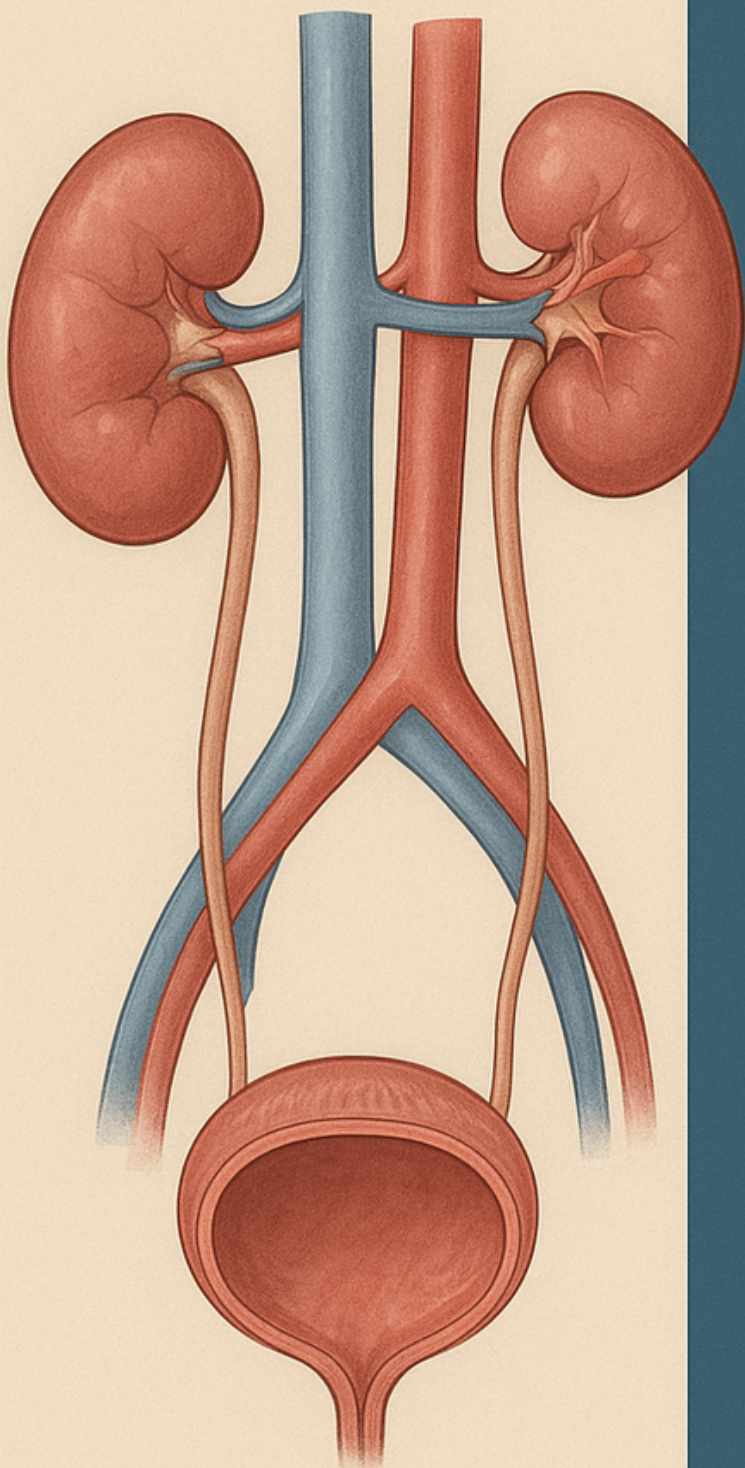


Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo pri SZD
Združenje za radioterapijo in onkologijo pri SZD
Združenje urologov Slovenije



**INTERDISCIPLINARNI
SIMPOZIJ
UROTELNI
KARCINOM
SEČEVODA
IN LEDVIČNEGA
MEHA**

**ZBORNİK
ZNANSTVENIH PRISPEVKOV**

Ljubljana, 4. december 2025

Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo pri SZD
Združenje za radioterapijo in onkologijo pri SZD
Združenje urologov Slovenije

INTERDISCIPLINARNI SIMPOZIJ

**UROTELNI
KARCINOM
SEČEVODA
IN LEDVIČNEGA MEHA**

ZBORNIK
ZNANSTVENIH PRISPEVKOV

Ljubljana, 4. december 2025

Strokovni odbor:

Boštjan Šeruga, Janka Čarman, Tomaž Smrkolj, Miha Pukl

Organizacijski odbor:

Boštjan Šeruga, Janka Čarman, Zvezdana Vukmirović

Tehnična in administrativna podpora:

Zvezdana Vukmirović, Onkološki inštitut Ljubljana

**INTERDISCIPLINARNI SIMPOZIJ – UROTELNI KARCINOM SEČEVODA IN
LEDVIČNEGA MEHA****ZBORNİK PRISPEVKOV****Urednik:**

Boštjan Šeruga

Recenzent:

Boštjan Šeruga, Tomaž Smrkolj, Janka Čarman

Tehnična urednica in oblikovanje:

Zvezdana Vukmirović

Izdajatelj in založnik:

Onkološki inštitut Ljubljana

Sekcija za internistično onkologijo pri SZD

Ljubljana, november 2025

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni
knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 260505603

ISBN 978-961-7248-16-6 (Onkološki inštitut, PDF)

Program

8.00 – 8.30

Registracija

8.30 – 8.35

Pozdravni nagovor

Boštjan Šeruga, Janka Čarman

1. Epidemiologija, etiologija in genetika urotelnega karcinoma sečevoda in ledvičnega meha

Moderatorja: Boštjan Šeruga, Janka Čarman

8.35 – 8.50

5 min diskusije

Epidemiologija in etiologija

Ana Dvornik

8.55 – 9.10

5 min diskusije

Pomen genetike in onkološkega genskega svetovanja

Mateja Krajc

2. Diagnostika urotelnega karcinoma sečevoda in ledvičnega meha

Moderatorja: Miha Pukl, Andrej Žist

9.15 – 9.35

5 min diskusije

Klinična slika in urološka diagnostika

Tomaž Smrkolj

9.40 – 10.00

5 min diskusije

Slikovna diagnostika

Rok Dežman

10.05 – 10.25

5 min diskusije

Patohistološka in molekularna diagnostika

Metka Volavšek

10.30 – 10.50

5 min diskusije

Citopatološka diagnostika

Aleš Rode

10.55 – 11.15

Premor s kavo

3. Zdravljenje urotelnega karcinoma sečevoda in ledvičnega meha

Moderatorji: Tomaž Smrkolj, Tomaž Milanez, Blaž Grošelj

11.15 – 11.35

5 min diskusije

Ocena rizičnosti bolezni kot osnova za zdravljenje

Miha Pukl

11.40 – 11.55

5 min diskusije

Kirurško zdravljenje lokalno omejene nizko-rizične bolezni

Milena Taskovska

12.00 – 12.15

5 min diskusije

Kirurško zdravljenje lokalno omejene visoko-rizične bolezni

Simon Hawlina

12.20 – 12.40

5 min diskusije

Perioperativno sistemsko zdravljenje

Boštjan Šeruga

12.45 – 13.05

5 min diskusije

Sistemsko zdravljenje napredovale bolezni

Andrej Žist

13.10 – 13.20

5 min diskusije

Vloga radioterapevta v zdravljenju omejene in napredovale bolezni

Jan Žagar, Janka Čarman

13.25 – 14.30

Premor s kosilom

4. Sledenje in podporna terapija bolnikov z urotelnim karcinomom sečevoda in ledvičnega meha

Moderatorja: Boštjan Šeruga, Tomaž Smrkolj

14.30 – 14.50

5 min diskusije

Sledenje bolnikov po zaključenem zdravljenju

Andrej Hribnik

14.55 – 15.15

5 min diskusije

Onko-nefrološki vidiki

Tomaž Milanez

5. Okrogla miza: sklepi in pogled v prihodnost

Sodelujejo: Tomaž Smrkolj, Milena Taskovska, Miha Pukl,
Simon Hawlina, Andrej Hribnik, Janka Čarman, Blaž Grošelj,
Tomaž Milanež, Andrej Žist, Boštjan Šeruga

15.20 – 16.20

Sklepi interdisciplinarnega srečanja

16.20 – 18.00

Pogled v prihodnost

18.00 – 18.30

Sklepne misli

Janka Čarman, Boštjan Šeruga

KAZALO

EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOLOGIJA UROTELNEGA KARCINOMA SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA..... 1

Ana Dvornik, Sonja Tomšič, Vesna Zadnik

POMEN GENETIKE IN ONKOLOŠKEGA GENETSKEGA SVETOVANJA PRI UROTELNIH KARCINOMIH SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA.....4

Mateja Krajc

KLINIČNA SLIKA IN UROLOŠKA ENDOSKOPSKA DIAGNOSTIKA UROTELNEGA KARCINOMA SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA.....9

Tomaž Smrkolj

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA UROTELNEGA KARCINOMA SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA.....14

Rok Dežman

UROTELNI KARCINOM SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA - PATOHISTOLOŠKA IN MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA.....17

Metka Volavšek

CITOPATOLOŠKA DIAGNOSTIKA URINA..... 20

Aleš Rode, Veronika Kloboves Prevodnik

OCENA RIZIČNOSTI BOLEZNI KOT OSNOVA ZA ZDRAVLJENJE 25

Miha Pukl

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE LOKALNO OMEJENE NIZKO RIZIČNE BOLEZNI.....27

Milena Taskovska

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE LOKALNO OMEJENE VISOKORIZIČNE BOLEZNI UROTELNEGA KARCINOMA ZGORNJIH SEČIL 31

Simon Hawlina

PERIOPERATIVNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE 34

Boštjan Šeruga

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA KARCINOMA SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA 36

Andrej Žist

VLOGA RADIOTERAPEVTA V ZDRAVLJENJU OMEJENE IN NAPREDOVALE BOLEZNI.....	39
---	-----------

Jan Žagar, Janka Čarman

SLEDENJE BOLNIKOV PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU UROTELNEGA KARCINOMA SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA.....	43
---	-----------

Max Ošlak Kranjc, Andrejc Hribernik

ONKO-NEFROLOŠKI VIDIKI PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z UROTELNIM KARCINOMOM SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA.....	47
--	-----------

Tomaž Milanez

EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOLOGIJA UROTELNEGA KARCINOMA SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA

Ana Dvornik, dr. dent. med., dr. Sonja Tomšič, dr. med., prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.
Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

Izvleček

Urotelni karcinomi sečevoda in ledvičnega meha (UKSLM) predstavljajo le 5–10 % vseh urotelnih karcinomov. V obdobju 2018–2022 je v Sloveniji povprečno letno za UKSLM zbolelo 64 ljudi (3/100.000), umrlo pa 15 (0,7/100.000). Ob koncu leta 2022 je med nami živel 332 bolnikov, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza UKSLM. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov, zbolelih v letih 2018–2022, je bilo 51 %.

Kajenje cigaret je glavni dejavnik tveganja za UKSLM, medtem ko so drugi znani dejavniki tveganja še uporaba analgetikov, ki vsebujejo fenacetin, izpostavljenost aristolohični kislini, ionizirajoče sevanje, sindrom Lynch, izpostavljenost arzenu v pitni vodi, pitje alkohola in anamneza raka sečnega mehurja.

Uvod

Urotelni karcinom je drugi najpogostejši urološki malignom v razvitih državah. Lahko je lokaliziran v spodnjih (mehur in sečnica) in/ali zgornjih (ledvični meh in sečevod) sečnih poteh. Rak mehurja predstavlja 90–95 % vseh urotelnih karcinomov, medtem ko urotelni karcinomi zgornjih sečil predstavljajo le 5–10 % vseh urotelnih karcinomov, z ocenjeno letno incidenco v zahodnih državah skoraj dveh primerov na 100.000 prebivalcev. Ta stopnja se je v zadnjih desetletjih povečala, verjetno precej na račun izboljšane oziroma dostopnejše diagnostike in splošnega staranja celotnega prebivalstva. Največja pojavnost UKSLM je pri osebah, starejših od 70 let, pri čemer je UKSLM dvakrat pogostejši pri moških (1). Urotelni karcinomi ledvičnega meha se diagnosticirajo približno dvakrat pogosteje kot urotelni karcinomi sečevoda (2).

Slovenski podatki o bremenu urotelnega karcinoma ledvičnega meha in sečevoda

Slovenske podatke povzemamo iz publikacij Registra raka Republike Slovenije in njegovega portala Slora. V obdobju 2018–2022 je v Sloveniji povprečno letno za urotelnim karcinomom sečevoda in ledvičnega meha zbolelo 64 ljudi (3/100.000), umrlo pa je 15 (0,7/100.000). V zadnjih letih groba incidenčna stopnja UKSLM raste za 3,8 %, starostno standardizirana incidenčna stopnja pa za 2,8 % letno, vendar pri obeh trend ni statistično značilen. Porast grobe umrljivosti stopnje je za 1,6 % letno,

starostno standardizirana umrljivostna stopnja pa letno pada za 1,2 %, vendar pri obeh trend ni statistično značilen. Ob koncu leta 2022 je med nami živel 332 bolnikov, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza UKSLM; 51 jih je zbolelo v zadnjem letu, 167 pa v zadnjih petih letih.

Če opazujemo obolevnost glede na spol, je za UKSLM v obdobju 2018–2022 v Sloveniji povprečno letno zbolelo 25 žensk (2,4/100.000) in 40 moških (3,7/100.000), umrlo pa 7 žensk (0,7/100.000) in 7 moških (0,7/100.000). V Sloveniji je rak sečnega mehurja pri moških na sedmem mestu po pogostosti, pri ženskah je redkejši, medtem ko sta rak ledvičnega meha in rak sečevodov oba po pojavnosti redka (3).

Najmlajši bolniki zbolijo v tretjem desetletju življenja. Število bolnikov se s starostjo veča, najbolj pa so ogroženi ljudje po 65. letu starosti. Stadij ob ugotovitvi pomembno vpliva na zdravljenje in prognozo bolezni. V Sloveniji smo pri 36 % bolnikov zbolelih med leti 2018 in 2022 diagnosticirali bolezen v omejenem stadiju, 39 % je imela ob ugotovitvi bolezni v razširjenem stadiju, četrtnina pa v razsejanem. Stadij ni bil določen v manj kot 0,6 odstotka primerov (4).

Analize podatkov Registra raka kažejo, da je bilo petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov z UKSLM, zbolelih v letih 2018–2022, 51 %, pri tem je bilo čisto petletno preživetje žensk 39 %, moških pa 58 %. Glede na starost, je bilo v obdobju 2018–2022 petletno čisto preživetje bolnikov v starostni skupini 20 do 49 let 34 %, v starostni skupini 50 do 74 let 52 % in v starostni skupini nad 75 let 49 %. Glede na stadij, je v obdobju 2018–2022 petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem 86 %, z razširjenim stadijem 50 % in z razsejano boleznijo 2 %.

Etiologija urotelnega karcinoma sečevoda in ledvičnega meha

Kajenje cigaret je izmed do sedaj poznanih dejavnikov glavni dejavnik tveganja za UKSLM, pri čemer se delež teh rakov, ki ga je mogoče pripisati kajenju, ocenjuje na 50 % ali več. Drugi znani dejavniki tveganja so uporaba analgetikov, ki vsebujejo fenacetin, izpostavljenost aristolohični kislini, ionizirajoče sevanje in nekateri genetski dejavniki (sindrom Lynch) (5, 1). Možen dejavnik tveganja za nastanek UKSLM je izpostavljenost arzenu v pitni vodi (5). Z večjim tveganjem za razvoj UKSLM je povezano tudi pitje alkohola in anamneza raka sečnega mehurja (1).

Fenacetin je bil nekoč priljubljena analgetična in antipiretična spojina. Običajno je bil uporabljen v različnih zdravilih v kombinaciji z drugimi aktivnimi sestavinami (6). Fenacetin je bil že pred letom 1990 opredeljen kot zanesljiv dejavnik tveganja za UKSLM, zato je prišlo do postopnega umika zdravil, ki ga vsebujejo, s številnih trgov (5).

Aristolohična kislina, ki jo proizvajajo rastline rodu *Aristolochia*, negativno vpliva na sečni sistem. Poznani sta dve poti izpostavljenosti aristolohični kislini, in sicer okoljska kontaminacija kmetijskih pridelkov z rastlinami *Aristolochia* (primer balkanske endemične nefropatije) ter zaužitje zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo *Aristolochia* (npr. v namen tradicionalne kitajske medicine) (5, 1).

Povišano tveganje za UKSLM zaradi ionizirajočega sevanja je bilo ugotovljeno pri preživelih po eksploziji atomske bombe. Pri bolnikih z rakom, ki so bili predhodno zdravljeni z radioterapijo, je bilo prav tako ugotovljeno povečano tveganje za pojav UKSLM (5). Po kolorektalnem in endometrijskem raku je UKSLM tretji najpogostejši malignom v spektru sindroma Lynch (1).

Literatura

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
2. Petros FG. Epidemiology, clinical presentation, and evaluation of upper-tract urothelial carcinoma. *Transl Androl Urol* 2020;9(4):1794-1798. doi: 10.21037/tau.2019.11.22.
3. Rak sečnega mehurja, ledvičnega meha in sečevoda - Onkološki inštitut Ljubljana [cited 2025 Nov 3]. Available from: <https://www.onko-i.si/o-raku/vrste-raka/rak-secnega-mehurja-ledvicnega-meha-in-secevoda>.
4. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47-55.
5. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D. *Cancer Epidemiology and Prevention* 4th edition. Oxford University Press, New York 2018.
6. Za kaj se uporablja fenacetin? – znanje [cited 2025 Nov 3]. Available from: <https://si.bloomtechz.com/info/what-is-phenacetin-used-for-17298775182517248.html>.

POMEN GENETIKE IN ONKOLOŠKEGA GENETSKEGA SVETOVANJA PRI UROTELNIH KARCINOMIH SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA

izr. prof. dr., Kraljevina Belgija, Mateja Krajc, dr. med.

Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Dedne predispozicije za urotelne karcinome so najpogostejše povezane s sindromom Lynch, zlasti s patogenimi različicami v genu *MSH2*, ki poleg raka debelega črevesa in danke ter endometrija, lahko povečajo tudi ogroženost za tumorje zgornjih sečil. Ostale dedne predispozicije so pri bolnikih z urotelnim karcinomom sečevoda ali ledvičnega meha zelo redke. Ob sumu na prisotnost dednega sindroma je zato smiselno pri bolniku opraviti genetsko testiranje in omogočiti preventivne ukrepe glede na najdbo.

Uvod

Dedne predispozicije imajo pomembno vlogo pri sicer manjšem deležu bolnikov z urotelnim karcinomom, zlasti pri tistih z raki zgornjih sečil (ledvični meh, sečevod) in redkeje mehurja. Najpogostejše gre za rake iz spektra tumorjev, ki jih povezujemo s sindromom Lynch.

Sindrom Lynch

Vzrok sindroma Lynch je okvara v enem izmed genov, ki sodelujejo pri popravljanju napak v dednem zapisu (popravljanje neujemanja baznih parov), t.i. MMR geni (iz angl. »mismatch repair«): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* ali okvara v genu *EPCAM*, ki vpliva na izražanje gena *MSH2*.

Najpogostejša raka, ki se pojavljata v sklopu sindroma Lynch, sta rak debelega črevesa in danke (RDČD) ter pri ženskah tudi rak telesa maternice (rak endometrija). Ocenjujemo, da se okoli 2–5 % vseh primerov RDČD in do 3 % primerov raka endometrija razvije v sklopu dednega sindroma Lynch. Poleg tega se lahko v sklopu sindroma Lynch pojavijo še rak jajčnikov, prostate in kot že omenjeno tudi rak sečil (urotelni karcinom). Redkeje v teh družinah diagnosticiramo tudi rak tankega črevesa, želodca, žolčnih vodov, trebušne slinavke in nekatere možganske tumorje.

Nosilci patogenih različic/verjetno patogenih različic (P/VPR) v genu *MSH2* imajo glede na ostale MMR gene največjo ogroženost za razvoj urotelnega karcinoma, in

lahko doseže do približno 20 % kumulativnega tveganja do 70. leta starosti. Tumorji se pri teh bolnikih pojavljajo v mlajših starostnih skupinah, pogosto multifokalno in v kombinaciji z drugimi Lynch-povezanimi malignomi, kot so kolorektalni in rak endometrija. Histološko imajo pogosto mikrosatelitsko nestabilnost (MSI) in odsotnost izražanja MMR proteinov v imunohistokemični analizi tumorja.

Na genetsko obravnavo zaradi suma na sindrom Lynch je smiselno napotiti:

1. Bolnika oz. bolnico z rakom debelega črevesa/danke ali karcinomom endometrija, če:

- *je starost ob diagnozi <50 let;*
- *ima osebno anamnezo drugega raka, povezanega s sindromom Lynch*;*
- *ima pozitivno družinsko anamnezo rakov, povezanih s sindromom Lynch*, pri sorodniku pred 50. letom v 1. ali 2. kolenu;*
- *ima pozitivno družinsko anamnezo rakov, povezanih s sindromom Lynch, pri vsaj dveh sorodnikih v 1. ali 2. kolenu, ne glede na njihovo starost ob diagnozi;*
- *če je v tumorju ugotovljena IHK izguba ekspresije MMR proteinov in/ali mikrosatelitna nestabilnost (MSI), ne glede na starost ob diagnozi, in hkrati ni bila dokazana prisotnost hipermetilacije promotorja MLH1 oz. prisotnost različice BRAF V600E v tumorskem tkivu;*
- *z genotipizacijo tumorskega tkiva dokazana verjetno patogena/patogena različica, ki bi vplivala na nadaljnjo obravnavo posameznika oz. družine, če bi bila dokazana kot zarodna okvara;*
- *negativen izvid opravljenega genetskega testiranja na Onkološkem inštitutu Ljubljana pred letom 2014 za posameznike, ki izpolnjujejo kriterije za test.*

2. Zdravega posameznika z družinsko anamnezo:

- *v družini je bila že dokazana verjetno patogena/patogena različica v enem izmed genom, povezanih s sindromom Lynch;*
- *≥1 sorodnik v 1. kolenu s karcinomom debelega črevesa/danke ali karcinomom endometrija pred 50. letom;*
- *≥1 sorodnik v 1. kolenu s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija in drugim primarnim tumorjem, povezanim s sindromom Lynch*;*
- *≥2 sorodnika v 1. ali 2. kolenu z rakom, povezanim s sindromom Lynch*, pri čemer je vsaj eden zbolel pred 50. letom;*
- *≥3 sorodniki v 1. ali 2. kolenu z rakom, povezanim s sindromom Lynch*, ne glede na starost ob diagnozi.*

**Raki, povezani s sindromom Lynch: karcinom debelega črevesa/danke, karcinom endometrija, jajčnika, želodca, tankega črevesa, trebušne slinavke in žolčevodov ter urotelni karcinom.*

Preventivni ukrepi pri sindromu Lynch

V družinah, kjer odkrijemo dedno okvaro, povezano s sindromom Lynch, priporočamo genetsko svetovanje in testiranje tudi zdravim krvnim sorodnikom, saj lahko zdravim nosilcem dednih okvar ponudimo presejalne preglede in preventivne ukrepe.

Temelj pregledov predstavljajo endoskopije, ki se uporabljajo za zgodnje odkrivanje raka prebavne cevi (kolonoskopija, gastroduodenoskopija, včasih tudi kapsulna endoskopija). Ženskam priporočamo redne ginekološke preglede z biopsijami maternice, v nekaterih primerih se priporoča celo preventivna operacija (npr. odstranitev maternice in/ali jajčnikov), saj s tem zmanjšamo ogroženost za nastanek raka. Pri moških se priporoča odvzem krvi za meritev PSA (prostatični specifični antigen) in ob ugotovljenem porastu vrednosti napotitev na pregled k urologu. Če v družini zaznamo povečano ogroženost za nastanek raka trebušne slinavke, se na genetskem svetovanju pogovorimo tudi o možnosti tovrstnih presejalnih pregledov. Pri posameznikih z s sindromom Lynch se priporoča letno presejanje na hematurijo od približno 30.–35. leta dalje, dopolnjeno po potrebi s citološko analizo urina in slikovnimi preiskavami, zlasti kadar gre za P/VPR v genu *MSH2*. Uporaba multigenskih panelov, ki vključujejo gene MMR, se priporoča pri vseh bolnikih z zgodnjim pojavom urotelnega karcinoma ali pozitivno družinsko anamnezo za rake, ki jih povezujemo s sindromom Lynch.

