

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

IN

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

# 37. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

## ONKOLOGIJA SKOZI DESETLETJA: IZPOLNJENE NAPOVEDI, SPREGLEDANE POTI IN POGLED V PRIHODNOST

Portorož, GH Bernardin

15. in 16. maj 2026

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD IN  
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

## **37. ONKOLOŠKI VIKEND**

**ZBORNİK**

**ONKOLOGIJA SKOZI DESETLETJA:  
IZPOLNJENE NAPOVEDI, SPREGLEDANE  
POTI IN POGLED V PRIHODNOST**

Portorož, GH Bernardin  
15. in 16. maj 2026

## **KOLOFON**

### **37. ONKOLOŠKI VIKEND**

(Zbornik)

#### **Strokovni odbor:**

J. Žgajnar, A. Perhavec, M. Hočevar, I. Ratoša, S. Borštinar, S. Tomšič

#### **Organizacijski odbor:**

A. Duratović Konjević, J. Žgajnar, A. Perhavec, Z. Vukmirović, V. Kaluža

#### **Jezikovni pregled:**

Amela Duratović Konjević

#### **Uredniki:**

J. Žgajnar, A. Duratović Konjević

#### **Izdala:**

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva

In Onkološki inštitut Ljubljana

**Naklada:** 200 izvodov

**Natisnil:** Tiskarna GTO Košir, d.o.o., Ljubljana, maj 2026

---

#### **CIP - Kataložni zapis o publikaciji**

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006(082)

ONKOLOŠKI vikend (37 ; 2026 ; Portorož)

37. onkološki vikend : onkologija skozi desetletja: izpolnjene napovedi, spregledane poti in pogled v prihodnost : zbornik : Portorož, GH Bernardin, 15. in 16. maj 2026 / [organizatorja] Kancerološko združenje SZD in Onkološki inštitut Ljubljana ; [uredniki J. Žgajnar, A. Duratović Konjević]. - Ljubljana : Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva : Onkološki inštitut, 2026

ISBN 978-961-7248-24-1 (Onkološki inštitut)

COBISS.SI-ID 276317443

# ONKOLOGIJA SKOZI DESETLETJA: IZPOLNJENE NAPOVEDI, SPREGLEDANE POTI IN POGLED V PRIHODNOST

## VSEBINA

---

<b>RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOGIJI .....</b>	<b>5</b>
Doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med., prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med. Onkološki inštitut Ljubljana	
<b>ONKOLOŠKA EPIDEMIOLOGIJA VČERAJ, DANES, JUTRI .....</b>	<b>10</b>
Prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., specialistka javnega zdravja Sektor onkološke epidemiologije in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana	
<b>PRESEJALNI PROGRAMI ZA RAKA: PRIČAKOVANJA IN DEJANSKI UČINKI PROGRAMOV SVIT, DORA IN ZORA PO DESETLETJU TER POGLED PROTI NOVIM PRESEJALNIM PROGRAMOM.....</b>	<b>14</b>
Doc. dr. Urška Ivanuš <sup>1</sup> , dr. Katja Jarm <sup>1</sup> , Katja Kovše <sup>1</sup> , dr. Dominika Novak Mlakar <sup>2</sup> , Tatjana Kofol <sup>2</sup>	
<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana	
<sup>2</sup> Nacionalni inštitut za javno zdravje	
<b>MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA: OD OBLJUB DO RUTINSKE KLINIČNE PRAKSE – IN NAPREJ .....</b>	<b>23</b>
Doc. dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol., spec. lab. med. gen. Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana	
<b>NUKLEARNA MEDICINA: TERANOSTIKA KOT URESNIČENA VIZIJA .....</b>	<b>29</b>
Doc. dr. Luka Ležaič, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana	
<b>RADIOLOGIJA V ONKOLOGIJI: TEHNOLOŠKI PRESKOKI IN KDO BO PISAL IZVIDE ČEZ 10 LET? .....</b>	<b>35</b>
Doc. dr. Rok Dežman, dr. med. Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana	
<b>RADIOTERAPIJA: KLINIČNA REALNOST DANES, VIZIJA ČEZ DESETLETJE .....</b>	<b>41</b>
Prof. dr. Primož Strojan, dr. med. Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana	

---

<b>SLIKOVNE PREISKAVE DOJK: KAKO BLIZU SMO NAPOVEDIM IZ LETA 2016.....</b>	<b>49</b>
Doc. dr. Maja Marolt Mušič, dr. med., mag. Kristijana Hertl, dr. med. Onkološki inštitut Ljubljana	
<b>ONKOLOŠKA KIRURGIJA: MED MINIMALNO INVAZIVNOSTJO IN PERSONALIZACIJO .....</b>	<b>54</b>
Prof. dr. Marko Hočevar, dr. med. Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana	
<b>DIAGNOSTIČNI POMEN SEKVENCIRANJA NOVE GENERACIJE V PATOLOGIJI ..</b>	<b>58</b>
Doc. dr. Barbara Gazič, dr. med., Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana Prof. dr. Jože Pižem, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani	
<b>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE: HEMATOLOŠKI RAKI – KAJ JE PRESEGLO PRIČAKOVANJA? .....</b>	<b>64</b>
Prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med., Rozala Arko, dr. med. Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana	
<b>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE: SOLIDNI RAKI – KATERE POTI SO SE ODPRLE IN KATERE ZAPRLE .....</b>	<b>73</b>
Ana Doc. dr. Simona Borštnar, dr. med. Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana	
<b>PEDIATRIČNA ONKOLOGIJA VČERAJ, DANES, JUTRI .....</b>	<b>80</b>
Doc. dr. Lidija Kitanovski, dr. med., Pediatrična klinika, UKC Ljubljana	
<b>ONKOLOŠKA FARMACIJA: TEHNOLOŠKI IN KLINIČNI PREBOJ .....</b>	<b>86</b>
Andreja Eberl, mag. farm., spec. Bolnišnična lekarna, Onkološki inštitut Ljubljana	
<b>KAJ SI BOLNIKI ŽELIMO V NASLEDNJIH 10 LETIH? .....</b>	<b>93</b>
Dr. Tanja Španič, dr. vet. med., Združenje Europa Donna Slovenija	
<b>CELOSTNO OBVLADOVANJE RAKA V SLOVENIJI – KAJ SMO SE NAUČILI V ZADNJEM DESETLETJU IN KAKO NAPREJ? .....</b>	<b>97</b>
Dr. Sonja Tomšič, dr. med., prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med. Državni program obvladovanja raka, Onkološki inštitut Ljubljana	

# RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOGIJI

Doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med., prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana

---

## **Povzetek**

Razvoj onkologije v zadnjem desetletju je v veliki meri sledil napovedim iz leta 2016, vendar je hkrati razkril tudi številne nove izzive. Personalizirana medicina je iz koncepta prešla v klinično realnost, molekularna diagnostika in imunoterapija sta postali temelj sodobne diagnostike in zdravljenja, digitalizacija pa je spremenila način obravnave bolnikov. Kljub temu številni izzivi ostajajo – predvsem organizacijski, kadrovski in ekonomski. V prispevku analiziramo napovedi iz leta 2016, njihovo uresničitev ter odstopanja. Poseben poudarek namenjamo prihodnosti, kjer pričakujemo integracijo umetne inteligence, multiomike, tekočinskih biopsij in novih modelov zdravljenja. Onkologija prihodnosti ne bo le bolj učinkovita, temveč tudi bistveno bolj kompleksna in odvisna od sposobnosti povezovanja biologije, tehnologije, informatike in finančnih sredstev.

## **Uvod**

Ko danes razmišljamo o onkologiji, ne moremo mimo izjemnega napredka na številnih področjih, ki smo mu bili priča v zadnjih desetletjih. V vsakodnevni klinični praksi vidimo bolnike, ki živijo dlje, bolje in pogosto z boleznijo, ki je še pred kratkim nismo znali obvladovati. Razvoj ni bil linearen, saj ni šlo zgolj za postopno izboljševanje, temveč tudi za serijo preskokov, ki so vsakič znova spremenili način obravnave bolnikov z rakom. Že leta 2016 smo razumeli, kam gre onkologija. Slabše pa smo razumeli, kaj bo ta pot pomenila za naš vsakdan in kateri novi izzivi nas čakajo. Onkologija je danes veda, v kateri se prepletajo biologija, tehnologija, informatika, družba in druga področja. In kjer napredek enega področja skoraj vedno razkrije omejitve drugega.

## **Pogled v zadnje desetletje**

Napoved o personalizirani medicini se je do določene mere uresničila na vseh področjih. V zadnjem desetletju smo prišli do novih znanj, ki omogočajo napovedovanje ogroženosti posameznika ter oblikovanje posamezniku prilagojenih strategij presejanja in ukrepov za preprečevanje raka. Še več spoznanj je bilo na področju molekularne diagnostike in številnih drugih bioloških označevalcev, ki omogočajo posamezniku prilagojeno zdravljenje. Premik k posamezniku prilagojeni obravnavi je bil postopen in z novimi spoznanji še vedno traja.

Za personalizirano medicino je ključna dobra digitalizacija vedno večjega števila podatkov. S prihodom umetne inteligence v zadnjih letih se je potreba po digitalizaciji še povečala. V Sloveniji se digitalizacija sicer razvija, a je glede na vedno večji obseg podatkov, ki jih znamo s pomočjo tehnologije vedno bolje obdelovati, ta proces občutno prepočasen.

Ko govorimo o ključnih prebojih v onkologiji v zadnjem desetletju, ne moremo mimo imunoterapije, saj pomeni povsem nov koncept zdravljenja raka. Mnogim bolnikom je bistveno podaljšala preživetje, nekaterim pa celo omogočila ozdravitev. Med njenim uvajanjem pa se je pokazala tudi druga plat — nepredvidljivost odziva, povsem nova kategorija neželenih učinkov, vprašanje trajanja zdravljenja in spremljanja bolnikov.

Ko se ozremo nazaj v zadnje desetletje, vidimo, da je bil razvoj onkologije točno napovedan, slabo pa smo si predstavljali njegovo uresničitev in izzive, ki jih prinaša. Tehnologija je napredovala hitreje, kot smo jo bili sposobni vpeljati. Imamo orodja, ki jih ne znamo v celoti uporabiti. Imamo podatke, ki jih ne znamo vedno interpretirati. Morda še pomembneje — podcenili smo, kako kompleksno bo odločanje. Več informacij ne pomeni več jasnosti. Pogosto pomeni več možnih poti, več dilem in več odgovornosti.

### **Pogled v prihodnost: naslednje desetletje**

Zadnja desetletja so bila obdobje številnih odkritij, ki se bo najverjetneje nadaljevalo tudi v bodoče. Poseben izziv naslednjega desetletja pa bo tudi smiselna vpeljava teh odkritij z razpoložljivimi viri.

### Onkologija kot podatkovna znanost – od informacij k odločitvam

V prihodnosti bomo imeli za vsakega bolnika na voljo obsežen nabor podatkov — genetskih, molekularnih, kliničnih in drugih. Toda ti podatki sami po sebi ne pomenijo napredka v diagnostiki in zdravljenju. Napredek bo odvisen od naše sposobnosti, da s temi podatki sprejmemo najbolj primerno odločitev. To pomeni, da se onkologija premika iz klasične medicinske vede v interdisciplinarno področje, kjer ima podatkovna znanost podobno težo kot biologija. To pa ima velike posledice, saj bodo klasični modeli dokazov postali nezadostni. Randomizirane raziskave bodo dopolnjene z raziskavami iz realnega sveta, individualiziranimi pristopi in adaptivnimi modeli odločanja.

### Umetna inteligenca – med nučnostjo in nezaupanjem

Umetna inteligenca bo postala nepogrešljiva. Ne zato, ker bi bila popolna, temveč zato, ker brez nje kompleksnosti v množici podatkov ne bomo več mogli obvladovati in razumeti. Toda s tem prihaja nova dilema. Koliko lahko zaupamo odločitvam, ki jih ne razumemo v celoti? Medicina je tradicionalno temeljila na razlagi – na tem, da zdravnik

razume, zakaj se odloči za določen ukrep. V prihodnosti bo del odločitev temeljil na modelih, ki jih ne bomo mogli vedno razložiti. To bo spremenilo odnos med zdravnikom, bolnikom in zdravstvenim sistemom.

### Dinamična onkologija – zdravljenje kot kontinuum

Rak ni več statična diagnoza. Gre za proces evolucije celic, ki se prilagajajo, spreminjajo in iščejo nove poti preživetja. Zato tudi zdravljenje ne more ostati statično. Postalo bo proces stalnega prilagajanja. Tekočinske biopsije so prvi korak v tej smeri, saj omogočajo vpogled v stanje bolezni v realnem času. Zdravljenje prihodnosti bo bolj podobno vodenju kronične bolezni — s stalnim spremljanjem, prilagajanjem in odločanjem v realnem času.

### Biologija raka – konec enostavnih razlag

Ena največjih iluzij preteklega obdobja je bila, da bomo rak razložili z nekaj ključnimi mutacijami. Danes vemo, da to ni dovolj. Rak je mreža interakcij med celicami, okoljem in imunskim sistemom. To pomeni, da bodo tudi terapije kompleksnejše, saj bodo kombinacije zdravil, pa tudi drugih zdravljenj, postale pravilo, ne izjema. Toda vsaka dodatna možnost zdravljenja ali kombinacija zdravljenj pomeni tudi več negotovosti in nova vprašanja, ki bodo vse kompleksnejša in težje rešljiva.

### Preventiva – prehod na individualizirano presejanje

Epidemiološki trendi jasno kažejo, da bo breme raka še naprej naraščalo. Staranje populacije in boljše preživetje pomenita več bolnikov, več potreb in večje obremenitve za zdravstveni sistem. Presejalni programi za raka v Sloveniji so dokaz, da lahko z dobro organizacijo dosežemo veliko. Z novimi diagnostičnimi pristopi bo medicina še bolj vstopala v življenje zdravih ljudi – z namenom, da prepreči bolezen oziroma da jo odkrije v predklinični fazi. To pa odpira nova etična, organizacijska in družbena vprašanja.

V prihodnosti bo populacijsko presejanje nadgrajeno z individualiziranim presejanjem, saj bomo znali bolje napovedati ogroženosti posameznikov, da zbolijo za določeno vrsto raka. To bo omogočilo boljšo razporeditev virov za presejanje med tiste, ki jih najbolj potrebujejo.

### Organizacijski izzivi

Morda največji izziv prihodnosti ni medicinski, temveč organizacijski. Zdi se, da medicina lahko napreduje hitreje, kot jo lahko zdravstveni sistem sprejme. V Sloveniji to pomeni, da bo treba bolje določiti klinične poti bolnika, okrepiti povezavo med

različnimi ravni zdravstvenega sistema in predvsem bolje izkoristiti obstoječe vire. Brez tega bo napredek omejen na posamezne centre in ne bo dosegel vseh bolnikov.

### Vloga Onkološkega inštituta Ljubljana

Onkološki inštitut Ljubljana ima posebno vlogo v slovenski onkologiji. Je osrednja terciarna ustanova na področju onkologije, obenem pa je po aktu o ustanovitvi tudi zadolžen za uravnotežen razvoj onkologije v državi. Pred kratkim je bilo tudi upravljanje Državnega programa obvladovanja raka prenešeno z Ministrstva za zdravje na Onkološki inštitutu Ljubljana, kar to vlogo še dodatno utrjuje.

Pred inštitutom je torej dinamično obdobje, ko bo moral slediti vsem trendom v onkologiji in ko bo moral hkrati razvoj tudi soustvarjati in skrbeti za kar najboljšo oskrbo svojih bolnikov. Nič manj pomembno pa ne bo – v povezavi z drugimi ustanovami in zdravstveno politiko – usmerjanje državne onkologije na vseh ravneh. In prav za to vlogo si želimo več vzvodov, ki bi inštitutu v polni meri omogočali izpolnjevanje tistih nalog, ki mu jih je poverila – država!

### **Zaključek**

Ko danes gledamo nazaj, lahko rečemo, da smo pravilno nakazali smer razvoja onkologije. Manj pa smo razumeli, kako zahtevna bo vpeljava in koliko novih izzivov prinaša. Onkologija se bo v prihodnosti brez dvoma še naprej razvijala in postajala vse bolj učinkovita. A bo hkrati tudi zahtevnejša, kompleksnejša in bolj odvisna od sodelovanja med različnimi strokami, tudi nemedicinskimi. Eksponentna rast znanja, novih tehnologij in podatkov prinaša nove izzive – bomo znali vse to pravilno izkoristiti, organizirati in zagotoviti, da bo obče dostopno? Onkologija je bila vedno tudi ogledalo sistema, v katerem nastaja. In prihodnost onkologije bo – morda bolj kot kadarkoli – odvisna prav od tega sistema.

## Viri in literatura

1. Bi WL, Hosny A, Schabath MB et al. Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications. *CA Cancer J Clin* 2019; 69(2): 127-57.
2. Chang TG, Park S, Schäffer AA et al. Hallmarks of artificial intelligence contributions to precision oncology. *Nat Cancer* 2025; 6(3): 417–31.
3. Cheng CH, Shi S. Artificial intelligence in cancer: applications, challenges, and future perspectives. *Mol Cancer* 2025; 24(1): 274.
4. Izevbaye I. Towards Precision Oncology: How Advances in Cancer Genomics, Immunobiology and Artificial Intelligence Will Change Molecular Diagnostics. *Biomedicines* 2026; 14(1): 175.
5. Mai N, Fernandez N, Drilon A et al . Precision oncology: 2024 in review. *Cancer Discov* 2024; 14(12): 2332–45.
6. Sabit H, Yadav AK, Salimy S et al. Integrating Multi-Omics and Artificial Intelligence for Personalized Breast Cancer Management: A Guide to Clinicians. *Cancer Lett* 2026; 3:218468. Online ahead of print.

# ONKOLOŠKA EPIDEMIOLOGIJA VČERAJ, DANES, JUTRI

Prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., specialistka javnega zdravja  
Sektor onkološke epidemiologije in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## **Povzetek**

Onkološka epidemiologija proučuje pogostost, razporeditev in vzroke za nastanek raka v populaciji ter s pomočjo sistematičnega zbiranja, povezovanja in interpretacije podatkov podpira spremljanje bremena raka, preživetja bolnikov ter načrtovanje javnozdravstvenih ukrepov. V prispevku ovrednotimo napovedi o razvoju stroke, zapisane ob Onkološkem vikendu 2016, ter nakažemo ključne usmeritve za prihodnje desetletje. Ugotavljamo, da so se uresničile napovedi o vse večjem povezovanju podatkovnih virov, večjem pomenu interdisciplinarnosti in natančnejšem vrednotenju dejavnikov tveganja. Pomembno smo napredovali pri povezovanju registrov in drugih zbirk, čeprav enkratni zajem podatkov in njihova popolna spletna izmenjava še nista v celoti vzpostavljena. Nismo pa predvideli pomena kliničnih registrov, spletnih zdravstvenih portalov, spremljanja kakovosti obravnave ter kakovosti življenja po raku. Prav tako nismo predvideli tako hitrega razvoja umetne inteligence, ki bo skupaj z digitalnimi zdravstvenimi sistemi pomembno zaznamovala prihodnji razvoj. V prihodnje pričakujemo večje povezovanje populacijskih in kliničnih podatkov, večji poudarek na spremljanju preživelih po raku, vključevanje PROMs ter okrepljeno vlogo epidemiologije pri vrednotenju učinkovitosti zdravstvenega sistema in podpori odločanju.

## **Onkološka epidemiologija včeraj, danes, jutri**

Onkološka epidemiologija proučuje pogostost, razporeditev in vzroke za nastanek raka v populaciji ter tako omogoča razumevanje bremena raka v prostoru in času. Pri tem ima ključno vlogo sistematično zbiranje, povezovanje in interpretacija podatkov, ki so podlaga za spremljanje trendov, preživetja bolnikov ter načrtovanje in vrednotenje ukrepov javnega zdravja. Eden temeljnih virov teh podatkov so registri raka – v Sloveniji je to Register raka Republike Slovenije, ki na populacijski ravni deluje že od leta 1950.

V prispevku, pripravljenem ob Onkološkem vikendu leta 2016, smo orisali pričakovane smeri razvoja onkološke epidemiologije v naslednjih desetih letih. Tokrat želimo ta izhodišča kritično presoditi ter obenem nakazati ključne usmeritve za prihodnje desetletje. Ugotavljamo, da se je razvoj onkološke epidemiologije v veliki meri res

odvijal v smeri vse večjega povezovanja podatkovnih virov, večje interdisciplinarnosti ter natančnejšega vrednotenja bremena raka in dejavnikov tveganja. Hkrati pa se je stroka razvijala tudi v smereh, ki jih tedaj nismo v celoti predvideli, predvsem na področju spremljanja kakovosti obravnave bolnikov, kakovosti življenja po raku ter uporabe novih informacijskih tehnologij.

Na področju podatkov in registrov raka se je potrdila napoved, da bo prihodnost temeljila na povezovanju obstoječih in novih podatkovnih zbirk ter na težnji k enkratnemu zajemu podatkov na viru in njihovi spletni izmenjavi med različnimi sistemi. To področje še vedno ni v celoti urejeno, vendar smo v zadnjem desetletju v tej smeri pomembno napredovali. Nismo pa predvideli, kako pomembno vlogo bodo dobili klinični registri. Ti s širšim naborom podatkov, zlasti s področja diagnostike in zdravljenja, danes vse bolj omogočajo spremljanje kakovosti obravnave onkoloških bolnikov. Prav tako nismo predvideli, da bodo podatki uporabnikom v veliki meri posredovani prek spletnih zdravstvenih portalov. V prihodnje bo razvoj na tem področju še dodatno pospešil Evropski zdravstveni podatkovni prostor (EHDS), ki bo okrepil sekundarno uporabo podatkov; zato bo treba obstoječe zbirke, vključno z registrom raka, nadgraditi z metapodatki, podatkovnimi skladišči in rešitvami za varno, pregledno in učinkovito uporabo podatkov pri raziskovanju, načrtovanju in vrednotenju zdravstvenega sistema.

Na področju informacijske tehnologije smo pred desetimi leti govorili predvsem o velikih podatkih, nismo pa predvideli tako hitrega razvoja jezikovnih modelov in umetne inteligence na splošno. Prav ta bo v prihodnjih letih verjetno med ključnimi orodji pri pridobivanju, urejanju, povezovanju in analizi podatkov. Njen pomen ne bo omejen le na hitrejšo obdelavo velikih količin podatkov, temveč bo vplival tudi na standardizacijo zapisov, ekstrakcijo informacij iz nestrukturiranih virov, pripravo analitskih modelov in učinkovitejši prenos rezultatov različnim ciljnim skupinam. Ta razvoj pa bo zahteval tudi jasno metodološko in etično opredelitev uporabe takšnih orodij, zlasti glede kakovosti podatkov, transparentnosti postopkov in varovanja zasebnosti.

Tudi na področju razpoznavanja nevarnostnih dejavnikov za nastanek raka so se nekatere napovedi uresničile. Predvidevali smo, da bo mogoče vse natančneje določati individualna tveganja, odvisna od genetske predispozicije, življenjskega sloga in bivalnega okolja. Na nekaterih področjih smo takšna orodja že razvili: že danes lahko s pomočjo modela S-IBIS ocenjujemo tveganje za nastanek raka dojk pri slovenskih ženskah. Manj natančna pa je bila napoved glede težišča raziskovanja dejavnikov tveganja. Pričakovali smo, da bo največ pozornosti namenjene debelosti in okoljski izpostavljenosti, danes pa ostajajo v ospredju širši dejavniki življenjskega sloga, medtem ko debelost ni dobila tako izrazitega mesta, kot smo ga predvidevali. Na drugi

strani se je pomembno razvilo področje presojanja morebitnega povečanega tveganja za nastanek raka v manjših, okoljsko obremenjenih območjih, saj smo razvili metodologijo za takšne ocene in rutinsko pripravljamo analize, ki odgovarjajo na konkretna vprašanja prebivalcev, lokalnih skupnosti in odločevalcev.

V zadnjem desetletju je onkološka epidemiologija zajela nova vsebinska področja, hkrati pa se je še okrepil pomen interdisciplinarnega sodelovanja. Pred desetimi leti tako nismo predvideli, da bo spremljanje kakovosti življenja oseb po prebolelem raku postalo eno pomembnejših področij onkološke epidemiologije. Z daljšim preživetjem in večjim številom oseb, ki živijo po diagnozi raka, postaja jasno, da spremljanje incidence, preživetja in umrljivosti samo po sebi ni več dovolj. V prihodnje bo treba bistveno bolj sistematično uvajati merjenja in spremljanje kazalnikov izidov, ki jih poročajo bolniki (PROMs; Patient-Reported Outcome Measures), saj ti omogočajo vpogled v funkcionalni izid zdravljenja, simptome, psihosocialne posledice bolezni in dejansko kakovost življenja bolnikov. Prav tako nismo dovolj jasno predvideli, da bo pomembno področje onkološke epidemiologije postalo tudi spremljanje učinkovitosti zdravstvenega sistema in kakovosti obravnave. Danes je to eden ključnih razvojnih poudarkov, saj od epidemiologije ne pričakujemo več le opisa bremena raka, temveč tudi zanesljivo vrednotenje poti bolnika skozi zdravstveni sistem, dostopnosti obravnave, kakovosti diagnostike in zdravljenja ter izidov zdravstvene oskrbe.

Po drugi strani pa se je pravilno uresničila napoved o vedno večjem pomenu interdisciplinarnosti. Onkološka epidemiologija je danes še izraziteje vpeta v širši javnozdravstveni, družbeni in politični prostor. Družboslovna, ekonomska in okoljska znanja postajajo nepogrešljiva pri razumevanju neenakosti v zdravju, načrtovanju preventivnih ukrepov in prenosu strokovnih spoznanj v prakso. S pomočjo komunikacijskih znanj danes rezultate veliko bolj sistematično, premišljeno in strokovno prilagojeno posredujemo različnim ciljnim javnostim – od strokovnjakov in odločevalcev do splošne javnosti. To pomeni, da sodobna onkološka epidemiologija ni več usmerjena zgolj v ustvarjanje podatkov, temveč vse bolj tudi v njihovo interpretacijo, uporabo in družbeni učinek.

V prihodnjih desetih letih lahko pričakujemo, da bo onkološka epidemiologija še tesneje povezana s kliničnimi podatki, genomiko, digitalnimi zdravstvenimi sistemi in naprednimi analitskimi metodami. Nadaljevalo se bo povezovanje populacijskih in kliničnih registrov, ob tem pa bo vse pomembnejše vprašanje standardizacije, interoperabilnosti in kakovosti podatkov. Umetna inteligenca bo verjetno postala rutinsko orodje pri upravljanju in analizi podatkov, vendar bo njena uporabnost odvisna od jasnih strokovnih pravil in kakovostne podatkovne infrastrukture. Na področju vsebine lahko pričakujemo večji poudarek na spremljanju preživelih po raku, kakovosti obravnave, neenakostih v dostopu do diagnostike in zdravljenja ter na

vključevanju podatkov, ki jih poročajo bolniki, v redno epidemiološko spremljanje. Hkrati bo onkološka epidemiologija vse pomembnejša tudi pri vrednotenju učinkovitosti zdravstvenega sistema in podpori odločanju, saj bo morala na vse bolj kompleksna vprašanja odgovarjati hitro, zanesljivo in razumljivo.

Sklenemo lahko, da so bile nekatere ključne razvojne smeri onkološke epidemiologije pravilno prepoznane že pred desetletjem, zlasti pomen povezovanja podatkov in interdisciplinarnega pristopa. Vendar pa je praksa pokazala tudi nova težišča, ki jih tedaj nismo dovolj jasno zaznali: spremljanje kakovosti obravnave bolnikov z rakom, izidov zdravljenja, kakovosti življenja po raku ter hitro vstopanje umetne inteligence v vsakdanje strokovno delo. Prav na teh področjih bo po vsej verjetnosti potekal eden najpomembnejših razvojnih premikov tudi v prihodnjem desetletju.

### **Viri in literatura**

1. Zadnik V, Birk M, Oblak T et al. Assessing the impact of waste co-incineration at the Anhovo cement plant (Slovenia) on the regional cancer burden. *Radiol Oncol* 2025; 59: 412–24.
2. Zadnik V, Krajc M. Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti z rakom dojk v slovenski populaciji. *Onkologija* 2018; 22: 6-10.
3. Zadnik V. Onkološka epidemiologija čez desetletje. In: Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J in ostali. Razvojni trendi v onkologiji - onkologija čez desetletje. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva: Onkološki inštitut, 2016: 9-13.

# PRESEJALNI PROGRAMI ZA RAKA: PRIČAKOVANJA IN DEJANSKI UČINKI PROGRAMOV SVIT, DORA IN ZORA PO DESETLETJU TER POGLED PROTI NOVIM PRESEJALNIM PROGRAMOM

Doc. dr. Urška Ivanuš<sup>1</sup>, dr. Katja Jarm<sup>1</sup>, Katja Kovše<sup>1</sup>, dr. Dominika Novak Mlakar<sup>2</sup>, Tatjana Kofol<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Nacionalni inštitut za javno zdravje

---

## Povzetek

V Sloveniji organizirano populacijsko presejanje za raka temelji na treh državnih programih: ZORA za raka materničnega vratu, DORA za raka dojke in Programu Svit za raka debelega črevesa in danke. V zadnjem desetletju so ti programi dosegli visoko organiziranost in mednarodno prepoznavnost. Po evropskih primerjavah se Slovenija uvršča med najuspešnejše države na področju organiziranega presejanja, tako glede pregledanosti ciljne populacije kot zmanjšanja bremena raka. V programih Svit in ZORA se zmanjšujeta incidenca in umrljivost, v programu DORA pa se pomembno povečuje delež rakov, odkritih v zgodnjih stadijih. V prispevku prikazujemo, kako so se uresničile ključne napovedi iz leta 2016, zlasti glede utrditve treh programov, prehoda programa ZORA na presejanje s testom HPV, izboljšanja zakonske podpore ter razvoja strokovnih podlag za nove programe. Posebno pozornost namenjamo tudi novim evropskim priporočilom in raziskovalno-razvojnemu projektu, ki v Sloveniji podpirajo presojo in pripravo presejanja za pljučnega raka, raka prostate in želodčnega raka ter nadaljnji razvoj obstoječih programov. Predstavljeni so tudi novi pristopi, kot so presejanje, prilagojeno ogroženosti, matematično modeliranje, analize stroškovne učinkovitosti ter koncept vzdržnosti in pravičnosti presejalnih programov. Ključno sporočilo prispevka je, da je največja prednost Slovenije, da je presejalne programe razvila kot organizirane, podatkovno podprte, kakovostno vodene in mednarodno primerljive javnozdravstvene programe. Tudi v prihodnje mora ostati temeljno vodilo enako: organizirano presejanje naj bo uvedeno zgolj, če posamezniku in družbi prinese več koristi kot škode, uvajanje novih programov naj bo sistematično, skladno z evropskimi priporočili, poteka pa naj ob podpori obstoječih presejalnih programov in mednarodne stroke.

