



17. Königsbrügge O, Lötsch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Chronic kidney disease in patients with cancer and its association with occurrence of venous thromboembolism and mortality. *Thromb Res* 2014;134:44-49.
18. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999;354(9173):93-9.
19. Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, Edwards JK, Nielsen ME, Wheeler SB et al. Cancer incidence among US medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis* 2015;65:763-772.
20. Lin HF, Li YH, Wang CH, Chou CL, Kuo DJ, Fang TC. Increased risk of cancer in chronic dialysis patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(4):1585-90.
21. Coresh J, Inker LA, Sang Y, Chen J, Shafi T, Post WS et al. Metabolomic profiling to improve glomerular filtration rate estimation: a proof-of-concept study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:825-833.
22. Coyne DW, Goldsmith D, McDougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2017;7:157-163.
23. Porta C, Bamias A, Danesh FR, Dębska-Ślizień A, Gallieni M, Gertz MA et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer. *Kidney Int* 2020;98(5):1108-1119.
24. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, Pocock S et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005;67:706-713.
25. Nijssen EC, Nelemans PJ, Rennenberg RJ, van Ommen V, Wildberger JE. Evaluation of safety guidelines on the use of iodinated contrast material: conundrum continued. *Invest Radiol* 2018;53:616-622.
26. Cicin I, Erdogan B, Gulsen E, Uzunoglu S, Sut N, Turkmen E et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients with cancer. *Eur Radiol* 2014;24:184-190.
27. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389(10076):1312-1322.
28. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis and impact on dosing and labeling: guidance document. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration, 2017.
29. Janowitz T, Williams EH, Marshall A, Ainsworth N, Thomas PB, Sammut SJ et al. New Model for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(24):2798-2805.
30. Henriksen KJ, Meehan SM, Chang A. Nonneoplastic kidney disease in adult tumor nephrectomy and nephroureterectomy specimens: common, harmful, yet underappreciated. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1012-1025.
31. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, Campenot ES, Radhakrishnan J. Glomerular disease seen with cancer and chemotherapy: narrative review. *Kidney Int.* 2013;84:34-44.
32. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, Das SK, Miften M, Li XA et al. Radiation-associated kidney injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S108-15.
33. Cambier JF, Ronco P. Onco-nephrology: glomerular disease with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(10):1702-1712.
34. Jhaveri KD, Shah HH, Patel C, Kadiyala A, Stokes MB, Radhakrishnan J. Glomerular disease associated with cancer, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:48-55.
35. Pani A, Porta C, Cosmai L, Melis P, Floris M, Piras D et al. Glomerular disease and cancer: evaluation of underlying malignancy. *J Nephrol.* 2016;29:143-152.
36. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, Boue F et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006;69:2251-60.
37. Monga D, Jhaveri KD. Chapter 6: Glomerular disease and cancer. *Onco-nephrology Curriculum*. Washington, American Society of Nephrology: 2016;1-9.
38. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
39. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:7-17.
40. Chen YC, Sosnoski DM, Mastro AM. Breast cancer metastasis to the bone: mechanism of bone loss. *Breast Cancer Res* 2010;12:215.
41. Abildgaard N, Brixen K, Eriksen EF, Kristensen JE, Nielson JL, Heickendorff L. Sequential analysis of biochemical markers of bone resorption of bone densitometry in multiple myeloma. *Haematologica* 2004;89:567-77.
42. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993;82:1383-94.
43. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992;326:1196-203.
44. Cohen LJ, Rennke HG, Laubach JP, Humphreys BD. The spectrum of kidney involvement in lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2010;56:1191-6.
45. Tornroth T, Heiro M, Marcussen N, Franssila K. Lymphomas diagnosed by percutaneous biopsy. *Am J Kidney Dis* 2003;42:960-71.
46. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4976-84.
47. Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A, Vanhille P, Simon P, Pruna A et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1438-45.
48. Glavey SV, Gertz MA, Dispenzieri A, Kumar S, Buadi F, Lacy M et al. Long-term outcome of patients with multiple myeloma-related advanced renal failure following auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1543-7.

49. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. cancer statistic, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
50. Quivy A, Daste A, Harbaoui A, Duc S, Bernhard JC, Gross-Goupil M et al. Optimal management of renal cell carcinoma in the elderly: a review. *Clinical interventions in Aging* 2013;8:433-442.
51. Wong MCS, Goggins WB, Yip BHK, Fung FDH, Leung C, Fang Y et al. Incidence and mortality of kidney cancer: temporal patterns and global trends in 39 countries. *Sci rep* 2017;7:15698.
52. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National cancer Data Base. *Cancer* 2008;113:78-83.
53. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Eberhard K et al. Trends of stage, grade, histology and tumour necrosis in renal cell carcinoma in European centre surgical series from 1984 to 2010. *J Clin Pathol* 2012;65:721-4.
54. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five years survival after surgical treatment for kidney cancer: a population -based competing risk analysis. *Cancer* 2007;109:1763-8.
55. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncological outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:543-52.
56. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death for any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010;183:1317-23.
57. Hu SL, Chang A, Perazella MA, Okusa MD, Jaimes EA, Weiss RH. The nephrologist's tumor: basic biology and management of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2227-2237.
58. Li L, Lau WL, Rhee CM, Harley K, Kovesdy CP, Sim JJ et al. Risk of chronic kidney disease after cancer nephrectomy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:135-145.
59. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2327-2334.
60. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur urol.* 2019;75:74-84.
61. Sun M, Bianchi M, Hansen J, Trinh QD, Abdollah F, Tian Z et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with small renal masses: retrospective observational analysis. *Eur Urol* 2012;62:696-703.
62. Streja E, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Landman J, Arah OA, Kovesdy CP. Radical versus partial nephrectomy, chronic kidney disease progression and mortality in US veterans. *Nephrol DiaTransplant* 2018,33:95-101.
63. Kim YW, Kim WT, Yun SJ, Lee SC, Kim WJ, Ha YS et al. Preoperative chronic kidney disease status is an independent prognostic factor in patients with renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4098-4103.
64. Lane BR, Demirjian S, Derweesh IH, Takagi T, Zhang Z, Velet L et al. Survival and functional stability in chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: Importance of the new baseline glomerular filtrate rate. *Eur Urol* 2015;68:996-1003.
65. Hu SL. The nephrologist's management of renal cell carcinoma after kidney surgery. *Semin Nephrol* 2018;40:59-68.
66. Tantisattamo E, Dafoe DC, Reddy UG, Ichii H, Rhee CM, Streja E et al. Current management of patients with acquired solitary kidney. *Kidney Int Rep* 2019;4:1205-1218.
67. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB et al. Cancer in patients on dialysis for endstage renal disease: and international collaborative study. *Lancet* 1999;354:93-99.
68. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823-2831.
69. Cucković C, Djukanović L, Janković S, Stanojčić A, Dragičević P, Radmilović A et al. Malignant tumors in hemodialysis patients. *Nephron* 1996;73(4):710-2.
70. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Lancet* 1975;1:883-886.
71. Lee JE, Han SH, Cho BC, Park JT, Yoo TH, Kim BS et al. Cancer in patients on chronic dialysis in Korea. *J Korean Med Sci* 2009;24(suppl.):S95-S101.
72. Mandayam S, Shahinian VB. Are chronic dialysis patients at increased risk for cancer? *J Nephrol* 2008;21:166-174.
73. Latcha S. Chapter 12: Pharmacokinetics of Chemotherapeutic agents in Kidney Disease. *Onco-nephrology curriculum*. Washington: American Society of Nephrology, 2016:1-9.
74. Berman N. End-of-life matters in chronic renal failure. *Curr opin Support Palliat Care* 2014;8:371-377.
75. Rosner MH. Cancer screening in patients undergoing maintenance dialysis: Who, What, and When. *Am J Kidney Dis* 2020;76(4):558-566.
76. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3(7):a015677.
77. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhonelidze I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc* 2011;43:376-9.
78. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long term outcomes. *Transplantation* 2013;95:267-74.
79. Hickam LA, Sawinski D, Guzzo T, Locke JE. Urological malignancies in kidney transplantation. *AM J Transplant* 2018;18:13-22.
80. Chapman JR, Webster AC. Cancer after renal transplantation: the next challenge. *Am J Transplant* 2004;4(6):841-2.
81. U.S. Renal data system USRDS 2003 Annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.

82. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: Involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;8:128-35.
83. Imko-Walczuk B, Ankudowicz A, Jaskiwicz J, Lizakowski S, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Skin cancer in organ transplant recipients. *Przegl Dermatol* 2011;98:91-103.
84. Hofbauer GF, Bouwes Bavinck JN, Euvrard S. Organ transplantation and skin cancer. Basic problems and new perspectives. *Exp dermatol* 2010;19:473-482.
85. Ducroux E, Martin C, Bouwes Bavinck JN, Decullier E, Brocard A, Westhuis-van Elsäcker ME et al. Risk of aggressive skin cancers after kidney retransplantation in patients with previous posttransplant cutaneous squamous cell carcinomas: a retrospective study of 53 cases. *Transplantation* 2017;101:e133-e141.
86. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891-901.
87. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, Tevar AD, First MR, Alloway RR, Woodle ES. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009;15;87(9):1347-59
88. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010;10(8):1889-1896.
89. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296(23):2823-2831.
90. Karami S, Yanik EL, Moore LE, Pfeiffer RM, Copeland G, Gonsalves L et al. Risk of Renal Cell Carcinoma Among Kidney Transplant Recipients in the United States. *Am J Transplant*. 2016;16(12):3479-3489.
91. Einollahi B, Simforoosh N, Lessan-Pezeshki M, Basiri A, Nafar M, Pour-Reza Gholi F et al. Genitourinary tumor following kidney transplantation: a multicenter study. *Transplant Proc* 2009;41(7):2848-2849.
92. Leveridge M, Musquera M, Evans A, Cardella C, Pei Y, Jewett M et al. Renal cell carcinoma in native and allografts kidneys of renal transplant recipients. *J Urol*. 2011;186(1):219-223.
93. Nguyen KA, Syed JS, Luciano R, Shuch B, Vourganti S. Optimizing waiting duration for renal transplants in the setting of renal malignancy: is 2 years too long to wait? *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1767-73.
94. Acuna SA, Sutradhar R, Kim JS, Baxter NN. *Transplantation* 2018;102:1156-1164.
95. CARI guideline: Recipient assessment for transplantation. Westmead: Centre for Kidney Research, 2012.
96. Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. Clinical practice guidelines on wait-list for kidney transplantation: Consistent and equitable? *Transplantation* 2012;94:703-713.
97. Kalble T, Alcaraz A, Buddle K, et al. Guidelines on renal transplantation. Arnhem: European association of urology, 2010.
98. Manohar S, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Markovic SN, Herrmann S. Systemic review of the safety of immune checkpoint inhibitors among kidney transplant patients. *Kidney International reports* 2020;5:149-158.
99. Notify: Exploring vigilance notification for organs tissue and cells. Bologna: Editrice composition, 2011.
100. Xiao D, Craig JC, Chapman JR, Dominguez-Gil B, Tong A, Wong G. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013;13(10):2645-52.
101. Fiaschetti P, Pretagostini R, Stabile D, Peritore D, Oliveti A, Gabbriellini F et al. The use of neoplastic donors to increase the donor pool. *Transplantation Proceedings* 2012;44:1848-1850.

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

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

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

# Državni program obvladovanja raka – dosežki in izzivi

## National Cancer Control Plan – achievements and challenges

Branko Zakotnik<sup>1</sup>, Sonja Tomšič<sup>1</sup>

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

Korespondenca: Sonja Tomšič, dr. med.

E-mail: stomsic@onko-i.si

Poslano / Received: 14.4.2021

Sprejeto / Accepted: 23.4.2021

doi:10.25670/oj2021-010on

### POVZETEK

Za obvladovanje raka, ki predstavlja veliko breme za sodobne družbe, so potrebni celoviti sistemski pristopi. Slovenija je v ta namen leta 2010 sprejela prvi strateški dokument: Državni program obvladovanja raka. Trenutno je v pripravi že tretji petletni program in sicer za obdobje 2022–2026, ki bo vključeval usmeritve Evropskega načrta za boj proti raku, predstavljenega v letu 2021. Državni program obvladovanja raka ima zastavljene tri strateške cilje: (1) upočasniti povečevanje incidence raka, (2) povečati preživetje in (3) izboljšati kakovost življenja bolnikov z rakom s celostno rehabilitacijo in paliativno oskrbo.

V prispevku predstavljamo dosedanje aktivnosti v povezavi s strateškimi cilji in nakazujemo izzive za v prihodnje. Na področju incidence smo v Sloveniji veliko dosegli z uvedbo državnih presejalnih programov za raka (Program ZORA – rak materničnega vratu in Program Svit – rak debelega črevesa in danke), prav tako so svoj delež prispevali ukrepi primarne preventivne kroničnih nenalezljivih bolezni na področju zdravega življenjskega sloga. Zaskrbljujoč je trend naraščanja pljučnega raka pri ženskah. V 10-letnem obdobju se je preživetje vseh bolnikov z rakom izboljšalo, predvsem na račun odkrivanja rakov v zgodnejših stadijih. V prihodnje bodo naši ukrepi usmerjeni v vzpostavitev in spremljanje kakovosti in enakosti obravnave z vzpostavitvijo t. i. kliničnih registrov, in sicer za pet najpogostejših rakov. Za izboljševanje kakovosti življenja bolnikov z rakom se je na področju celostne rehabilitacije pričel izvajati pilotni projekt za bolnice z rakom dojke v dveh regijah, ki bo služil kot model za širitev celostne rehabilitacije na celo državo in na druge vrste raka. Na področju paliativne oskrbe se soočamo s številnimi izzivi, ki jih le počasi premagujemo, zagotovo pa sta tako celostna rehabilitacija in paliativna oskrba področji, ki jima moramo posvetiti več pozornosti.

**Ključne besede:** obvladovanje raka, incidenca, preventiva raka, preživetje, celostna rehabilitacija, paliativna oskrba

### ABSTRACT

*Comprehensive systemic approaches are needed to address cancer, which is a major public health issue. In 2010, Slovenia adopted the first National Cancer Control Plan. A new document, for the period 2022–2026, will include issues set forward in the Europe's Beating Cancer Plan, which was adopted in 2021. The National Cancer Control Plan has three strategic goals: (1) to slow the increase in the incidence of cancer, (2) to improve survival, and (3) to improve the quality of life of cancer patients through comprehensive rehabilitation and palliative care and here we present achievements and indicate our future challenges.*

*Prevention programmes for chronic non-communicable diseases and the introduction of national screening programs for cervical and colorectal cancer had significant impact on the incidence of preventable cancers. Of concern, however, is the rising trend of lung cancer in women. The survival of all cancer patients improved, more cancers were detected at an earlier stage and modern treatments are widely available. Our challenge in the future is to establish monitoring of quality of care by establishing clinical registries for the five most common cancers. To improve the quality of life of patients, a pilot project for breast cancer patients has been launched in the field of integrated rehabilitation in two regions. Its results will serve as a model for implementation in the whole country and also for other types of cancer. In the field of palliative care, we are facing many challenges that we are only slowly overcoming. Comprehensive rehabilitation and palliative care are certainly areas to which we need to pay more attention.*

**Keywords:** cancer control, incidence, cancer prevention, survival, rehabilitation, paliative care

## UVOD

Rak je ena od najpomembnejših bolezni sodobnega časa, saj neposredno ali posredno prizadene veliko število ljudi. Trenutno je rak v Sloveniji na prvem mestu po umrljivosti pri moških in na drugem pri ženskah, podobno je tudi v drugih razvitih državah. V Sloveniji v povprečju letno na novo zbolijo za rakom 15.000 oseb, med nami pa živi več kot 110.000 oseb, ki so imele kadarkoli v življenju postavljeno diagnozo rak. Glede na projekcije iz slovenskih podatkov, bosta od otrok, rojenih leta 2017, do svojega 75. leta starosti predvidoma za rakom zbolela eden od dveh moških in ena od treh žensk. (1) Ogroženost za rakom je večja pri starejših prebivalcih, kar pomeni, da je pričakovati, da bo breme raka v družbi še naraščalo, saj se prebivalstvo stara.

Rak ni ena sama bolezen, ampak jih je nekaj sto, ki se razlikujejo po pogostosti, zdravljenju in izidu. Poznamo vrsto nevarnostnih dejavnikov, ki jih povezujemo s povečanim tveganjem za nastanek raka, prav tako pa poznamo različne pristope za preprečevanje in zgodnje odkrivanje ter zdravljenje različnih vrst raka.

Prav zaradi velikega bremena, ki ga rak predstavlja za družbo, so se v razvitem svetu strateško lotili naslavljanja tega velikega javnozdravstvenega problema s pripravo t. i. programov za obvladovanje raka. Slovenija je v letu 2008, ko je prvič predsedovala Svetu Evropske unije, rak postavila kot prioriteto na področju zdravstva (2). S tem je podprla mednarodna in tudi domača prizadevanja za celovito naslavljanje problema. Na osnovi izkušenj iz drugih držav in ugotovitev Svetovne zdravstvene organizacije, da bi lahko kar 30–40 % rakov preprečili z ukrepi primarne ali sekundarne preventive, je bil leta 2010 v Sloveniji prvič sprejet celovit strateški državni dokument »Državni program obvladovanja raka (DPOR) 2010–2015«. Trenutno je v veljavi drugi strateški dokument, ki vsebuje cilje in ukrepe za obdobje 2017–2021, in je nadgradnja zastavljenih korakov v prvem dokumentu (3).

Državni program obvladovanja raka ima zastavljene tri strateške cilje:

- upočasniti povečevanje incidence raka: z učinkovito primarno in sekundarno preventivo zmanjšati število rakov, ki jih pripisujemo preprečljivim dejavnikom tveganja;
- povečati preživetje: ob zgodnejšem odkrivanju in kakovostnem zdravljenju doseči, da bo petletno relativno preživetje bolnikov z rakom pri obeh spolih nad evropskim povprečjem; pri zbolelih v letih 2017–2021 izboljšati petletno relativno preživetje za 10 odstotkov v primerjavi z zbolelimi v letih 2007–2011.
- izboljšati kakovost življenja bolnikov z rakom s celostno rehabilitacijo ter povečati delež bolnikov z napredovalo boleznijo, ki so deležni paliativne oskrbe (3).

Za doseganje teh strateških ciljev smo si zastavili specifične cilje, in sicer na področju preventive (primarne in sekundarne), diagnostike, zdravljenja, rehabilitacije in paliativne oskrbe, dokument pa vključuje tudi izobraževanje, raziskovanje in spremljanje bremena raka, kar omogoča celovito naslavljanje področja raka v državi ter ugotavljanje naše uspešnosti pri izvajanju ukrepov (3).

V obdobju od predhodnega predsedovanja Slovenije Svetu Evropske unije pa do danes je Slovenija odigrala pomembno vlogo tudi na evropski ravni, saj je bila koordinatorica treh projektov skupnega ukrepanja (t. i. Joint action), ki združujejo prizadevanja različnih deležnikov na področju obvladovanja raka. Zadnji od njih, iPAAC (iz angl. Innovative Partnership for Action Against Cancer), se zaključuje ravno letos (4). Prav v letošnjem letu pa smo tudi na nivoju Evropske unije lahko pozdravili sprejetje Evropskega načrta za boj proti raku (angl. Europe's Beating

Cancer Plan (5)). Ena od pomembnih prioritete evropskega načrta je spodbujanje zagotavljanja enake kakovosti obvladovanja raka v različnih evropskih državah. Načrt tudi nadgrajuje aktivnosti na nivoju držav z evropskimi strukturami, ki bodo pomembno prispevale k celovitim ukrepom.

Usmeritve Evropskega načrta za boj proti raku bomo vključili tudi v slovenski Državni program obvladovanja raka za obdobje 2022–2026, ki ga že pripravljamo in je predviden za potrditev na Vladi Republike Slovenije še v letu 2021. Strateški cilji bodo ostali enaki kot v prejšnjih dokumentih, specifične cilje pa bomo prilagodili in nadgradili glede na aktualno situacijo. V prihodnjih letih bo pomemben poudarek na spremljanju kakovosti obravnave bolnikov z najpogostejšimi raki. Za prihodnje obdobje bodo izpostavljene tudi aktivnosti za izboljševanje kakovosti življenja bolnikov z rakom preko celostne rehabilitacije in paliativne oskrbe, ki se morata obe začeti čim bolj zgodaj v poteku zdravljenja.

V letu 2020 je minilo 10 let od začetka strukturiranih aktivnosti za boljše obvladovanje raka v Sloveniji, ki smo si jih zadali in Državnih programih obvladovanja raka. Ključne ugotovitve o dosežkih v povezavi s tremi strateškimi cilji v tem obdobju povzemamo v nadaljevanju besedila, ostajajo pa tudi nekateri izzivi.

## UPOČASNITI POVEČEVANJE INCIDENCE RAKA

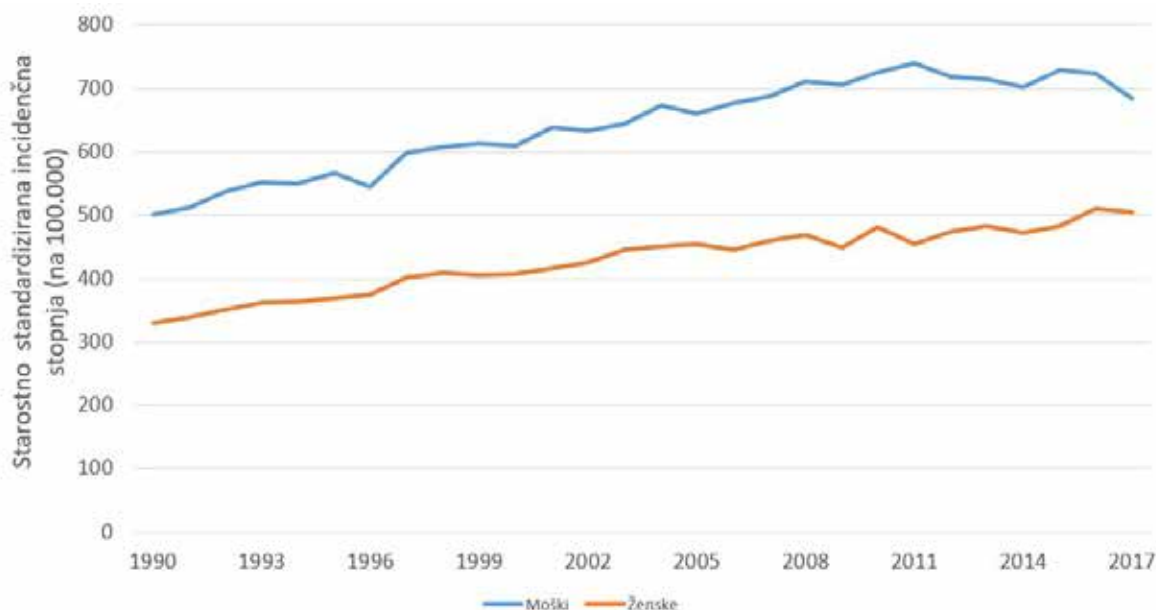
Prvi strateški cilj Državnega programa obvladovanja raka je upočasniti povečevanje incidence raka. Število novih primerov raka (incidenca) se glede na podatke Registra raka Republike Slovenije povečuje. Groba incidenčna stopnja se je v zadnjem desetletju povečevala za 2,0 % povprečno letno (1,9 % pri moških in 2,1 % pri ženskah). Več kot polovico tega povečanja gre pripisati staranju prebivalstva, saj ima z daljšo življenjsko dobo tudi več ljudi možnost dočakati to bolezen (1). 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 % (slika 1).

Incidenca raka je odvisna predvsem od uspešnosti ukrepov s področja primarne preventive, torej aktivnosti, ki jih tako družba kot posameznik izvajamo, ko smo še zdravi, in so povezane predvsem z življenjskim slogom, ter sekundarne preventive, kjer s presejalnimi programi odkrivamo predrakave spremembe, ki jih uspešno zdravimo in s tem preprečujemo raka.

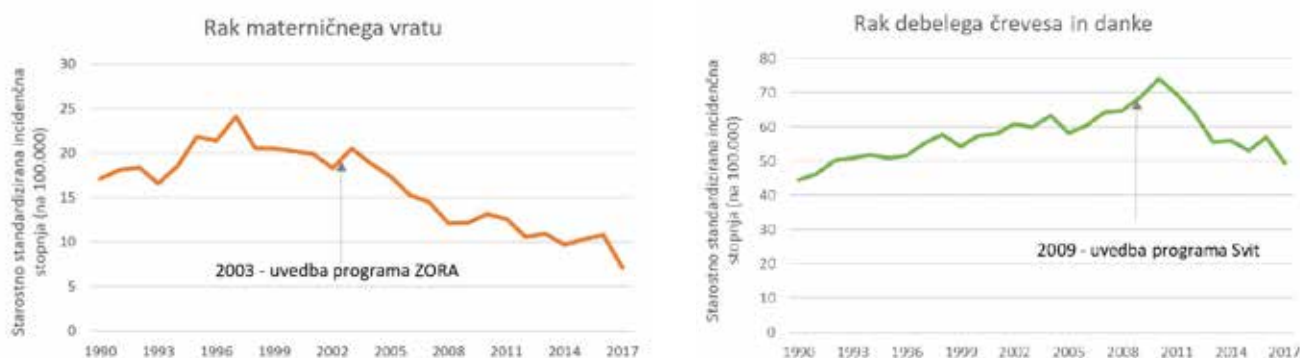
Ukrepi primarne preventive kroničnih nenalezljivih bolezni, katerih del je tudi rak, so se v Sloveniji pričeli sistematično uvajati konec 90. let prejšnjega stoletja (program CINDI, zakonodaja, primarno zdravstveno varstvo z referenčnimi ambulantami in centri za krepitev zdravja) in poleg drugih ukrepov (npr. ukrepi proti okužbam, povezanimi z bakterijo *Helicobacter pylori*, cepljenje proti hepatitisu B) nedvomno pomembno vplivali, da se je incidenca večala počasneje. Priporočila Evropskega kodeksa proti raku (7), ki opredeljuje 12 ključnih področij delovanja pri preprečevanju nastanka raka, so vključena tudi v Državni program obvladovanja raka.

Na zmanjševanje incidence raka vplivajo tudi presejalni programi, ki odkrivajo predrakave spremembe. S področja presejanja za raka sta taka presejalna programa dva, to sta Državni presejalni program za odkrivanje predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb na materničnem vratu – Program ZORA (8) in Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki – Program Svit (9). Oba presejalna programa sta v Sloveniji uvedena na državni ravni in sta na voljo brez doplačila vsem

Slika 1: Starostno standardizirana incidenčna stopnja za vse rake (brez kožnega) po spolu, Slovenija, 1990–2017 (vir podatkov: www.slora.si (6), dne 13. 4. 2021).



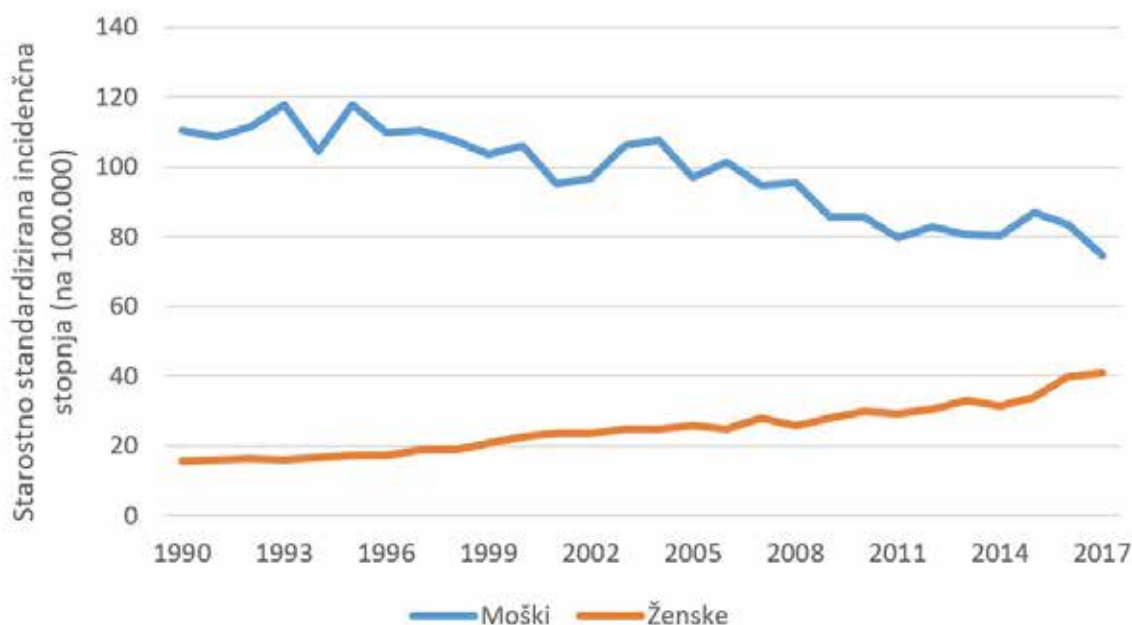
Slika 2: Starostno standardizirana incidenčna stopnja za raka materničnega vratu pri ženskah (levo) in raka debelega črevesa in danke pri obeh spolih (desno), Slovenija, 1990–2017 (vir podatkov: www.slora.si (6), dne 13. 4. 2021).