Druge dedne predispozicije

Ostale dedne predispozicije so pri bolnikih z urotelnim karcinomom sečevoda ali ledvičnega meha zelo redke in med drugim vključujejo sindrom Birt-Hogg-Dubé (*FLCN* gen), dedno leiomiomatozo in svetlocelični rak ledvic (*FH* gen) ter sindrom Von Hippel–Lindau (*VHL* gen).

Sindrom Birt-Hogg-Dubé (diagnosticiramo P/VPR v genu *FLCN*) se kaže s kožnimi fibrofolikularnimi papulami, pljučnimi cistami in več ledvičnimi tumorji, redkeje pa z urotelnimi spremembami.

Dedna leiomiomatoza in svetlocelični rak ledvic je povezan s P/VPR v genu *FH*. Povzroča agresivne ledvične karcinome in leiomiome, občasno pa se pojavljajo tudi urotelni tumorji.

Sindrom Von Hippel–Lindau (P/VPR v genu *VHL*) je povezan predvsem s hemangioblastomi in ledvičnimi tumorji, urotelni karcinomi pa so tem dednem sindromu izjemno redki.

Povzetek

Kdaj je smiselno napotiti bolnika z urotelijskim karcinomom na genetsko svetovanje in testiranje:

1. Zgodnja starost ob diagnozi

Bolniki z rakom ledvičnega meha ali sečevoda, mlajši od 60 let. Pri raku mehurja se priporoča razmislek o napotitvi, če je diagnoza pred 45.–50. letom.

1. Multifokalni ali bilateralni tumorji

3. Pozitivna družinska anamneza

Družina izpolnjuje merila za genetsko testiranje za sindrom Lynch.

4. Pojav drugih Lynch-vezanih rakov pri bolniku

5. Patohistološki izvid z MSI-H ali izgubo MMR proteinov

Če imunohistokemija (IHK) pokaže izgubo izražanja MSH2, MSH6, MLH1 ali PMS2.

Če je PCR ali NGS test pozitiven na mikrosatelitno nestabilnost (MSI-H).

V klinični praksi je zelo pomembno prepoznati bolnike, pri katerih sumimo dedno predispozicijo za raka in jih usmeriti na onkološko genetsko svetovanje in testiranje. Prepoznavanje nosilcev P/VPR namreč omogoča usmerjeno spremljanje, zgodnje odkrivanje tumorjev in preventivne ukrepe pri sorodnikih. Pomembno je poudariti, da ima lahko genetsko testiranje (tudi tumorskega tkiva) teh bolnikov velik pomen tudi za tarčno zdravljenje, saj so bolniki z MSI-H tumorji občutljivejši na imunoterapijo (npr. PD-1 inhibitorje).

Sklepne misli

Dedne predispozicije za urotelne karcinome so najpogostejše povezane s sindromom Lynch, zlasti s patogenimi različicami v genu *MSH2*, ki poleg raka debelega črevesa, danke, endometrija in nekterih drugih rakov, lahko povečajo tudi ogroženost za tumorje zgornjih sečil. Ostale dedne predispozicije so pri bolnikih z urotelnim karcinomom sečevoda ali ledvičnega meha zelo redke.

Zgodnja identifikacija nosilcev patogenih različic je ključna za individualizirano spremljanje in pravočasno preventivno ukrepanje v družinah z večjo ogroženostjo ter tarčno zdravljenje pri bolnih.

Literatura

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial and Gastric. Version 4.2024.
2. Vlachostergios PJ, Faltas BM, Carlo MI, Nassar AH, Alaiwi SA, Sonpavde G. The emerging landscape of germline variants in urothelial carcinoma: Implications for genetic testing. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;23:100165. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100165.
3. Hemminki K, Kiemeny LA, Morgans AK, Ranniko A, Pichler R, Hemminki O, Culig Z, Mulders P, Bangma CH. Hereditary and Familial Traits in Urological Cancers and Their Underlying Genes. *Eur Urol Open Sci.* 2024 Sep 13;69:13-20. doi: 10.1016/j.euros.2024.08.011.
4. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, Nordenskjöld M, Hansen TV, Solly J, Maher ER; European BHD Consortium. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009 Dec;10(12):1199-206. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70188-3.
5. PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z RAKOM DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE, Onkološki inštitut Ljubljana, 2020, dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_rakom_debelega_crevesa_in_danke_2020.pdf

KLINIČNA SLIKA IN UROLOŠKA ENDOSKOPSKA DIAGNOSTIKA UROTELNEGA KARCINOMA SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA

izr. prof. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med.

Klinični oddelek za urologijo UKC Ljubljana in Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Povzetek

Izhodišča. Urotelni karcinom zgornjih sečil (UTUC) je redka, a klinično pomembna maligna bolezen, ki prizadene urotelij sečevoda in ledvičnega meha. Zaradi pogoste invazivnosti ob diagnozi je zgodnje prepoznavanje ključno za izboljšanje prognoze. Namen preglednega članka je predstaviti sodobno razumevanje klinične slike in uroloških diagnostičnih pristopov pri UTUC ter analizirati najnovejše smernice (2020–2025).

Metode. V bazi PubMed in iskalniku Google smo iskali relevantne vire. Vključeni so bili pregledni članki, izvirne raziskave in klinične smernice v angleškem jeziku, ki obravnavajo urološko diagnostiko in klinično sliko UTUC.

Rezultati. V končno analizo in sintezo smo vključili štiri vire. Med njimi so ključne smernice UTUC EAU (2025) in AUA/SUO (2023) ter smernice za obravnavo mikrohematurije AUA/SUFU (2020/2025).

Zaključki. Diagnostika UTUC temelji na kombinaciji klinične slike ter slikovnih, endoskopskih in laboratorijskih metod. V klinični sliki sta vodilna simptoma makro- in/ali mikrohematurija, ki ju urologi obravnavamo v skladu z mednarodno sprejetimi smernicami. Urološka diagnostika se začne z anamnezo, telesnim pregledom ter laboratorijskimi preiskavami urina in krvi. Nadaljuje se z endoskopskimi preiskavami mehurja in zgornjih sečil, odvzemom urina za citopatološko preiskavo ter napotitvijo na slikovne preiskave.

Uvod

Urotelni karcinom zgornjih sečil (UTUC) predstavlja 5–10 % vseh urotelnih tumorjev. Pogosteje prizadene moške, predvsem v šestem do osmem desetletju življenja. Klinično se UTUC razlikuje od karcinoma mehurja po večji agresivnosti, saj je ob postavitvi diagnoze v 60–70 % primerov že invaziven. Etiološki dejavniki vključujejo izpostavljenost aromatskim aminom v tobaku in na delovnem mestu, aristolohični kislini pri balkanski nefropatiji, kronično vnetje ter dedne sindrome (Lynch).

Najpogostejši simptom je hematurija, ki se pojavi pri več kot 70 % bolnikov (1, 2). **Namen** članka je pregledati aktualno znanje o klinični sliki in sodobnih endoskopskih diagnostičnih metodah pri UTUC.

Metode

Pregledali smo relevantno literaturo v bazi PubMed in iskalniku Google z uporabo iskalnih izrazov: *upper tract urothelial carcinoma, diagnosis, guidelines, ureteroscopy, microhematuria*.

Rezultati

V končno analizo in sintezo smo vključili štiri vire: tri smernice (2020–2025) in en izvirni znanstveni članek.

Razpravljanje – sinteza

Klinična slika in pomen zgodnje diagnostike

Vodilni simptom UTUC je makrohемaturija. Bolečine v ledvenem delu, obstrukcija ali ponavljajoče se okužbe sečil kažejo na lokalno napredovalo bolezen in pomenijo slabšo prognozo, medtem ko sistemski znaki (hujšanje, utrujenost, vročina, nočno potenje, kašelj) nastopijo pri metastatski bolezni (1). Ker je bolezen v več kot dveh tretjinah primerov ob diagnozi invazivna (2), je zgodnje prepoznavanje ključno. Smernice EAU (2025) in AUA (2023) zato priporočajo čimprejšnjo in popolno diagnostiko makrohемaturije pri vseh bolnikih, ki zajema cistoskopijo, slikovne preiskave (CT urografijo – CTU, MR urografijo – MRU ali redko retrogradno ureteropielografijo) ter selektivni izpirek votlega sistema ali citologijo spontanega urina (1, 2).

Velik izziv za družinskega zdravnika, urologa in javnozdravstveni sistem predstavljajo bolniki z **mikrohемaturijo**, ki po definiciji pomeni več kot 3 eritrocite na vidno polje pri veliki povečavi v sedimentu urina. Če so AUA smernice iz leta 2012 priporočale celovito urološko diagnostiko mikrohемaturije pri vseh bolnikih, starejših od 35 let, se je v naslednjih osmih letih izkazalo, da je tak pristop preobsežen, močno obremenjuje bolnike, zdravstveno osebje in finančno izčrpava zdravstveni sistem za relativno majhno korist (3). Verjetnost, da je mikroeritrociturija posledica urotelnega karcinoma v sečilih, je 1 %, oziroma 0,05 do 0,1 %, da je posledica UTUC. Zaradi tega so AUA smernice leta 2020 spremenile priporočila in uvedle urološko obravnavo na osnovi ocene tveganja za prisotnost urotelnega karcinoma. Oceno začnemo z usmerjeno anamnezo, telesnim pregledom ter laboratorijskimi preiskavami ledvičnih retentov in sedimenta urina, s čimer želimo izključiti internistične in ginekološke

vzroke za mikrohematurijo. V tej fazi smo pozorni na **osnovne dejavnike tveganja** (starost, moški spol, kajenje, stopnja mikrohematurije, ponavljanje mikrohematurije in pojavljanje makrohematurije) ter dodatne dejavnike visokega tveganja (iritativni simptomi, predhodna uporaba ciklofosfamida, družinska anamneza za Lynchov sindrom, izpostavljenost aromatskim aminom in spojinam benzena na delovnem mestu ter dolgotrajna prisotnost tujkov v sečilih). Povišan krvni tlak, prisotnost proteinov v urinu ter dismorfni eritrociti kažejo na nefrološki vzrok mikrohematurije, anamneza okužb sečil, ginekoloških težav, obstruktivnih težav z uriniranjem ali občasnih ledvenih bolečin pa na benigne urološke in ginekološke bolezni. Jemanje antiagregacijske in/ali antikoagulantne terapije ni osnovni vzrok za mikrohematurijo, zato morajo biti ti bolniki deležni enakega diagnostičnega postopka kot tisti, ki teh zdravil ne jemljejo. Če je mikrohematurija posledica okužbe sečil, moramo sediment urina po zaključku zdravljenja ponoviti. Vztrajanje mikrohematurije kljub ozdravljeni okužbi zahteva dodatno urološko diagnostiko. Pri bolnikih s sumom na nefrološko bolezen je primerna napotitev k nefrologu, vendar moramo vseeno opraviti oceno tveganja za rak urotela. Na osnovi ocene tveganja za malignom delimo bolnike z mikrohematurijo v tri skupine (Tabela 1) (3).

Tabela 1. Ocena tveganja in diagnostični postopek pri bolnikih z mikroeritrociturijo. Eri – eritrocitov, vp – vidno polje. * Uveljavljeni tumorski markerji: AssureMDx, CxBladder Resolve, CxBladder Triage, EarlyTectBCD, NMP 22, BladderChek, UroVysion, Xpert.

Tveganje za rak	Neznatno/nizko	Srednje	Visoko
Število obveznih kriterijev	Vsi	En ali več	En ali več
Stopnja mikrohematurije	3-10 eri/vp	11-25 eri na vp	> 25 eri na vp
Alternativni kriterij		Predhodno nizko tveganje, nato 3-25 eri na vp ob ponovitvi sedimenta	Makrohematurija
Starost ženske	< 60 let	> 60 let	
Starost moški	< 40 let	40 – 59 let	> 60 let
Kajenje	Nekadilec ali < 10 zavoječ let	10 – 30 zavoječ let	> 30 zavoječ let
Dodatni dejavniki tveganja (našteti v tekstu zgoraj)	noben	katerikoli	Eden ali več ali katerikoli iz visokega tveganja
Diagnostični postopek	Ponovimo sediment čez 6 mesecev	Cistoskopija in UZ sečil ali citologija urina/marker* in UZ	Cistoskopija in CTU ali MRU

Endoskopska urološka diagnostika

Uretrocistoskopija je obvezna diagnostična preiskava pri vseh bolnikih s sumom na UTUC, saj so sinhroni ali metahroni tumorji sečnega mehurja zaradi distalnega intraluminalnega zasevanja celic pri bolnikih z UTUC pogosti. Velja tudi obratno. Če v sklopu diagnostike opravimo cistoskopijo in najdemo tumor v bližini ostija, na vratu mehurja, trigonumu ali v prostatični uretri, moramo opraviti diagnostiko zgornjega urotakta, saj je verjetnost za urotelni tumor zgornjih sečil skoraj štirikrat večja, če je tumor v mehurju lociran na opisanih mestih, kot če se nahaja drugje (1).

Ureterorenoskopija (URS) z biopsijo omogoča vizualno in histološko potrditev tumorja. Skladnost med biopsijo in končno histologijo je visoka, več kot 90 % (4). Pri URS opišemo velikost, lego in izgled tumorja ter odvzamemo histološke vzorce s krtačenjem ali biopsijskimi kleščami. Z uporabo posebnega spektra svetlobe (NBI) lahko zaznamo tudi CIS, ki je v nivoju sluznice in običajno slabo viden pri beli svetlobi. Med URS je smiselno odvzeti še selektivni izpirek votlega sistema skozi inštrument ali uretorni kateter ter ga poslati na citološko preiskavo ali FISH test. Glavna slabost URS je invazivnost. Poseg poteka v splošni anesteziji in lahko povzroči številne peri- in postoperativne zaplete, na primer perforacijo ali celo avulzijo sečevoda, krvavitev, sepso ter kronične zožitve s hidronefrozo in oslABLjeno ledvično funkcijo. Zaradi možnosti implantacije tumorskih celic je ureterorenoskopija pri slikovnih preiskavah nesumljivega kontralateralnega votlega sistema zgornjih sečil kontraindicirana. Če ostale (neinvazivne) preiskave nedvoumno potrdijo UTUC ali če bolniki zaradi pridruženih bolezni niso kandidati za radikalno zdravljenje, URS ni nujno potrebna (2).

Odvzem izpirka in urina

Natančen opis citopatološke diagnostike urotelnega karcinoma presega namen tega članka. V okviru urološke diagnostike UTUC je pomembno zavedanje, da je občutljivost citologije spontanega urina za urotelni karcinom visokega gradusa več kot 90 %, za urotelni karcinom nizkega gradusa pa le okoli 40–50 %. Občutljivost selektivno odvzetega izpirka votlega sistema skozi URS-inštrument ali uretorni kateter je višja, ker vzorcu ni primešan urin iz kontralateralnega (zdravega) votlega sistema, zaradi česar je verjetnost najdbe malignih celic večja. FISH tumorski označevalec je alternativa citologiji za diagnostiko UTUC z višjo občutljivostjo, vendar nižjo specifičnostjo kot citologija. Ker ostali tumorski označevalci še niso priporočeni niti v smernicah za rak sečnega mehurja, bo do njihove rutinske uporabe verjetno preteklo še nekaj časa.

Zaključek

Diagnostika UTUC temelji na kombinaciji klinične slike, slikovnih, endoskopskih in laboratorijskih metod. Za optimalno obravnavo bolnikov z UTUC je ključen multidisciplinaren pristop s tesnim sodelovanjem specialista družinske medicine, urologa, radiologa in patologa.

Literatura

1. Gontero P, Masson-Lecomte A, Birtle AJ, Comperat E, Dominguez Escrig JL, Liedberg F, et al. Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma. 2025. In: EAU Guidelines 2025 [Internet]. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>.
2. Coleman JA, Clark PE, Buckley DI, Chang SS, Chou R, Hoffman_Censits J, et al. Diagnosis and management of non-metastatic upper tract urothelial carcinoma: AUA/SUO guideline (2023). 2023:[50 p.]. Available from: <https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/UTUC%202023/UTUC%20Unabridged%20FINAL%2011-07-23.pdf>.
2. Barocas DA, Boorjian S, Alvarez R, Downs TM, Gross CP, Hamilton B, et al. Microhematuria: AUA/SUFU guideline (2020, amended 2025). 2025:[39 p.]. Available from: <https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/2025%20Guidelines/MH%20Unabridged%20FINAL.pdf>.
4. Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, Santos Cortes JA, Bird V, Rodriguez S, et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2013;31(8):1696-700.

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA UROTELNEGA KARCINOMA SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA

dr. Rok Dežman, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Izvleček

Urotelni karcinom zgornjih sečil je redka, a pogosto invazivna bolezen. CT-urografija ostaja metoda izbora za odkrivanje in določanje razširjenosti, MRI pa je pomembna alternativa pri bolnikih z ledvično okvaro ali kontraindikacijo za jedra kontrastna sredstva. Ultrazvok dopolnjuje oceno predvsem s prikazom hidronefroze. Biopsija je zaradi tehničnih omejitev pogosto nezanesljiva, zato se jo uporablja zgolj občasno. Ključna naloga slikovne diagnostike je detekcija bolezni in ocena njene zamejitve, kar neposredno usmerja odločitev o izboru načina zdravljenja.

Uvod

Urotelni karcinom ledvičnega meha in sečevoda predstavlja približno 5–10 % vseh urotelnih karcinomov, vendar se po kliničnem poteku razlikuje od pogostejšega urotelnega karcinoma mehurja. Ob diagnozi je bolezen pogosto že invazivna, kar je posledica tankega mišičnega sloja sečevoda in pelvičnega sistema ter pozne prepoznavne bolezni. Najpogostejši simptom je neboleča hematurija, ki bolnika pripelje v diagnostično obravnavo. V tem procesu ima slikovna diagnostika ključno vlogo, saj je pridobivanje zanesljivega histološkega vzorca zgornjih sečil tehnično zahtevno, citologija pa je manj občutljiva kot pri karcinomu mehurja. Zato se terapijske odločitve pogosto naslanjajo na kakovostno interpretacijo slikovnih preiskav.

Preiskovalne metode

CT-urografija predstavlja temeljno preiskavo pri sumu na urotelni karcinom zgornjih sečil. Omogoča kompleksno oceno parenhima, sluznice sečil in okolnih struktur. Največji diagnostični pomen imata nefrografska in ekskrecijska faza. V nefrografski fazi lahko zaznamo spremembe parenhima pri invazivnih karcinomih ledvičnega meha. Še pomembnejša je ekskretorna faza preiskave, ki omogoča najboljši prikaz sluznice sečevoda in ledvičnega meha. Tipične najdbe vključujejo papilarni defekt polnjenja, segmentno zadebelitev stene ali infiltrativno maso, ki ohranja zunanjo

obliko ledvice. CT ima visoko diagnostično natančnost za odkrivanje tumorja (okoli 92 % občutljivosti in 95 % specifičnosti).

MRI preiskava se v klinični praksi uporablja redkeje. Čeprav ima teoretične prednosti, kot sta boljša ločljivost mehkih tkiv in možnost ocene restrikcije difuzije v tkivih, je njena občutljivost za majhne papilarne lezije nižja kot pri CT-urografiji. Zato MRI praviloma ni prva preiskava izbora. V praksi jo uporabimo predvsem pri bolnikih, pri katerih je uporaba jodnega kontrastnega sredstva kontraindicirana (npr. ob znanih alergijah), saj MRI uporablja gadolinijevo kontrastno sredstvo. Ultrazvok se v diagnostični poti uporablja predvsem za oceno prisotnosti in stopnje hidronefroze. Ta podatek ni zgolj posledica obstrukcije, temveč ima tudi prognostično vrednost, saj je izrazita dilatacija pogosto povezana z bolj napredovalo boleznijo in slabšo prognozo. Biopsija zgornjih sečil je pogosto nezanesljiva zaradi majhnega vzorca in omejene možnosti ocene invazivnosti, zato se uporablja redko in predvsem selektivno.

Zamejitev bolezni

Ustrezna zamejitev bolezni je ključna za odločanje o načinu zdravljenja in temelji predvsem na slikovni oceni invazije tumorja v steno sečevoda ali ledvičnega meha ter v okolišnje strukture. CT-urografija ima pri tem osrednjo vlogo. Najzanesljivejši radiološki znak višjega stadija ($\geq T3$) so strukturne spremembe maščevja ob steni sečevoda oz. ledvičnega meha. Kadar je prisotna deformacija ali zameglitev konture parenhima, to običajno pomeni invazijo v ledvični parenhim ($T4$); diagnostična natančnost CT v teh primerih dosega 75–95 %. Nasprotno pa je razlikovanje med $T1$ in $T2$ na podlagi CT (in tudi MRI) preiskave nezanesljivo, saj je mišični sloj zgornjih sečil izredno tanek.

Poleg morfoloških znakov smernice Evropske urološke zveze poudarjajo tudi pomen posrednih parametrov: izražena hidronefroza, tumor velikosti ≥ 2 cm ter multifokalnost so povezani z večjo verjetnostjo napredovale bolezni. Kljub temu se ti dejavniki vedno vrednotijo skupaj z gradusom, ki ostaja najpomembnejši nadomestni kazalnik agresivnosti. Pri oceni regionalnih bezgavk tako CT kot MRI ostajata omejena. Povečane bezgavke štejemo kot sumljive, vendar pa normalna velikost možnosti zasevkov v bezgavkah ne izključuje.

Zaključek

Slikovna diagnostika je ključna pri odkrivanju in zamejitvi urotelnega karcinoma zgornjih sečil. CT-urografija je osrednja slikovna preiskava, ki omogoča zanesljivo detekcijo tumorja in oceno invazije, kar neposredno usmerja izbiro zdravljenja. Radiološka presoja zato predstavlja bistven del multidisciplinarnega odločanja.

Literatura

1. Tsikitas LA, O'Connor LP, Psutka SP, Raman JD. Upper Tract Urothelial Carcinoma: Contemporary Imaging and Clinical Decision-Making. *Cancers*. 2023;15(5040).
2. Froemming AT, Boland J, Small CE, et al. Upper tract urothelial carcinoma: what the urologist needs to know. *European Journal of Radiology*. 2018; 101: 101–111.
3. Nakai H, Takahashi H, Wellnitz CV, et al. Imaging of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *RadioGraphics*. 2024; 44(11): e240056.
4. EAU Guidelines Panel on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma 2025. European Association of Urology; 2025.

UROTELNI KARCINOM SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA - PATOHISTOLOŠKA IN MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA

prof. dr. Metka Volavšek, dr. med.

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Urotelni karcinom (UK) sečevoda in ledvičnega meha (UKSLM) je relativno redek tumor, ki je morfološko podoben bistveno pogostejšem UK sečnega mehurja. Največkrat gre za UK visokega gradusa, ki kaže divergentno diferenciacijo, pogosti so podtipi UK. UKSLM večinoma odkrijemo pozno in v napredovalem stadiju bolezni. Pogosteje kot v mehurju se razvijejo v sklopu sindroma Lynch, zato je ob postavitvi diagnoze potrebno refleksno testiranje izražanja beljakovin MMR.