## Uvod

Organizirano populacijsko presejanje za raka je eden najzahtevnejših in hkrati najučinkovitejših javnozdravstvenih ukrepov za zmanjševanje bremena raka. Namenjeno je ljudem brez bolezenskih znakov in je strokovno ter etično upravičeno le, kadar pričakovane koristi pomembno pretehtajo možno škodo. Pri tem morajo biti zagotovljene diagnostične in terapevtske zmogljivosti ter ustrezno usposobljeno osebje. Program mora biti organiziran, kakovostno voden, centralno nadzorovan, stroškovno učinkovit in enako dostopen vsem v ciljni populaciji. Posebna prednost Slovenije so trije organizirani, populacijski in centralno upravljani programi s presejalnimi registri (ZORA, DORA in Program Svit) ki vključujejo celotno pot od vabljenja in presejanja do zdravljenja ter spremljanja kakovosti. Zaradi novih znanstvenih dokazov in tehnološkega razvoja se v okviru evropskih priporočil odpirajo tudi možnosti za posodobitev obstoječih programov ter postopno uvajanje novih.

### **Kaj smo napovedali leta 2016 in kaj se je uresničilo**

Leta 2016 smo poudarili, da so za organizirano populacijsko presejanje raka v Sloveniji strokovno utemeljeni trije državni programi: ZORA, DORA in Program Svit. Napovedali smo, da bodo za njihov uspeh ključni organiziranost, visoka udeležba ciljne populacije, centralno spremljanje kakovosti, politična podpora ter pri raku materničnega vratu postopni prehod na presejanje s testom HPV.

Večina teh napovedi se je uresničila. Slovenija še naprej uspešno izvaja vse tri organizirane populacijske presejalne programe, ki jih je Svet EU priporočil že leta 2003, in sodi med vodilne evropske države po organiziranosti, pregledanosti ciljne populacije in učinkovitosti programov. Pri programu ZORA in Programu Svit se na populacijski ravni zmanjšujeta incidenca in umrljivost zaradi raka materničnega vratu ter raka debelega črevesa in danke, pri programu DORA pa se povečuje delež zgodaj odkritih rakov dojk, kar je predpogoj za kasnejše zmanjšanje umrljivosti. Mednarodno prepoznavnost slovenskih programov potrjujejo tudi aktivnosti Svetovne zdravstvene organizacije, ki je ZORO izpostavila kot primer dobre prakse prehoda iz oportunističnega v organizirano presejanje.

V zadnjem desetletju smo presejanje dodatno utrdili s Pravilnikom o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (Presejalni pravilnik) (Ur. l. RS, št. 57/18 in 68/19) in Zakonom o digitalizaciji zdravstva (ZDigZ) (Ur. l. RS, št. 100/25), ki urejata organiziranost, upravljanje, izvajanje in podatkovno podporo presejalnim programom. Pomemben evropski mejnik sta bila Evropski načrt za boj proti raku iz leta 2021 in posodobljena Priporočila Sveta EU o presejanju za raka iz leta 2022, ki potrjujejo temeljne usmeritve slovenskih programov, poudarjajo kakovost, enak dostop in možnost presejanja, prilagojenega ogroženosti, ter odpirajo

pot postopnemu uvajanju programov za pljučnega raka, raka prostate in želodčnega raka. Slovenija je bila na te spremembe pripravljena tudi zato, ker je Ministrstvo za zdravje že leta 2020 ustanovilo Državno komisijo za presejalne programe, ki je vzpostavila strokovni okvir za uvajanje novih presejalnih programov v Slovenijo in ki v faznem, na dokazih temelječem postopku presoja pobude za nove presejalne programe.

Pomembna, sprva manj izpostavljena smer razvoja je tudi vse tesnejša povezanost slovenskega presejanja z evropskim regulativnim in strokovnim okoljem. Evropska komisija pod okriljem pobud na področju presejanja, diagnostike in oskrbe raka pripravlja nove smernice in sheme zagotavljanja kakovosti za raka dojk, debelega črevesa in danke, materničnega vratu, pljuč, prostate in želodca. Novosti pa se odražajo tudi v 5. izdaji Evropskega kodeksa proti raku iz leta 2025, ki s 14. nasvetom posebej poudarja sodelovanje posameznika v organiziranih presejalnih programih. Razvoj slovenskih presejalnih programov se je deloma odvijal tudi po nepričakovanih poteh. Mednje sodijo izjemen uspeh v mednarodnem merilu in posledična prepoznavnost, vse večja vloga evropskih razvojnih projektov pri razvoju novih programov in posodobitvi obstoječih, ter dejstvo, da je pandemija covid-19 pokazala, da so slovenski presejalni programi odporni na nepričakovane spremembe, in kako je za odpornost pomembno centralno vodenje, sodelovanje z vsemi ključnimi deležniki, podatkovna podpora in usklajeno komuniciranje z javnostjo. Za pljučnega raka, raka prostate in želodčnega raka organizirani populacijski presejalni programi še niso vzpostavljeni, so pa dozoreli pogoji za pilotno preverjanje, implementacijske raziskave in fazno presojo. Delno se je uresničila tudi napoved o presejanju, prilagojenemu ogroženosti, ki zaenkrat ostaja predvsem razvojna, ne še rutinska praksa.

### **Programi ZORA, DORA in Svit**

Program ZORA deluje od leta 2003 in vključuje ženske, stare 20-64 let, ki vsake tri leta opravijo presejalni pregled pri izbranem ginekologu. Če v Registru ZORA štiri leta ni zabeleženega brisa materničnega vratu, ženska prejme centralno vabilo. Triletna pregledanost znaša 74 %, petletna 86 %, letno pregled opravi okoli 150.000 žensk, odkrijemo in zdravimo pa okoli 1.400 predrakavih sprememb visoke stopnje. Po uvedbi programa se je incidenca raka materničnega vratu več kot prepopolnila in se približuje meji Svetovne zdravstvene organizacije za odpravo tega raka. V programu uvajamo presejanje s testom HPV, v skladu z evropskimi priporočili se bo začetek presejanja premaknil s starosti 20 na 25 let, presejalni interval pa se bo podaljšal s treh na pet let. V program že vstopajo dekleta, cepljena proti HPV, v naslednjih letih ne bomo uvajali razlik v presejanju glede na cepljenje proti HPV. Pri neodzivnicah, pri katerih je breme raka največje, pa se je v randomizirani raziskavi kot učinkovit pokazal tudi doma samoodzeti vzorec brisa materničnega vratu.

Program DORA deluje od leta 2008. Vsaki dve leti vabi ženske, stare 50-69 let, na presejalno mamografijo v 16 presejalnih centrov in tri mobilne enote po Sloveniji. Udeležba znaša 78 %, letno program povabi okoli 145.000 žensk, opravi približno 112.000 mamografij in dodatno diagnostiko pri okoli 3.500 ženskah. Do konca leta 2017 je bil program vzpostavljen po vsej državi. Vsako leto odkrijemo več kot 600 rakov dojke, večinoma v zgodnji fazi: 70 % v neinvazivni obliki ali stadiju I, 40 % invazivnih rakov pa je manjših od 10 mm. Leta 2025 se je začela pilotna raziskava širitve programa na starostni skupini 45-49 in 70-74 let, leta 2021 pa je bila izvedena tudi raziskava izvedljivosti presejanja, prilagojenega ogroženosti.

Program Svit od leta 2009 vabi moške in ženske, stare 50-74 let, na presejanje s testom na prikrito krvavitev v blatu (FIT). Pozitivnemu testu sledi kolonoskopija, pri kateri odkrite spremembe odstranijo. Okoli 6 % udeležencev ima pozitiven test, udeležba FIT-pozitivnih na kolonoskopiji pa je 93%. Ker program odkriva in zdravi tudi predrakave spremembe, zmanjšuje tako umrljivost kot incidenco raka debelega črevesa in danke. Že po štirih izvedenih presejalnih krogih je ta rak s prvega mesta po pogostosti padel na četrto mesto med vsemi raki. Uspešnost programa je tesno povezana s kakovostjo kolonoskopij, sistematičnim spremljanjem kazalnikov in rednimi presojami kakovosti.

### **Novi programi in raziskovalno-razvojni projekti**

Nova priporočila Sveta EU iz leta 2022 odpirajo pot za postopno uvajanje novih presejalnih programov za pljučnega raka, raka prostate in želodčnega raka, pri čemer poudarjajo, da morajo države članice odločitve sprejemati na podlagi znanstvenih dokazov, ocene izvedljivosti, bremena bolezni in razpoložljivih virov. Pri pljučnem raku priporočajo presojo izvedljivosti organiziranega presejanja z nizkodozno računalniško tomografijo pri osebah z visoko ogroženostjo, zlasti pri težkih in nekdanjih težkih kadilcih, ob povezovanju s programi opuščanja kajenja. Pri raku prostate priporočajo postopen pristop s pilotnimi raziskavami presejanja s testom PSA v kombinaciji z magnetno resonanco, pri želodčnem raku pa razmislek o strategijah za presejanje in zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* ter o odkrivanju in spremljanju drugih predrakavih želodčnih sprememb, predvsem v okoljih z večjim bremenom tega raka.

Leta 2023 so na Onkološkem inštitutu Ljubljana stekli trije triletni projekti pod okriljem Ciljnega raziskovalnega programa Javne agencije za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS) in Ministrstva za zdravje: PRENOVA ZORA za spremembo presejalne politike v programu ZORA; LUKA za pripravo strokovnih podlag za presejanje pljučnega raka; in PETER za pripravo strokovnih podlag za presejanje raka prostate. Projekta LUKA in PETER sta že uspešno prestala prvo fazo presoje Državne komisije za presejalne programe.

Konec leta 2024 je Onkološki inštitut Ljubljana prek Ministrstva za finance uspešno prijavil tudi evropski projekt ICSIS (Improving Cancer Screening in Slovenia) v okviru Instrumenta za tehnično podporo SG REFORM. Dvoletni projekt ob podpori Mednarodne agencije za raziskovanje raka pri Svetovni zdravstveni organizaciji (IARC/SZO) in Erasmus MC Rotterdam pripravlja strokovne, organizacijske in ekonomske podlage za morebitno uvedbo presejanja za pljučnega raka in raka prostate ter za prenovo presejalne politike ZORA. Konec leta 2024 je bil odobren tudi dvoletni projekt ProScreen-Slovenija, ki ga vodi IARC/SZO v sodelovanju z Erasmus MC in Onkološkim inštitutom Ljubljana ter financira Mednarodna zveza za boj proti raku (UICC). V okviru tega projekta, ob podpori Ministrstva za zdravje in Zavoda za zdravstveno zavarovanje, v Sloveniji od decembra 2025 poteka prva pilotna raziskava organiziranega presejanja za raka prostate PRO-PETER (Co-creating and evaluating a context-adapted risk-stratified population-based prostate cancer screening pilot in Slovenia). Vanjo bo vključenih 10.000 moških iz ljubljanske regije, starih 50-69 let; presejalna pot temelji na testu PSA, dodatni oceni tveganja, magnetni resonanci in po potrebi biopsiji.

Na področju preprečevanja želodčnega raka Slovenija sodeluje v evropskih projektih EUROHELICAN (Accelerating gastric cancer reduction in Europe through *Helicobacter pylori* eradication, 2022–2025) in TOGAS (Towards Gastric Cancer Screening Implementation in the European Union, 2023–2026), v katerih ima osrednjo vlogo Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). EUROHELICAN je v Mariboru preverjal izvedljivost strategije 'presejaj in zdravi' za okužbo s *Helicobacter pylori* pri mladih odraslih. Gre za prvo evropsko raziskavo takšne strategije pri mladih odraslih, starih 30–34 let. Odzivnost je znašala 24 % in je bila višja pri ženskah, delež okuženih je znašal 14,2 %. Zdravljenje s 14-dnevno štiriterino terapijo z bizmutom je bilo zelo učinkovito, saj je bila uspešnost odstranitve okužbe 94,7 %. V projektu je mednarodna skupina strokovnjakov pod okriljem IARC/SZO objavila tudi vodič za presejanje in zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori*. Projekt TOGAS aktivnosti nadgrajuje s pilotnim testiranjem v Ljubljani, kjer se je na testiranje odzvalo 34 % vabljenih v starosti 30-34 let. Zelo spodbudni so izračuni stroškovne učinkovitosti presejanja in zdravljenja okužbe s *Helicobacter pylori*.

Zadnje 10-letno obdobje sta zaznamovala tudi projekta EU-TOPIA (Towards improved screening for breast, cervical and colorectal cancer in all of Europe, 2015–2020) in njegovo nadaljevanje EU-TOPIA-EAST (TOwards imProved screening for breast, cervical and colorectal cancer in Eastern-Europe: Equitable, Actionable, Sustainable and Trustworthy, 2021–2026). Projekta sta bila usmerjena v vrednotenje koristi, škode in stroškovne učinkovitosti presejanja za raka dojk, materničnega vratu ter debelega črevesa in danke, razvoj modelov in kazalnikov kakovosti ter pripravo podlag za izboljšave presejalnih programov v evropskih državah. V okviru obeh projektov smo

organizirali tudi dva odprta dneva slovenskih presejalnih programov, ki se jih je skupaj udeležilo okrog 100 strokovnjakov iz držav, kjer še niso uspeli uvesti organiziranega populacijskega presejanja na način, da bi se zmanjšalo breme raka na populacijski ravni.

### **Vzdržnost, dosežki in pogled v prihodnost**

Med evropskimi državami so vse bolj očitne razlike v uspešnosti uvajanja učinkovitih presejalnih programov, zato postajata vzdržnost in pravičnost presejanja vse pomembnejši temi. Slovenija ima tu vodilno vlogo v okviru največjega evropskega projekta na področju presejanja raka, EUCanScreen (2024–2028), v katerem Onkološki inštitut Ljubljana vodi področje vzdržnosti presejalnih programov in usposabljanja njihovih vodij, NIJZ pa je pridružen partner. V okviru projekta bomo med drugim skupaj z evropskimi strokovnjaki opredelili determinante vzdržnosti in kompetenčni okvir vodje presejalnega programa; projekt se na področju matematičnega modeliranja in analiz stroškovne učinkovitosti dopolnjuje z ICSIS.

Skupni dosežki zadnjega desetletja so veliki in večplastni. Slovenija se po evropskih primerjavah uvršča v sam vrh po pregledanosti ciljnih populacij, program ZORA je s 74 % drugi, Program Svit s 65 % tretji in program DORA z 78 % četrti med vsemi evropskimi državami. Pri programih Svit in ZORA se na populacijski ravni zmanjšujeta tako incidenca kot umrljivost zaradi raka materničnega vratu in raka debelega črevesa in danke. Incidenca raka materničnega vratu se je v zadnjih desetih letih zmanjševala povprečno za 2,0 % letno, incidenca raka debelega črevesa in danke za 2,5 % letno, umrljivost pa se zmanjšuje za 5,3 % (ZORA) in 4,8 % (Program Svit) letno. V programu DORA se je delež rakov, odkritih v omejenem stadiju bolezni, v zadnjih desetih letih na nacionalni ravni povečal za tretjino, umrljivost pa se zmanjšuje za 1,0 % letno. Ker v programu DORA ne odkrivamo predrakavih sprememb in ne zmanjšujemo incidence, pričakujemo, da se bo polni učinek presejanja na umrljivost pokazal čez dobro desetletje; na to kaže doseganje kazalnikov kakovosti, med drugimi podatek, da je okoli 70 % rakov dojk v programu DORA odkritih v omejenem stadiju. V Evropskem indeksu presejalnih politik za raka (2024) je Slovenija z 91,2 % zasedla prvo mesto med vsemi evropskimi državami; med drugim smo se izkazali z dobro organizacijo programov, kakovostnimi presejalnimi registri in sistemom za zagotavljanje in nadzor kakovosti. Pomembni dosežki Slovenije so tudi sistematičen pristop k uvajanju novih programov, dobra mednarodna vpetost ter odpornost programov v času pandemije covida-19, ko se je pregledanost po začetnem upadu hitro povrnila in danes presega raven pred pandemijo.

V prihodnjih desetih letih pričakujemo šest glavnih razvojnih smeri: (i) prehod programa ZORA na presejanje s testom HPV, (ii) širitev programa DORA na starostno

skupino 45-74 let, ko bodo za to zagotovljeni vsi nujni pogoji, (iii) zrelo presojo, ali je mogoče presejanje za pljučnega raka in raka prostate ter strategijo 'presejaj in zdravi' za okužbo s *Helicobacter pylori* po pilotnih raziskavah uvesti kot organizirano populacijsko presejanje, (iv) postopno uvajanje presejanja, prilagojenega ogroženosti in presejanja visoko ogroženih, (v) prepoznavanje in zmanjševanje neučinkovitih priložnostnih praks presejanja ter (vi) razvoj zmogljivosti za modeliranje koristi, škode, potreb po virih in stroškovne učinkovitosti. Manj verjetno je, da bodo v tem obdobju v organizirano populacijsko presejanje rutinsko vstopile tekoče biopsije ali drugi biološki označevalci za več rakov hkrati.

## **Zaključek**

V zadnjih desetih letih je Slovenija na področju organiziranega populacijskega presejanja za raka naredila izjemen korak naprej. Večina napovedi iz leta 2016 se je uresničila: trije obstoječi programi so se utrdili, DORA je postala populacijski program, ZORA prehaja v dobo HPV-presejanja, incidenca raka materničnega vratu se z leti manjša in približuje meji za odpravo tega raka; Program Svit pa ostaja eden najpomembnejših javnozdravstvenih programov v državi. Ob tem smo vzpostavili tudi organizacijske in strokovne pogoje za presojo novih programov. Največji dosežek ni le to, da presejalne programe imamo, temveč da so organizirani, populacijski, podatkovno podprti, kakovostno vodeni in mednarodno primerljivi. Tudi v prihodnje mora ostati temeljno vodilo enako: presejanje naj bo vedno organizirano, populacijsko, uvedeno naj bo zgolj, če lahko v praksi zagotovimo vzdržnost, pravičnost, ter da bodo koristi odtehtale škodo. Uvajanje novih programov naj bo sistematično, skladno z evropskimi priporočili, poteka pa naj ob podpori obstoječih presejalnih programov in mednarodne stroke.

## **Viri in literatura**

1. Council of the European Union. Council Recommendation of 9 December 2022 on strengthening prevention through early detection: a new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC. Off J Eur Union 2022; C473: 1-10.
2. Čarman J, Grošelj B, Ivanuš U. Projekt PETER: presejanje za raka prostate. V: Presejanje za raka v Sloveniji - kje smo in kam gremo. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, Onkološki inštitut Ljubljana; 2025.
3. European Cancer Organisation. European Cancer Screening Policy Index. Brussels: ECO; 2024.

4. European Commission, Organisation for Economic Co-operation and Development. EU Country Cancer Profiles Synthesis Report 2025. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2025.
5. Irzaldy A, Jerman T, de Kok IMCM, Hontelez JAC, de Koning HJ, Jansen EEL, Ivanuš U. Impact of a national HPV vaccination programme for preadolescent girls on cytology screening performance and CIN2+ incidence: five-year population-based cervical screening results from Slovenia. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;50:101203.
6. Ivanus U, Jerman T, Fokter AR, Takac I, Prevodnik VK, Marcec M et al. Randomised trial of HPV self-sampling among non-attenders in the Slovenian cervical screening programme ZORA: comparing three different screening approaches. *Radiol Oncol.* 2018;52(4):399-412.
7. Ivanuš U, Jerman T, Florjančič M. Presejalni program ZORA prvih 20 let - kje smo in kam gremo. V: *Presejanje za raka v Sloveniji - kje smo in kam gremo.* Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, Onkološki inštitut Ljubljana; 2025.
8. Jansen EEL, Ivanuš U, Jerman T, de Koning HJ, de Kok IMCM. The optimal HPV-screening protocol in Eastern Europe: the example of Slovenia. *Gynecol Oncol* 2021; 160: 118-27.
9. Jarm K, Kadivec M, Šval C, Hertl K, Primic Žakelj M, Dean PB, et al. Quality assured implementation of the Slovenian breast cancer screening programme. *PLoS One.* 2021;16(10):e0258343.
10. Jarm K, Zadnik V, Birk M, Vrhovec M, Hertl K, Klanecek Z, et al. Breast cancer risk assessment and risk distribution in 3,491 Slovenian women invited for screening at the age of 50; a population-based cross-sectional study. *Radiol Oncol.* 2023;57(3):337-347.
11. Kovše K, Jarm K, Hertl K. Državni presejalni program za raka dojk DORA - kje smo in kam gremo. V: *Presejanje za raka v Sloveniji - kje smo in kam gremo.* Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, Onkološki inštitut Ljubljana; 2025.
12. Mlakar DN, Bric TK, Škrjanec AL, Krajc M. Interval cancers after negative immunochemical test compared to screen and non-responders' detected cancers in Slovenian colorectal cancer screening programme. *Radiol Oncol.* 2018;52(4):413-421.
13. Novak Mlakar D, Kofol Bric T, Muhič D, Šetina M, Škrjanec AL. Program Svit - 15 let delovanja, dosežkov in kakovosti v presejanju raka debelega črevesa in

danke. V: Presejanje za raka v Sloveniji - kje smo in kam gremo. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, Onkološki inštitut Ljubljana; 2025.

14. Park JY, editor. Population-Based Helicobacter pylori Screen-and-Treat Strategies for Gastric Cancer Prevention: Guidance on Implementation. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2025. (IARC Working Group Reports; vol. 12).
15. Tepeš B, Bric TK, Završnik J, Oblak M, Kralj M, Polajžer A, et al. EUROHELICAN - The First Helicobacter Pylori Screen-and-Treat Population-Based Study in Young Adults in Europe. United European Gastroenterol J. 2026;14(2):e70196.
16. Tepeš B, Mlakar DN, Stefanovič M, Štabuc B, Grazio SF, Zakotnik JM. The impact of 6 years of the National Colorectal Cancer Screening Program on colorectal cancer incidence and 5-year survival. Eur J Cancer Prev. 2021;30(4):304-310.
17. Tepeš B, Oblak M, Kralj M, Polajžer A, Vuković J, Belščak Čolaković A, et al. Preprečevanje raka želodca s presejanjem in zdravljenjem okužbe s Helicobacter pylori. V: Presejanje za raka v Sloveniji - kje smo in kam gremo. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, Onkološki inštitut Ljubljana; 2025.
18. Tepeš B, Stefanovic M, Stabuc B, Mlakar DN, Grazio SF, Zakotnik JM. Quality Control in the Slovenian National Colorectal Cancer Screening Program. Dig Dis. 2022;40(2):187-197.
19. Vrankar M, Ivanuš U. Projekt LUKA: presejanje za pljučnega raka. V: Presejanje za raka v Sloveniji - kje smo in kam gremo. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, Onkološki inštitut Ljubljana; 2025.
20. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
21. World Health Organization Regional Office for Europe. A short guide to cancer screening: Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen: WHO; 2022.
22. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [www.slora.si](http://www.slora.si) (19.04.2026).

# MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA: OD OBLJUB DO RUTINSKE KLINIČNE PRAKSE – IN NAPREJ

Doc. dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol., spec. lab. med. gen.

Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## **Povzetek**

Pred desetimi leti je molekularno-genetska diagnostika na Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana zajemala predvsem genotipizacijo posameznih pogostih mutacij pri gastrointestinalnih tumorjih, raku debelega črevesa in danke ter melanomu, določanje klonalnosti in translokacij pri limfomih ter genotipizacijo zarodnih sprememb pri dednih rakih. Od takrat se je povečal nabor tako testiranih mutacij kot tudi tarčnih genov. Hkrati se je povečalo tudi število različnih vrst solidnih tumorjev, kjer je molekularna diagnostika postala nujna za določanje prediktivnih, diagnostičnih in prognostičnih molekularno-genetskih bioloških označevalcev. Nova tehnologija sekvenciranja druge generacije je omogočila hkratno zaznavanje večjega števila sprememb in s tem omogočila razmah molekularno-genetske diagnostike. Poleg točkovnih mutacij in fuzij med biološke označevalce uvrščamo tudi tiste, ki združujejo več sprememb, kot so razlike v izražanju več genov, mikrosatelitska nestabilnost, mutacijsko breme tumorja in določanje okvare homologne rekombinacije. V prihodnosti pričakujemo dodatno povečanje indikacij za testiranje in nove biološke označevalce, osnovane na spremembi izražanja genov, metilacije ali genomskih sprememb. V molekularni diagnostiki dednih rakov pričakujemo boljše zaznavanje večjih genomskih preureditev z metodami sekvenciranja daljših odčitkov.

## **Uvod**

Molekularna diagnostika je v zadnjih letih postala nepogrešljiv del onkologije. V zadnjem desetletju se je njena uporaba močno razširila – od odkrivanja zarodnih genetskih sprememb, povezanih z večjim tveganjem za razvoj raka, do opredelitve genetskih sprememb, pomembnih za postavitev diagnoze, izbor zdravljenja ali za prognozo.

Pred desetimi leti smo pričakovali, da se bo z leti povečalo število genetskih bioloških označevalcev, ki bodo pomembni za diagnozo, zdravljenje ali prognozo bolnika z rakom. Prav tako smo pričakovali povečano število različnih vrst tumorjev, kjer bo

---

testiranje genetskih bioloških označevalcev pomembno. Oboje se je uresničilo tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Število testiranj se je povečalo predvsem na račun bolniku prilagojene medicine, kjer pomembno vlogo igrajo tarčna zdravila in z njimi povezani prediktivni biološki označevalci.

### **Večanje števila posameznih bioloških označevalcev in genotipizacija novih vrst tumorjev**

Leta 2016 in 2017 je večino genotipizacij predstavljala genotipizacija tumorjev raka debelega črevesa in danke, melonoma, gastrointestinalnih stromalnih tumorjev (GIST) in limfomov. Pri genotipizaciji tumorjev raka debelega črevesa in danke in melanoma smo sprva uporabljali metodo alelna specifičnega pomnoževanja fragmentov s polimerazo v realnem času (RT-PCR), s katero smo določali najpogostejše mutacije v genih *KRAS*, *NRAS* in *BRAF* pri raku debelega črevesa in danke ter mutacije v genu *BRAF* pri melanomu za napoved odziva na zdravljenje z anti-EGFR protitelesi in zaviralci BRAF. Genotipizacijo tumorjev GIST smo izvajali s sekvenciranjem po Sangerju, usmerjenim v določene dele gena *KIT*.

Nabor prediktivnih bioloških označevalcev, zlasti najpogostejših, t. i. hot-spot mutacij, se je stalno povečeval. Določanju mutacij z RT-PCR smo pridružili določanje s pirosekvenciranjem.

Pri raku dojke se je kot pomemben biološki označevalec odziva na zdravljenje izkazala pomnožitev in povečano izražanja HER2, kar določajo že v okviru patohistološke preiskave tumorja. Leta 2018 smo pri raku HR+/HER2- raku dojke uvedli določanje mutacij v genu *PIK3CA*, ki predstavljajo biološki označevalec odziva na zdravljenje na zaviralci fosfatidilinozitol 3-kinaze.

Poleg povečevanja vrst različnih rakov, katerih tumorje genotipiziramo, se je povečalo tudi število bioloških označevalcev, ki so pri posamezni vrsti raka pomembni. Poleg bioloških označevalcev, specifičnih za posamezne tumorje, pri genotipizaciji tumorjev določamo tudi tumorske agnostične biološke označevalce, povezane z odzivom na zdravljenje pri več različnih solidnih tumorjih, ali celo pri vseh solidnih tumorjih. Taki biološki označevalci so npr. fuzije *NTRK1-3* in *RET* ter mutacije BRAF V600E in KRAS G12C.

Nabor bioloških označevalcev, povezanih z odzivom na zdravljenje pri posameznih vrstah raka, se je povečal. Pri melanomu poleg mutacij v genu *BRAF* pomembno vlogo igrajo tudi mutacije v genih *NRAS* in *KIT*, pri raku dojke pa dodatno še mutacije v genih *PTEN*, *AKT1* in *ESR1*. Poleg mutacije v onkogenih so klinično pomembni tudi biološki označevalci, povezani z mutacijami v tumor supresorskih genih. Tak primer so patogene različice/mutacije, ki povzročijo izgubo funkcije proteinov BRCA1 in BRCA2,

in predstavljajo napovedne biološke označevalce za odziv na zdravljenje z zaviralci poli(ADP-riboza) polimeraze (PARP) pri raku jajčnikov, prostate in trebušne slinavke. Pri raku prostate se je nabor potencialno pomembnih tarčnih genov razširil na širši panel genov, povezanih s homologno rekombinacijo. Leta 2018 in 2019 smo na Oddelku za molekularno diagnostiko uvedli tudi testiranje raka jajčnikov in prostate, kasneje pa še pljučnega raka in trebušne slinavke.

Genetski biološki označevalci imajo lahko tudi diagnostični pomen. Najpogosteje jih določamo pri mezenhimskih tumorjih in limfomih. V teh primerih gre predvsem za specifične fuzijske transkripte, ki jih zaznamo z sekvenciranjem RNA prepisov, pri limfomih translokacije na nivoju DNA in klonalnost T- in B-celičnih receptorjev, pa tudi za točkovne mutacije, ki se značilno pojavljajo pri določenem podtipu tumorja.

### **Biološki označevalci, ki obsegajo skupek sprememb**

Poleg obravnave in detekcije posameznih različic/mutacij v ospredje prihajajo tudi biološki označevalci, ki obravnavajo/obsegajo skupek sprememb, npr. specifičen vzorec izražanja genov, značilen odtis mutacij na genomu, značilen vzorec metilacije na genomu, ali število pridobljenih mutacij na megabazo (t. i. mutacijsko breme tumorja, angl. Tumor Mutational Burden, TMB).

Primer takih genetskih bioloških označevalcev sta tudi mikrosatelitska nestabilnost (angl. microsatellite instability, MSI) in določanje za okvaro homologne rekombinacije značilnih brazgotin/odtisovna genomu (HRD).

Mikrosatelitsko nestabilnost v tumorjih smo začeli testirati leta 2019 pri rakah debelega črevesa. Mikrosatelitska nestabilnost nastane zaradi okvare v genih MMR, t. j. genih za popravljanje (angl. mismatch repair), in sicer v enem od genov *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* in *MSH6*. Mikrosatelitska nestabilnost tumorjev je biološki označevalec, ki napove verjetni odziv na zdravljenje z zaviralcem imunskih nadzornih točk (pembrolizumabom). Zdravljenje s pembrolizumabom sta evropska in ameriška agencija za zdravila (EMA in FDA) odobrili pri vseh ne-resektabilnih in metastatskih solidnih mikrosatelitsko nestabilnih tumorjih. Podoben biološki označevalec je tudi mutacijsko breme tumorja, pri katerem je FDA leta 2020 prav tako odobrila zdravljenje vseh metastatskih solidnih tumorjev s TMB > 10 mutacij/megabazo spembrolizumabom (zaviralcem imunskih nadzornih točk). Tako MSI kot TMB sta torej tumorsko agnostična biološka označevalca.

Določanje okvare homologne rekombinacije je postalo pomembno predvsem pri epitelinih rakah jajčnikov. Prisotnost okvare homologne rekombinacije je biološki označevalec, ki napoveduje odziv na zdravljenje z zaviralci PARP.