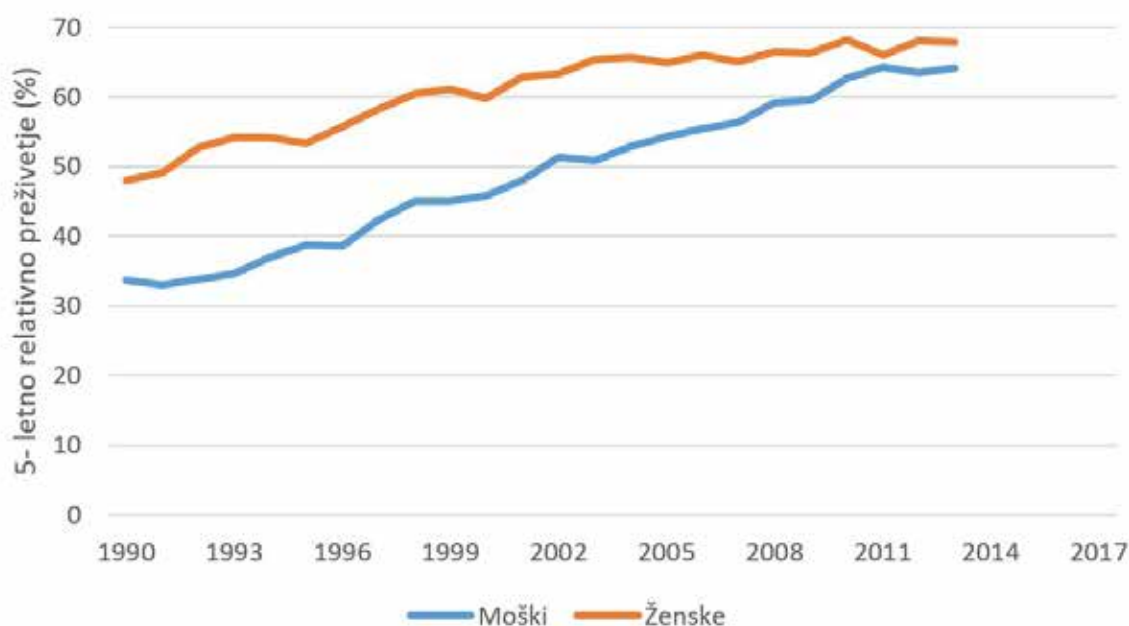
prebivalcem Slovenije znotraj ciljne populacije. Program ZORA deluje že od leta 2003, Program Svit pa od leta 2009 (starostna skupina 70–74 let je bila priključena v letu 2015). Oba programa dosegata visoke standarde kakovosti izvajanja programa, prav tako je tudi udeležba ciljne populacije zadovoljiva. Zadostna udeležba je namreč eden od pogojev za zagotavljanje učinkovitosti presejalnih programov na nivoju populacije. Uspešnost delovanja državnih presejalnih programov se kaže v zmanjševanju incidence rakov, katerim sta programa namenjena (slika 2), saj z odkrivanjem predrakavih sprememb in njihovo odstranitvijo vplivata na manjše število rakov v populaciji. Incidenčna stopnja raka materničnega vratu se od uvedbe državnega presejalnega programa ZORA strmo manjša (za povprečno 3,5 % na leto v zadnjih desetih letih). Podobno je tudi pri raku debelega črevesa in danke. Incidenca se je pri moških med letoma 2008 in 2010 povečevala za 8,2 % letno, od leta 2010 do 2017 pa se zmanjšuje za 3,7 % letno, pri ženskah se incidenca v obdobju 2008–2017 zmanjšuje za povprečno letno 2,3 %. Rak debelega črevesa in danke je tako pri obeh spolih skupaj s prvega mesta po pogostosti novih primerov raka v letu 2009 padel na četrto mesto v letu 2017 (brez nemelanomskega raka kože) (1, 10).

Zaskrbljujoč pa je naraščajoč trend incidence pljučnega raka kot glavnega predstavnika kadilskih rakov, ki je v več kot 70 % povezan s kajenjem. Pljučni rak spada med najpogostejše rake in je bil v letu 2017 drugi najpogostejši rak v Sloveniji (brez nemelanomskega raka kože). Pri moških se je incidenčna stopnja pljučnega raka večala vse do začetka 90. let prejšnjega stoletja, ko se je ustalila, v obdobju 2007–2017 se je povečevala za 0,8 % povprečno letno, pri ženskah pa se incidenčna stopnja pljučnega raka močno povečuje, v obdobju 2007–2017 se je povečevala za 5,9 % povprečno letno (1) (slika 3). Žal pa so pljučni raki, ki jih odkrivamo danes, zrcalo kadilskih navad izpred 20 in več let. Kot ugotavljajo na Nacionalnem inštitut za javno zdravje, v Sloveniji že približno dve desetletji beležimo trend zmanjševanja razširjenosti kajenja med mladostniki, najnovejši podatki pa kažejo, da se odstotek kadilcev zmanjšuje tudi med odraslimi, predvsem moškimi (11). Glede na trende kajenja v preteklosti sicer lahko pričakujemo, da bo pljučni rak pri ženskah v prihodnjih letih še naraščal. Zagotovo pa je nujno intenzivno delo na področju primarne preventive kajenja, da ugoden trend zmanjševanja števila kadilcev ohranjamo tudi v prihodnje.

Slika 3: Starostno standardizirana incidenčna stopnja pljučnega raka po spolu, Slovenija, 1990–2017 (vir podatkov: [www.slora.si](http://www.slora.si) (6), dne 13. 4. 2021).



Slika 4: Časovni trend 5-letnega relativnega preživetja za vse rake po spolu, Slovenija, 1990–2017 (vir podatkov: [www.slora.si](http://www.slora.si) (6), dne 13. 4. 2021).



## IZBOLJŠATI PREŽIVETJE

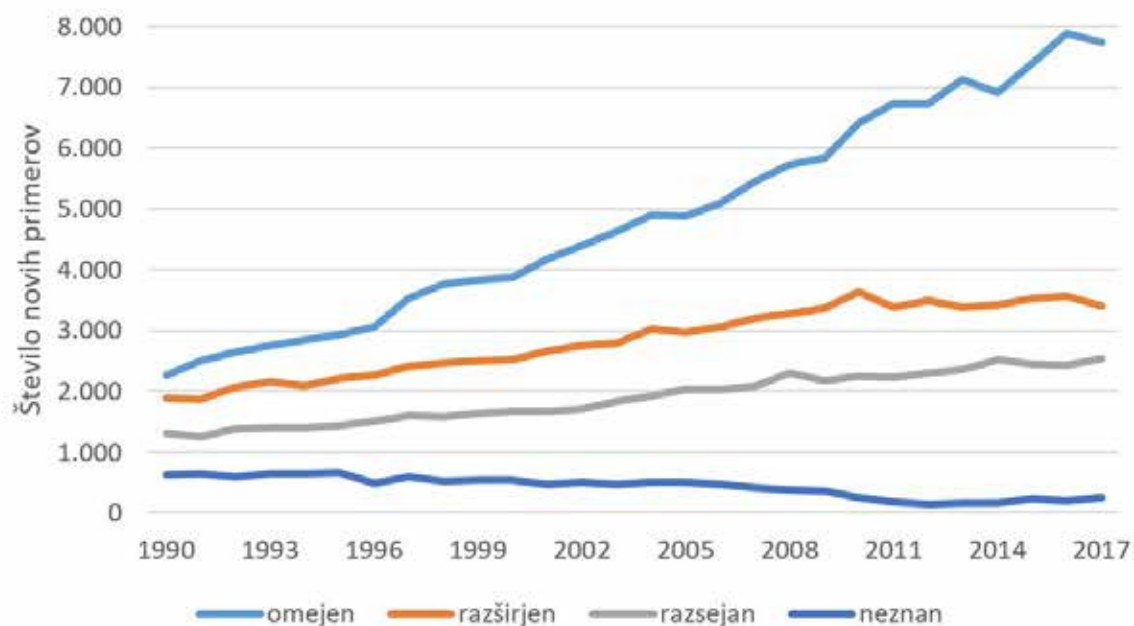
Drugi strateški cilj Državnega programa obvladovanja raka je izboljšati preživetje bolnikov, ki zbolijo za rakom. Preživetje je najbolj objektivno merilo za prikaz uspešnosti diagnostike in zdravljenja raka. Kot standard za prikaz preživetja bolnikov z rakom se je uveljavilo relativno ali čisto petletno preživetje, ki se uporablja tudi v publikacijah, ki primerjajo preživetja med državami (npr. EURO-CARE4 (12), CONCORD (13)). V Sloveniji spremljamo 5-letno relativno preživetje že od prve izdaje monografije o preživetju bolnikov z rakom leta 1995 in je tudi del vsakoletnega Poročila Registra raka (1).

Na preživetje vplivajo stadij bolezni ob diagnozi, zdravljenje in vrsta

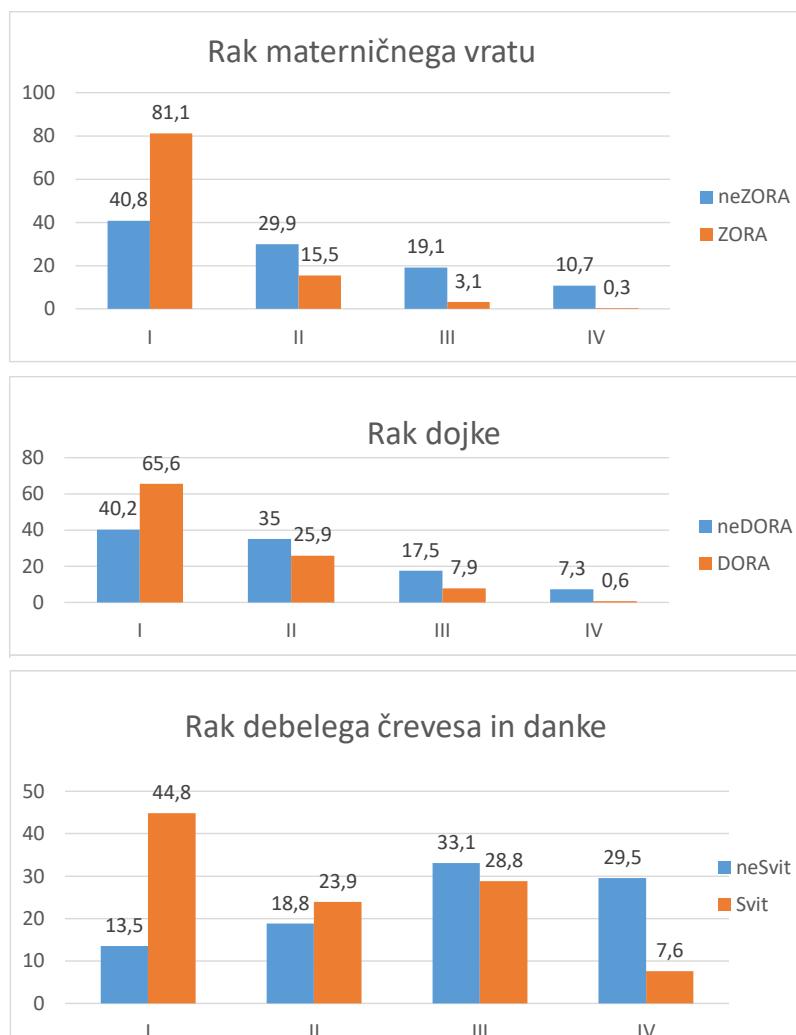
raka. Najboljše preživetje lahko pričakujemo, če je prvo zdravljenje izvedeno v skladu s smernicami in tudi pravočasno. Že štiritedenska zamuda lahko pomembno vpliva na slabše preživetje (14).

Kaj so torej dosežki in izzivi pri izboljševanju preživetja slovenskih bolnikov z rakom? Zelo pomemben dosežek je vsekakor to, da imamo ažurne, natančne in popolne podatke, da preživetje lahko merimo. Te nam zagotavlja Register raka RS, ki je lani obeležil 70-letnico delovanja v okviru Onkološkega inštituta Ljubljana. Od leta 2010 so podatki dosegljivi vsem tudi na interaktivnem spletnem portalu [www.slora.si](http://www.slora.si) (6). Na sliki 4 prikazujemo trend 5-letnega relativnega preživetja za vse rake od leta 1990 dalje po spolu.

Slika 5: Trend incidence po stadijih ob diagnozi za vse rake, Slovenija, 1990–2017 (vir podatkov: www.slora.si (6), dne 13. 4. 2021).



Slika 6: Primerjava stadijev raka ob diagnozi v odstotkih med osebami primerljive starosti, ki so jim raka odkrili v presejalnih programih, in tistimi, ki jim je bil rak odkrit izven presejalnih programov, Slovenija 2011–2015.





Podatki kažejo, da se petletno preživetje s časom izboljšuje, bolj pri moških kot pri ženskah. Na izboljšanje preživetja je vsekakor vplivalo, da smo vedno večji delež bolezni ugotovili v omejenem stadiju – v 50 % v zadnjih letih (slika 5). Še vedno pa je to premalo in je delno vsekakor posledica omejenih diagnostičnih možnosti (kadri, oprema, čakalne vrste) na nivoju primarnega in sekundarnega zdravstvenega varstva. Če v Sloveniji ne bomo sistemsko uredili tega osnovnega problema, se kljub dostopnosti do najdražjih možnosti zdravljenja ne bomo mogli nikoli približati stopnjam preživetja v razvitih državah (mednarodne primerjave EUROCARE4 (12), CONCORD (13)). Pomemben dejavnik, ki je vplival, da smo več bolezni odkrili v omejenem stadiju, so vsekakor tudi vsi trije presejalni programi za raka (slika 6). Osebe, ki so jim raka odkrili v presejalnih programih DORA, ZORA in SVIT, umirajo 4-krat manj pogosto kot enako stare osebe, ki jim je bil rak odkrit izven presejalnih programov (15).

Glavni razlog, zakaj je trend povečevanja 5-letnih preživetij pri moških bolj strm kot pri ženskah in se zato krivulji preživetja približujeta (Slika 4), je, da opazamo strm porast kadijskih rakov pri ženskah ob zmanjševanju le-teh pri moških. Ravno kadijski raki pa imajo izredno slaba 5-letna preživetja. Leta 2016 smo v Sloveniji prvič zabeležili, da je več žensk umrlo zaradi pljučnega raka, ki je tipični predstavnik kadijskih rakov, kot zaradi raka dojk, ki je najpogostejši rak pri ženskah. Ta trend se žal nadaljuje. Ob pričetku Državnega programa za obvladovanje raka pred desetimi leti smo imeli zares zaskrbljujoče podatke o raku pri moških, zato so bile številne aktivnosti, kot npr. vseslovenska akcija Pravi moški, ki je potekala pod okriljem Društva onkoloških bolnikov Slovenije, usmerjene prav na moške. Pri moških smo uspeli obrniti trende (zmanjševanje starostno standardizirane incidence, pomembno izboljšanje preživetja), žal pa je »začel čoln puščati« pri ženskih rakih, predvsem zaradi kajenja, kar bo vsekakor izziv za v bodoče.

Druga dva dejavnika, ki vplivata na preživetje, sta pravilna in pravočasna diagnoza ter zdravljenje. Dostopnost do sodobnih možnosti onkološkega zdravljenja je v Sloveniji dobra, zdravljenje je posamezniku tudi finančno dostopno, saj je v celoti krito iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, toda ostaja vprašanje, ali sta diagnostika in zdravljenje vselej izvedena v skladu z dokazi podprtimi priporočili ter pravočasna in enako dosegljiva vsem prebivalcem. Podatkov o tem zaenkrat nimamo (razen za presejalne programe ZORA, DORA, Svit). Državna programa obvladovanja raka 2017–2021 in 2022–2026 predvidevata to vrzel rešiti v sklopu vzpostavitve in delovanja t. i. kliničnih registrov za pet najpogostejših rakov (debelo črevo in danka, dojka, pljuča, prostata, kožni melanom), ki jih upravlja Register raka RS. Za izvedbo tega je bilo treba sprejeti ustrezno zakonodajo, skupaj z uvajanjem t. i. aktivne registracije, ki bo omogočila hitrejšo zbiranje in boljše kakovost podatkov, pa je umestitev kliničnih registrov v prakso eden od najpomembnejših izzivov Državnega programa obvladovanja raka v obdobju 2022–2026. S tem želimo uvesti nadzor kakovosti izvajanja diagnostike in zdravljenja bolnikov, najprej za pet najpogostejših rakov, za katerimi zbolijo kar 60 % vseh bolnikov z rakom, ter nato tudi za ostale rake.

## IZBOLJŠATI KAKOVOST ŽIVLJENJA BOLNIKOV S CELOSTNO REHABILITACIJO IN PALIATIVNO OSKRBO

### Celostna rehabilitacija

Celostna rehabilitacija zajema aktivne postopke, s katerimi bolnikom omogočimo najboljše telesno, duševno in socialno funkcioniranje od diagnoze dalje. Zajema medicinsko, psihološko, socialno in poklicno rehabilitacijo.

Danes je zdravljenje raka bistveno bolj uspešno kot v preteklosti, kar se odraža tudi v visoki prevalenci (število živih oseb, ki so imele

kadarkoli postavljeno diagnozo raka), ki trenutno znaša v Sloveniji preko 110.000 oseb. Velika večina potrebuje kakšno od storitev, ki jih štejemo v celostno rehabilitacijo. Rehabilitacija je seveda prisotna že ves čas, odkar zdravimo raka, vendar pa je treba pristopiti k temu delu oskrbe bolnikov z rakom bolj organizirano, saj ustrezna in pravočasna rehabilitacija izboljšuje kakovost življenja bolnikov in omogoča hitrejšo ter boljše ponovno vključevanje v vsakdanje in poklicno življenje. Prav tako je na evropski ravni prepoznana kot eden od štirih stebrov obvladovanja raka, poleg primarne in sekundarne preventive ter diagnostike in zdravljenja (4).

Aktivnosti na področju organizirane celostne rehabilitacije bolnikov z rakom so se pričele z Državnim programom obvladovanja raka 2017–2021. V letu 2017 je bila imenovana multidisciplinarna delovna skupina, ki je najprej pripravila analizo stanja, v kateri je ugotovila, da je marsikatera zdravstvena težava, s katero se soočajo bolniki z rakom, spregledana, in da bolnik v zdravstvenem sistemu, ki med seboj ni tesno povezan, ne dobi primerne obravnave. Hkrati so ugotovili, da je stopnja odsotnosti z dela pri bolnikih z rakom visoka, bolniška odsotnost je dolgotrajna, visok pa je tudi delež invalidsko upokojenih bolnikov.

Multidisciplinarna skupina je z namenom vzpostavitve sistema celostne rehabilitacije bolnikov z rakom, ki bi zagotavljal pravočasno identifikacijo obstoječih težav in čim prejšnjo in učinkovito odpravljanja le-teh v zdravstvenem sistemu, izdelala akcijski načrt s priporočili za celostno rehabilitacijo za bolnice z rakom dojk in pričela z aktivnostmi preko dveh ciljnih raziskovalnih projektov, in sicer »Pilotni projekt celostne rehabilitacije bolnic z rakom dojk« (16) in pilotni projekt »Vzpostavitev registra za pozne posledice zdravljenja obolelih v otroštvu« (17). Z izvajanjem obeh so pričeli konec leta 2019. Namen pilotnega projekta celostne rehabilitacije bolnic z rakom dojk je razvoj in testiranje predloga novega koordiniranega sistema celostne rehabilitacije za bolnike z rakom v Sloveniji ter njegovo kasnejše posplošenje na druge skupine bolnikov z rakom (16).

Po zaključku pilotnega projekta celostne rehabilitacije bolnikov z rakom (konec leta 2022) je predvidena prilagoditev priporočil, razširitev storitve na celo državo (pilotni projekt se izvaja v ljubljanski zdravstveni regiji) in prenos na druge skupine bolnikov z rakom. Za izvajanje celostne rehabilitacije bi bilo najbolj smiselno uporabiti že obstoječe kapacitete v javni zdravstveni mreži, ki pa jih bo treba okrepiti, tako kadrovske kot tudi z nekaj usmerjenega izobraževanja za področje bolnikov z rakom, predvsem pa koordinirano usmerjati bolnike z rakom glede na njihove specifične potrebe. Le tako bo celostna rehabilitacija, ki bi omogočila čim zgodnejše prepoznavanje posledic, tako somatskih kot psihičnih, ki jih povzročita bolezen sama ali zdravljenje raka, in hitrejšo obravnavo, na voljo čim širšemu krogu bolnikov z rakom. Že identifikacijo področje, ki ni ustrezno zakonsko urejeno, je področje poklicne rehabilitacije, ki bi že med bolniško odsotnostjo morala omogočati zgodnjo prekvalifikacijo, dokvalifikacijo ali prilagoditev delovnega mesta glede na zdravstveno stanje bolnika, kar bi omogočalo hitrejšo in uspešnejšo vrnitev na trg delovne sile. Za implementacijo celostne rehabilitacije na širši krog bolnikov z rakom bomo tako potrebovali močno podporo tako s strani različnih strok (izvajalcev) kot odločevalcev.

### Paliativna oskrba

Paliativna oskrba je seveda namenjena vsem bolnikom, ne samo bolnikom z rakom. V ta namen imamo v Sloveniji že deset let tudi Državni program paliativne oskrbe (18). Državni program obvladovanja raka pa specifično naslavlja paliativno oskrbo bolnikov z rakom, kjer ima paliativna oskrba tradicionalno pomembno mesto, saj letno v Sloveniji zaradi raka umre 6.000–6.500 bolnikov. Članek v reviji ISIS »Stanje paliativne oskrbe v Sloveniji« (19) jasno kaže, da smo na tem področju do sedaj naredili premalo, saj

paliativna oskrba ni enako zagotovljena vsem v državi. Seveda to ne pomeni, da ni bilo narejenega veliko na področjih izobraževanja, raziskovanja, organizacije in seveda paliativne oskrbe posameznih bolnikov, še vedno pa je potreb po paliativni oskrbi mnogo več, kot imamo kapacitet. Paliativna medicina je v osnovi po obsegu in potrebi po znanju enakovredna vsem ostalim specialnostim medicine, ima pa dodaten, zelo zahteven element soočanja s smrtjo in s tem dodatne zahteve za tiste, ki se za to področje odločijo. Vsa ta dejstva so vzrok za pomanjkanje kadrov na tem področju pri nas, s tem pa tudi pomanjkljivo znanje večine kliničnih zdravnikov, ki se dejansko vsi pri svojem delu srečujejo s smrtjo. V obdobju 2017–2021 smo uspeli doseči, da bodo vsebine paliativne oskrbe v bodoče del specializacije vseh kliničnih strok in družinske medicine (žal v tej fazi le v obliki enotedenskega tečaja). Nujno pa je, da prav vse bolnišnice v Sloveniji vzpostavijo paliativne (mobilne) time. Ti bodo poleg oskrbe bolnikov in njihovih svojcev tudi mesto izobraževanja vseh drugih sodelavcev, ki bodo na tem področju delali. Pomen potreb po paliativni oskrbi je jasno izpostavila tudi trenutna pandemija COVID-19.

## ZAKLJUČEK

V Sloveniji smo že pred desetimi leti prepoznali potrebo po pripravi celovitega strateškega dokumenta, Državnega programa obvladovanja raka, ki združuje prizadevanja vseh ravni zdravstva ter prepoznava vlogo številnih različnih deležnikov pri obvladovanju raka. Če je bil naš fokus do sedaj predvsem na primarni preventivi in vzpostavitvi z dokazi podprtih in na nivoju Evrope priporočenih presejalnih programov za raka, bo naš fokus v obdobju 2022–2026 na področju izboljševanja kakovosti obravnave ter izboljševanja kakovosti življenja bolnikov z rakom. Spremljanje kakovosti obravnave bodo omogočali klinični registri najpogostejših rakov, ki so v vzpostavljanju, rezultati pa bodo služili za pripravo predlogov sistemskih sprememb v smeri zagotavljanja najvišje možne ravni obravnave za vse bolnike z rakom v Sloveniji. K izboljševanju kakovosti življenja bolnikov z rakom bomo pristopali s spodbujanjem zagotavljanja celostne rehabilitacije, ki se prične ob postavitvi diagnoze in omogoča čim prejšnjo in čim boljše vključevanje nazaj v aktivno družbeno življenje, in paliativne oskrbe, ki naj se prične zgodaj v poteku bolezni in naj bo enakovredno dostopna vsem, ki jo potrebujejo. Cilje in ukrepe v Državnemu programu obvladovanja raka 2022–2026, ki bodo usklajeni tudi z usmeritvami evropskega načrta za boj proti raku, moramo oblikovati in izvajati z roko v roki vsi deležniki, saj le tako lahko pričakujemo izboljšave v obvladovanju raka v naši družbi tudi v prihodnje.

## LITERATURA

- Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020.
- Ministri za zdravje potrdili zavezanost k zmanjševanju bremena raka [spletna stran]. Pridobljeno 19. 4. 2021 na: [http://www.eu2008.si/si/News\\_and\\_Documents/Press\\_Releases/June/0610EPSCO\\_Health1.html](http://www.eu2008.si/si/News_and_Documents/Press_Releases/June/0610EPSCO_Health1.html)
- Državni program obvladovanja raka [spletna stran]. Pridobljeno 12. 4. 2021 na: <http://www.dpor.si/>
- Innovative Partnership for Action Against Cancer [spletna stran]. Pridobljeno 12. 4. 2021 na: <https://www.ipaac.eu/>
- Europe's Beating Cancer Plan [dokument]. Pridobljeno 12. 4. 2021 na: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP\\_21\\_342](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_21_342)
- Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [www.slora.si](http://www.slora.si) (13. 4. 2021).
- Evropski kodeks proti raku [spletna stran]. Pridobljeno 12. 4. 2021 na: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/sl/12-nasvetov>
- Program ZORA [spletna stran]. Pridobljeno 12. 4. 2021 na: <https://zora.onko-i.si/program-zora>
- Program Svit [spletna stran]. Pridobljeno 12. 4. 2021 na: <https://www.program-svit.si/>
- Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
- Nacionalni inštitut za javno zdravje. Kajenje [spletna stran]. Pridobljeno 12. 4. 2021 na: <https://www.nijz.si/sl/podrocjadelajamoj-zivljenjski-slog/kajenje>
- Eurocare 4 [spletna stran]. Pridobljeno 13. 4. 2021 na: <http://www.eurocare.it/Results/tabid/79/Default.aspx>
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023–75.
- Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. Hanna PT, King DW, Thibodeau S et al. *BMJ*. 2020 Nov 4;371:m4087. doi: 10.1136/bmj.m4087.
- 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.
- Pilotna raziskava o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke 2019–2022 [spletna stran, dokument]. Pridobljeno 19. 4. 2021 na: <https://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna-in-izobrazevalna-dejavnost/programi-projekti-in-studije/programi-in-projekti-arrs/projekt/pilotna-raziskava-o-individualizirani-celostni-rehabilitaciji-bolnic-z-rakom-dojke-2019-2022>
- Razvoj kazalnikov in metodologije spremljanja poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu na nacionalni ravni [spletna stran]. Pridobljeno 19. 4. 2021 na: <https://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna-in-izobrazevalna-dejavnost/programi-projekti-in-studije/programi-in-projekti-arrs/projekt/razvoj-kazalnikov-in-metodologije-spremljanja-poznih-posledic-zdravljenja-raka-v-otrostvu-na-nacionalni-ravni>
- Državni program paliativne oskrbe [dokument]. Pridobljeno 12. 4. 2021 na: <https://www.gov.si/assets/Ministrstva/MZ/DOKUMENTI/pomembni-dokumenti/47cbef2cb3/Drzavni-program-paliativne-oskrbe.pdf>
- Golob N, Ebert Moltara M. Stanje paliativne oskrbe v Sloveniji. *ISIS*. Julij 2019, Št. 7.

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

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

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

# ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI IN PODALJŠAJTE PREŽIVETJE

## Pri bolnikih z mHSPC, zdravljenje samo z ADT ni dovolj.

**ZDRAVILO ERLEADA® JE SEDAJ ODOBRENO TUDI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HORMONSKO OBČUTLJIVIM, METASTATSKIM RAKOM PROSTATE (mHSPC).<sup>1</sup>**

Zgodnja uporaba zdravila ERLEADA+ADT v primerjavi z ADT pomembno podaljša preživetje bolnikov in zmanjša tveganje za napredovanje bolezni, hkrati pa prihrani druge oblike zdravljenja za kasnejše stadije bolezni.<sup>1-3</sup>



### Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA\*

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

**Ime zdravila:** Erleada 60 mg filmsko obložene tablete. **Kakovostna in količinska sestava:** 60 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni kolidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmeloizat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicijirana), črni in rumeni železov dioksid, makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec, titanov dioksid. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni. Za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSPC) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek je 240 mg (štiri 60-miligramske tablete) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadolibarina. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki  $\geq 3$ . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila prekiniti začasno in ne dokončno, dokler se simptomi ne izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, nato pa z zdravljenjem nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg), če je potrebno. Starejšim bolnikom, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa uporaba ni priporočljiva. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje. Apalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugimi predispozicijskimi dejavniki, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid je prišlo do padcev in zlomov, zato je treba pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike pa spremljati po ustaljenih smernicah in premisliti o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti. Bolnike je treba spremljati tudi glede znakov in simptomov ishemične bolezni srca in optimizirati obvladovanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev, se je načeloma treba izogibati, če je terapevtski učinek teh zdravil za bolnika zelo pomemben in njihovega odmerjanja ni mogoče enostavno prilagajati na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulansi se je treba izogibati. Če se predpiše apalutamid, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožila spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni. Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. **Interakcije:** Apalutamid je induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil. Pri sočasnem

odmerjanju tega zdravila s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 ali močnih zaviralcev CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila. Ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij. Pri sočasni uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasni uporabi s substrati UDP-glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s substrati P-gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N-desmetil presnovek zavirata prenašalce OCT2, OAT3 in MATE. Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levpropirelinjev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost leuprolidinu v stanju dinamičnega ravnovesja. Skrbna presoja je potrebna tudi pri sočasni uporabi z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes. **Nosečnost in dojenje:** Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi, zato lahko to zdravilo škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo se ne sme uporabljati med dojenjem. **Neželeni učinki:** Hipotiroidizem, zmanjšan apetit, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, disgeevzija, konvulzije, ishemična bolezen srca, podaljšanje intervala QT, vročinski oblivi, hipertenzija, driska, kožni izpuščaji, srbenje, TEN, zlomi, artralgija, mišični krči, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik Dzp:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija **Predstavniki imetnika Dzp v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana. **Režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Datum odobritve:** 12. 11. 2020

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

### Viri:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA® (apalutamid).
2. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24
3. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24. Supplementary information.

# Zdravljenje intrahepatalnega holangiokarcinoma s stereotaktičnim obsevanjem – prikaz primera

## Treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with stereotactic body radiation therapy – case report

Meden Boltežar Anja<sup>1,2</sup>, Šečerov Ermenc Ajra<sup>1,2</sup>

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

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

Korespondenca: Anja Meden Boltežar, dr. med.