Uvod

Urotelni karcinom (UK) vznikne vzdolž votlega sistema sečil, v 20% multifokalno, s sinhronim ali metahronim pojavljanjem. Najpogostejši v sečnem mehurju (UKM) se v 5-10% pojavi v zgornjih sečilih (UKSLM; ledvični meh 2x pogosteje kot sečevod), predstavlja 5-7% vseh tumorjev ledvic. Pri moških je 2x pogostejši kot pri ženskah, z vrhom v starosti 70-90 let. Med etiološkimi dejavniki sta predvsem kajenje in izpostavljenost aristolohijski kislini, (endemsko, Balkanska endemska nefropatija; zeliščni pripravki). Večinoma se prezentira z makrohematurijo. Za razliko od UKM, ki je v začetku običajno nizko agresivna bolezen nizkega stadija, je večina UKSLM že ob prezentaciji visoko malign tumor višjega, vsaj mišično invazivnega stadija.

Histološki tip

Večinoma papilarne UK histološko gradiramo kot nizkega gradusa, nizkega gradusa z <5% komponente visokega gradusa in visokega gradusa. Pri UK vseh lokacij je pogosta divergentna diferenciacija (ploščatocelična, žlezna, trofoblastna, Müllerijška, nevroendokrina), ki se lahko pojavi sočasno s podtipi UK. Prisotnost enega ali več histoloških podtipov (nested/gnezdasti, tubularni/mikrocistični, lipoidni/bogat z lipidi, mikropapilarni, sarkomatoidni, limfoepitelijski, plazmacitoidni, gigantocelični, svetlocelični/bogat z glikogenom, slabo diferencirani) ter divergentne diferenciacije pomeni, da gre za UK visokega gradusa. »Variantna histologija« povezana z drugimi

znaki agresivnosti (visok stadij, limfovaskularna invazija, pogoste ponovitve bolezni) je pri UKSLM prisotna v do 40% primerov, pri UKM v 10-25%.

UKSLM je, kot tretji najpogostejši tumor povezan s sindromom Lynch, v do 10% del spektra sprememb zaradi mutacij genov popravljalnega mehanizma DNA (»mismatch repair«, MMR), zato moramo ob postavitvi diagnoze refleksno testirati izražanje beljakovin MMR.

Ocena stadija in pomen vzorčenja tumorja

Zaradi omejenega prostora znotraj lumna sečevoda in pielona je resičasta morfologija tumorjev pogosto zabrisana, še posebej pa je oteženo prepoznavanje in ocena globine invazije, saj se tkivne strukture raztegnejo in vseh plasti stene v histoloških preparatih pogosto ne prepoznamo. Poleg znanja in izkušenj patologa je za histopatološko preiskavo pomembno sistematsko vzorčenje, ki večinoma zahteva serijske rezine in vklop celotnega tumorja. Pri tumorjih pielona prikazujemo tudi odnos tumorja do hilusnega maščevja in ledvičnega parenhima. Poudarjamo pomen vzorčenja za prepoznavo vseh histoloških podtipov znotraj tumorja, saj imajo posamezni podtipi (mikropapilarni, sarkomatoidni, plazmacitoidni), četudi le v <5% tumorja, pomemben vpliv na slabšo napoved bolezni. Pri multiplih tumorjih je za vsakega treba oceniti vse značilnosti, vključno z morebitnim intraepitelijskim karcinomom v okolni sluznici.

Molekularno genetske preiskave

Številne raziskave molekularno genetskih sprememb na nivoju DNA, RNA in izražanja beljakovin so pripeljale do različnih molekularnih klasifikacij (tudi takoim. konsenzus), ki pa zaenkrat še niso dovolj podprte z dokazi, ki bi opravičili opredelitev molekularnih podtipov tumorjev v rutinski diagnostiki UK. Med pogostimi genetskimi spremembami so mutacije promotorja gena TERT, ki jih odkrijemo pri vseh gradusih, stadijih in histoloških podtipih UK. TERT obeta glede razrešitve različnih diagnostičnih težav tako v patologiji kot tudi klinično, saj je mutacije moč določiti tudi iz urina (tekočinska »liquid« biopsija). Kot pomoč pri odločitvah o uporabi tarčnih zdravil pri bolnikih z napredujočo boleznijo so uporabne tudi ocena sprememb FGFR3, ERCC2 in drugih povezanih s popravljanjem DNA, določanje izražanja PDL1 v tumorskih in gostiteljevih imunskih celicah, določanje bremena mutacij, mikrosatelitne nestabilnosti in drugih.

Zaključek

UKSLM so za razliko od UKM največkrat visokega gradusa, odkriti v napredovalih stadijih bolezni in ob konvencionalni morfologiji pogosteje vsebujejo divergentno diferenciacijo in različne podtipe UK. Ustrezno vzorčenje tumorjev je potrebno tako za zanesljivo oceno stadija kot prepoznavanje vseh posameznih podtipov, ki napovedujejo agresivnejši potek bolezni. Čeprav molekularna diagnostika zaenkrat še ne zadošča kriterijem za rutinsko uporabo pa moramo refleksno določati izražanje beljakovin MMR.

Literatura

1. Rolim I, Henriques V, Rolim N, et al. Clinicopathologic analysis of upper urinary tract carcinoma with variant histology. *Virchows Arch* 2020; 477: 111–20.
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5.
3. Compérat EM, Netto GJ, Tsuzuki T, et al. Tumours of the urinary tract. In: WHO Classification of tumours editorial board. WHO classification of tumours. Urinary and male genital tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2022. p. 132-70.
4. Warrick JI, Al-ahmadie H, Berman DM, et al. International Society of Urological Pathology Consensus Conference on Current Issues in Bladder Cancer. Working Group 4 Molecular Subtypes of Bladder Cancer—Principles of Classification and Emerging Clinical Utility. *Am J Surg Pathol* 2024; 48: e32–e42.

CITOPATOLOŠKA DIAGNOSTIKA URINA

Aleš Rode, dr. med., prof. dr. Veronika Kloboves-Prevodnik, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za Citopatologijo

Izvleček

Pariški sistem za poročanje izvidov citologije urinov (angl. The Paris System for Reporting Urinary Cytology, TPS) je prvi standardiziran, z dokazi podprt, mednarodni sistem za poročanje o patoloških spremembah v urinu in izpirkih iz urinarnega trakta. Glavni namen sistema je zmanjšanje deleža atipičnih, nekonkluzivnih diagnoz in ohranjanje visoke zanesljivosti diagnosticiranja urotelijskega karcinoma visokega gradusa. Sistem je sestavljen iz šestih diagnostičnih kategorij: i) nediagnostično, ii) negativno za urotelijski karcinom visokega gradusa, iii) atipija urotelijskih celic, iv) suspektno za urotelijski karcinom visokega gradusa, v) urotelijski karcinom visokega gradusa, vi) neurotelijske maligne neoplazme. Za vsako diagnostično kategorijo so v sistemu navedeni diagnostični kriteriji, tveganje za malignost in napotki za nadaljno obravnavo pacientov.

Uvod

V preteklosti je bila zaradi nepoenotnih diagnostičnih kriterijev citologija urinov in njena klinična uporabnost v zatonu, glavni problem je bil visok delež atipičnih diagnoz. Kot odgovor na to problematiko je bil razvit Pariški sistem za poročanje izvidov citologije urinov (angl. The Paris System for Reporting Urinary Cytology, TPS), ki je bil prvič objavljen leta 2016, trenutno je v rabi posodobljena, druga izdaja iz leta 2022. Pri citološkem pregledu urinskih vzorcev smo, tako kot pri citologiji nasploh, omejeni na interpretacijo morfolologije posameznih celic saj njihovega medsebojnega odnosa oziroma urejanja (arhitekture) ni moč opazovati. TPS se zato osredotoča na detekcijo urotelijskega karcinoma visokega gradusa (tako papilarnega karcinoma kot in situ karcinoma), saj ta izkazuje jasne celične morfološke znake malignosti. Diagnoza ostalih papilarnih urotelijskih neoplazm (papilarni karcinom nizkega gradusa, papilarna urotelijska neoplazma nizkega malignega potenciala, papilom) ni možna, saj se te entitete na celični ravni ne razlikujejo od normalnega urotela, prepoznamo jih po njihovi arhitekturi.

Diagnostične kategorije

TPS definira šest diagnostičnih kategorij, njihove diagnostične kriterije ter tveganje za malignost visokega gradusa (angl. Risk of high grade malignancy, ROHM) in priporočila za nadaljno obravnavo pacientov (tabela1).

Tabela 1. Diagnostične kategorije in tveganje za malignost v TPS.

Diagnostična kategorija	Diagnostični kriteriji	Tveganje za malignost (ROHM)
Nediagnostično	Volumen urina > 30 ml, zadostna celularnost	0 – 16%
Negativno za urotelijski karcinom visokega gradusa	Benigne urotelijske, ploščate in žlezne celice, benigni tkivni fragmenti, vnetje, spremembe po terapiji, spremembe v sklopu poliomavirusa, urotelijske neoplazme nizkega gradusa	8 – 24 %
Atipija urotelijskih celic (AUC)	Urotelijske celice že izkazujejo nekatere nepravilnosti, vendar le te ne zadoščajo kriterijem za suspektno/maligno	24 – 53 %
Suspektno za urotelijski karcinom visokega gradusa (SHGUC)	Redke (< 5 – 10), vendar morfološko jasno maligne celice	59 – 94 %
Urotelijski karcinoma visokega gradusa (HGUC)	Številne (> 10) jasno maligne celice	76 – 100 %
Neurotelijske maligne neoplazme (NMM)	/	/

Legenda: AUC = atipija urotelijskih celic (angl. atypical urothelia cells); SHGUC = suspektno za urotelijski karcinom visokega gradusa (angl. suspicious for high grade urothelia carcinoma); HGUC = urotelijski karcinom visokega gradusa (angl. high grade urothelial carcinoma); ROHM = tveganje za malignost (angl. risk of malignancy); NMM = neurotelijske maligne neoplazme

ROHM je izračunan kot odstotek histoloških biopsij, ki je bil ob dani citološki diagnozi pozitiven za urotelijski karcinom visokega gradusa. Zaradi nestandardiziranega določanja ROHM vrednost med študijami variira, kar pojasnjuje zgoraj navedene široke intervale.

Nediagnostično

V to diagnostično kategorijo spadajo vzorci urinov (spontan urin, izpirki iz mehurja/uretrov, urin odvzeti iz kateterske vrečke), ki ne vsebujejo dovolj celic ali pa so le te degenerirane, poškodovane ali prekrite s krvjo, vnetnicami ali bakterijami in zato niso ustrezni za oceno patoloških sprememb na urotelijskih celicah. Na ustreznost vzorcev urinov vplivajo: i) način odvzema vzorca, ii) celularnost, iii) volumen, iv) citomorfološke značilnosti celic. Med vsemi kriteriji je najpomembnejša citomorfologija, saj ne glede na ostale kriterije, prisotnost atipičnih/suspektnih/malignih celic definira vzorec kot ustrezen za citopatološko oceno. Za negativne vzorce pa so za oceno ustreznosti vzorca najpomembnejši tip vzorca, volumen in število urotelijskih celic. Vzorec spontanega urina je primeren za citopatološko oceno, če je volumen večji od 30 ml (25 ml za vzorce shranjene v mediju za odvzem in transport vzorca v mediju ThinPrep in 30 ml za vzorce shranjene v mediju SurePath). Po podatkih v literaturi je 0,3% vzorcev spontanih urinov nediagnostičnih. Instrumentalni vzorci urinov (izpirki) so primerni za citopatološko oceno, če vsebujejo več kot 20 urotelijskih celic/ polje 100 x povečave, ustrezni vendar manj primerni za oceno zaradi majhnega števila urotelijskih celic (10-20 urotelijskih celic na polje 100 x povečave) in neustrezni za citopatološko oceno (nediagnoatični), če vsebujejo manj kot 10 urotelijskih celic na polje 100 x povečave.

Negativno za urotelijski karcinom visokega gradusa

V to diagnostično kategorijo ne spadajo zgolj normalni/negativni vzorci urina, ampak vse entitete, ki ne nosijo večjega tveganja za urotelijski karcinom visokega gradusa. Poleg običajnih normalnih celic v urinu (benigne urotelijske celice vrhnjih in nižjih slojev, benigni skupki urotelijskih celic, ploščate in žlezne celice, celice epitela ledvičnih tubulov, spermiji) med benigne spremembe sodijo tudi vnetne spremembe na urotelijskih celicah in vnetnice (bakterijsko vnetje, poliomavirus), rektivne spremembe (ledvični kamni), spremembe po zdravljenju (imunoterapija z Bacillus Calmette-Guerin (BCG), radioterapija, kemoterapija) ter celice Brickerjevega mehurja. V redkih primerih, ko so v urinu prisotne številne papilarne urotelijske skupine benignega videza z jasno vezivno žilno stromo, lahko postavimo sum na papilarno neoplazmo nizkega gradusa – tak izvid je v skladu s TPS zaključen kot negativen, ker je ROHM za te primere nizek.

Atipične urotelijske celice

Ena glavnih nalog TPS je bila poleg standardizacije poročanja izvidov tudi zmanjšanje pogostosti atipičnih diagnoz, in s tem izboljšati klinično uporabnost diagnostičnega testa.

Pri citološki analizi urinov se osredotočamo na odklon morfologije urotelijskih celic od normalnega. Diagnostična kategorija atipija urotelijskih celic (ang. atypical urothelial cells, AUC) pokriva območje diagnostičnega testa, kjer se morfološke značilnosti normalnih in malignih celic prekrivajo. Gre za primere, ki jih ne prepoznamo niti kot jasno negativne, niti kot jasno patološke. Diagnostični kriteriji za to so jedrno citoplazemsko razmerje večje od 0,5 in vsaj ena od naslednjih značilnosti: hiperkromazija, grudast kromatin in iregularna jedrna membrana.

Suspektno za urotelijski karcinom visokega gradusa

V diagnostično skupino suspektno za urotelijski karcinom visokega gradusa (angl. suspicious for high grade urothelia carcinoma (SHGUC) sodijo primeri z morfološko jasno malignimi urotelijskimi celicami, ki ne dosegajo kvantitativnih kriterijev (< 10 malignih celic) za diagnozo urotelijskega karcinoma visokega gradusa.

Diagnostični kriteriji so jedrno citoplazemsko razmerje večje od 0,7 in vsaj dve od naslednjih značilnosti: hiperkromazija, grudast kromatin, iregularna jedrna membrana. Klinične študije so pokazale da je ROHM za to diagnostično kategorijo med AUC in HGUC, kar opravičuje obstoj tudi v drugi ediciji TPS.

Urotelijski karcinom visokega gradusa

V diagnostično skupino urotelijski karcinom visokega gradusa (angl. high grade urothelial carcinoma (HGUC) sodijo primeri z vsaj desetimi jasno malignimi celicami. Diagnostični kriteriji so jedrno citoplazemsko razmerje večje od 0,7 s pridruženo hiperkromazijo, grudastim kromatinom, iregularno jedrno membrano.

Poznamo številne podtipe urotelijskega karcinoma (HGUC s ploščatocelično diferenciacijo, HGUC s žezno diferenciacijo, »nested« varianta urotelijskega karcinoma, mikropapilarni urotelijski karcinom, plazmacitoidni urotelijski karcinom), nekateri izmed njih po svoji definiciji ne zadoščajo kriterijem TPS za malignost in so zato lahko spregledani. Tak primer je na primer »nested« varianta urotelijskega karcinoma, grajen iz morfološko nesuspektnih celic in značilnim histološkim vzorcem invazije.

Neurotelijske maligne neoplazme

Neurotelijske maligne neoplazme (NMM) so redke, predstavljajo manj kot 5% vseh tumorjev mehurja. Lahko gre za primarne ali sekundarne tumorje. Zaradi svoje redkosti in prekrivanja morfolologije z HGUC predstavljajo diagnostični izziv. Pri diagnostiki so v veliko pomoč klinični podatki in imunocitokemične preiskave.

Primarni NMM	Sekundarni NMM
Ploščatocelični karcinom	Ploščatocelični karcinom materničnega vratu
Adenokarcinom	Adenokarcinom prostate
Nevroendokrini tumorji (drobnocelični karcinom, paragangliom)	Kolorektalni adenokarcinom
Limfomi (DLBCL, MALT)	Melanom
Sarkom (leomiosarkom)	

Legenda: NMM = neurotelijske maligne neoplazme; DLBCL = difuzni velikocelični limfom B;

MALT = Ektranodalni marginalno celični limfom B (angl. mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma).

Sklepne misli

TPS je v svetu in tudi v Sloveniji izboljšal zanesljivost citopatoloških diagnoz HGUC in zmanjšal delež nekonkluzivnih atipičnih diagnoz. Omogoča primerjavo rezultatov med laboratriji in olajša komuniokacijo med kliniki in citopatologi, saj poleg diagnostičnih kategorij in morfoloških kriterijev za postavitev diagnoze HGUC navaja tudi tveganje za malignost in napotke za nadaljno obravnavo bolnikov.

Literatura

1. Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DF. In: The Paris System for Reporting Urinary Cytology, 1st ed. Cham: Springer International Publishing Switzerland;2016. doi: 10.1007/978-3-319-22864-8.
2. Wojcik EM, Kurtycz DF, Rosenthal DL. In: The Paris System for Reporting Urinary Cytology, 2nd ed. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2022. doi:10.1007/978-3-030-88686-8.
3. Chen F, Xiaoqi L. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: An Updated Review. Journal of Clinical and Translational Pathology 2023 vol. 3(2) | 59–74. doi: 10.14218/JCTP.2022.00035
4. VandenBussche CJ, Rosenthal DL, Olson MT. Adequacy in voided urine cytology specimens: The role of volume and a repeat void upon predictive values for high-grade urothelial carcinoma. Cancer Cytopathol 2016;124(3):174–180. doi:10.1002/cncy.21634, PMID:26524350.
5. Renshaw AA, Gould EW. Adequacy Criteria For Voided Urine Cytology Using Cytospin Preparations. Cancer Cytopathol 2019;127:116-119. doi: 10.1002/cncy.22090.

OCENA RIZIČNOSTI BOLEZNI KOT OSNOVA ZA ZDRAVLJENJE

asist. dr. Miha Pukl, dr. med, spec. urolog, FEBU

Pododdelek za abdominalno kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Izvleček

Urotelni karcinom zgornjih sečil (UTUC) je redka, a agresivna bolezen, za katero je značilna visoka stopnja ponovitve in napredovanja. Ključna za obravnavo je natančna ocena tveganja, ki temelji na gradusu, stadiju, multifokalnosti, velikosti tumorja, prisotnosti hidronefroze in histoloških podtipih. Stratifikacija bolnikov omogoča individualizacijo zdravljenja: pri nizko-tveganih so možni ohranitveni pristopi, pri visoko-tveganih pa radikalna nefroureterektomija z adjuvantnimi posegi. Multidisciplinarni pristop je nujen za optimalne izide zdravljenja.

Uvod

Urotelni karcinom zgornjih sečil (UTUC) predstavlja približno 5–10 % vseh urotelnih karcinomov, vendar kljub relativno nizki pojavnosti velja za klinično zahtevno bolezen. Zaradi posebnih anatomskega značilnosti in lege urotelija zgornjih sečil je diagnostika pogosto omejena, zdravljenje pa kompleksno. Natančna ocena tveganja je ključna za izboljšanje kliničnega odločanja in optimalnega zdravljenja UTUC.

Strokovni problem

UTUC je kljub redkosti je klinično zelo pomemben zaradi svoje agresivnosti. Bolniki pogosto razvijejo ponovitve, tako v zgornjih sečilih kot v mehurju, kar zahteva dolgotrajno spremljanje. Prognoza in potek bolezni je močno odvisna od več dejavnikov tveganja ob diagnozi, zato je ocena rizičnosti temelj sodobnega zdravljenja. Stadij in gradus sta poleg histoloških podtipov (mikropapilarni, sarkomatoidni) najmočnejša dejavnika tveganja za razvrščanje v rizične skupine UTUC. Med druge pomembne dejavnike tveganja sodi multifokalnost, ki je prisotna pri do 40 % bolnikov in odraža koncept »field cancerization«, kjer je celoten urotelij nagnjen k nastanku novih tumorjev. Velikost tumorja je prav tako ključen dejavnik – prag 2 cm se uporablja v smernicah EAU za razvrstitev v nizko- ali visoko-tvegano skupino. Prisotnost hidronefroze dodatno slabša izid.

Rešitve in priporočila

Smernice EAU na podlagi zgoraj naštetih dejavnikov tveganja jasno ločujejo med nizko- in visoko-tveganimi bolniki. Pri nizkem tveganju je možen pristop z ohranitvijo ledvice, kot so endoskopska laserska ablacija ali segmentna resekcija. Ti pristopi ohranijo funkcijo, a prinašajo več lokalnih ponovitev, zato je spremljanje ključno. Pri visoko-tveganih bolnikih je standard radikalna nefroureterektomija (RNU) z možnostjo limfadenektomije. Adjuvantna sistemska kemoterapija je priporočena pri napredovalih stadijih, medtem ko intravezikalna kemoterapija po RNU dokazano zmanjšuje tveganje ponovitve raka v mehurju, ki se pojavi pri 22–47 % bolnikov.

Posebno skupino predstavljajo bolniki z eno ledvico ali slabšo funkcijo, kjer je potrebno tehtanje med onkološko varnostjo in ohranitvijo funkcije. Pri dednih sindromih, kot je Lynchov sindrom, je tveganje za multiple maligne bolezni visoko, kar zahteva genetsko svetovanje.

Sklepne misli

Ocena tveganja je osrednji element sodobne obravnave UTUC. Stratifikacija omogoča napoved ponovitev, napredovanja in preživetja ter usmerja izbiro terapije in spremljanja. Individualizacija zdravljenja ob multidisciplinarnem pristopu je nujna za optimalne izide. Vsak primer UTUC bi moral biti obravnavan v okviru multidisciplinarnega konzilija, saj le tako lahko zagotovimo najboljšo možno obravnavo vsakega bolnika.

Literatura

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
2. Guiseppe Rossiello et al, Journal of Surgical Oncology, Volume: 121, Issue: 7, Pages: 1154-1161.
3. Wang, M., Ren, X., Wang, G. *et al.* Construction of a survival prediction model for high- and low -grade UTUC after tumor resection based on "SEER database": a multicenter study. *BMC Cancer* **21**, 999 (2021).

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE LOKALNO OMEJENE NIZKO RIZIČNE BOLEZNI

asist. Milena Taskovska, dr. med.

Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

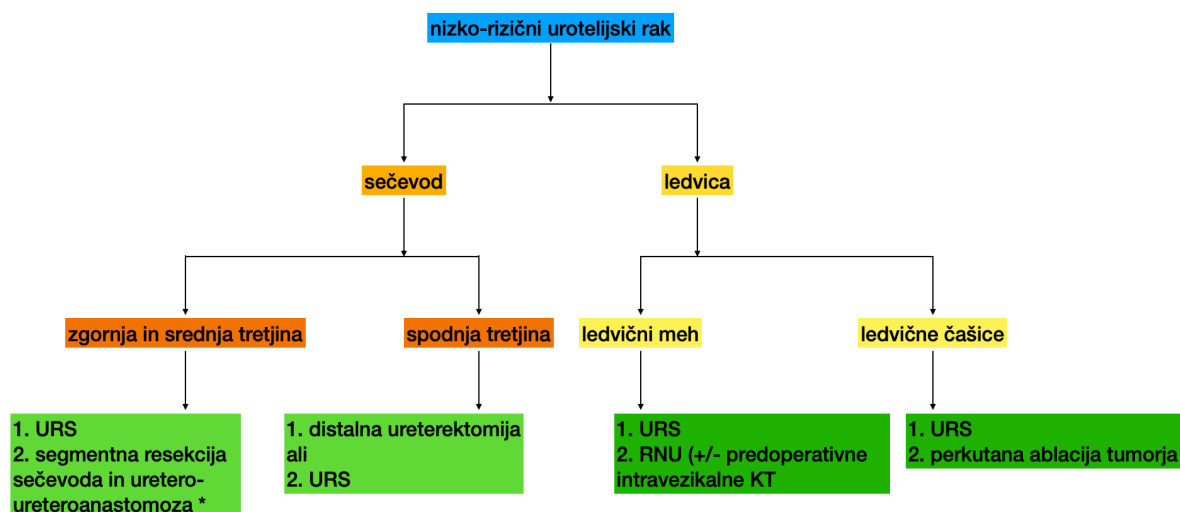
Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

Izvleček

Bolnikom z nizko rizičnim urotelijskim rakom zgornjih sečil svetujemo operativne posege z namenom ohranitve ledvice (endoskopski poseg z lasersko ablacijo tumorja, segmentna resekcija sečevoda). Radikalna nefroureterektomija je bila dolga leta zlati standard tudi pri nizko rizični bolezni. Bolnikom je treba predstaviti vse možnosti zdravljenja ter pričakovane zaplete in možnosti za ponovitev oz. napredovanja bolezni. Po primarnem zdravljenju je indicirano redno sledenje. Adjuvatna kemo- ali imunoterapija po primarnem kirurškem zdravljenju po trenutno veljavnih smernicah ni indicirana.