Primer prognostično pomembnih bioloških označevalcev sta MammaPrint in Oncotype Dx, ki temeljita na razlikah v ekspresiji genov in omogočata razdelitev tumorjev dojk na prognostične skuine ter sta pomembna za odločitev o nadaljnjem zdravljenju. Podobno so pri raku endometrija pomembni prognostični biološki označevalci tudi mutacije v genu *POLE*, *TP53* in izguba proteinov MMR. Določanje mutacij v genih *POLE* na Onkološkem inštitutu izvajamo od leta 2022.

### **Detekcija tumorske DNA v cirkulirajoči prostocelični DNA**

Naslednje obetajoče področje molekularne diagnostike je detekcija tumorske DNA v cirkulirajoči prostocelični DNA (cfDNA). Genotipizacija cfDNA naj bi bila uporabna tako za zaznavanje znanih tumorskih sprememb z namenom spremljanja odziva na zdravljenje kot tudi za zaznavanje rezistentnih mutacij v cfDNA, ki so vzrok neodzivnosti na tarčna zdravila. Prva in druga uporaba genotipizacije cfDNA sta pri nekaterih tipih traka že klinično uveljavljeni in opisani tudi v smernicah; tak primer sta nedrobnocelični rak pljuč in rak dojk.

Ena od možnih uporab genotipizacije cfDNA bi lahko bila tudi zgodnja detekcija tumorske DNA pri asimptomatskih bolnikih. Ta pristop sicer zahteva visoko občutljivost metode ter visoko natančnost sekvenciranja, Proizvajalci sekvenatorjev v kratkem obljublajo doseganje kakovosti Q40-Q50, kar pomeni približno 1 napačno določeno baza na  $10^4$  oz.  $10^5$  določenih baz. Trenutna natančnost sekvenatorjev druge generacije je približno Q30, kar pomeni 10- do 100-krat večjo stopnjo napak.

Četrta možna uporaba genotipizacije cfDNA je spremljanje ostanka preostale bolezni po operaciji, kot prognostični dejavnik. Prisotnost tumorske DNA v cfDNA bi lahko v teh primerih usmerila odločitev o dodatnem zdravljenju, npr. s kemoterapijo.

### **Farmakogenetika – določanje sprememb, ki vplivajo na presnovo zdravil**

Preiskave farmakogenetike, ki ugotavljajo prisotnost specifičnih polimorfizmov v genih *DPYD* in *UGT1A1*, ki vplivajo na presnovo kemoterapevtikov, lahko usmerjajo zdravnika v prilagajanje doze zdravila in na ta način zmanjševanje neželenih učinkov.

### **Določanje metilacije specifičnih genov**

Določanje metilacije kot biološkega označevalca se lahko uporablja tako v diagnostične kot teranostične namene. Npr. metilacija promotorja gena *MLH1*, ki jo na OIL-MD izvajamo od 2019, je biološki označevalec za izključevanje sindroma Lynch. Metilacija promotorja gena *BRCA1* je običajno vzrok za okvaro homologne rekombinacije, ki je biološki označevalec za odziv na zdravljenje z zaviralci PARP.

## Bioški označevalci pri dednih rakih

Pri dednih rakih z analizo genov, povezanih z različnimi vrstami dednih rakov, določamo diagnostično pomembne bioške označevalce, ki hkrati napovedujejo ogroženost za razvoj raka pri nosilcih mutacij. V določenih primerih, npr. pri patogenih različicah v genih *BRCA1/2*, imajo ti označevalci tudi napovedni pomen za odziv na zdravljenje z zaviralci PARP.

Pri dednih rakih se lahko kot napovedni dejavnik ogroženosti uporablja tudi poligeni indeks ogroženosti (angl. polygenic risk score – PRS), ki se npr. pri raku dojke in jajčnikov izračuna na podlagi več kot 300 polimorfni mest, povezanih z ogroženostjo za nastanek raka. V prihodnosti je uvedba PRS eden izmed ciljev na molekularne diagnostike dednih rakov na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

K razjasnitvi različic nejasnega kliničnega pomena lahko pomembno prispeva tudi analiza sprememb na ravni RNA.

## Zaključek

V prihodnosti pričakujemo, da bodo molekularno-genetske preiskave, ki kombinirajo zaznavanje patogenih različic, sekvenciranje genoma in zaznavanje razlik v izražanju genov, v diagnostiki tumorjev verjetno vse pomembnejše pri molekularni stratifikaciji tumorjev glede na prognozo. Poleg tega bodo v kombinaciji z drugimi diagnostičnimi metodami v pomoč pri opredelitvi sumljivih sprememb z neznanim malignim potencialom, npr. opredelitvi ščitničnih nodusov in podobno. Prav tako so molekularno-genetske preiskave pomembne za prognostično stratifikacijo nekaterih limfomov.

Pri uporabi molekularne diagnostike dednih rakov pričakujemo razvoj novih testov določanja PRS pri različnih rakih in izboljšano zaznavanje patogenih različic s sekvenciranjem dolgih fragmentov, ki omogoča zaznavanje večjih genomskih preureditev.

## Viri in literatura

1. Cremolini C, Chalabi M, Elez E, Fassan M, Gelli M, Goéré D, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2026 Apr. doi:10.1016/j.annonc.2026.03.005
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Jan;34(1):10–32. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.003 PubMed PMID: 36307056.

3. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025 Jan;36(1):10–30. doi:10.1016/j.annonc.2024.11.006
4. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023 Oct;34(10):833–48. doi:10.1016/j.annonc.2023.07.011
5. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1606–22. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2102 PubMed PMID: 33004253.
6. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1491–505. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.014 PubMed PMID: 32853681.
7. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bièche I, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*. 2024 Jul;35(7):588–606. doi:10.1016/j.annonc.2024.04.005
8. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 28;382(22):2091–102. doi:10.1056/NEJMoa1911440
9. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 Sep;31(9):1119–34. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011
10. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Annals of Oncology*. 2019 Aug;30(8):1232–43. doi:10.1093/annonc/mdz116
11. Škerl P, Vogrič V, Stegel V, Šetrajčič Dragoš V, Blatnik O, Klančar G, et al. Real-World Evaluation of Microsatellite Instability Detection via Targeted NGS Panels in Routine Molecular Diagnostics. *Int J Mol Sci*. 2025 Jul 24;26(15):7138. doi:10.3390/ijms26157138

# NUKLEARNA MEDICINA: TERANOSTIKA KOT URESNIČENA VIZIJA

Doc. dr. Luka Ležaić, dr. med.

Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana

---

## **Povzetek**

Pred desetimi leti je bila teranostika v onkologiji predvsem obetaven koncept. Uporaba enake biološke tarče za diagnostične in terapevtske namene je bila uveljavljena pri diferenciranem karcinomu ščitnice in pri nekaterih nevroendokrinih neoplazmah (NEN), medtem ko je bila širša uporaba v rutinski klinični praksi še omejena. V zadnjem desetletju pa se je razvoj nuklearne medicine odvijal hitreje, kot je bilo pričakovati. Peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT) pri NEN in z ligandi za prostato specifičnega membranskega antigena (PSMA) usmerjeno radiologandno terapijo (PRLT) pri karcinomu prostate sta postali standardni obliki zdravljenja. Molekularno slikanje ni več le diagnostična metoda, temveč vse bolj služi kot biološki označevalec za izbiro zdravljenja, napoved odziva, oceno prognoze in spremljanje heterogenosti bolezni.

Nekatere napovedi izpred desetih let so se tako v celoti uresničile. Druge – predvsem na področju radiomike, umetne inteligence in individualizirane dozimetrije – so se razvijale počasneje. Hkrati so se odprla nova vprašanja, ki jih leta 2016 še nismo dovolj jasno prepoznali: pomen intra- in intertumske heterogenosti, potreba po »multitracer« pristopu in omejitve standardiziranih odmerkov ter terapevtskih shem pri sistemski radioligandni terapiji (RLT).

V prihodnjem desetletju bo razvoj teranostike verjetno usmerjen v nova beta- in alfa-sevalce, individualizirano dozimetrijo, kombinacije RLT z drugimi onkološkimi zdravljenji ter uporabo umetne inteligence in radiomike za izbiro in sledenje bolnikov. Teranostika je danes uresničena vizija, vendar hkrati šele začetek resnično individualizirane onkologije.

## **Uvod**

Leta 2016 je bilo mogoče v nuklearni medicini prepoznati več razvojnih smeri, ki so nakazovale pomembno spremembo v obravnavi onkoloških bolnikov. V ospredju so bili novi radiofarmaki za pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), razvoj molekularnih slikovnih bioloških označevalcev, vse večji pomen heterogenosti onkološke bolezni ter

koncept teranostike, pri katerem ista biološka tarča omogoča diagnostiko in zdravljenje.

Takrat je bila večina teh pristopov še omejena na akademske ustanove in zgodnje klinične raziskave; danes je položaj bistveno drugačen. Nuklearna medicina je postala pomemben del bolniku prilagojene, precizne onkologije, saj omogoča ne le prikaz razširjenosti bolezni, temveč tudi opredelitev njene biologije in-vivo, izbiro ustreznega zdravljenja in spremljanje odgovora nanj.

### **Katere napovedi so se uresničile?**

Teranostika kot standard zdravljenja

Najpomembnejša sprememba v zadnjem desetletju je gotovo prehod teranostike iz raziskovalnega koncepta v rutinsko klinično prakso. Peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT) z [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE je po objavi raziskave NETTER-1 postala standard zdravljenja pri dobro diferenciranih (gradus 1 do 2) metastatskih neuroendokrinih neoplazmah (NEN) s primerno izraženostjo somatostatskih receptorjev (SSTR). Uveljavila se je v drugi liniji zdravljenja po odpovedi »hladnih« analogov somatostatina. Raziskava NETTER-2 je potrdila učinkovitost PRRT tudi v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih s slabše diferencirano metastatsko NEN (gradus 2 in 3). Podobno je zdravljenje z [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (PSMA-usmerjena radioligandna terapija, PRLT) pri metastatskem kastracijsko odpornem raku prostate (mKORP) po raziskavah VISION in TheraP postalo del mednarodnih priporočil kot zdravljenje tretjega reda, po odpovedi hormonskega zdravljenja in kemoterapije s taksani. Rezultati raziskave PSMAfore nakazujejo učinkovitost PRLT pri mKORP tudi pred zdravljenjem s taksani, namesto menjave novejših antiandrogenov. Novejše raziskave pa kažejo na širitev indikacij v metastatsko hormonsko občutljivo bolezen.

Teranostika v sklopu radioligandnega zdravljenja (RLT) je tako postala ena prvih oblik resnično tarčnega systemskega zdravljenja v onkologiji. Izbira bolnikov temelji na izraženosti tarče pri molekularnem slikanju, zdravljenje pa je usmerjeno prav v tista tumorska tkiva, ki tarčo izražajo.

Molekularno slikanje kot biološki označevalec

Leta 2016 je bilo pričakovati, da bodo PET radiofarmaki postopoma presegli zgolj diagnostično vlogo in postali biološki označevalci. Ta napoved se je v veliki meri uresničila. Danes PET in SPECT (enofotonska emisijska tomografija, ki jo opravimo po prejetem odmerku RLT, saj emisija radionuklida lutecija-177 [<sup>177</sup>Lu] vključuje okoli 10 % fotonov z energijo, primerno za nuklearnomedicinsko slikanje) ne služita več samo postavitvi diagnoze ali zamejitvi bolezni, temveč tudi oceni prognoze, napovedi odziva na zdravljenje in izbiri terapije.

Pri NEN je prisotnost presnovne aktivnosti in s tem slabše diferenciranosti (ter višje agresivnosti) bolezní, ki jo prikažemo s pozitivnim izvidom PET s fluorodeoksíglukozo ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ , FDG PET), povezana s slabšo prognozo in slabšim odgovorom na PRRT. Primerljivo pri raku prostate prisotnost FDG pozitivnih in PSMA negativnih lezij napoveduje slabši izid zdravljenja z ligandi PSMA. Tudi pri drugih malignomih, kot so rak dojke, limfomi ali gliomi, postaja uporaba specializiranih radiofarmakov vse pomembnejša pri oceni bioloških značilnosti bolezní.

**Večsledilni pristop in heterogenost bolezní**

Ena ključnih idej izpred desetih let je bila uporaba različnih radiofarmakov za prikaz različnih bioloških lastnosti tumorja. V zadnjem desetletju se je jasno izkazalo, da ena sama preiskava pogosto ne zadostuje. Številni tumorji so biološko heterogeni in vsebujejo lezije z različno stopnjo diferenciacije, proliferacije ali izraženosti receptorjev.

Najboljši primer so NEN, pri katerih kombinacija SSTR PET in FDG PET omogoča bistveno natančnejšo napoved prognoze kot katera koli posamezna preiskava. Podobno velja pri raku prostate, kjer kombinacija PSMA PET in FDG PET vse pogosteje pomaga pri izbiri bolnikov za zdravljenje in pri veliki večini akademskih ustanov predstavlja standardni pristop.

### **Katere napovedi se niso uresničile v pričakovanem obsegu?**

Individualizirana dozimetrija in RLT

Pred desetimi leti se je zdelo verjetno, da bo individualizirano odmerjanje na osnovi dozimetrije postalo pomemben del RLT. Kljub velikemu napredku na področju kvantitativnega slikanja in programske opreme večina ustanov še vedno uporablja standardizirane odmerke in terapevtske sheme, modifikacija slednjih pa je večinoma posledica toksičnosti med RLT.

Razlogov za to je več. Dozimetrija je časovno zahtevna, potrebuje dodatno slikanje in še vedno nima enotno opredeljenih mejnih vrednosti za kritične organe in tumorska tkiva; slednje še vedno temeljijo na izkušnjah iz radioterapije. Tako aplicirane aktivnosti, število odmerkov in mejne vrednosti absorbiranih doz za kritične organe ne ustrezajo radiobiologiji RLT. V prihodnje bo prav področje individualizirane dozimetrije – najverjetneje kot orodje za opredelitev toksičnosti RLT – eno ključnih področij razvoja resnično individualizirane, radiobiologiji prilagojene RLT.

## Radiomika in umetna inteligenca

Velika pričakovanja so bila povezana tudi z radiomiko, torej analizo slikovnih podatkov za pridobivanje parametrov heterogenosti, ki bi lahko napovedovali biologijo tumorja in odgovor na zdravljenje. Čeprav je bilo na tem področju objavljenih veliko raziskav, se radiomika še ni uveljavila kot rutinsko klinično orodje.

Podobno velja za umetno inteligenco. Avtomatska segmentacija, kvantifikacija tumorske obremenitve in modeli za napoved odgovora na zdravljenje se hitro razvijajo, vendar so za zdaj še večinoma omejeni na raziskovalno okolje.

### **Katere poti razvoja so bile leta 2016 spregledane?**

Pomembna spregledana tema je bila intra- ter intertumorska heterogenost. V zadnjem desetletju se je pokazalo, da lahko različne lezije pri istem bolniku tarčo (ponekod celo več njih) izražajo različno in se različno odzivajo na zdravljenje. Prav ta heterogenost verjetno pojasnjuje, zakaj nekateri bolniki kljub navidezno ustrezni izraženosti tarče ne dosežejo pričakovanega odziva.

Drugo pomembno področje je kombiniranje RLT z drugimi oblikami zdravljenja. Potekajo raziskave v kombinaciji RLT in imunoterapije, kemoterapije, zaviralcev PARP in radiosenzitizerji. Možno je, da bo prihodnost teranostike v njenem vključevanju v širše onkološke strategije.

### **Pogled v prihodnost**

Naslednje desetletje bo verjetno zaznamovalo več vzporednih razvojnih smeri. Ena od njih je uporaba novih beta-sevalcev, katerih emisija vsebuje tudi Augerjeve elektrone (kot terbij-161,  $^{161}\text{Tb}$ ) ter alfa-sevalcev, kot sta aktinij-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ) in bizmut-213 ( $^{213}\text{Bi}$ ); obe možnosti omogočata bistveno (do 1000-krat) višjo gostoto ionizacije (in s tem povzročene biološke škode) na bistveno bolj omejenem prostoru. Na ta način bi lahko presegli nekatere omejitve beta-sevalcev, vendar pa omejen doseg obenem pomeni zahteven postopek izbire ustreznih tarč.

Pomemben razvoj bo potekal tudi na področju prilagajanja zdravljenja posameznemu bolniku. Namesto standardiziranih odmerkov in terapevtskih shem bomo verjetno vse bolj uporabljali prilagojene aktivnosti, ustrezno število ciklov, odločitve pa sprejemali na podlagi bioloških značilnosti posameznih lezij.

Vse večji pomen bodo imeli »multi-tracer« pristopi. Pri številnih boleznih bo verjetno standardna kombinacija dveh ali več radiofarmakov, ki bodo skupaj omogočili boljšo oceno (»in-vivo« fenotipizacijo) biologije bolezni in ustreznjšo izbiro zdravljenja.

Končno lahko pričakujemo, da bodo umetna inteligenca, radiomika in avtomatizirana analiza molekularne slikovne diagnostike postale pomemben del rutinske obravnave. Njihova vloga bo predvsem v kvantifikaciji tumorskega bremena, prepoznavanju heterogenosti in napovedovanju odziva na zdravljenje.

## Zaključek

Razvoj nuklearne medicine v zadnjem desetletju je v veliki meri potrdil napovedi iz leta 2016. Teranostika se je iz obetavne ideje razvila v eno ključnih področij sodobne onkologije. Molekularno slikanje danes ne predstavlja več le diagnostične metode, temveč pomembno orodje za izbiro zdravljenja in sledenje zdravljenja.

Hkrati pa ostajajo številna odprta vprašanja; največji izziv ni več dokazati, da teranostika deluje, temveč razumeti, kako jo optimalno uporabiti. Prava prihodnost nuklearne medicine zato ni le v novih radiofarmakih, temveč predvsem v resnično individualizirani obravnavi bolnika.

## Viri in literatura

1. Ballal S, Yadav MP, Bal C, et al. Broadening horizons with 225Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to 177Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(4):934-946.
2. Demirci RA, Ghodsi A, Gulati R, et al. PET-Based TheraP Eligibility and Outcomes of VISION-Eligible Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Received (177)Lu-PSMA-617: Importance of (18)F-FDG-Avid Discordant Findings. *J Nucl Med* 2025;66(1):47-53.
3. Grkovski M, Krebs SS, O'Donoghue JA, et al. Lesion Absorbed Dose-Response Relationship in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Undergoing [177Lu]Lu-PSMA-617 Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med* 2025;66(10):1622-1630.
4. Herrmann K, Schöder H, Lewis JS, et al. Radiotheranostics: a roadmap for future development. *Lancet Oncol* 2024; 25: e321-33.
5. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 295-309.
6. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

- (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397: 797-804.
7. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of (177)Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy ((177)Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50(9):2830-2845.
  8. Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, et al.; PSMAfore Investigators. (177)Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2024;404(10459):1227-1239.
  9. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1091-103.
  10. Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. 225Ac-PSMA-617 radioligand therapy of de novo metastatic hormone-sensitive prostate carcinoma (mHSPC): preliminary clinical findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50(7):2210-2218.
  11. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al.; all the NETTER-2 Trial Investigators. [(177)Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2024;403(10446):2807-2817.
  12. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017; 376: 125-35.
  13. Warfvinge CF, Gustafsson J, Roth D, et al. Relationship Between Absorbed Dose and Response in Neuroendocrine Tumors Treated with [177Lu]Lu-DOTATATE. *J Nucl Med* 2024;65(7):1070-1075.
  14. Zhang J, Liu Q, Singh A, et al. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in a Large Cohort of Patients with Advanced Metastatic Neuroendocrine Neoplasms Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2020;61(11):1560-1569.

# RADIOLOGIJA V ONKOLOGIJI: TEHNOLOŠKI PRESKOKI IN KDO BO PISAL IZVIDE ČEZ 10 LET?

Doc. dr. Rok Dežman, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

---

## **Povzetek**

Radiologija v onkologiji se v zadnjem desetletju ni spreminjala le zaradi boljših slikovnih naprav, ampak tudi zaradi vse večje možnosti pretvarjanja zajetih podatkov v klinično uporabne informacije. Napredek računalniške tomografije in magnetnoresonančnega slikanja, razvoj funkcionalnih preiskav, širša uporaba strukturiranih izvidov ter prodor umetne inteligence postopoma preoblikujejo delo radiologa. V ospredje prihaja vprašanje, kako bo v prihodnje nastajal radiološki izvid in kakšna bo pri tem vloga radiologa.

Umetna inteligenca bo vse bolj sposobna prevzemati posamezne korake radiološkega delovnega procesa. Veliki jezikovni modeli in multimodalni sistemi že omogočajo generiranje tekočih in strukturiranih besedil, vendar za zdaj ne morejo zanesljivo nadomestiti klinične presoje in razumevanja konteksta odločitev. Dodatno se težave pojavljajo tudi pri tehtanju negotovosti in vprašanju medicinske odgovornosti. To je posebej pomembno v onkologiji, kjer radiološki izvid neposredno vpliva na določitev stadija bolezni, oceno odgovora na zdravljenje in odločanje na multidisciplinarnem konziliju.

Najverjetnejši scenarij prihodnjih desetih let ni zamenjava radiologa z umetno inteligenco, temveč prerazporeditev dela. Umetna inteligenca bo vse pogosteje pripravljala tehnični in rutinski del izvida, radiolog pa bo ostal odgovoren za preverjanje, interpretacijo, klinično umestitev in končni pomen zapisanega. Njegova vloga se bo zato premikala od opisovalca slik k zdravniku, ki interpretira te podatke znotraj kompleksnega onkološkega sistema.

## **Uvod**

Radiologija v onkologiji vstopa v obdobje, v katerem ključna sprememba ni več le boljša slika, temveč boljša pretvorba zajetih podatkov v klinično odločitev. Če je bil radiolog dolgo predvsem zgolj "bralec" slik, postaja danes vse bolj integrator informacij; ne samo anatomskega in funkcionalnega slikanja, ampak tudi laboratorijskih, patoloških in drugih podatkov. Ob tem razvoj umetne inteligence in velikih jezikovnih modelov

odpira novo vprašanje: ali bo radiološki izvid v prihodnje še vedno nastajal pod prsti "človeškega" radiologa ali pa bo njegov prvi osnutek vse pogosteje pripravila umetna inteligenca?

V onkologiji je to vprašanje še posebej pomembno. Radiološki izvid ni zgolj opis slike, temveč pomemben del terapijske poti: vpliva na stadij bolezni, oceno odgovora na zdravljenje, odločanje na multidisciplinarnem konziliju in pogosto tudi na nadaljnje diagnostične ali terapijske postopke. Zato je prihodnost radiološkega izvida pomembno klinično in organizacijsko vprašanje.

V zadnjem desetletju se je radiologija v onkologiji razvijala predvsem v tehničnem smislu. V tem obdobju se je izboljšal način zajema slik, rekonstrukcije so hitrejše, možne so kvantitativne analize, prihaja do uvedbe strukturiranega poročanja in vse večje računalniške podpore. Napovedi o popolni avtomatizaciji radiologije se niso uresničile, uresničila pa se je pomembnejša sprememba: radiologija se pospešeno preoblikuje v podatkovno bogato in standardizirano stroko.

Ob razmišljanju o prihodnosti radiologije v onkologiji si je zato najbolj smiselno zastaviti tri vprašanja: kateri tehnološki preskoki so v zadnjem desetletju najbolj spremenili onkološko radiologijo, katere napovedi o umetni inteligenci so se uresničile in kako bo po vsej verjetnosti nastajal radiološki izvid čez deset let.

### **Tehnološki preskoki, ki so spremenili onkološko radiologijo**

Najbolj očiten razvojni preskok ostaja napredek tehnologije. Računalniška tomografija (CT) omogoča hitrejšo preiskavo, tanjše rezine, boljše prostorsko ločljivost in naprednejše rekonstrukcije. Magnetnoresonančno slikanje (MR) je postalo hitrejšo, robustnejše in uporabnejše pri kompleksnih onkoloških vprašanjih. Hibridno in funkcionalno slikanje sta se utrdila kot nepogrešljiv del sodobne onkološke diagnostike.

Drugi pomemben premik je prehod od pretežno vizualne k vse bolj kvantitativni radiologiji. Meritve niso več omejene le na največji premer lezije, temveč vključujejo merjenje volumnov, ocene perfuzije, kvantifikacijo difuzije in druge slikovne biološke označevalce. Številni omenjeni kvantitativni parametri so sicer bolj raziskovalno kot rutinsko orodje, vendar je smer razvoja jasna: radiološki izvid bo v prihodnosti manj opisen in bolj analitičen oz. kvantitativen.

Tretji velik preskok je standardizacija poročanja. Strukturirani izvidi se uveljavljajo počasneje, kot so napovedovali optimistični scenariji, vendar je njihov vpliv že danes pomemben. V onkologiji je potreba po standardizaciji posebej izrazita, saj odločanje pogosto temelji na ponovljivih odgovorih na enaka vprašanja: kje je primarni tumor, kakšen je lokalni obseg bolezni, kako se bolezen spreminja glede na predhodne

preiskave in ali so prisotni zapleti zdravljenja. Strukturirano poročanje zato pomeni bolj jasno komunikacijo, boljšo primerljivost med preiskavami.

Četrty preskok je uvedba umetne inteligence v posamezne korake radiološkega delovnega procesa. V praksi se danes najuspešneje uveljavlja pri detekciji, segmentaciji in avtomatizaciji meritev. To ne predstavlja revolucije, kot smo si jo zamislili, torej v smislu zamenjave radiologa. Vendar pa gre za pomembno evolucijo v smislu razbremenitve relativno enostavnih, vendar zamudnih nalog. Prav v onkologiji, kjer so serijske meritve, primerjave s predhodnimi preiskavami in doslednost poročanja posebej pomembne, je takšna podpora lahko zelo dragocena.

Najpomembnejši dolgoročni preskok pa je verjetno postopna integracija slikovnih podatkov z drugimi viri informacij. Onkološki bolnik danes ni več opredeljen le s histološko diagnozo in stadijem bolezni, temveč tudi z molekularnim profilom, predhodnimi zdravljenji, laboratorijskimi kazalci in odzivom na terapijo. Vrednost radiološkega izvida zato ni več samo v tem, da pravilno opiše spremembo, temveč da jo umesti v klinični kontekst in jo pretvori v uporabno informacijo za zdravljenje.

### **Kako se je spreminjal radiološki izvid**

Če želimo razumeti, kdo bo pisal izvide čez deset let, moramo najprej pogledati, kako se je izvid spreminjal do danes. Prvi večji premik je pomenil prehod z ročnega tipkanja na govorno prepoznavo. Drugi premik je prineslo strukturirano poročanje, ki je izvid začelo spreminjati iz "prostega spisa" v bolj standardiziran zapis. Tretji premik, ki ga opazujemo zdaj, pa je prihod generativne umetne inteligence in multimodalnih modelov, sposobnih analize slike in besedila.

Klasični algoritmi umetne inteligence so bili praviloma razviti za eno nalogo, na primer za odkrivanje nodulov ali segmentacijo jeter. Novi modeli pa skušajo povezati več korakov hkrati. Njihov cilj ni več le zaznati spremembo, temveč iz različnih vhodnih podatkov oblikovati smiseln besedilni izhod. Prav tu se odpira možnost, da bo prvi osnutek radiološkega izvida pri določenih vrstah preiskav v prihodnje samodejno ustvarjen.

Seveda je pri tem treba ohraniti realna pričakovanja. Pri formaciji radiološkega izvida ne gre le za oblikovanje besedila, pač pa v prvi vrsti za tehtanje gotovosti, prepoznavanje pomembnega in upoštevanje konteksta. V tej luči je pomemben vidik tudi prevzem odgovornosti za zapisano. Zato je verjetnejši scenarij za naslednje desetletje model sodelovanja: umetna inteligenca bo pripravila osnutek, radiolog pa ga bo preveril, popravil, dopolnil in klinično ovrednotil.

## **Kdo bo torej pisal izvide čez 10 let?**

Najverjetnejši odgovor ni ne radiolog ne umetna inteligenca, temveč radiolog s pomočjo umetne inteligence. Današnji razvoj ne kaže v smer popolne odstranitve radiologa iz procesa poročanja, temveč v smer prerazporeditve dela. Generativni in multimodalni modeli že omogočajo pripravo vse bolj tekočih in strukturiranih osnutkov izvidov, zlasti pri standardiziranih preiskavah. Po drugi strani pa še vedno ne zmorejo zanesljivo nadomestiti kliničnega konteksta, kliničnega sklepanja in tehtanja negotovosti.

Pri rutinskih in jasno strukturiranih nalogah bo avtomatizacija verjetno napredovala najhitreje. Sem sodijo samodejni opis normalnih struktur, vnos standardnih negativnih ugotovitev, segmentacija organov in lezij, prenos meritev v besedilo ter primerjava s predhodnimi preiskavami. Na teh mestih bo radiolog zgolj preveril ustreznost zapisanega.

V onkologiji bo popolna avtomatizacija še posebej omejena. Kompleksnost odločanja in obravnava negotovosti je v onkologiji še precej višja kot pri ostalih radioloških preiskavah. Pri interpretaciji preiskave je tu treba upoštevati predhodne preiskave, vrsto zdravljenja, čas od terapije in pričakovane pooperativne spremembe. Zaradi številnih dejavnikov, ki vplivajo na odločanje in so pogosto tudi slabo definirani, je uvedba modelov umetne inteligence zato še mnogo težja. Prav zato bo vloga radiologa ostala ključna tam, kjer je treba odločiti, katera ugotovitev je za bolnika in terapevtsko ekipo zares bistvena, kako zanesljiv je sklep in kako ga je treba ubesediti, da bo klinično uporaben.

Pomembno je tudi vprašanje odgovornosti. Radiološki izvid ni nevtralen tehnični zapis, temveč medicinski dokument, ki vpliva na nadaljnje zdravljenje. Če umetna inteligenca pripravi napačen ali zavajajoč osnutek, odgovornost ne preide na algoritem. Tudi v bližnji prihodnosti bo zato ostala na človeku, predvsem na radiologu in zdravstvenem sistemu, ki takšno orodje uporablja.

## **Radiolog kot zdravnik za podatke v onkologiji?**

Prihodnost radiologije v onkologiji je verjetno manj v vprašanju, ali bo umetna inteligenca znala napisati dober izvid, in bolj v vprašanju, kdo bo znal povezati vse več različnih podatkovnih tokov v klinično uporabno celoto. Radiolog prihodnosti bo vse bolj informacijski specialist, ki bo povezoval slikovne in ostale podatke.

Ta sprememba pomeni tudi drugačno razumevanje kakovosti v delu radiologa. V preteklosti je bil pomemben predvsem natančen opis morfoloških sprememb. V prihodnje bo enako oz. še bolj pomembna sposobnost filtriranja informacij, prepoznavanja klinično relevantnega, nadzora nad algoritmi ter jasnega in

strukturiranega komuniciranja negotovosti. Radiolog bo moral vse pogosteje delovati kot strokovnjak, ki ne bere le slik, ampak ustrezno vrednoti pomembnost podatkov na diagnostični proces in aktivno sodeluje pri interdisciplinarnem odločanju.