E-mail: ameden@onko-i.si

Poslano / Received: 15.3.2021

Sprejeto / Accepted: 5.4.2021

doi: 10.25670/oi2021-006on

### IZVLEČEK

V prispevku je opisan primer bolnice z lokalno napredovalim holangiokarcinomom intrahepatalnih žolčnih vodov, ki je redek malignom s svojevrstnim kliničnim potekom. Ob postavitvi diagnoze ima večina bolnikov napredovalo obliko bolezni in so posledično kandidati le za nekirurško zdravljenje – kemoterapijo, kombinacijo kemoterapije in radioterapije ali samo radioterapijo. Glavna omejitev pri zdravljenju z radioterapijo je doza, ki jo prejmejo jetra in priležni cevasti organi, zato se v zadnjem času čedalje bolj uveljavlja zdravljenje s stereotaktično radioterapijo. Ta omogoča, da dovedemo visoko dozo na tumor, pri čemer ščitimo rizične organe. Raziskave, ki so bile objavljene v zadnjih letih, so pokazale dobre rezultate zdravljenja inoperabilne bolezni z namenom poskusa zazdravitve bolezni in podaljšanja celokupnega preživetja.

**Ključne besede:** intrahepatalni holangiokarcinom, stereotaktična radioterapija

### ABSTRACT

*A case report of a patient with locally-advanced intrahepatic cholangiocarcinoma, which is a rare malignancy with a unique clinical course, is presented in this paper. Most patients with this type of cancer have advanced disease at the time of diagnosis and are candidates for non-surgical treatments – chemotherapy, radiotherapy, or chemoradiotherapy. The main limiting factor with external beam radiotherapy is the dose that is delivered to the liver and adjacent radiosensitive organs. In particular, due to its ability to deliver a high and focused dose, stereotactic body radiation therapy is a promising treatment technique. Studies published on this topic have shown promising results regarding the treatment of patients with unresectable disease with the intention of extending the overall survivor.*

**Keywords:** intrahepatic cholangiocarcinoma, stereotactic body radiation therapy

### UVOD

Intrahepatalni holangiokarcinom (ICC) je redek malignom, ki se pojavi pri 8–10 % vseh holangiokarcinomov (CC) in ima svojevrsten kliničen potek, ki se pomembno razlikuje od hilarnega ter ekstrahepatalnega holangiokarcinoma (ECC). V svetovnem merilu predstavlja 10–20 % primarnih malignih tumorjev jeter in le 3 % gastrointestinalnih malignomov. Vrh incidence je med 50. in 70. letom, redko ga srečamo pri bolnikih, mlajših od 40 let (1).

Radikalno operativno zdravljenje z negativnimi histološkimi

robovi je edino zdravljenje holangiokarcinomov, ki omogoča dolgoročno preživetje. Kljub kirurškemu zdravljenju je prognoza slaba s petletnim celokupnim preživetjem < 20 % (2, 3). Ob postavitvi diagnoze ima večina bolnikov napredovalo obliko bolezni in so posledično kandidati le za nekirurško zdravljenje (3).

Definitivno radioterapevtsko zdravljenje s kemoterapijo (KT) ali brez nje izboljša mediano preživetje za neresektabilno bolezen iz 2–4 mesecev na 9–12 mesecev (4). Glavna omejitev zdravljenja z radioterapijo (RT) je toleranca jeter in prebavil, ki so zajeta v bližini obsevalnega polja in posledična toksičnost (5). Kljub

lokalnemu zdravljenju z RT je lokalni recidiv tipično prvo mesto progressa bolezni, hkrati pa je smrtnost pogosto povezana s posledicami lokalne rasti tumorja. Posledično je prišlo do povečanega zanimanja za izboljšanje lokalne kontrole z višanjem prejete doze obsevanja z brahiterapijo (BRT) in stereotaktično radioterapijo (SBRT). Obe tehniki zdravljenja sta pokazali spodbudne rezultate in nižjo toksičnost kot konvencionalna radioterapija (3, 4).

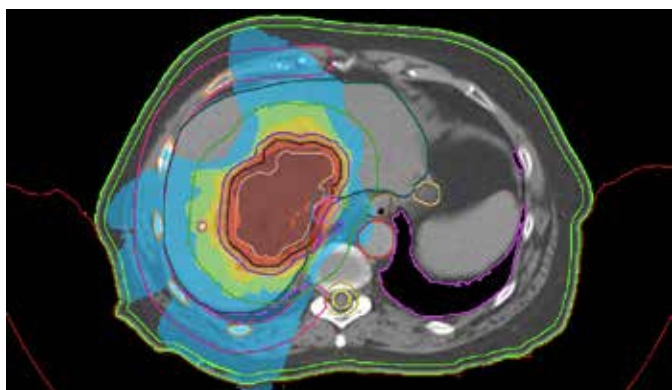
### PRIKAZ PRIMERA

Dvainsemdesetletna bolnica je bila prvič obravnavana na Onkološkem inštitutu v Ljubljani novembra 2018 zaradi holangiokarcinoma intrahepatičnih žolčnih vodov. Histološki izvid je pokazal adenokarcinom gradusa 2 brez limfovaskularne invazije. Slikovna diagnostika je pokazala tumorsko spremembo premera 74,8 mm ob veni kavi centralno v jetrih. Tumor je kirurg ocenil kot inoperabilen, bolnica ni bila najprimernejša kandidatka za sistemsko zdravljenje, do kemoterapije je bila zadržana, zato smo se odločili za poskus zdravljenja s SBRT. Ob prvem pregledu je bilo stanje splošne zmogljivosti ocenjeno kot 1 po lestvici po WHO (angl. performance status – PS), od pridruženih bolezni je

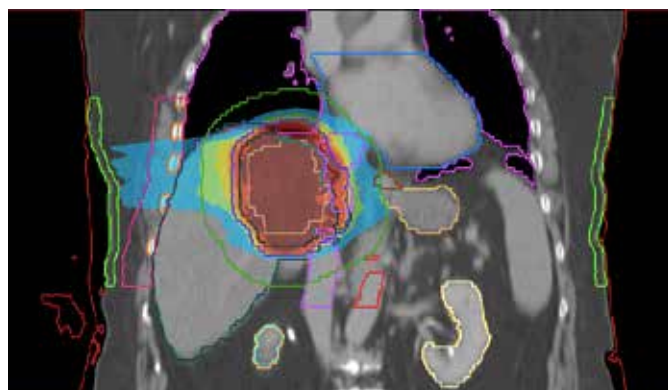
navajala arterijsko hipertenzijo, hipotireozo in sum na parkinsonizem. Januarja se je začelo obsevanje primarnega holangiokarcinoma s SBRT, bolnica je prejela 5 frakcij s skupno dozo 40 Gy.

Obsevanje je potekalo brez težav, ob zaključku pa je navajala manjšo izgubo teže, slabši apetit in utrujenost. Štiri mesece po zaključeni RT je opravila kontrolno magnetno resonanco (MR), ki je pokazal regres – zmanjšanje premera na 58,1 mm in centralno nekrozo tumorja. Po izvidu MR je bila predstavljena specialistom internistične onkologije, ki so podali mnenje, da glede na regres bolezni po RT sistemsko zdravljenje v tem trenutku ni indicirano ter naj bolnico še naprej spremlja lečeči radioterapevt. Enajst mesecev po zaključenem zdravljenju je opravila ponovni MR jeter, ki je pokazal nadaljnji regres tumorja – premera 40,4 mm, prisoten videz postobsevalne fibroze. MR jeter je ponovila 17 mesecev po zaključeni RT, ta je pokazal nadaljnji regres tumorja – tedaj premera 38,7 mm. V času sledenja ni navajala težav, pridobila je 3 kg telesne teže, navajala je dober apetit, splošna zmogljivost je ostala nespremenjena. Ob zadnji kontroli 26 mesecev po zaključenem zdravljenju, v začetku marca 2021, je bila bolnica brez simptomov zaradi maligne bolezni, zadnja slikovna diagnostika ni pokazala progressa maligne bolezni.

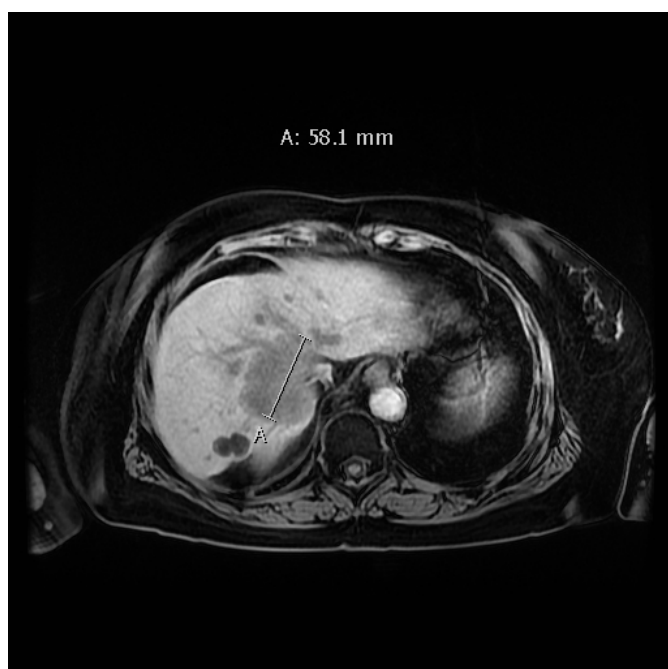
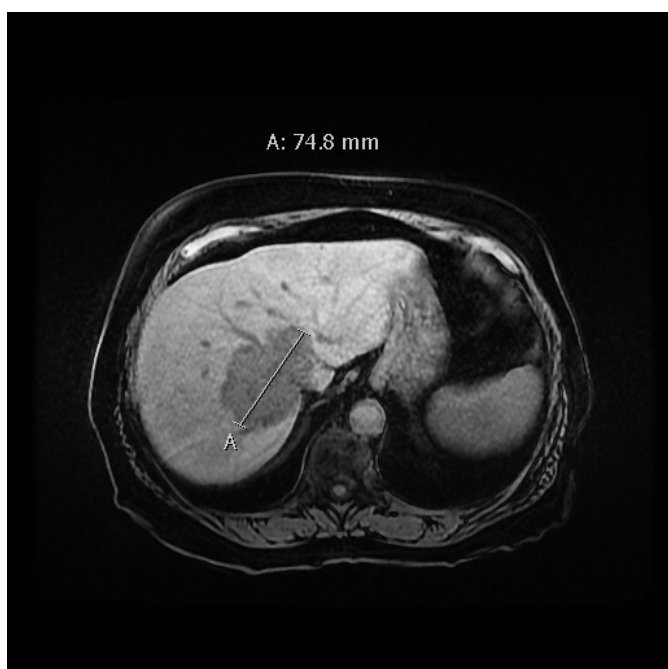
Slika 1 in 2: Obsevalni plan.



Slika 3: Tumor pred prvim zdravljenjem.



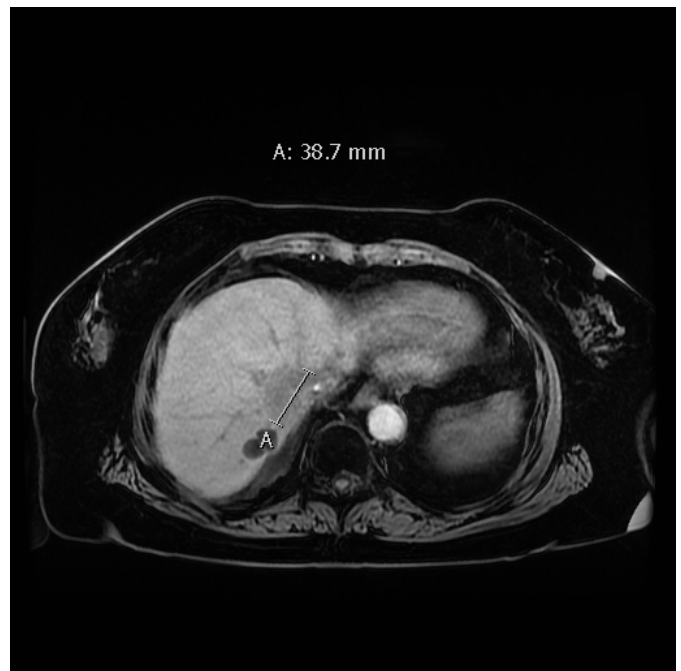
Slika 4: Tumor 4 mesece po zaključenem zdravljenju.



Slika 5: Tumor 11 mesecev po zaključenem zdravljenju.



Slika 6: Tumor 17 mesecev po zaključenem zdravljenju.



## RAZPRAVA

SBRT je nova tehnika zdravljenja gastrointestinalnih tumorjev v zgornjem abdomnu, ki omogoča zelo natančno obsevanje z visokimi odmerki običajno manjših tarčnih območij. Tehnološke inovacije omogočajo strm dozni padec na meji tarčnega volumna, tako da zdravi priležni organi prejmejo veliko nižjo dozo kot pri starejših obsevalnih tehnikah, kar se kaže kot manjše pojavljanje toksičnih sopojavov (3).

Več raziskav je potrdilo, da je SBRT primerna za zdravljenje neresektabilnega CC. Večina raziskav je sicer retrospektivnih z majhnim številom vključenih bolnikov, najverjetneje zaradi majhne incidence bolezni. Prav zaradi redke pojavnosti CC so v raziskave večinoma zajeti tako bolniki z ICC kot tudi bolniki s hilarno in ekstrahepatično obliko bolezni. V raziskavah najdemo bolnike, ki so bili zdravljeni s KT in SBRT, kot tudi bolnike, ki so bili zdravljeni izključno s SBRT, kar otežuje jasno ocenjevanje učinkovitosti zdravljenja (3–5, 7–13).

Kljub odsotnosti velikih prospektivnih študij na tem področju so rezultati spodbudni. Pregled pomembnejših raziskav zdravljenja CC s SBRT je pokazal dobre rezultate zdravljenja, mediano celokupno preživetje je bilo 15 mesecev, enoletna lokalna kontrola bolezni pa 83,4-odstotna (3). Analiza vpliva prejete biološke učinkovite doze (angl. biological effective dose – BED) na izid zdravljenja ni pokazala jasne povezave, med skupinama bolnikov, ki so prejeli BED > 100 Gy ali < 100 Gy, ni bilo občutnejših razlik pri celokupnem preživetju in lokalni kontroli. Pomembno je tudi omeniti, da je bil celokupno zabeležen le 1 primer smrti zaradi zdravljenja in da večina raziskav ni ugotovila nobenih toksičnih sopojavov gradusa 3 ali več (3). Objavljena je tudi raziskava, pri kateri so bili izbrani bolniki zdravljeni z neoadjuvantno KT in SBRT, nato pa je bila opravljena še presaditev jeter, kar odpira nove možnosti zdravljenja (7).

Zgoraj opisani primer predstavlja dobro možnost zdravljenja bolnikov, ki niso optimalni kandidati za kirurško ali sistemsko zdravljenje. Tumor je pred zdravljenjem meril sicer več kot 6 cm, kar je zgornja priporočena velikost za zdravljenje s SBRT. Vendar je po zadnjih dognanjih mogoče obsevati tudi večje tumorje, če je ohranjenega dovolj zdravega jetrnega parenhima. S prikazom

primera bolnice ugotavljamo, da je varno obsevati tudi večje tumorje s SBRT, ob tem dosegamo dobre rezultate zdravljenja in zelo malo toksičnih sopojavov.

## ZAKLJUČEK

SBRT je obetavna nova metoda zdravljenja tumorjev zgornjega abdomna, dosedanje raziskave so pokazale spodbudne rezultate in malo toksičnih sopojavov. Poleg tega je zdravljenje prijazno bolnikom tudi zaradi krajšega trajanja ob majhnem številu obsevalnih odmerkov.

## LITERATURA

- Gupta A, Dixon E. Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma. *HepatoBiliary Surgery and Nutrition*. 2017;6(2):101–104.
- Khan S, Thomas H, Davidson B, Taylor-Robinson S. Cholangiocarcinoma. *The Lancet*. 2005;366(9493):1303–1314.
- Frakulli R, Buwenge M, Macchia G, Cammelli S, Deodato F, Cilla S et al. Stereotactic body radiation therapy in cholangiocarcinoma: a systematic review. *The British Journal of Radiology*. 2019;92(1097):20180688.
- Gkika E, Hallauer L, Kirste S, Adebahr S, Bartl N, Neeff H et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*. 2017;17(1).
- Mahadevan A, Dagoglu N, Mancias J, Raven K, Khwaja K, Tseng J et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Intrahepatic and Hilar Cholangiocarcinoma. *Journal of Cancer*. 2015;6(11):1099–1104.
- Shen Z, Zhou H, Li A, Li B, Shen J, Zhu X. Clinical outcomes and prognostic factors of stereotactic body radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(55):93541–93550.

7. Welling T, Feng M, Wan S, Hwang S, Volk M, Lawrence T et al. Neoadjuvant stereotactic body radiation therapy, capecitabine, and liver transplantation for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transplantation*. 2013;20(1):81–88.
8. Jung D, Kim M, Cho C, Yoo H, Jang W, Seo Y et al. Outcomes of stereotactic body radiotherapy for unresectable primary or recurrent cholangiocarcinoma. *Radiation Oncology Journal*. 2014;32(3):163.
9. Ibarra R, Rojas D, Snyder L, Yao M, Fabien J, Milano M et al. Multicenter results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-resectable primary liver tumors. *Acta Oncologica*. 2012;51(5):575–583.
10. Barney B, Olivier K, Miller R, Haddock M. Clinical outcomes and toxicity using Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiation Oncology*. 2012;7(1).
11. Polistina F, Guglielmi R, Baiocchi C, Francescon P, Scalchi P, Febbraro A et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;99(2):120–123.
12. Kopek N, Holt M, Hansen A, Høyer M. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;94(1):47–52.
13. Tse R, Hawkins M, Lockwood G, Kim J, Cummings B, Knox J et al. Phase I Study of Individualized Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(4):657–664.

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

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

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

# Bolnik s karcinomom požiralnika z vstavljenjo samoraztezno kovinsko opornico – prikaz primera

## Patient with esophageal carcinoma treated with self-expandable metal stent – case report

Meden Boltežar Anja<sup>1</sup>, Štupnik Tomaž<sup>2</sup>,  
Velenik Vaneja<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

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

Korespondenca: Anja Meden Boltežar, dr. med.

E-mail: ameden@onko-i.si

Poslano / Received: 14.3.2021

Sprejeto / Accepted: 5.4.2021

doi:10.25670/oi2021-007on

### IZVLEČEK

Ureditev prehranskega statusa je eden glavnih ciljev pri bolnikih z rakom požiralnika, saj ima pomemben vpliv na potek in uspeh zdravljenja. Zaradi pogostega pojava disfagije in oteženega uživanja hrane skozi usta je pogosto treba že pred začetkom zdravljenja vzpostaviti prehransko pot. Izkazalo se je, da sta pri bolnikih na radikalnem zdravljenju, to je z namenom ozdravitve, NGS in perkutana hranilna stoma superiorni samorazteznim kovinskim opornicam. Čeprav samoraztezne kovinske opornice omogočajo hitro izboljšanje disfagije, so zaradi pogostih zapletov, tudi življenje ogrožajočih, primerne predvsem v sklopu paliativnega zdravljenja. V prispevku je opisan primer bolnika z rakom požiralnika na predoperativnem zdravljenju s predhodno vstavljenjo samoraztezno kovinsko opornico.

**Ključne besede:** karcinom požiralnika, disfagija, samoraztezna kovinska opornica

### ABSTRACT

Regulation of nutritional status is one of the main goals in patients with esophageal carcinoma, as it has a significant impact on the course and success of treatment. Because of the frequent occurrence of dysphagia and difficulty in oral food intake, it is often necessary to establish an alternative feeding route before starting treatment. Nasogastric and percutaneous feeding tubes have been shown to be superior to self-expandable metal stents in patients on curative treatment. Despite self-stretching metal stents, which allow a rapid improvement of dysphagia, they are suitable mainly as part of palliative treatment due to frequent, possibly even life-threatening complications. In this paper, a case of an esophageal carcinoma patient with an inserted self-expandable metal stent receiving neoadjuvant treatment is reported.

**Keywords:** esophageal carcinoma, dysphagia, self-expandable metal stent

### UVOD

Rak požiralnika je maligno obolenje, ki ga spremljata naraščajoča incidenca v državah razvitega sveta in visoka smrtnost. Med onkološkimi bolniki so le ti med najbolj nagnjenimi k izgubi telesne teže in posledično ogroženi za pojav podhranjenosti. Otežena oralna pot uživanja hrane je najpogosteje posledica maligne stenoze požiralnika, lahko pa težave s požiranjem poslabš tudi zdravljenje z ali

brez namena ozdravitve. Ker sta izguba telesne teže in podhranjenost pomembna dejavnika, ki vplivata na komplanco zdravljenja in celokupno preživetje, je ključno, da skrbimo za vzdrževanje dobrega prehranskega statusa, ne le za ohranitev zmožnosti požiranja. Optimizacija prehranskega statusa je pri teh bolnikih nujno potrebna pred zdravljenjem in tudi med njim (1, 2).



**PRIKAZ PRIMERA**

50-letni moški, kadilec in brez pridruženih bolezni je bil prvič napoten na Onkološki inštitut Ljubljana 9. julija 2020 zaradi lokalno napredovalega ploščatoceličnega karcinoma spodnje tretjine požiralnika. Vodilni težavi pri bolniku sta bili disfagija in posledična izguba telesne teže – v mesecu in pol je shujšal za 21 kg. Slikovna diagnostika je pokazala, da gre za 6 cm dolg tumor, s spodnjim robom 2 cm nad EG-prehodom, histološko zmerno diferenciran ploščatocelični karcinom. Tumorska sprememba je ožila lumen požiralnika, da ni bil več prehodan za gastroskop, zato je bila pri bolniku z namenom izboljšanja disfagije 10. julija 2020 v požiralnik vstavljena samoraztezna kovinska opornica.

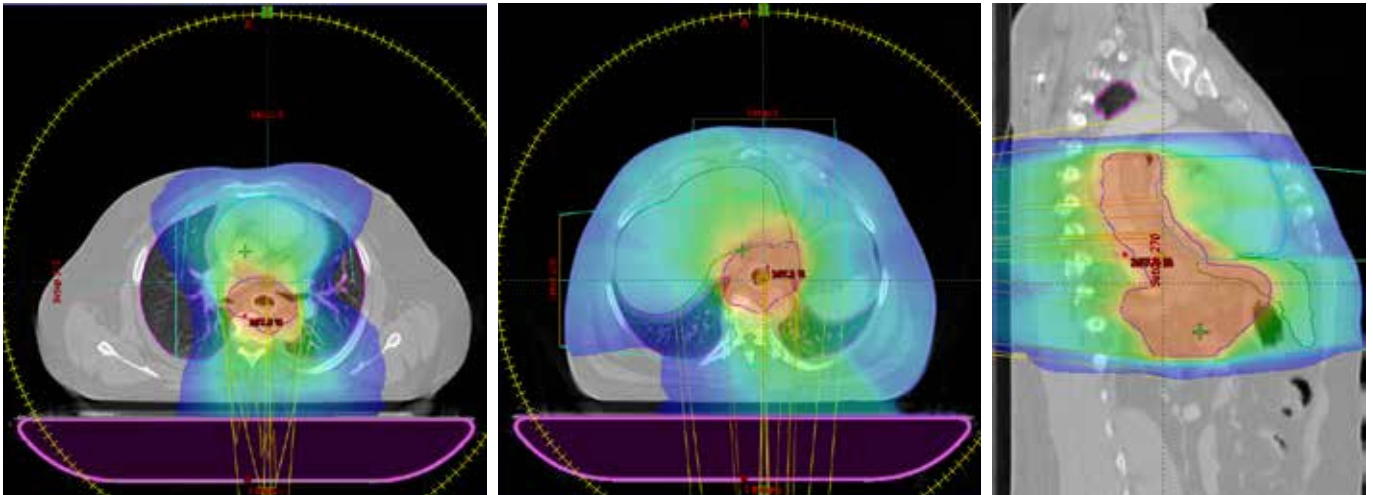
Kot je bilo dogovorjeno na multidisciplinarnem konziliju 8. julija 2020, je bila bolniku predlagana možnost zdravljenja s predoperativno radiokemoterapijo – radiosenzibilizacija s paklitakselom in karboplatinom ter obsevanje s skupno dozo 45 Gy v 25

frakcijah. Prva aplikacija sistemskega zdravljenja je bila izvedena 4. avgusta 2020, začetek radioterapevtskega zdravljenja pa dan prej (slika 1, 2, 3).

Na rednem kontrolnem pregledu je po prejetih štirih odmerkih obsevanja bolnik navajal slabši apetit ter bolečine v prsnem košu med ležanjem, med jedjo in pri požiranju sline, ki naj bi popustile med hojo. Uvedena je bila analgetična terapija, ki pa ni bila zadostna, zato je bila 14. avgusta 2020 po 12 prejetih obsevalnih odmerkih potrebna hospitalizacija bolnika za ureditev bolečin in prehransko podporo med obsevanjem.

Med hospitalizacijo v noči z 29. na 30. avgust 2020 je bolnik izbruhal večjo količino krvi. Opravil je urgentno CTA, ki je pokazala tumorsko preraščen požiralnik z gosto vsebino brez jasnega mesta krvavitve. CTA je bil ponovno opravljen še naslednji dan, postavljen je bil sum na vraščanje tumorja v aorto brez znakov aktivne krvavitve (slika 4, 5).

Slika 1, 2 in 3: Obsevalni plan.



Slika 4 in 5: CTA 30. avgusta 2020.



Slika 6 in 7: CT 9. septembra 2020.



Bolnik je bil premeščen v intenzivno enoto Onkološkega inštituta Ljubljana (OI). Gastroskopija zaradi preraščanja tumorja nad nivojem opornice in pod njim ni bila izvedljiva, zato je bila potrebna intervencija torakalnega kirurga. Med operativnim posegom se je izkazalo, da je distalni rob opornice predrl steno požiralnika in povzročil nastanek abscesa ob aorti, ki pa ni bila poškodovana. Posledično je bila narejena resekcija požiralnika po McKeownu. Po posegu je bil bolnik premeščen v Centralno enoto intenzivne terapije UKC Ljubljana, potrebna je bila mehanska ventilacija in vazoaktivna podpora. Pojavila se je pancitopenija, zaradi visokih parametrov vnetja pa je bila uvedena antibiotična terapija. CT prsnih in trebušnih organov je pokazal hematoma v prsnem košu desno paraspinalno, ob vstavljenih drenažnih katetrih je bil prisoten hematoraks obojestransko, ascites in zadebeljena stena kolona levo. S kontrastnim slikanjem je bila aktivna krvavitev izključena. Bolnik je bil 3. septembra 2020 premeščen na klinični oddelek za torakalno kirurgijo UKC Ljubljana, kjer je še naprej potreboval mehansko ventilacijo in podporo z vazopresorjem. Naslednji dan je bil ponovno premeščen v enoto intenzivne terapije OI. Torakalna drenaža je bila odstranjena 7. septembra 2020, vazoaktivne podpore bolnik ni več potreboval. Vnetni parametri so kljub antibiotični terapiji znova porasli 8. septembra 2020, ponovno je bila potrebna tudi vazoaktivna podpora. Isti in naslednji dan so se pojavili paroksizmi atrijske fibrilacije, zaradi česar je bila potrebna elektrokonverzija in terapija z amiodaronom. CT je pokazal tekočinsko kolekcijo v torakalni steni levo, plevralni izliv obojestransko ter hematoma v mediastinumu in plevralnem prostoru desno (slika 6).

Bolnik je bil ponovno intubiran 9. septembra 2020, narejena je bila bronhoalveolarna lavaža, v odvzetih vzorcih je bila potrjena prisotnost *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella Pneumoniae complex*, *Corynebacteriae* in *Candida galabratta*. Pozitiven je bil tudi hitri test na *Aspergillus*. Uvedena je bila antimikrobna terapija. Zaradi iztirjene koagulacije je bilo treba nadomestiti krvne derivate in opraviti korekcijo elektrolitskega neravnovesja, prišlo je do slabšanja jetrne in ledvične funkcije, potrebna je bila hemodializa.

Ob sumu na mediastinitis 11. septembra 2020 je bila po neuspelem poskusu torakoskopske evakuacije hematoma potrebna lateralna torakotomija. Med posegom je prišlo do masivne krvavitve v desni mediastinum, ki je bila uspešno kirurško zaustavljena, izključena je bila dehiscenca na ezofago-gastrični anastomozi. Po operativnem posegu se je bolnikovo stanje postopoma slabšalo v smislu multiorganske odpovedi in je 16. septembra 2020 umrl.

Obdukcijski zapisnik je pokazal obojestranski plevralni izliv, krvav ascites, jetrno cirozo, infarkt vranice, kot neposreden vzrok smrti pa etiološko neopredeljeno obojestransko bronhopnevmonijo. Ostanke tumorja niso našli, prav tako ne dehiscence anastomoze.

## RAZPRAVA

Podhranjenost je velika težava bolnikov z rakom požiralnika. Izguba telesne teže pa je povezana z več dejavniki: disfagijo, anoreksijo, tumorsko kaheksijo in stranskimi učinki zdravljenja.

Predoperativna kemoradioterapija je standardno zdravljenje lokalno napredovalega karcinoma požiralnika, operacija pa sledi v 4 do 6 tednih. V vmesnem času je pričakovati progresivno slabšanje prehranskega statusa bolnika, ki ima pomemben vpliv na uspeh operativnega zdravljenja in tudi umrljivost. Čeprav naj bi predoperativno zdravljenje izboljšalo simptome disfagije zaradi zmanjšanja volumna tumorja, pa med zdravljenjem pogosto pride do akutnega vnetja in edema orofaringealne ter ezofagealne sluznice, kar praviloma še poslabša izhodiščne težave s požiranjem (3, 4).