Uvod

Bolnikom z urotelijskim rakom zgornjih sečil z nizkim tveganjem, skladno s priporočili Evropskega združenja za urologijo, lahko ponudimo ureterorenoskopijo in/ali perkutano nefroskopijo z lasersko ablacijo tumorja, segmentno resekcijo sečevoda in radikalno nefroureterektomijo (RNU). Odločitev temelji na lokaciji tumorja, stanju kontralateralne ledvice in tehničnih možnostih ustanove (Slika 1) (1).



Slika 1. Obravnava bolnika z nizko rizičnim urotelijskim rakom zgornjih sečil

URS = ureterorenoskopija; RNU = radikalna nefroureterektomija; KT = kemoterapija

Ureterorenoskopija (URS)

Endoskopska ablacija tumorja z laserjem je indicirana pri tumorjih votlega sistema ledvice ter manjših (pecljatih) tumorjih sečevoda. Za tumorje v sečevodu lahko uporabimo semirigidni URS, v votlem sistemu ledvice pa fleksibilni URS. Za ablacijo tumorja uporabljamo holmijev ali tulijev laser; pri manjših tumorjih je treba odvzeti biopate pred ablacijo. Večje tumorje ekscidiramo, manjše pa vaporiziramo (1, 2, 3).

Po tovrstnem zdravljenju so potrebni kontrolni URS (angl. second-look URS) v fazi sledenja, s katerimi ocenimo radikalnost zdravljenja oz. ponovitev bolezni. Najbolje je, če ga opravimo v osmih tednih po prvi operaciji. Podatki iz literature kažejo, da je preživetje po endoskopskem zdravljenju primerljivo s tem po RNU, vendar je večje tveganje za ponovitev bolezni in večje število operativnih posegov, vprašljiva pa je dolgoročna ohranitev ledvice (zlasti pri mlajših). Nekatere raziskave so pokazale, da ima približno 50 % bolnikov recidiv/relaps v fazi sledenja, zato je to izjemno pomembno (1).

Perkutani pristop

Perkutani pristop je indiciran za zdravljenje tumorjev v področju ledvičnega meha in čašic spodnje skupine, ki so težje dostopne s flexURS. Ta pristop uporabljamo le izjemoma in pri izbranih bolnikih zaradi povečanega tveganja za razsoj tumorja (1, 2, 3).

Resekcija ureterja

S segmentno ali distalno ureterektomijo z ustežno dolgim varnostnim robom dosežemo želeni onkološki učinek, hkrati pa ohranimo ledvico (1, 2). Glede na dolžino defekta, je možno napraviti anastomozo sečevoda konec s koncem, v primeru daljšega defekta pa mobiliziramo sečnik in napravimo rekonstrukcijo (psoas-hitch ali Boary flap) z neoimplantacijo sečevoda, substitucijo sečevoda s segmentom tankega črevesja ali, redkeje, avtotransplantacijo ledvice (1). Segmentna resekcija proksimalnih dveh tretjin sečevoda je povezana z višjo stopnjo zapelto v primerjavi z distalno tretjino (1, 2). Distalna ureterektomija z ureteroneocistostomijo je povezana z nižjo stopnjo ponovitve v proksimalnem sečevodu in votlem sistemu ledvice (0-18 %) v primerjavi z endoskopskim zdravljenjem (25-85 %) (1, 3).

Radikalna nefroureterektomija

RNU je bila v preteklosti zlati standard. Danes je indicirana, kadar ima bolnik že v osnovi okrnjeno ledvično funkcijo ispilateralno s tumorjem, kadar minimalno

invazivni poseg oz. kirurgija ohranitve ledvice tehnično ni izvedljiva oz. predstavlja večje tveganje za bolnika in pri recidivantnih/rekurentnih tumorjih (2, 3).

Kemoablacija

V raziskavi, ki je vključevala 71 bolnikov z dokazanim (z biopsijo) nizko rizičnim urotelijskim rakom zgornjih sečil velikosti manj kot 15 mm, so ugotovili, da uporaba gela (mitomicin - UGN-101), apliciranega enkrat tedensko šest tednov zapored (indukcijska instalacija) preko retrogradnega katetra, povzroči popoln odgovor pri 41 bolnikih (58%). Najpogostejši zapleti so bili: zožitev sečevoda (44 %, od teh 61% je potrebovalo zdravljenje zožitve), okužbe sečil (32 %), hematurija (31 %), bolečina ledveno (30 %) in slabost (24 %). Pri bolnikih, ki so dosegli popoln odgovor, jih je 71% prejelo vsaj en vzdrževalni odmerek, 56 % je bilo eno leto po instalaciji brez bolezni (1).

Adjuvatne instalacije

Zgornja sečila

Anterogradna instalacija BCG ali mitomicina v zgornja sečila preko perkutane nefrostome po popolni tumorski eradikaciji je opisana pri zdravljenju CIS po kirurgiji ohranitve ledvice. Kemo- oz. imunoterapijo lahko apliciramo preko ureternega stenta (monoJ oz. DJ) ali po perkutani nefrostomi. Pred aplikacijo je treba izključiti obstrukcije ali ekstravazacijo votlega sistema, vnetje in omogočiti nizko tlačni sistem, ki prerečuje pielovenski vstop ob instalaciji/perfuziji (1, 2). Stopnja ponovitve po adjuvantni instalaciji je primerljiva s tisto brez aplikacije, kar vzbuja dvom v njeno učinkovitost (1).

Sečni mehur

V literaturi ni podatkov o dobrobiti uporabe intravezikalne kemoterapije po kirurgiji ohranitve ledvice. Intravezikalna kemoterapija je indicirana pri bolnikih po RNU (1).

Zaključek

Bolnikom z nizko rizičnim urotelijskim rakom zgornjih sečil svetujemo operativne posege z namenom ohranitve ledvice. Bolnikom je treba predstaviti vse možnosti zdravljenja ter pričakovane zaplete in tveganje za ponovitev ali napredovanje bolezni. Po primarnem zdravljenju je bolnike treba redno spremljati (second look URS). Adjuvatna kemo- oz. imunoterapija po primarnem kirurškem zdravljenju po trenutno veljavnih smernic ni indicirana.

Literatura

1. EAU guidelines on UTUC 2025. Dostop (6.10.2025): https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2025_2025-06-02-054038_pezz.pdf
2. Coleman JA, Clark PE, Bixler BR, et al. Diagnosis and management of non-metastatic upper tract urothelial carcinoma: AUA/SUO guideline. J Urol. 2023;209(6):1071-1081.
3. Jarret TW, Matin SF, Smith AK. Surgical Management of Upper Urinary Tract Urothelial Tumors. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, Wein AJ. (2021). Campbell Walsh Wein Urology (12th ed.). Elsevier. pp. 219

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE LOKALNO OMEJENE VISOKORIZIČNE BOLEZNI UROTELNEGA KARCINOMA ZGORNJIH SEČIL

doc. dr. Simon Hawlina, dr. med.

*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija*

Izvleček

Kirurško zdravljenje ostaja temeljni pristop pri lokalno omejeni visokorizični bolezni urotelnega karcinoma zgornjih sečil. Standardni poseg je radikalna nefrektomija z ureterektomijo in resekcijo manšete mehurja (RNU). Pri izbranih bolnikih opravimo tudi regionalno limfadenektomijo. Minimalno invazivne tehnike, zlasti robotsko asistirani posegi, omogočajo varno izvedbo posega ob doslednem spoštovanju onkoloških načel. Pomembno je, da se pri načrtovanju zdravljenja upošteva vpliv na ledvično funkcijo, saj končna ledvična odpoved izrazito poslabša prognozo in kakovost življenja bolnikov.

Uvod

Urotelni karcinom zgornjih sečil (UTUC) predstavlja 5–10 % urotelnih malignomov. Pri visokorizični bolezni (visok gradus, invazija v lamino proprijo, tumor > 2 cm, multifokalnost) je kirurško zdravljenje ključno za dolgoročno preživetje. Kljub razvoju endoskopskih metod ostaja radikalna odstranitev prizadete ledvice s sečevodom zlati standard.

Opis strokovnega problema

Največji izziv pri zdravljenju lokalno omejene visokorizične UTUC je uskladitev dveh ciljev: onkološke varnosti ter ohranitve ledvične funkcije. Standardni poseg, radikalna nefrektomija z ureterektomijo in odstranitvijo manšete mehurja, omogoča en blok odstranitev celotnega sečevoda vzdolž njegove osi. Poseg nudi bolniku nudi najvišjo možnost ozdravitve, a vodi do izgube ene ledvice in s tem lahko do pomembnega zmanjšanja glomerulne filtracije. Raziskave kažejo, da po RNU več kot polovica bolnikov razvije kronično ledvično bolezen (KLB $\geq$ stopnja 3), kar lahko onemogoči uporabo adjuvantne kemoterapije s cisplatinom ter poveča kardiovaskularno in celokupno umrljivost. Pri bolnikih z mejno ledvično funkcijo ali eno delujočo ledvico

je zato potrebno resno razmisliti o kirurgiji, kjer ohranjamo nefrone, kadar je to onkološko sprejemljivo.

Posebno vprašanje predstavlja vloga limfadenektomije, saj je pogostost zasevkov pri visokorizičnem UTUC kljub lokalni omejenosti relativno visoka (20–30 % pri invazivni bolezni). Slikovna diagnostika nam pogosto ne prikaže znakov bolezni v bezgavkah, zato je odločitev o omejeni/razširjeni limfadenektomiji pogosto zahtevna.

Rešitve, dobre prakse in priporočila

Radikalna nefrektomija z ureterektomijo

Odprta, laparoskopska ali robotsko asistirana radikalna nefrektomija z ureterektomijo (RNU) predstavlja standardni pristop. V UKC Ljubljana večino posegov opravimo na laparoskopski način. Robotsko asistirana RNU se zaradi omejenih kirurških kapacitet še ni uveljavila, a predstavlja onkološko varno alternativo. Omogoča natančno disekcijo hilusa ledvice, sečevoda in predvsem intravezikalne manšete, ki pogosto predstavlja največji izziv operacije. Vse našteto zmanjšuje tveganje za ponovitev bolezni.

Regionalna limfadenektomija

Kakovostnih dokazov, ki bi podpirali uporabo limfadenektomije pri UTUC, ni. Kljub temu lahko limfadenektomija, izvedena po anatomske določenih vzorcih in v celotnem obsegu, izboljša za raka specifično preživetje pri visokorizičnih in mišično invazivnih oblikah bolezni ter zmanjša tveganje za lokalno ponovitev bolezni.

Ker se tveganje za metastaze v bezgavkah zmanjšuje z nižjim stadijem bolezni, limfadenektomija verjetno ni potrebna pri bolnikih s stadijem Ta/T1 UTUC. Slednja se priporoča pri visokorizičnih bolnikih, ki so napoteni na RNU, saj določanje stadija bolezni pred operacijo ni povsem zanesljivo.

Vloga limfadenektomije pri UTUC torej ni tako jasno definirana kot pri raku mehurja, vendar vedno več podatkov kaže, da:

- *ima pomembno vlogo za natančnejšo opredelitev bolezni (določitev stadija bolezni),*
- *lahko izboljša lokalno kontrolo,*
- *pri bolnikih z visokorizično in mišično invazivno obliko bolezni potencialno podaljša preživetje, predvsem takrat, ko so v bezgavkah že prisotni zasevki.*

Priporočeni obseg je odvisen od lokalizacije tumorja:

- *Ledvični meh: ledvični hilus, para-kavalno/para-aortno območje, interaorto-kavalni prostor.*

- *Proksimalni sečevod: ledvični hilus do bifurkacije aorte/vene cave.*
- *Distalni sečevod: ilialno območje in obturatorna regija.*

Robotski pristop omogoča natančno in relativno varno izvedbo razširjene limfadenektomije, s čimer se zmanjšata možnost krvavitve med operacijo in morbiditeta.

Ohranitveni pristopi

Segmentna ureterektomija ali endoskopska resekcija predstavljata terapijo izbora pri nizko do srednje rizični obliki bolezni in v primerih, kjer je ohranitev ledvične funkcije nujna. Pri teh bolnikih je obvezno redno sledenje in dopolnilno zdravljenje z Mitomicinom C ali BCG.

Sledenje

Zaradi visoke stopnje ponovitve bolezni v mehurju (30–40 %) je nujno redno spremljanje s cistoskopijo, urinsko citologijo in CT urografijo v skladu s priporočili.

Sklepne misli

Kirurško zdravljenje ostaja temelj obravnave lokalno omejenega visokorizičnega UTUC. Radikalna nefrektomija z ureterektomijo in odstranitvijo manšete mehurja zagotavlja najboljšo onkološko kontrolo, vendar lahko pomembno vpliva na ledvično funkcijo in s tem preživetje. Regionalna limfadenektomija ima diagnostično in terapevtsko vrednost ter je priporočljiva pri invazivni bolezni. Optimalno zdravljenje temelji na multidisciplinarni presoji, individualiziranem pristopu in iskanju ravnotežja med onkološko varnostjo ter ohranitvijo funkcionalne ledvične rezerve.

Literatura

1. Rouprêt M et al. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma 2025.
2. Seisen T et al. Prognostic value of lymphadenectomy in UTUC. J Clin Oncol.
3. Shigeta K et al. Robotic RNU with template lymphadenectomy. J Urol.
4. Favaretto RL et al. Open vs laparoscopic RNU outcomes. Eur Urol.
5. Colin P et al. Oncologic outcomes after radical surgery for UTUC. Eur Urol.

PERIOPERATIVNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana in Medicinska fakulteta UL

Izvleček

Urotelni karcinom zgornjih sečil (angl. *Upper Tract Urothelial Carcinoma*, UTUC) je redek, a agresiven rak, za katerega je značilno visoko tveganje za ponovitev oziroma razsoj. Perioperativno sistemsko zdravljenje lahko pomembno zmanjša tveganje za ponovitev bolezni in izboljša preživetje. Izsledki randomizirane klinične raziskave faze III POUT trenutno predstavljajo najvišjo raven dokazov, da adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine pri bolnikih z UTUC po radikalni nefrektomiji z ureterektomijo izboljša dolgoročni izhod te bolezni. Bolniki z UTUC so bili vključeni tudi v raziskave, ki so preskušale adjuvantno imunoterapijo, vendar rezultati podanaliz kažejo, da je dopolnilno zdravljenje z imunoterapijo morda manj učinkovito pri bolnikih z UTUC kot pri bolnikih z rakom sečnega mehurja. Neoadjuvantno zdravljenje s kemoterapijo se zaradi ohranjene ledvične funkcije pred nefrektomijo z ureterektomijo zdi smiselno, vendar ta pristop do danes ni bil preskušan v kliničnih raziskavah faze III. Prispevek povzema ključna spoznanja o perioperativnem sistemskem zdravljenju bolnikov z UTUC.

Uvod

Standardno zdravljenje lokalizirane bolezni je radikalna nefrektomija z ureterektomijo (RNU), vendar sama operacija pogosto ni zadostna pri bolnikih z visokorizičnim UTUC ($\geq$ pT2 ali N+). Vloga perioperativnega sistemskega zdravljenja pri UTUC je bila zaradi redkosti bolezni in pomanjkanja večjih randomiziranih študij dolgo nejasna.

Neoadjuvantno zdravljenje

Neoadjuvantno zdravljenje ima v primerjavi z adjuvantnim zdravljenjem potencialno prednost, saj bolniki kemoterapijo na osnovi platine prejmejo pred nefrektomijo, torej pred poslabšanjem ledvične funkcije. Večina bolnikov po operaciji zaradi oslabiljene ledvične funkcije namreč ni primernih za zdravljenje s cisplatinom. Do danes so bili objavljeni izsledki dveh manjših kliničnih raziskav faze II, ki sta preskušali kemoterapijo s cisplatinom pri bolnikih z UTUC. V teh dveh raziskavah je bil dosežen popoln patološki odgovor (pCR) pri 14–19 % bolnikov, patološki odgovor ($\leq$ pT1N0) pa pri 61–63 % bolnikov.

V raziskavi faze II iNDUCT (GETUG V 08) je pCR bil dosežen pri 13 % bolnikov zdravljenih z durvalumabom in s cisplatinom ter pri 5 % bolnikov zdravljenih z durvalumabom in s karboplatinom. Patološki odgovor ($\leq$ pT1N0) je bil dosežen pri 63% oziroma 47 % bolnikov. Za neoadjuvantni pristop pri UTUC trenutno ni na voljo podatkov iz randomiziranih raziskav faze III.

Adjuvantno zdravljenje

Izsledki randomizirane klinične raziskave faze III POUT jasno potrjujejo učinkovitost adjuvantne kemoterapije s platino pri bolnikih s pT2–T4 in/ali N+ UTUC. Bolniki, zdravljeni s kemoterapijo, so imeli signifikantno manj ponovitev bolezni (5-letno preživetje brez ponovitve 62 % proti 45 %; HR 0,55) ter trend k boljšemu celokupnemu preživetju (66 % proti 57 %). Korist kemoterapije je bila opažena v vseh podskupinah bolnikov, tudi pri tistih, ki so zaradi slabše ledvične funkcije prejemali karboplatin.

Podanalize raziskav, ki so preskušale adjuvantno imunoterapijo, kažejo, da imajo lahko tudi bolniki z UTUC določeno korist, čeprav se zdi da je ta manj izrazita kot pri bolnikih z urotelnim karcinomom sečnega mehurja.

Zaključek

Perioperativno sistemsko zdravljenje lahko pomembno izboljša izhod pri bolnikih z visokorizičnim UTUC. Adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo s platino je danes standardno zdravljenje. Bolniki, ki niso primerni za cisplatin, lahko prejmejo kemoterapijo s karboplatinom ali imunoterapijo. Neoadjuvantno zdravljenje s kemoterapijo, čeprav manj preizkušeno, je smiselno pri bolnikih, pri katerih po nefrektomiji pričakujemo znatno poslabšanje ledvične funkcije.

Literatura

1. Margulis V, Puligandla M, Trabulsi EJ, et al. Phase II trial of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by extirpative surgery in patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2020 Apr;203(4):690-698.
2. Coleman JA, Yip W, Wong NC, et al. Multicenter phase II clinical trial of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for patients with high-grade upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2023 Mar 10;41(8):1618-1625.
3. Houédé N, Chevallier T, Audenet F, et al. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Durvalumab Plus Gemcitabine/Cisplatin or Carboplatin in Patients With Operable High-Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma: The iNDUCT-GETUG V08 Trial. *J Clin Oncol.* 2025 May;43(13):1578-1586.
4. Alison Jane Birtle, Robert Jones, John Cheste, et al. Improved Disease-Free Survival With Adjuvant Chemotherapy After Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Cancer: Final Results of the POUT Trial. *J Clin Oncol.* 2024 May 1;42(13):1466-1471.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA KARCINOMA SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA

Andrej Žist, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Oddelek za sistemsko zdravljenje solidnih rakov, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Izvleček

Urotelni rak zgornjih sečil je redka, biološko posebna oblika urotelnega raka, pri kateri standardno zdravljenja predstavlja kemoterapija na osnovi platine. V zadnjem desetletju so zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk, konjugati protitelo-zdravilo in tarčne terapije pomembno izboljšali izide zdravljenja. Uporaba novih kombinacij, kot sta enfortumab vedotin + pembrolizumab ali disitimab vedotin + toripalimab, prinaša preboj v zdravljenje razsejanega UTUC in kaže smer personalizirane onkologije pri zdravljenju napredovalih urotelnih rakov.

Uvod

Urotelni karcinom zgornjih sečil (ang. upper tract urothelial carcinoma; UTUC) predstavljajo redko, a biološko specifično podskupino urotelnih rakov, ki zajema 5–10 % vseh primerov. Zaradi nizke pojavnosti je večina priporočil sistemskega zdravljenja povzeta iz raziskav raka sečnega mehurja, kar omejuje kakovost dokazov. Standard prvega reda zdravljenja trenutno predstavlja kemoterapija na osnovi cisplatina, ki pa je pri številnih bolnikih neizvedljiva zaradi pridruženih bolezni. Molekularne analize so pokazale, da je UTUC biološko ločena entiteta s pogostejšimi mutacijami FGFR in HRAS, kar je vodilo v razvoj tarčnih terapij, imunoterapije in konjugatov protitelo-zdravilo (ADC).

Kemoterapija

Kemoterapija s cisplatinom trenutno predstavlja temelj prvega reda zdravljenja razsejanega UTUC. Najpogosteje se uporablja režim gemcitabin–cisplatin (GC), ki je na račun izboljšanega varnostnega profila nadomestil režim metotreksat–vinblastin–doksorubicin–cisplatin (MVAC). V raziskavi von der Maase et al. je bila stopnja odgovora med GC in MVAC podobna (49,4 % proti 45,7 %; $p = 0,51$) ter prav tako celokupno preživetje (ang. overall survival; OS) 13,8 proti 14,8 meseca (HR 1,04; 95 % CI 0,82–1,32; $p = 0,75$). Ob sočasno nižji toksičnosti GC je le-ta postal standard zdravljenja. Za bolnike, neprimerne za cisplatin, se uporablja kombinacija gemcitabin–

karboplatin, ki je manj učinkovita (OS 9–10 mes.). Režimi na osnovi platine vse pogosteje služijo kot izhodišče za kombinacije z imunoterapijo ali vzdrževalno zdravljenje.

Imunoterapija

Vzdrževalna terapija z avelumabom po kemoterapiji je v raziskavi JAVELIN Bladder 100 dokazano podaljšal OS (23,8 proti 15,0 meseca; HR 0,76; 95 % CI 0,63–0,91; $p = 0,0036$) in postala novi standard. V poznejših linijah je pembrolizumab v študiji KEYNOTE-045 izboljšal OS (10,3 proti 7,4 meseca; HR 0,73; 95 % CI 0,59–0,86). Kombinacija nivolumaba z gemcitabinom in cisplatinom je v CheckMate 901 podaljšala OS (21,7 proti 18,9 meseca; HR 0,78; 95 % CI 0,63–0,96; $p = 0,02$). Preboj je prinesla kombinacija enfortumab vedotina in pembrolizumaba v študiji EV-302, ki je izboljšala OS (31,5 proti 16,1 meseca; HR 0,47; 95 % CI 0,38–0,58; $p < 0,001$) ter označila prehod k terapijam, ki več ne temeljijo na preparatih platine.

Konjugati protitelo-zdravilo

Med konjugati protitelo-zdravilo (ang. antibody-drug conjugate; ADC) ima osrednjo vlogo enfortumab vedotin (EV), usmerjen proti Nectin-4. V študiji EV-301 je po predhodnem zdravljenju s kemoterapije in imunoterapijo podaljšal OS (12,9 proti 9,0 meseca; HR 0,70; 95 % CI 0,56–0,89; $p = 0,001$). Neželeni učinki so bili obvladljivi, predvsem izpuščaji in periferna nevropatija. Nasprotno sacituzumab govitekan (SG) v registracijski TROPiCS-04 ni izboljšal OS (10,3 proti 9,0 meseca; HR 0,86; 95 % CI 0,73–1,02; $p = 0,087$) in se, tudi zaradi varnostnega profila, ne uvršča med priporočene možnosti zdravljenja.