V onkologiji to vlogo že danes najbolj vidimo na multidisciplinarnih konzilijih. Prav tam se pokaže, da vrednost radiologa ni zgolj v opisu posamezne lezije, temveč v tem, da zna slikovne ugotovitve umestiti v časovni potek bolezni, prepoznati omejitve metode, razumeti vpliv terapije ter ponuditi klinično uporaben odgovor. Umetna inteligenca bo ta proces lahko okrepila in pospešila, vendar ga sama verjetno ne bo mogla v celoti prevzeti.

## **Zaključek**

Radiologija v onkologiji se ne spreminja zato, ker bi slike postale manj pomembne, temveč zato, ker slike same po sebi niso več dovolj. V obravnavi onkološkega bolnika nastaja vse več podatkov, od morfoloških in funkcionalnih slikovnih informacij do molekularnih, patoloških in kliničnih podatkov. V takšnem okolju bo uspešen tisti radiolog, ki ne bo zgolj natančen "bralec" slik, ampak tudi prevajalec kompleksnih podatkov v uporabno klinično odločitev.

Vprašanje, kdo bo pisal izvide čez deset let, je zato nekoliko zavajajoče. Pomembnejše vprašanje je, kdo bo nosil odgovornost za njihov pomen. Najverjetneje bo prvi osnutek izvida vse pogosteje nastajal s pomočjo umetne inteligence, zlasti pri standardiziranih preiskavah. Toda v onkologiji bo ostala nepogrešljiva človeška presoja: odločitev, kaj je pomembno, kakšna je raven negotovosti in kako najdbo umestiti v potek bolezni. Prihodnost torej verjetno ne pripada ne radiologu in ne umetni inteligenci; pripada obema. Radiolog prihodnosti v onkologiji bo tisti, ki bo znal najzanesljiveje povezati podatke, nadzorovati algoritme, prepoznati omejitve avtomatizacije in kliniku ponuditi jasen, strukturiran in zanesljiv odgovor.

## Viri in literatura

1. Akinci D'Antonoli T, Stanzione A, Bluethgen C, et al. Large language models in radiology: fundamentals, applications, ethical considerations, risks, and future directions. *Diagn Interv Radiol*. 2024;30(2):80-90.
2. Ganeshan D, Duong P-AT, Probyn L, Lenchik L, McInnes MDF, Siegelman ES, et al. Structured reporting in radiology. *Acad Radiol*. 2018;25(1):66-73.
3. Nensa F. The future of radiology: the path towards multimodal AI and superdiagnostics. *Eur J Radiol Artif Intell*. 2025;2:100014.
4. Seah JCY, Tang JSN, Tran A. Drafting the future: the dawn of AI report generation in radiology. *Radiology*. 2025;316(1):e243378.
5. Toh Y. ChatGPT and the future of radiology reporting. *Eur J Radiol Artif Intell*. 2025;2:100007.

# RADIOTERAPIJA: KLINIČNA REALNOST DANES, VIZIJA ČEZ DESETLETJE

Prof. dr. Primož Strojan, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## **Povzetek**

Razvoj radioterapije poganja hiter napredek na področjih tehnologije, umetne inteligence in razumevanja tumorske biologije. Temeljni cilj stroke ostaja nespremenjen: uničenje tumorskih celic ob maksimalni zaščiti zdravih tkiv. Ključna razvojna področja vključujejo izboljšano opredelitev tarčnega volumna, zmanjšanje obsevanja zdravih tkiv, povečanje terapevtske učinkovitosti ter optimizacijo kombiniranih načinov zdravljenja.

V zadnjem desetletju so pomemben napredek omogočili MR-vodeni sistemi, adaptivna radioterapija, avtomatizacija postopkov ter širša uporaba protonske terapije in stereotaktičnih tehnik. Vzporedno z razvojem sistemske imunoterapije in njenimi uspehi tudi v radioterapiji v ospredje prihaja vloga imunskega sistema, saj radioterapija poleg citotoksičnega učinka deluje tudi imunomodulatorno. Ker lahko poškodbe imunskega sistema zmanjšajo učinkovitost zdravljenja, sodobni razvojni pristopi stremijo k njegovemu ohranjanju. Med najobetavnejše radioterapevtske tehnologije sodijo FLASH, protonska terapija in prostorsko frakcionirana radioterapija (SFRT), ki omogočajo ugodnejše razmerje med citotoksičnostjo in zaščito imunskega sistema. V prihodnjem desetletju pričakujemo nadaljnji razvoj teh tehnologij ter poglobljeno razumevanje interakcij med ionizirajočim sevanjem in imunskim odzivom.

## **Uvod**

Radioterapija je dinamična stroka, ki ji v zadnjih desetletjih dajeta nesluten pospešek razvoj elektrotehnike in predvsem računalništva, vključno z umetno inteligenco (UI). Z vključitvijo številnih tehnoloških novitet uspeva slediti novim spoznanjem na področju biologije tumorjev in napredku drugih onkoloških zdravljenj.

Razvoj na področju radioterapije usmerja njen osnovni cilj, ki ostaja ves čas nespremenjen: z dovolj visoko dozo sevanja uničiti vse tumorske celice in zdravo, tj. nerakavo okolno tkivo ohraniti v čim večji meri nepoškodovano.

V primeru radioterapije bi lahko razločili naslednja temeljna razvojna področja:

1. prepoznavna mesta nahajanja tumorskih celic (da bodo prav vse vključene v obsevani volumen);
2. zmanjšanje volumna obsevanega zdravega tkiva in/ali doze sevanja, ki jo to prejme;
3. povečanje učinkovitosti uničevanja tumorskih celic;
4. optimiziranje kombiniranega zdravljenja (z drugimi načini zdravljenja).

Različne novitete posegajo v različni meri na eno ali več naštetih področjih in prispevajo k razvoju stroke. Ob zavedanju zgoraj navedenega temeljnega cilja radioterapije je jasno, da ta zaradi same narave radioterapije ne bo nikoli v celoti dosežen. Kar seveda pomeni, da tudi razvoj nima konca.

### **Kje smo danes?**

Pred desetimi leti sem na tem istem dogodku predstavil svojo vizijo razvoja radioterapije v obdobju 2016-2026. Omenjeni so bili:

- izboljšanje identifikacije tarče z izdelavo magnetnoresonančnega (MR) simulatorja in avtosegmentacijo;
- razvoj adaptivne radioterapije;
- biološko konformno obsevanje (t.i. dozno slikanje);
- optimizacija varnostnih robov na ravni posameznega bolnika;
- radioterapija s protoni;
- konceptualne spremembe v zdravljenju raka z optimizacijo terapevtskih kombinacij in intenzivnosti zdravljenja ter z uvedbo sodobnih imunoterapevtikov.

Danes lahko ugotovimo, da so v klinični rabi ne samo MR-simulatorji ampak tudi že integrirani MR-RT sistemi, ki kombinirajo MR-aparat in linearni pospeševalniki (Electa Unity, ViewRay MRIdian), ter z UI podprti adaptivni radioterapevtski sistemi, kot je Ethos (Varian), ki omogočajo visokokakovostno slikanje mehkih tkiv v realnem času, tj. med samim zdravljenjem, sprotno prilagajanje odmerkov sevanja, zmanjšanje varnostnih robov in bolj natančno ciljanje, zlasti premičnih tarč. Avtosegmentacijski programi in samodejno planiranje, ki uporabljajo UI, načrtovanje na podlagi znanja

(angl. knowledge-based planning) in optimizacijske algoritme, omogočajo avtomatizacijo postopkov načrtovanja obsevanja in učinkovito izboljšujejo učinkovitost in konsistentnost ter zmanjšujejo delovne obremenitve osebja. Zaradi prednosti segmentacije MR-posnetkov v primerjavi s CT-posnetki se vedno bolj uveljavlja koncept radioterapije z izključno uporabo MR. Mednarodna komisija za radiacijske enote in meritve (angl. International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU) je prižgala zeleno luč za uveljavitev koncepta probabilističnega načrtovanja obsevanja. Različne tehnološke izboljšave so pomembno izpopolnile tehnične karakteristike obsevalnikov in v primeru protonskih pospeševalnikov omogočile tudi njihovo pocenitev, kar je v zadnjem desetletju vodilo do neslutenega razmaha protonske terapije. Napredni konvencionalni linearni pospeševalniki z zmogljivimi sodobnimi slikovnimi sistemi so omogočili širšo uporabo ter razširitev indikacij za stereotaktično obsevanje. Optimizacija terapevtskih scenarijev je v eri imunoterapije dosegla prav vse vrste raka.

### **Kaj lahko pričakujemo v prihodnjem desetletju?**

Vsekakor je pričakovati nadaljevanje razvoja na že opisanih področjih, s poudarkom na odnosu med ionizirajočim sevanjem in imunskim sistemom.

Raziskave na področju tumorske imunologije ter klinični uspehi imunoterapije so potrdili ključno vlogo imunskega sistema pri modulaciji odziva tumorjev na radioterapijo. Eksperimentalni in klinični dokazi, vključno z abskopalnim učinkom, delnim obsevanjem tumorjev in prostorsko frakcionirano radioterapijo (angl. Spatial Fractionated Radiotherapy, SFRT), kažejo, da ionizirajoče sevanje ne deluje zgolj citotoksično, temveč tudi imunomodulatorno, saj lahko inducira sistemski protitumorski odziv, ki vpliva tudi na obsevane in morda tudi neobsevane tumorske lezije.

Radio-občutljivost tumorjev *in vivo* je tesno povezana z imunskim statusom gostitelja ter genetskimi razlikami med tumorjem in organizmom. Povečana radio-občutljivost je bila opažena pri tumorjih, implantiranih v imunološko neujemajoče se (npr. hibridne) gostitelje, kot tudi pri mutiranih tumorjih ali po implantaciji tumorjev v miši z intaktnim imunskim sistemom. Nasprotno je pri imunokompromitiranih živalskih modelih (npr. "nude" miši ali po obsevanju celega telesa) učinek radioterapije manjši. Na molekularni ravni radioterapija aktivira prirojeni imunski odziv prek različnih mehanizmov, kot je kopičenje citosolne dvoverižne DNA (dsDNA) in aktivacija signalne poti cGAS–STING, posledična produkcija interferona tipa I in aktivacija adaptivnega imunskega odziva. Radioterapija vpliva tudi na sproščanje imunomodulatornih molekul iz tumorja (npr. PD-L1), kar dodatno prispeva k regulaciji protitumorske imunosti.

Zdravljenje z radioterapijo neizogibno vodi v obsevalno poškodbo zdravih tkiv, vključno z limfatičnim tkivom, kostnim mozgom in cirkulirajočimi imunskimi celicami, kar povzroča lokalno ali sistemsko imunosupresijo. Eksperimentalni in klinični podatki kažejo, da že poškodba dela imunskega sistema med radioterapijo negativno vpliva na radio-občutljivost tumorja in na lokalni nadzor bolezni; z radioterapijo inducirana limfopenija napoveduje slabše preživetje bolnikov.

Ti izsledki postavljajo pod vprašaj klasično radiobiološko paradigmo, ki predpostavlja pozitivno soodvisnost med višino doze in stopnjo tumorskega nadzora, saj pretirano visoka doza sevanja lahko poškoduje imunski sistem in posledično zmanjša učinkovitost radioterapije. Sodobni razvojni trendi v radioterapiji se v tem kontekstu osredotočajo na optimizacijo terapevtskega razmerja z zmanjšanjem obremenitve imunskega sistema in hkratnim ohranjanjem zadostne tumorske doze. Med obetavne pristope sodijo FLASH, protonska terapija ter SFRT, ki na različne načine omogočajo ohranitev funkcionalnega imunskega mikrookolja znotraj tumorja.

## FLASH

FLASH predstavlja nov obsevalni pristop z ultravisokimi dozami na časovno enoto ( $\geq 40$  Gy/s), ki so za več velikostnih razredov višje od konvencionalnih doznih hitrosti. Eksperimentalne študije kažejo, da FLASH radioterapija omogoča pomembno manj poškodb zdravih tkiv ob hkratnem ohranjanju ali celo izboljšanju tumorskega nadzora v primerjavi s konvencionalno radioterapijo. Kljub obetavnim rezultatom, tudi že kliničnih, mehanizmi t. i. "FLASH učinka" še niso popolnoma pojasnjeni. Trenutni modeli predpostavljajo, da je FLASH učinek posledica kombinacije več mehanizmov, med katerimi velja izpostaviti mehanizem »zaščite imunskega sistema« oz. zaščite krožečih imunskih celic pred poškodbo. Pri FLASH radioterapiji je namreč čas obsevanja tako kratek (velikostnega reda nekaj milisekund), da se skozi obsevani volumen tkiva uspe pretočiti le majhen delež krvi. Posledično je poškodba krožečih imunskih celic zanemarljiva, kar pozitivno vpliva na sistemski protitumorski odziv. Pri konvencionalni radioterapiji daljše trajanje obsevanja (velikostnega reda nekaj minut) omogoča večkratno izpostavitve krožečih limfocitov ionizirajočemu sevanju. Seveda pa se ta učinek nanaša le na cirkulirajoče celice, medtem ko so imunske celice v statičnih limfatičnih organih (bezgavke, vranica, kostni mozeg) še vedno izpostavljene sevanju.

## Protonska radioterapija

Protonska terapija (in terapija s težkimi ioni) ima pomembno dozimetrično prednost pred konvencionalno fotonsko radioterapijo, saj Braggov vrh omogoča minimalno izhodno in nižjo vhodno dozo. To pomeni manjšo skupno dozno obremenitev zdravih tkiv, kar zmanjšuje poškodbe imunskega sistema in lahko predstavlja prednost v dobi imunoterapije. Kljub temu klinične koristi radioterapije s protoni niso enoznačno

potrjene pri vseh vrstah raka, predvsem zaradi dveh ključnih izzivov: negotovosti pri izračunavanju relativne biološke učinkovitosti (RBE) in dosega protonov. Napredek v modeliranju RBE in razvoju natančnejših slikovnih tehnik naj bi bistveno izboljšal klinično učinkovitost protonske radioterapije.

Protoni na enoto svoje poti, zlasti v območju Braggovega vrha, predajo tkivu več energije kot fotoni, kar vodi v kompleksnejše in težje popravljive poškodbe DNK. Zato ima enaka doza sevanja v primeru protonov večji biološki učinek kot pri fotonih. To razliko opisuje relativna biološka učinkovitost (angl. relative biological effectiveness, RBE), ki je odraz kompleksne soodvisnosti med linearnim prenosom energije (angl. linear energy transfer, LET), dozo sevanja in vrsto celic. Zaradi težav pri modeliranju te odvisnosti se v praksi pogosto uporablja konstantna vrednost RBE 1,10, kar zmanjšuje natančnost dozimetričnih izračunov in optimizacije. Sodobni modeli preživetja celic, ki temeljijo na parametrih radiacijske poškodbe in njenega popravljanja (razmerje  $\alpha/\beta$ ), omogočajo natančnejšo napoved RBE in hkrati kažejo, da lahko ta znatno presega standardno vrednost, zlasti pri nizkih dozah (distalni rob Braggovega vrha) in v radioobčutljivih tkivih. Drugi pomemben izziv je negotovost pri določanju dosega protonov v tkivu in s tem lege Braggovega vrha. Ta izhaja iz omejitev CT-slikanja, ki temelji na volumetričnem mapiranju elektronske gostote, medtem ko je dejanski doseg protonov odvisen tudi od jedrskih interakcij (jedrske zavorne moči). Poleg omenjenega na doseg vpliva tudi variabilnost RBE, ki predstavlja dodaten vir negotovosti. Trenuten pristop za obvladovanje teh negotovosti vključuje dodajanje varnostnih robov oz. kreiranje planirnega tarčnega volumna (PTV), kar pa povečuje dozno obremenitev zdravih tkiv. Med naprednejše tehnologije, ki obetajo zmanjšanje teh negotovosti, sodijo dvoenergijski CT, verifikacija pozicije s PET, uporaba gama kamere, protonsko portalno slikanje ter zlasti protonska računalniška tomografija (pCT) za načrtovanje radioterapije.

## SFRT

SFRT je radioterapevtska tehnika, ki jo opredeljuje izrazito neenakomerna porazdelitev doze znotraj tarčnega volumna. Izhaja iz t. i. mrežne terapije (angl. grid therapy), kjer so v ta namen za blokiranje določenih delov žarkovnega snopa uporabljali mrežo. V obdobju ortovoltne terapije se je uporabljala za zdravljenje globoko ležečih tumorjev, kasneje pa za obsevanje velikih tumorjev z megavoltnimi fotonskimi snopi na linearnih pospeševalnikih. Kljub temu da tudi večji del(i) tumorja ni(so) bil(i) obsevan(i), so bili klinični rezultati dobri. Slednje je dolgo časa predstavljalo uganko, saj nasprotuje načelom klasične radioterapije, kjer si prizadevamo zagotoviti ustrezno visoko dozo sevanja znotraj celotnega tarčnega volumna. Danes se uspešnost takega načina obsevanja razlaga tudi z vplivom imunskega sistema, zato SFRT postaja posebej zanimiva tehnika v kombinaciji z imunoterapijo, predvsem za zdravljenje velikih

tumorjev. Znotraj tehnike SFRT obstaja več tehnoloških pristopov, ki se razlikujejo glede na število dimenzij oscilacije doze v tarčnem volumnu ali glede števila polj, ki se uporabljajo za doseg dozne oscilacije. Lahko se uporablja eno polje z mrežo, ki ima eno- ali dvodimenzionalen oscilacijski vzorec, ali več polj, kar izboljša konformnost doze v tarčnem volumnu (3D SFRT). Možni so tudi t. i. kvazi 3D SFRT pristopi, ki vključujejo tudi uporabo protonskih žarkov ali kombinacijo protonov in FLASH.

## Zaključek

V prihodnjem desetletju lahko pričakujemo nadaljevanje razvoja na vseh štirih tradicionalnih raziskovalnih področjih v radioterapiji, kot so lociranje in učinkovitejše uničevanje tumorskih celic, zaščita zdravih tkiv in optimizacija terapevtskih kombinacij. V luči uspehov sistemske imunoterapije in imunomodulatornega potenciala radioterapije lahko pričakujemo pospešen razvoj zlasti na področju tehnologij, ki zmanjšajo dozo in poškodbe imunskega sistema, vzporedno z razmahom raziskav na področjih radiobiologije, biologije raka in imunologije.

## Viri in literatura

1. Cohen A, Cohen L. Radiobiology of the C3H mouse mammary carcinoma: spontaneous mutation in a homoplast resulting in increased radiosensitivity. *Br J Cancer* 1955; 9: 600-5.
2. Cohen A, Cohen L. Radiobiology of the C3H mouse mammary carcinoma: comparative radiosensitivity of the tumour prior to implantation and of the established tumour in situ. *Br J Cancer* 1953; 7:231-7.
3. Deng L, Liang H, Xu M, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing promotes radiation-induced type I interferon-dependent antitumor immunity in immunogenic tumors. *Immunity* 2014; 41: 843-52.
4. Grossman SA, Ellsworth S, Campian J, et al. Survival in patients with severe lymphopenia following treatment with radiation and chemotherapy for newly diagnosed solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 1225-31.
5. Jin JY, Gu A, Wang W, et al. Ultra-high dose rate effect on circulating immune cells: A potential mechanism for FLASH effect? *Radiother Oncol* 2020; 149: 55-62.
6. Johnsrud AJ, Jenkins SV, Jamshidi-Parsian A, et al. Evidence for early stage anti-tumor immunity elicited by spatially fractionated radiotherapy-immunotherapy combinations. *Radiat Res* 2020; 194: 688-97.

7. Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8 + T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009; 114: 589-95.
8. Markovsky E, Budhu S, Samstein RM, et al. An antitumor immune response is evoked by partial-volume single-dose radiation in 2 murine models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103: 697-708.
9. Oughterson AW, Tennant R, Lawrence EA. The tumor response and stroma reaction following X-ray of a transplantable tumor in inbred strains of mice. *Yale J Biol Med* 1940; 12: 419-26.
10. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 925-931.
11. Rückert M, Deloch L, Frey B, et al. Combinations of radiotherapy with vaccination and immune checkpoint inhibition differently affect primary and abscopal tumor growth and the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 714.
12. So TH, Chan SK, Chan WL, et al. Lymphopenia and radiation dose to circulating lymphocytes with neoadjuvant chemoradiation in esophageal squamous cell carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2020; 5: 880-8.
13. Strojan P. Razvojni trendi v onkologiji – onkologija čez desetletje: radioterapija. In: Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, Duratović Konjević A, eds. 29. onkološki vikend: Razvojni trendi v onkologiji – onkologija čez desetletje: Izbrana poglavja in Državni program obvladovanja raka 2017-2021. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva in Onkološki inštitut Ljubljana, 1916: 76-81.
14. Suit HD, Kastelan A. Immunologic status of host and response of a methylcholanthrene-induced sarcoma to local x-irradiation. *Cancer* 1970; 26: 232-8.
15. Tubin S, Popper HH, Brcic L. Novel stereotactic body radiation therapy (SBRT)-based partial tumor irradiation targeting hypoxic segment of bulky tumors (SBRT-PATHY): improvement of the radiotherapy outcome by exploiting the bystander and abscopal effects. *Radiat Oncol* 2019; 14: 21.
16. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun.* 2017; 8: 15618.

17. Vozenin MC, Montay-Gruel P, Tsoutsou P, Limoli CL. Mechanisms, challenges and opportunities for FLASH radiotherapy in cancer. *Nat Rev Cancer* 2026; 26: 62-75.
18. Xu C, Jin JY, Zhang M, et al. The impact of the effective dose to immune cells on lymphopenia and survival of esophageal cancer after chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2020; 146: 180-6.

# SLIKOVNE PREISKAVE DOJK: KAKO BLIZU SMO NAPOVEDIM IZ LETA 2016

Doc. dr. Maja Marolt Mušič, dr. med., mag. Kristijana Hertl, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana

---

## **Povzetek**

Prispevek obravnava razvoj in umestitev slikovnih preiskav v diagnostiki patoloških sprememb v dojkah v zadnjem desetletju ter primerja sodobno klinično prakso z napovedmi iz leta 2016. Mamografija ostaja zlati standard in temelj presejalnih programov, njeno učinkovitost pa ob tehničnih omejitvah pri gostem žleznem tkivu dopolnjujejo ultrazvok, tomosinteza, magnetna resonanca (MR) in kontrastna mamografija. Razvoj je prinesel predvsem razširjene indikacije za preiskave z iv. kontrastnim sredstvom ter širitev državnega presejalnega programa za raka dojk DORA. Nasprotno od nekaterih pričakovanj pa določene napredne tehnike (MR-spektroskopija, MR-difuzija) in umetna inteligenca v vlogi samostojnega diagnostičnega orodja niso prešle v rutinsko klinično uporabo.

## **Uvod**

V primerjavi s preiskavami, ki so bile v uporabi pred desetletjem in ki smo jih opisovali na srečanju Onkološki vikend leta 2016, slikovne preiskave za diagnostiko patoloških sprememb v dojkah kljub hitremu razvoju tehnologije ostajajo večinoma enake.

Osnovna slikovna metoda pri ženskah, starejših od 35 let, še vedno ostaja mamografija. Digitalno slikanje je popolnoma nadomestilo analogno tehniko, kar omogoča boljše preglednost predvsem gostih dojk, naknadno obdelavo slik, lažje shranjevanje in pošiljanje slik. Mamografija se kot osnovna diagnostična preiskava uporablja za presejanje asimptomatskih žensk med 50. in 69. letom in tudi kot prva preiskava pri simptomatskih ženskah, starejših od 35 let.

Senzitivnost mamografije je pri ženskah z gostejšo, žlezno strukturo dojk slabša. Mamografija je še vedno edina metoda, ki prikaže mikrokalcinacije, ki so lahko znak neinvazivne oblike raka dojk.

Pomembno vlogo zato dobivajo metode, ki za presejanje morfoloških kriterijev pridobijo tudi funkcionalne informacije, ki so posledica neovaskularizacije in spremenjene permeabilnosti novonastalega tumorskega žilja. To sta preiskavi, pri katerih uporabljamo iv. kontrastno sredstvo: magnetna resonanca (MR) in kontrastna

mamografija (KM). Pri preiskavi z MR dobimo še dinamično informacijo o hitrosti vplavljanja in izplavljanja kontrastnega sredstva. Tako lahko odkrijemo tudi rake, ki mamografsko ali UZ niso vidni. Glede na pogostejšo uporabo in številne opravljene študije se je izboljšala tudi specifičnost te preiskave.

Zaradi najboljše občutljivosti za odkrivanje rakastih in predrakastih sprememb se MR uporablja tudi kot presejalna metoda pri ženskah z visokim tveganjem za nastanek raka dojk. Število opravljenih preiskav z MR in kontrastno mamografijo v zadnjih letih narašča.

Kontrastna mamografija se po občutljivosti močno približuje MR, pri čemer se odlikuje kot hitrejša, cenejša in bolnicam prijaznejša metoda. Pod nadzorom kontrastne mamografije lahko opravimo tudi biopsijo sprememb vidnih na kontrastni mamografiji, kar je bistveno hitreje in bolj enostavno kot pod nadzorom MR.

Tomosinteza trenutno v Sloveniji ostaja predvsem dopolnilna slikovna preiskava za opredelitev mamografsko vidnih sprememb. Po literaturi se lahko uporablja tudi kot samostojna preiskava, mamografsko sliko nadomesti sintetična slika. Pri tomosintezi je problem daljšega časa odčitavanja, kar bo v bodočnosti lahko skrajšano z uporabo umetne inteligence (UI). Doza sevanja pri tomosintezi je sedaj le malenkost višja od klasične digitalne mamografije. S tomosintezo lažje ocenimo omejitve in robove sprememb, vidnih na mamografskih slikah. Nove evropske smernice jo priporočajo tudi v presejanju, predvsem pri gostih dojkah. Študije so potrdile, da s tomosintezo lahko odkrijemo več rakov dojk, ni pa še povsem jasno, ali ti odkriti raki zmanjšujejo tudi umrljivost.

Tudi ultrazvočna preiskava dojk (UZ) je ohranila svoj ključni pomen. Pri ženskah, mlajših od 35 let, UZ predstavlja osnovno diagnostično metodo, medtem ko pri starejših bolnicah služi kot nepogrešljiva dopolnilna preiskava za razlikovanje solidnih in cističnih sprememb. Pod kontrolo UZ izvajamo večino biopsij. Uresničil se je napovedan trend, da bo večina biopsij opravljena z debelo iglo (DIB).

Zaradi pogoste uporabe neoadjuvantnega zdravljenja pred odločitvijo o zdravljenju poleg zamejitvenih preiskav potrebujemo tudi podatke o bioloških značilnostih primarnega tumorja. Zato moramo bolnicam s potrjenim rakom dojk pred uvedbo zdravljenja opraviti tudi debeloigelnno biopsijo (DIB) primarnega tumorja. Po posegu v tumor vstavimo označevalec – marker. S pomočjo markerja lahko ob popolnem odgovoru na zdravljenje predoperativno označimo ležišče tumorja. Podobno označimo tudi patološko spremenjene bezgavke v pazduhi. Posledično je število teh preiskav močno naraslo. Narastlo je tudi število kontrolnih preiskav za oceno odgovora na neoadjuvantno zdravljenje. Oceno učinka v dojki ocenjujemo z MR ali kontrastno mamografijo, oceno ogovora v pazduhi pa z UZ-preiskavo.

Diagnostični algoritmi pri mamografsko vidnih spremembah ostajajo enaki.

Prednosti zgodnjega odkrivanja raka dojk v presejalnih programih so bile nedvoumno potrjene. Glede na uspeh presejalnih programov se je razširil tudi starostni razpon vključenih žensk. Nove EU smernice priporočajo uvedbo presejanja za raka dojk pri ženskah od 45 do 74 let. Uspeh organiziranega presejanja v starostni skupini 40–44 let še ni dokazan. Priporočen razpon med posameznimi mamografijami v organiziranem presejanju je v starostni skupini 50 do 69 let dve leti; v starostnih skupinah 45 do 50 let ter 70 do 74 let pa 2–3 leta. V teh letih pomembnega preboja v smeri bolj personaliziranega presejanja ni bilo. Organizirani programi se vedno delujejo po principu “one size fits all”. Posebnih programov za izračun povečane ogroženosti za raka dojk, predvsem pri zmerno ogroženih, v organiziranih programih rutinsko še ne uporabljamo.

Od leta 2019 je organizirano presejanje v programu DORA vzpostavljeno za vse slovenske ženske v starosti od 50 do 69 let. Mreža vključuje 16 presejalnih centrov in 3 mobilne enote po Sloveniji. Dvojno odčitovanje slik, konsenzna obravnava ter vsa nadaljnja diagnostična obravnava sumljivih sprememb in zdravljenje v okviru presejanja potekajo centralizirano na Onkološkem inštitutu Ljubljana in v UKC Maribor.

Na podlagi novejših mednarodnih priporočil trenutno poteka pilotna študija razširitve starostnih skupin presejanja na ženske, stare od 45 do 49 let ter od 70 do 74 let. V okviru študije spremljamo predvsem udeležbo ter delež žensk, napotenih na dodatno diagnostiko. Na podlagi teh rezultatov bomo lahko lažje načrtovali kadrovske ter tehnične in prostorske potrebe.

Umetna inteligenca se vse bolj uveljavlja pri interpretaciji presejalnih mamografij. Vedno bolj je sposobna prepoznavati vzorce, ki lahko predstavljajo prve subtilne znake razvijajočega se raka dojk, ki jih človeško oko lahko spregleda. Takšna sumljiva mesta na mamografiji tudi označi ter jim pripiše oceno verjetnosti. Končna odločitev o nadaljnjih diagnostičnih ali terapevtskih korakih ostaja v domeni radiologa. V skladu z najnovejšimi evropskimi priporočili umetna inteligenca za zdaj ne more nadomestiti dvojnega odčitavanja, temveč se priporoča kot dodatni, tretji odčitovalec.

### **Kaj se je uresničilo**

Uresničila se je napoved o popolni digitalizaciji mamografije in uveljavitvi debeloigelnih biopsij kot zlatega standarda invazivne diagnostike. Citološka punkcija ostaja prva izbira pri punkciji aksilarnih bezgavk.

Prav tako se je potrdila predvidena vloga sintetične slike pri tomosintezi. Kot je bilo strokovno pričakovano, ultrazvok ni postal populacijska presejalna metoda in ni nadomestil mamografije. Uresničila so se tudi pričakovanja o razširjenih indikacijah za

magnetno resonanco, pogostejši klinični uporabi kontrastne mamografije in absolutni ugotovitvi obravnave žensk na multidisciplinarnih konzilijih.

### **Kaj je danes drugače**

Sodobna klinična praksa je izrazito bolj usmerjena v standardizirane protokole in timsko delo. Večina žensk z novo odkritim rakom dojke je obravnavanih na multidisciplinarnih konzilijih, kjer se odloči, kakšen bo najbolj primeren način zdravljenja.