Pri nas in v svetu se kot standard za zagotavljanje prehranske poti pri bolnikih na predoperativnem zdravljenju, ki trpijo zaradi težav z disfagijo, uporablja enteralna oblika prehranske podpore z jejunostomo ali izjemoma gastrostomo. Posamezne študije so dokazale tudi dobrobit hranjenja z nazogastrično sondo (NGS), ki pa se pri nas v praksi uporablja redkeje (1, 5). V zadnjih letih opažamo, da se v eni od napotenih ustanov redno uporablja

endoskopska vstavitve samoraztezni kovinskih opornic za razrešitev disfagije tako pri bolnikih na paliativnem kot tudi pred radikalnim ali predoperativnim zdravljenjem. Študije so sicer pokazale dobrobit teh opornic zaradi naglega izboljšanja disfagije, prehranskega statusa in tudi kakovosti življenja, so pa tudi izpostavile pogostost težav, ki se pojavijo po takšni intervenciji v smislu bolečin v prsnem košu, poslabšanja gastrozofagealne refluksne bolezni, aspiracij, krvavitev, nastanka fistule in zmanjšanje lumna požiralnika zaradi tumorskega preraščanja ali zamašitve s hrano. Pomembna slabost je tudi možnost zdrsa opornice. Posledično naj bi bile potrebne ponovne endoskopske intervencije pri 20–25 % bolnikov (1, 3, 4, 6–10).

Primerjave prehranskega statusa med bolniki, pri katerih je bila vstavljena samoraztezna kovinska opornica, bolniki z NGS in bolniki s perkutano hranilno sondo so pokazale statistično značilno prednost slednjih dveh pristopov. Izkazalo se je, da razlika ni le v povečanju telesne teže, ampak tudi v manjšem upadu nivoja albuminov v krvi (1,2,4,6). Dalje, ti bolniki so imeli tudi daljše dolgoročno preživetje kot bolniki z vstavljenjo opornico. Mediano preživetje brez ponovitve bolezni bolnikov z vstavljenjo opornico je bilo 9,1 meseca in celokupno dveletno preživetje 30-odstotno, pri bolnikih brez nje pa 15,2 meseca in 47-odstotno. Kot možni razlogi za te rezultate so v literature navedeni povečano tveganje za perforacijo požiralnika in nastanek fistule med predoperativno radiokemoterapijo ter težave z odstranitvijo opornice, ki lahko vplivajo na izid operativnega posega ali dolgotrajne zaplete pri bolnikih, ki zaradi popolnega odgovora na predoperativno zdravljenje operativnega posega niso potrebovali (2, 3). Opisana je tudi možnost, da bi lahko bilo slabše preživetje brez ponovitve bolezni in slabše mediano preživetje posledica povečanega števila prostih tumorskih celic, ki je posledica mehanskega pritiska vstavljene opornice (1).

Dobrobit vstavitve samoraztezne tumorske opornice pri bolnikih s karcinomom požiralnika je dokazan le pri bolnikih, ki so kandidati le za paliativno zdravljenje, saj omogoča hitro izboljšanje težav z disfagijo in boljšo kakovost življenja (1–5). V sklopu paliativnih ukrepov so se tovrstne opornice izkazale za superiorne v primerjavi s fotodinamično terapijo, lasersko terapijo, ezofagealnim obvodom in rigidnimi plastičnimi opornicami, v kombinaciji s paliativnim obsevanjem (10 x 3Gy) pa izboljšajo tudi preživetje (2).

Zgoraj opisani primer bolnika je le eden od zaznavnega števila bolnikov z rakom požiralnika, zdravljenih v naši ustanovi, pri katerih smo ugotavljali zaplete, povezane z vstavitvijo samoraztezne kovinske opornice med predoperativnim ali radikalnim zdravljenjem.

## LITERATURA

1. Kjaer D, Nassar M, Jensen L, Svendsen L, Mortensen F. A bridging stent to surgery in patients with esophageal and gastroesophageal junction cancer has a dramatic negative impact on patient survival. *Diseases of the Esophagus*. 2017;30(3):1–7.
2. Min Y, Jang E, Jung J, Lee H, Min B, Lee J et al. Comparison between gastrostomy feeding and self-expandable metal stent insertion for patients with esophageal cancer and dysphagia. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0179522.
3. Mão-de-Ferro S, Serrano M, Ferreira S, Rosa I, Lage P, Alexandre D et al. Stents in patients with esophageal cancer before chemoradiotherapy: high risk of complications and no impact on the nutritional status. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015;70(3):409–410.
4. Yang J, Siddiqui A, Kowalski T, Loren D, Khalid A, Soomro A et al. Esophageal stent fixation with endoscopic suturing device improves clinical outcomes and reduces complications in patients with locally advanced esophageal cancer prior to neoadjuvant therapy: a large multicenter experience. *Surgical Endoscopy*. 2016;31(3):1414–1419.
5. Anderluh F, But-Hadžić J, Crnjac A, Gačevski G, Hlebanja Z, Jeromen A et al. Smernice za zdravljenje bolnikov z rakom požiralnika in ezofagogastričnega stika (EGS). *Onkologija*. 2016;20(1):40–50.
6. Doosti-Irani A, Mansournia M, Rahimi-Foroushani A, Haddad P, Holakouie-Naieni K. Complications of stent placement in patients with esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017;12(10):e0184784.
7. Thompson A, Rapson T, Gilbert F, Park K. Endoscopic palliative treatment for esophageal and gastric cancer: techniques, complications, and survival in a population-based cohort of 948 patients. *Surgical Endoscopy*. 2004;18(8):1257–1262.
8. Martin R, Cannon R, Brown R, Ellis S, Williams S, Scoggins C et al. Evaluation of Quality of Life Following Placement of Self-Expanding Plastic Stents as a Bridge to Surgery in Patients Receiving Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer. *The Oncologist*. 2014;19(3):259–265.
9. Talreja J, Eloubeidi M, Sauer B, Al-Awabdy B, Lopes T, Kahaleh M et al. Fully covered removable nitinol self-expandable metal stents (SEMS) in malignant strictures of the esophagus: a multicenter analysis. *Surgical Endoscopy*. 2011;26(6):1664–1669.
10. Bower M, Jones W, Vessels B, Scoggins C, Martin R. Nutritional Support with Endoluminal Stenting During Neoadjuvant Therapy for Esophageal Malignancy. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16(11):3161–3168.

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

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

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

# Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji

Slovenian recommendations for diagnosis and treatment of patients with head and neck cancer

Strojan Primož<sup>1</sup>, Aničin Aleksandar<sup>2</sup>, Azarija Jelena<sup>1</sup>, Battelino Saba<sup>2</sup>, Čizmarevič Bogdan<sup>3</sup>, Didanovič Vojko<sup>4</sup>, Dovšak Tadej<sup>4</sup>, Dremelj Marta<sup>1</sup>, Fidler Aleš<sup>5</sup>, Glavan Matic<sup>3</sup>, Grašič-Kuhar Cvetka<sup>1</sup>, Grošelj Aleš<sup>2</sup>, Kansky Andrej<sup>4</sup>, Karner Katarina<sup>1</sup>, Kokalj Marko<sup>1</sup>, Koren Matic<sup>4</sup>, Krapež Jana<sup>5</sup>, Kuralt Hojka<sup>5</sup>, Lanišnik Boštjan<sup>3</sup>, Levart Primož<sup>3</sup>, Orel Jure<sup>3</sup>, Pavčič Jošt<sup>2</sup>, Plavc Gaber<sup>1</sup>, Prodnik Luka<sup>4</sup>, Pukl Peter<sup>2</sup>, Šifrer Robert<sup>2</sup>, Švagan Matija<sup>3</sup>, Urbančič Jure<sup>2</sup>, Zakotnik Branko<sup>1</sup>, Zidar Nina<sup>6</sup>, Žumer Barbara<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Klinika za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

<sup>4</sup>Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup>Stomatološka klinika, UKC Ljubljana, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana

<sup>6</sup>Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Primož Strojan, dr. med

E-mail: pstrojan@onko-i.si

Poslano / Received: 25.12.2020

Sprejeto / Accepted: 20.1.2021

doi:10.25670/oi2021-008on

## IZVLEČEK

Priporočila za obravnavo rakov glave in vratu (RGV) v Sloveniji sledijo priporočilom in usmeritvam, povzetim v publikaciji neprofitne mreže 30 vodilnih severnoameriških inštitucij za obravnavo raka, National Comprehensive Cancer Network,<sup>1</sup> in hkrati upoštevajo obstoječe zmožnosti slovenskega zdravstvenega sistema. Smernice predstavljajo poenoteno mnenje vseh štirih najpomembnejših deležnikov na področju obravnave rakov glave in vratu v državi: Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Kliničnega oddelka za maksilofacialno in oralno kirurgijo ter Stomatološke klinike UKC Ljubljana, Klinike za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo UKC Maribor ter Onkološkega inštituta Ljubljana.

**Ključne besede:** smernice, raki glave in vratu, diagnostika, zdravljenje, sledenje

## UVOD

Med RGV štejemo: rak ustnic, ustne votline, žrela, grla, nosne votline, obnosnih votlin, žlez slinavk, kože tega področja in rak neznanega izvora z zasevki v bezgavkah na vratu. Te smernice se nanašajo na vse histološke tipe, z izjemo limfomov in sarkomov, ki so obravnavani v okviru drugih multidisciplinarnih timov.

Obravnava bolnikov z RGV je kompleksna in zahteva usklajeno delovanje strokovnjakov oz. timov različnih strok, usmerjenih v obravnavo tega raka. Rezultati zdravljenja so dokazljivo boljši, kadar je obravnava teh bolnikov centralizirana oz. omejena na specializirane multidisciplinarne time z več izkušnjami.<sup>2-4</sup>

Obravnavanje bolnikov se vrši na treh ravneh:

- diagnostika
- zdravljenje
- sledenje

Nosilci dejavnosti na posamezni ravni so navedeni v nadaljevanju. Vsem trem ravnam nudijo pomoč različne podporne službe, organizirane znotraj, večinoma pa izven oddelkov/klinik, kjer poteka diagnostika, zdravljenje in sledenje:

- za paliativno in podporno terapijo
- za terapijo bolečine
- zobozdravstvena oskrba in rehabilitacija
- za nego stom
- za rehabilitacijo glasu, govora in požiranja
- fizikalna medicina in rehabilitacija
- služba za socialno delo
- klinična prehrana
- avdiolog
- oftalmolog
- ostale stroke po presoji konzilija

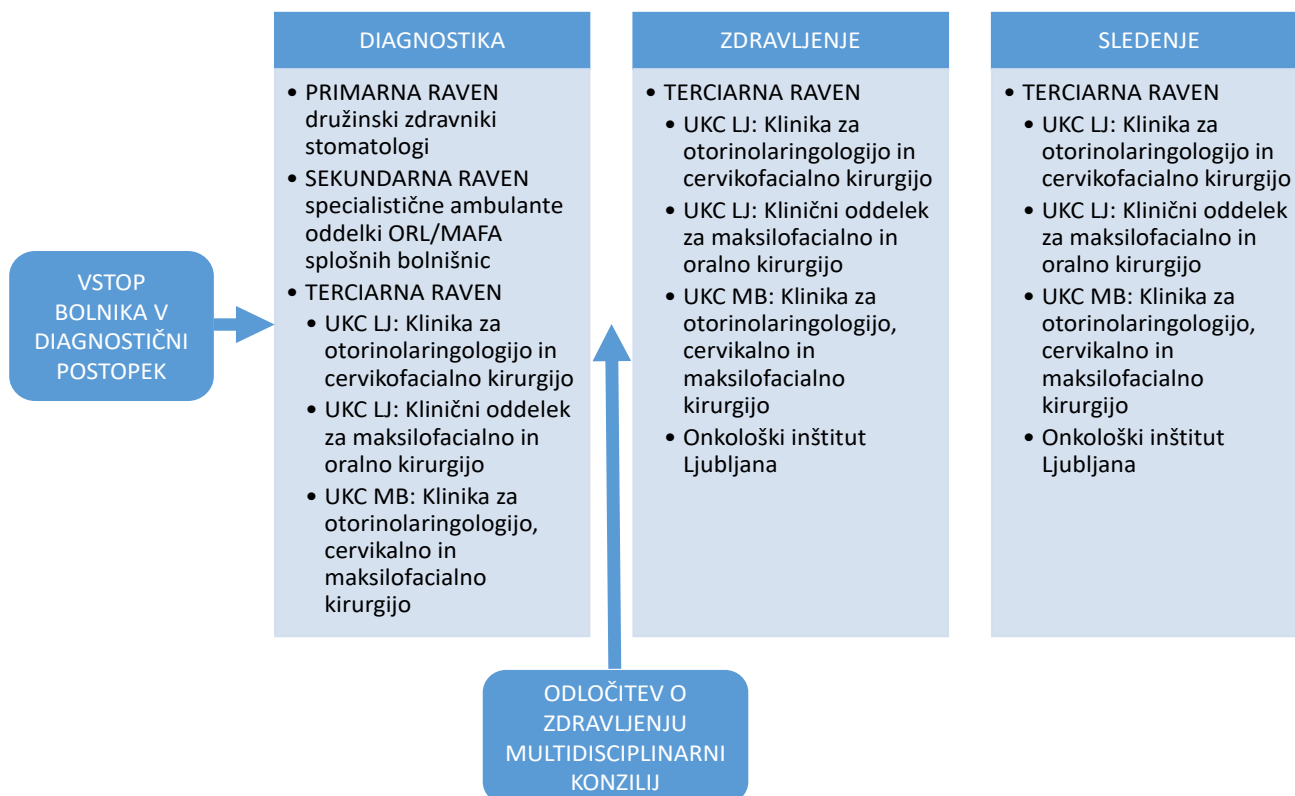
Aktivnosti na posamezni ravni potekajo na različnih ravneh zdravstvenega sistema. Ključni **vstopni točki** za bolnike sta:

- ambulanta, kjer se ob sumu na RGV začne diagnostični postopek
- multidisciplinarni konzilij, kamor so usmerjeni bolniki z ustrežno izpeljanim diagnostičnim postopkom ter histološko/citološko potrjenim RGV, za odločitev o zdravljenju (slika 1).

### DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

V Sloveniji se diagnostična obravnava vrši na primarni ravni, sekundarni ravni in na terciarni ravni. Obravnava malignih tumorjev sprednje in stranske lobanjske baze se izvaja v terciarnem centru.

Slika 1: Akterji na posameznih ravneh obravnave bolnikov z RGV.



Osnovni nabor diagnostičnih preiskav in postopkov je naslednji:

1. anamneza (splošna in usmerjena)
  - vključno s podatkom o uživanju alkohola in kajenju (koliko let in koliko cigaret/dan)
2. status (splošni in usmerjeni)
  - vključno pregled z zrcalcem in/ali endoskopom in/ali rigidnim endoskopom, eventuelno NBI (angl. narrow band imaging)
  - palpacija vratu pri vseh lokalizacijah
3. odvzem tkiva sumljive lezije za histopatološki pregled (biopsija)
  - biopsijo primarnega tumorja se izvaja v sekundarnih (v kolikor ni pričakovati, da bi s posegom zabrisali meje boleznih ali poslabšali njeno prognozo) in terciarnih ustanovah, kjer bo narejena endoskopska diagnostika
  - vključuje:
    - i. tumorji orofarinksa: imunohistokemično barvanje na p16 in/ali določitev transkripcijsko aktivnega človeškega virusa papiloma (HPV)<sup>5</sup>
    - ii. tumorji nazofarinksa: imunohistokemično barvanje in določitev prisotnosti DNK virusa Epstein-Barr (EBV)<sup>6</sup>
  - biopsija onkološko sumljive bezgavke s tanko iglo:
    - i. vedno: bolniki s povečano(imi) bezgavko(ami) na vratu in brez jasnega primarnega tumorja
    - ii. če se primarnega tumorja ne najde, se ponovi biopsija bezgavke s tanko iglo z namenom določitve prisotnosti HPV in EBV
    - iii. v primeru dvakrat negativne citološke punkcije in onkološko močno sumljive bezgavke, se naredi debe loigelna biopsija ali odprta biopsija (ki ji sledi kirurško zdravljenje)
4. endoskopske preiskave za lokalno zamejitev boleznih in izključitev sinhronih RGV v topični ali splošni anesteziji
  - v primeru močno napredovale boleznih in/ali paliativnega namena zdravljenja se lahko naredijo samo slikovne preiskave za zamejitev boleznih
  - metastaza na vratu neznanega izvora: panendoskopija (endoskopija nosu in epifarinksa, pregled z ustnimi razpiralci, direktna laringofaringoskopija, ezofagoskopija, traheobronhoskopija)

## 5. slikovne preiskave

### 5.1 lokalna zamejitev boleznih

CT glave in vratu s KS: vsi tumorji možne izjeme: cT1 tumorji ustne votline, glotisa in velikih žlez slinavk; cT1-2 tumorji kože; cT1 orofarinksa (zamejen na nebnico)

CT in MR glave in vratu s KS: vsi tumorji nazofarinksa, nosne votline in obnosnih votlin, tumorji sluhovoda in srednjega ušesa

CT in/ali MRI glave in vratu s KS: cT4a tumorji ustne votline, orofarinksa, hipofarinksa in grla, tumorji z znaki prizadetosti kranialnih živcev, napredovali ali recidivni tumorji žlez slinavk

PET-CT: priporočen pri raku neznanega izvora z

zasevki v bezgavkah na vratu (pred izvedbo ev. slepe biopsije ali tonzilektomije) Če je bila biopsija ali tonzilektomija že narejena, se PET-CT vseeno naredi pred zdravljenjem.

### 5.2 regionalna zamejitev boleznih

cN0-cN1: UZ vratu (ali CT s KS ali MR ali PET/CT, če je indiciran za opredelitev primarnega tumorja)

cN2-3: CT s KS in/ali MR in/ali PET/CT

### 5.3 sistemska zamejitev boleznih

Prsni koš: vsi bolniki

RTG pc v dveh projekcijah: brez zasevkov na vratu (cN0)

z majhnim bremenom boleznih na vratu (cN1, cN2a, cN2b)

CT ali PET/CT: bolniki z enim velikim ali večjimi multiplimi zasevki (cN2b, cN3)

bolniki z bilateralnimi (cN2c) ali nizko ležečimi zasevki (spodnja

tretjina vratu/supraklavikularna loža)

Jetra: vsi bolniki – UZ ali CT ali PET/CT

izjeme: cT1 tumorji ustnic, cT1 tumorji glotisa, cT1-3 tumorji kože

Skelet: izbrani bolniki – vsi tumorji nazofarinksa

scintigrafija skeleta s ciljanim RTG ali CT slikanje sumljivih mest ali PET/CT

Možgani: izbrani bolniki: mukozni melanom, nevroendokrini tumorji in adenokarcinomi visokega gradusa

CT ali MR

## 6. pregled zobovja

- ortopanogram (vsi bolniki z diagnosticiranim RGV!)
- stomatološki pregled z izdelavo načrta obravnave zob
- sanacija in/ali ekstrakcija okvarjenih zob, ki jo je potrebno opraviti v okviru kirurškega zdravljenja oz. znotraj treh tednov pred pričetkom RT

Zaželeno je, da bi od citološke/histološke potrditve malignoma do predstavitev na multidisciplinarnem konziliju ne preteklo več kot 14 dni: v tem času naj bi se izvedli vsi potrebni dodatni diagnostični postopki. Če le-ti niso izvedljivi ambulantno oz. bi se lahko iz logističnih, zdravstvenih, sistemskih, socialnih ali drugih razlogov obravnava podaljšala, priporočamo obravnavo v bolnišnici.

Vsem aktivnim kadilcem in/ali bolnikom s prepoznanim tveganim pitjem alkohola ali sindromom odvisnosti od alkohola se svetuje, da opustijo razvado(i) in se jih usmeri v ustrezne centre za strokovno pomoč in svetovanje.

## ZDRAVLJENJE

Odločitev o zdravljenju je sprejeta na multidisciplinarnem konziliju. Trenutna organizacija konziliarne mreže v Sloveniji je naslednja:

- konzilij 1: Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana
- konzilij 2: Klinika za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana
- konzilij 3: Klinika za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor
- konzilij 4: Onkološki inštitut Ljubljana (samo kandidatov za sistemsko zdravljenje)

Namen prvih treh izmed navedenih konzilijev je opredelitev stadija bolezni in dogovor o namenu (kurativno, paliativno, podporno) ter načinu zdravljenja (primarno kirurško, primarno/adjuvantno radioterapevtsko). Konzilij, ki poteka na Onkološkem inštitutu Ljubljana, presoja izključno indikacije za sistemsko zdravljenje.

Vsi navedeni konziliji potekajo tedensko. **Bolnike je potrebno na konzilij predhodno naročiti!**

- konzilij 1: Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana – 01 522 2462
- konzilij 2: Klinika za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana – 01 522 4360
- konzilij 3: Klinika za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor – 02 321 1588
- konzilij 4: Onkološki inštitut Ljubljana (sistemsko zdravljenje) – 01 5879 338

Pogoj za napotitev in obravnavo bolnika na konziliju je pravilno izpeljan diagnostični postopek in popolna dokumentacija. To vključuje:

1. anamnestične podatke
2. izvid lokoregionalnega pregleda in sistemskega pregleda
3. izvid histološkega/citološkega pregleda vzorca tkiva tumorja
4. izvide vesh potrebnih slikovnih preiskav (za podrobnosti glej poglavje Diagnostični postopki)
5. predstavitev na Konziliju za sistemsko zdravljenje (Onkološki inštitut v Ljubljani): največ en teden star izvid krvnih preiskav (KKS, DKS, retenti, elektroliti – vključno kalcij, jetrni testi, albumini, ECC, CRP)

Konzilij določi stadij bolezni v skladu z zadnjo verzijo TNM razvrstitve malignih tumorjev Mednarodne zveze proti raku (UICC)<sup>5,7</sup> ali druge ustrezne lokalizacije (tumorji sluhovoda, srednjega ušesa).

Odločitev o vrsti zdravljenja podajo člani multidisciplinarnega konzilija po pregledu bolnika in dokumentacije ter ob upoštevanju splošnega stanja bolnika, funkcionalnega stanja, predhodnega zdravljenja in bolnikovih pričakovanj. Ravnajo se po priporočilih zadnje dostopne verzije National Comprehensive Cancer Network, ki so dostopna na spletni povezavi: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).<sup>1</sup> Bolniku predlagajo terapevtsko možnost z najvišjim preživetjem, ob upoštevanju kakovosti življenja po zdravljenju.

## SLEDENJE

Večina ponovitev RGV (70%) se zgodi prvi dve leti po koncu zdravljenja in večina (80%) bolnikov z lokalno/regionalno ponovitvijo bolezni ima klinične znake; sistemska ponovitev bolezni je v več kot polovici primerov (60%) ugotovljena pri asimptomatskih bolnikih s slikovnimi preiskavami.<sup>8</sup>

Med možnimi slikovnimi metodami (UZ, CT, MR, PET/CT) ima največjo občutljivost FDG-PET/CT: 12 mesecev po zdravljenju odkrije recidiv ali nov primarni tumor pri 10% asimptomatskih bolnikov, 24 mesecev po zdravljenju pa pri 5%.<sup>9</sup> Večina asimptomatskih lezij, ki jih prikaže PET/CT, je sistemskih.<sup>10</sup> Če je prvo slikanje PET/CT 3-6 mesecev po zdravljenju negativno, je dobrobit nadaljnjih slikanj pri asimptomatskih bolnikih vprašljiva.<sup>11</sup> Izjema so bolniki z visokim tveganjem za sistemski razsoj (obsežna ali bilateralna ali nizka bolezen na vratu; primarni tumor v hipofarinksu ali nazofarinksu).

UZ vratu je pri oceni stanja na vratu enako učinkovit kot druge slikovne metode, vendar hitreje izvedljiv, lažje dosegljiv in cenejši.<sup>12</sup>

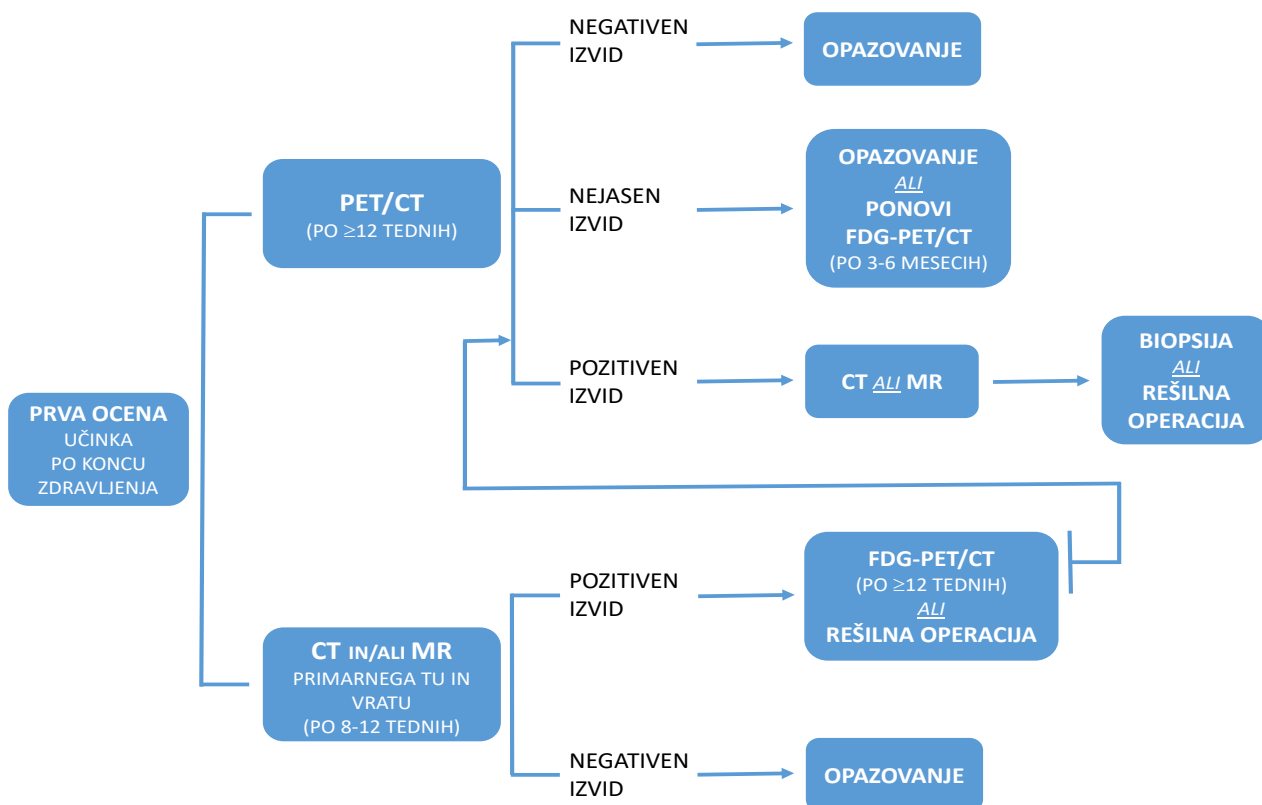
**Prvi klinični pregled po zdravljenju** se opravi 4-8 tednov po koncu zdravljenja:

- ni znakov bolezni – popoln odgovor na zdravljenje (glej spodaj)
- rezidualna bolezen ali progres bolezni:
  - klinična in slikovna ocena obsega bolezni in histološka potrditev → ocena resektabilnosti → odločitev glede zdravljenja (multidisciplinarni konzilij)

Priporočena **izhodiščna slikovna diagnostika** po zaključenem zdravljenju:

- po kirurškem zdravljenju
  - samo v primeru kliničnih znakov recidiva
  - pri visoko rizičnih tumorjih nosu in obnosnih votlin, še posebej tumorjih baze lobanje je priporočljivo opraviti MR v prvem letu po kirurškem posegu
- po primarnem nekirurškem zdravljenju z namenom ozdravitve
  - CT in/ali MR 8-12 tednov po zaključku zdravljenja
    - izjema: karcinom glasilke cT1N0M0
  - PET/CT 3-6 mesecev po zaključku zdravljenja:
    - vsi p16/HPV-pozitivni karcinomi orofarinksa<sup>9,13</sup>
    - sinonazalni karcinom<sup>14</sup>
    - priporočena preiskava tudi za ostale tumorje z znanim/neznanim origom in zasevki na vratu stadija cN2-3<sup>15</sup>
- indukcijska sistemska terapija
  - CT ali MR po drugem ali tretjem krogu terapije<sup>16</sup>

Slika 2: Algoritem izhodiščne slikovne preiskave po zaključenem nekirurškem zdravljenju RGV.



Priporočena nadaljnja slikovna diagnostika v času spremljanja po zdravljenju:

- rutinsko letno slikanje (uporaba iste slikovne metode, kot pred zdravljenjem) je smiselno:
  - za prikaz področij, ki niso dostopna klinični preiskavi
  - pri bolezni z visokim tveganjem za ponovitev/sistemski razsoj

i. lokoregionalno slikanje:

- cT3-4
- veliko breme bolezni na vratu (c/pN2-3, prizadetost več bezgavčnih lož), bilateralni ali nizko ležeči zasevki (spodnja tretjina vratu/supraklavikularna loža)

ii. sistemsko slikanje (prsni koš):

- karcinom nazofarinksa
- karcinom hipofarinksa, c/pT3-4
- veliko breme bolezni na vratu (c/pN2-3, prizadetost večih bezgavčnih lož), bilateralni ali nizko ležeči zasevki (spodnja tretjina vratu/supraklavikularna loža).

Priporočeni **intervali** za spremljanje bolnikov po zaključenem zdravljenju so naslednji:<sup>17</sup>

- leto 1: na 1-3 mesece
- leto 2: na 2-6 mesecev
- leto 3-5: na 4-6 mesecev
- po letu 5: na 12 mesecev, za izbrane bolnike (povečano tveganje za nov primarni tumor, olfaktorni neuroblastom, ostali neuroendokrini tumorji, adenoidnocistični karcinom, sluznični melanom)<sup>18,19</sup>

Specifična priporočila:

- bolniki s tumorji nazofarinksa: monitoring EBV DNA (ob vsaki kontroli)<sup>20,21</sup>
- bolniki po obsevanju vratu: določanje TSH, T3, T4 (na 6-12 mesecev)<sup>22</sup>

Glede na klinično indikacijo se bolnika napoti na obravnavo v naslednje specializirane programe:

- govorna rehabilitacija
- slušna rehabilitacija in rehabilitacija ravnotežja
- vaje požiranja
- ocena prehranjenosti in podpora (do stabilizacije prehranskega stanja)
- zobna rehabilitacija in fluoriranje zob, z rednimi kontrolami pri pristojnem stomatologu 2-4-krat letno oz. po navodilu stomatologa na konziliju
- psihološka podpora.