Tarčna terapija

UTUC se genetsko razlikuje od raka mehurja s pogostejšimi mutacijami FGFR (35–50 %), HRAS (10–15 %) ter redkejšimi HER2 (5–10 %) in TP53 (20–35 %). Zaviralec FGFR erdafitinib je v klinični raziskavi THOR kohorta 1 po predhodni imunoterapiji izboljšal OS (12,1 proti 7,8 meseca; HR 0,64; 95 % CI 0,47–0,88; $p = 0,005$). V kohorti 2 po enem redu zdravljenja na osnovi platine je bil objektivni odgovor (ang. objective response rate; ORR) 40 % proti 21,6 %, brez razlike v OS (10,9 proti 11,1 meseca; HR 1,18; 95 % CI 0,92–1,51; $p = 0,19$). Med HER2-pozitivnimi tumorji se je v okviru raziskave DESTINY-PanTumor02 trastuzumab derukstekan izkazal za učinkovitega (ORR 56 % pri IHC 3+ in 35 % pri IHC 2+). V klinični raziskavi faze 3 v prvem redu zdravljenja HER2 pozitivnega urotelnega raka sečil je kombinacija disitamab vedotin + toripalimab

(HER2 IHC 1+/2+/3+) v primerjavi s kemoterapijo dosegla daljši OS (31,5 proti 16,9 meseca; HR 0,54; 95 % CI 0,39–0,74; $p < 0,001$) z deležem odgovorov v raziskovalni roki 76,1 % proti 50,2%. Terapija je bila dobro prenosljiva in lahko v prihodnje postane nov standard prvega reda zdravljenja.

Zaključek

Napreduje UTUC je biološko in klinično specifična oblika urotelnega raka. Kemoterapija na osnovi platine trenutno predstavlja temelj zdravljenja, vendar so imunoterapija, ADC-ji in tarčna zdravila bistveno razširili terapevtske možnosti. Kombinaciji, kot sta enfortumab vedotin + pembrolizumab ali disitumab vedotin + toripalimab, nakazujejo prehod v obdobje, kjer bo zdravljenje temeljilo na molekularnem profilu tumorja in usmerjeni personalizirani onkologiji, s ciljem daljšega preživetja in boljše kakovosti življenja bolnikov.

Literatura

1. Escobar D et al. Diagnosis and Management of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Review. *Cancers*. 2025;17(15):2467.
2. von der Maase H et al. Gemcitabine and cisplatin vs MVAC in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:3068-77.
3. Powles T et al. Avelumab maintenance for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383:1218-30.
4. Powles T et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:1125-35.
5. Sheng X et al. Disitumab vedotin plus toripalimab vs chemotherapy in HER2-positive metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2025;392:1054-66.

VLOGA RADIOTERAPEVTA V ZDRAVLJENJU OMEJENE IN NAPREDOVALE BOLEZNI

Jan Žagar, dr. med., asist. mag. Janka Čarman, dr. med.

*Oddelek za brahiradioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana,
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana*

Izveček

Urotelni karcinom zgornjih sečil je redka bolezen. Temu primerni sta stopnja in kakovost dokazov. Starejše študije radioterapije (obsevanja) niso prepoznale kot učinkovite modalitete zdravljenja predvsem zaradi toksičnosti starejših tehnik. Novejše študije, v času visoko konformnih radioterapevtskih tehnik, nasprotujejo zaključkom starejših in nakazujejo mesto radioterapije ne samo v paliativnem, temveč tudi v dopolnilnem in radikalnem zdravljenju. Še vedno je podatkov malo in njihova kakovost ne zadošča za umestitev radioterapije v standardna priporočila, njena uporaba zunaj paliativnega namena ostaja omejena na posamezne primere po priporočilu multidisciplinarnega konzilija.

Uvod

Urotelni karcinom zgornjih sečil predstavlja približno 5 % urotelnih karcinomov. (1,2) V 30 – 40 % po primarnem kirurškem zdravljenju pride do lokoregionalne ponovitve bolezni, kar pomembno poslabša prognozo bolezni. (1) Okoli 80 % bolnikov s ponovitvijo bolezni po radikalnem kirurškem zdravljenju umre v roku dveh let po ponovitvi. Standardno zdravljenje ponovitve bolezni je sistemsko, s kemoterapijo ali eventuelno imunoterapijo, vendar je ob tem srednje preživetje zgolj 11 do 15 mesecev. Z napredkom sodobnih radioterapevtskih tehnik bi radioterapija lahko ponudila alternativo ali dopolnitev k trenutnemu zdravljenju (3). Žal njena vloga ni jasno opredeljena, študije pa so si pogosto nasprotujoče.

Dopolnilno (adjuvantno) obsevanje

Jasnih priporočil glede adjuvantnega zdravljenja z obsevanjem ni. Adjuvantno obsevanje je bilo predlagano za zmanjšanje tveganja ponovitve lokoregionalno napredujoče bolezni po predhodni kirurški odstranitvi tumorja. Dobrobit obsevanja je povezana s spremljajočimi dejavniki in lastnostmi bolezni ter tehničnimi značilnostmi radioterapije in študij. (1, 2, 4–7) Starejše študije, nastale v času, ko visoko konformne

tehnike (kot sta IMRT in VMAT) še niso bile razvite ali dostopne, v veliki večini niso pokazale dobrobiti, poročajo pa o toksičnosti in stranskih učinkih za paciente. Sodobne študije, pri katerih so bile uporabljene naprednejše tehnike, poročajo o dobrobiti in sprejemljivi toksičnosti (stopnje 1-2 v do 58 %, stopnje 3 v do 3 %). (2)

V literaturi je ob odsotnosti jasnih priporočil, prisotna heterogenost velikosti obsevalnih polj – tarča je lahko ležišče tumorja, ležišče tumorja s sečevodom, ledvico in mehurjem ter priležnimi področnimi bezgavčnimi ložami, kar pomembno prispeva k lokalni kontroli in toksičnosti. (5) Prisotna je tudi heterogenost predpisanih doz, ki se v študijah gibljejo med 20 in 60 Gy. Metaanaliza je potrdila povezanost med predpisano dozo in odgovorom na zdravljenje; podskupina, ki je med obsevanjem prejela 47,8 Gy ali več, je imela boljšo lokalno kontrolo kot podskupine z nižjimi dozami. (2)

Na korist dopolnilnega obsevanja vpliva tudi vrsta predhodne radikalne operacije. Po delni ureterektomiji je dopolnilno obsevanje izkazalo korist v primerjavi z delno ureterektomijo samo, vendar se lokalna kontrola oz. stopnja ponovitve v primerjavi z radikalno nefroureterektomijo ni izboljšala.

Nekatere študije so primerjale adjuvantno kemoradioterapijo proti kirurgiji sami ali v kombinaciji z dopolnilno radioterapijo in potrdile boljšo kontrolo bolezni v primeru kombiniranega zdravljenja, zlasti pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo (stadij pT3, pT4) ali s pozitivnimi področnimi bezgavkami. (2,6) Lokalna kontrola z dopolnilno radioterapijo je bila bolj učinkovita pri tumorjih v srednjem ali distalnem delu sečevoda, v primerjavi s tumorji proksimalnega dela. (5)

Radikalno obsevanje

Podatki o obsevanju z namenom ozdravitve primarnega tumorja ali lokalne ponovitve tumorja sečevoda ali ledvičnega meha so zelo skopi in slabe kakovosti (majhne serije pacientov v študijah, posamezni opisi primerov). V seriji osmih pacientov, ki so bili obsevani, je bila lokalna kontrola dobra. Izsledke o dobri lokalni kontroli po obsevanju dopolnjuje še manjša študija 16 pacientov zdravljenih s stereotaktičnim obsevanjem (*angl. Stereotactic body radiation therapy, SBRT*), kjer so beležili tudi nizko toksičnost. (8) Novejša študija je pokazala izboljšanje celokupnega preživetja in lokalne kontrole z obsevanjem v primeru ponovitve bolezni, zlasti v primeru obsevanja po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. (4)

Paliativno zdravljenje

Paliativno obsevanje ima vlogo pri lažšanju težav, predvsem pri hematuriji, kjer je obsevanje z večjim odmerkom na frakcijo in manjšim številom odmerkom (*t.i.* hipofrakcionirano obsevanje) primerljivo učinkovito kot normofrakcionirano. (9)

Pri bolnikih, ki zaradi kemorezistentne bolezni prejemajo imunoterapijo (pembrolizumab), sočasno paliativno obsevanje izboljša celokupno preživetje. (10).

Zaključek

Za razliko od starejših študij, kjer je bila opisovana velika toksičnost obsevanja, študije s sodobnimi radioterapevtskimi tehnikami nakazujejo možnost varnega in učinkovitega vključevanja obsevanja v zdravljenje urotelnega karcinoma zgornjih sečil z namenom dopolnilnega, radikalnega in paliativnega zdravljenja.

Kljub temu so podatki, ki bi dobro opredelili vlogo obsevanja v zdravljenju urotelnega karcinoma zgornjih sečil, skopi in pristranski (geografsko, etnično, majhni vzorci ipd). Zaenkrat radioterapija v zdravljenju urotelnih karcinomov zgornjih sečil ni del standardne obravnave, temveč predstavlja možnost dopolnilnega zdravljenja v izbranih primerih lokalno napredovale (patološki stadij T3–4) in/ali področno napredovale bolezni (N+) ter prisotnosti bolezni v kirurškem robu (R1) na podlagi omejenih retrospektivnih podatkov.

Literatura

1. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiewicz PI, Seebacher V, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2019 Oct;37(10):659–71.
2. Zalay O, Yan M, Sigurdson S, Malone S, Vera-Badillo FE, Mahmud A. Adjuvant Radiotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Oncology*. 2022 Dec 20;30(1):19–36.
3. Liu MZ, Chen JY, Lyu F, Gao XS, Ma MW, Li XY, et al. Exploring Radiotherapy as a Promising Alternative for Managing Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma: Rescuing Chemotherapy-Intolerant Patients. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2024 Dec;22(6):102203.
4. Chang HH, Luo HL, Su YL, Fang FM, Wang CJ, Huang CC. Long-term outcome of radiation therapy for locoregional recurrence of upper tract urothelial carcinoma after nephroureterectomy. *BMC Urol*. 2025 Apr 9;25(1):80.

5. Guan H, Wang G, Wang W, Zhou Y, Liu Z, Hou X, et al. Postoperative adjuvant radiotherapy for patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) who underwent kidney-sparing surgery (KSS): a single-center study. *Radiat Oncol*. 2023 July 18;18(1):120.
6. Huang YC, Chang YH, Chiu KH, Shindel AW, Lai CH. Adjuvant radiotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *Sci Rep*. 2016 Dec 2;6(1):38175.
7. Zhou X, Luo G. Is radiotherapy helpful for the prognosis of upper urinary tract urothelial carcinoma? A meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2022 Oct;40(10):424–33.
8. Khrguian J, Patrocinio H, Andonian S, Aprikian A, Kassouf W, Tanguay S, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for the Treatment of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Practical Radiation Oncology*. 2022 Jan;12(1):e34–9.
9. Vassiliou V, Katsila T, Sodergren SC, Kardamakis D. Radiotherapy in Metastatic Urothelial Carcinoma: Rationale and Clinical Applications. *Anticancer Res*. 2022 Aug;42(8):3767–78.
10. Nakamori K, Yamazaki S, Komura K, Fukuokaya W, Adachi T, Hirasawa Y, et al. Concurrent palliative radiation with pembrolizumab for platinum-refractory urothelial carcinoma is associated with improved overall survival. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2023 Mar;39:100558.

SLEDENJE BOLNIKOV PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU UROTELNEGA KARCINOMA SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA

Max Ošlak Kranjc, dr. med., Andrejc Hribnik, dr. med., spec. urologije

Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Izvleček

Cilj prispevka je povzeti priporočila in smernice za spremljanje bolnikov po zdravljenju urotelnega karcinoma sečevoda in ledvičnega meha (UTUC). Objavljene smernice nakazujejo, da se spremljanje po radikalni nefroureterektomiji ter po ohranitvenem zdravljenju ledvice izvaja po različnih protokolih, katerih intenzivnost je prilagojena stratifikaciji tveganja med nizko- in visokorizičnimi bolniki. Spremljanje temelji predvsem na kombinaciji cistoskopije, CT-urografije in urinske citologije. Smernice AUA in SUO natančno opredeljujejo časovne intervale glede na tveganje ponovitve in napredovanja bolezni, medtem ko smernice EAU poudarjajo individualizacijo pristopa glede na značilnosti posameznega bolnika. Nizkorizični bolniki praviloma potrebujejo manj intenzivno spremljanje, visokorizični pa dolgotrajno in multidisciplinarno obravnavo. Strukturirani intervali spremljanja v kombinaciji s prilagojenim pristopom ter aktivnim vključevanjem bolnika prispevajo k bolj učinkovitemu nadzoru bolezni in k boljšim dolgoročnim izidom.

Uvod

Urotelni karcinom sečevoda in ledvičnega meha - UTUC (*Upper urinary tract urothelial carcinoma*) opredeljujemo kot vsako neoplastično tvorbo, ki prizadene epitelij (urotelij) sečil od ledvičnih kaliksov do distalnega uretra. UTUC predstavlja le 5–10 % vseh urotelijskih malignomov¹. UTUC je skoraj dvakrat pogostejši pri moških kot pri ženskah, povprečna starost ob diagnozi pa je 73 let². Glavni dejavniki tveganja za UTUC so kajenje, izpostavljenost določenim poklicnim snovem, ter nekateri endemični dejavnikom kot je izpostavljenost aristolohični kislini v prehrani (balkanska endemična nefropatija)³.

Cilji in protokol spremljanja bolnikov

Spremljanje bolnikov po zdravljenju UTUC ima več ključnih ciljev: bolnikom omogočiti ustrezno rehabilitacijo, zgodaj odkriti ponovitve bolezni ali nove primarne tumorje v uroteliju ter pravočasno zaznati lokalne in oddaljene metastaze⁴. Zaradi

izrazite heterogenosti študij o ponovitvah bolezni so obstoječa objavljena priporočila za spremljanje podprta z nizko stopnjo dokazov⁴. Režim spremljanja bolnikov po zdravljenju UTUC je odvisen od izvedenega terapijskega pristopa (radikalna nefrektomija z ureterektomijo (RNU) ali ohranitveno zdravljenje ledvice) in glede na statifikacijo tveganja bolezni (UTUC nizkega ali visokega tveganja)⁴.

Po radikalni nefrektomiji in ureterektomiji (RNU)

Pri bolnikih s tumorji nizkega tveganja naj se spremljanje mehurja izvaja po protokolu za mišično neinvazivni karcinom mehurja (non-muscle-invasive bladder cancer - NMIBC) nizkega tveganja: cistoskopija tri mesece po operaciji, nato devet mesecev kasneje in nato letno še pet let. Rutinsko slikanje za metastaze ni potrebno brez ustrezne indikacije. Zaradi nizkega tveganja za ponovitev v kontralateralnih zgornjih sečilih naj se potreba po slikovni diagnostiki presoja individualno ⁴.

Pri bolnikih s tumorji visokega tveganja je potrebno strogo in dolgotrajno spremljanje, saj se tveganje za metahroni karcinom mehurja s časom povečuje. Poleg tega obstaja možnost lokalne ponovitve in oddaljenih metastaz. Pri bolnikih z anamnezo NMIBC je priporočljivo izvajanje cistoskopije in citologije urina na tri mesece v prvih dveh letih, nato na šest mesecev do petega leta, nato letno. Pri bolnikih brez predhodne anamneze NMIBC se priporoča cistoskopija in citologija na šest mesecev v prvih dveh letih, nato letno do petega leta. Ne glede na anamnezo je priporočljivo izvajanje CT-urografije in CT prsnega koša vsakih šest mesecev v prvih dveh letih, nato letno ⁴.

Po ohranitvenem zdravljenju ledvice

Pri UTUC nizkega tveganja, kjer po kontrolni ureteroskopiji (6–8 tednov po posegu) ali po segmentni resekciji sečevoda ni bilo ugotovljenega napredovanja ali višje stopnje bolezni, se priporoča cistoskopija in CT-urografija pri treh in šestih mesecih ter nato letno še pet let. Tveganje za ponovitve v mehurju po petih letih je po endoskopskem zdravljenju in segmentni resekciji nizko ⁴.

Pri UTUC visokega tveganja, zdravljenim z ohranitvijo ledvice, je odločitev individualna. Upoštevati moramo začetne okoliščine pred začetkom zdravljenja. Ipsilateralna zgornja sečila zahtevajo natančno in dolgotrajno spremljanje zaradi visokega tveganja za ponovitev bolezni in napredovanje, tudi več kot pet let po zdravljenju. Po zaključenem zdravljenju smernice EAU priporočajo izvedbo CT-urografije in ureteroskopije pri 3 ter 6 mesecih. V nadaljevanju se priporoča izključno CT-urografija: v šestmesečnih intervalih v prvih dveh letih, nato enkrat letno v obdobju nadaljnjih petih let ⁴.

Spremljanje bolnikov po zdravljenju UTUC temelji na CT-urografiji, cistoskopiji in urinski citologiji. Kljub temu ostaja več odprtih vprašanj, zlasti pri visokorizičnih bolnikih ⁴.

Obstoječe smernice spremljanja bolnikov

Smernice AUA/SUO (*American Urological Association / Society of Urologic Oncology*) ⁵ iz leta 2023 in EAU (*European Association of Urology*) ⁴ iz leta 2025 se strinjajo glede temeljnih elementov spremljanja po zdravljenju urotelnega karcinoma sečevoda in ledvičnega meha, ki vključujejo redno cistoskopijo, CT-urografijo ter citološko analizo urina. AUA/SUO priporočata natančno opredeljene časovne intervale spremljanja (1–3 mesece, nato 3–6 mesecev in letno do petih let), kar omogoča standardizirano klinično izvajanje ⁵. EAU pa zaradi heterogenosti dokazov poudarja individualiziran pristop, zlasti pri bolnikih nizkega tveganja po nefroureterektomiji ⁴. Pri bolnikih visokega tveganja oboje smernice priporočajo dolgotrajno in intenzivno spremljanje zaradi povečanega tveganja za recidive v mehurju in oddaljene recidive ^{4,5}. Nejasna ostaja vloga ureteroskopije v primerjavi s CT urografijo in citologijo po ohranitvenem zdravljenju ledvice. Odprta so vprašanja o pomenu novih urinskih označevalcev, vplivu adjuvantnega intraluminalnega zdravljenja na intenzivnost sledenja ter nadzoru pri pacientih s Lynchovim sindromom. Urinski molekularni označevalci kljub višji občutljivosti v primerjavi s citološkimi preiskavami urina še niso del standardnih smernic, saj imajo nižjo specifičnost, na rezultate pa vplivajo benigna stanja in predhodno adjuvantno intraluminalno zdravljenje. Molekularni testi (npr. FISH, mutacije FGFR3 in TERT) so klinično pomembni za oceno tveganja recidiva. Pri UTUC se kot dopolnilo citologiji uveljavlja metoda FISH (občutljivost 72–84 %), visoko občutljivost v urinu iz zgornjih sečil pa kažejo tudi novejši testi, kot je Xpert Bladder ⁴.

Zaključek

V klinični praksi je cilj spremljanja bolnikov po zdravljenju UTUC doseči ravnovesje med zgodnjim odkrivanjem ponovitev in smiselno obremenitvijo bolnika ter zdravstvenega sistema. Ključen je individualiziran pristop spremljanja glede na tveganje bolezni, starost in komorbidnosti. Kot optimalen pristop se kaže kombinacija strukturiranih časovnih okvirov iz ameriških smernic ter prilagodljivosti evropskega modela, ki omogoča personalizirano spremljanje glede na značilnosti posameznega bolnika ^{4,5}. Bolniki z nizkim tveganjem so lahko varno vključeni v manj intenzivne, a sistematične protokole, medtem ko bolniki visokega tveganja zahtevajo dolgotrajno, multidisciplinarno spremljanje. Pomembno je vključevanje bolnika v proces odločanja,

saj tak pristop izboljša sodelovanje, poveča zaupanje in prispeva k dolgoročno boljšim izidom zdravljenja.

Literatura

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66: 7–30
2. Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, Hollenbeak CS. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. *BJU Int.* 2011;107(7):1059-1064. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09675.x
3. Miyazaki, J. and Nishiyama, H. (2017), Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int. J. Urol.*, 24: 730-734. <https://doi.org/10.1111/iju.13376>
4. Masson-Lecomte, A., Gontero, P. (Chair), Birtle, A., Compérat, E. M., Dominguez-Escrig, J. L., Liedberg, F., ... Xylinas, E. N. T. (2025). EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. EAU Guidelines Office. ISBN 978-94-92671-29-5.
5. Coleman JA, Clark PE, Bixler BR, et al. Diagnosis and Management of Non-Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma: AUA/SUO Guideline. *J Urol.* 2023;209(6):1071-1081. doi:10.1097/JU.0000000000003480

ONKO-NEFROLOŠKI VIDIKI PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z UROTELNIM KARCINOMOM SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA

asist. mag. Tomaž Milanez, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana; Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Izvleček

Bolniki z urotelnim karcinomom zgornjih sečil (angl. upper tract urothelial carcinoma – UTUC) imajo povečano tveganje za kronično ledvično bolezen (KLB) in obratno – KLB je neodvisni dejavnik tveganja za razvoj UTUC. Pri onko-nefrološkem bolniku je ocena ledvičnega delovanja s primerno metodo odločilnega pomena. Spremljanje ledvičnega delovanja in ukrepi za njegovo ohranjanje so pri bolnikih z UTUC tesno povezani z oceno primernosti za kemoterapijo na osnovi platine in prilagajanjem zdravljenja ter z zmanjšanjem tveganja za poslabšanje KLB in razvoj končne ledvične odpovedi (KLO). Pri bolnikih s KLO, ki prejemajo nadomestno zdravljenje, je sistemsko protirakavo zdravljenje (SPZ) mogoče.

Uvod

Približno 60-70 % bolnikov z UTUC, ki prejmejo SPZ bodisi perioperativno bodisi zaradi razsejane bolezni, je zdravljenih z radikalno nefroureterektomijo (RNU) (1, 2). Zmanjšanje števila nefronov je neodvisni dejavnik tveganja za poslabšanje ledvičnega delovanja. Kajenje, arterijska hipertenzija, debelost in sladkorna bolezen so dejavniki, na katere lahko vplivamo in so povezani s povečanim tveganjem za razvoj UTUC in KLB. Poslabšanje KLB je neodvisni dejavnik tveganja za UTUC, agresivnejšo obliko te bolezni, ponovitev UTUC in skrajšuje preživetje bolnikov z UTUC. Akutna ledvična okvara (ALO) pri bolnikih z rakom poveča tveganje za toksične učinke sistemske kemoterapije, ogroža nadaljevanje protirakavega zdravljenja ter omejuje izbiro in odmerjanje SPZ. Neželeni učinki SPZ, imunosupresivnega in podpornega zdravljenja so povezani z nastankom in poslabšanjem KLB. Pri bolniku z oslabljenim ledvičnim delovanjem in UTUC je ocena ledvičnega delovanja s primerno metodo odločilnega pomena za oceno primernosti zdravljenja s cisplatinom, optimalno odmerjanje pri zdravljenju s karboplatinom in nekaterih oblikah podpornega zdravljenja, natančnejše spremljanje ledvičnega delovanja in napoved tveganja za srčno-žilne dogodke, ki je v splošni populaciji tesno povezano s stopnjo ledvične okvare.