Razširile so se indikacije za MR-preiskave dojke. MR preiskava je postala standardna metoda za presejanje žensk z visokim tveganjem za nastanek raka dojke. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana so visoko ogrožene ženske vabljeni na MR-preiskavo enkrat letno. Nismo pa za presejanje uvedli skrajšanih protokolov, kot jih priporoča literatura. MR se uporablja za oceno odgovora na neoadjuvantno zdravljenje in načrtovanje operativnih posegov, zlasti pri bolnicah s histološko potrjenim lobularnim karcinomom.

Narašča uporaba kontrastne mamografije, predvsem pri obravnavi že potrjenih rakov dojke. Želimo tudi preveriti, ali lahko v skupini žensk, ki so že prebolele raka dojke, s pomočjo kontrastne mamografije ponovitev bolezni ali nastanek novega raka dojke odkrijemo prej kot s klasično mamografijo.

### **Kaj se ni uresničilo v predvidenem obsegu**

Nekatera visoka tehnološka pričakovanja iz leta 2016 se niso uresničila v klinični praksi. Napovedi o rutinski uporabi naprednih tehnik slikanja z magnetno resonanco, kot sta MR-spektroskopija in MR-difuzija, se niso uresničile, saj ti postopki ostajajo pretežno v domeni raziskovalnega dela. Prav tako umetna inteligenca ni prevzela samostojne ali prevladujoče diagnostične vloge in za zdaj deluje izključno kot asistenčni sistem.

### **Zaključek**

Napovedi iz leta 2016 so se uresničile predvsem tam, kjer so nove metode dopolnile že uveljavljeno prakso. Mamografija ostaja temelj presejanja za raka dojke, druge metode pa imajo danes jasneje opredeljeno vlogo. Največji napredek zadnjega desetletja zato ni le v tehnologiji, temveč v bolj standardizirani, usklajeni in učinkoviti obravnavi bolnic z rakom dojke.

## Viri in literatura

1. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology*. 2019;292(3):520-36.
2. Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, Mann RM, Peeters PHM, Monninkhof EM, et al. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2091-102.
3. Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. *Radiology*. 2021;299(1):36-48.
4. Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, Duratović Konjević A, uredniki. Razvojni trendi v onkologiji - onkologija čez desetletje : izbrana poglavja in državni program obvladovanja raka 2017-2021 : zbornik [Internet]. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva; 2016 [citirano 2026 maj 3]. 137 str.
5. Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, Vidergar-Kralj B, Matos E, Ratoša I, et al. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk [Internet]. Elektronska izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2021. 1 spletni vir (1 datoteka PDF (94 )). Available from: <https://www.onko-i.si/priporocila>

# ONKOLOŠKA KIRURGIJA: MED MINIMALNO INVAZIVNOSTJO IN PERSONALIZACIJO

Prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## Povzetek

V onkologiji v zadnjih desetih letih opazamo dodaten pospešen razvoj, ki je zlasti posledica odkritij bazične molekularne biologije. Le-ta se uspešno prenašajo v razvoj novih prognostičnih in prediktivnih modelov in razvoj novih zdravil, ki omogočajo nadaljnjo deeskalacijo kirurškega zdravljenja raka. Izreden napredek tehnologije omogoča robotizacijo določenih kirurških postopkov, ki bodo verjetno v naslednjih desetletjih postali avtonomni in bodo s tem tudi odpravili neželjeno variabilnost kirurške obravnave bolnikov z rakom zaradi človeškega dejavnika. Razvoj umetne inteligence je prehitel vsa pričakovanja in spreminja ustaljen način obravnave bolnikov z rakom, hkrati pa odpira vedno nova vprašanja v osnovnem odnosu med bolnikom z rakom in lečečim zdravnikom.

## Sedanost

Na področju onkološke kirurgije smo bili v zadnjih desetih letih priča postopnemu nadaljevanju sprememb, ki so se začele nakazovati pred dvema desetletjema in so se v zadnjih desetih letih intenzivirale. Skupni imenovalac je še naprej deeskalacija kirurškega zdravljenja zaradi dveh razlogov:

- odkrivanje rakov v zgodnjem omejenem stadiju zaradi uspešno delujočih presejalnih programov in večje osveščenosti ljudi pri rakah, ki (še) nimajo presejalnih programov. Primer so pomenopavzalne bolnice s T1 tumorji tipa luminal A in UZ-negativnimi bezgavkami, kjer kirurgija pazdušnih bezgavk ni več potrebna.
- vedno novih komplementarnih načinov zdravljenja, ki so v zadnjem desetletju dosegli nesluten razvoj v obliki tarčne in imunoterapije. Omenjene terapije so tudi pomembno vplivale na vrstni red onkološkega zdravljenja, kjer je kirurško zdravljenje pogosto na vrsti šele po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju. To nam omogoča nadaljnjo deeskalacijo kirurškega zdravljenja (ohranitvene operacije dojke v primerih, kjer bi bila klasično potrebna mastektomija), hkrati pa nam patološki odgovor na neoadjuvantno zdravljenje služi kot

najpomembnejši prognostični dejavnik pri načrtovanju eventualnega dodatnega sistemskega zdravljenja (opustitev nadaljnje imunoterapije v primeru manj kot 10-% vitalnega tumorja v bezgavkah pri melanomu stadija III ob postavitvi diagnoze).

Pred desetimi leti smo v našem prispevku napovedali naslednje spremembe:

1. Individualizirana kirurgija kot del personalizirane obravnave bolnika z rakom, ki bo upoštevala posebnosti bolnika in posebnosti njegovega tumorja (genomika, proteomika, metabolomika).
2. Uporaba vodene kirurgije s pomočjo intraoperativnih molekularnih slikovnih preiskav, ki bodo omogočale natančnejšo lokalizacijo že minimalnega tumorskega bremena (npr. mikrosatelitov), samo vitalnega ali celo samo na sistemsko zdravljenje rezistentnega dela tumorja. V ta namen bomo uporabljali različna fluorescentna kontrastna sredstva (folat-fluorescin, indocianin zeleno, aminolevulininsko kislino, bevacuzimab-800CW, heksilaminolevulinat), ki jih apliciramo sistemsko in se nato vežejo na tumorske celice s pomočjo različnih mehanizmov (preko receptorjev, povečana permeabilnost in retenca v tumorskem mikrokolju, encimska aktivacija) podobno kot v teranostiki. Natančnost takšnega operiranja bo seveda večja kot samo s pomočjo vida in palpacije in bo zato dodatno zmanjšala nepotrebne poškodbe okolnih zdravih tkiv ob hkratnem doseganju negativnih robov.
3. Dodatna avtomatizacija (robotizacija) kirurških postopkov.
4. Nadaljnja subspecializacija onkološke kirurgije.
5. Centralizacija onkologije na splošno in s tem tudi onkološke kirurgije.
6. Sledenje smernicam obravnave bolnikov z rakom in uporaba kliničnih registrov.

Verjetno tudi ni več daleč čas, ko bomo v onkološki kirurgiji dobili povsem nova področja. kot so implantacija naprav za gensko terapijo ali sproščanje različnih zdravil ali celo transplantacija z genetskim inženirstvom pridobljenega tkiva, ki bo nadomestilo izrezan tumor.

Danes lahko ugotovimo, da so se nekatere napovedi v celoti uresničile, druge pa le delno:

Ad 1. Obravnava bolnikov z rakom je danes res v veliki meri personalizirana, prilagojena bolniku in njegovi obliki raka. Večina napovednih algoritmov (nomogramov) danes

poleg klasičnih klinično patoloških prognostičnih dejavnikov vključuje tudi genske podpise primarnega tumorja ali njegovih zasevkov. Primer takšnega načrtovanja zdravljenja je Oncotype pri bolnicah z rakom dojke.

Ad 2. V zadnjem desetletju smo poleg klasične izotopno vodene kirurgije dobili magnetno vodeno kirurgijo pri dojki in melanomu (Magseed system), ki močno olajša logistiko kirurških posegov in hkrati omogoči patološko oceno odgovora na neoadjuvantno sistemsko zdravljenje (primer tarčne disekcije regionalne bezgavčne lože).

Ad 3. Robotske operacije postajajo v zadnjih letih standard pri določenih kirurških posegih, kjer omogočajo v omejenem prostoru (mednica, lobanjska baza) bolj natančno operiranje z manjšo poškodbo sosednjih zdravih tkiv. Pooperativni potek je pri teh bolnikih krajši z manjšim številom zapletov. Z roboti trenutno upravljajo kirurgi, vendar je pričakovati, da bomo v naslednjih desetih letih dobili popolnoma avtonomne robote, ki bodo uspešnejše in hitreje kot človek integrirali predoperativne slikovne preiskave in sam intraoperativni status. S tem bo v največji možni meri odpravljena tudi neželena variabilnost kirurške obravnave bolnikov z rakom zaradi človeškega dejavnika.

Ad 4. Onkološka kirurgija se v zadnjem času dodatno subspecializira znotraj posamičnih organskih sistemov in današnji onkološki kirurgi opravljajo samo še po nekaj tipov operacij. Izjema so velike multivisceralne resekcije, kjer je potrebno znanje različnih vrst kirurgije (tehnike vaskularne kirurgije pri perfuzijah ali rekonstrukcija žil po velikih resekcijah, ki vključujejo tudi arterije in vene).

Ad 5. Centralizacija onkološke kirurgije se danes dogaja po vsem razvitem svetu, kjer se bolnike s posamičnimi vrstami raka usmerja v centre, ki izpolnjujejo predpisane volumne na bolnišnice in na kirurge. Tako se danes retroperitonealne sarkome operira samo še v treh bolnišnicah v Veliki Britaniji. Na podoben način je centralizirana obravnava bolnic z rakom dojke ali glave in vratu v Sloveniji.

Ad 6. Stalno posodabljanje smernic obravnave bolnikov z rakom in predstavitev bolnikov na multidisciplinarnih timih pred začetkom zdravljenja je danes zahteva akreditacije vseh bolnišnic, ki obravnavajo bolnike z rakom. Prav tako imamo za večino pogostih rakov nacionalne in mednarodne klinične registre, ki služijo za oceno uspešnosti obravnave bolnikov z rakom v posamičnih bolnišnicah, regijah in državah ter na osnovi tega pri načrtovanju ukrepov za optimizacijo te obravnave.

Poleg naštetih v veliki meri uresničenih napovedih za zadnjih deset let lahko ugotovimo tudi določene spremembe, ki so se zgodile prej in v večji meri kot je bilo pričakovano. Na prvem mestu je prodor umetne inteligence v vse pore medicine. Ta sprememba je

podobna pojavu interneta v začetku 70. let prejšnjega stoletja, ko večina o tem ni vedela nič in so se futuristični pogovori ukvarjali predvsem s poselitvijo vesolja, ki se nato ni zgodila. Tako kot je uporaba interneta v celoti spremenila naše delovanje, se sedaj dogaja z umetno inteligenco nasploh v življenju in tudi znotraj medicine.

## **Prihodnost**

V naslednjih desetih letih lahko pričakujemo nadaljnjo deeskalacijo kirurškega zdravljenja, ki pa ne bo izgubilo svoje centralne vloge pri zdravljenju bolnikov s solidnimi raki, saj ostaja kirurgija edini način zdravljenja, kjer heterogenost in prilagodljivost tumorja (razvoj rezistence) ne igrata pomembne vloge. Pri bolnikih z rakom v najzgodnejših stadijih ali celo predstopnjah raka, ugotovljenih s pomočjo molekularno-genetskih preiskav, bo lahko kirurgija edino zdravljenje (primer bolniki s pljučnim rakom) ali preventiva nastanka raka.

Spremembe v kirurškem zdravljenju bolnikov z rakom bodo v prvi vrsti posledica nadaljnega razvoja umetne inteligence in tehnologije, ki bosta vplivali na vse aspekte obravnave bolnikov z rakom. Uvedba obogatene in navidezne resničnosti (augmented in virtual reality) bosta vplivali tako na kirurško usposabljanje kakor tudi na lažjo komunikacijo na multidisciplinarnih timih in z bolniki.

Tehnologija bo verjetno omogočila tudi uporabo transplantacije pri zdravljenju raka tako v obliki ksenotransplantacije ali 3D printanja organov.

Lažji dostop do informacij bo spremenil odnos do bolnika, kjer bo potrebno v še večji meri upoštevati bolnikove želje in prioritete.

Velika količina informacij prinaša tudi pasti, kjer lahko napačno ocenimo nevarnost razvoja raka in povzročimo prediagnosticiranje in nepotrebno zdravljenje.

Ves razvoj umetne inteligence in tehnologije pa mora predstavljati samo pomoč pri najoptimalnejši obravnavi bolnikov z rakom, kjer ostaja neposreden in zaupen človeški odnos onkologa in bolnika nenadomestljiv.

## **Viri in literatura**

1. Kleeff J, Rebel A. Surgical Oncology in 2025: Challenges, Innovations, and the Road Ahead for Young Surgical Oncologists. *Curr. Oncol.* 2025, 32, 478-480.
2. Pertile D, Giannotti C, Scabini S, Soriero D. A Futuristic Overview of Surgical Oncology for the Next Decade. *J Surg & Surgical Tech.* 2019;1(1):1-2.

# DIAGNOSTIČNI POMEN SEKVENCIRANJA NOVE GENERACIJE V PATOLOGIJI

Doc. dr. Barbara Gazić, dr. med., Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Jože Pižem, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

---

## **Povzetek**

V zadnjih desetih letih je postalo sekvenciranje nove generacije del rutinske diagnostike tumorjev v patologiji, brez katerega si sodobne diagnostike ne moremo več predstavljati. Izboljšale so se tudi tehnike izolacije DNA in RNA iz tkiva, tako da je postalo sekvenciranje nove generacije zanesljiva in robustna metoda. Široka uporaba v patološki diagnostiki tumorjev je pomembno prispevala k prepoznavanju novih vrst tumorjev in njihovih podtipov in prepoznavanju določenih vrst tumorjev na mestih in v organih, kjer pred tem niso bili opisani. Napredek v diagnostiki tumorjev mehkih tkiv z uporabo sekvenciranja nove generacije je primer, kjer je molekularna diagnostika ključno prispevala k razvoju histopatološke diagnostike. Diagnostika tumorjev osrednjega živčevja (gliomov) danes skoraj izključno temelji na molekularno-genetskih spremembah. Izkazalo se je tudi, da sekvenciranje nove generacije lahko prispeva k opredelitvi izvora zasevkov karcinoma v približno polovici primerov in hkrati omogoči določitev potencialnih terapevtskih tarč. Sekvenciranje nove generacije je postala standardna metoda v patologiji, ki je komplementarna drugim, dlje časa uveljavljenim metodam, predvsem imunohistokemiji, hkrati pa je omogočila pridobivanje novih spoznanj in prek primerjave molekularnih rezultatov in histopatološke slike vodila v izboljšanje same histopatološke diagnostike.

## **Uvod**

Pred približno desetimi leti se je v molekularni diagnostiki začelo vse bolj uveljavljati sekvenciranje nove generacije, ki omogoča analizo večjega števila genov oziroma genetskih sprememb z eno samo analizo. Čeprav je bil na začetku v ospredju terapevtski oziroma prediktivni pomen (določanje genetskih sprememb, ki so pomembne za zdravljenje določenega tumorja), je veliko obetal tudi diagnostični pomen (ugotavljanje genetskih sprememb, ki omogočajo natančnejšo diagnostiko oziroma prepoznavanje določenih tumorjev).

Kot nova in učinkovita tehnologija je sekvenciranje nove generacije predstavljalo velike obete za natančnejšo in učinkovitejšo diagnostiko. Vendar je bilo že na začetku povezano s številnimi vprašanji. Katera tehnologija je najprimernejša za tkivo, fiksirano v formalinu in vklopljeno v parafin? Ker je sekvenciranje nove generacije povezano z razmeroma velikimi stroški, je bilo vprašanje, ali je bolje uporabiti manjše, tarčno usmerjene panele glede na diagnostično vprašanje, ali večje panele, ki so povezani z večjimi stroški, vendar dobimo z analizo več informacij in so uporabni pri različnih diagnostičnih vprašanjih.

## Razvoj v zadnjih desetih letih

V zadnjih desetih letih je postalo sekvenciranje nove generacije del rutinske diagnostike tumorjev v patologiji, brez katerega si sodobne diagnostike ne moremo več predstavljati. Izboljšale so se tudi tehnike izolacije DNA in RNA iz tkiva, tako, da je postalo sekvenciranje nove generacije zanesljiva in robustna metoda.

Seveda je diagnostični pomen sekvenciranja nove generacije zelo različen na različnih področjih patologije. Na nekaterih področjih diagnostika tumorjev brez sekvenciranja nove generacije praktično ni več mogoča (npr. tumorji osrednjega živčevja, nekateri tumorji mehkih tkiv), na nekaterih področjih je vloga razmeroma omejena. Izkazalo se je, da je smiseln različen pristop glede na diagnostična vprašanja – v nekaterih primerih, kjer je nabor pričakovanih genetskih sprememb omejen, je smiselno uporabiti manjše, tarčne panele (npr. diagnostika melanocitnih tumorjev), v nekaterih primerih je smiselna uporaba večjih panelov (npr. diagnostika malignih tumorjev neznanega izvora). V nekaterih primerih, kjer iščemo genetske spremembe enega samega gena, je še vedno smiselna uporaba klasičnih in cenejših molekularnih metod (npr. ugotavljanje sprememb v genu *POLE* pri karcinomu endometrija, ugotavljanje sprememb v genu *GNAS* pri fibrozni displaziji).

Poudariti je treba, da je bilo v zadnjih desetih letih opredeljenih več tumorskih entitet, ki so definirane z novimi genetskimi spremembami. Torej postaja nabor genetskih sprememb, ki jih želimo analizirati in naj bi bile vključene v diagnostični panel, vse širši. Hkrati sledi razvoj komercialnih panelov z zamikom glede na nova spoznanja o genetiki tumorjev. To dejstvo in cilj po uporabi čim bolj usmerjenih panelov zaradi zmanjševanja stroškov narekuje potrebo po oblikovanju lastnih tarčnih panelov.

Pomemben vidik rutinske in široke uporabe sekvenciranja nove generacije v patološki diagnostiki tumorjev je, da je pomembno prispevala k prepoznavanju novih vrst tumorjev in njihovih podtipov, prepoznavanju določenih vrst tumorjev na mestih in v organih, kjer pred tem niso bili opisani, in k izboljšanju same histopatološke diagnostike – danes bolje prepoznamo določene histopatološke značilnosti tumorjev, ki so povezane z določeno vrsto tumorja ali celo določenimi genetskimi spremembami, kar

predstavlja navdušujoč napredek v patologiji – z uporabo stoletje stare tehnologije (obarvanih tkivnih rezin) smo danes sposobni pridobiti več informacij kot v preteklosti.

Izkazalo se je, da je ključno, da je sekvenciranje nove generacije in druga molekularna diagnostika integralni del patološke diagnostike, da se izvaja v laboratoriju za patologijo in da je za končno diagnozo tumorjev odgovoren specialist patologije, ki pri tem upošteva klinične, histopatološke, imunohistokemične in molekularno-genetske značilnosti določenega tumorja.

V nadaljevanju so predstavljena štiri izbrana področja, na katerih ima sekvenciranje nove generacije pomembno vlogo. V splošnem ocenjujemo, da je sekvenciranje nove generacije za postavitev pravilne diagnoze v splošnem indicirano v manj približno 0,5 % histopatoloških preiskav.

### **Tumorji mehkih tkiv**

Diagnostika tumorjev mehkih tkiv je zahtevna, ker gre za številne različne tumorje z zelo različnim kliničnim potekom in so v splošnem precej redki. Večina tumorjev mehkih tkiv ima značilne genetske spremembe (največkrat genske fuzije), v nekaterih primerih genetska sprememba definira tumor. Pred sekvenciranjem nove generacije je bila poleg imunohistokemije glavna diagnostična metoda FISH (fluorescentna *in situ* hibridizacija). Zaradi pomembnih prednosti sekvenciranja nove generacije (opredelitev genske fuzije, vključno s fuzijskim partnerjem, zaznavanje fuzij z novimi, še ne opisanimi fuzijskimi partnerji, hkratna analiza številnih genov, ki so lahko udeleženi v fuzijah) je v zadnjih letih sekvenciranje nove generacije v veliki meri nadomestilo preiskavo FISH. Dodatno se je izkazalo, da je bolj občutljivo in zanesljivo od FISH. Sekvenciranje nove generacije je tudi skrajšalo čas do končne diagnoze, saj z eno analizo pokrijemo vse relevantne genetske spremembe, za razliko od FISH, pri katerem je šlo praviloma za stopenjsko diagnostiko.

Napredek v diagnostiki tumorjev mehkih tkiv z uporabo sekvenciranja nove generacije je primer, kjer je molekularna diagnostika ključno prispevala k razvoju histopatološke diagnostike. Treba pa je opozoriti, da je določena genetska sprememba pogosto prisotna v več različnih vrstah tumorjev (kar velja za tumorje mehkih tkiv in tumorje nasploh), neredko v tumorjih s povsem različnim kliničnim potekom, zato je izrednega pomena korelacija med histopatološko sliko, imunohistokemičnim profilom, klinično sliko in rezultati sekvenciranja nove generacije – v nasprotnem primeru lahko vodijo rezultati sekvenciranja nove generacije do napačne diagnoze.

### **Tumorji osrednjega živčevja**

Diagnostika tumorjev osrednjega živčevja (gliomov) danes skoraj izključno temelji na molekularno-genetskih spremembah, zato je sekvenciranje nove generacije ključno za

zanesljivo in učinkovito diagnostiko. Poleg sekvenciranja nove generacije postaja standard v diagnostiki tumorjev osrednjega živčevja metilacijsko profiliranje.

### **Maligni tumorji nejasnega izvora**

Sekvenciranje nove generacije je bilo obetavno pri opredeljevanju tumorjev nejasnega izvora, največkrat zasevkov nediferenciranih karcinomov in nediferenciranih malignih tumorjev nasploh. V splošnem je v teh diagnostičnih primerih pomembno, da za sekvenciranje nove generacije uporabimo čim večji panel, saj dobimo na ta način potencialno več informacij. Izkazalo se je, da sekvenciranje nove generacije lahko prispeva k opredelitvi izvora zasevkov karcinoma v približno polovici primerov in hkrati omogoči tudi določitev potencialnih terapevtskih tarč.

Pomembna ugotovitev v zadnjih letih, ki jo je omogočila široka uporaba sekvenciranja nove generacije, je, da pomemben del nediferenciranih/pleomorfnih tumorjev, predvsem v področju bezgavk (pazduha, vrat, ingvinalno), ki so bili v preteklosti opredeljeni kot nediferencirani ali pleomorfnih sarkomi, predstavlja nediferencirane melanome. Njihov prepoznavanje je ključna za ustrezno nadaljnje zdravljenje.

### **Melanocitni tumorji**

Diagnostika melanocitnih tumorjev predstavlja v mnogih primerih velik diagnostični izziv. V zadnjih 10-15 letih so bile molekularno opredeljene različne vrste malignih tumorjev, vključno z gonilnimi spremembami in tistimi spremembami, ki so povezane z malignim potencialom. Sekvenciranje nove generacije omogoča z eno samo analizo ugotavljanje gonilnih genetskih sprememb, ki so značilne za določen tip melanocitnih tumorjev, in sekundarnih genetskih sprememb, povezanih z malignim potencialom (mutacija promotorja TERT, spremembe v številu kopij genov in kromosomskih regij in drugih), in je v veliko pomoč pri diagnostiki melanocitnih tumorjev. Zmanjša možnost tako prekomerne diagnoze melanoma kot zamenjave melanoma z ne-malignim melanocitnim tumorjem. Največji pomen ima v diagnostiki Spitz melanocitnih tumorjev. Sekvenciranje nove generacije je v zadnjih letih ključno prispevalo k izboljšanju diagnostike melanocitnih tumorjev v izbranih zahtevnih primerih, tako na račun ugotovljenih genetskih sprememb v določenem tumorju, kot na račun izboljšanja same histopatološke diagnostike (boljšega prepoznavanja določenih histopatoloških značilnosti, ki so povezane z določeno vrsto tumorja ali celo določeno genetsko spremembo). Sekvenciranje nove generacije je indicirano v 0,5-1 % vseh odstranjenih melanocitnih tumorjev.

### **Sekvenciranje nove generacije in imunohistokemične preiskave**

Pred desetimi leti ni bilo jasno, v kolikšni meri bo sekvenciranje nove generacije nadomestilo imunohistokemične preiskave. V nasprotju s pričakovanji so se vzporedno

s sekvenciranjem nove generacije razvijale tudi imunohistokemične preiskave. Tako imamo danes na voljo mnoga protitelesa, ki specifično zaznavajo določene genetske spremembe in lahko v veliki meri nadomestijo molekularne metode, vključno s sekvenciranjem nove generacije. Prednost imunohistokemičnih preiskav je njihova dostopnost, so cenovno ugodne in omogočajo rezultate v nekaj urah. Primeri takšnih preiskav so BRAFV600E (zaznavanje mutacij v različnih tumorjih), FOSB (tumorji s fuzijami FOSB), H3G34W (mutacija histona H3, značilna za gigantocelične tumorje kosti), CAMTA1 (zaznavanje fuzij CAMTA1, ki so značilne za epiteloidni hemangioendoteliom), STAT6 (zaznavanje fuzije STAT6, značilen za solitarni fibrozni tumor), panTRK (zaznavanje fuzij genov *NTRK1-3* v različnih tumorjih) in številni drugi.

Po drugi strani se je zaradi zelo specifičnih in zato diagnostičnih imunohistokemičnih preiskav ter sekvenciranja nove generacije zmanjšala potreba po uporabi manj specifičnih imunohistokemičnih preiskav – tako danes v mnogih primerih napravimo manj teh preiskav, diagnostika pa je bolj zanesljiva.

## **Zaključek in pogled naprej**

Sekvenciranje nove generacije je postala standardna metoda v patologiji, ki je komplementarna drugim, dlje časa uveljavljenim metodam, predvsem imunohistokemiji. Na nekaterih področjih patologije ključno prispeva k zanesljivi diagnostiki, kar pomembno vpliva na nadaljnjo obravnavo bolnika, hkrati pa je sekvenciranje nove generacije omogočilo pridobivanje novih spoznanj in prek primerjav molekularnih rezultatov in histopatološke slike vodilo v izboljšanje same histopatološke diagnostike.

Danes se poleg sekvenciranja nove generacije z uporabo različno velikih panelov vse bolj uveljavlja sekvenciranje celotnega transkriptoma, eksoma in genoma, tudi na tkivu, fiksiranem v formalinu in vklopljenem v parafin. Metilacijsko profiliranje (določanje metiloma), ki se je pred leti najprej uveljavilo v diagnostiki tumorjev osrednjega živčevja, se vse bolj uveljavlja tudi na drugih področjih in je predvsem pomembno pri prepoznavanju tumorjev, ki jih z drugimi metodami ne moremo opredeliti.

Podobno kot je sekvenciranje nove generacije prispevalo k izboljšanju histopatološke diagnostike (danes »pod mikroskopom vidimo več in prepoznamo več«), si lahko v prihodnje obetamo z uporabo umetne inteligence, ki temelji na analizi slike.

Že več let poslušamo napovedi, da bodo nove tehnologije (npr. sekvenciranja nove generacije) povsem spremenile diagnostiko v patologiji in nadomestile mikroskopski pregled. Do zdaj se je izkazalo, da je mikroskopski pregled (histopatološka slika) še

vedno najpomembnejši del patološke diagnostike, katere pomen se je z novimi tehnologijami v splošnem celo povečal. V bližnji prihodnosti kaže, da bodo nove tehnologije dodatno prispevale k izboljšanju diagnostike, da pa ne bodo izpodrinile trenutno široko uveljavljenih metod (histopatološka slika, imunohistokemija, sekvenciranje nove generacije). Živimo v času res velikega razvoja patologije, ki hkrati predstavlja gonilo razvoja zdravljenja tumorjev.

### **Viri in literatura**

1. Pižem J, Šekoranja D, Matjašič A et al. The role of molecular diagnostics in aneurysmal and simple bone cysts - a prospective analysis of 19 lesions. *Virchows Arch* 2021;479:795-802.
2. Šekoranja D, Zupan A, Matjašič A, Boštjančič E, Calonje E, Pižem J. Role of Targeted Sequencing in Routine Diagnostics of Spitz Melanocytic Neoplasms- An Analysis of 70 Cases., *J Cutan Pathol* 2025;52:141-153.
3. Iro AK, Agaimy A. Dedifferentiated and Undifferentiated Melanoma: The Chameleon of Surgical Pathology. *Surg Pathol Clin* 2026;19:103-118.

# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE: HEMATOLOŠKI RAKI – KAJ JE PRESEGLO PRIČAKOVANJA?

Prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med., Rozala Arko, dr. med.  
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## **Povzetek**

Čeprav se je preživetje bolnikov s hematološkimi malignomi v zadnjih treh desetletjih podaljšalo na račun zdravljenj s konvencionalno sistemsko terapijo in presaditvijo krvotvornih matičnih celic, se bolezen pri številnih bolnikih kljub zdravljenju ponovi. Nadaljnje povečevanje intenzivnosti tovrstnega zdravljenja onemogočata tako prehuda toksičnost uporabljenih zdravil kot tudi že doseženi plato njihove učinkovitosti, zaradi česar obstaja stalna zahteva po novih, učinkovitejših, manj toksičnih in bolj usmerjenih terapevtskih pristopih. Takšne terapije predstavljajo tarčna zdravljenja in novi imunoterapevtski pristopi.

Od leta 2016 naprej je področje sistema zdravljenja hematoloških rakov (levkemije, limfomi, multipli mielom) doživelo nekaj prebojev, ki niso le izboljšali izidov – v določenih podskupinah bolnikov so dejansko presegli pričakovanja, tudi v smislu “funkcionalnega ozdravljenja” pri sicer neozdravljivih boleznih.

## **Uvod**

Ne glede na izboljšave na področju zgodnjega odkrivanja raka na račun razvoja novih tehnik in bioloških označevalcev ter napredek preventivnih programov in navkljub izboljšanim lokalnim metodam zdravljenja bo vedno ostala precejšnja skupina bolnikov, ki bo nujno potrebovala učinkovito sistemsko zdravljenje. Na področju klasičnih citostatikov so novi učinkoviti citostatiki prej izjema kot pravilo, tako da sistemsko zdravljenje vse bolj temelji na novih tarčnih zdravilih in imunomodulatornih pristopih. Zato lahko za zdravljenje te skupine bolnikov predvidimo dva enako pomembna scenarija.