Vsem aktivnim kadilcem in/ali uživalcem alkoholnih pijač se svetuje, da opustijo razvado(i) in se jih usmeri v ustrezne centre za strokovno pomoč in svetovanje.

Vse, ki so opustili kajenje in/ali uživanje alkoholnih pijač se spodbuja, da vztrajajo pri abstinenci oz. se jih usmeri v ustrezne centre za strokovno pomoč in svetovanje.



## PRINCIPI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

Kirurško zdravljenje RGV se v Sloveniji izvaja v treh centrih:

- Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana
- Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana
- Klinika za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor.

Kirurško zdravljenje RGV izvajajo specialisti otorinolaringologiji in maksilofacialni kirurgi, ki so poglobljeno usmerjeni v onkološko kirurgijo glave in vratu.

Operacija ni smiselna pri:

- makroskopska odstranitev ni možna
- lokoregionalna kontrola kljub adjuvantnemu zdravljenju ni možna
- nesprejemljiva morbiditeta po morebitni odstranitvi
- sistemski zasevki (v primeru lokoregionalno resektabilne bolezni je vodilo breme metastatske bolezni in vodilna simptomatika)
- bolnikovo splošno stanje ne dovoljuje operacije (kljub temu, da je tumor tehnično resektabilen)
- bolnik zavrne ponujeno operacijo (kljub temu, da je tumor tehnično resektabilen).

Pri vseh teh bolnikih je indicirano bodisi nekirurško zdravljenje ali paliativni pristop, kar se določi individualno na multidisciplinarnem konziliju v sodelovanju z bolnikom in svojci. V kolikor je namen paliativen, je cilj doseči najboljšo možno kakovost življenja s posegi, ki imajo minimalno morbiditeto. Izogibati se je potrebno ukrepom, ki ne dosegajo zgornjih ciljev in močneje obremenijo bolnika brez možnosti izboljšanja prognoze.<sup>23</sup>

Kirurško zdravljenje RGV zajema odstranitev primarnega tumorja in glede na indikacije disekcijo vratu.

### Operacija primarnega tumorja

#### Zagotovitev radikalnosti resekcije

Najpomembnejši vidik kirurškega zdravljenja RGV je popolna odstranitev tumorja, kar zagotovimo s histološko negativnimi robovi. V ta namen je treba tumor odstraniti skupaj z zadostnim varnostnim robom zdravega tkiva. To pomeni širino 1-1.5 cm normalne sluznice onkraj kliničnega (vidnega in tipnega) roba tumorja. V glotisu je širina roba 1-2 mm. Ob dosegljivosti naprave in izkušenj je svetovano dodatno načrtovanje resekcijskih ali kirurških robov (KR; reznih ploskev v tkivu, kjer skalpel pride »v stik« z bolnikom) na sluznici z NBI.<sup>24</sup>

Takoj po odstranitvi tumorja s klinično zadostnimi prostimi robovi se že med operacijo preveri radikalnost resekcije s tehniko zaledenelega reza (ZR). Pozitivni ZR so indikacija za ponovno resekcijo tkiva onkraj pozitivnega ZR in ponovno preverjanje novih KR z ZR.<sup>25</sup> Ne-radikalna odstranitev tumorja je indikacija za adjuvantno radio-kemoterapijo.

Priporoča se način pošiljanja vzorcev z robov defekta (*defect-driven approach*) in preverjanje radikalnosti resekcije intraoperativno po metodi ZR, v kolikor je to mogoče in smiselno.<sup>26,27</sup> V nasprotnem patolog KR oceni na podlagi pregleda celotnega odstranjenega preparata (*angleško specimen-driven approach*). Končni status ZR mora biti dokumentiran na kirurškem izvidu in določa radikalnost odstranitve tumorja.

### Odstranitev primarnega tumorja v enem kosu

Tumor je treba makroskopsko odstraniti v celoti in v enem kosu (*en-bloc*). Kjer to ni mogoče, se opravi nadzorovana odstranitev tumorja po kosih. Resekcije per partes (*angleško piecemeal*) in incizije preko tumorja so dovoljene pri endoskopskih operacijah raka nosne votline, obnosnih votlin, žrela in grla, kadar tumorja ni mogoče odstraniti en bloc.<sup>28</sup>

### Disekcija vratu

Disekcije vratu po namenu razdelimo na elektivne za stadij N0 in terapevtske za stadije N+. V okviru elektivnega namena vedno izvedemo selektivno disekcijo, v okviru terapevtskega izbiramo med selektivno ali popolno disekcijo (*angleško comprehensive neck dissection*). Slednja vključuje MRND (tipe I-III), RND in razširjeno RND.

### Rekonstrukcija defektov

Po kirurški odstranitvi RGV je potrebno uporabiti vse rekonstruktivne metode, s katerimi zagotovimo čim boljše kakovost življenja:

- dihanje,
- glas in govor,
- prehranjevanje,
- kozmetični videz.

Zato mora biti v terciarnih centrih na razpolago skupina, ki lahko zagotovi ustrezno rekonstrukcijo defektov z:

- lokalnimi in regionalnimi režnji
- mikrovaskularnim prenosom tkiva (kožni, mišični, kostni in kompozitni režnji)
- obvladovanje zapletov.

### Kirurško zdravljenje recidivov/reševalna operacija

Pri bolnikih z recidivom RGV po predhodnem kirurškem zdravljenju kot edini modaliteti se poslužujemo smernic kot ob prvem zdravljenju. Možni načini so, glede na velikost in mesto recidivnega tumorja, ponovna operacija (± adjuvantno zdravljenje, glede na indikacije), radioterapija ali radiokemoterapija.

Če je bil bolnik v okviru predhodnega specifičnega zdravljenja (tudi) obsevan, je najboljša kurativna možnost zdravljenja resektabilnega raka operacija. Pod določenimi pogoji je možno ponovno obsevanje (glej Principe radioterapije).

## PRINCIPI RADIOTERAPIJE

Radioterapevtsko zdravljenje RGV se v Sloveniji izvaja na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Področje visokega tveganja za ponovitev bolezni predstavlja makroskopsko vidna (klinično/radiološko) in/ali tipna bolezen (radioterapija kot prvo zdravljenje) oz. ležišče makroskopske bolezni (pooperativna radioterapija).

V primeru pooperativnega zdravljenja je dodatno zvišanje obsevalne doze potrebno pri nepopolni odstranitvi bolezni (pozitiven/tesen rob) in preraščanju bezgavčne kapsule ter v izbranih primerih po presoji multidisciplinarnega konzilija oz. radioterapevta (številni ali zelo veliki zasevki na vratu, obsežno perinevralno/limfatično/vaskularno širjenje tumorja). Področja, kjer je verjetnost prisotne subklinične bolezni  $\geq 5-10\%$ , so označena kot področja s srednjim/nizkim tveganjem in so obsevana z nižjo dozo.<sup>29</sup>

Pooperativna radioterapija naj bi se začela  $\leq 6$  tednov po operaciji.<sup>30</sup> Za bolnike, primarno zdravljene z radioterapijo, velja, da naj se njihovo zdravljenje začne čim prej (*načelo ASARA, angl. As Soon As Reasonably Achievable*).<sup>31</sup> Za doseg največjega možnega učinka mora obsevalno zdravljenje potekati brez prekinitev in bolniki naj med obsevanjem ne bi kadili.<sup>32-35</sup>

Priporočena je uporaba intenzitetno moduliranega (IMRT, VMAT) ali 3D-konformnega (3D-CRT) obsevanja, skupaj s slikovnim preverjanjem natančnosti obsevanja (IGRT).<sup>36</sup> Pred obsevanjem makroskopsko prisotne bolezni je priporočena uporaba fuzije MR in/ali FDG-PET/CT posnetkov s CT posnetki, narejenimi na CT-simulatorju, z namenom natančnejše opredelitve tarčnih volumnov. Pri vrisovanju tarčnih volumnov se radioterapevt drži mednarodne nomenklature in pravil.<sup>37-42</sup>

Bolnik je kandidat za protonsko terapijo, kadar je namen zdravljenja kurativen in:

- s konvencionalnim (fotonskim) obsevanjem ni mogoče zadostiti doznim omejitvam, ki veljajo za zdrava tkiva (predvsem tumorji, ki rastejo intrakranialno ali periokularno in/ali invadirajo v orbito, bazo lobanje, kavernozi sinus ali tumorji z obsešno perinevralno rastjo)
- v primeru tumorjev izbranih histoloških tipov (melanom, hordom, adenoidnocistični karcinom, adenokarcinom).<sup>43-46</sup>

Indikacijo za protonsko obsevanje lahko postavi le multidisciplinarni konzilij v soglasju z internim konzilijem radioterapevtov.

Pooperativna radioterapija je indicirana v primerih:

- bolezni stadija pT3-4 in/ali pN2-3 (brez preraščanja kapsule bezgavk)
- nepopolne odstranitve tumorja ali tehnično neustrezno izvedene operacije (brez kontrole robov med operacijo, nizko število odstranjenih področnih bezgavk, neustrezno selektivno operiranje bezgavčnih lož) in ponovna operacija ni možna ali smiselna
- preraščanja bezgavčne kapsule
- perinevralne/limfatične/vaskularne invazije
- vedno kadar operater meni, da obstaja možnost nepopolne odstranitve in s tem povišanega tveganja za ponovitev bolezni v operativnem polju.

Pooperativna radioterapija je indicirana tudi v naslednjih specifičnih primerih:

- karcinomi žlez slinavk
  - indikacije kot so naštete zgoraj
  - histološki gradus 2-3
  - razpad tumorja (ob poskusu odstranitve, angl. tumour spillage)
  - adenoidnocistični karcinom:
    - tumorji v maksilarnem sinusu (ne glede na pTNM stadij)
- karcinom maksilarnega sinusa
  - indikacije kot so naštete zgoraj
  - pT1-4 in/ali pN+
- karcinom etmoidalnega sinusa
  - pT2-4, ne glede na ostale dejavnike tveganja
- mukozni melanom
  - ne glede na pTNM stadij
- adenokarcinom neznanega izvora v bezgavkah na vratu
  - ne glede na ostale dejavnike tveganja

Sočasno obsevanje in sistemska terapija (kemoradioterapija) je indicirano v primerih:

- pooperativna kemoradioterapija
  - nepopolne kirurške odstranitve bolezni (R1/R2 ali tesen rob)
  - preraščanje bezgavčne kapsule
- kemoradioterapija kot prvo zdravljenje
  - lokalno (napredovali cT2, vsi T3-4) in/ali področno (N2-3) napredovali tumorji

### Zdravljenje z namenom ozdravitve

- Radioterapija kot prvo zdravljenje
  - dozne ravni
    - PTV<sub>visoko</sub> tveganje: 66 Gy (2.2. Gy/frakcijo) – 70 Gy (2 Gy/frakcijo), 1 frakcija/dan, 5 frakcij/teden, v 6-7 tednih
    - PTV<sub>srednje/nizko</sub> tveganje (možnost subklinične bolezni): od 44-50 Gy (2 Gy/frakcijo) do 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/frakcijo)
- Pooperativna radioterapija
  - dozne ravni
    - PTV<sub>visoko</sub> tveganje: 60-70 Gy (2 Gy/frakcijo), 1 frakcija/dan, 5 frakcij/teden, v 6-7 tednih
    - PTV<sub>srednje/nizko</sub> tveganje (možnost subklinične bolezni): od 44-50 Gy (2 Gy/frakcijo) do 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/frakcijo)
- Izjeme
  - tumorji kože (glej smernice za obravnavo melanoma in nemelanomskih rakov kože)
  - začetni tumorji glotisa (c/pT1-2, cN0)
    - TIS, radioterapija kot prvo zdravljenje – 60.75 Gy (2.25 Gy/frakcijo) do 66 Gy (2 Gy/frakcijo)
    - cT1-2, radioterapija kot prvo zdravljenje – 63-65.25 Gy (2.25 Gy/frakcijo) do 66-70 Gy (2 Gy/frakcijo)
- Sočasno sistemska zdravljenje (kemoradioterapija)<sup>46-51</sup>
  - cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>/teden IV
  - cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>/3 tedne IV (karcinom nazofarinksa)
  - karboplatin 1.5 AUC/teden IV (ob prisotnih kontraindikacijah za cisplatin)

- cetuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> IV (naložitveni odmerek, 1 teden pred pričetkom radioterapije) → 250 mg/m<sup>2</sup>/teden IV (med radioterapijo)
- mitomicin C 15 mg/m<sup>2</sup> IV po prejetih 10 Gy obsevanja in bleomicin 5 IE/teden IM

### Paliativno zdravljenje

- namen paliativnega obsevanja je odprava ali preprečitev lokalnih/regionalnih simptomov
- dozni režim in tehnika obsevanja sta individualno prilagojena klinični situaciji in splošnemu stanju bolnika; radioterapevt mora pri načrtovanju paliativne radioterapije upoštevati potencialno toksičnost izbrane doze in režima obsevanja
- možni režimi paliativnega obsevanja:
  - 50 Gy v 20 frakcijah
  - 30 Gy v 10 frakcijah
  - 30 Gy v 5 frakcijah (2-3 frakciji/teden)
  - 20 Gy v 5 frakcijah

### Ponovno obsevanje (re-iradiacija)<sup>52</sup>

- interval od predhodnega obsevanja naj bo  $\geq 6$  mesecev
- pri odločanju o ponovnem obsevanju je potrebno upoštevati še:
  - splošno stanje bolnika (0-1, po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije)
  - brez hujših okvar organov in tkiv po predhodnem obsevanju
  - dozo, ki jo je že prejela hrbtenjača
- tarčni volumen je omejen na področje makroskopske bolezni ali njeno ležišče (po operaciji); elektivno obsevanje področij mikroskopske bolezni običajno ni indicirano
- priporočena je uporaba modernih obsevalnih tehnik (IMRT, VMAT ali SBRT, skupaj z IGRT)
- priporočeni dozni režimi:
  - pooperativno obsevanje: 56-60 Gy, 1.8-2 Gy/frakcijo
  - obsevanje kot samostojno zdravljenje: 66-70 Gy, 1.8-2 Gy/frakcijo
    - hiperfrakcionacija: 1.2-1.5 Gy/frakcijo, 2 frakciji/dan (interval  $\geq 8$  ur), do 60-70 Gy
    - SBRT: 35-44 Gy v 5 frakcijah

### **PRINCIPI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA**

Sistemskega zdravljenja RGV se v Sloveniji izvaja na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Na izbiro vrste sistemskega zdravljenja vpliva več dejavnikov: bolnikovo stanje zmogljivosti (*angl. performance status*, PS; vse navedbe PS se nanašajo na lestvico Svetovne zdravstvene organizacije) in pridružene bolezni, simptomi zaradi bremena bolezni, vrsta začetnega onkološkega zdravljenja in čas do progressa bolezni po začetnem onkološkem zdravljenju, patohistološke značilnosti tumorja (PD-L1, CPS idr.) in bolnikove želje glede zdravljenja.

### **Prva linija zdravljenja**

- bolnikih s še nezdravljeno primarno metastatsko boleznijo in PS 0-1:
  - kemoterapijo po shemi TCF (docetaksel + cisplatin/karboplatin + 5-fluorouracil); dajemo jo do največjega kliničnega oz. radiološkega odgovora, vendar največ 6 ciklusov.
- bolnikih, ki so že bili zdravljeni lokoregionalno:

Na odločitev glede vrste zdravljenja poleg bolnikove zmogljivosti vpliva morebitno prejetje kemoterapije s cisplatinom/karboplatinom med primarnim zdravljenjem in čas do progressa bolezni.

### Bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije

- bolniki v dobrem stanju zmogljivosti (PS 0-1):

- imunoterapija ± kemoterapija (zdravljenje v Sloveniji trenutno še ni na voljo)<sup>53</sup>

Za uvedbo imunoterapije je potreben izvid ekspresije PD-L1 proteina, izražene s CPS (*angl. Combined Positive Score, CPS*). CPS je razmerje med številom PD-L1 pozitivnih celic (tumorske celice, limfociti, makrofagi) in številom živih tumorskih celic, pomnoženo s 100. Vzorec je PD-L1 pozitiven, če je CPS  $\geq 1$ .

V primeru, da bolnik nima hitro napredujoče ali izrazito simptomatske bolezni, se glede izbora zdravljenja opiramo na izvid CPS. V nasprotnem primeru je priporočljiva kombinacija imunoterapije s kemoterapijo, s katero dosežemo hitrejši učinek zdravljenja. Bolnik prejme do 6 aplikacij kemoterapije in do 35 aplikacij imunoterapije.

CPS  $\geq 20$ : imunoterapija s pembrolizumabom

CPS  $\geq 1$  in  $< 20$ : imunoterapija s kemoterapijo

(pembrolizumab+cisplatin/karboplatin + 5-fluorouracil)

CPS  $< 1$ : kemoterapija (glej točko 2).

- kemoterapija (če imunoterapija ni indicirana ali ni na voljo ali obstajajo kontraindikacije za imunoterapijo):

- 5-fluorouracil + cisplatin/karboplatin + cetuksimab (protokol EXTREME)<sup>54</sup>

Bolnik prejme do 6 aplikacij terapije, sledi vzdrževalni odmerki cetuksimaba do progressa oz. nesprejemljive toksičnosti. (V primeru alergije na cetuksimab: 5-fluorouracil + cisplatin/karboplatin.)

- docetaksel + cisplatin/karboplatin + cetuksimab (protokol TPEX)<sup>55,56</sup>

Bolnik prejme do 4 aplikacije terapije, sledi vzdrževalni odmerki cetuksimaba do progressa oz. nesprejemljive toksičnosti.

- monoterapija – v primeru kontraindikacije za kemoterapijo na osnovi platine (paklitaksel/docetaksel, gemcitabin, metotretsat, 5-fluorouracil/kapecitabin, vinorelbin, cetuksimab)<sup>57-69</sup>

- bolniki v slabšem stanju zmogljivosti (PS  $\geq 2$ ) in/ali pridružene omejujoče bolezni:

- monokemoterapija (metotretsat, gemcitabin, paklitaksel ali vinorelbin) ali

- paliativna podporna terapija

### Bolniki, ki so že prejeli kemoterapijo z derivati platine

(med predhodnim zdravljenjem)

- progres bolezni po več kot 6 mesecih od primarnega zdravljenja:
  - terapija kot pri bolnikih, ki še niso prejeli kemoterapije (glej zgoraj)

- progres bolezni znotraj 6 mesecev od primarnega zdravljenja:
  - imunoterapija z nivolumabom ali
  - kemoterapija brez cisplatina/karboplatina ali
  - paliativna podporna terapija

### Kasnejše linije zdravljenja

Ni jasno določenega zaporedja terapij. Na izbor zdravljenja vplivajo predvsem vrste predhodnih terapij, bolnikovo stanje zmogljivosti, pridružene bolezni in bolnikove želje glede zdravljenja.

- dobro stanje zmogljivosti (PS 0-1)
    - imunoterapija z nivolumabom ali pembrolizumab (če je izraženost PD-L1 kot TPS  $\geq 50\%$  (angl. *Tumor Proportion Score, TPS*): to zdravljenje v Sloveniji trenutno ni na voljo)<sup>70-72</sup>
- Po progresu med/po terapiji s platino, če niso prejeli imunoterapije v 1. liniji:
- paklitaksel/docetaksel<sup>57-60</sup>
  - gemcitabin<sup>61,62</sup>
  - metotreksat<sup>73</sup>
  - 5-fluorouracil/kapecitabin<sup>64-66</sup>
  - Vinorelbin<sup>67,68</sup>
  - Cetuksimab<sup>69</sup>

- slabša splošna kondicija (PS po WHO  $\geq 2$ )
  - paliativna podporna terapija

### Karcinom nazofarinksa

- Nemetastatska bolezen (MO)
  - stadij T1N0M0
    - radioterapija
  - stadiji T1N1-3 in stadiji T2-4N0-3:
    - Sočasna kemoradioterapija s cisplatinom 100 mg/m<sup>2</sup> (1., 22. in 43 dan):
      - brez adjuvantne kemoradioterapije<sup>74</sup> ali
      - z adjuvantno kemoterapijo 5-fluorouracil + cisplatin/karboplatin (3 cikli)<sup>75</sup>
    - Adjuvantno kemoterapijo prejmejo bolniki, ki imajo po kemoradioterapiji zadovoljivo ledvično funkcijo, sluh in stanje zmogljivosti.
  - Indukcijska/sekvenčna terapija → sočasna kemoradioterapija:
    - indukcijska kemoterapija (3 cikli)
      - gemcitabin + cisplatin<sup>76</sup> ali
      - 5-fluorouracil + cisplatin + docetaksel (TCF)
    - kemoradioterapija s tedenskim cisplatinom 40 mg/m<sup>2</sup>/teden ali karboplatinom AUC 1,5/teden
    - Neoadjuvantno kemoterapijo prejmejo bolniki z velikimi primarnimi tumorji (T4), pri katerih je obsevanje do polne doze tvegano (možnost okvare vida) in bolniki z obsežno (N3) boleznijo na vratu.

- Metastatska bolezen ali ponovljena bolezen (brez možnosti operativnega ali radioterapevtskega zdravljenja):
  - prva linija zdravljenja
    - gemcitabin + cisplatin<sup>77</sup>
  - naslednje linije zdravljenja
    - polikemoterapija: 5-fluorouracil + cisplatin ali karboplatin, gemcitabin + karboplatin, paklitaksel + karboplatin<sup>78</sup>
    - monokemoterapija: cisplatin, karboplatin, paklitaksel, docetaksel, metotreksat, gemcitabin, 5-fluorouracil, kapecitabin
  - imunoterapija (v Sloveniji še ni odobrena)
    - nivolumab: pri predhodno že zdravljenem, neporože nevajočem raku<sup>79</sup>
    - pembrolizumab: pri predhodno že zdravljenem, PD-L1 pozitivnem ponovljenem ali metastatskem raku<sup>80</sup>

### Maligni tumorji žlez slinavk

- Ni priporočenega standardnega učinkovitega sistemskega zdravljenja.
- Druge možnosti:
  - kemoterapija
    - cisplatin + doxorubicin + ciklofosfamid
    - cisplatin + vinorelbin
  - redki primeri:
    - pozitivni androgenski receptorji na tumorskih celicah: bikalutamid<sup>81</sup> ali leuprolid<sup>81</sup>
    - HER2 pozitiven rak: kemoterapija v kombinaciji s trastuzumabom<sup>82</sup>
    - NTRK fuzijski protein: larotrektinib<sup>83</sup>, entrektinib<sup>84</sup>
    - adenoidnocistični karcinom: lenvatinib<sup>85</sup> (v Sloveniji še ni registriran)

### Nevroendokrini karcinom

- Primeri: drobnocelični/velikocelični NEC, sinonazalni nevroendokrini (SNEC), sinonazalni nediferencirani karcinom z nevroendokrinimi karakteristikami (SNUC), olfaktorni neuroblastomi visokega gradusa.
- kemoterapija
    - cisplatin + etopozid ali karboplatin + etopozid<sup>86</sup>
    - ciklofosfamid + doksorubicin + vinkristin

### LITERATURA

1. Strojman P., urednik. Priporočila za obravnavo rakov glave in vratu v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2020: str. 17-21  
Dostopno tudi na  
<http://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?id=13745>

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

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

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



Emmanuel, 54  
Nigerija  
policist  
Crohnova bolezen

Peter, 42  
Slovenija  
električar  
rak

Bolniki morajo imeti  
dostop do zdravil,  
ki jih potrebujejo.

# podobna biološka zdravila brez meja

## SKRBIMO ZA VAS

Družba Viatris po celem svetu zdravnikom in bolnikom zagotavlja dostop do visokokakovostnih bioloških zdravil.

Slednjega zagotavljajo zavezanost h kontinuiranemu razvoju, kakovostnim raziskavam, nadzoru kakovosti in logistični odličnosti. To je naš svet. Naš svet je svet, ki mu je mar za vas.

# Slovenska priporočila za obravnavo odraslih bolnikov s kronično odpovedjo prebavil

Slovenian recommendations for the treatment of adult patients with chronic gastrointestinal failure

Rotovnik Kozjek Nada<sup>1</sup>, Košir Božič Tajda<sup>2</sup>, Kogovšek Katja<sup>1</sup>, Štabuc Borut<sup>2</sup>, Petrica Laura<sup>1</sup>, Berlec Karla<sup>1</sup>, Ravnjak Puzič Nataša<sup>1</sup>, Breclj Erik<sup>3</sup>, Tomažič Aleš<sup>4</sup>, Banovic Sanela<sup>2</sup>, Franko Rada<sup>5</sup>, Blaž Kovač Milena<sup>6</sup>, Breznik Janez<sup>7</sup>, Čeranič Davorin<sup>8</sup>, Drobne David<sup>2</sup>, Gašperin Mojca<sup>9</sup>, Jurca Tomaž<sup>9</sup>, Ebert Moltara Maja<sup>10</sup>, Janša Rado<sup>2</sup>, Turk Jerovšek Marjana<sup>2</sup>, Jordan Taja<sup>11</sup>, Kamhi Trop Tina<sup>2</sup>, Karner Primož<sup>9</sup>, Kerin Milena<sup>9</sup>, Majdič Neža<sup>12</sup>, Mlakar Mastnak Denis<sup>1</sup>, Ocepek Andreja<sup>8</sup>, Pintar Tadeja<sup>4</sup>, Potrč Stojan<sup>13</sup>, Smrekar Nataša<sup>2</sup>, Sonc Monika<sup>14</sup>, Šeruga Maja<sup>15</sup>, Tavčar Petra<sup>14</sup>, Virant Igor<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup>Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup>Lekarna, UKC Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>6</sup>Zdravstveni dom Ljubljana, Enota Šiška, Derčeva 5, 1000 Ljubljana

<sup>7</sup>Internistična služba, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

<sup>8</sup>Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>9</sup>Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>10</sup>Paliativna oskrba, Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>11</sup>Klinični inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>12</sup>Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije, Linhartova 15, 1000 Ljubljana

<sup>13</sup>Klinični oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>14</sup>Lekarna, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>15</sup>Interni oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9001 Murska Sobota

Korespondenca: izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med.

E-mail: nkozjek@onko-i.si

Poslano / Received: 1.3.2021

Sprejeto / Accepted: 9.3.2021

doi:10.25670/oi2021-009on

Slovenska priporočila za obravnavo bolnikov z kronično odpovedjo prebavil so povzeta so po smernicah Evropskega združenja za klinično prehrano in metabolizem (*angl. ESPEN; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) in prilagojena slovenskim izkušnjah zdravljenja odpovedi prebavil. Pretežni del bolnikov z odpovedjo prebavil predstavljajo bolniki s sindromom kratkega črevesa (SKČ), zato je poudarek priporočil na diagnostiki, obravnavi in zdravljenju bolnikov s SKČ.

Namen priporočil je vzpostavitev bolj učinkovite prepoznavne in obravnave bolnikov z odpovedjo ter vzpostavitvi temeljnih strokovnih izhodišč za zdravljenje teh bolnikov v Sloveniji. Dejavnost zdravljenja kronične odpovedi prebavil z parenteralno prehrano na domu pri odrasli pacientih je bila v Sloveniji formalno vzpostavljena leta 2008, v 13 letih smo zdravili več kot 230 pacientov, v začetku leta 2021 je v 2 centrih (OI Ljubljana, UKC Ljubljana) v zdravljenje vključeno 95 odraslih bolnikov. Pred 6 leti smo paciente v programu zdravljenja odpovedi prebavil v okviru OI Ljubljana vključili v evropski register premijanja bolnikov na Parenteralni prehrani na domu (PPD), v okviru ESPEN.

Priporočila so bila predstavljena na spletnem seminarju 14.10.2020 in pripravljena v sodelovanju s Slovenskim združenjem za klinično prehrano in Slovenskim združenjem za gastroenterologijo in hepatologijo ter različnimi strokovnjaki, ki so vključeni v zdravljenje bolnikov z kronično odpovedjo prebavil v Sloveniji

## OPREDELITEV IN RAZDELITEV ODPOVEDI PREBAVIL

### 1. Opredelitev odpovedi prebavil

*Odpoved prebavil je posledica zmanjšanje črevesne funkcije pod najmanjšo stopnjo, potrebno za absorpcijo hranil in/ali vode in elektrolitov, tako da je za ohranjanje zdravja in/ali rasti potrebno intravensko nadomeščanje (1, Tabela 1).*

*Kadar je funkcija prebavil zmanjšana, vendar še ni potrebno intravensko nadomeščanje vnosa hranil in/ali vode in elektrolitov, bolezensko stanje opredelimo kot prizadetost prebavil.*

Odpoved prebavil je lahko pridobljena ali prirojena in se pojavi se v kateremkoli obdobju življenja. Njen nastanek je posledica akutne prizadetosti prebavil ali hude sistemske bolezni, bodisi benigne ali maligne.

Najpogosteje je odpoved prebavil posledica progresivnega propadanja prebavil ob različnih kroničnih obolenjih. Pri številnih bolezenskih stanjih prepoznamo različne oblike prizadetosti prebavil, ki so odvisne od lokacije bolezenskih sprememb v prebavnem traktu. Kadar pa stanje prizadetosti prebavil napreduje in/ali se akutna odpoved črevesja ne popravi, se razvije stanje dolgotrajne ali celo končne odpovedi prebavil. Terapija odpovedi prebavil temelji na programih za »rehabilitacijo« prebavil z individualno usmerjeno prehransko intervencijo, farmakološko in tudi kirurško terapijo (2). Kadar so prebavila preveč okvarjena ali pa je terapija neuspešna, potrebujejo bolniki z ireverzibilno okvaro prebavil trajno parenteralno prehrano na domu, zelo redko se kot terapijska možnost uporablja transplantacija črevesja oziroma dela prebavil.

Tabela 1: Pregled opredelitev in razdelitve odpovedi prebavil.

Priporočila ESPEN: opredelitev in razdelitve odpovedi prebavil (povzeto po 1,3).