Ocena dejavnikov tveganja za ALO in poslabšanje KLB pri bolnikih z UTUC

Moški spol, zmanjšana ocenjena glomerulna filtracija (oGF) pred operacijo in ALO prvi dan po operaciji so neodvisni napovedni dejavniki za zmanjšano ledvično delovanje šest in 12 mesecev po RNU zaradi UTUC (3). Pri obravnavi bolnikov z UTUC je ključna prepoznava in ocena spremenljivih dejavnikov (kot je uporaba zaviralcev protonske črpalke ali nesteroidnih antirevmatikov) in stanj (kot so dehidracija, okužbe, neurejena arterijska hipertenzija, neurejena sladkorna bolezen), ki jih je mogoče preprečiti in so povezani z nastankom ALO kot tudi s poslabšanjem KLB. Zdravljenje pridruženih stanj, ki so tesno povezana s KLB (kot so anemija, hipervolemija), je nujni ukrep, ki lahko ugodno vpliva na onkološke in nefrološke izide zdravljenja bolnikov z UTUC. Pri bolnikih z neozdravljivo obliko UTUC zahtevajo posebno pozornost ukrepi, za katere presodimo, da lahko pomembno zmanjšajo tveganje za KLO.

Ocena ledvičnega delovanja in primernosti zdravljenja pri bolnikih z UTUC

Ocena ledvičnega delovanja lahko bistveno vpliva na izbiro učinkovitega in varnega zdravljenja bolnikov z okrnjenim delovanjem ledvic, še posebej to velja pri večirnem kompleksnem zdravljenju krhkih bolnikov. Za oceno oGF v klinični praksi najpogosteje uporabljamo različne enačbe. Zaenkrat ni dokazov visoke stopnje o tem, katera enačba za oGF je najprimernejša pri bolnikih z rakom. Ameriško združenje za onko-nefrologijo na splošno predlaga uporabo enačbe CKD-EPI in enačbe, ki upošteva serumsko koncentracijo kreatinina in cistatina C (CKD-EPI Kr-Cis) (4). Za prilagajanje odmerka karboplatina je primerno uporabiti enačbo CKD-EPI, prilagojeno na bolnikovo površino (CKD-EPI/BSA)(5). Pri bolnikih z rakom, ki imajo mejno oGF, ima pri odločitvi o primernosti SPZ (npr. s cisplatinom) in prilagoditvi odmerkov pomembno vlogo izmerjena GF (s $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{mTc-DTPA}}$) (5).

Za spremljanje ledvičnega delovanja je zaželeno, da se ob zdravljenju bolnika z UTUC spremljajo naslednji parametri: serumski kreatinin, oGF, analiza urina, razmerje U-beljakovine/kreatinin in U-albumin/kreatinin, proteinurija v 24-urnem urinu.

Nefrotoksičnost pri bolnikih z UTUC

Zaradi sočasnega vpliva več dejavnikov, ki lahko delujejo nefrotoksično, je ocena vzroka ALO pri kompleksno zdravljene bolniku z UTUC mnogokrat zapletena in netočna. Ob neželenih dogodkih ALO višje stopnje je za oceno vzroka indicirana ledvična biopsija (LB). Pri bolnikih z rakom in solitarno ledvico po RNU in pri tistih z zmanjšanim volumnom ledvičnega parenhima, ki prejemajo SPZ, je LB mogoča (6). Pri

izbranih bolnikih lahko izvid LB vpliva na nadaljnji načrt zdravljenja. Podatkov o varnosti perkutane ultrazvočno vodene biopsije pri bolnikih, ki prejemajo SPZ, ni veliko.

Dokler nimamo dovolj točnih podatkov o tveganju za ledvično okvaro, povezano s slikovno diagnostiko, ki vključuje uporabo kontrastnih sredstev, pri bolnikih z rakom in predhodno ledvično okvaro, se svetuje individualna ocena potencialnega tveganja in koristi CT-preiskav s kontrastom. Pri uporabi kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij iz skupine II, ob MR-preiskavi je tveganje za nastanek nefrogene sistemske skleroze pri bolnikih s KLO minimalno.

Skupina bolnikov z UTUC in KLO na nadomestnem zdravljenju z dializo in tistih s presajeno ledvico

Obravnava bolnikov s KLO in UTUC, ki se zdravijo s kronično dializo, je kompleksna zaradi mnogih pridruženih bolezni in stanj ter z njimi povezanega zdravljenja. Uporaba SPZ (npr. kemoterapije, enfortumab vedotina, erdafitiniba) je pri bolnikih s KLO in UTUC mogoča, vendar mora biti velikokrat prilagojena zdravljenju pridruženih stanj in bolezni ter režimu dializnega zdravljenja. Mogoče je tudi uvajanje SPZ pri bolnikih s presajeno ledvico in UTUC, vendar zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk ob prilagajanju imunosupresivnega zdravljenja lahko vpliva na poslabšanje ledvičnega delovanja in povzroči zavrnitev presadka, po drugi strani pa lahko negativno vpliva na učinkovito doseganje zastavljenih "onkoloških" ciljev zdravljenja. Vodenje bolnikov z UTUC ter ledvično okvaro hujše stopnje, ki prejemajo SPZ, se priporoča v onko-nefrološki ambulanti.

Literatura

1. Pinar U, Callaris G, Grobet-Jeandin E, et al. The role of perioperative chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol.* 2023;41:3205-3230.
2. Pollock G, Hsu CH, Batai K, Lee BR, Chipollini J. Postoperative and Survival Outcomes After Cytoreductive Surgery in the Treatment of Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urology.* 2021;153:244-249.
3. Tafuri A, Marchioni M, Cerrato C, et al. Changes in renal function after nephroureterectomy for upper urinary tract carcinoma: analysis of a large multicenter cohort (Radical Nephroureterectomy Outcomes (RaNeO) Research Consortium). *World J Urol.* 2022;40:2771-2779.

4. Kitchlu A, Silva VTCE, Anand S, et al. Assessment of GFR in Patients with Cancer: A Statement from the American Society of Onco-Nephrology. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19:1061-1072.
5. Kitchlu A, Silva VTCE, Anand S, et al. Assessment of GFR in Patients with Cancer Part 2: Anticancer Therapies-Perspectives from the American Society of Onco-Nephrology (ASON). Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19:1073-1077.
6. Milanez T, Srinivasan V, Premru V, Arnol M, Ocvirk J, Jaimes EA. The safety of percutaneous renal biopsy for acute kidney injury in metastatic renal cell cancer patients with reduced nephron mass. Front Nephrol. 2025 Aug 6;5:1615779.

SREČANJE SO PODPRLI

ALTAMEDICS

AMGEN

ASTELLAS

ASTRA ZENECA

JANSSEN

LEK

MERCK

MSD

NOVARTIS

PHARMASWISS

ROCHE

SWIXX BIOPHARMA

perOperativno zdravljenje MIBC

-nov korak za daljše življenje

REŽIM NIAGARA

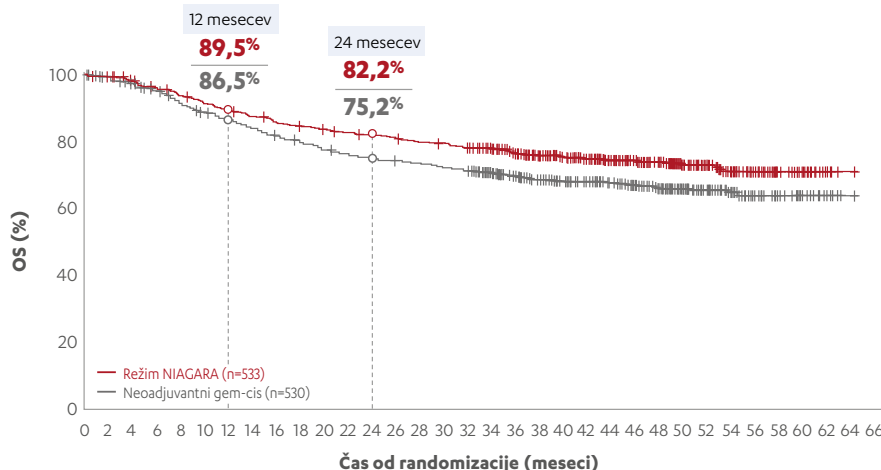
(zdravilo IMFINZI neoadjuvantno + gem-cis, radikalna cistektomija, zdravilo IMFINZI adjuvantno)



Indikacija je **odobrena** za
mišično invazivni **RAK SEČNEGA**
MEHURJA (MIBC) s strani EMA^{1,2}

Zdravilo IMFINZI je **PRVI** in **EDINI** odoben perOperativni režim, ki statistično izboljša EFS in OS v primerjavi z neoadjuvantno terapijo gem-cis¹

CELOKUPNO PREŽIVETJE^{1,2}



Število bolnikov izpostavljenih tveganju

Režim NIAGARA	533	528	517	505	492	478	468	457	446	440	434	428	423	418	410	408	400	375	349	321	295	271	238	207	182	152	125	96	68	34	21	7	1	0
Neoadjuvantni gem-cis	530	516	507	490	467	450	438	425	413	402	392	383	378	373	368	363	358	334	311	281	259	239	215	194	174	141	113	90	60	38	21	10	2	0

25%

**ZMANJŠANJE
TVEGANJA ZA SMRT**

**z režimom NIAGARA
v primerjavi z
neoadjuvantnim gem-cis**
(HR=0,75 [95 % IZ, 0,59-0,93];
P=0,01) mOS ND z režimom
NIAGARA (95 % IZ, ND-ND)
v primerjavi z mOS ND z
neoadjuvantnim gem-cis
(95 % IZ, ND-ND)

Srednje trajanje spremljanja:
46,3 meseca
(razpon: 0,03-64,7)

Zdravilo IMFINZI je prvi in edini perOperativni režim imunoterapije pri MIBC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Imfinzi 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje SESTAVA: 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg durvalumaba. Ena viala z 2,4 ml koncentrata vsebuje 120 mg durvalumaba. Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 500 mg durvalumaba. **INDIKACIJE:** **Neobrocelični pljučni rak (NSCLC)** Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z operabilnim neobroceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non-small cell lung cancer), ki imajo veliko tveganje za ponovitve in nimajo mutacij EGFR ali preureditev ALK. Zdravilo IMFINZI je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje lokalno napredovalga, neoperabilnega neobroceličnega pljučnega raka (NSCLC – non-small cell lung cancer) pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 1 izraženo mutacijo PD-L1 na tumorskih celicah in pri katerih bolezen ni napredovala po kemoradioterapiji na osnovi platine. Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z metastatskim NSCLC brez senzibilizirajočih mutacij EGFR ali pozitivnih mutacij ALK. **Drobnocelični pljučni rak (SCLC)** Zdravilo IMFINZI je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom v omejenem stadiju (LS-SCLC – limited-stage small cell lung cancer), pri katerih bolezen ni napredovala po kemoradioterapiji na osnovi platine. Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji z etopozidom in bodisi karboplatinom bodisi cisplatinom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z razsejalnim drobnoceličnim pljučnim rakom (ES-SCLC – extensive stage small cell lung cancer). **Rak biliarne trakta (RBT)** Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s gemcitabinom in cisplatinom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim ali metastatskim rakom biliarne trakta (RBT). **Hepatocelularni karcinom (HCK)** Zdravilo IMFINZI je kot samostojno zdravljenje indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalim ali neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCK). Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalim ali neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCK). **Rak endometrija** Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z rakom endometrija s karmotom (dMMR – Mismatch Repair Deficient) v tumorju (dMMR – Mismatch Repair Deficient). **Mišično invazivni rak sečnega mehurja** Zdravilo IMFINZI v kombinaciji s gemcitabinom in cisplatinom kot neoadjuvantno zdravljenje, ki mu po radikalni cistektomiji sledi zdravilo IMFINZI kot adjuvantno zdravljenje v monoterapiji, je indicirano za zdravljenje odraslih z operabilnim mišično invazivnim rakom sečnega mehurja (MIBC). **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje na področju zdravljenja raka. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerki zdravila IMFINZI pri samostojnem zdravljenju pri lokalno napredovalnem NSCLC je 10 mg/kg na 2 tedna ali 1500 mg na 4 tedne do napredovanja bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 12 mesecev, pri LS-SCLC 1500 mg na 4 tedne do napredovanja bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 24 mesecev, pri HCK 1500 mg na 4 tedne do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Priporočeni odmerki zdravila IMFINZI pri kombiniranem zdravljenju za operabilni NSCLC:** je 1500 mg v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne (21 dni) 4 cikle (12 tednov), po kemoterapiji s platino: 1500 mg na 4 tedne kot monoterapija in vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom (na podlagi histologije) na 4 tedne, peti odmek 75 mg tremelimumaba je treba dati 16. teden skupaj z zdravilom Imfinzi. Trajanje zdravljenja v neoadjuvantni fazi je do napredovanja bolezni, ki onemogoča definitivno operacijo ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, v adjuvantni fazi pa do ponovitve bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 12 cikov po operaciji; za metastatski NSCLC je med kemoterapijo s platino: 1500 mg v kombinaciji s 75 mg tremelimumaba in kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne (21 dni) 4 cikle (12 tednov), po kemoterapiji s platino: 1500 mg na 4 tedne kot monoterapija in vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom (na podlagi histologije) na 4 tedne, peti odmek 75 mg tremelimumaba je treba dati 16. teden skupaj z zdravilom Imfinzi. Trajanje zdravljenja je do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Pri ES-SCLC** je priporočeni odmek zdravila Imfinzi 1500 mg v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne (21 dni) 4 cikle in nato 1500 mg na 4 tedne kot samostojno zdravljenje do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Pri RBT** je priporočeni odmek zdravila Imfinzi 1500 mg v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne (21 dni) 4 cikle in nato 1500 mg na 4 tedne kot samostojno zdravljenje do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Pri HCK** je priporočeni odmek 1500 mg zdravila Imfinzi v kombinaciji s 300 mg tremelimumaba v enem odmerku 1. dan, 1. cikla, nato zdravilo Imfinzi kot monoterapija na 4 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Pri raku endometrija** je priporočeni odmek 1120 mg zdravila Imfinzi v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom na 3 tedne (21 dni) minimalno 4 cikle in največ 6 ciklov, nato pa 1500 mg zdravila Imfinzi na 4 tedne kot monoterapija (bolnice z dMMR) ali v kombinaciji s 300 mg olaparibom dvakrat na dan (bolnice z pMMR) do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Pri MIBC** je priporočeni odmek zdravila Imfinzi 1500 mg v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne v 4 cikih pred operacijo, nato pa 1500 mg na 4 tedne kot monoterapija do 8 ciklov po operaciji. Trajanje zdravljenja je v neoadjuvantni fazi do napredovanja bolezni, ki onemogoča definitivno operacijo ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, v adjuvantni fazi pa do ponovitve bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 8 ciklov po operaciji. **Način uporabe:** Zdravilo Imfinzi je namenjeno za intravensko uporabo. Dati ga je treba kot raztopino za intravensko infundiranje v obdobju 1 ure. Če je zdravilo Imfinzi uporabljeno v kombinaciji s kemoterapijo, je treba dati zdravilo Imfinzi pred kemoterapijo na isti dan. Če je zdravilo Imfinzi uporabljeno v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je treba najprej dati tremelimumab, ki mu v istem dnevu sledi zdravilo Imfinzi in potem vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom. Zdravilo Imfinzi, tremelimumab in kemoterapijo na osnovi platine je treba dati v ločenih intravenskih infuzijah. Če je zdravilo Imfinzi uporabljeno v kombinaciji s tremelimumabom, je treba za neoperabilni HCK dati tremelimumab pred zdravilom Imfinzi na isti dan. Zdravilo Imfinzi in tremelimumab je treba dati v ločenih intravenskih infuzijah. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Za domnevne imunske pogoje neželene učinke je treba opraviti ustrezno ovrednotenje za potrditev etiologije ali izključitve drugih etiologij. Glede na resnost neželenega učinka je treba uporabo zdravila Imfinzi ali zdravilo Imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom prekiniti ali trajno ukiniti. Začetki je treba zdravljenje s kortikosteroidi ali endokrinoterapijo. Pri dogodkih, ki zahtevajo zdravljenje s kortikosteroidi, in po izboljšanju na s. 1. stopnje, je treba začeti z zmanjševanjem kortikosteroidov in ga zmanjševati v obdobju vsaj 1 meseca. Če pride do poslabšanja ali pa če ni izboljšanja, je treba razmisliti o povečanju odmerka kortikosteroidov in/ali o dodatni uporabi sistemskih imunosupresivov. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi, zdravilo Imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom ali zdravilo Imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki mu sledi zdravilo Imfinzi v kombinaciji s olaparibom ali v kombinaciji s kemoterapijo, sta se pojavila imunska pogojena prebivnostna ali intersticijska bolezen pljuč. Pri bolnikih, zdravljenih z radioterapijo pljuč, je pogost radiacijski pnevmonitis in klinična slika pnevmonitisa je zelo podobna. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ali radiacijskega pnevmonitisa. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi ali zdravilo Imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavil imunska pogojena hepatitis, imunska pogojena kolitis, imunska pogojena hipotenzija, hipotenzijo in triditis, imunska pogojena adrenalna insuficienca, imunska pogojena sladkorna bolezen tipa 1, imunska pogojena hipofizitis/hipopituitarizem, imunska pogojena nefritis, imunska pogojena izpuščaj, imunska pogojena miokarditis, drugi imunska pogojena neželeni učinki (miastenija gravis, transverzni mielit, miolitis, polimiozitis, rabdomiolitis, meningitis, encefalitis, Guillain-Barréjev sindrom, imunska trombocitopenija, imunska pogojena artritis, uvelit in neinfektivni cistitis), z infundiranjem povezane reakcije. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavil imunska pogojena pankreatitis. Pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo podatki iz opazovalnih študij kažejo na povečano tveganje za imunske pogojne neželene učinke po terapiji z zaviralci imunske kontrolne točke v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Poleg tega so bili pogosti zbirni osnovne obstoječe avtoimunske bolezni, vendar je bila večina blagih in obvladljivih. Za bolezni specifični previdnostni ukrepi (RBT): Bolnike (RBT) gladi tisti z blizno opozorilo je treba natančno nadzorovati glede holangitisa ali okužbi biliarne trakta tako pred uvedbo zdravljenja kot redno med zdravljenjem. Za zdravljenje specifičen previdnostni ukrep (zdravilo Imfinzi v kombinaciji s olaparibom pri raku endometrija): Hematološki nadzor: Med vzdrževalnim zdravljenjem z olaparibom v kombinaciji z zdravilom Imfinzi, po zdravljenju z zdravilom Imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine so poročali o čisti aplaziji rdečih krvnih celic (PRCA – Pure Red Cell Aplasia) in avtoimunski hemolitični anemiji (AHA – Autoimmune Hemolytic Anemia). Če je PRCA ali AHA potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Imfinzi in olaparibom prenehati. **Metastatski NSCLC:** Podatkov o starejših bolnikih (≥ 75 let), zdravljenih z zdravilom Imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je malo. Morebitno korist/tveganje te sheme je priporočljivo skrbno pretehtati za vsakega bolnika posebej. **MESEBJNO DOLOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg na dan predizolirano ali ekvivalenta) pred uvedbo durvalumaba ni priporočljivo uporabljati sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov, kar lahko vpliva na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost durvalumaba. Vendar pa je mogoče kortikosteroide ali druge imunosupresive uporabiti po začetku zdravljenja z durvalumabom za zdravljenje imunske pogojne neželene učinke. Z durvalumabom niso izvedli formalnih farmakokinetičnih (PK) študij mesečnega delovanja zdravila. Primarni pti odstranjevanja durvalumaba sta katabolizem beljakovin preko retikuloendotelskega sistema oziroma tarčno posredovano odstranjevanje, zato ni pričakovati presnovnih mesečnih delovanj med zdravili. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z durvalumabom in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku izogibati nosečnosti. Pri nosečnici uporabljeni durvalumab lahko škoduje plodu in ga ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku. Ni znano, ali se durvalumab pri človeku izloča v materinem mleku. Pri človeku protitelesa lahko prehajajo v materino mleko, a možnost absorpcije in škode za novorojenčka ni znana. Določiti se je treba, ali naj ženske prekine z dojenjem ali naj prekine zdravljenje z durvalumabom oziroma sploh ne začne zdravljenja z njim, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Podatkov o možnih vplivih durvalumaba na plodnost pri človeku ali živalih ni. **NEŽELENI UČINKI:** Ugotovitev o varnosti zdravila Imfinzi pri samostojnem zdravljenju temelji na kumulativnih podatkih 4642 bolnikov z več vrstami raka. Zdravilo Imfinzi so uporabljali v odmerku 10 mg/kg na 2 tedna, 20 mg/kg na 4 tedne ali 1500 mg/kg na 4 tedne. Najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili kašelj/produktiven kašelj (18,1 %), driska (15,1 %), izpuščaj (15,0 %), artralgija (12,4 %), zvišana telesna temperatura (12,5 %), bolečine v trebuhu (11,8 %), okužbe zgornjih dihal (11,8 %), srbenje (11,1 %) in hipotenzija (11,6 %). Podatki o varnosti zdravila Imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo temelji na kumulativnih podatkih 1762 bolnikov iz 5 študij (TOPAZ-1, CASPIAN, DUE-E, AEGEAN in NIAGARA). Najpogostejši (> 10 %) neželeni učinki so bili nevrogeni (41,7 %), anemija (40,8 %), navzea (40,1 %), utrujenost (39,6 %), zaprtje (29,7 %), zmanjšanje apetita (22,2 %), imunosupresija (21,5 %), alopecija (19,7 %), izpuščaj (19,7 %), driska (18,2 %), bruhanje (16,8 %), bolečine v trebuhu (16,7 %), periferna nevroopatija (16,3 %), levkopenija (14,8 %), zvišana telesna temperatura (14,0 %), pruritus (13,0 %), hipotenzija (11,9 %), artralgija (11,5 %), kašelj/produktiven kašelj (11,0 %) in zvišana aspartat-aminotransferaza/alanin-aminotransferaza (10,7 %). Izseki o varnosti zdravila Imfinzi v kombinaciji s 75 mg tremelimumaba in kemoterapijo temelji na podatkih 330 bolnikov z metastatskim NSCLC. Najpogostejši (> 20 %) neželeni učinki so bili anemija (49,7 %), navzea (41,2 %), utrujenost (36,1 %), izpuščaj (25,8 %), trombotična (24,5 %) in driska (21,5 %). Izseki o varnosti zdravila Imfinzi v kombinaciji s enkratnim odmerkom 300 mg tremelimumaba temelji na združenih podatkih 462 bolnikov s HCK iz študije HIMALAYA in še ene študije pri bolnikih s HCK, študija 22. Najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili izpuščaj (32,5 %), srbenje (25,5 %), driska (25,3 %), bolečine v trebuhu (19,7 %), zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (18,0 %), zvišana telesna temperatura (13,9 %), hipotenzija (13,0 %), kašelj/produktiven kašelj (10,8 %), periferna edemi (10,4 %) in zvišana lipaza (10,0 %). Varost zdravila Imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki ji sledi zdravilo Imfinzi v kombinaciji s 300 mg olaparibom dvakrat na dan, temelji na podatkih 238 bolnic z rakom endometrija. Najpogostejši (> 20 %) neželeni učinki so bili anemija (61,8 %), navzea (54,6 %), utrujenost (54,2 %), periferna nevroopatija (51,7 %), alopecija (50,8 %), nevrogeni (39,5 %), zaprtje (32,8 %), trombotična (29,8 %), driska (28,2 %), bruhanje (25,6 %), artralgija (24,4 %), izpuščaj (23,5 %), bolečine v trebuhu (23,5 %), zmanjšanje apetita (23,1 %) in levkopenija (20,2 %). **VRSTA IN VSEBINA OUVJUNINE:** 2,4 ml (skupno 120 mg durvalumaba) koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in sivo snemno aluminjsko zaporo. Pakiranje vsebuje 1 vialo. 10 ml (skupno 500 mg durvalumaba) koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in belo snemno aluminjsko zaporo. Pakiranje vsebuje 1 vialo. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **DATUM REVIZIJE BESEDILO:** 2.7.2025 (SI-3708) **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, S-151 85, Soderlaga, Švedska **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana, telefon +386 1 51 35 600.

Reference: 1. Powles T, et al. N Engl J Med. 2024;391(19):1773–1786. Supplementary Material: Protocol 1 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila IMFINZI, 2.7. 2025.
EFS=preživetje brez dogodkov; IZ=interval zaupanja; MIBC=mišično invazivni rak sečnega mehurja; ND=ni določeno; OS=celokupno preživetje.