Prvi scenarij je reaktivacija mehanizmov delovanja imunskega sistema pri bolnikih, ki imajo po uspešnem lokalnem zdravljenju majhno preostalo tumorsko breme. S takšnim pristopom bodo aktivirani mehanizmi imunskega sistema sposobni nadzirati preostale rakave celice, kar bo vodilo v uničenje in odstranitev vseh preostalih rakavih celic. Tovrsten pristop vključuje prvenstveno različne vrste tumorskih cepiv, ki omogočijo ponovno vzpostavitev imunske obrambe bodisi na račun zmanjšanja ali izničenja

imunske zavore ali s povečevanjem delovanja imunskih efektorskih celic, pa tudi uporabo zaviralcev (redkeje stimulatorjev) kontrolnih točk imunskega sistema (angl. checkpoint inhibitors) ter CAR-T celic oziroma drugih metod adoptivnega celičnega prenosa. Kot osnova oblika imunoterapije je že tri desetletja znana uporaba golih monoklonskih protiteles, ki delujejo na različne, s tumorji povezane antigene. Ker so samostojno aplicirana protitelesa večinoma relativno malo učinkovita, se je njihova uporaba razširila na kombinacije s klasično citostatsko terapijo oziroma na uporabo protiteles, konjugiranih s celičnimi toksini ali konjugiranih z radionuklidi. Eden od obetajočih pristopov je tudi uporaba bispecifičnih protiteles. Bispecifična protitelesa so fuzijski proteini, sestavljeni iz delov dveh različnih protiteles. Od teh se en variabilni fragment veže na ustrezen antigen na tumorski celici (npr. CD19), drugi pa na CD3 podenoto kompleksa T-celičnega receptorja na limfocitu T. To povzroči aktivacijo citotoksičnih limfocitov T neodvisno od MHC razreda I.

Terapevtska tumorska cepiva so oblikovana z namenom sproženja imunskega odgovora na za tumor specifične antigene, kar privede do uničenja tumorskih celic, ki nosijo te antigene. Poseben postopek na tem področju je imunotransplantacija, ki je bila v fazi preskušanja pri limfomu plašnih limfocitov. Bolnikove lastne tumorske celice so aktivirane z imunomodulatorjem in nato uporabljene kot cepivo pri bolnikih v remisiji po kemoterapiji. Limfocite T odvzamejo bolniku in jih vračajo skupaj z matičnimi celicami po visokozonni kemoterapiji.

Obetajoč pristop v imunoterapiji hematoloških malignomov predstavlja tudi uporaba zaviralcev (redkeje stimulatorjev) kontrolnih točk imunskega sistema (angl. immune checkpoint inhibitors). Ta protitelesa delujejo zaviralno na zaviralne mehanizme imunskega sistema. Posledično lahko imunski sistem razvije ustrezen odgovor na rakavo bolezen. Z blokado teh zaviralnih molekul/mehanizmov zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema sprostijo oziroma ojačajo pre-eksistentni protitumorski imunski odgovor. Izjemoma lahko protitelesa delujejo tudi stimulatorno na aktivacijske mehanizme imunskega sistema (npr. protiteleso proti CD27, protiteleso proti 4-1BB/CD137).

Pri adoptivnem prenosu celic T bolniku odvzamejo celice T, jih gensko spremenijo ali kemično obdelajo, da povečajo njihovo aktivnost, in jih vračajo bolniku z namenom izboljšati protitumorski imunski odgovor. Posebna oblika tega pristopa je terapija s celicami T s himernim antigenskim receptorjem (angl. chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy), ki se je izkazala kot posebno učinkovita pri limfoproliferativnih boleznih. Bolniku odvzamejo celice T in jih gensko spremenijo, da izražajo receptor, ki prepozna specifični antigen (npr. CD19) na limfomskih celicah. Receptor je označen kot himeren, saj ga normalno ne najdemo na celicah T. Pomnožene gensko spremenjene celice T zatem vračajo bolniku, kjer uničujejo limfomske celice.

Drugi scenarij pride v poštev pri bolnikih, pri katerih obseg rakave bolezni presega kapacitete učinkovitega nadzora s strani imunskega sistema. V tem primeru je potrebna uporaba učinkovite tarčne terapije z direktnim zaviralnim delovanjem na rast in širjenje rakavih celic. Predpogoj za takšno zdravljenje je seveda temeljito in natančno poznavanje mehanizmov nastanka specifične vrste (oz. specifičnih vrst) raka in njihovega obnašanja. Poleg primarnih tarčnih terapij, ki bodo usmerjene proti najpogostejšim specifičnim spremembam v rakasti celici (zavora delovanja celičnih receptorjev, zavora prenosa signalov v citoplazmi, zavora celičnega cikla, modulacija programirane celične smrti, antiangiogeno in antivaskularno delovanje, zavora invazije rakavih celic v tkiva in organe, interakcija s telomerami in aktivnostjo telomeraz, kot tudi zavora delovanja histonske deacetilaze, zavora proteasoma, in druge) bo potreben tudi razvoj in uporaba sekundarnih tarčnih terapij. Takšne terapije bodo usmerjene proti manj pogostim tarčam (specifičnim spremembam v rakasti celici) v isti ali drugi signalni poti z namenom preprečiti pojav rezistence na primarno tarčno terapijo in izboljšati njeno učinkovitost.

Oba scenarija ostajata aktualna. Napredek, ki smo ga doživeli v zadnjem desetletju, pa večinoma ostaja za pričakovanji.

### **Napoved 2016 za naslednje desetletje (povzeto iz prispevka 2016)**

V naslednjih 10 letih bo sistemsko zdravljenje doživelo nadaljnjo ekspanzijo – sicer bolj skromno na področju konvencionalnih zdravljenj in ekspotencialno rast na področju sekundarnih ali celo terciarnih tarčnih terapij. Ker pa so konvencionalna zdravljenja na področju nekaterih hematoloških malignomov, kot so npr. Hodgkinovi limfomi in nekateri agresivni neHodgkinovi limfomi, precej učinkovita, bo verjetno tovrstno zdravljenje še naprej ostalo temelj sistema zdravljenja teh tipov raka. Pri drugih vrstah pa bodo prevladovali tarčne terapije bodisi samostojno, v kombinaciji s konvencionalno terapijo ali v kombinaciji s sekundarno tarčno terapijo in imunoterapevtski pristopi v točno določenem zaporedju.

Izboljšana diagnostika – kot npr. določanje genskih profilov različnih vrst hematoloških malignomov – bo hkrati tudi omogočila natančnejši izbor bolnikov, ki so primerni za določena tarčna zdravljenja ali posamezne imunoterapevtske pristope. Pričakujemo vsekakor boljše izide zdravljenj v smislu večjega deleža odgovorov na zdravljenje, daljšega trajanja odgovora in tudi več ozdravitev. Zaradi usmerjenega delovanja tarčnih zdravil bo tudi neželenih učinkov zdravljenja manj. Na področju toksičnosti imunskih terapij pa je potrebnih še veliko raziskav, da bomo lahko bolje prepoznavali in obvladovali doslej nepoznane neželene učinke. Z izboljšano diagnostiko bo možna tudi natančnejša ocena dosežene remisije in s tem individualno načrtovanje zaporedja terapij pri konkretnem bolniku.

## Realno stanje 2026

### CAR-T celična terapija

CAR-T celična terapija je v svetu presegla pričakovanja glede učinkovitosti. Prvič je bila tovrstna terapija odobrena 2017 za zdravljenje ponovljenih in neodzivnih primerov B-celične akutne limfoblastne levkemije (B-ALL) in difuznega velikoceličnega limfoma B (DVCLB). Odzivi na tovrstno zdravljenje dosegajo pri DVCLB 80 do 90 % pri predhodno (primarno) neodzivnih bolnikih, vendar to velja samo za določene preparate, in sicer aksikabtagen ciloleucel in lisokabtagen maraleucel, ne pa tudi za tisagenlecleucel, ki je edini na voljo v Sloveniji z indikacijo za tretjo linijo zdravljenja DVCLB. Zdravljenja z ustreznimi CAR-T celičnimi preparati pri primarno neodzivnih DVCLB privedejo do dolgotrajnih remisij (tudi več let) pri nekaj manj kot polovici bolnikov, kar daleč presega rezultate zdravljenj z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic po predhodnem reševalnem zdravljenju. Vsaj del teh bolnikov z dolgotrajnimi remisijami po CAR-T terapiji lahko obravnavamo kot ozdravljene.

Žal tudi akademski CAR-T celični produkti v Sloveniji še vedno niso na voljo. Ravno tako niso na voljo preparati, ki so bili s strani FDA in EMA odobreni za zdravljenje drugih podtipov limfomov – npr. za kronično limfocitno levkemijo lisokabtagen maraleucel, za folikularni limfom tisagenlecleucel, za primarni mediastinalni velikocelični limfom B tisagenlecleucel, za limfom plaščnih celic breksukabtagen autoleucel.

Zdravljenje ponovljenih in neodzivnih multiplih mielomov (diseminiranih plazmocitomov) s CAR-T celično terapijo, usmerjeno proti BCMA (B-celični maturacijski antigen) z idekabtagen vicleucelom in ciltakabtagen autoleucelom, se je ravno tako izkazalo kot učinkovito, zlasti pri zdravljenju ekstrapredularnih lezij, vendar prva učinkovina v Sloveniji ni na voljo, druga pa je bila ravnokar uvrščena na listo zdravil.

CAR-T celična terapija, usmerjena proti CD19, je ravno tako dokaj učinkovita v primeru ponovljene in neodzivne B-ALL (breksukabtagen autoleucel in obekabtagen autoleucel), saj privede do 60- 80-% enoletnega preživetja zdravljenih bolnikov, zlasti otrok in mladih odraslih. Nobeno od teh zdravil v Sloveniji ni dostopno.

CAR-T celična terapija načeloma pomeni, vsaj pri delu bolnikov s ponovljenimi ali neodzivnimi hematološkimi malignomi, prehod iz paliativnega pristopa v kurativno opcijo zdravljenja, predvsem pa zagotavlja bolnikom, ki dosežejo remisijo, dramatično izboljšanje kakovosti življenja zaradi prekinitve začaranega kroga ponovnih (večinoma slabo uspešnih) zdravljenj. Kljub kurativni opciji zdravljenja s CAR-T celično terapijo pa potencialno nevarnost za neuspeh tovrstnega predstavlja možnost izgube tarčnega antigena na tumorskih celicah (CD19 pri DVCLB, folikularnem limfomu, limfomu plaščnih celic, kronični limfocitni levkemiji ali B-ALL, BCMA pri multiplim mielomu...).

Tovrstno zdravljenje spremljajo tudi resni neželeni učinki, ki pa so po dosedanjih izkušnjah s tisagenlecleucelom obvladljivi s skrbnim spremljanjem bolnikov in pravočasnim ukrepanjem v skladu z izdelanimi protokoli. Glavna neželena učinka CAR-T celične terapije sta sindrom sproščanja citokinov in nevtoksičnost, posredovana z imunskimi celicami, ki ju opažamo tudi pri zdravljenju razširjenih ponovljenih agresivnih limfomov z bispecifičnimi protitelesi. Natančnejša razlaga obeh neželenih učinkov, in ukrepanja ob njih, presega namen tega prispevka.

Poleg cene (cena za zdravljenje enega bolnika s tisagenlecleucelom znaša 239.000 eur) predstavlja CAR-T celična terapija resen izziv tudi glede logistike – pomemben je ustrezen čas odvzema limfocitov T, da le-ti ne bodo okvarjeni zaradi predhodnih terapij, čakanje na izdelavo CAR-T celičnega produkta cca. 6 tednov in v tem obdobju nadzorovanje predhodno neodzivne maligne bolezni.

### Bispecifična protitelesa

Bispecifična protitelesa so fuzijski proteini, sestavljeni iz delov dveh različnih protiteles. Od teh se en variabilni fragment veže na ustrezen antigen na tumorski celici (npr. CD19, CD20), drugi pa na CD3 podenoto kompleksa T celičnega receptorja na limfocitu T. To povzroči aktivacijo citotoksičnih limfocitov T, neodvisno od MHC razreda I.

Primeri učinkovitih bispecifičnih protiteles za zdravljenje ponovljenega in neodzivnega DVCLB so glofitamab (antiCD20xantiCD3), eporitamab (antiCD20xantiCD3) in manj mosunetuzumab (antiCD20xantiCD3), ki je indiciran predvsem za zdravljenje ponovljenega in neodzivnega folikularnega limfoma v tretji liniji zdravljenja. Glofitamab je indiciran za zdravljenje ponovljenega in neodzivnega DVCLB v monoterapiji v tretji ali kasnejši liniji zdravljenja, odobren je tudi za drugo linijo zdravljenja v kombinaciji s shemo GemOx. Eporitamab ima enako indikacijo kot glofitamab v monoterapiji, aplikacije so bolniku bolj prijazne, saj so podkožne, indiciran je tudi za zdravljenje ponovljenih in neodzivnih folikularnih limfomov. Žal v Sloveniji še nima dovoljenja za uporabo. Indikacijo za uporabo mosunetuzumaba smo opisali zgoraj.

Blinatumomab (antiCD19xantiCD3) je indiciran za zdravljenje odraslih in otrok s ponovljeno ali neodzivno B-ALL, vključno s tistimi s pozitivnim kromosomom Philadelphia (Ph+), kot samostojno zdravljenje.

Teklistamab (antiBCMAxantiCD3) je kot monoterapija indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim multiplim mielomom (diseminiranim plazmocitomom) v sklopu četrte linije zdravljenja.

Obetavno zdravilo cevostamab (antiFcRH5xantiCD3) je še v fazi preskušanja za zdravljenje multiplega mieloma.

Tudi zdravljenje z bispecifičnimi protitelesi spremljajo neželeni učinki – prvenstveno sindrom sproščanja citokinov in nevrotoksičnost, posredovana z imunskimi celicami, ki ju enako kot pri CAR-T celični terapiji obvladujemo s skrbnim spremljanjem bolnikov in pravočasnim ukrepanjem v skladu z izdelanimi protokoli. Poleg vsega je pri blinatumomabu problematičen izjemno kratek razpolovni čas zdravila, ki zahteva 28-dnevno neprekinjeno infuzijo zdravila v vsakem ciklusu.

Prednosti bispecifičnih protiteles pa so njihova učinkovitost tudi po neuspehu s CAR-T celičnim zdravljenjem, takojšnja uporaba pri bolniku, ki ima ustrezno indikacijo, brez potrebe po 6-tedenskem čakanju na izdelavo produkta in dobra učinkovitost v poznih linijah zdravljenja pri limfomih in pri multiplem mielomu. Po učinkovitosti se približujejo CAR-T celični terapiji brez zahtevnih logističnih postopkov, ki so nujni pri CAR-T celični terapiji, in s tem posledično omogočajo imunoterapevtske pristope širši populaciji.

### Tarčna zdravila

Izjemen napredek na področju molekularne biologije je omogočil prepoznavo in opredelitev specifičnih molekularnih sprememb, ki so značilne za posamezno vrsto raka, in s tem posledično razvoj specifičnih molekul, ki lahko ciljano delujejo na točno določeno populacijo rakavih celic z zanemarljivim ali minimalnim neželenim delovanjem na zdrave celice. Po definiciji izraz tarčna terapija obsega vsako specifično delovanje proti dobro znanim tarčam, ki so značilne za rakave celice ali njihovo okolje in vključuje različne pristope, kot so: zavora delovanja celičnih receptorjev, zavora prenosa signalov v citoplazmi, zavora celičnega cikla, modulacija programirane celične smrti (apoptoze), antiangiogeno in antivaskularno delovanje, zavora invazije rakavih celic v tkiva in organe, interakcija s telomerami in aktivnostjo telomeras, kot tudi zavora delovanja histonske deacetilaze, zavora proteasoma, in druge.

### Zaviralci Brutonove tirozinske kinaze

Prvi registrirani zaviralec Brutonove tirozinske kinaze (BTK) ibrutinib ima indikacijo za zdravljenje KLL in limfoma plaščnih celic, ter Waldenstroemove makroglobulinemije – večinoma ponovljene bolezni, izjemoma pri KLL v prvem zdravljenju. Zaradi neželenih učinkov (predvsem pojava atrijske fibrilacije in hipertenzije) so pri zdravljenju limfomov v uporabi tudi zaviralci Brutonove tirozinske kinaze kasnejših generacij – akalabrutinib, zanubrutinib in, v primeru neuspeha naštetih, nekovalentni zaviralec Brutonove tirozinske kinaze – pirtobrutinib. Uporaba naštetih zaviralcev je privedla do signifikantnega izboljšanja rezultatov zdravljenja tako KLL kot limfoma plaščnih celic. Učinkoviti so v monoterapiji, kot tudi v kombinaciji z anti-CD20 protitelesi. Zdravljenja so bolniku prijazna, v obliki tablet, vendar jih v monoterapiji bolniki jemljejo

dolgotrajno (več let), če so učinkovita. Dokaj pogosti neželeni učinki (poleg kardioloških) so tudi okužbe in krvavitve.

#### Zaviralci BCL2

Venetoklaks je indiciran za zdravljenje prognostično neugodne KLL v prvi in kasnejših linijah zdravljenja in v kombinaciji z azacitidinom, decitabinom ali nizkimi odmerki citarabina pri novoodkriti akutni mieloični levkemiji za bolnike starejše od 75 let, ki so neprimerni za intenzivno kemoterapijo. V primeru KLL se ga lahko uporablja v kombinaciji z anti-CD20 protitelesi (rituksimab, obinutuzumab) ali akalabrutinibom, kar v primeru kombinacije z anti-CD20 protitelesi omogoča časovno omejeno zdravljenje namesto zdravljenja do progressa bolezni, kar velja za monoterapijo z venetoklaksom. Pri KLL so bile ob uporabi venetoklaksa potrjene dolgotrajne remisije z negativno minimalno rezidualno boleznijo.

#### Zaviralci FLT3, IDH1/2

Zelo učinkovite kombinacije zaviralcev FLT3 (midostaurin in gilteritinib), zaviralcev IDH1/2 (IDH 1 – ivosidenib, IDH2 – enasidenib), ter zaviralca BCL2 (venetoklaks), pogosto v kombinaciji s kemoterapijo, so signifikantno izboljšale izide zdravljenja pri mutiranih in ponovljenih akutnih mieloičnih levkemijah, tudi pri bolnikih, ki niso primerni za agresivna zdravljenja. Omogočajo prehod s kemoterapije na tarčno zdravljenje.

#### Sledenje minimalne rezidualne bolezni

Sledenje minimalne rezidualne bolezni (MRD) omogočajo (zlasti pri levkemičnih oblikah hematoloških malignomov) metode, kot so sekvenciranje naslednje generacije in pretočno-citometrične metode. MRD-negativno stanje je bilo pri različnih hematoloških malignomih dokazano povezano z dolgotrajno remisijo, kar logično vodi v prilagajanje zdravljenja glede na ugotovljeno MRD. Takšen način vodenja zdravljenja omogoča deeskalacijo zdravljenja v primeru MRD-negativnega stanja, po drugi strani pa tudi natančnejšo napoved prognoze bolnika.

#### Kombinacije in zaporedje zdravljenj

Pomemben doprinos k ugodnemu izhodu zdravljenj hematoloških malignomov prinašajo tudi ustrezne kombinacije zdravil, ki po eni strani povečujejo učinkovitost zdravljenja in po drugi strani omogočajo časovno omejena zdravljenja. Pomembno je tudi zaporedje zdravljenj, npr. uporaba bispecifičnih protiteles po CAR-T celični terapiji. Tako kombinacije zdravljenj kot ustrezna zaporedja zdravljenj omogočajo bolj dolgotrajen nadzor nad boleznijo – npr. KLL posledično postane kronična bolezen z

bistveno daljšim potekom. Pri nekaterih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno boleznijo lahko s tovrstno strategijo dosežemo funkcionalno ozdravitev.

Funkcionalna ozdravitev maligne bolezni pomeni doseganje stanja, kjer je bolezen pod nadzorom, bolnik pa živi kakovostno življenje brez zaznavnih simptomov ali napredovanja bolezni, čeprav maligna bolezen ni nujno popolnoma izginila.

### **Kaj je res preseglo pričakovanja**

CAR-T terapija z dobrim in dolgotrajnim odgovorom na zdravljenje pri bolnikih z izčrpanimi terapevtskimi možnostmi. Bispecifična protitelesa – skoraj enaka učinkovitost kot CAR-T terapija brez logističnih težav CAR-T terapije.

Popoln prehod s klasične kemoterapije na zdravljenje brez citostatikov – primer KLL.

### **Omejitve v Sloveniji**

Nezadostna dostopnost do komercialne CAR-T terapije, poleg tega akademski CAR-T pripravek še ni na voljo.

Zdravljenje z epkoritamabom, ki ga je možno aplicirati podkožno, ni odobreno.

Nesorazmerna razporeditev kadrovskih kapacitet za zdravljenje hematoloških malignomov – trenuten problem je resna kadrovska podhranjenost Oddelka za zdravljenje bolnikov z malignimi limfomi na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Pomanjkanje skupnega načrtovanja razporeditve kadrov in vizije dela v prihodnosti med hematološkimi oddelki v Sloveniji.

### **Realističen pogled v prihodnost in zaključek**

Kljub napredku na področju systemskega zdravljenja hematoloških malignomov večina bolezni še vedno ni dokončno ozdravljivih. Zdravljenja so kompleksna in zelo draga. Vodenje zdravljenja zahteva dobro izobraženega internista onkologa oziroma hematologa, za vzgojo takšnega strokovnjaka je potrebnih 6 do 10 let. Problem pri vodenju so predvsem bolniki s ponovljeno ali neodzivno boleznijo.

K učinkovitosti zdravljenja bi precej pripomogla izboljšana diagnostika – kot npr. določanje genskih profilov različnih vrst hematoloških malignomov, kar bi hkrati omogočilo natančnejši izbor bolnikov, ki so primerni za določena tarčna zdravljenja ali posamezne imunoterapevtske pristope. Z izboljšano diagnostiko bi bila možna tudi natančnejša ocena dosežene remisije in s tem individualno načrtovanje zaporedja terapij pri konkretnem bolniku. Vse to še ni celostno integrirano v obravnavo bolnikov s hematološkimi malignomi.

Optimistično tudi v naslednjih 10 letih pričakujemo boljše izide zdravljenj v smislu večjega deleža odgovorov na zdravljenje, daljšega trajanja odgovora in več ozdravitev. Zaradi logistične zahtevnosti in cene CAR-T terapij lahko zelo verjetno pričakujemo bolj množično uporabo bispecifičnih protiteles namesto CAR-T terapij. Glede na usmerjeno delovanje tarčnih zdravil lahko pričakujemo manj nespecifičnih neželenih učinkov zdravljenja. Žal je naše poznavanje toksičnosti imunskih terapij še vedno nezadostno, zato so potrebne dodatne raziskave za boljše prepoznavanje in obvladovanje doslej nepoznanih neželenih učinkov.

## Viri in literatura

1. JEZERŠEK NOVAKOVIĆ, Barbara. Razvojni trendi v onkologiji - onkologija čez desetletje: sistemsko zdravljenje hematoloških malignomov. V: NOVAKOVIĆ, Srdjan (ur.), et al. Razvojni trendi v onkologiji - onkologija čez desetletje: izbrana poglavja in državni program obvladovanja raka 2017-2021: zbornik: 29. onkološki vikend, Portorož, 9. in 10. december 2016. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva: Onkološki inštitut, 2016. Str. 82-87. ISBN 978-961-6071-99-4. Digitalna knjižnica Slovenije - dLib.si, DIRROS. [COBISS.SI-ID 2538875].
2. GHAFARI, Kazem, HASAN-ABAD, Amin Moradi, ETEDALI, Masoud, ALIZADEH, Shaban, GHASEMI, Ali. Hematologic malignancies and an overview of emerging therapies for hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Treatment and Research Communications* 2026; 46: 101074. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2025.101074>.
3. ARKO, Rozala, JEZERŠEK NOVAKOVIĆ, Barbara (urednik), BOLTEŽAR, Lučka (urednik). Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. 6. elektronska izd. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2026. 1 spletni vir (1 datoteka PDF (120 str.)), tabele. ISBN 978-961-7248-19-7. <https://www.onko-i.si/priporocila>. [COBISS.SI-ID 265646851].
4. LICA, Jan Jakob, PRADHAN, Bhaskar, SAFI, Kawthar, JAKÓBKIEWICZ-BANECKA, Joanna, HELLMANN, Andrzej. Promising Therapeutic Strategies for Hematologic Malignancies: Innovations and Potential. *Molecules* 2024; 29: 4280. <https://doi.org/10.3390/molecules29174280>.
5. NOVAKOVIĆ, Srdjan, HOČEVAR, Marko, JEZERŠEK NOVAKOVIĆ, Barbara, STROJAN, Primož, ŽGAJNAR, Janez, NOVAKOVIĆ, Srdjan (urednik), HOČEVAR, Marko (urednik), JEZERŠEK NOVAKOVIĆ, Barbara (urednik), STROJAN, Primož (urednik), ŽGAJNAR, Janez (urednik), JUG-HARTMAN, Maja (urednik). *Onkologija : raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. 1. izd. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009. 425 str., ilustr. ISBN 978-961-01-0744-6. [COBISS.SI-ID 246033664].

# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE: SOLIDNI RAKI – KATERE POTI SO SE ODPRLE IN KATERE ZAPRLE

Doc. dr. Simona Borštnar, dr. med.

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## **Povzetek**

Zadnje desetletje je prineslo še večje spremembe v sistemskem zdravljenju solidnih rakov kot predhodno desetletje. Zaviralci imunskih kontrolnih točk (PD-1/PD-L1, CTLA-4) so postali temelj zdravljenja številnih solidnih tumorjev. Tarčne terapije naslednje generacije so razširile nabor onkogenov, pri čemer je razvoj zaviralcev mutacije KRAS G12C prekinil desetletja trajajočo paradigmo KRAS kot »nedosegljive« tarče. Zaviralci CDK4/6 so revolucionirali zdravljenje HR-pozitivnega/HER2-negativnega raka dojk tako v zdravljenju razsejane bolezni kot dopolnilnem zdravljenju. Konjugati protitelo-zdravilo (ADC), zlasti trastuzumab derukstekan, so spremenili paradigmo zdravljenja tumorjev s prekomerno, nizko in ultranizko izraženostjo HER2. PROTACi predstavljajo novo platformo za tarčno razgradnjo proteinov, personalizirana neoantigenska cepiva pa kažejo obetavne rezultate v dopolnilnem zdravljenju. Kljub napredku je le tretjina novih odobritev FDA in EMA podprta z nedvoumnim dokazom o izboljšanju celokupnega preživetja. Naslednje desetletje obeta nadaljnji razvoj z bispecifičnimi ADC-ji, zaviralci KRAS naslednje generacije, genetsko modificiranimi celičnimi terapijami in še bolj individualiziranim pristopom k zdravljenju raka.

## **Uvod**

Zadnji dve desetletji sta prinesli revolucijo v sistemskem zdravljenju solidnih rakov. Prehod od neselektivne citotoksične kemoterapije k z biološkim označevalcem usmerjenimi terapijami in imunoterapiji je temeljito spremenil obravnavo bolnikov z napredovalimi solidnimi tumorji ter dosegel tudi zgodnji rak. V obdobju 2015–2025 je Ameriška uprava za hrano in zdravila (angl. U.S. Food and Drug Administration – FDA) odobrila več kot 160 novih indikacij za zdravljenje solidnih tumorjev, Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency – EMA) pa 132 indikacij. Kljub temu pa je le približno tretjina teh odobritev podprta z nedvoumnim dokazom o izboljšanju celokupnega preživetja.

## **Od citotoksične kemoterapije do precizne onkologije**

Čeprav je kemoterapija ostala temelj zdravljenja številnih tumorjev, je bila njena učinkovitost omejena z ozkim terapevtskim oknom in znatno toksičnostjo. Prelomnico je predstavljala odobritev imatiniba za kronično mieloično levkemijo (2001) in gastrointestinalne stromalne tumorje (2002), ki je dokazala, da je mogoče z zaviranjem specifične onkogene kinaze doseči trajne remisije. Ta uspeh je spodbudil razvoj tarčnih terapij za solidne tumorje: erlotinib in gefitinib za EGFR-mutirani pljučni rak, trastuzumab za HER2-pozitivni rak dojk ter vemurafenib za BRAF V600E-mutirani melanom. Vzporedno je napredovalo razumevanje tumorske imunologije – odkritje mehanizmov imunskega pobega tumorjev prek osi PD-1/PD-L1 in CTLA-4 je postavilo temelje za razvoj zaviralcev imunskih kontrolnih točk, ki so v naslednjem desetletju korenito spremenili prognozo bolnikov z napredovalimi solidnimi tumorji.

### **Zaviralci imunskih kontrolnih točk**

Odobritev zaviralcev PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab) in anti-CTLA-4 (ipilimumab) je bila najpomembnejši preboj zadnjega desetletja. Imunoterapija je postala standard pri melanomih, nedrobnoceličnem pljučnem raku, urotelijskih karcinomih, hepatocelularnem karcinomu, ledvičnem raku, trojno negativnem raku dojk in številnih drugih. Tako FDA kot EMA sta odobrila ta zdravila za širok spekter solidnih tumorjev, čeprav z določenimi razlikami v indikacijah glede zahtev po izražanju PD-L1. Posebej prelomna je bila odobritev pembrolizumaba za tumorje z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H) in pomanjkljivim popraviljanje neusklajenosti (dMMR), kar je bila prva tkivno neodvisna odobritev v onkologiji. Kombinacije zaviralcev imunskih kontrolnih točk (nivolumab + ipilimumab) so dodatno izboljšale izide pri nekaterih rakah, čeprav za ceno večje toksičnosti. Kljub uspehu pa ostaja izziv primarna in pridobljena rezistenca – le 20–40 % bolnikov doseže trajen odgovor, kar je spodbudilo iskanje novih kombinacij in bioloških označevalcev za selekcijo bolnikov.

### **Tarčne terapije: od EGFR do KRAS**

Osimertinib, zaviralec tirozinskih kinaz (TKI) tretje generacije, je postal standard prvega linije zdravljenja pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z aktivirajočimi mutacijami EGRF ter je izpodrinil erlotinib in gefitinib. Najpomembnejši preboj je bil razvoj zaviralcev mutacije KRAS G12C – sotorasiba in adagrasiba – ki sta prekinila paradigmo KRAS kot »nedosegljive« tarče. Obe zdravili sta bili odobreni tudi za zdravljenje metastaskega kolorektalnega raka z mutacijo KRAS G12C v kombinaciji z anti-EGFR protitelesi.

Nabor tarčnih onkogenov se je razširil na RET, MET, in BRAF V600E, pri čemer so kombinacije dabrafenib/trametinib dosegle tkivno neodvisno odobritev. Razvoj zaviralcev ALK (alektinib, lorlatinib) je transformiral zdravljenje ALK-pozitivnega nedrobnoceličnega pljučnega raka z medianim preživetjem brez napredovanja bolezni (angl. progression free survival – PFS) več kot tri leta. Izziv ostaja heterogenost tumorjev in razvoj rezistence, sekvenciranje naslednje generacije (NGS) pa je postalo standard za identifikacijo tarčnih mutacij.

### **Zaviralci CDK4/6 in tarčne terapije pri HR-pozitivnem raku dojk**

Rak dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji (HR) in negativnim statusom HER2 predstavlja približno 70 % vseh rakov dojk. Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (CDK4/6) palbociklib, ribociklib, abemaciclib v kombinaciji s hormonskim zdravljenjem so postali standard zdravljenja razsejane bolezni in eden najpomembnejših napredkov v onkologiji zadnjega desetletja.