#### Definicija

Odpoved prebavil je opredeljena kot zmanjšanje črevesne funkcije pod najmanjšo stopnjo, potrebno za absorpcijo makrohranil in/ali vode in elektrolitov, tako da je za ohranjanje zdravja in/ali rasti potrebno intravensko nadomeščanje.

Zmanjšanje absorpcijske funkcije črevesa, pri katerem za ohranjanje zdravja in/ali rasti ni potrebno intravensko nadomeščanje, opredelimo kot prizadetost prebavil.

#### Funkcionalna opredelitev

- tip I – akutno, kratkoročno stanje, ki običajno samo izzveni;
- tip II – daljše akutno stanje, pogosto pri presnovno nestabilnih bolnikih; potrebna sta kompleksna večdisciplinarna oskrba in intravensko dodajanje v obdobju več tednov ali mesecev;
- tip III – kronično stanje pri presnovno stabilnih bolnikih; potrebno je intravensko dodajanje v obdobju več mesecev ali let. Lahko je reverzibilno ali ireverzibilno.

#### Patofiziološka klasifikacija odpovedi prebavil

Odpoved prebavil je posledica petih patofizioloških stanj, ki se razvijejo v sklopu različnih bolezni prebavil ali sistemskih bolezni:

- sindrom kratkega črevesja;
- črevesna fistula;
- intestinalna dismotiliteta;
- mehanska obstrukcija;
- obsežno obolenje sluznice tankega črevesa.

Klinična opredelitev kronične odpovedi prebavil

Glede na potrebe po energiji in volumnu intravenskega nadomeščanja (IV) kronično odpoved prebavil razvrščamo v 8 podtipov.

Tip IV	Volumen IV nadomeščanja ml/da			
	≤ 1000	1001–2000	2001–3000	> 3000
	[1]	[2]	[3]	[4]
<b>Tekočine in elektroliti (FE)</b>	FE 1	FE 2	FE 3	FE 4
<b>Parenteralna prehrana (PP)</b>	PP 1	PP 2	PP 3	PP4

<sup>a</sup> Izračunano kot dnevno povprečje celotnega infundiranega volumna na teden = (infundiran volumen na dan x število infuzij na teden) / 7.

Tabela 2: Tipi odpovedi prebavil.

	Opis	Trajanje	Primeri	Cilj terapevtske obravnave
<b>Tip I akutna</b>	Akutno stanje.  Pogosto prisotna disfunkcija drugih organov.  Praviloma prehodna, dokler se ne popravi delovanje prizadetih organov.	Dnevi.	Pooperativni paralitični ileus  Del sindroma MOD (multiorganska disfunkcija).	Preživetje akutne faze.  Stabilizacija homeostaze.  Delovanje prebavil se ponovno vzpostavi.
<b>Tip II akutna</b>	Podaljšano akutno stanje.  Pogosto presnovno nestabilni bolniki.	Tedni do meseci	Ponavljajoče abdominalne sepse z/ali brez fistul.  Akutna faza sindroma kratkega črevesja.	Terapevtski ukrepi so usmerjeni v zdravljenje sepse in odprave disfunkcije organov. V tej fazi se odpoved prebavil pozdravi ali pa postane tip III.
<b>Tip III kronična</b>	Kronična odpoved organa, brez hkratne disfunkcije drugih organov.  Stabilno presnovno stanje.	Meseci do leta	Sindrom kratkega črevesja.  Intestinalna dismotiliteta.	Vzdrževanje homeostaze.  Optimizacija prehranskega stanja. Podpora celjenja ran. Vzpostavitev integritete črevesja, vedno ko je možno.

## 2. Funkcionalna klasifikacija

Na podlagi presnovnih sprememb in pričakovanega izida se odpoved prebavil razvršča na tipE I, II in III (Tabela 2):

**Odpoved prebavil tipa I** je pogosto, kratkotrajno stanje, ki ve-likokrat samo izzveni. Ocenjuje se, da se pojavi pri približno 15 % bolnikov v perioperativnem okolju po abdominalni operaciji ali v povezavi s kritičnimi boleznimi, kot so poškodbe glave, pljučnica in akutni pankreatitis. V času, ko se črevesna funkcija obnavlja, je morda potrebna kratkotrajna parenteralna teko-činska in prehranska podpora. Pooperativni ileus se običajno spontano odpravi v nekaj dneh. To obdobje se lahko skrajša z več različnimi tehnikami okrevanja, ki so usmerjene v spodbujanje zgodnje mobilizacije in zgodnje uvedbe peroralne prehrane. Take bolnike običajno obravnavamo na kirurških oddelkih, čeprav se v to kategorijo uvrščajo tudi nekateri bolniki v okoljih intenzivne nege.

**Odpoved prebavil tipa II** je redko stanje, ki ga največkrat srečamo v primeru intraabdominalne katastrofe (kot je peritonitis zaradi visceralne poškodbe) in je skoraj vedno povezano s septičnimi, presnovnimi in kompleksnimi prehranskimi zapleti. Prisotna je lahko okvara ledvic. Predvsem gre za akutni dogodek, ki se pogosto pojavi pri prej zdravih ljudeh (mezenterična ishemija, volvulus ali abdominalna travma) ali zapleteni operaciji črevesa (dehiscenca anastomoze, nenamerna in neprepoznana črevesna poškodba) ter zahteva obsežno resekcijo tankega črevesja in/ali povzroči eno ali več enterokutanih fistul, s proksimalno stomo ali brez nje. Pri odpovedi prebavil tipa II je potrebna dolgotrajna parenteralna prehrana v obdobju več tednov ali mesecev.

**Odpoved prebavil tipa III** je kronično stanje (kronična odpoved prebavil) pri presnovno stabilnem bolniku, pri katerem je potrebna parenteralna prehrana na domu. Kronična odpoved prebavil se lahko razvije iz akutne odpovedi prebavil tipa II, lahko pa je posledica progresivnih in zelo hudih boleznih prebavil ali sistemskih benignih boleznih, pri katerih je pogosto potrebnih več resekcij črevesa (kot so Crohnova bolezen, radiacijski enteritis, družinska polipoza, kronična intestinalna psevdoobstrukcija, intestinalna limfangiektazija ali sistemska sklerozna), glavna klinična značilnost prirojjenih boleznih prebavil

(kot so gastroshiza, intestinalna atrezija, inkluzijska bolezen mikrovilusov in displazija črevesnega epitelija) ali končni stadij intraabdominalnega ali pelvičnega raka.

Kronična odpoved prebavil zaradi benigne bolezni je lahko reverzibilno stanje. Do ukinitve PPD po 1–2 letih od začetka lahko pride pri 20–50 % bolnikov, odvisno od značilnosti kronične odpovedi prebavil.[5] Bolniki s kronično odpovedjo prebavil zaradi benigne bolezni imajo veliko verjetnost dolgoročnega preživetja na PPD (pri 5 letih približno 80 % pri odraslih in 90 % pri otrocih).[5] Izid pri bolnikih z benigno kronično odpovedjo prebavil v smislu reverzibilnosti, z zdravljenjem povezane obolevnosti in umrljivosti ter verjetnosti preživetja je močno odvisen od oskrbe in strokovne podpore specialistične ekipe.

Mnenja o zdravljenju s PPD za kronično odpoved prebavil zaradi maligne bolezni v končnem stadiju so različna.[45,46] Strokovne smernice PPD priporočajo le v primeru, da je pričakovana življenska doba za daljša od 2–3 mesecev.[47] Pri vsakem paliativnem, ne samo pri bolnikih z rakom, je potrebno odločitev o PPD sprejeti v skladu s strokovnimi priporočili paliativne medicine.

## 3. Patofiziološka opredelitev odpovedi prebavil

V Tabeli 3 so prikazani ključni patofiziološki mehanizmi, ki so lahko vzrok za odpoved prebavil.

## 4. Patofiziološka klasifikacija

V Tabeli 4 so prikazana glavna bolezenska stanja s katerimo opredelimo, ki predstavljajo osnovo za patofiziološko opredelitev odpovedi prebavil.



Tabela 3: Patofiziološka klasifikacija odpovedi prebavil.

Stanje	Primarni mehanizem odpovedi prebavil	Sočasni mehanizmi
Sindrom kratkega črevesja	Zmanjšana absorpcijska površina sluznice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Povečana črevesna izguba tekočin in elektrolitov (dodatni mehanizem v primeru končne jejunostomije)</li> <li>• Omejena peroralna/enteralna prehrana (za zmanjšanje črevesnih izgub)</li> <li>• Hipofagija, povezana z boleznijo</li> <li>• Pomanjkljiva adaptivne hiperfagije</li> <li>• Pospešen prehod črevesne vsebine</li> <li>• Razrast bakterij v tankem črevesu</li> </ul>
Črevesna fistula	Zaobidenje velikih predelov absorpcijske površine sluznice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Povečana črevesna izguba tekočin in elektrolitov</li> <li>• Motnje enterohepatičnega obtoka</li> <li>• Omejena peroralna/enteralna prehrana ali popolni post (počivanje črevesa) za zmanjšanje izločanja iz fistule</li> <li>• Motena črevesna peristaltika in povečane presnovne zahteve, povezane s sočasno sepsa in vnetjem</li> </ul>
Intestinalna dismotiliteta	Omejena peroralna/enteralna prehrana ali popolni post iz razloga intolerance zaradi poslabšanja prebavnih simptomov, povezanega s hranjenjem, ali zaradi epizod nemehanske obstrukcije črevesa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malabsorpcija zaradi razrasta bakterij v tankem črevesu</li> <li>• Povečano črevesno izločanje tekočin in elektrolitov v obstruiranih segmentih</li> </ul>
Mehanska obstrukcija	Nepopolno ali popolno stradanje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Povečana črevesna izguba tekočin in elektrolitov zaradi bruhanja, želodčne drenaže in/ali driske</li> <li>• Povečano črevesno izločanje tekočin in elektrolitov v obstruiranih segmentih</li> <li>• Povečana črevesna izguba tekočin in elektrolitov zaradi bruhanja ali želodčne drenaže</li> </ul>
Obsežno obolenje sluznice tankega črevesa	Neučinkovita absorpcijska površina sluznice in/ali površina sluznice, ki izgublja hranila	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Povečana črevesna izguba tekočin in elektrolitov</li> <li>• Omejena peroralna/enteralna prehrana</li> <li>• Hipofagija, povezana z boleznijo</li> </ul>

Tabela 4: Bolezni prebavil ali sistemske bolezni, ki lahko opredelijo patofiziološka stanja odpovedi prebavil. (Seznam morda ne vključuje vseh možnih vzrokov).

Stanje	Najpogostejše osnovne bolezni
Kratko črevo	<p>Obsežna kirurška resekcija iz naslednjih razlogov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mezenterični infarkt (arterijska ali venska tromboza)</li> <li>• Crohnova bolezen</li> <li>• Radiacijski enteritis</li> <li>• Zapleti zaradi operacije</li> <li>• Intestinalni volvulus</li> <li>• Družinska polipoza</li> <li>• Abdominalna travma</li> <li>• Intestinalna angiomatoza</li> <li>• Nekrotizirajoči enterokolitis</li> <li>• Zapletena intususcepcija</li> </ul> <p>Prirojene:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroshiza</li> <li>• Intestinalna atrezija</li> <li>• Deformacija črevesa</li> <li>• Omfalokela</li> </ul>
Intestinalna fistula	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vnetne (Crohnova bolezen, divertikularna bolezen, bolezen pankreasa, radiacijski enteritis)</li> <li>• Neoplastične (rak kolona, rak jajčnikov, maligna obolenja tankega črevesa)</li> <li>• Iatrogene (operacija, perkutana drenaža)</li> <li>• Infekcijske (tuberkuloza, aktinomikoza)</li> <li>• Travma</li> <li>• Tujek</li> </ul>
Intestinalna dismotiliteta	<p>Akutne: pooperativna, sistemska vnetna ali nevrološka reakcija, povezana s kritičnimi boleznimi; Ogilviejev sindrom (akutna nemehanska obstrukcija kolona)</p> <p>Kronična intestinalna psevdoobstrukcija (simptomi obstrukcije vsaj 6 mesecev):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarne/idiopatične (brez osnovne bolezni): <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nevropatske: vnetna ali degenerativna poškodba enteričnega živčnega sistema</li> <li>– Miopatske: poškodba gladke mišice (prirojena, družinska ali sporadična); družinska visceralna miopatija je lahko tipa 1 (avtosomno dominantna), tipa 2 (avtosomno recesivna s pridruženim ptozo in oftalmoplegijo) ali tipa 3 (avtosomno recesivna s prisotnostjo dilatacije prebavnega trakta)</li> <li>– Mezenhimopatija: poškodba Cajalovih intersticijskih celic</li> </ul> </li> <li>• Sekundarne (zaradi osnovne bolezni); lahko jih razvrstimo tudi kot nevropatijo, miopatijo ali mezenhimopatijo <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kolagenske žilne bolezni: primarna sistemska skleroza, sistemski eritematozni lupus, dermatomiozitis/polimiozitis, periarteritis nodoza, revmatoidni artritis, mešane bolezni vezivnega tkiva, Ehlers-Danlosov sindrom</li> <li>– Endokrine bolezni: diabetes, hipotiroidizem, hipoparatiroidizem, hiperparatiroidizem</li> <li>– Nevrološke bolezni: Parkinsonova bolezen, Alzheimerjeva bolezen, Shy-Dragerjev sindrom, Chagasova bolezen, Hirschsprungova bolezen (intestinalna hipoganglionozna), disavtonomija (družinska ali sporadična), Von Recklinghausenova bolezen</li> <li>– V povezavi z zdravili: triciklični antidepresivi, antiholinergiki, ganglijski zaviralci, antiparkinsonska zdravila, klonidin, fenotiazini</li> <li>– Paraneoplastične: neoplazme centralnega živčnega sistema, pljučna mikrocitoza, bronhialni karcinoid, leiomyosarkomi, karcinoid, timom</li> <li>– Drugo: celiakija, infiltrativne bolezni (amiloidoza, limfom), zloraba alkohola, postinfekcijski procesi (virusni, bakterijski, parazitski), sevanje, vaskularna insuficienca, presnovne motnje (hipokaliemija, hipomagneziemija), pooperacijski, potransplantacijski zapleti, mitohondrijske bolezni</li> </ul> </li> </ul>
Mehanska obstrukcija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obturacija (polipoidni tumorji, intususcepcija, žolčni kamni, tujki, bezoarji, feces)</li> <li>• Intrinzične črevesne lezije (stenoza ali strikture: neoplastične, kronična vnetna črevesna bolezen, kemične, anastomozne)</li> <li>• Ekstrinzične lezije (abdominalne adhezije: predhodna operacija, predhodni peritonitis, „zamrznjen abdomen“ (frozen abdomen); hernije; neoplazija: dezmoidni tumorji, peritonealna karcinomatoza; volvulus; prirojeni pasovi (bands))</li> </ul>
Obsežno obolenje sluznice tankega črevesa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inkluzijska bolezen mikrovilusov (ali atrofija mikrovilusov)</li> <li>• Displazija črevesnega epitelija (tufting enteropathy)</li> <li>• Trihohepatoenterični sindrom (ali sindromna driska ali fenotipska driska)</li> <li>• Vztrajna driska pri dojenčkih</li> <li>• Huda alergija na hrano pri otrocih</li> <li>• Avtoimunska enteropatija</li> <li>• Intestinalna limfangiektazija</li> <li>• Waldmannova bolezen in druge enteropatije z izgubljanjem beljakovin</li> <li>• Spremenljiva imunska pomanjkljivost</li> <li>• Crohnova bolezen</li> <li>• Celiakija</li> <li>• Radiacijski enteritis</li> <li>• Enteritis, povezan s kemoterapijo</li> <li>• Prirojene bolezni (kot so malabsorpcija glukoze/galaktoze, prirojene motnje glikozilacije, malabsorpcija primarnih žolčnih kislin, kloridna driska, natrijeva driska)</li> </ul>

## 5. Klinična klasifikacija kronične odpovedi prebavil

Glede na potrebe po energiji in volumnu intravenskega dodajanja lahko odpoved prebavil razvrstimo v 8 podtipov.

Tabela 5: Klinični podtipi odpovedi prebavil glede na potrebe po IV vnosu energije in volumnu parenteralne prehrane.

Tip IV	Volumen IV nadomeščanja ml/d <sup>a</sup>			
	≤ 1000 [1]	1001–2000 [2]	2001–3000 [3]	> 3000 [4]
Tekočine in elektroliti (FE)	FE1	FE2	FE3	FE4
Parenteralna prehrana (PP)	PP1	PP2	PP3	PP4

<sup>a</sup> Izračunano kot dnevno povprečje celotnega infundiranega volumna na teden = (infundiran volumen na dan x število infuzij na teden) / 7.

### PRIPOROČILA

1. Priporočamo, da za bolnike s kronično odpovedjo prebavil skrbi večdisciplinarna ekipa z znanjem in izkušnjami na področju odpovedi prebavil in aplikacije parenteralne prehrane na domu (PPD).

Vse sodobne smernice za parenteralno prehrano na domu (PPD) priporočajo strokovno znanje večdisciplinarne ekipe za prehransko podporo bolnikom s PPD. Glavni člani večdisciplinarne ekipe so specialisti kirurgi, gastroenterologi in/ali drugi specialisti s subspecialističnimi znanji klinične prehrane, specializirane medicinske sestre, klinični dietetiki in farmacevti. Potrebni so lahko tudi drugi strokovnjaki, na primer psihologi in socialni delavci.

2. Priporočamo, da količine beljakovin in energije v PP za bolnike s kronično odpovedjo prebavil določimo glede na bolezensko prizadetost prebavil in presnovno stanje posameznega bolnika (npr. absorpcijska zmožnost črevesa, ocenjena glede na anatomijo prebavil in/ali osnovno bolezen) ter na njegove posebne potrebe (npr. akutna bolezen, beljakovinska podhranjenost).
3. Večina bolnikov, ki prejema dolgotrajno PPD in je brez presnovnih zapletov, lahko dnevno prejema največ 1 g/kg/dan intravenske lipidne emulzije na osnovi soje.
4. Priporočamo, da se pri bolnikih na PPD redno meri krvni sladkor. Primerne koncentracije krvnega sladkorja med infuzijo PP so pod 180 mg/dl (10,0 mmol/l).
5. Trenutno ne moremo podati priporočil o dodajanju insulina mešanici za PP.
6. Ne priporočamo rutinskega dodajanja posameznih aminokisljin (glutamina, cisteina, tavrina) v PP.
7. Predlagamo, da se klinični znaki in simptomi ter biokemični znaki pomanjkanja ali toksičnosti vitaminov redno ocenjujejo v okviru kliničnega pregleda.

8. Predlagamo, da se izhodiščne koncentracije vitaminov v serumu izmerijo ob pričetku parenteralne prehrane na domu (PPD) in nato vsaj enkrat na leto.
9. Predlagamo, da se odmerki vitaminov v PPD prilagodijo po potrebi.
10. Predlagamo, da se način dodajanja vitaminov izbere glede na značilnosti posameznega bolnika.
11. Priporočamo da se bolnike spremlja po odpustu iz bolnišnice prvi mesec na 1 teden, da se ustrezno prilagajajo potrebe po parenteralni prehrani na domu v domačem okolju. Nato se pogostost spremljanja prilagodi zahtevam bolnikovega presnovnega stanja in osnovne bolezni.
12. Ustreznost režima PPD se redno ocenjuje s kliničnimi, antropometričnimi in laboratorijskimi parametri.

Pri vsakem pregledu je potrebna natančna anamneza, s katero ocenjujemo splošno stanje bolnika in njegovo počutje, njegove prehranske navade, odvajanje in količine blata in urina ter morebitne izmete po stomi. Vedno je potrebno preveriti znake in simptome, na podlagi katerih ocenjujemo zaplete s katetri (vobodno mesto, refluks, povišana temperatura, mrzlica).

Pri bolnikih vedno ocenimo sestavo telesa z bioimpedančno metodo in 1-krat na leto z densitometrijo.

Ob vsakem rednem pregledu določimo hemogram, DKS, elektrolite, magnezij, kalcij, fosfat, sečnino, krvni sladkor, kreatinin, teste jetrne funkcije in CRP. Lipidogram, zaloge železa in vrednost vitamina D določamo na 6 mesecev. Vrednosti hormonov (testosteron, ščitnični hormoni), vitaminov in elementov v sledovih določamo 1-krat na leto.

Redne laboratorijske preiskave prilagajamo kliničnemu, presnovnemu in bolezenskemu stanju bolnika.

Tabela 6: Priporočeni dnevni odmerki elementov v sledih za parenteralno prehrano.

Elementi v sledih	Odmerek (g)	Odmerek (mol)
Cink	2,5–4 mg	38–61 mcmmol
Baker	0,3–0,5 mg	4,7–9,6 mcmmol
Mangan	60–100 mcg	1,1–1,8 mcmmol <sup>a</sup>
Krom	10–15 mcg <sup>b</sup>	0,2–0,3 mcmmol
Selen	60–100 mcg	0,2–0,8 mcmmol
Jod	70–150 mcg	0,5–1,2 mcmmol
Železo	1 mg	17,9 mcmmol

<sup>a</sup> Manj kot 1 mcmmol/dan, <sup>b</sup> 0,14–0,87 mcg/dan

## 13. Sindrom kratkega črevesa (SKČ)

- Predlagamo, da se bolnike na PPD suplementarno hrani peroralno in enteralno v kolikor je to mogoče
- Pri bolnikih s kronično odpovedjo prebavil, ki se hranijo tudi enteralno, predlagamo uporabo polimernih formul.
- Pri bolnikih s SKČ, ki tolerirajo peroralno hranjenje, svetujemo, da se redno prehranjujejo z raznovrstno hrano in vnos hranil zaradi malabsorpcije povečajo z hiperfagijo.
- Bolnik s SKČ potrebuje redno spremljanje prehranskega vnosa pri kliničnem dietetiku.
- Priporočamo, da bolniki s SKČ in ohranjenim kolonom uživajo prehrano, ki vsebuje veliko kompleksnih ogljikovih hidratov in malo maščob, medtem ko je razmerje med vnešenimi maščobami in ogljikovimi hidrati manj pomembno pri bolnikih brez kolona.
- Pri bolnikih s SKČ in ohranjenim kolonom predlagamo prehrano z veliko vsebnostjo srednjeveržnih maščobnih kislin, ki pri tej populaciji zagotavljajo boljšo absorpcijo in večji kalorijski vnos v primerjavi z dolgoveržnimi maščobnimi kislinami.
- Priporočamo, da se pri bolnikih s SKČ, ki uživajo prehrano z nizko vsebnostjo maščob, pozornost nameni morebitnemu pomanjkanju esencialnih maščobnih kislin in vitaminov, topnih v maščobi.
- Ne priporočamo dodajanja topnih vlaknin (npr. pektina) v prehrano bolnikov s SKČ.
- Predlagamo, da se laktoza ne izključi iz prehrane bolnikov s SKČ, razen če intoleranca ni bila jasno klinično dokazana, na primer z jasno povezavo med zaužitjem laktoze in poslabšanjem driske ali izločanja skozi stomo.
- V prehrano bolnikov s SKČ ne priporočamo rutinskega dodajanja glutamina, probiotikov ali drugih dopolnilnih hranil.
- Predlagamo, da bolniki s SKČ hrano dodatno solijo in omejujejo uporabo peroralnih tekočin ob obrokih.
- Predlagamo, da bolniki z mejno dehidracijo ali hiponatriemijo uporabljajo izotonično peroralno rehidracijsko raztopino z visoko vsebnostjo natrija za nadomestitev izgube natrija skozi stomo.
- Predlagamo, da se pri bolnikih s stomo z visokim izmetom omeji uživanje hipotoničnih (npr. vode, čaja, kave ali alkohola) kot hipertoničnih (npr. sadnih sokov, kokakole) tekočin.
- Priporočamo uporabo antagonistov receptorjev H2 ali zaviralcev protonske črpalke za zmanjšanje izločanja blata, zlasti v prvih 6 mesecih po operaciji, predvsem pri tistih bolnikih s SKČ, ki imajo stomo z visokim izmetom.
- Zlasti v kratkem obdobju po resekciji črevesa predlagamo terapevtski poskus z uporabo oktreotida za bolnike s stomo z visokim izmetom, pri katerih je uravnavanje tekočine in elektrolitov kljub običajnemu zdravljenju težavno.
- Priporočamo skrbno spremljanje bolnikov, zdravljenih z oktreotidom, da bi preprečili zadrževanje tekočine ob uvedbi zdravljenja, pa tudi morebitne neželene učinke in morebitno oviranje procesa prilagajanja črevesa med dolgotrajno uporabo.
- Pri bolnikih s stomo z visokim izmetom priporočamo peroralni loperamid za zmanjšanje izločanja blata.
- Priporočamo, da se pri bolnikih s stomo z visokim izmetom loperamid uporablja na podlagi objektivnih meritev njegovega učinka.
- Bolnikom s SKČ, ki imajo motnje motilitete, vključno s tistimi, ki imajo razširjene segmente preostalega tankega črevesa, slepo zanko itd., in imajo simptome razrasta bakterij, občasno koristi zdravljenje z antibiotiki.
- Ne priporočamo rutinske uporabe antibiotikov pri bolnikih s SKČ.
- Priporočamo, da se bolnike s kronično odpovedjo prebavil zaradi SKČ podrobno seznanijo s potencialnimi koristmi in tveganji, povezanimi z zdravljenjem z rastnim faktorjem; informacije bi morale obravnavati verjetnost zmanjšanja potrebe po PPD ali ukinitve PPD, verjetnost izboljšanja kakovosti življenja, pričakovano trajanje zdravljenja, pričakovane učinke po prenehanju zdravljenja, možne neželene učinke in tveganja zaradi zdravljenja, stroškovno učinkovitost zdravljenja ter potrebo po natančnem in rednem spremljanju.
- Za zdravljenje skrbno izbranih bolnikov s SKČ, je prva izbira analog GLP-2 teduglutid.
- Priporočamo oceno učinkovitosti zdravljenja z rastnim faktorjem v skladu s standardiziranimi protokoli za spremljanje bolnikov z kronično odpovedjo prebavil (priporočilo 12) in protokolom za spremljanje terapije z rastnimi faktorji.
- Priporočamo, da črevesne rastne faktorje predpisujejo le strokovnjaki z izkušnjami v zdravljenju bolnikov s SKČ, ki lahko objektivno ocenijo koristi zdravljenja.
- Priporočamo, da se bolnikom s SKČ zdravlja v redni terapiji predpisujejo individualno po natančni oceni absorpcijske sposobnosti preostanka črevesa. Pri bolnikih s SKČ z omejeno črevesno absorpcijo je treba upoštevati tudi možnost uporabe parenteralnih in transdermalnih aplikacij zdravil.

## 14. Venski dostopi

- Priporočamo, da je prva izbira za vstavev centralnega venskega dostopa za aplikacijo parenteralne prehrane vena jugularis, subklavija ali brahialna vena. Pri vzpostavljanju venskega dostopa priporočamo sodelovanje s timom za venske dostope.
- Priporočamo, da se konica centralnega venskega katetra namesti na stičišče desnega atrija in zgornje vene kave.
- Priporočamo, da je izstopno mesto katetra enostavno opazno in dostopno za bolnike, ki sami izvajajo oskrbo.
- Priporočamo, da se okužbe, povezane s centralnim venskim katetrom, diagnosticirajo v skladu s trenutnimi smernicami za katetrške okužbe. Za diagnozo so potrebne pozitivne hemokulture odvzete preko katetra ter iz periferne vene.
- Priporočamo, da se okužbe, povezane s centralnim venskim katetrom, obravnavajo v skladu s trenutnimi smernicami za zdravljenje s katetri povezanih okužb. Za enostavne okužbe zadostuje konzervativni pristop s sistemsko in lokalno uporabo antibiotikov. Odstranitev katetra bi morala biti prva izbira zdravljenja v primeru pozitivnih hemokultur. Odstranitev katetra je obvezna pri abscesih okoli katetra, zapletenih okužbah, vztrajni hemodinamski nestabilnosti ali prisotnosti gliv v krvi.

- Priporočamo da, se bolnike z vensko trombozo, povezano s centralnim venskim katetrom, zdravi z antikoagulantno terapijo. Trajanje zdravljenja je individualno. Odločitev glede ohranitve katetra je odvisna od posameznih dejavnikov (npr. potrebe po centralnem žilnem katetru, odsotnosti okužb, kliničnega izida).
- Za primarno preprečevanje venske tromboze, povezane s centralnim venskim katetrom, priporočamo vstavljanje katetra z ultrazvočnim vodenjem in namestitve konice na mestu vstopa zgornje vene kave v desni atrij.
- Ne priporočamo rutinske trombopofilakse z zdravili (heparinom, varfarinom) kot primarnega preprečevanja venske tromboze, povezane s centralnim venskim katetrom.
- Predlagamo redno prebrizgavanje katetrov s fiziološko raztopino, da bi preprečili njihovo okluzijo.

#### 15. Zapleti PPD

- Za preprečevanje bolezni jeter, povezane z odpovedjo prebavil, priporočamo, da (stopnja dokazov: nizka):
  - se zdravijo pridružene okužbe;
  - se poskuša ohraniti dolžina tankega črevesa in ohraniti kolon v kontinuiteti s tankim črevesom;
  - se vzdržuje peroralni/enteralni vnos hranil;
  - se PP aplicira ciklično;
  - se izogibamo čezmernemu vnosu energije s PP (angl. overfeeding);
  - je odmerik lipidov iz sojinega olja omejen na manj kot 1 g/kg/dan.
- Za zdravljenje bolezni jeter, povezane z odpovedjo prebavil, predlagamo, da (stopnja dokazov: nizka):
  - se ponovno proučijo vsi ukrepi za preprečevanje bolezni jeter, povezane z odpovedjo prebavil;
  - se prilagodi lipidna komponenta mešanice za PP, da bi zmanjšali skupno količino in/ali zmanjšali razmerje PUFA  $\omega 6/\omega 3$ ;
  - se preverijo morebitna potencialna vnetna/infekcijska žarišča.
- Za preprečevanje nastanka žolčnih kamnov ob PP svetujemo vzdrževanje ali ponovni začetek peroralnega hranjenja, saj imajo bolniki na PP imajo povečano tveganje za nastanek žolčnih kamnov.
- Za zdravljenje napadov žolčnih kamnov, ki so posledica PP priporočamo holecistektomijo in/ali endoskopske posege, kot so indicirani pri splošni populaciji.
- Za preprečevanje ledvične odpovedi in ledvičnih kamnov priporočamo redno spremljanje ledvične funkcije in tekočinske bilance ter pravočasno prilagajanje mešanice PP.
- Za preprečevanje nastanka oksalatnih ledvičnih kamnov, ki se razvijejo pri bolnikih s SKČ in ohrajenim kolonom, priporočamo dieto z nizko vsebnostjo oksalatov in maščob ob povečanju peroralnega vnosa kalcija.
- Priporočamo, da se zaradi možnosti pojava presnovne bolezni kosti populacija na PPD rutinsko spremlja s kostno denzitometrijo in biokemičnimi preiskavami. Svetujemo spremljanje na 1 leto.
- Kot primarni korak pri zdravljenju presnovne bolezni kosti ob PPD priporočamo dodajanje vitamina D, kalcija in fosfatov. Koristna so tudi zdravila za povečanje mineralne gostote kosti in zmanjšanje tveganja za zlome.