Samo za strokovno javnost.

Informacija pripravljena septembra 2025.

SI-5312

AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji,
Verovškova 55, Ljubljana, tel.: 01/ 51 35 600.

Lynparza®
olaparib
tablete 100 mg
tablete 150 mg

Prvi in edini zaviralec PARP odobren za 5 različnih lokalizacij tumorjev¹⁻⁵



RAK ENDOMETRIJA

Prvi in edini zaviralec PARP, odobren za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija v kombinaciji z durvalumabom za bolnice, ki nimajo okvare popraviljanja neujenjanja pri podvojevanju DNA (pMMR), bolezni pa jim ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.^{1,4,**}

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

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba ali 150 mg olapariba.

INDIKACIJE: Bak jajčnikov: 1) zdravilo *Lyngarza* je indicirano kot monoterapija za:

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali maternice po primarni peritonealnem rakom z mutacijo gena *BRCA1/2* (germinalno in/ali somatsko), ki so v odzivu (popolnem ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.

• vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epителиjskega raka visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

2) zdravilo Lynparza je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za:

vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom, pri katerih je rak povezan s pozitivnim stanjem pomanjkanja homologe rekombinacije (HRD – homologous recombination deficiency), opredeljenim z mutacijo gena *BRCA1/2* in/ali genomsko nestabilnostjo.

Rak dojke: zdravilo Lymparza je indicirano kot:

- monoterapija ali v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnimi mutacijami gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega zgodnjega raka dojke z velikim tveganjem in so bili predhodno zdravljeni z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo.

- monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojk.

Bolniki morajo biti predhodno zdravljene z antraciklinom in taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji

niso primerni. Pri bolnikih, ki imajo raka dojke s pozitivnimi hormonskim receptorji (HR), je morala bolezen prav tak napredovati med predhodnim hormonskim zdravljenjem ali ne, ali je morala bolniki ujeti za nesprimamo za hormonsko zdravljenje.

Adenokarcinom trebušne slinavke: zdravilo Lyparaz je kot monoterapija indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena BRCA1/2, ki imajo metastatski adenokarcinom trebušne slinavke in njihova bolezen ni napredovala na najmanj 16 tednih zdravljenja s platinio v shemi prve linije kemoterapije.

Rak prostate: zdravilo Luparza je indicirano:

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP) in mutacijami gena *BRCA1/2* (germinalnimi in/ali somatskimi), pri katerih je bolezen napredovala po predhodni terapiji, ki je vsebovala novo hormonsko zdravlilo.

• v kombinaciji s katesteronom in prednizonom ali prednizolonom za zdravljenje edradlih boleznik z mKOPD, pri katerih kemoterapija ni klinično indicirana

Rak endometrija: Zdravilo Lynparza je v kombinaciji z durvalumabom indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, ki nikoli opravile popravljanja neujemanja pri podvojevanju DNA (pMMR), bolezen pa jim ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.

DOMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Pripraven odmerek zdravila Lypnara so pri moravi ali v kombinaciji z drugimi zdravili je 300 mg in 150 mg tablete dvakrat na dan, to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 600 mg. 100 mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice s ponovitvijo kača jajočnikov morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lypnara najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi tablet. Če je zdravilo Lypnara uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom za prvo linijo zdravljenja zdravilcem po dokončanju prve linije zdravljenja na osnovi tablet in z bevacizumabom, je odmerek bevacizumaba 15 mg/kg telesa na 3 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za bevacizumab. Za priporočeno odmerjanje partnerskega zdravila/partnerskih zdravil (zaviralcev aromataze/antiestrogeni ali LHRH) v kombinaciji s endokrinim zdravljenjem glejte celotne informacije o zadevnem zdravilu. Če je zdravilo Lypnara uporabljeno v kombinaciji z abirateronom za zdravljenje bolnikov z mKORP, je odmerek abiraterona 1000 mg peroralno enkrat na dan. Abirateron je treba dajati 5–6 mg prednizolona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan. Glejte celotne informacije o zdravilu za abirateron. Če je zdravilo Lypnara uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom za zdravljenje zdravilcem odložitve obzile bolnici s črno, lahko predhodno vzamete 100 mg prednizolona enkrat na dan. Glejte celotne informacije o zdravilu za durvalumab. Če je zdravilo Lypnara uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom za zdravljenje bolnikov s črno, lahko predhodno vzamete 100 mg prednizolona enkrat na dan. Glejte celotne informacije o zdravilu za durvalumab. Pri kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom, je odmerek durvalumaba 1500 mg na 4 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za durvalumab. Pri prvo liniji zdravljenja zdravilcem napredovalega raka jajočnikov z mutacijo gena BRCA in pri prvo liniji zdravljenja zdravilcem HRD-pozitivnega napredovalega raka jajočnikov v kombinaciji z bevacizumabom je priporočljivo nadaljevati do radiološkega zaplavljanja bolnice ali nesprejemljive toksičnosti ali do največ 2 let, če po 2 letih ni radioloških znakov bolezni. V primeru znakov bolezni po 2 letih, se lahko zdravljenje nadaljuje, če bi le to v meniju zdravilca bilo koristno za bolnico. Glejte informacije o zdravilu za bevacizumab za priporočeno celotno trajanje zdravljenja največ 15 mesecev, vključno z obdobji v kombinaciji s kemoterapijo in kot zdravljenje zdravljenjem. Pri adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojke je priporočljivo, da bolniki prejmejo zdravljenje do 1 leta ali do ponovitve bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti, kar od tega se zgodi najprej. Zdravljenje ponovnega raka jajočnikov, raka dojke, adenokarcinoma trebušne slinavke, raka prostate in napredovalega ali ponovljenega raka endometrija je priporočljivo nadaljevati do napredovanja bolezni bolnice ali nesprejemljive toksičnosti. Učinkovitost in varnost ponovnega zdravljenja napredovalega raka jajočnikov z zdravilom Lypnara po prvi ali poznejši ponovitvi bolezni pri bolnicah z rakom jajočnikov nista bili dokazani. Podatki o učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja napredovalega raka jajočnikov z rakom dojke. Pri raku prostate je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati z medicinsko kastracijo z zdravilom luteinizirajočega hormona sproščajočega hormona. Če je zdravilo Lypnara uporabljeno v kombinaciji z abirateronom in prednizolonom ali prednizolonom, je nadaljevanje priporočljivo nadaljevati do napredovanja bolezni bolnice ali do nesprejemljive toksičnosti bolnika. Pri vseh bolnikih je treba med zdravljenjem s naprej uporabljeni analoge GnRH (gonadotropin sproščajočega hormona) ali pa morajo bolniki pred tem opraviti obsejnostorno orhidektomijo. Glejte informacije o zdravilu za abirateron. Podatki o učinkovitosti ali varnosti ponovnega zdravljenja z zdravilom Lypnara pri bolnicah z rakom prostate ni. Če je zdravilo uporabljeno v prvo linijo zdravljenja zdravilcem napredovalega ali ponovljenega raka endometrija, ki nima ovarka Lypnara (mKORP), v kombinaciji z durvalumabom je zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja bolezni bolnice ali do nesprejemljive toksičnosti bolnika. Glejte informacije o zdravilu za durvalumab. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočeno zmanjšanje odmerka na 250 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 500 mg). Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 250 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 400 mg). Zdravljenje z zdravilom Lypnara mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje s uporabo zdravil proti raku. Mutacijsko stanje BRCA441 ali genomska nestabilnost morajo imeti bolniki potrjeno z validiranim testom. Pred uporabo zdravila Lypnara v kombinaciji z abirateronom in prednizolonom za zdravljenje bolnikov z mKORP genotipsko testiranje ni potrebno. Pri zdravljenju v prvo linijo zdravljenja zdravilcem napredovalega ali ponovljenega raka endometrija, ki nima ovarka Lypnara (mKORP), v kombinaciji z durvalumabom je priporočljivo nadaljevati do zdravljenja z validiranim testom potrjeni, da ima bolnica stanje tumorja brez ovarka mKORP. Genotipsko testiranje bolnikom z mutacijami BRCA je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravilo Lypnara se lahko pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je priporočeno odmerek 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila se pri bolnikih s hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne priporoča, kar varnost in farmakokinetiko pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravilo Lypnara se lahko daje bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic (klasifikacija Chlod-Pugh A ali B) brez prilagoditve odmerka. Uporabe zdravila Lypnara se ne priporoča pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (klasifikacija Chlod-Pugh C). Če varnost in farmakokinetiko pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravilo Lypnara je za peroralno uporabo. Tablete zdravila

PARP – poli (ADP-riboza) polimeraza, 1L – v prvem redu zdravljenja, 2L – v drugem redu zdravljenja, HRD – pomanjkanje homologne rekombinacije, KORP – na kastracijo odporen rak prostate

[illegible]

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lynparza, 5.6.2025, 2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca>, dostopano 1.8.2025, 3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>, dostopano 1.8.2025, 4. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>, dostopano 1.8.2025, 5. <https://www.ema.europa.eu/en/news/lynparza-recommended-approval-ovarian-cancer>, dostopano 1.8.2025

AstraZeneca  AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji,
Verovškova 55, 1000 Ljubljana, tel: 01/51 35 600

Samo za strokovno javnost.

Datum priprave gradiva: september 2025

SI-4341

BOLNIKU PRIJAZNA APLIKACIJA



OPDIVO 600 mg raztopina za injiciranje se daje s podkožnim injiciranjem, ki traja od 3 do 5 minut.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA OPDIVO 600 mg raztopina za injiciranje (nivolumab)

Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

SESTAVA ZDRAVILA: En ml raztopine za injiciranje vsebuje 120 mg nivolumaba. Ena viala s 5 ml vsebuje 600 mg nivolumaba. **INDIKACIJE: v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom** za zdravljenje napredovalnega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih, **v monoterapiji** za zdravljenje napredovalnega ali metastatskega nevroendokrinega pljučnega raka (NSCLC) po predhodni kemoterapiji pri odraslih, za zdravljenje napredovalnega ali metastatskega urološkega karcinoma pri odraslih, za zdravljenje napredovalnega ali metastatskega pljučnega karcinoma glave in vratu (SCCHN) pri odraslih, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju na osnovi platin, za zdravljenje lokalno napredovalnega, neoperabilnega ali metastatskega urološkega karcinoma pri odraslih po neuspešnem predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platin, za adjuvantno zdravljenje odraslih s mišično invazivnim urološkim karcinomom (MUC) z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic $\geq 1\%$, pri katerih obstaja veliko tveganje ponovitve po radikalni resekciji mišično invazivnega urološkega karcinoma, za zdravljenje neoperabilnega, napredovalnega, ponovljenega ali metastatskega pljučnega karcinoma požiralnika (OSCC) pri odraslih po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina in platin, za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom požiralnika (OC) ali esofagogastričnega stika (GEJC) z ostankom bolezni po predhodni neadjuvantni kemoterapiji, **v kombinaciji z ipilimumabom** za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalnim karcinomom ledvičnih celic (RCC) s srednje ugodnim ali slabim prognoznim obetom, za zdravljenje odraslih z rakom debelega črevesa in danke (CRC) s pomajknjivim popravilnim neumejanjem (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H) v naslednjih primerih: - za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega raka debelega črevesa in danke, - za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina, **v kombinaciji s kabazitumabom** za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalnim karcinomom ledvičnih celic (RCC), **v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom** za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim ali metastatskim urološkim karcinomom; **v kombinaciji s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platin** za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim, napredovalnim, ponovljenim ali metastatskim pljučastoceličnim karcinomom požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic $\geq 1\%$, za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim, napredovalnim ali metastatskim adenokarcinomom želodca, esofagogastričnega stika (GEJ) ali požiralnika, ki prejema IV, nivolumab v monoterapiji ali v kombinaciji s kemoterapijo ali kabazitumabom, lahko prejdejo na zdravljenje z zdravilom Opdivo raztopina za injiciranje. Če je pri indikaciji navedeno, mora izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom Opdivo temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja ali na statusu MSI-H/dMMR tumorja. **Odmerjanje: Opdivo v monoterapiji:** 600 mg/2 tedna (zamenjava sheme zdravljenja: prvi 600-mg odmerjek aplikirati 4 tedne po zadnjem 1200-mg odmerku) ali 1200 mg/4 tedna (zamenjava sheme zdravljenja: prvi 1200-mg odmerjek aplikirati 2 tedna po zadnjem 600-mg odmerku). **Opdivo + ipilimumab:** Melanom: I.v. aplikacija – faza kombiniranega zdravljenja: 1 mg/kg nivolumaba (Opdivo raz.) za inf., v kombinaciji s 3 mg/kg ipilimumaba (30-min. iv. infuzije, vsake 3 tedne, prvi 4 odmerki); s.c. aplikacija – faza monoterapije: 600 mg/2 tedna (1. odmerjek kombiniranega zdravljenja 3 tedne po zadnjem odmerku I.v. kombinacije) ali 1200 mg/4 tedna (1. odmerjek kombiniranega zdravljenja 3 tedne po zadnjem odmerku I.v. kombinacije); CRC z dMMR ali MSI-H po predhodni prvi liniji zdravljenja s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina: I.v. aplikacija – faza kombiniranega zdravljenja: 3 mg/kg nivolumaba v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba (I.v., vsake 3 tedne, prvi 4 odmerki); s.c. – faza monoterapije: 600 mg/2 tedna ali 1200 mg/4 tedna. 1. odmerjek kombiniranega zdravljenja 3 tedne po zadnjem odmerku I.v. kombinacije. Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. CRC z dMMR ali MSI-H po predhodni prvi liniji zdravljenja s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina: I.v. aplikacija – faza kombiniranega zdravljenja: 3 mg/kg nivolumaba v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba (I.v., vsake 3 tedne, prvi 4 odmerki); s.c. – faza monoterapije: 600 mg/2 tedna ali 1200 mg/4 tedna. 1. odmerjek kombiniranega zdravljenja 3 tedne po zadnjem odmerku I.v. kombinacije. **Opdivo + kabazitumab:** RCC: 600 mg/2 tedna ali 1200 mg/4 tedna, v kombinaciji s 40 mg kabazitumaba peroralno 1x/dan. **Opdivo + kemoterapija:** OSCC: 600 mg/2 tedna ali 1200 mg/4 tedna v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platin. Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Adenokarcinom želodca, GEJ ali požiralnika: 600 mg nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platin/2 tedna. Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Prva linija zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urološkega karcinoma: I.v. aplikacija – faza kombiniranega zdravljenja: 30-min. iv. infuzija 360 mg nivolumaba (Opdivo raz.) za inf., v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom/3 tedne v 6 ciklusih; s.c. aplikacija – faza monoterapije: 600 mg/2 tedna ali 1200 mg/4 tedna. Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev od prvega odmerka, kar od tega je prej. Tlačanje zdravilnega: Dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolnik zdravilnega nima (ni nadaljši čas zdravljenja, če je le-ta pri indikaciji posebej naveden). Pri adjuvantnem zdravljenju sme zdravljenje z zdravilom Opdivo trajati največ 12 mesecev. Pri zdravljenju z zdravilom Opdivo v kombinaciji s kabazitumabom mora zdravljenje z zdravilom Opdivo trajati dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Zdravljenje s kabazitumabom se mora nadaljevati dokler bolezen ne napreduje ali se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki. Poročali so o atipičnih odzivih. Pri klinično stabilnih bolnikih z znaki napredovanja bolezni na začetku zdravljenja, je zdravljenje z nivolumabom/nivolumabom + ipilimumabom priporočljivo nadaljevati, dokler se napredovanje bolezni ne potrdi. Povečanje/zmanjšanje odmerka zdravila Opdivo v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili ni priporočljivo. Na osnovi varnosti ali prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerjek aplikirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Glede smernic za trajno ukinitve zdravljenja ali zadržanje odmerka in zdravljenje imunske pogojene neželeni učinke glejte celoten SmPC. Bolniki morajo prejeti opozorilno kartico za bolnika, seznaniti jih je treba s tveganji, povezanimi z zdravljenjem. Pri i.v. uporabi zdravila Opdivo v kombinaciji z ipilimumabom je treba v primeru zdravilne aplikacije enega zdravila zadržati tudi aplikacijo drugega zdravila. Če se po prekinitvi zdravljenja nadaljuje, je treba i.v. kombinirano zdravljenje ali i.v. s.c. zdravljenje z zdravilom Opdivo v monoterapiji nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. **Opdivo v kombinaciji s kemoterapijo:** Če se zdravljenje v katerikoli koli zdravilni zadnji, se zdravljenje z drugimi zdravili lahko nadaljuje. Če se po prekinitvi zdravljenja, zdravljenje nadaljuje, je treba zdravljenje nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. **Opdivo v kombinaciji s kabazitumabom pri zdravljenju RCC:** Če se zdravilo Opdivo uporablja v kombinaciji s kabazitumabom, se prilagoditve zdravljenja, navedene v preglednici 1 SmPC-a, nanašajo tudi na zdravilo Opdivo. Za ukrepe v primeru zvišanja vrednosti jetrnih encimov glejte celoten SmPC. **Pozbujanje odpadkov:** Varost in učinkovitost zdravila Opdivo raztopina za injiciranje pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Pri bolnikih ≤ 65 let, ki imajo ali bodo imeli ali blago ali hudo okvaro ledvic ali blago ali hudo okvaro jeter, ni mogoče določiti, ali hudo okvaro jeter in ali hudo okvaro ledvic uporablja predpisovalec. **Način uporabe:** s.c. uporaba. Pomembno je, da preverite nalepke na vialah in se prepričate, da bo bolnik prejel ustrezno predpisano količino zdravila (I.v. ali s.c.) in odmerjek. Zdravilo Opdivo raztopina za injiciranje ni namenjeno za i.v. uporabo in ga je treba dati ob obliki s.c. injekcije izključno v navedenih odmerkih. Za aplikacijo celotnega odmerka bodi morda potrebna več ali na 2 različni mesti. Aplikacije celotno vsebino injekcijske brizge z zdravilom Opdivo v podkožno tkivo trebuha ali stegna v 3 do 5 min. Odmerka ne smete dati z dvema injekcijskima brizgama ali na 2 različni mesti. Pri naslednjih injiciranjih menjajte mesta injiciranja. Ne injicirajte v predleži z občutljivo, potrdilo ali popluto kožo ali v predleži z brzožigastimi ali materinimi znamenji. Če aplikacije ne morete, lahko z njo nadaljujete na istem ali drugem mestu. Med zdravljenjem je priporočljivo, da se druga zdravila z s.c. uporabo injicirajo na drugo mesto. Za informacije o odmerku in načinu uporabe i.v. oblike glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila OPDIVO koncentrat za zdravljenje za infundiranje. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobutljivost na učinkovino ali kateri koli pomožni snov. **POSEBNA OPOMBLA PRI PREDVIDNOSTI UKREPE:** Jasno je treba zabeležiti lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Trednotnostne teste PD-L1 in MSI/MMR:** Pomembno, da se uporablja dobro validirano in robustno metodologijo. **Imunske pogojene neželeni učinki:** Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pogostnost imunske pogojene neželeni učinke večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Pri uporabi zdravila Opdivo v kombinaciji s

kabazitumabom je bila pogostnost imunske pogojene neželeni učinke podobna kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Smernice za ukrepanje v primeru pojavnosti imunske pogojene neželeni učinke veljajo tudi pri uporabi zdravila Opdivo v kombinaciji, razen kadar je posebej navedeno drugače. Večina imunske pogojene neželeni učinke se je izboljšala ali iznebila z ustreznim zdravljenjem, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditvami zdravljenja. Možen je tudi sočasen pojav imunske pogojene neželeni učinke, ki prizadenejo več kot le en organski sistem. Pri kombiniranem zdravljenju s poročali tudi o neželenih učinkih za srce in pljuča, vključno s pljučno embolijo. Bolnike je treba kontinuirano nadzirati glede pojavnosti neželeni učinke za srce in pljuča, pa tudi glede kliničnih znakov, simptomov in laboratorijskih nepravilnosti, ki kažejo na motnje elektrolitov in dehidracijo, pred uvedbo zdravljenja in periodično med zdravljenjem. Bolnike je treba neprestano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom lahko pojavijo v katerikoli koli času med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja. Pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo je tveganje imunske pogojene neželeni učinke, po zdravljenju z zaviralci imunskega kontrolnega točka, lahko večje kot pri bolnikih brez že obstoječe avtoimunske bolezni. Poleg tega so bili izbrani osnovne avtoimunske bolezni pogosti, vendar so bili večinoma blagi in obvladljivi. Če se kateri koli resni imunske pogojene neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunske pogojene neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti. Za poročila o simptomatskega zdravljenja imunske pogojene neželeni učinke in infuzijskih reakcij ter nadaljevanju/ukinitvi zdravljenja z nivolumabom v primeru njihovega pojava glejte celoten SmPC. **Imunske pogojene pneumonije:** Bolnike je treba nadzirati glede pojavnosti znakov in simptomov pljučnice (npr. radiografske spremembe, dispneja in hipoksija). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. **Imunske pogojene kolitis:** Bolnike je treba nadzirati glede pojavnosti driske in dodatnih simptomov kolitisa (npr. bolečina v trebuhu in sluzi/v krvi). Pri bolnikih z imunske pogojene kolitisom, neodzivnim na kortikosteroide, so poročali o okužbi/reaktivni okužbi s citomegalovirusom. Izključiti je treba okužbe in druge vzroke driske. **Imunske pogojene hepatitis:** Bolnike je treba nadzirati glede pojavnosti znakov in simptomov hepatitisa (npr. zvišanje vrednosti aminotransferaz in celokupnega bilirubina). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. **Imunske pogojene nefritis in okvara delovanja ledvic:** Bolnike je treba nadzirati glede pojavnosti znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznijo. **Imunske pogojene endokrinopije:** Poročali so o hudih endokrinopijah, vključno s hipotirozidizmom, hipertirozidizmom, insuficenco nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficenco), hipofizitizmom (vključno s hipopituitarizmom), diabetesom in diabetično ketoacidozo. Bolnike je treba nadzirati glede pojavnosti kliničnih znakov in simptomov endokrinopij, hiperglikemije in sprememb delovanja ščitnice (ob uvedbi zdravljenja, periodično med zdravljenjem in pri je indicirano na osnovi kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajno izgubljanje teže in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasvoši v možganih ali osnorna bolezen. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba znake in simptome endokrinopij obravnavati kot imunske pogojene. **Imunske pogojene neželeni učinki na kožo:** Poročali so o hudem izpuščaju, ki bi lahko bil imunske pogojen. Poročali so o redkih primerih SJS in TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. Pri bolnikih z resnimi ali smrtno nevarnimi kožnimi neželenimi učinki pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunske stimulacije je treba motno uporabo nivolumaba predvidno preprečiti. **Drugi imunske pogojene neželeni učinki:** o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravila z nivolumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom v različnih odmerkih in zaradi različnih vrst tumorjev: pankreatitis, ureviti, demielinizacijska avtomatska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducenega žveca), Guillain-Barréjev sindrom, miastenija gravis, miastenija sindrom, zepitilni meningitis, ercefalitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, miotitis, miokarditis, rabdomioliza in mielitis. V obdobju tčjenja so poročali o primerih sindroma Vogt-Koyanagi-Harada, hipoparatiroidizma in nefektivnega cistitisa. V primeru suma na pojav imunske pogojene neželeni učinke je treba s preskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Poročali so o primerih toksičnosti za mišice (miotitis, miokarditis, rabdomioliza), nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. Bolnike s srčnimi ali srčno-pljučnimi simptomi je treba overednotiti glede možnega miokarditisa. Zdravljenje z nivolumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov solidnih organov. Hemofagocitno limfohistiocitozo so opazili pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji in v kombinaciji z ipilimumabom. Potrebna je previdnost. Pri bolnikih s klasičnim Hodgsonim limfomom, pri katerih je bila opravljena presadilna presaditev krvotvornih matičnih celic po predhodnem zdravljenju z I.v. nivolumabom, so poročali o akutni bolezni presadka proti gostilecju in umrljivosti, povezani s agresivno **Infuzijske reakcije (i.v. oblika):** V primeru pojavnosti hude ali življenjske ogrožajoče infuzijske reakcije je treba infundiranje I.v. nivolumaba samega ali v kombinaciji z ipilimumabom prekiniti in uvedti ustrezno zdravljenje. **Za bolzen specifični predvidnostni ukrepi:** Glejte celoten SmPC glede stanja bolnikov pri posameznih indikacijah, ki so jih iz kliničnih preskušanj izključili ali pri katerih so potrebni za bolzen specifični predvidnostni ukrepi. Pri tej skupini bolnikov je potrebna posebna previdnost. **Uporaba nivolumaba ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi,** ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist obtehta možno tveganje. Utrujenost/kontakcija je treba uporabljati še vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku nivolumaba. Ni znano, ali se nivolumab izloča v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z nivolumabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri **vožnji ali upravljanju strojev,** dokler se z gotovostjo ne izkaže, da nivolumab pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti. **INTERAKCIJE:** Ni pričakovati, da bi zaviranje ali indukcija encimov CYP450 zaradi sočasne uporabe drugih zdravil vplivala na farmakokinetiko nivolumaba. **Sistemska imunosupresija:** Pred uvedbo zdravljenja z nivolumabom se je treba izogniti uporabi sistemskih kortikosteroidov in drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti zaradi njihovega možnega vpliva na farmakodinamično aktivnost. Po uvedbi zdravljenja z nivolumabom pa se sistemske kortikosteroide in druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti lahko uporabljajo za zdravljenje imunske pogojene neželeni učinke. **NEŽELENI UČINKI:** Za celotne informacije o varnostnem profilu in neželenih učinkih, prosimo, glejte celoten SmPC. V nadaljevanju so navedeni Povzetek varnostnega profila (najpogostejši ($\geq 10\%$) neželeni učinki). **Nivolumab, zbrani podatki iz študij I.v. uporabe:** utrujenost, mišično-skeletna bolečina, driska, izpuščaji, kašelj, navzea, srbenje, zmanjšanje apetita, artralgijske, zaprtje, dispneja, bolečina v trebuhu, okužba zgornjih dihal, zvišana telesna temperatura, glavobol, anemija in bruhanje. Varost s.c. uporabljenega nivolumaba je bila podobna znanemu varnostnemu profilu I.v. oblike nivolumaba, dodatni neželeni učinki pri s.c. uporabi: reakcija na mesto injiciranja (7%). **Nivolumab + ipilimumab (v kemoterapiji ali brez nje): zbrani podatki:** utrujenost, driska, izpuščaji, navzea, srbenje, mišično-skeletna bolečina, zvišana telesna temperatura, zmanjšanje apetita, kašelj, bruhanje, zaprtje, artralgijske, bolečina v trebuhu, dispneja, hipotenzija, glavobol, okužba zgornjih dihal, edem in omotica. **Nivolumab + kemoterapija:** zbrani podatki: navzea, utrujenost, periferne nevropatije, zmanjšanje apetita, zaprtje, driska, bruhanje, stomatitis, bolečina v trebuhu, izpuščaji, mišično-skeletna bolečina, zvišana telesna temperatura, edem (vključno s periferim edemom), kašelj in hipotenzija. **Nivolumab + kabazitumab:** driska, utrujenost, sindrom palmarne eritematoze, avtoimunska stomatitis, mišično-skeletna bolečina, hipertenzija, hipotenzija, zmanjšanje apetita, navzea, bolečina v trebuhu, parezojacija, okužba zgornjih dihal, kašelj, srbenje, artralgijske, bruhanje, hripavost, glavobol, dispneja, omotica, zaprtje, zvišana telesna temperatura, edem, mišični krči, dispneja, proteinurija in hipotenzija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmer med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerikoli 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 511, e-pošta: h-farmakovigilanca@zjz.si, spletna stran: www.zjz.si