V zdravljenju razsejane bolezni so vsi trije zaviralci CDK4/6 v kombinaciji z zaviralci ali aromataze ali fulvestrantom značilno izboljšali PFS – mediana PFS v prvi liniji zdravljenja znaša 25–28 mesecev v primerjavi s14–16 meseci pri sami endokrini terapiji. Ribociklib je edini zaviralec CDK4/6, ki je v randomiziranih študijah dokazal statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja tako v prvi kot drugi liniji zdravljenja (MONALEESA-2: HR 0,76; MONALEESA-3: HR 0,72; MONALEESA-7: HR 0,71). Abemaciclib je prav tako pokazal korist v celokupnem preživetju v študiji MONARCH 2 (HR 0,757). Metaanalize potrjujejo, da zaviralci CDK4/6 kot razred značilno izboljšajo celokupno preživetje (HR 0,79).

V dopolnilnem zdravljenju sta abemaciclib in ribociklib dokazala učinkovitost pri zgodnjem HR-pozitivnem raku dojk s srednjim ali visokim tveganjem za ponovitev. Poleg zaviralcev CDK4/6 so se pri HR-pozitivnem raku dojk uveljavile tudi druge tarčne terapije: zaviralci PI3K (alpelisib pri tumorjih mutacijo PIK3CA), zaviralec AKT (kapivasertib pri tumorjih z alteracijami PIK3CA/AKT1/PTEN), zaviralec mTOR (everolimus) ter novi selektivni razgrajevalci estrogenskega receptorja (SERD), kot sta elacestrant, imlunestrant, pri tumorjih z mutacijami ESR1. Trojne kombinacije, kot je inavolisib v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom pri tumorjih z mutacijo PIK3CA ter endokrino rezistenco, predstavljajo nov pristop k premagovanju rezistence.

### **Zaviralci PARP**

Zaviralci PARP (olaparib, niraparib, rukaparib, talazoparib) so revolucionarno spremenili zdravljenje raka jajčnikov pri bolnicah z mutacijami gena *BRCA1/2* in pomanjkanjem homologne rekombinacije (HRD). Vendar pa so analize podatkov z dolgotrajnim spremljanjem celokupnega preživetja pokazale odsotnost koristi v poznih

linijah zdravljenja, kar je privedlo do umika več indikacij. FDA je zožila indikacije, medtem ko je EMA ohranila širše indikacije, vendar z večjim poudarkom na bioloških označevalcih.

### **Konjugati protitelo-zdravilo**

Konjugati protitelo-zdravilo (ADC) so se uveljavili kot eden najpomembnejših novih razredov zdravil. Trastuzumab derukstekan (T-DXd) je spremenil paradigmo zdravljenja HER2-pozitivnega raka dojke in se razširil na tumorje z nizko in ultra nizko izraženostjo HER2. Sacituzumab govitekan je postal standard za trojno negativni rak dojke, enfortumab vedotin pa za urotelijske karcinome. Trenutno je v razvoju več kot 100 ADC-jev.

### **Bispecifična protitelesa in celične terapije**

Bispecifična protitelesa (BsAB) hitro pridobivajo pomen pri zdravljenju solidnih tumorjev – doslej je bilo identificiranih 681 kliničnih študij s 183 različnimi BsAB. Amivantamab (anti-EGFR/MET) je odobren za EGFR-mutiranega nedrobnoceličnega pljučnega raka, tebentafusp pa za uvealni melanom.

Terapija s tumor-infiltrirajočimi limfociti (TIL) je dosegla prelomnico z odobritvijo lifileucela za zdravljenje napredovalega melanoma (stopnja odgovorov 31,5 %). Genetsko modificirani TIL-i predstavljajo naslednjo generacijo adoptivne celične terapije, ki z orodji genskega inženirstva (predvsem CRISPR-Cas9) premagujejo ključne omejitve konvencionalnih TIL-ov – izčrpanost T-celic, slabo obstojnost in imunosupresivno tumorsko mikrookolje.

### **PROTAC: tarčna degradacija proteinov**

PROTACi (angl. PROteolysis-TArgeting Chimeras; himere za usmerjeno razgradnjo proteinov) predstavljajo revolucionarno platformo za tarčno razgradnjo proteinov, ki izkorišča ubikvitin-proteasomski sistem za selektivno razgradnjo onkogenih proteinov. V kliničnem razvoju je več kot 123 raziskav s PROTAC-i, pri čemer se je število študij med letoma 2023 in 2024 povečalo za 57 %. ARV-110 (razgrajevalec androgenega receptorja pri raku prostate) in ARV-471 (razgrajevalec estrogenskega receptorja pri raku dojke) sta med prvimi peroralnimi PROTAC-i v kliničnih raziskavah.

### **Terapevtska cepiva**

Personalizirano neoantigensko cepivo mRNA-4157 (V940) je v raziskavi KEYNOTE-942 pri melanomu v kombinaciji s pembrolizumabom pokazalo 44-% zmanjšanje tveganja za recidiv. Cepivo autogene cevumeran je pri raku trebušne slinavke pokazalo T-celični odgovor pri 50 % bolnikov, kar je koreliralo z izboljšanim preživetjem. Talimogene

laherparepvec (T-VEC) je edini s strani FDA onkolitični virus za zdravljenje neresektabilnega melanoma.

### **Delno uspešni pristopi**

Celične terapije, zlasti CAR-T, so revolucionirale zdravljenje hematoloških malignomov, vendar pri solidnih tumorjih za zdaj niso dosegle primerljivega uspeha. Glavne omejitve vključujejo slabo imunsko infiltracijo tumorskega tkiva, heterogenost tarčnih antigenov ter vpliv tumorskega mikrookolja.

Kljub dolgoletnim raziskavam terapevtska cepiva še niso postala standard zdravljenja solidnih tumorjev. V zadnjih letih pa ponovno narašča zanimanje, zlasti zaradi razvoja mRNA tehnologije in individualiziranih cepiv na osnovi neoantigenov.

Uporaba onkolitičnih virusov ostaja omejena, predvsem zaradi izzivov pri doseganju sistemskega učinka in nadzoru imunskega odziva.

### **Slepe ulice in razočaranja**

Razvoj sistemskega zdravljenja je pokazal, da poenostavljeni modeli tumorske biologije niso zadostni. Koncept »ena tarča – eno zdravilo« se je izkazal kot omejen, saj tumorji uporabljajo kompleksne in redundantne signalne poti.

Prav tako se imunoterapija ni izkazala kot univerzalna rešitev, kar poudarja potrebo po boljši selekciji bolnikov in razumevanju mehanizmov rezistence.

Le 7 % novih molekularskih entitet, ki vstopijo v fazo I, doseže odobritev FDA v 10 letih. Med neuspehi izstopajo zaviralci IGF-1R, zaviralci mitotičnih kinaz in Hsp90. Od 166 pospešenih odobritev FDA (1992–2022) je bilo 18 % umaknjenih; EMA je imela podobne izkušnje s pogojnimi odobritvami.

### **Pogled naprej (2026–2036)**

Naslednje desetletje bo predvidoma zaznamovano z:

- bispecifičnimi ADC-ji naslednje generacije za večjo specifičnost in premagovanje rezistence
- zaviralci KRAS naslednje generacije
- PROTAC-i naslednje generacije
- modulacijo tumorskega mikrookolja
- personalizirano imunoterapijo (neoantigenska cepiva)

- genetsko modificirani TIL-i
- novimi tarčnimi terapijami pri HR-pozitivnem raku dojk: zaviralci CDK4/6 naslednje generacije, selektivni razgrajevalci ER, kombinacije za premagovanje endokrine rezistence
- radioligandno terapijo za širši spekter solidnih tumorjev
- vlogo umetne inteligence (pri analizi kompleksnih bioloških podatkov, izbiri optimalnega zdravljenja ter načrtovanju kliničnih raziskav).

### **Zaključek**

Zadnje desetletje je prineslo izjemen napredek v sistemskem zdravljenju solidnih rakov, vendar tudi razkrilo omejitve obstoječih pristopov. Prihodnost onkologije ne bo temeljila na posamezni revolucionarni terapiji, temveč na integraciji različnih strategij, boljšem razumevanju tumorske biologije ter individualizaciji zdravljenja. Razvoj novih terapevtskih pristopov, skupaj z napredkom v diagnostiki in analizi podatkov, obeta nadaljnje izboljšanje. Hkrati pa so neuspehi in umiki odobritev opozorili na pomen strogega izbora bioloških označevalcev in kritičnega vrednotenja novih terapij.

## Viri in literatura

1. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA*. 2019;322(8):764-774.
2. Cherny NI. An Appraisal of FDA Approvals for Adult Solid Tumours in 2017-2021: Has the Eagle Landed? *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(7):486-492.
3. Anaya YA, Barragan M, Bracho RP, et al. Proteolysis-Targeting Chimeras in Cancer Therapy: Targeted Protein Degradation for Next-Generation Treatment. *Cancer*. 2025;131(21):e70132.
4. Weber JS, Carlino MS, Khattak A, et al. Individualised Neoantigen Therapy mRNA-4157 (V940) Plus Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy in Resected Melanoma (KEYNOTE-942): A Randomised, Phase 2b Study. *Lancet*. 2024;403(10427):632-644.
5. O'Sullivan CC, Clarke R, Goetz MP, Robertson J. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for Treatment of Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer: A Review. *JAMA Oncol*. 2023;9(9):1273-1282.
6. Jaime-Casas S, Barragan-Carrillo R, Tripathi A. Antibody-Drug Conjugates in Solid Tumors: A New Frontier. *Curr Opin Oncol*. 2024;36(5):421-429.
7. ElBeblawy R, Jani C, Pérez-Granado J, Gramling M, Desai A. The Landscape of Bispecific Antibodies in Solid Tumor Oncology: Trends, Challenges, and Opportunities. *Cancer Med*. 2025;14(24):e71432.
8. Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T Cells and T-Cell Therapies for Cancer: A Translational Science Review. *JAMA*. 2024;332(22):1924-1935.
9. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, et al. Ribociclib Plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(12):1080-1091.
10. Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, et al. Overall Survival With Abemaciclib in Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2026;37(2):155-165.

# PEDIATRIČNA ONKOLOGIJA VČERAJ, DANES, JUTRI

Doc. dr. Lidija Kitanovski, dr. med.

Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

---

## **Povzetek**

Preživetje otrok z rakom v razvitem svetu presega 80 %, pri nekaterih boleznih celo 90 %. Kljub temu ostaja prognoza nekaterih oblik otroškega raka slaba, nekateri raki pa neozdravljivi. Tu se iščejo možnosti izven okvira dosedanjih uveljavljenih oblik zdravljenja, kot so različne oblike imunoterapije in razvoj novih tarčnih zdravil z namenom izboljšanja preživetja. Pri že dobro ozdravljivih oblikah raka je bilo možno majhne dodatne uspehe doseči z dovršenostjo protokolov zdravljenja. Poseben poudarek je tudi na zmanjšanju poznih posledic zdravljenja in dolgoročni kakovosti življenja.

## **Uvod**

Pediatrična hematoonkologija se ukvarja z diagnostiko in zdravljenjem raka pri otrocih. V svojih začetkih so bili otroški raki slabo razumljeni in skoraj vedno usodni. Prelomni trenutek je nastopil leta 1947, ko je Sidney Farber prvič uspešno uporabil aminopterin pri otrocih z levkemijo. Ta zgodovinski dogodek velja za začetek sodobne pediatrične onkologije.

Pomemben dejavnik uspeha pri zdravljenju raka pri otrocih, kjer preživetje v razvitem svetu danes presega 80 %, je tesno mednarodno sodelovanje. Otroški raki so redki, zato so se oblikovale mednarodne raziskovalne skupine, ki razvijajo protokole zdravljenja. Ena najpomembnejših je SIOP (International Society of Paediatric Oncology), ustanovljena leta 1969, ki je povezala strokovnjake po svetu in omogočila usklajene klinične raziskave. Evropske države so se povezale v SIOP-E, ki se osredotoča na izboljšanje zdravljenja raka pri otrocih v Evropi. Na področju levkemij in limfomov se je v 70. letih prejšnjega stoletja oblikovala BFM skupina, ena najpomembnejših evropskih in svetovnih raziskovalnih skupin v pediatrični onkologiji.

Petletno preživetje otrok z rakom v Evropi se je v zadnjih desetletjih pomembno izboljšalo. V obdobju 2000–2007 je znašalo približno 78 %, nato pa se je v obdobju 2010–2014 povečalo na okoli 81 %. Novejše analize kažejo, da danes v razvitih evropskih državah preživetje v nekaterih državah dosega tudi 85 % ali več. Kljub temu med državami še vedno obstajajo razlike v preživetju (približno 71–87 %), ki pa se v zadnjih desetletjih postopno zmanjšujejo.

## Napredek v pediatrični onkologiji

Napredek v pediatrični onkologiji je posledica:

- izboljšanih in širše uporabljenih metod natančne biološke opredelitve bolezni, vključno z genetskimi in epigenetskimi značilnostmi tumorjev,
- sodobnih diagnostičnih metod, ki omogočajo boljšo razvrstitev bolnikov v rizične skupine in bolj stratificirano zdravljenje,
- uvedbe novih terapevtskih strategij pri boleznih, kjer standardno zdravljenje ni dovolj učinkovito (imunoterapija, tarčna in biološka zdravila),
- sprememb strategij zdravljenja z namenom zmanjšanja poznih posledic zdravljenja,
- izboljšav slikovne diagnostike in kirurških tehnik,
- napredka podpornega zdravljenja,
- celostne obravnave bolnikov z vključevanjem različnih strok,
- izboljšav paliativne oskrbe, ki je danes širše dostopna.

## Tumorji osrednjega živčnega sistema

Tumorji osrednjega živčnega sistema so najpogostejši solidni tumorji pri otrocih in mladostnikih ter vodilni vzrok smrti zaradi raka v tej skupini. Poleg tega imajo otroci pogosto najtežje pozne posledice zdravljenja. Gre za izrazito heterogene bolezni z različnimi celičnimi izvori, genetskimi profili in izidi zdravljenja, zato je primerjava podatkov o dinamiki preživetja za celotno kohorto bolnikov otežena.

Najboljši rezultati zdravljenja so pri gliomih nizkega gradusa (LGG), medtem ko je napredek pri meduloblastomu bolj zmeren. Petletno preživetje pri gliomu nizkega gradusa (LGG) je v obdobju 2000–2014 po svetu znašalo med 84 % in 100 %, v večini držav pa 90 % ali več. Globalne razlike v preživetju pri meduloblastomu so bistveno večje, saj je 5-letno preživetje znašalo med 47 % in 86 %. Zaradi izrazite heterogenosti meduloblastoma in ker je bolezen redka, so primerjave preživetja zahtevne, saj razlike izhajajo ne le iz različnih terapevtskih pristopov, zlasti glede obsevanja, temveč tudi iz izjemne biološke heterogenosti znotraj same skupine. Danes poznamo vsaj štiri glavne molekularne skupine meduloblastoma (WNT, SHH, skupini 3 in 4). Znotraj skupin 3 in 4 pa je z analizo metilacijskih vzorcev mogoče prepoznati dodatnih osem podskupin (I–VIII). Te skupine se razlikujejo po starosti, kliničnih, patomorfoloških in molekularnih značilnostih ter prognozi. Pri standardnem tveganju meduloblastoma, brez oddaljene

bolezni, je 5-letno preživetje okoli 80%. Preživetje pri WNT meduloblastomu presega 90 %, medtem ko ima skupina 3 najslabšo prognozo. Nekatere oblike, zlasti razširjen MYC-amplificiran, velikocelični anaplastični meduloblastom, skupine 3 so praktično neozdravljive.

Pri nekaterih podtipih, npr. SHH meduloblastomu pri majhnih otrocih, se zaradi nevrotoksičnosti kraniospinalno obsevanje opušča in nadomešča z intenzivnejšo kemoterapijo. Kadar obsevanja ni mogoče opustiti, se pri malčkih uporablja odložitev obsevanja s premostitveno kemoterapijo ter sodobne tehnike, kot je protonsko obsevanje.

Prognoza difuznih gliomov središčne črte (DMG), drugih visokogradusnih gliomov (HGG) in večine relapsov možganskih tumorjev ostaja zelo slaba, saj trenutne terapije preživetja praviloma ne podaljšajo za več kot nekaj mesecev.

Velik napredek je bil dosežen pri klasifikaciji tumorjev osrednjega živčnega sistema z uporabo epigenetskih metod, kot je analiza metilacijskih vzorcev, kar je vplivalo na WHO-klasifikacijo in prehod v hibridni patološko-molekularni sistem klasifikacije.

## **Solidni tumorji**

Med solidnimi tumorji prevladujejo sarkomi in embrionalni tumorji, predvsem pri mlajših otrocih. Srečujemo se tudi z mešanimi germinativnimi tumorji.

Največji napredek je bil dosežen pri nevroblastomu, predvsem visokorizičnem, kjer se je preživetje povečalo za 15–30 % in danes presega 50 %. To je posledica boljše stratifikacije, intenzivne visokodozne kemoterapije, vključno s tandemsko avtologno presaditvijo matičnih celic, ter imunoterapije z anti-GD2 protitelesi.

Zdravljenje nefroblastoma je že dolgo uspešno in danes preživetje dosega 95 %. V zadnjem desetletju se je izboljšalo predvsem pri metastatski bolezni zaradi boljše stratifikacije in vključevanja genetskih podatkov, kar je omogočilo tudi zmanjšanje prekomernega zdravljenja.

Pri sarkomih se je preživetje izboljšalo le za nekaj odstotkov pri lokaliziranih oblikah zaradi izboljšane multimodalne terapije, medtem ko pri metastatski bolezni ostaja 5-letno preživetje med 20- do 30%. Prognoza je še posebej slaba pri skeletnih metastazah.

Med solidnimi tumorji imajo najboljše preživetje otroci s tumorji zarodnih celic oz. germinativni tumorji.

## **Levkemije otroške dobe**

Levkemije predstavljajo najpogostejšo obliko raka pri otrocih (do 35 %). Najpogostejša je akutna limfoblastna levkemija (ALL), ki predstavlja približno tri četrtine vseh levkemij. Akutna mieloična levkemija (AML) predstavlja približno 20 %, kronične levkemije pa manj kot 5 %.

Pri ALL preživetje znaša okoli 90 %, pri bolezni standardnega tveganja pa dosega že 95 %. Napredek temelji na boljši genetski stratifikaciji, tarčnih zdravilih (npr. tirozin-kinazni zaviralci), imunoterapiji (blinatumomab, CAR-T) ter boljšem podpornem zdravljenju. Ključno vlogo ima tudi natančno spremljanje minimalne rezidualne bolezni (MRD), ki omogoča pravočasno prilagoditev intenzivnosti zdravljenja.

Pri AML je 5-letno preživetje pri standardnih oblikah danes 65- do 75-%, v prognostično neugodnih skupinah ne presega 50 %. Napredek temelji na boljši genetski opredelitvi, MRD, bolj selektivni presaditvi kostnega mozga in boljšem podpornem zdravljenju. Uvaja se tudi tarčna terapija, npr. zaviralci FLT3.

## **Limfomi otrok**

Pri otrocih se srečujemo s Hodgkinovimi in ne-Hodgkinovimi limfomi, ki skupaj predstavljajo 10–15 % otroških rakov. Hodgkinov limfom predstavlja približno 40–45 % vseh limfomov. Prognoza je že več desetletij zelo dobra, zato večjega izboljšanja preživetja ni; 5-letno preživetje danes presega 95 %. PET-CT je omogočil natančnejšo oceno odziva in deeskalacijo zdravljenja ter opuščanje radioterapije pri izbranih bolnikih. Uporabljajo se tudi nove terapije, kot so brentuksimab in zaviralci PD-1 pri relapsih.

Ne-Hodgkinovi limfomi predstavljajo 6–10 % otroških rakov. Med njimi so najpogostejši limfoblastni limfom, Burkittov limfom, velikocelični anaplastični limfom (ALCL) in difuzni velikocelični B-celični limfom (DLBCL). Preživetje danes dosega okoli 85 %. Razlogi so boljša diagnostika in podporno zdravljenje, genetska opredelitev ter uporaba tarčne terapije (zaviralci ALK, anti-CD30).

## **Preživetje otrok z rakom v Sloveniji**

Leta 2025 je slovenski register raka prvič objavil samostojno analizo preživetja otroškega raka v obdobju 60 let. Celokupno 5-letno preživetje otrok in mladostnikov, starih 0–19 let, je v obdobju 2004–2013 znašalo 84,4 % (82,4 % pri otrocih do 14 let in 87,7 % pri mladostnikih 15–19 let). V obdobju 2014–2023 je 5-letno preživetje znašalo 87,8 % (86,8 % pri otrocih do 14 let in 90,3 % pri mladostnikih).

## Prihodnost pediatrične onkologije

Cilj prihodnosti je izboljšati preživetje otrok z raki, ki imajo še vedno slabo prognozo, zlasti pri oblikah, kjer standardno zdravljenje ni učinkovito (npr. DMG, DIPG, metastatski sarkomi).

Raziskave se usmerjajo v molekularno genetiko in epigenetiko tumorjev ter razvoj imunoterapij, vključno s CAR-T celicami in tumorskimi cepivi ter v razvoj novih, tarčnih in bioloških zdravil. Pomemben napredek predstavlja tudi razvoj novih neinvazivnih diagnostičnih metod, kot sta proteomska analiza za identifikacijo bioloških označevalcev in tekoča biopsija (cfDNA) v krvi in likvorju, kar bi lahko omogočilo zgodnejše odkrivanje in spremljanje bolezni. Poleg izboljšanja preživetja je ključen cilj tudi zmanjšanje dolgoročnih posledic zdravljenja.

## Viri in Literatura

1. Botta L, Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Cañete A, Dal Maso L, et al. Long-term survival and cure fraction estimates for childhood cancer in Europe (EUROCORE-6): results from a population-based study. *Lancet Oncol.* 2022;23(12):1525–1536.
2. Dávila Fajardo R, Furtwängler R, van Grotel M, van Tinteren H, Pasqualini C, Pritchard-Jones K, et al. Outcome of stage IV completely necrotic Wilms tumour and local stage III treated according to the SIOP 2001 protocol. *Cancers (Basel).* 2021;13(5):976.
3. Flaadt T, Rehm J, Simon T, Hero B, Ladenstein RL, Lode HN, et al. Long-term outcomes and quality of life of high-risk neuroblastoma patients treated with a multimodal treatment including anti-GD2 immunotherapy: a retrospective cohort study. *Cancers (Basel).* 2025;17(1):149.
4. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCORE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):35–47.
5. Girardi F, Di Carlo V, Stiller CA, Gatta G, Lewis DR, Peris-Bonet R, et al. Global survival trends for brain tumors, by histology: analysis of individual records for 67,776 children diagnosed in 61 countries during 2000–2014 (CONCORD-3). *Neuro Oncol.* 2022;25(3):593–606.
6. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DTW, Schlanstein M, Northcott PA, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):473–84.

7. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Fernández-Teijeiro A, Attarbaschi A, Balwierz W, Bartelt JM, et al. Response-adapted omission of radiotherapy in children and adolescents with early-stage classical Hodgkin lymphoma and an adequate response to vincristine, etoposide, prednisone, and doxorubicin (EuroNet-PHL-C1): a titration study. *Lancet Oncol.* 2023;24(3):252–261.
8. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al.. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000.
9. Sharma T, Schwalbe EC, Williamson D, Sill M, Hovestadt V, Mynarek M, et al. Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta Neuropathol.* 2019;138(2):309–326.
10. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer.* 2019;109:36–50
11. Waack K, Schneider M, Walter C, Creutzig U, Klusmann J-H, Rasche M, et al. Improved outcome in pediatric AML – the AML-BFM 2012 study. *Blood.* 2020;136 (Suppl 1):12–14.
12. Žagar T, Birk M, Mihor A, Jurtela M, Tomšič U, Lokar K, et al. Sixty years of population-based survival monitoring in childhood and adolescent cancer: evidence from Slovenia. *Front Cancer Control Soc.* 2025;3:1676661.

# ONKOLOŠKA FARMACIJA: TEHNOLOŠKI IN KLINIČNI PREBOJ

Andreja Eberl, mag. farm., spec.

Bolnišnična lekarna, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## Povzetek

Onkološka farmacija je specializirano področje farmacije, ki se osredotoča na celotno oskrbo bolnikov z rakom. Osrednje zadolžitve onkoloških farmacevtov so nemotena preskrba bolnikov z zdravili in medicinskimi pripomočki, strokovna priprava kompleksnih zdravil v aseptičnih pogojih ter storitve klinične farmacije.

Pred desetletjem predstavljeni razvojni trendi so se na področju onkološke farmacije v veliki meri udejanjili, pri čemer gre poudariti, da razvoj ni potekal na vseh področjih enako intenzivno in hitro. Na tehnološkem področju smo v večini bolnišničnih lekarn vpeljali centralizirano, računalniško podprto, delno tudi robotizirano pripravo citostatikov, začeli uporabljati avtomatizirane sisteme za shranjevanje zdravil in pristopili k informatizaciji večine procesov v preskrbi z zdravili. Na kliničnem področju uspešno vpeljujemo storitev farmakoterapijski pregled, terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij zdravil in koncepta brezšivne skrbi, katere cilj je večja kakovost in varnost zdravljenja ob ustreznem usklajevanju med zdravili in zagotavljanje prenosa informacij o zdravljenju z zdravili pri posameznem bolniku.

V prihodnosti bo onkološka farmacija usmerjena v personalizirano zdravljenje, večjo uporabo digitalnih tehnologij in umetne inteligence, pa tudi v racionalno rabo dragih zdravil. Premostiti bomo morali težave s pomanjkanjem posameznih zdravil. Predvidoma se bomo morali prilagoditi tudi na še obsežnejši premik zdravljenja iz bolnišničnega v ambulantno oziroma domače okolje.

## Uvod

Onkološka farmacija je eno najhitreje rastočih področij farmacije, ki se osredotoča na celovito oskrbo bolnikov z rakom. Njen razvoj poteka vzporedno z napredkom onkologije. V preteklosti je bil poudarek predvsem na varni in kakovostni preskrbi bolnikov s protitumorskimi zdravili. Vloga farmacevta se je postopoma širila od priprave zdravil k aktivnemu sodelovanju pri optimizaciji terapije in skrbi za bolnika. Danes farmacevti v onkologiji pokrivajo širok spekter strokovnih dejavnosti, povezanih z zdravljenjem raka. Med ključne naloge sodi aseptična priprava protitumorskih zdravil

ter zagotavljanje njihove kakovosti in varnosti. Hkrati farmacevti sodelujejo pri izbiri in optimizaciji terapije, prilagajanju odmerkov ter spremljanju učinkovitosti in neželenih učinkov zdravil. Pomembna naloga je tudi terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij učinkovin, prepoznavanje interakcij med zdravili in preprečevanje zapletov ter neželenih učinkov zdravljenja. Farmacevti izobražujejo bolnike in zdravstveno osebje o pravilni uporabi zdravil ter sodelujejo v multidisciplinarnih timih. Poleg tega skrbijo za racionalno rabo zdravil in učinkovito upravljanje zalog.

V grobem lahko storitve onkološke farmacije razdelimo na dve glavni področji, in sicer preskrbo z zdravili in klinično farmacijo, zato bo v nadaljevanju prispevka ločeno predstavljen razvoj onkološke farmacije s tehnološkega in kliničnega vidika.

### **Tehnološki vidik razvoja onkološke farmacije**

Napredek na tehnološkem področju v onkološki farmaciji je v zadnjih letih bistveno izboljšal varnost, natančnost in učinkovitost zdravljenja. Uvedba avtomatiziranih sistemov za aseptično pripravo citostatikov je zmanjšala tveganje za napake in izpostavljenost osebja nevarnim snovem. V bolnišnice smo začeli uvajati tudi skladiščne robote, ki omogočajo natančen sprejem, shranjevanje, evidentiranje in izdajo zdravil. Z naprednimi informacijskimi sistemi lahko zagotovimo sledljivost zdravil in elektronsko predpisovanje.

#### **Centralizirana priprava sterilnih zdravil**

Pred desetletjem smo si največ sprememb obetali v načinu priprave in izdaje zdravil. Veliko protitumorskih zdravil v slovenskih bolnišnicah je bilo še vedno pripravljeno na oddelkih v neustreznih pogojih, napovedovali smo centralizirano pripravo vseh protitumorskih zdravil v lekarnah in vpeljavo robota v pripravo parenteralnih zdravil.

Danes v večini slovenskih bolnišnic pripravljamo citostatike centralizirano. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo v pripravo že pred več leti uspešno implementirali dve robotski enoti za pripravo citostatikov, danes s pomočjo tega avtomatiziranega sistema rekonstituiramo več kot polovico vseh pripravkov. Napreden robotiziran farmacevtski sistem, namenjen avtomatizirani rekonstituciji protitumorskih zdravil (citostatikov) v bolnišničnih lekarnah, kjer zagotavlja pripravo sterilnih, individualno odmerjenih raztopin iz praškov ali koncentratov. Robotska roka zdravila rekonstituira v zaprtem aseptičnem okolju. Sistem vključuje računalniško podprto vodenje procesov, omogoča natančno odmerjanje zdravil in topil, gravimetrično kontrolo ter popolno sledljivost vseh faz priprave. Uporaba takšnega sistema bistveno zmanjšuje izpostavljenost zdravstvenega osebja nevarnim citotoksičnim snovem, povečuje natančnost in ponovljivost odmerjanja ter zmanjšuje možnost napak, s čimer prispeva k večji varnosti in kakovosti onkološkega zdravljenja. V okviru načrta za okrevanje in

odpornost (NextGenerationEU) bodo robotizirano pripravo citostatikov implementirali v tudi v izbranih drugih slovenskih bolnišnicah.

Izdaja zdravil po bolniku

Na področju izdaje zdravil in medicinskih pripomočkov je vse slovenske bolnišnice čakal velik izziv, in sicer vzpostavitev sledljivosti zdravil do bolnika. Izpostavljen je bil prehod na izdajo vseh zdravil in medicinskih pripomočkov po bolniku (angl. unit dose drug dispensing), bodisi izdaja zdravil v vsebnikih za enkratno uporabo (t.i. enoodmerno pakiranje) ali v vsebnikih, pripravljenih za končen vnos (angl. ready-to-administer form), in sicer se na oddelek pripravi za največ 24 ur zdravil.

Že takrat smo ocenjevali, da je sistem manj primeren za slovenske razmere, saj je na našem tržišču prisoten le manjši delež zdravil, pakiranih v vsebnike za enkratno uporabo, ki bi bila hkrati označena še s črtnimi kodami, da bi lahko sledili zdravilu od prihoda v bolnišnico do aplikacije bolniku. S takšnim sistemom bi zdravstveno osebje v vsakem trenutku vedelo, katera zdravila in ob kateri uri je bolnik zaužil, povečal bi se nadzor nad zdravili, plačniku pa bi lahko sporočali natančno porabo vseh zdravil po bolniku, od tistih najcenejših do najdražjih.