#### LITERATURA

1. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Pelaez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015; 34: 171-180.
2. Pironi L, Konrad D, Brandt C, Joly F, Wanten G, Agostini F, et al. Clinical classification of adult patients with chronic intestinal failure due to benign disease: an international multicenter cross-sectional survey. *Clin Nutr.* 2018; 37: 728-738.
3. Rotovnik Kozjek N. Odpoved prebavil. *Gastroenterolog.* 2018; 22: 39-42.
4. Bozzetti F, Arends J, Lundholm, Micklewright A., Zurcher G., Muscaritoli M. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr.* 2009; 28: 445-454.

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

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

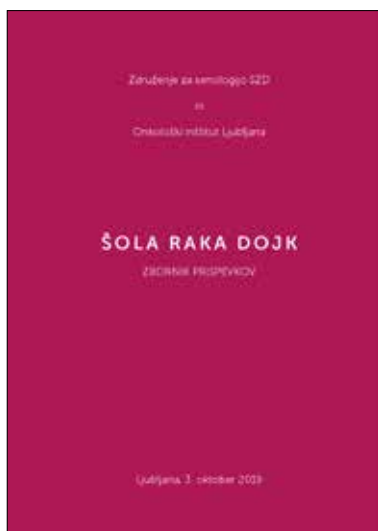
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

# PUBLIKACIJE ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA



## PUBLIKACIJE ZA JAVNOST IN BOLNIKE

[www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije](http://www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije)



## PUBLIKACIJE IN POSNETKI PREDAVANJ STROKOVNIH DOGODKOV ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA

[www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov](http://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov)



## PRIPOROČILA (SMERNICE) IN KLINIČNE POTI

[www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti](http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti)



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

# Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure  
[www.onko-i.si/strokovna\\_knjiznica](http://www.onko-i.si/strokovna_knjiznica)

# Znanje, kakovost, uporabnost:

## 70 LET REGISTRA RAKA REPUBLIKE SLOVENIJE

Register raka Republike Slovenije, ki že od svoje ustanovitve deluje na Onkološkem inštitutu, letos praznuje 70-letnico delovanja. Slovenski Register raka je eden najstarejših in najboljših populacijskih registrov raka v Evropi in svetu. S kakovostnimi podatki o bremenu raka v državi je ena najbolj popolnih zdravstvenih zbirk podatkov v Sloveniji in izhodiščna strokovna točka za pripravo nacionalnih programov obvladovanja raka, ki prispevajo k preprečevanju in zgodnjemu odkrivanju raka ter k izboljšanju zdravljenja, preživetja in kakovosti življenja za vse bolnike z rakom.

V zadnjih letih je poudarek strokovnega dela v večji meri posvečen spremljanju kakovosti obravnave in kakovosti preživetja bolnikov z rakom. V ta namen je Register raka pričel z vzpostavitvijo kliničnih registrov za 5 najpogostejših rakov, ki zbirajo natančnejše podatke o vrsti bolezni in načinu diagnostike ter o postopkih zdravljenja in odzivu na zdravljenje. Pri tem Register raka služi tudi kot vzor za vzpostavitev podobnih mehanizmov spremljanja kakovosti obravnave za druge bolezni v Sloveniji.

Visok jubilej je Register raka uradno obeležil 2. oktobra 2020 z organizacijo slavnostnega strokovnega simpozija s podelitvijo zahvalnih plaket zaslužnim sodelavcem. Dogodek z neposrednim video prenosom je potekal na Ljubljanskem Gradu, pod pokroviteljstvom predsednika Republike Slovenije g. Boruta Pahorja.

Ključne mejnike v 70-letnem delovanju je Register raka zbral v interaktivni časovnici, ki jo najdete na tej povezavi: [www.onko-i.si/70-let-registra-raka/casovnica/](http://www.onko-i.si/70-let-registra-raka/casovnica/).

Register raka je izdal tudi posebno publikacijo 70 let Registra raka: Znanje, kakovost, uporabnost, v kateri je zajet zgodovinski pregled razvoja in dela slovenskega registra raka, z opisi pomembnih dosežkov ter dosedanjih vodij.



**Ustanovitev Registra raka**

Na Onkološkem inštitutu ustanovljen Register raka Ljudske Republike Slovenije.

V Uradnem listu Ljudske Republike Slovenije 21. 3. 1950 izida prvi pravni akt - Odredba o obvezni prijavi in kontroli rakavih bolnikov (Sl. 10/50).

Ustanoviteljica in vodja je prof. dr. Božena Ravnhar.

**1950**

Prof. dr. Božena Ravnhar

### Slovenski register raka kot prvi izdal članek, ki je uspel pokazati vpliv covid-19 na raka s podatki registra raka

Na otvoritvenem predavanju letošnje osrednje konference Registrov raka (National Cancer Registrars Association 46th Annual Educational Conference 2020) je bil članek sodelavcev Registra raka RS **Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia – preliminary results** razpoznan kot prvi, s katerim so uspeli pokazati vpliv covid-19 na raka s podatki registra raka:

Zadnik, V., Mihor, A., Tomšič, S., Žagar, T., Bric, N., Lokar, K., & Oblak, I. (2020). *Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia – preliminary results*. *Radiology and Oncology*, 54(3), 329-334.

Dostopno na: <https://www.radioloncol.com/index.php/ro/article/view/3507>



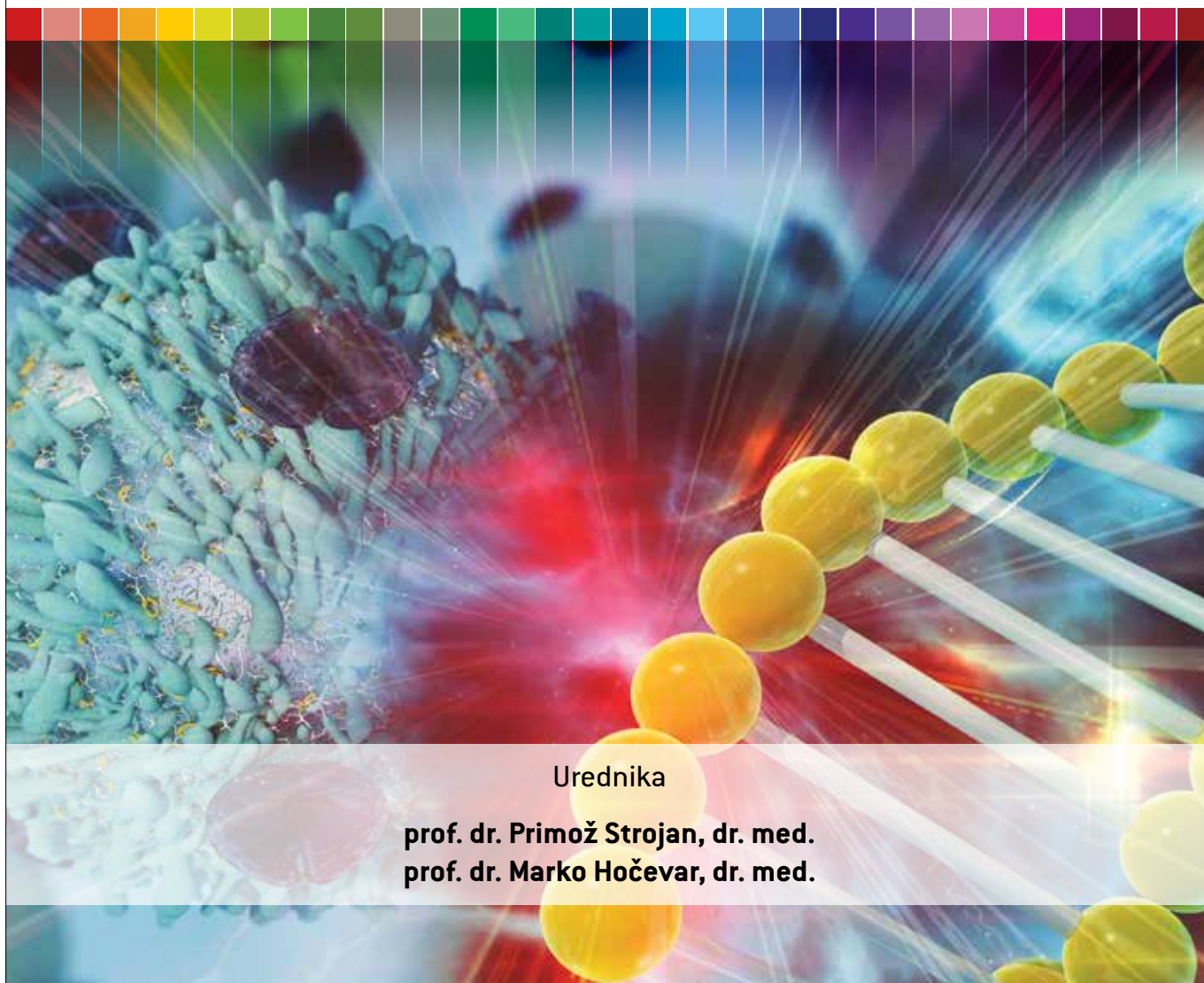


ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

INSTITUTE  
OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

# ONKOLOGIJA

## UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

**prof. dr. Primož Strojani, dr. med.**

**prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.**

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

*[https://www.onko-i.si/ucbenik\\_onkologija/](https://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija/)*



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

*80 let Onkološkega  
inštituta Ljubljana*

1938  
2018

Zdravilo KEYTRUDA®  
kot samostojno zdravljenje

## OMOGOČA VEČ ČASA

Q6W - samo 9 infuzij letno\*

### ODMERJANJE NA 6 TEDNOV: MANJ INFUZIJ ZA VAŠE BOLNIKE, VEČ ČASA ZA VAS!

\* Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah.

Q3W = vsake 3 tedne; Q6W = vsakih 6 tednov. Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

**SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA** • Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila! • Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab.

**Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 50\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 1\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (CHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urolojskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urolojskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1  $\geq 10$ , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 50\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino in za prvo linijo zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – microsatellite instability-high) ali s pomanjkljivim popravilnim neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR – mismatch repair deficient) pri odraslih. 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 akitinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC, urolojskim rakom ali HNSCC. Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje izraženosti PD-L1 tumorja za validirano preiskavo, da izberemo bolnike z NSCLC ali predhodno nezdruženim urolojskim rakom. Bolnike s HNSCC je treba za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) izbrati na podlagi izraženosti PD-L1, potrjene za validirano preiskavo. Testiranje MSI-H/dMMR pri bolnikih s CRC. Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje MSI-H/dMMR statusa tumorja za validirano preiskavo, da se izbere bolnike s CRC. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje 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, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek za kombinirano zdravljenje pri odraslih je 200 mg na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. Pri bolnikih starih  $\geq 65$  let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovine ali

katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvijo uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželene učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 6.185 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, CHL, urolojskim rakom, HNSCC ali CRC s štirimi odmerki (2 mg/kg na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 7,6 mesece (v razponu od 1 dneva do 47 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (32 %), navzea (21 %) in diareja (21 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 1.067 bolnikih NSCLC ali HNSCC, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg ali 10 mg/kg na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (50 %), navzea (50 %), utrujenost (37 %), zaprtost (35%), diareja (30 %), nevtropenija (30 %), zmanjšanje apetita (28 %) in bruhanje (25 %). Pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom je pri bolnikih z NSCLC pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje znašala 67 %, pri zdravljenju samo s kemoterapijo pa 66 %, pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom pri bolnikih s HNSCC 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom so ocenili v klinični študiji pri 429 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne in 5 mg akitiniba dvakrat na dan. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (54 %), hipertenzija (45 %), utrujenost (38 %), hipotiroidizem (35 %), zmanjšani apetit (30 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije (28 %), navzea (28 %), zvišanje vrednosti ALT (27 %), zvišanje vrednosti AST (26 %), disfonija (25 %), kašelj (21 %) in zaprtost (21 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je bila med kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom 76 % in pri zdravljenju s sunitinibom samim 71 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,  
Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana,  
tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50;  
Pripravljen v Sloveniji, april 2021; SI-KEY-00230 EXP: 04/2023  
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.

# Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

## 1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

Strokovno-znanstveni časopis Onkologija je dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno. Objavlja izvorne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitev kliničnih primerov, poročila in klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

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

### Etičnost objavljanja

Uredniška politika revije pri svojem delu sledi priporočilom in standardom, ki so jih izdali Mednarodna organizacija urednikov medicinskih časopisov (ICMJE), Odbor za etiko objavljanja (COPE), Odbor za etiko objavljanja Mednarodnega združenja urednikov medicinskih revij (WAME) in Zveza znanstvenih založnikov z odprtim dostopom v sodelovanju z DOAJ, COPE in WAME. Omenjena priporočila in standardi opredeljujejo medsebojne vloge vseh udeležencev v postopku objave, tj. avtorjev, urednikov, uredniškega odbora, recenzentov in založnika.

### Politika odprtega dostopa in avtorske pravice

Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS). Avtorji obdržijo materialne avtorske pravice do svojega dela. Založnik avtorjem dovoljuje, da končno objavljeno različico svojega članka uporabljajo za lastno arhiviranje na avtorjevi spletni strani in/ali arhiviranje v repozitoriju ustanove. V skladu z Budimpeško pobudo za omogočanje odprtega dostopa (BOAI) so članki z dnem objave v reviji Onkologija brezplačno dostopni tudi na njeni OJS-spletni strani (<https://revijaonkologija.si>) in spletni podstrani Onkološkega inštituta Ljubljana ([www.onko-i.si/onkologija](http://www.onko-i.si/onkologija)). Trajno so članki arhivirani tudi v Digitalnem repozitoriju raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS) in v repozitoriju Digitalne knjižnice Slovenije (dLib.si). Z omogočanjem brezplačnega odprtega dostopa do celotnih člankov revija spodbuja prosto dostopnost raziskav in pospešuje globalno izmenjavo znanja.

V skladu z Nacionalno strategijo odprtega dostopa do znanstvenih objav in raziskovalnih podatkov v Sloveniji revija Onkologija podpira tudi odprt dostop do raziskovalnih podatkov. Odprti podatki so dragocen potencial za nadaljnjo rabo in omogočajo preverjanje ter ponovljivost znanstvenih sklepov. Objava lastnih podatkov je priporočljiva, vendar se zanjo odloča vsak avtor sam. Uredništvo revije avtorjem omogoča tehnično podporo pri shranjevanju podatkov v repozitoriju DIRROS. V kolikor so podatki občutljive narave (varovanje intelektualne lastnine oz. ne razkrivanja ogroženih skupin ipd.), so mogoče tudi druge oblike dostopa/zaščite: anonimizacija, kontroliran in reguliran dostop. Zbirka podatkov dobi svoj kataložni zapis v COBISSu, svojo tipologijo (2.20 - zaključena znanstvena zbirka podatkov ali korpus)

ter stalni identifikator DOI. Avtorji raziskovalnih podatkov pri tem obdržijo materialne avtorske pravice.

Avtor za objavo raziskovalnih podatkov lahko po svoji presoji izbira tudi med vsemi drugimi primernimi repozitoriji. Obsežen seznam je dosegljiv na spletnih straneh Registra repozitorijev raziskovalnih podatkov ([www.re3data.org](http://www.re3data.org)). Če svojih podatkov avtor ne želi objaviti v podatkovnih repozitorijih, ti pa so potrebni pri preverjanju znanstvenih sklepov prispevka, mora te podatke pri predložitvi prispevka uredništvu oddati dodatno. Avtorji, ki v svoji raziskavi uporabljajo obstoječe podatkovne vire, so jih dolžni ustrezno citirati.

### Honorarji avtorjev in stroški objav

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

## 2 – NAVODILA ZA PRIPRAVO PRISPEVKA

Prispevki naj bodo pripravljene v slovenskem jeziku. Naslov, izvleček in ključne besede prispevkov morajo biti napisane tudi v angleškem jeziku. Besedila naj bodo shranjena v formatu .doc, .docx ali .odt.

### Opredelitev tipologije prispevka

V reviji Onkologija objavljamo izvorne znanstvene in pregledne članke, strokovne članke, smernice, prikaze primerov in poročila z dogodkov.

Uredništvo razvrsti posamezni prispevek po veljavni tipologiji za vodenje bibliografij v sistemu COBISS (dostopno na: [http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija\\_slv.pdf](http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija_slv.pdf)). Tipologijo lahko predlaga avtor, končno odločitev sprejme glavni urednik.

Tipologija dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS:

#### 1.01 Izvirni znanstveni članek

Izvirni znanstveni članek je prva objava originalnih raziskovalnih rezultatov v takšni obliki, da se raziskava lahko ponovi, ugotovitve pa preverijo. Praviloma je organiziran po shemi IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) za eksperimentalne raziskave ali na deskriptivni način za deskriptivna znanstvena področja.

#### 1.02 Pregledni znanstveni članek

Pregledni znanstveni članek je pregled najnovejših del o določenem predmetnem področju, del posameznega raziskovalca ali skupine raziskovalcev za povzemanje, analiziranje, evalviranje ali sintetiziranje informacij, ki so že bile publicirane. Prinaša nove sinteze, ki vključujejo tudi rezultate lastnega raziskovanja avtorja. Pri izdelavi si lahko pomagamo z mednarodnimi standardi za prikaz rezultatov pregleda literature (npr. PRISMA – Preferred reporting items for systematic review and metaanalysis).

#### 1.03 Kratki znanstveni prispevek

Kratki znanstveni prispevek je izvirni znanstveni članek, pri katerem so lahko nekateri elementi sheme IMRAD izpuščeni. Na kratko

povzema izsledke končanega izvirnega raziskovalnega dela ali dela, ki še poteka. V to kategorijo spadajo tudi kratki pregledi in predhodne objave, če imajo naravo kratkega znanstvenega prispevka.

#### 1.04 Strokovni članek

Strokovni članek je predstavitev že znanega, s poudarkom na uporabnosti rezultatov izvirnih raziskav in širjenju znanja.

#### Naslovna stran

Naslovna stran je prva stran rokopisa, ki lahko po potrebi obsega več kot eno stran.

Na naslovni strani morajo biti v slovenskem in angleškem jeziku navedeni naslov, avtorji, izvleček in ključne besede.

#### Naslov

Naslov v slovenskem in angleškem jeziku naj bo kratek in jedrnat. Če naslov presega 100 znakov, dodajte še kratek naslov, ki je omejen na 100 znakov, vključno s presledki.

#### Avtorstvo

Navedena naj bodo imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi nazivi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Podane naj bodo kontaktne informacije za korespondenčnega avtorja (telefonska številka, e-poštni naslov, naslov).

V primeru objave dveh ali več avtorjev so avtorji dolžni opredeliti prispevek posameznega avtorja pri nastanku, kot to določajo priporočila Mednarodne organizacije urednikov medicinskih časopisov (ICMJE).

Avtorji morajo izpolnjevati vse navedene pogoje za avtorstvo:

- prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov;
- rokopis morajo intelektualno zasnovati oz. ga kritično pregledati;
- strinjati se morajo s končno različico rokopisa;
- avtorji sprejmejo odgovornost za verodostojnost prispevka.

#### Izvleček

Z izvlečkom morajo biti opremljeni vsi znanstveni in strokovni članki. Izvleček oblikuje avtor sam. Izvleček naj bo na prvi strani članka med naslovom in besedilom. Izvleček lahko vsebuje največ 250 besed, napisan mora biti v tretji osebi. Biti mora razumljiv kot samostojno besedilo, ne da bi bilo treba bralcu prebrati celotno besedilo prispevka. Praviloma je izvleček napisan v enem odstavku, le izjemoma v več odstavkih. V prispevku sledi izvlečku v slovenščini še izvleček v angleškem jeziku. Avtor poskrbi tudi za prevod povzetka.

Izvleček povzema bistvo prispevka, pojasni njegov namen in cilje, opiše uporabljene metode in tehnike raziskovalnega in znanstvenega pristopa. Opisati je treba najpomembnejše rezultate raziskave, ki rešujejo raziskovalni problem, in namen raziskave. Pri kvantitativnih raziskavah je treba navesti vrednost rezultata in raven statistične značilnosti. Navesti se smejo le zaključki, ki izhajajo iz podatkov, pridobljenih pri raziskavi. Navesti je treba tudi uporabnost ugotovitev in poudariti pomen nadaljnjih raziskav za boljše razumevanje raziskovalnega problema. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot tudi negativne ugotovitve.

#### Ključne besede

Izvlečku sledijo ključne besede (do šest), ki označujejo vsebino dela. Ključne besede naj bodo enostavni izrazi (besede, besedne zveze), zapisani v prvem sklonu ednine, v slovenskem in angleškem jeziku.

#### Navajanje literature

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih mora biti podprto z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite v oklepaju z arabskimi številkami ((1), (2, 3), (4–7)). Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Kot referenc ne navajamo izvlečkov in osebnih dogovorov (slednje je lahko navedeno v besedilu). Seznam citirane literature dodamo na koncu prispevka.

Uporabljamo vancouverški način citiranja.

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al. Elektronske povezave je treba preveriti.

Primeri za citiranje literature:

Primer za knjigo:

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

Primer za knjigo, katere avtor je organizacija:

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

Primer za poglavje iz knjige:

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

Primer za članek iz revije:

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. J Fam Pract 2001; 50: 589–94.

Primer za članek iz revije, katerega avtor ni znan:

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

Primer za članek iz revije, katerega avtor je organizacija:

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population based study. Br Med J 2001; 322: 27–8.

Primer za članek iz suplementa revije z volumnom in s številko:

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994; 102(Suppl 2): 275–82.
- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996; 23(Suppl2): 89–97.

Primer za članek iz zbornika referatov:

- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford, 2002: 76.

Primer za magistrske naloge, doktorske disertacije in Prešernove nagrade:

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

Primer za elektronske vire:

- EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 13. 8. 2016 s spletne strani: <http://www.equatornetwork.org/>.
- Mayring. Qualitative content analysis: theoretical foundation, basic procedures and software solution [e-knjiga]. Landsberg: Beltz, 2014. Pridobljeno 15. 7. 2016 s spletne strani: [http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative\\_content\\_analysis\\_theoretical\\_foundation.pdf?sequence=1](http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative_content_analysis_theoretical_foundation.pdf?sequence=1).

Primer za zaključeno znanstveno zbirko podatkov:

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. Pridobljeno 29.1.2020 s spletne strani: <https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/>. DOI:10.17898/ADP\_KAJEN06\_V1

## Tabele

Tabele naj bodo v besedilu prispevka na mestu, na katerega spadajo. Napisane morajo biti ali v Excelu ali v Wordu v tabeli. Sestavljajo naj jih vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Oštevilčite jih po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom. V legendi naj bodo pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

## Slike, ilustracije in fotografije

Slike morajo biti profesionalno izdelane, posredujte jih v ločenih datotekah v najvišji možni ločljivosti, v besedilu pa jasno označite mesto, na katerem je slika.

Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Ročno izpisano besedilo v sliki je nedopustno.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika naj bo razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave v sliki. Uporaba okrajšav v besedilu k sliki je nedopustna. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu.

Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

## Merske enote

Naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

## Kratice in okrajšave

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovu in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, na katerem se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo izraz, ki ga nadomešča, polno izpisan, v nadaljnjem besedilu navajajte kratico.

## 3 – NAVODILA ZA PREDLOŽITEV PRISPEVKA

Revija za svoje uredniško in založniško delo uporablja Open Journal System (OJS), dostopen na: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>. Avtor naj natančno sledi navodilom za oddajo prispevka in izpolni vse zahtevane rubrike.

Avtor je dolžan zaradi anonimnosti recenzentskega postopka

prispevek oddati v elektronski obliki po spletnem sistemu revije v dveh ločenih datotekah:

### 1. naslovno stran,

ki vključuje naslov članka, avtorje v vrstnem redu, kot morajo biti navedeni v članku, in popolne podatke o vseh avtorjih (priimek, ime, akademski in strokovni naziv, zaposlitev, e-poštni naslov) in podatek o tem, kdo je korespondenčni avtor;

### 2. besedilo prispevka,

ki je anonimizirano in ki vključuje naslov članka (obvezno brez avtorjev in kontaktnih podatkov), izvleček, ključne besede, besedilo članka v predpisani strukturi ter seznam literature.

Če prispevek vsebuje tudi ilustrativno gradivo (slike, fotografije, ilustracije itd.), avtor odda vsako posebej. Njihovo mesto v besedilu naj primerno označi.

Sočasno mora avtor obvezno oddati tudi **obrazec z izjavami**: izjava o avtorstvu in o izvornosti prispevka, dovoljenje za objavo prispevka, izjava o morebitnem navzkrižju interesov, izjava o financiranju, izjava o možnem tveganju za človeške ali živalske subjekte raziskave in zahvala. Izjave morajo podpisati vsi avtorji članka. Obrazec z izjavami najdete na <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>.

Postopek dvojno slepe zunanje recenzije neodvisno vodi uredniški odbor.

Odločitve uredniškega odbora glede prispevka temeljijo na pomembnosti, izvornosti, jasnosti in relevantnosti članka za obseg znanstvene revije in njeno vsebino. Revija svojim bralcem in bolnikom zagotavlja, da so objavljene raziskave natančne in v skladu z najvišjimi etičnimi standardi.

Recenzentsko delo predstavlja pomemben prispevek k uredniški odločitvi in je izjemnega pomena pri zagotavljanju strokovnosti in kakovosti objav. Strokovno mnenje recenzentov uredniku pomaga pri odločanju o objavi in tudi avtorjem pri popravkih njihovih prispevkov.

Na podlagi objektivnosti in strokovnega znanja uredništvo določi recenzente, ki pisno ocenijo kreposti in šibkosti pisne raziskave, komentirajo etične zadržke študije, avtorju podajo uporabne predloge za izboljšave neobjavljenega prispevka ter zaznajo in preprečijo kršitve v raziskavi, vključno s preverjanjem za plagiatstvo, manipulacijo citatov, ponarejanje ali prirejanje podatkov. Revija, uredništvo in recenzentstvo v postopku identifikacije in procesiranja domnevnih kršitev v raziskavi delujejo v skladu s smernicami Odbora za etiko objavljanja (COPE).

Recenzent in avtor sta anonimna. Njuni identiteti sta med celotnim postopkom recenzije zaupni. Recenzent prejme besedilo članka brez avtorjevih osebnih podatkov.

Po zaključenem recenzentskem postopku uredništvo članek vrne avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in pripravi čistopis. Avtor je dolžan izboljšave pregledati in jih v največji meri upoštevati ter članek dopolniti v roku, ki ga določi uredništvo. Če avtor članka ne vrne v roku, se članek zavrne. Če avtor katere od predlaganih izboljšav ne upošteva, mora to pisno pojasniti.

Čistopis uredništvo pošlje v jezikovni pregled.

Po jezikovnemu pregledu oblikovalec oblikuje besedilo. Avtor prejme prvi natis v korekturo s prošnjo, da v njem označi vse morebitne napake. Korekture je treba vrniti v treh delovnih dneh, sicer uredništvo meni, da se avtor s prvim natisom strinja.

Posodobljeno 6.5.2020

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

## 1 – THE EDITORIAL POLICY

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

With the aim of facilitating a rapid communication of knowledge within the framework of everyday oncology practice, the multidisciplinary journal deals with all the theoretical and practical aspects of oncology – from primary and secondary prevention and treatment of malignancies, their early detection and treatment, and the rehabilitation and palliation of cancer patients, to various social and ethical problems.

### Ethical Standards

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

### Open access and copyright policy

*Onkologija* is an open-access journal, published under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0. The journal uses the Open Journal Systems software (OJS) for editorial work and open-access publishing support. The authors retain the copyright to their work without any restrictions whatsoever. The publisher allows the author to use the final published version of their article for self-archiving on the author's personal website and/or archiving in an institutional repository. In accordance with the Budapest Open Access Initiative (BOAI), the journal provides immediate open access to the full articles at the journal's OJS website (<https://revijaonkologija.si/>) and Institute of Oncology Ljubljana's website ([www.onko-i.si/onkologija/](http://www.onko-i.si/onkologija/)). The articles are permanently archived in the Digital Repository of Research Organizations of Slovenia (DIRROS) and the Digital Library of Slovenia (dLib.si), encouraging the free availability of research and promoting a greater global exchange of knowledge.

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

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

sources in their research are required to cite them properly.

### Payment of authors and publication charges

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

## 2 – INSTRUCTIONS FOR THE PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

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

### Specification of the manuscript typology

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

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

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

#### 1.01 Original scientific article

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

#### 1.02 Review article

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

#### 1.03 Short scientific article

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

#### 1.04 Professional article

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

## Title page

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

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

## Title

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

## Authorship

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

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

The authors have to meet the following authorship criteria:

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

## Abstract

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

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

## Keywords

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

## Citing sources

Any mention of findings by other authors must be referenced accordingly. References in the text should be listed in the order in which they appear. A reference is made at the end of a cited

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

The journal *Onkologija* follows the Vancouver referencing style.

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

Examples of literature referencing:

Example for a book:

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

Example for a book where the author is an organization:

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

Example for a chapter in a book:

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

Example for a journal article:

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract* 2001; 50: 589–94.