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE H. DATUM PRIPRAVE INFORMACIJE:** september 2023.

SC: subkutano.

† Nanaša se na dejanski čas injiciranja in ne vključuje drugih vidikov zdravljenja.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Opdivo, oktober 2025.



Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown
Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska
1992-ELR-2500001; Approval date: 11/2025

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

PM-SI-2025-11-7707, Datum odobritve: 11/2025



Za več informacij se obrnite na:

Swixx Biopharma d.o.o., Pot k semšjišči 35, 1231 Ljubljana - Črnuče
T: +386 1 23 55 100, E: slovenia.info@swixxbiopharma.com

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV



Skenirajte QR kodo in izvedite več o osredotočenosti družbe MSD na zdravljenje raka.

KEYTRUDA®

(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 30 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila KEYTRUDA

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženošjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženošjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni v vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodvisnim 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 uroterjskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega uroterjskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženošjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnega raka v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja pri odraslih z neoperabilnim neepitelioidnim malignim mezoteliomom plevre; v kombinaciji z enfortumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega uroterjskega raka pri odraslih; kot samostojno zdravljenje je indicirano za neoadjuvantno zdravljenje operabilnega lokalno napredovalega ploščatoceličnega raka glave in vratu, in v nadaljevanju kot adjuvantno zdravljenje v kombinaciji z radioterapijo s sočasnim dajanjem cisplatina ali brez njega, ter nato kot samostojno zdravljenje pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji z akstinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejele kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brahiterapija) je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega raka materničnega vratu v stadiju IIB - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejele predhodne definitive terapije; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnikih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženošji PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z enfortumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po enfortumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitívni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitívni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega lokalno napredovalega HNSCC morajo bolniki prejeti zdravilo KEYTRUDA neoadjuvantno kot samostojno zdravljenje, in sicer 2 odmerka po 200 mg na 3 tedne ali 1 odmerke po 400 mg ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitívni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje

definitívni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitívni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejemati zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za lokalno napredovalega raka materničnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoradioterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. Če je akstinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akstiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zdržati, odmerke zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zdržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. • **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatii, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojeno neželeno učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zdržati 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 delovnih razlik 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 kortikosteroid ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroid je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štiriindvoletno (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo, RT ali CRT so ocenili pri 6695 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: navzea (51 %), anemija (50 %), diareja (35 %), utrujenost (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (20 %), zmanjšano število nevtrofilov (26 %) in zmanjšanje apetita (26 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija ali RT s kemoterapijo ali brez nje) 80 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom ali RT s kemoterapijo ali brez nje 79 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnikih z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, pri bolnikih z EC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %, in pri bolnikih z malignim mezoteliomom plevre pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 44 % in pri samostojni kemoterapiji 30 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akstinibom ali lenvatinibom pri napredovalim RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalim EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akstiniba dvakrat na dan ali z 125 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiodizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-planarne eritridrostezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akstinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnikih z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumab vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim uroterjskim rakom, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba 1. dan in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapulozne izpuščaj vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opaženo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, starih < 65 let, predvsem za resne neželeno učinke (56,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 35,3 % pri bolnikih, starih < 65 let) in učinke ≥ 3 stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 64,2 % pri bolnikih, starih < 65 let), podobno kot opažanja pri primerljivi kemoterapiji. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. • **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo na bolnišničnih. • **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana; tel: +386 1 520 42 01, fax: +386 1 520 43 50
Vse pravice pridržane. Pripravljen v Sloveniji, 11/2025; SI-KEY-00806
Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

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

— PRI LOKALNO NAPREDOVALEM ALI METASTATSKEM RAKU UROTELIIJA —

SMER ZA DALJŠE PREŽIVETJE

— PADCEV V PRIMERJAVI S KEMOTERAPIJO PO IZBORU RAZISKOVALCA —

Inovativno zdravilo **PADCEV**, ki cilja na nektin-4, je podaljšalo mediano celokupnega preživetja do **12,9 mesecev** pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo s platino in zaviralcem PD-1 ali PD-L1 v primerjavi s kemoterapijo po izboru raziskovalca (mediana celokupnega preživetja 12,9 v primerjavi z 9 meseci; RO za smrt: 0,70, 95% IZ: 0,56-0,89; $P = 0,001$)^{1,2}



INDIKACIJA

Zdravilo Padcev v kombinaciji s pembrolizumabom je indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neresektibilnim ali metastatskim rakom urotelija, ki so primerni za kemoterapijo na osnovi platine.

Zdravilo Padcev kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom urotelija, ki so predhodno prejeli kemoterapijo na osnovi platine in zaviralec receptorja 1 programirane celične smrti ali liganda 1 programirane celične smrti.¹

IZ - interval zaupanja; RO - razmerje ogroženosti; LA/mUC - locally advanced or metastatic urothelial cancer, lokalno napredovali ali metastatski rak urotelija; mOS – median overall survival, mediana celokupnega preživetja; PD-1 – programmed death-1, receptor 1 programirane celične smrti; PD-L1 – programmed death-ligand 1, ligand 1 programirane celične smrti 1

Viri: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila PADCEV (enfortumab vedotin). 2. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(12):1125–1135.

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.

Za vse dodatne informacije o zdravilih podjetja Astellas se obrnite na: medinfo.est-m@astellas.com

Lokalni kontaktni naslov za prijavo neželenih učinkov: farmakovigilanca.si@astellas.com.



 **PADCEV™**
enfortumab vedotin
20 mg in 30 mg viala za raztopino za infundiranje

ZDRAVILO BAVENCIO® JE INDICIRANO¹

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

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila BAVENCIO®, marec 2025.

MERCK
SI-AVE-00026; 05/2025

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

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

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

Datum zadnje revizije besedila: marec 2025

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com.

Samo za strokovno javnost.

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

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

Spremenite smer.
Neoperabilni ali metastatski
urotelijski karcinom v drugi liniji zdravite
z zdravilom BALVERSA®, *prvim in edinim*
odobrenim peroralnim zaviralcem FGFR3.¹⁻³

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 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC)!

Ime zdravila: Balversa 3 mg, 4 mg in 5 mg filmsko obložene tablete

kakovost in količina sestava: pomožne snovi: premežnjeni natrijem, premežnjeni magnezijev stearat (E572), manitol (E421), melugin, mikrokristalna celuloza (E602), glicerol monolaurilkarboxilat tip 1, polivinilalkohol - delno hidrolizirani, natrijem lavrilsulfat, smukec, titni dioksidi (E712), rumeni železov oksid (E172), delni železov oksid (E172), Indikacije: kot samostojno zdravljenje za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim urolojskim karcinomom s prisotnimi doznatimi ginekolojskimi spremembami FGR3, ki so se prejelj na njihovi in/ali PD-1 ali PD-1+ in/ali zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega raka. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom mora vsoti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje pri zdravljenju raka. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom mora zdravnik pridobiti podatke prisotnosti ene ali več doznatih ginekolojskih sprememb FGR3 z uporabo in/ali diagnostičnega medicinskega pripomočka (IVD) z oznako CE in ustreznim predvidenim namenom. Če IVD z oznako CE na voljo je, je treba uporabiti drugo validirano testno metodo. Zdravilo je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je treba zaužiti cele skupaj s hrano ali brez nje, in sicer vsake 2 uri od približno isti uri. V času jemanja zdravila se je treba izogibati uživanju ginek v grenkih pomaranč zaradi močnega zvižanja CYP3A4. Priporočeni začetni odmerek zdravila je 8 mg peroralno enkrat na dan. S tem odmerkom je treba nadaljevati in v času med 14 in 21. dnevom po začetku zdravljenja izmeriti vrednosti fosfatov v serumu. Če so vrednosti fosfatov v serumu <3,0 mg/dl (<2,91 mmol/l) in ne prihaja do toksičnih učinkov zdravila, je treba odmerek povečati na 9 mg enkrat na dan. Če so vrednosti fosfatov v serumu 9,0 mg/dl ali več, je treba odmerek prilagoditi v skladu s priporočili spremembe odmerka na osnovi koncentracije fosfatov v serumu. Po 21. dnevu odločitev za povečanje odmerka ne sme temeljiti na vrednosti fosfatov v serumu. Če kadar koli po zaužitju zdravila pride do bruhanja, je treba naslednji odmerek zvesti naslednji dan. Z zdravljenjem je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. **Izpuščen odmerek:** Če bolnik izpusti odmerek zdravila, ga lahko vzame takoj, ko je to mogoče. Naslednji dan je treba nadaljevati z običajnim dnevnim razporedom odmerjanja zdravila. Za nadomeščanje izpuščenega odmerka se ne sme jemati dodatnih tablet. **Znajsvetovanje odmerka in obvladovanje neželenih učinkov:** Za priporočila glede same zmanjšavanja odmerka glejte SmPC. **Obvladovanje hipofosfatemije:** Hipofosfatemija je pričakovani prehodni farmakodinamični učinek zaviralcev GFR. Koncentracije fosfatov je treba izmeriti pred prvim odmerkom in jih nato spremljati enkrat mesečno. V primeru zvišanih koncentracij fosfatov je treba pri bolnikih, ki prejemaajo zdravilo, upoštevati smernice za spremljanje odmerka. Za podrobnejša navodila glede spremljanja odmerka glejte SmPC. V primeru zvižanih zvižanih koncentracij fosfatov je treba po potrebi razmisliti o dodajanju fosfatnega vezila, ki ne vsebuje kalcija (npr. sevelamerjev karbonat). **Zdravljenje očesnih bolezni:** Odmerjanje zdravila Balversa je treba prekiniti ali prilagoditi glede na toksično delovanje erdafitiniba. Za podrobnejša navodila glejte SmPC. **Starostniki:** Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno. **Okvazeta:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvazeto je prilagajanje odmerka ni potrebno. O uporabi zdravila pri bolnikih s hudo okvazeto ledvic je treba razmisliti o drugih načinih zdravljenja. **Pediatrična populacija:** Zdravilo ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje urolojskega karcinoma. **Kontraindikacije:** Preobutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Očesne bolezni:** Pred uvedbo zdravila mora bolnik opraviti izhodiščni oftalmološki pregled, ki vključuje test z Amlesterjevo mrežo, fundoskopijo, pregled ostrine vida, če je na voljo, optično koherentno tomografijo (OCT). Zdravilo lahko povzroča očesne bolezni, kar vključuje centralno serozno retinopatijo (CSR). Srednje klinično spremljanje je priporočeno pri bolnikih, ki so starši 65 let ali več, ter pri bolnikih, ki imajo klinično pomembne očesne bolezni, kot so bolezni mrežnice, kar med drugim vključuje CSR, degeneracijo makule/mrežnice, diabetično retinopatijo in predhodno ostro mrežnico. V času zdravljenja z zdravilom so se simptomi šušni okoli 30% bolnikov, pri 0,3% bolnikov do stopnje 3 ali 4. Vsi bolniki bi morali za zaščito pred suhostjo očij profilaktično ali za zdravljenje suhosti očij prejeti očesne emulsijske (na primer umetne solze, hidratantne ali vlažne gale ali mazila za oči) in jih nanasati najmanj vsaki dve uri tekom dneva in časi budnosti. Hudo suhosti očij zaradi zdravljenja naj obravnava oftalmolog. V prvih 4 mesecih zdravljenja je treba oftalmološki pregled, vključno s testom z Amlesterjevo mrežo, opravljati enkrat na mesec in nato vsake 3 mesece oziroma prej, kadar koli v primeru prisotnih simptomov v povezavi z vidom. V primeru kakršnih koli neprijetnih je treba upoštevati smernice za obvladovanje očesnih bolezni. Oftalmološki pregled mora vključevati pregled ostrine vida, pregled s špransko svetlobo, fundoskopijo in optično koherentno tomografijo. Bolniki, ki so ponovno začeli uporabljati zdravilo po očesnem neželenuh dogodku, potrebujejo skrbno spremljanje, ki vključuje klinične oftalmološke preglede. V primeru CSR je treba začasno prekiniti odmerjanje zdravila in ga dokončno ukiniti, če težave ne izboljšajo v 4 tednih ali če gre za 4. stopnjo izboljšanja. V primeru očesnih neželenih učinkov je treba upoštevati smernice za prilagajanje odmerka. Za podrobnejša navodila glejte SmPC. **Hipofosfatemija:** Zdravilo lahko povzroča hipofosfatemijo. Dolgotrajna hipofosfatemija lahko vodi v mineralizacijo mehkih tkiv, kalcinozo kože, neuremično kalcifikacijo, hipokalcemijo, anemijo, sekundarno hiperparatiroidizem, mišične krče, epileptične napade, podaljšanje intervala QT in aritmije. O hipofosfatemiji so poročali v zgodnjem poteku zdravljenja z zdravilom Balversa, pri čemer je do zgodovinske stopnje 1-2 večina bolnikov v prvih 3-4 mesecih in do zgodovinske stopnje 3 v prvem mesecu. Bolnika je treba spremljati glede hipofosfatemije vs čas zdravljenja. Omejiti je treba vnosi fosfatov s hrano (600-800 mg na dan) in se izogibati sočasni uporabi snovi, ki bi lahko zvišale koncentracijo fosfatov v serumu na >5,5 mg/dl. Za bolnike, ki prejemaajo erdafitinib, dodajanje vitamina D ni priporočljivo, ker bi to lahko dodatno zvišalo koncentracije fosfatov in kalcija v serumu. Če vrednost fosfatov v serumu presegne 7,0 mg/dl, velja razmisliti o dodajanju peroralnega fosfatnega vezala, dokler se koncentracija fosfatov v serumu ne vrne na vrednosti <7,0 mg/dl. Razmisliti je treba o začasni prekinitev, zmanjšanju ali dokončni ukinitvi odmerjanja zdravila Balversa glede na trajanje in izraženost hipofosfatemije v skladu s priporočili v SmPC. **Sočasna uporaba zdravil, ki podaljšujejo intervala QT:** Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila skupaj z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko sprožijo torsades de pointes, kot so antiaritmiki razreda IIIA (npr. kinidin, dognipranolol) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, ibutilid), makrolidni antibiotiki, selektivni zaviralci prviza serotona (SSRI) selektivno serotoninske reuptake inhibitorji, npr. citalopram, escitalopram), metadon, moksikloksican in antipsihotiki (npr. haloperidol in tiaridazin). **Hipofosfatemija:** V času zdravljenja z zdravilom lahko pride do hipofosfatemije. Vrednosti fosfatov v serumu je treba spremljati med zdravljenjem z erdafitinibom in v času premorev med zdravljenjem. Če se vrednost fosfatov v serumu znižja pod mejo normalnih vrednosti, je treba prenehati z uporabo zdravila za zniževanje vrednosti fosfatov in z omejevanjem vnosa fosfatov s hrano (če so bili ti ukrepi uvedeni). Klinična slika hude hipofosfatemije lahko vključuje zmedenost, epileptične napade, focalne nevrološke znake, srčno popuščanje, dihalno odpoved, šibkost mišic, rabdomiolizo in hemolitično anemijo. Za prilaganje odmerkov glejte SmPC. Do hipofosfatemije stopnje 3-4 je prišlo pri 10% bolnikov. **Bolezni nohtov:** Pri zdravljenju z zdravilom Balversa lahko zelo pogosto pride do bolezni nohtov, vključno z oniholizo, spremembo barve nohtov in paronihijo. Bolnika je treba spremljati glede znakov in simptomov toksičnih učinkov na nohte. Bolnikom je treba svetovati preventivne ukrepe, kot so dobre higienne navade, po potrebi uporabo sredstva za krepitev nohtov, ki ga bolniki bodo brez zdravniškega recepta, in opazovanje glede znakov okužbe. Zdravljenje z zdravilom je treba prekiniti ali spremljati glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisano v SmPC. **Bolezni kože:** Pri zdravljenju z zdravilom Balversa lahko zelo pogosto pride do kožnih sprememb, vključno s suho kožo, pruritusom, palmarno-planarnim eritrodisestezijskim (PPES) palmar-planarni eritrodisestezijskim sindromom), alopecijo in pruritusom. Bolnika je treba spremljati in jih zagotoviti podporno oskrbo, kot je izboljšanje nepotrebnosti izpostavljenosti soncu ter pretirani uporabi mila in kopanja. Bolniki naj redno uporabljati vlažilne pripravke in se izogibajo parfumu in parfumu in izdelkom. Odmerjanje zdravila je treba prekiniti ali prilagoditi glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisano v SmPC. **Fotosenzitivnostne reakcije:** Zdravilo lahko povzroča fotosenzitivnostne reakcije. Zdravilo je treba spremljati in jih zagotoviti podporno oskrbo, kot je izboljšanje nepotrebnosti izpostavljenosti soncu ter pretirani uporabi mila in kopanja. Bolniki naj redno uporabljati vlažilne pripravke in se izogibajo parfumu in parfumu in izdelkom. Odmerjanje zdravila je treba prekiniti ali prilagoditi glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisano v SmPC. **Fotosenzitivnostne reakcije:** Zdravilo lahko povzroča fotosenzitivnostne reakcije. Zdravilo je treba spremljati in jih zagotoviti podporno oskrbo, kot je izboljšanje nepotrebnosti izpostavljenosti soncu ter pretirani uporabi mila in kopanja. Bolniki naj redno uporabljati vlažilne pripravke in se izogibajo parfumu in parfumu in izdelkom. Odmerjanje zdravila je treba prekiniti ali prilagoditi glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisano v SmPC. **Fotosenzitivnostne reakcije:** Zdravilo lahko povzroča fotosenzitivnostne reakcije. Zdravilo je treba spremljati in jih zagotoviti podporno oskrbo, kot je izboljšanje nepotrebnosti izpostavljenosti soncu ter pretirani uporabi mila in kopanja. Bolniki naj redno uporabljati vlažilne pripravke in se izogibajo parfumu in parfumu in izdelkom. Odmerjanje zdravila je treba prekiniti ali prilagoditi glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisano v SmPC. **Fotosenzitivnostne reakcije:** Zdravilo lahko povzroča fotosenzitivnostne reakcije. Zdravilo je treba spremljati in jih zagotoviti podporno oskrbo, kot je izboljšanje nepotrebnosti izpostavljenosti soncu ter pretirani uporabi mila in kopanja. Bolniki naj redno uporabljati vlažilne pripravke in se izogibajo parfumu in parfumu in izdelkom. Odmerjanje zdravila je treba prekiniti ali prilagoditi glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisano v SmPC. **Fotosenzitivnostne reakcije:** Zdravilo lahko povzroča fotosenzitivnostne reakcije. Zdravilo je treba spremljati in jih zagotoviti podporno oskrbo, kot je izboljšanje nepotrebnosti izpostavljenosti soncu ter pretirani uporabi mila in kopanja. Bolniki naj redno uporabljati vlažilne pripravke in se izogibajo parfumu in parfumu in izdelkom. Odmerjanje zdravila je treba prekiniti ali prilagoditi glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisano v SmPC. **Fotosenzitivnostne reakcije:** Zdravilo lahko povzroča fotosenzitivnostne reakcije. Zdravilo je treba spremljati in jih zagotoviti podporno oskrbo, kot je izboljšanje nepotrebnosti izpostavljenosti soncu ter pretirani uporabi mila in kopanja. Bolniki naj redno uporabljati vlažilne pripravke in se izogibajo parfumu in parfumu in izdelkom. Odmerjanje zdravila je treba prekiniti ali prilagoditi glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisano v SmPC. **Fotosenzitiv**

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

VRG: (fibroblast growth factor receptor 3) receptor 3 za (fibroblastni rastni faktor); **mC:** metastatski uroelastični karcinom; **PD-L1:** (programmed death receptor 1); **receptor** programirane smrti 1; **PD-L1:** (programmed death receptor ligand 1); **ligand** receptorja programirane smrti 1; **SmPC:** povzetek glavnih značilnosti zdravila.

F1R3.1: BALVERSA® (erdafitinib), povzetek glavnih značilnosti zdravila, februar 2025. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** BALVERSA EPAR public assessment report. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/balversa-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed November 2024. **3.** Powles T et al. Ann Oncol. 2024.

Johnson & Johnson





astellas