Example for a journal article with an unknown author:

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

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

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population-based study. *Br Med J* 2001; 322: 27–8.

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

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102(Suppl 2): 275–82.
- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(Suppl2): 89–97.

Example for a conference report article:

- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford, 2002: 76.

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

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

Example for electronic sources:

- EQUATOR Network. *Enhancing the Quality and Trans-*



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

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

Example for research data:

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. Pridobljeno 29.1.2020 s spletne strani: <https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/>. DOI:10.17898/ADP\_KAJEN06\_V1

## Tables

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

## Images, illustrations, and photographs

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

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

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

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

## Units of measure

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

## Acronyms and abbreviations

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

## 3 – SUBMISSION OF THE MANUSCRIPT

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

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

### 1. Title page that includes:

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

### 2. Text of the manuscript

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

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

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

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

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

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

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

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

The editors send the clean copy to a proofreader.

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

# EDINI

## zaviralec CDK4 & 6, ki se jemlje

# NEPREKINJENO VSAK DAN, 2x NA DAN<sup>1, 2, 3</sup>

### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

**IME ZDRAVILA:** Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** 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- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. **Zdravilo Verzenios v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem:** Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uprablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojave 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 abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pneumonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilagajanje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe:** Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiaroiiki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice spremljajte glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pneumonitis, in jih ustrezno zdravite. Glede na stopnjo ILD/pneumonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, driska, bruhanje, navzea, zmanjšanje apetita, disgevizija, omotica, alopecija, pruritus, izpuščaji, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze **Pogosti:** limfopenija, povečano solzenje, venska tromboembolija, intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pneumonitis, suha koža, mišična šibkost **Občasni:** febrilna nevtropenija **Rok uporabnosti:** 3 leta **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 16.1.2020 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

### Reference:

**1.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios. Datum zadnje revizije besedila: 16.1.2020. **2.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 10.4.2020. **3.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 10.4.2020.

**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>





## Personalizirana medicina – pravo zdravilo ob pravem času za pravega bolnika.

**ROZLYTREK® (entrectinib) je prvo odobreno tumor agnostično zdravilo podjetja Roche za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 12 let ali več, s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK ter za zdravljenje odraslih bolnikov z ROS1-pozitivnim napredovalim NDRP.<sup>1</sup>**



NGS = next-generation sequencing, sekvenciranje naslednje generacije

### Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Rozlytrek

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Kako poročati o neželenih učinkih, si pogledajte skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila pod „Poročanje o domnevnih neželenih učinkih“.

**Ime zdravila:** Rozlytrek 100 mg/200 mg trde kapsule. **Kakovostna in količinska sestava:** Rozlytrek 100 mg trde kapsule: Ena trda kapsula vsebuje 100 mg entrectiniba. Rozlytrek 200 mg trde kapsule: Ena trda kapsula vsebuje 200 mg entrectiniba. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Rozlytrek je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 12 let ali več, s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena nevrotroneptorske tirozin kinaze (NTRK), pri katerih je bolezen lokalno napredovala, je razsejana ali kjer bi kirurška odstranitev povzročila hudo obolenost in ki predhodno niso prejele zaviralca NTRK in nimajo drugih zadovoljivih možnosti zdravljenja. Zdravilo Rozlytrek je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z ROS1-pozitivnim napredovalim nedrobnooceličnim rakom pljuč (NDRP), ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralci ROS-1. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek za odrasle je 600 mg entrectiniba enkrat na dan. Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike, stare 12 let ali več, je 300 mg/m<sup>2</sup> telesne površine entrectiniba enkrat na dan. Zdravilo Rozlytrek je za peroralno uporabo. Trde kapsule je treba pogoltniti cele in se jih ne sme oprati ali raztapljati, ker je vsebina kapsule zelo grenka. Zdravilo Rozlytrek se lahko jemlje s hrano ali brez nje, ne sme pa se ga jemati z grenkivo ali grenikvimim sokom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Učinkovitost med tumorskimi tipi:** Korist zdravila Rozlytrek so ugotovili v študijah z eno skupino, ki so vključevale relativno majhen vzorec bolnikov, katerih tumorji izražajo fuzijo gena NTRK. Pozitivni učinki zdravila Rozlytrek so se pokazali preko celokupnega odgovora in trajanja odgovora pri omejenem številu tumorskih tipov. Učinek je lahko pri različnih tumorskih tipih kvantitativno različen, vplivajo pa tudi sočasne genomske spremembe. Zato se sme zdravilo Rozlytrek uporabljati le v primerih, če ni na voljo drugega zadovoljivega zdravljenja. **Kognitivne motnje:** V kliničnih preskušanih zdravila Rozlytrek so poročali o kognitivnih motnjah. Pri bolnikih je treba biti pozoren na znake kognitivnih sprememb. Glede na resnost kognitivnih motenj, je zdravljenje z zdravilom Rozlytrek treba prilagoditi. Bolnike je treba seznaniti z možnimi kognitivnimi spremembami med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru simptomov kognitivnih motenj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler simptomi ne minejo. **Zlomi:** O zlomih kosti so poročali pri bolnikih, mlajših od 12 let, zlomi so bili lokalizirani v spodnjih okončinah. Zlomi kosti so se pri pediatričnih bolnikih večinoma pojavili brez ali z majhno poškodbo. Vsi bolniki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Rozlytrek, pri vseh razen v enem primeru so se zlomi zacelili. Bolnike z znaki ali simptomi zloma je treba nemudoma oceniti. **Hiperurikemija:** Pri zdravljenju bolnikov z entrectinibom so opazili hiperurikemijo. Koncentracijo sečne kisline v serumu je treba uvesti zdravljenje z zdravili, ki znižajo koncentracijo sečne kisline, če je klinično indicirano, in zdravljenje z zdravilom Rozlytrek odložiti. Odmerek zdravila Rozlytrek je treba prilagoditi glede na izrazitost. **Kongestivno srčno popuščanje:** V kliničnih preskušanih zdravila Rozlytrek so poročali o kongestivnem srčnem popuščanju. Opažali so ga tako pri bolnikih z anamnezo srčne bolezni kot pri bolnikih brez nje. Po zdravljenju z diuretiki in/ali zmanjšanju odmerka oziroma prekinitvi uporabe zdravila Rozlytrek je izvenelo. Bolnikom s simptomi ali znanimi dejavniki tveganja za kongestivno srčno popuščanje je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek treba preveriti izstni delež levega prekata. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Rozlytrek, je treba skrbno nadzorovati. Bolnike, pri katerih se pojavijo klinični znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja, je treba ovdrotiti in zdraviti, kot je klinično ustrezno. Glede na izrazitost kongestivnega srčnega popuščanja je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek prilagoditi. **Podaljšanje intervala QTc:** V kliničnih preskušanih so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek, opažali podaljšanje intervala QTc. Uporabi zdravila Rozlytrek se je treba izogibati pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja QTc interval daljši od 450 ms, pri bolnikih s sindromom prirojenega dolgega QTc in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc. Zdravilo Rozlytrek se je treba izogibati pri bolnikih z motenim ravnovesjem elektrolitov ali hujšo srčno boleznijo. Če lečeči zdravnik meni, da možne koristi zdravila Rozlytrek pri bolniku s katerikoli od teh stanj pretehtajo možna tveganja, je potrebno dodatno spremljanje in razmislek o posvetu s specialistom. Priporoča se ocena EKG in elektrolitov pred začetkom zdravljenja in po 1 mesecu zdravljenja z zdravilom Rozlytrek. Periodično spremljanje EKG in elektrolitov med zdravljenjem je priporočljivo, če je klinično indicirano. Glede na izrazitost podaljšanja intervala QTc je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek prilagoditi. **Ženske v rodni dobi:** Zdravilo Rozlytrek lahko škoduje plodu, če je uporabljen med nosečnostjo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še do 5 tednov po zadnjem odmerku zdravila Rozlytrek uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito. Moški bolniki, ki imajo partnerke v rodni dobi, morajo med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek in 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila uporabljati visokoučinkovite kontracepcijske metode. **Intoleranca za laktozo:** Zdravilo Rozlytrek vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Oranžno FCF (E110):** Rozlytrek 200 mg trde kapsule vsebujejo oranžno FCF, ki lahko povzroči alergijske reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Interakcije med zdravili:** Sočasno jemanje zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A zviša koncentracije entrectiniba v plazmi, to pa lahko poveča pogostost ali resnost neželenih učinkov. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 12 let ali več, se je sočasnemu jemanju zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A treba izogibati. Če je pri odraslih bolnikih sočasno jemanje s temi zdravili nujno potrebno, je treba odmerek zdravila Rozlytrek znižati. Med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek se je treba izogibati jemanju grenkive in izdelkov, ki vsebujejo grenkivo. Sočasno jemanje zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi spodbujevalci CYP3A ali P-gp zniža koncentracije entrectiniba v plazmi, kar lahko zmanjša učinkovitost zdravila Rozlytrek in temu se je treba izogibati. **Peroralni kontraceptivi:** Trenutno ni znano, če lahko entrectinib zmanjša učinkovitost hormonskih sistemskih kontraceptivov. Zato ženskam, ki uporabljajo hormonske sistemske kontraceptive, priporočamo, da dodatno uporabijo še pregradno metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki (≥ 20 %) so bili utrujenost, zaprtost, dispevzija, edem, omotica, diareja, navzea, disestezijska, dispneja, anemija, povečana telesna masa, povišana vrednost kreatinina v krvi, bolečina, kognitivne motnje, bruhanje, kašelj in zvišana telesna temperatura. Najpogostejši resni neželeni učinki (≥ 2 %) so bili okužba pljuč (5,2 %), dispneja (4,6 %), kognitivne motnje (3,8 %) in plevralni izliv (2,4 %). Ukinitve zdravljenja zaradi neželenega učinka je bila prisotna pri 4,4 % bolnikov. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obraza o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** Rp/Spec **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. **Verzija:** 1.0/20

1. Glavni povzetek značilnosti zdravila Rozlytrek, dostopano na [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200731148534/anx\\_148534\\_sl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200731148534/anx_148534_sl.pdf) dne 3.11.2020.

Samo za strokovno javnost.  
Datum priprave informacije: marec 2021

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, 1000 Ljubljana





SKRAJŠAJTE ČAS ZDRAVLJENJA NA 3–5 MINUT!

## Poslovite se od dolgotrajnih infuzij. Tukaj je DARZALEX® SC!

V primerjavi z dolgotrajnimi infuzijami IV oblike zdravila, DARZALEX® SC skrajša čas zdravljenja v le 3-5 minutno subkutano aplikacijo, pri tem pa zagotavlja primerljivo učinkovitost in varnost z manj pogostimi in blažjimi infuzijskimi reakcijami.<sup>1-5</sup>



### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

Ime zdravila: DARZALEX 1.800 mg raztopina za injiciranje Kakovostna in količinska sestava: daratumumab, rekombinatna humana hialuronidaza (HuPH20), L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbitat 20, sorbitol (E420), voda za injekcije Indikacije: V kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali bortezomibom, melfanalom in prednizonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki niso primerni za avtologno presaditev matičnih celic. V kombinaciji z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki so primerni za avtologno presaditev matičnih celic. V kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali bortezomibom in deksametazonom je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodvisnim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je predhodno zdravljenje vključevalo zaviralec proteasoma in imunomodulatorno zdravilo in ob katerih je prišlo do napredovanja bolezni ob prejetju zadnjega zdravljenja. Odrmerjanje: Zdravilo mora bolniku aplicirati zdravstveni delavec, ki ima na voljo ustrezno medicinsko opremo za reanimacijo. Pri bolnikih, ki trenutno prejemajo daratumumab z intravensko formulacijo, je mogoče zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje uporabiti kot zamenjavo za intravensko formulacijo daratumumaba in ga uvesti pri naslednjem odmerku po razporedu. Za zmanjševanje tveganja za infuzijsko reakcijo pri odmerjanju daratumumaba je treba bolnikom pred infundiranjem in po njem aplicirati ustrezna zdravila. Razpored odmerjanja v kombinaciji z lenalidomidom (režim odmerjanja s 4 tedenskimi krogi) in v monoterapiji: Priporočeni odmerek v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1.800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut po naslednjem razporedu: enkrat na teden (1. do 8. teden), vsak drugi teden (9. do 24. teden), vsak četrti teden (od 25. tedna dalje, do napredovanja bolezni). Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom, melfanalom in prednizonom (6-tedenski krog zdravljenja) Priporočeni odmerek v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1.800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut po naslednjem razporedu: enkrat na teden (1. do 6. teden), vsak tretji teden (7. do 54. teden), vsak četrti teden (od 55. tedna dalje, do napredovanja bolezni). Bortezomib se daje dvakrat na teden v 1., 2., 4., in 5. tednu v prvem 6 tedenskem krogu, nato pa enkrat na teden v 1., 2., 4., in 5. tednu naslednjih osem 6 tedenskih krogov. Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom 4 tedenski krog zdravljenja) za zdravljenje novo odkritih bolnikov, ki so primerni za avtologno presaditev matičnih celic. Priporočeni odmerek v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1.800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut po naslednjem razporedu: enkrat na teden (1. do 9. teden), vsak tretji teden (10. do 24. teden), vsak četrti teden (od 25. tedna dalje, do napredovanja bolezni). Za odmerke in razpored odmerjanja zdravil, ki jih bolnik prejema sočasno s tem zdravilo prabrebiti ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila. Če bolnik ne prejme načrtovanega odmerka zdravila, ga mora prejeti čimprej, nadaljnji razpored odmerjanja pa je treba prilagoditi tako, da se interval med odmerki ne spremeni. Zmanjševanje odmerka tega zdravila ni priporočljivo. V primeru hematološke toksičnosti bo morda potrebno odmerjanje odložiti, da se krvna slika lahko zboljša. Za obvladovanje infuzijskih reakcij v kliničnih študijah ni bilo treba prilagajati hitrosti odmerjanja ali odmerka zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje. Za zmanjšanje tveganja za infuzijske reakcije je treba bolnikom 1-3 ure pred odmerjanjem tega zdravila aplicirati premedikacijska zdravila. Za priporočena sočasna zdravila za premedikacijo pred infuzijo in po njej preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za preprečevanje reaktivacije virusa herpes zoster je treba razmisлити o profilaktični uporabi protivirusnih zdravil. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ter pri starejših bolnikih, odmerkov ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni ni na voljo. Prilaganje odmerka glede na telesno maso znaeknat ni priporočljivo. Način uporabe: Zdravilo je namenjeno subkutani uporabi. Apliciramo ga s subkutano injiciranjem v predpisanih odmerkih. Da bi preprečili zametajev igle, injekcijsko iglo za subkutano injiciranje (hipodermično iglo) ali komplet za subkutano infundiranje namestite na injekcijsko brizgo tik pred injiciranjem. 15 ml zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje injicirajte v podkožno tkivo na trebuhu približno 7,5 cm levo ali desno od popka, injiciranje pa naj traja približno 3-5 minut. Tega zdravila v obliki raztopine za subkutano injiciranje ne injicirajte na druge predele telesa, ker o tem ni na voljo nobenih podatkov. Pri naslednjih injicijah menjavajte mesto injiciranja. Zdravila se v nobenem primeru ne sme injicirati na mesta, kjer je koža rdeča, podpluta, izrazito občutljiva ali trda oziroma kjer so na koži brazgotine. Če bolnika boli, za nekaj časa prekinite ali upočasnite injiciranje. Če s počasnejšim injiciranjem bolnice in mogoče ublažiti, lahko preostanek odmerka aplicirate na drugem mestu injiciranja na drugi strani trebuha. V času zdravljenja z zdravilom DARZALEX v obliki

raztopine za subkutano injiciranje ne aplicirajte drugih zdravil za subkutano uporabo na isto mesto kot zdravilo DARZALEX. Kontraindikacije: Preobčutljivost na daratumumab ali katero koli pomožno s nov. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Zdravilo lahko povzroči hude in/ali resne infuzijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami. Bolniki morajo pred prejemom injekcije prejeti premedikacijo z antihistaminiki, antipiretiki in kortikosteroidi, pri tem pa je bolnike treba spremljati in jim svetovati glede infuzijskih reakcij, zlasti med apliciranjem in po apliciranju prve in druge injekcije. Za zmanjševanje tveganja pozne infuzijske reakcije je treba vsem bolnikom po infuziji zdravila dati peroralni kortikosteroid. Zdravilo lahko poslabša nevtropenijo in trombocitopenijo, ki ju povzročijo osnovno zdravljenje. Pri bolnikih z anamnezo KOPB je treba razmisлити o uporabi zdravil, apliciranih pri injiciranju (kratko in dolgo delujočih bronhodilatatorjev in inhalacijskih kortikosteroidov). Zdravilo lahko poslabša nevtropenijo in trombocitopenijo, ki ju povzročijo osnovno zdravljenje, zato je treba bolnike spremljati glede znakov okužbe. Daratumumab se veže na protein CD38, ki je v majhni koncentraciji prisoten na eritrocitih in lahko povzroči, da so rezultati indirektnega Coombsovega testa pozitivni. Rezultati indirektnega Coombsovega testa so lahko pozitivni zaradi daratumumaba še do 6 mesecev po zadnji infuziji daratumumaba. Treba je vedeti, da na eritrocite vezani daratumumab lahko moti določanje protiteles proti manjšim antigenom v bolnikovem serumu. Prisotnost zdravila ne vpliva na določanje krvne skupine sistemov ABO in Rh. Pred začetkom zdravljenja z daratumumabom je treba opraviti tipizacijo in presejanje krvi. Zdravljenje z daratumumabom ne vpliva na genotipizacijo eritrocitov, zato jo je mogoče opraviti tudi med zdravljenjem. Daratumumab je humano monoklonsko protitelesko IgG1 kapa, ki ga lahko zaznamo z elektroforezo serumskih proteinov in imunofiksacijo, ki se uporablja za klinično spremljanje endogenega M proteina. Ta motnja lahko vpliva na določanje popolnega odgovora na zdravljenje in napredovanja bolezni pri nekaterih bolnikih z IgG1 kapa proteini diseminiranega plazmocitoma. Pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo so poročali o reaktivaciji virusa HBV, v nekaterih primerih s smrtnim izidom, zato je treba pred uvedbo tega zdravila pri vseh bolnikih preveriti prisotnost virusa HBV. Pri bolnikih s telesno maso, večjo od 120 kg, obstaja možnost, da bo zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje manj učinkovito. To zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija na odmerek. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili: Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ni pričakovati, da bi razlike v aktivnosti encimov, ki presnavljajo zdravila, vplivale na izločanje daratumumaba in telesa. Ocena klinične farmakokinetike daratumumaba v kombinaciji z lenalidomidom, pomalidomidom, talidomidom, bortezomibom in deksametazonom ni pokazala klinično pomembnih interakcij med daratumumabom in navedenimi učinkovinami iz skupine malih molekul. Daratumumab se veže na protein CD38 na eritrocitih in vpliva na rezultate testiranja kompatibilnosti krvi, kar vključuje presejalne teste za ugotavljanje prisotnosti protiteles in navzkrižni preizkus. Med metode, s katerimi je mogoče zmanjšati vpliv daratumumaba, sodijo obdelava reagentnih eritrocitov z ditiotritolom (DTT) (kar onemogoči vezavo daratumumaba), ali druge lokalno validirane metode. Tudi sistem krvni skupin Kell je občutljiv na obdelavo z ditiotritolom, zato je treba po izključitvi oziroma določitvi prisotnosti aloprotiteles na vzorcu eritrocitov, ki je bil obdelan z ditiotritolom, uporabiti enote po Kellu negativne krvi. Razmisлите lahko tudi o uporabi fenotipizacije ali genotipizacije. Daratumumab lahko zaznamo z elektroforezo serumskih proteinov in imunofiksacijo, ki se uporablja za spremljanje monoklonskega imunoglobulina pri diseminiranem plazmocitomu (M protein). To pri bolnikih z IgG3 lahko povzroči lažno pozitiven izvid elektroforeze serumskih proteinov in imunofiksacije, kar lahko vpliva na začetno oceno popolnega odziva po IMWG kriterijih. Kadar obstaja sum vpliva daratumumaba je treba pri bolnikih z dolgotrajnim zelo dobrim delnim odzivom, razmisлити o uporabi validiranih analiz imunofiksacije, specifičnih za daratumumab, da bi lahko razlikovali daratumumab od katerega koli drugega endogenega M proteina v bolnikovem serumu in s tem omogočili določanje popolnega odziva. Plodnost, nosečnost in dojenje: Zenske v rodni dobi morajo v času zdravljenja z daratumumabom in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja z njim uporabljati učinkovito kontracepcijo. Daratumumab se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen kadar koristi zdravljenja za žensko pressegajo možna tveganja za plod. Če bolnica zanosi med zdravljenjem s tem zdravilom, jo je treba obvestiti o možnem tveganju za plod. Učinek daratumumaba na novorojenčke oziroma dojenčke ni znan. Odločiti se je treba, ali prekiniti dojenje ali zdravljenje z zdravilom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za bolnico. Podatkov za ugotovitev morebitnega vpliva daratumumaba na plodnost pri moških in ženskah ni na voljo. Vpliv na sposobnost vožnje: Zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so prejeli daratumumab, poročali o utrujenosti, kar je treba upoštevati pri vožnji in upravljanju strojev. Neželeni učinki: pljučnica, bronhitis, okužba zgornjih dihalnih poti, gripa, sepsa, okužba s citomegalovirusom, reaktivacija virusa hepatitis B, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, limfopenija, levkopenija, anafilaktična reakcija, zmanjšana apetit, hiper/hipoglikemija, dehidracija, periferna senzorična nevropatija, glavobol, parestezije, arterijska fibrilacija, hipertenzija, kašelj, dispneja, pljučni edem, navzea, driska, obstipacija, bruhanje, pankreatitis, izpuščaj, bolečine v trebuhu, mišični krči, periferni edem, utrujenost, zvišana telesna temperatura, astenija, mrzlica, rdečica/reakcije na mestu injiciranja, infuzijske reakcije (vsi neželeni učinki so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila) Imetnik DZP: Janssen-Cilag International NV; Predstavniki imetnika DZP v Sloveniji: Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana Režim izdajanja zdravila: H Datum zadnje revizije besedila: 03.12.2020

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniki imetnika dovoljenja za promet.

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila DARZALEX® SC (daratumumab). 2. Chari A, et al. Poster predstavljen na 61st American Society of Hematology annual meeting & exposition; December 7–10, 2019; Orlando, Florida. Poster 3152. 3. Mateos MV, et al. N Engl J Med. 2018;378(6):518–528. 4. Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2016;375(14):1319–1331. 5. Mateos MV, et al. Lancet Haematol. 2020;7(5):e370–e380.



LORVIQUA  
LORLATINIB

# NASLEDNJA LINIJA JE JASNA

Zdravilo Lorviqua v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven, pri katerih je bolezen napredovala po:

- zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI); ali
- zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI.

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije je **zdravilo Lorviqua** z 8. 4. 2021 razvrstil na **listo P100\***.<sup>2#</sup>

## BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### Lorviqua 25 mg, 100 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih. **Sestava in oblika zdravila:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg ali 100 mg lorlatiniba in 1,58 mg oz. 4,20 mg laktoze monohidrata. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven, pri katerih je bolezen napredovala po: zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI – Tyrosine Kinase Inhibitor) ali zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek je 100 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je priporočeno, dokler bolniku prinaša klinično korist brez nesprejemljive toksičnosti. Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 4 ure. Bolniki ne smejo vzeti 2 odmerkov hkrati, da bi nadomestili izpuščen odmerek. **Prilaganje odmerkov:** Ravni zmanjšanja odmerka: *prvo zmanjšanje odmerka:* 75 mg peroralno enkrat na dan; *drugo zmanjšanje odmerka:* 50 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba trajno prekiniti, če bolnik ne prenaša odmerka 50 mg peroralno enkrat na dan. Za prilaganje odmerkov zaradi neželenih učinkov glejte preglednico 1 v SmPC-ju. **Posebne populacije:** **Starejši bolniki (≥ 65 let):** Zaradi omejenih podatkov priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Okvara ledvic:** Prilaganje odmerkov pri bolnikih z normalnim delovanjem in blago ali zmerno okvaro [absolutna ocena hitrosti glomerulne filtracije (eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate): ≥ 30 ml/min] ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (absolutna vrednost eGFR < 30 ml/min) je priporočljiv zmanjšan odmerek lorlatiniba, npr. začetni odmerek 75 mg peroralno enkrat na dan. Podatkov pri bolnikih na ledvični dializi ni na voljo. **Okvara jeter:** Pri bolnikih z blago okvaro ni potrebno prilaganje odmerkov. Podatkov o uporabi pri zmernih ali hudih okvari ni, zato uporaba ni priporočljiva. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba močnih

induktorjev CYP3A4/5. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Hiperlipidemija:** Uporaba je povezana z zvečanji vrednosti holesterola in trigliceridov v serumu – morda bo treba uvesti ali povečati odmerek zdravil za zniževanje ravnih lipidov. **Učinki na osrednje živčevje:** Opazili so učinke na osrednje živčevje, vključno s psihotičnimi učinki in spremembami v kognitivni funkciji, razpoloženju, duševnem stanju ali govoru – morda bo treba prilagoditi odmerek ali prekiniti zdravljenje. **Atrioventrikularni blok:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, so poročali o podaljšanju intervala PR in AV-bloku. Potrebno je spremljanje EKG in morda bo treba prilagoditi odmerek. **Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib in pri katerih so opravili izhodiščno in še vsaj eno nadaljnjo oceno iztisnega deleža levega prekata (LVEF – Left Ventricular Ejection Fraction), so poročali o zmanjšanju LVEF. Če imajo bolniki dejavnike tveganja za srce ali stanja, ki vplivajo na LVEF, ali se jim med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki/simptomi, je treba razmisлити o spremljanju srca, vključno z oceno LVEF. **Zvečanje vrednosti lipaze in amilaze:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavilo zvečanje vrednosti lipaze in/ali amilaze. Zaradi sočasne hipertrigliceridemije in/ali morebitnega intrinzičnega mehanizma je treba upoštevati tveganje za pankreatitis. Bolnike je treba spremljati glede zvečanja vrednosti lipaze in amilaze. **Intersticijska bolezen pljuč (ILD – Interstitial Lung Disease)/pnevmonitis:** Pri uporabi lorlatiniba so se pojavili tudi ali življenjsko ogrožajoči pljučni neželeni učinki, skladni z ILD/pnevmonitisom. Vse bolnike, pri katerih pride do poslabšanja respiratornih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, je treba takoj pregledati glede ILD/pnevmonitisa. **Laktaza:** Vsebuje laktazo. 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:** **Učinek zdravila na lorlatinib:** **Induktorji CYP3A4/5:** Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5 (npr. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin in šentjanževka) je kontraindicirana. **Zaviralci CYP3A4/5:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4/5 (npr. boceprevir, kobicistat, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, toleandomicin, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir v kombinaciji z ritonavirom in ombitasvirom in/ali dasabuvrirom ter ritonavir v kombinaciji z elvitegravirovom, indinavirom, lopinavirom ali tipranavirom in grenivka ali grenivkin sok), se je treba izogibati, saj lahko pride do zvečanja koncentracije lorlatiniba v plazmi (če je sočasna uporaba nujna, je treba zmanjšati odmerek lorlatiniba). **Učinek lorlatiniba na druga zdravila:** **Substrati CYP3A4/5:** Izogibati se je treba

sočasnemu dajanju lorlatiniba in substratov CYP3A4/5 z ozkimi terapevtskimi indeksi (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonski kontraceptivi, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj lahko lorlatinib zmanjša koncentracije teh zdravil. **Substrati P-glikoproteina:** Substrate P-gp, ki imajo ozke terapevtske indekse (npr. digoksin, dabigatranetsilat), je treba v kombinaciji z lorlatinibom uporabljati previdno, saj obstaja verjetnost, da se koncentracija teh substratov v plazmi zmanjša. **Studije in vitro s prenašalci zdravil, ki niso P-gp:** Lorlatinib je treba v kombinaciji s substrati BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 in OAT3 uporabljati previdno, saj klinično pomembnih sprememb v plazemski izpostavljenosti teh substratov ni mogoče izključiti. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z lorlatinibom izogibajo zanositvi in naj med zdravljenjem uporabljajo visoko učinkovito nehormonsko metodo kontracepcije, saj lahko lorlatinib povzroči, da hormonski kontraceptivi postanejo neučinkoviti. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 35 dni po zaključku zdravljenja. Med zdravljenjem in še vsaj 14 tednov po zadnjem odmerku morajo bolniki, ki imajo partnerice v rodni dobi, uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Nosečnost:** Studije na živalih so pokazale embriofetalno toksičnost, zato uporaba med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva. **Dojenje:** Med zdravljenjem in še 7 dni po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **Plodnost:** Zdravljenje lahko ogrozi plodnost pri moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost, saj se pri bolnikih lahko pojavijo učinki na osrednje živčevje. **Neželeni učinki:** **Zelo pogosti:** anemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, učinki na razpoloženje, učinki na kognitivne funkcije, periferna nevropatija, glavobol, motnja vida, diareja, navzea, zaprtje, izpuščaji, artralgija, mialgija, edem, utrujenost, zvečanje telesne mase, zvečanje vrednosti lipaze, zvečanje vrednosti amilaze. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 09.03.2021

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

\*Zdravilo Lorviqua je razvrščeno na listo P100\* z naslednjo omejitvijo predpisovanja: le v monoterapiji za zdravljenje ALK+ napredovalga nedrobnoceličnega raka pljuč, pri katerem je bolezen napredovala po zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze; ali zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI. Predpisovanje je omejeno na interniste onkologe.<sup>2</sup>

NSCLC = (Non-Small Cell Lung Cancer) nedrobnocelični rak pljuč, ALK = anaplastična limfomska kinaza, TKI = (Tyrosine Kinase Inhibitor) zaviralec tirozin kinaze.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lorviqua, 9.3.2021. 2. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Spremembe liste zdravil. Dostopno na: <https://www.zzs.si/?id=12&detail=16E523713FBCF5DEC12579F70038ABF6>. Dostopano: april 2021.