Po drugi strani je vsaka škatlica pripravljene zdravila opremljena z individualizirano črtno kodo, zato lahko medicinska sestra pred aplikacijo s čitalcem preveri tako bolnika (preko njegove kode na zapestnici) kot zdravilo, ki ga mora aplicirati preko kode na zdravilu. S povezavo elektronskega predpisovanja, e-terapevtskega lista in podatki lekarne lahko ne le preprečimo, da bi zdravilo dobil napačni bolnik, temveč tudi vzpostavimo sledljivost zdravil do bolnika.

Lahko pa roboti oz. avtomatizirana skladišča v veliki meri nadomestijo delo lekarniškega osebja pri izdaji gotovih zdravil. Uvedba avtomatiziranih sistemov za izdajo zdravil prinaša številne prednosti, predvsem zmanjšanje napak pri izdaji, vzpostavitev sledljivosti zdravil, manj administrativnega dela in stroškov. Rešitev je v fazi implementacije v vseh večjih slovenskih bolnišničnih lekarnah.

Trendi na področju razvoja tehnologije v onkološki farmaciji

V prihodnjih letih lahko v lekarniški dejavnosti pričakujemo intenziven tehnološki razvoj, predvsem na področju umetne inteligence, robotike in digitalizacije procesov. Lekarne bodo vse bolj uporabljale avtomatizirane sisteme za izdajo in pripravo zdravil, ki bodo povečali natančnost, zmanjšali število napak ter razbremenili farmacevte rutinskih nalog. Taki sistemi bodo postajali vse bolj napredni in avtonomni, kar bo dodatno zmanjšalo izpostavljenost osebja nevarnim snovem ter povečalo natančnost in varnost priprave zdravil.

Umetna inteligenca bi na primer lahko izboljšala upravljanje zalog v bolnišničnih lekarnah z napovedovanjem porabe dragih onkoloških zdravil ter zmanjševanjem izgub. Postaja tudi vedno pomembnejši del onkološke klinične prakse, saj med drugim omogoča izboljšanje oskrbe bolnikov in večjo učinkovitost zdravstvenih storitev, vendar hkrati zahteva jasno regulacijo, da bo njena uporaba varna, etična in zanesljiva. Za onkološko farmacijo to predvidoma pomeni, da bo umetna inteligenca pomembno orodje za podporo odločanju, vendar bo odgovornost še naprej ostala pri zdravstvenih strokovnjakih, zato moramo farmacevti igrati ključno vlogo pri njenem razvoju, vrednotenju in varni uporabi.

Celoten tehnološki razvoj onkološke farmacije bo usmerjen v večjo učinkovitost, zmanjšanje stroškov ter izboljšanje kakovosti oskrbe bolnikov, pri čemer se bo vloga farmacevta premikala od tehničnih nalog k bolj klinično in svetovalno usmerjenemu delu.

### **Klinični vidik razvoja onkološke farmacije**

Pred desetletjem smo ocenjevali, da nas na področju razvoja onkološke klinične farmacije v prihodnosti čaka še večji izziv, in sicer zlasti pri kliničnem delu upravljanja z zdravili, kot je npr. proces usklajevanja zdravljenja z zdravili, farmakoterapijski pregled (FTP), pregled interakcij med zdravili ter svetovanje bolnikom o novih zdravilih. Polifarmacija je dandanes še pogostejša kot v preteklosti, zdravljenje dražje in kompleksnejše, zato je nujno, da se upravljanje zdravil na vseh ravneh zdravstva izboljša. Kot glavni storitvi, ki smo jih klinični farmacevti želeli vpeljati v vsakdanjo prakso, sta bila predstavljena usklajevanje zdravljenja z zdravili in farmakoterapijski pregled.

Usklajevanje zdravljenja z zdravili je danes del storitve brezšivne skrbi, ki jo izvajamo sistematično v domala vseh slovenskih bolnišnicah, medtem ko je farmakoterapevtski pregled plačana storitev le v okviru ambulant farmacevtov svetovalcev, ki že več let potekajo na primarni ravni in se v zadnjem letu širijo tudi na sekundarni in terciarni nivo. Dejstvo je, da poklic kliničnega farmacevta v Sloveniji še vedno ni primerno umeščen v zdravstveni sistem, saj delovno mesto ni sistemizirano.

### **Brezšivna skrb**

Brezšivna skrb je farmacevtska obravnava bolnika za zagotavljanje neprekinjene preskrbe in prenosa informacij o zdravljenju z zdravili pri prehajanju med različnimi ravnmi zdravstvenega varstva, ki zagotavlja boljše izide zdravljenja z zdravili. Storitve je bila v slovenski prostor formalno vpeljana z uveljavitvijo Zakona o lekarniški dejavnosti (Uradni list RS, št. 85/2016) in Pravilnika o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni (Uradni list RS, št. 258/18). Izvajanje storitve brezšivne

skrbi od začetka leta 2023 krije Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije v obliki dodatka, ki se obračuna za bolnike, ki so hospitalizirani najmanj 24 ur ali dolgočasno dnevno obravnavani najmanj trikrat.

Storitev usklajevanja zdravljenja z zdravili je tristopenjski proces, pri katerem najprej pridobimo bolnikovo zgodovino zdravljenja z zdravili, nato ugotovimo neskladja med zgodovino in predpisanim zdravljenjem, na zadnje pa v posvetu z odgovornim zdravnikom odpravimo nenamerna neskladja. Uskladitev terapije je ključna za zagotovitev varnosti bolnikov, zmanjšanje uporabe zdravstvenih storitev in napak pri zdravljenju z zdravili.

Cilj brezšivne skrbi je preprečiti napake pri jemanju zdravil, izboljšati prenos informacij med zdravniki in lekarnami ter povečati varnost. Storitev vključuje: triažo bolnika v skladu z nacionalnim standardnim operativnim postopkom, usklajevanje zdravil ob sprejemu bolnika, usklajevanje zdravil ob odpustu bolnika, izdelavo in vročitev osebne kartice zdravil bolniku ter njen prenos v CRPP.

V brezšivno skrb vključujemo onkološke bolnike v vseh slovenskih bolnišnicah, vendar v okviru kadrovske zmožnosti.

#### Ambulanta farmacevta svetovalca

Farmakoterapijski pregled, ki predstavlja temelj upravljanja z zdravili, preprečuje neželene dogodke, povezane z zdravili, in zmanjšuje stroške zdravljenja, ne sodi v proces usklajevanja zdravljenja z zdravili, smiselno pa ga je opraviti pri vseh bolnikih, zlasti tistih z večjim številom zdravil ali boleznih, bolnikih z nedavno hospitalizacijo ali iz doma za ostarele in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila z visokim tveganjem. Prestavlja celostni pregled terapije z zdravili, saj med drugim preverimo ustreznost zdravljenja vseh indikacij in odsotnost kontraindikacij, ustreznost odmerjanja in načina jemanja, upoštevajoč tako ledvično kot jetrno funkcijo. Raziščemo tudi prisotnost interakcij med zdravili, kjer se osredotočimo zlasti na klinično pomembne interakcije. Bolnika povprašamo tudi o jemanju zdravil brez recepta in prehranskih dopolnilih, o morebitnem pojavu neželenih učinkov, poskušamo ugotoviti, kakšna je aderenza jemanja zdravil. Pri farmakoterapijskem pregledu torej preverimo, ali so predpisana zdravila za določenega bolnika ustrezna, ali zdravilo izkazuje svoj učinek in ali je izbrana terapija stroškovno upravičena.

Farmakoterapijski pregled lahko farmacevt opravi v okviru ambulantne obravnave ali med hospitalizacijo. Zdravstveni domovi že skoraj desetletje izvajajo ambulante farmacevtov svetovalcev, v okviru katerih klinični farmacevt opravi farmakoterapijski pregled pri bolnikih, ki jih napoti izbrani osebni zdravnik. Od sredine lanskega leta lahko tudi bolnišnični zdravniki napotujejo bolnike v ambulante farmacevtov svetovalcev v

bolnišnice, ki so z ZZS že podpisale program farmacevtskega svetovanja. Program je namenjen zmanjševanju iracionalne polifarmacije, optimizaciji rezistentnih oblik zdravljenja, obvladovanju zdravil z visokim tveganjem in ostalih težav, povezanih z zdravili, ter posledično izboljšanju kakovosti zdravljenja bolnikov z zdravili. Zaenkrat se v omejenem obsegu izvaja tudi pri onkoloških bolnikih.

### Trendi na področju klinične farmacije

Zdravljenje onkoloških bolnikov je vedno bolj personalizirano in kompleksno, kar bo nedvomno vplivalo tudi na razvoj klinične farmacije. Z vedno večjo uporabo tarčnih zdravil, imunoterapije ter genskih in celičnih terapij bo zdravljenje raka postajalo vse bolj individualizirano. Zaradi visokih stroškov novih onkoloških zdravil bo pomembna tudi vloga kliničnega farmacevta pri zagotavljanju racionalne in stroškovno učinkovite uporabe terapij. Vedno večji problem globalno predstavlja tudi občasno pomanjkanje posameznih zdravil, pri katerih se farmacevti s strokovnimi in organizacijskimi ukrepi trudimo zagotavljati neprekinjeno zdravljenje.

Na klinično farmacijo bo vplivala tudi uvedba umetne inteligence in naprednih informacijskih sistemov, ki bodo omogočali boljše klinično odločanje, morda spremljanje učinkovitosti zdravljenja in zgodnje prepoznavanje ter lažje poročanje neželenih učinkov. Ocenjujemo, da se bo zdravljenje vse bolj selilo iz bolnišnic v ambulantno in domače okolje, kar bo povečalo pomen svetovanja bolnikom in spremljanja sodelovanja bolnikov pri zdravljenju na daljavo.

Rezultati nedavnega raziskovalnega projekta »Preučitev koristi in tveganj pri odvisnem predpisovanju zdravil v okviru farmacevtske obravnave bolnika« nakazujejo, da bi se vloga kliničnega farmacevta lahko razširila tudi na področje neposrednega sodelovanja pri predpisovanju terapije in vodenju določenih segmentov zdravljenja.

Skupno lahko pričakujemo, da bo onkološka klinična farmacija postala še bolj klinično usmerjena, tehnološko podprta in nepogrešljiva za kakovostno obravnavo bolnikov z rakom.

### **Zaključek**

Onkološka farmacija je eno izmed najhitreje razvijajočih se področij farmacije, ki zahteva veliko strokovnega znanja in interdisciplinarnega sodelovanja. Ocenjujemo, da je v preteklem desetletju njen razvoj potekal v skladu s pričakovanji na tehnološkem področju, velik preskok je bil narejen tudi na področju klinične farmacije.

Pričakujemo, da bo razvoj onkološke farmacije v prihodnjem desetletju potekal predvsem v smeri personaliziranega zdravljenja in še širše uporabe novejših terapij, kot so imunoterapija ter genske in celične terapije. Klinični farmacevti bi lahko imeli vse

večjo vlogo pri izbiri in prilagajanju farmakoterapije ter spremljanju bolnikov. Digitalizacija in umetna inteligenca bi utegnili olajšati klinično odločanje. Povečal se bo tudi pomen ambulantnega zdravljenja ter racionalne, stroškovno učinkovite uporabe dragih onkoloških zdravil. Hkrati se bo potrebno soočiti z motnjami v preskrbi in pomanjkanji nekaterih zdravil, ter jih ustrezno obvladovati.

Sklepno lahko poudarimo, da je klinični farmacevt nepogrešljiv člen sodobne onkološke obravnave. S svojim znanjem in sodelovanjem v multidisciplinarnem timu prispeva k varnejšemu, učinkovitejšemu in bolj individualiziranemu zdravljenju bolnikov z rakom.

## Viri in literatura

1. Holle LM, Bilde T, Alabelewe RM, et al. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) position statement: Role of the oncology pharmacy team in cancer care. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(4):785-801.
2. Holle LM, Segal EM, Jeffers KD. The Expanding Role of the Oncology Pharmacist. *Pharmacy (Basel).* 2020;8(3):130.
3. Laptoš T. Digitalna preobrazba v lekarniški dejavnosti z vidika bolnišničnih lekarn = Digital transformation in hospital pharmacies. *Farm vestn.* 2021;72(1):17–23.
4. Ranchon F, Chanoine S, Lambert-Lacroix S, et al. Development of artificial intelligence powered apps and tools for clinical pharmacy services: A systematic review. *Int J Med Inform.* 2023, 172, pp.104983.
5. Rožman S. Razvojni trendi v onkološki farmaciji. *Onkološki vikend (2016) Str.* 113-118.
6. Ryan M, Zapata EH, Weru I, et al. Global oncology pharmacy service levels and knowledge requirements: A review by the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. *J Oncol Pharm Pract.* 2025;31(7):1104-1114.
7. Štuhec M, Kovačič A, Korpar M, in ostali. Clinical pharmacist prescriber in primary care in Slovenia: prospective non-randomised interventional study focused on clinical outcomes and quality of life. *Front Pharmacol.* 2025;16:1690480.

# KAJ SI BOLNIKI ŽELIMO V NASLEDNJIH 10 LETIH?

Dr. Tanja Španič, dr. vet. med.

Združenje Europa Donna Slovenija

---

## **Povzetek**

V zadnjem desetletju je onkologija doživela izjemen napredek, zlasti na področju zgodnjega odkrivanja, posamezniku prilagojenega zdravljenja in celostne obravnave bolnikov. Kljub temu ostajajo izzivi: neenaka dostopnost do inovativnih zdravljenj, vključenost v klinične raziskave, pomanjkljiva psihosocialna podpora in premajhna vključenost bolnikov v soodločanje. Kakovost življenja je postala ključna tako med zdravljenjem kot po njem. Od prihodnjega desetletja pričakujemo boljši dostop do novih terapij, večjo vlogo bolnikov v odločevalskih procesih ter sistematično vključevanje celostne (psihosocialne) podpore za življenje z rakom in po njem. Tehnološki napredek sam po sebi ni dovolj brez organizacijskih, družbenih in etičnih sprememb, ki v središče postavljajo bolnika kot celostno osebnost.

## **Uvod**

Onkologija je ena izmed medicinskih disciplin z najhitrejšim napredkom v zadnjih treh desetletjih. Napredek v diagnostiki in zdravljenju je bistveno izboljšal preživetje bolnikov z rakom, hkrati pa odpira nova vprašanja o kakovosti življenja, dolgoročnih posledicah zdravljenja in vlogi bolnika v procesu obravnave. Pred desetimi leti, ob 29. Onkološkem vikendu leta 2016, so strokovnjaki napovedovali desetletje personalizirane medicine, genomike in tarčnih terapij. Te napovedi so se delno uresničile, a vzporedno z medicinskim napredkom se je odprla vrzel med tem, kar medicina ponuja, in tem, kar bolniki resnično potrebujemo. Glas bolnikove izkušnje je bil prepogosto obravnavan kot »mehka komponenta« onkologije. Danes bi aktivna vloga bolnika kot soodločevalca morala biti rutina.

## **Napovedi iz leta 2016: kaj smo pričakovali?**

29. Onkološki vikend leta 2016 je z optimizmom napovedoval personalizirano medicino na osnovi genomske diagnostike, imunoterapijo, sekvenciranje naslednje generacije, digitalizacijo in multidisciplinarni tim kot standard. Manj izpostavljene so bile: psihosocialna podpora, paliativna oskrba, enakost dostopa do zdravljenja in vključevanje bolnikov v odločanje. To so ravno področja, ki so danes v ospredju razprave o kakovostni onkologiji.

## Kaj se je uresničilo in kaj ne?

### Uresničene napovedi

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk je postala standardno zdravljenje pri melanomu, pljučnem raku in trojno negativnem raku dojč. Napredek pri zdravljenju raka dojč s CDK4/6 zaviralci in konjugati protitelesa z zdravilom je podaljšal preživetje pri napredovalem raku. Ob zaključku desetletja 2015–2025 sta bila pri dveh od treh podtipov napredovalega raka dojč dosežena mediana preživetja prek petih let, kar je bil eden ključnih ciljev mednarodne pobude ABC (Advanced Breast Cancer) Global Charter. Multidisciplinarni pristop je postal standard in izboljšuje klinične izide. Digitalizacija je napredovala: e-recept, e-napotnice in telemedicinska posvetovanja so postali resničnost, ki jo je pandemija covid-19 močno pospešila.

### Neuresničene napovedi in spregledane poti

Personalizirano zdravljenje se je uveljavilo bolj kot »tumorsko« zdravljenje na osnovi tumorskih označevalcev, ne kot upoštevanje celostnega bolnika z njegovimi pričakovanji in kakovostjo življenja. To je posebej problematično za mlade odrasle (AYA – adolescents and young adults), ki po diagnozi nimajo zagotovljenega celovitega sledenja. Priporočila za minimalne standarde specializirane obravnave AYA bolnikov opozarjajo na bistveno neenakost dostopa do ustreznih storitev, zlasti zunaj večjih onkoloških centrov. Razvoj tumorsko agnostičnih zdravljenj je nova razvojna smer; orodje ESMO Tumour-Agnostic Classifier and Screener (ETAC-S), nastalo z udeležbo zagovornikov bolnikov, predstavlja konceptualni okvir za sistematičen razvoj in vrednotenje takih zdravljenj.

Psihoonkologija ostaja v praksi podfinancirana in dostopna le manjšini bolnikov. Paliativna oskrba je v zavesti marsikaterega zdravnika še vedno rezervirana za »zadnje tedne življenja«, čeprav dokazi kažejo, da zgodnja integracija izboljšuje kakovost življenja in celo preživetje. Neenak dostop do inovativnih zdravil ostaja pereč problem. Področje preživetja (angl. survivorship) pa ostaja organizacijsko podhranjeno kljub naraščajočemu številu dolgoletnih preživelih.

### Kaj si bolniki želimo v naslednjih desetih letih?

**Resnično partnerstvo pri odločanju.** Soodločanje je v strokovni literaturi prisotno že dolgo, v praksi pa bolniki pogosto doživljamo, da so naša mnenja sprejeta »informativno«, ne kot enakopraven prispevek h klinični odločitvi. Vključevanje bolnikov v raziskave in odločanje izboljšuje relevantnost zdravstvenih storitev. Izobraževanje zdravnikov o bolnikovi perspektivi mora postati sistemski del izobraževanja v onkologiji.

**Dostopna psihoonkološka in paliativna oskrba.** Diagnoza raka je eden izmed najbolj pretresljivih življenjskih dogodkov. Integrirana psihosocialna podpora izboljšuje kakovost življenja in preživetje. Pričakujemo, da bo psiholog postal standardni del onkološke ekipe in da bo zgodnja integracija paliativne oskrbe norma, ne nadstandard.

**Digitalna orodja, ki dejansko pomagajo bolniku.** Potrebujemo aplikacije in portale, ki nam pomagajo slediti simptomom, komunicirati z zdravstvenim timom in razumeti izvide v jasnem, razumljivem jeziku. Umetna inteligenca ima velik potencial pri personaliziranju informacij za bolnike, a le, če je razvita z bolnikom v središču in s strokovno osnovo.

**Hitrejši dostop do inovacij in manj birokratskih ovir.** Zamude pri dostopu do zdravljenja vplivajo na izide. Bolniki z rakom poleg boja z boleznijo ne bi smeli izgubljati energije za spopadanje s sistemom. Poenostavitev administrativnih postopkov in proaktivno informiranje bolnikov o pravicah sta enako dragocena kot marsikateri novi zdravilni protokol.

**Bolniki kot sooblikovalci zdravstvene politike.** Sistemsko vključevanje bolnikov v oblikovanje kliničnih smernic, prioritizacijo zdravstvenih politik in ocenjevanje novih zdravil je pogoj za relevanten napredek. Model patientskega partnerstva, ki ga prakticirajo skandinavski zdravstveni sistemi in Evropska agencija za zdravila (EMA), mora postati standard tudi v slovenskem zdravstvenem prostoru.

### **Namesto zaključka: osebni pogled bolnice in zagovornice**

Kot nekdo, ki že skoraj 18 let živi po diagnozi raka dojke in hkrati spremlja razvoj onkologije skozi delo v Združenju Europa Donna Slovenija, vidim napredek ne le v statistiki, temveč predvsem v zgodbah posameznic. Danes mnoge bolnice živijo dlje in z več možnostmi zdravljenja. A hkrati še vedno srečujem bolnice, ki se soočajo z negotovostjo, predolgim čakanjem ali občutkom, da v sistemu niso slišane.

V Sloveniji smo lahko ponosni na strokovnost zdravstvenih timov in organiziranost presejalnih programov, vendar ostaja prostor za izboljšave pri celostni obravnavi, dostopu do inovacij in sistematični podpori po zaključku zdravljenja. Stroko, odločevalce in bolnike moramo v prihodnje še bolj povezati – ne le na ravni razprav, temveč v konkretnih spremembah. Glas bolnikov mora postati enakovreden del tega razvoja. Ne samo na papirju, ampak v dejanski praksi.

## Viri in literatura

1. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3). *Lancet* 2018; 391: 1023–75.
2. Cardoso F, Ventura R, Attfield G, Lewis A in ostali. Knowledge in motion: a decade reviewed, a future defined – the ABC Global Alliance 2015–2025 Decade Report and 2025–2035 Global Charter. *Breast* 2025; 84: 104601.
3. Cherny NI, Trapani D, Galotti M, et al. ESMO Global Consortium Study on the availability and accessibility of cancer medicines: 2023 update. *Ann Oncol* 2025; 36: 247–62.
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by site and age: results of EURO CARE-5. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2160–75.
5. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 96–112.
6. Heckert A, Forsythe LP, Carman KL, et al. Researchers', patients', and other stakeholders' perspectives on challenges to and strategies for engagement. *Res Involv Engagem* 2020; 6: 60.
7. Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival. *BMJ* 2012; 344: e2718.
8. Košir U, Totovina A, Stark D, Ferrari A, de Munter J, van der Graaf WTA in ostali. Minimum standards of specialist AYA cancer care units: recommendations and implementation roadmap. *ESMO Open* 2025; 10: 104478.
9. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 363–85.
10. Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, Duratović Konjević A. 29. Onkološki vikend – Zbornik, 2016.
11. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018; 359: 1350–5.
12. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–42.
13. Westphalen CB, Martins-Branco D, Beal JR, Cardone C, Coleman N, Schram AM, Spanic T, Pentheroudakis G, Subbiah V in ostali. The ESMO Tumour-Agnostic Classifier and Screener (ETAC-S). *Ann Oncol* 2024; 35: 936–53.

# CELOSTNO OBVLADOVANJE RAKA V SLOVENIJI – KAJ SMO SE NAUČILI V ZADNJEM DESETLETJU IN KAKO NAPREJ?

Dr. Sonja Tomšič, dr. med., prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

Državni program obvladovanja raka, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## **Povzetek**

Rak je eden največjih zdravstvenih izzivov sodobne družbe. Breme raka se povečuje, takšen trend pa je pričakovati tudi v prihodnje. Za obvladovanje raka so potrebni jasni in usklajeni ukrepi, ki so v Sloveniji od leta 2010 sistemsko združeni v Državnem programu obvladovanja raka.

V zadnji 15 letih opazamo, da se je v Sloveniji incidenčna stopnja raka pri moških začela zniževati, pri ženskah pa še narašča. Pomembno se je izboljšalo preživetje bolnikov z rakom, uspešno so bili vzpostavljeni vsi trije presejalni programi, ki so dobro sprejeti med prebivalstvom. Pomembni premiki so se zgodili tudi na področju izboljševanja kakovosti življenja bolnikov z rakom, zlasti na področju celostne rehabilitacije in dostopnosti paliativne oskrbe.

V prihodnje ostajajo številni izzivi, med drugim na področju primarne in sekundarne preventive, zagotavljanja zadostnih in ustreznih virov, delovanja celotnega zdravstvenega sistema, učinkovitega povezovanja deležnikov (v Sloveniji in EU), ohranjanju dostopnosti do sodobnih zdravljenj, krepitve raziskovalne dejavnosti ter nadaljnega izboljševanja kakovosti življenja oseb po prebolelem raku.

Onkologija ima v Sloveniji dolgo tradicijo in izjemne dosežke, ki so rezultat dolgoletnega strokovnega dela, predanosti in medsebojnega sodelovanja. To naj ostane vodilo tudi pri nadaljnjem razvoju državnega programa obvladovanja raka.

## **Uvod**

Državni program obvladovanja raka (DPOR) je strateški dokument, ki združuje sistematične ukrepe za preprečevanje raka, zgodnje odkrivanje, zdravljenje ter celostno oskrbo bolnikov z rakom, s ciljem zagotoviti enako kakovostno obravnavo za vse prebivalce Slovenije. Vzpostavljen je od leta 2010, trenutno je v veljavi strateški dokument za obdobje 2022-2026. DPOR potrjuje Vlada Republike Slovenije, je v pristojnosti Ministrstva za zdravje, od leta 2022 pa je v upravljanju na Onkološkem

inštitutu (OI) Ljubljana, kjer manjša upravljalvska ekipa skrbi za koordinacijo in podporo vsem aktivnostim ter za komuniciranje.

V sklopu DPOR vsako leto nastane poročilo o izvedenih aktivnostih na področju raka, h kateremu prispevajo različni akterji s področja onkologije v Sloveniji. V tokratnem prispevku ne povzemamo ključnih dosežkov v preteklem letu, ampak se oziramo na daljše obdobje – nazaj in naprej. V letu 2025 smo namreč obeleževali 15 let obstoja DPOR v Sloveniji. Ob tej obletnici smo pripravili tudi pregled dosedanjih dosežkov, ki smo jih zbrali v posebni brošuri »Državni program obvladovanja raka v Sloveniji: 15 let napredka, izzivov in priložnosti«, ki jo povzemamo tudi v tem prispevku. Brošura, tako kot vsa letna poročila, so dostopna na spletni strani programa ([www.dpor.si](http://www.dpor.si)). V letu 2026 pa se ravno izteka veljavnost trenutno aktualnega DPOR, zato že pripravljamo novega, ki bo tokrat veljaven desetletno obdobje. V prispevku izpostavljam tudi nekaj prihodnjih usmeritev DPOR oziroma izzivov ter razvoja onkologije v Sloveniji.

### **Spremembe v bremenu raka**

Rak v Sloveniji, tako kot v drugih razvitih državah, predstavlja eno največjih javnozdravstvenih bremen in je epidemija sodobnega časa. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije število novih primerov raka vsako leto narašča za okoli 2 %, bistveno se podaljšuje tudi preživetje, kar je oboje pomembno vplivalo na spreminjanje bremena raka v družbi v zadnjem desetletju. Konkretno to pomeni, da se je v obdobju med letoma 2010 in 2021 število novih primerov raka povečalo za skoraj 5.000 primerov letno oz. za 34 % (v letu 2010 je bila incidenca 12.896 primerov, v letu 2021 pa že 17.288), umrljivost se ni bistveno spremenila (v letu 2010 je bilo 5.900 smrti zaradi raka, v letu 2021 pa 6.213 oz. 5 % več). Največja razlika pa je opazna v prevalenci, torej številu oseb, ki so imele kadarkoli v preteklosti postavljeno diagnozo raka, ki se je povečala za 61 % oziroma za skoraj 50.000 oseb (v letu 2010 81.316 oseb z izkušnjo raka, leta 2021 pa že 130.642 oseb).

Zaradi staranja prebivalstva in razširjenosti različnih dejavnikov tveganja je v prihodnje pričakovati, da bo breme raka še naraščalo. Spremembe v bremenu raka vplivajo tako na posameznike, zdravstveni sistem kot tudi na družbo kot celoto, zato je še toliko bolj pomembno strateško ukrepanje, ki združuje jasne cilje obvladovanja raka.

### **Dosežki na področju strateških ciljev DPOR v zadnjih 15 letih**

V Sloveniji smo v zadnjih 15 letih dosegli zelo dobre rezultate. Specifični cilji DPOR so usmerjeni v doseganje treh strateških ciljev, to so: (1) upočasniti povečevanje incidence raka, (2) izboljšati preživetje bolnikov z rakom, (3) izboljšati kakovost bolnikov z rakom.

Na zmanjševanje incidence vplivajo ukrepi predvsem na področju primarne preventive – preprečevanja dejavnikov tveganja ali krepitve varovalnih dejavnikov, ki preprečujejo nastanek raka, in sekundarne preventive – odkrivanje predrakavih spremembe, ki jih odstranimo in tako preprečimo nastanek raka. Na področju omejevanja uporabe tobaka, ki še vedno velja za najpomembnejši dejavnik tveganja za raka, smo bili priča zaostrovanju zakonodaje, pričeli so se izvajati tudi ukrepi nacionalne strategije za Slovenijo brez tobaka do leta 2040. Tudi na področju omejevanja pitja alkohola so se zgodile pomembne spremembe, novo uvedeni ukrepi v zdravstvenem sektorju in pričetku izvajanja celovitih aktivnosti akcijskega načrta za zmanjševanje rabe alkohola. Na področju prehrane in gibanja so se izvajali številni ukrepi iz nacionalne strategije, vendar nas na tem področju čaka še precej dela v prihodnje. Pomemben dosežek s področja primarne preventive je tudi, da smo uspešno uvedli brezplačno celjenje proti HPV tudi za dečke, precepljenost pa kljub številnim naporom tako pri deklicah kot dečkih še ne dosega željenih vrednosti.

Slovenija ostaja med vodilnimi državami EU na področju vseh treh, s strokovnimi dokazi podprtih organiziranih presejalnih programov: za raka materničnega vratu (ZORA), raka dojk (DORA) ter raka debelega črevesa in danke (Program Svit), ki imajo eno izmed najvišjih stopenj udeležbe v državah EU. Vsi trije programi se izvajajo v skladu z evropskimi smernicami kakovosti, potekajo na nacionalni ravni in jih v celoti krije obvezno zdravstveno zavarovanje. Program Svit in program ZORA, ki odkrivata tudi predrakave spremembe, pomembno vplivata tudi na zmanjševanje incidence raka. Pri moških je tako opaziti, da se je incidenca raka začela zmanjševati, pri ženskah pa žal še vedno narašča, predvsem zaradi velikega porasta pljučnih rakov. Vsi trije presejalni programi vplivajo tudi na izboljševanje preživetja, saj se raki pri udeležencih praviloma odkrivajo v zgodnejših stadijih, ko je zdravljenje bolj uspešno in manj agresivno, kar vpliva tudi na dolgoročno izboljševanje kakovosti življenja teh bolnikov. V skladu z evropskimi priporočili smo v Sloveniji pričeli tudi z raziskovanjem možnosti uvajanja novih organiziranih presejalnih programov, to je presejanja za raka prostate, pljučnega raka in za odkrivanje okužbe s *Helicobacter pylori*, ki je v veliki meri povezana z razvojem želodčnega raka.

Preživetje je kompleksen kazalnik, ki odraža različne plasti delovanja zdravstvenega sistema. V teh letih smo povečali preživetje nadpovprečno glede na EU, za več kot 10 odstotnih točk, kar kaže na uspeh zgodnjega odkrivanja bolezni, tako preko presejalnih programov kot dostopnosti do različnih diagnostičnih možnosti, in razvoja ter dostopa do najnovejših načinov zdravljenja raka. Preživetje se bolj izboljšuje pri moških, kar vpliva na to, da se razlika v preživetju med spoloma zmanjšuje. Onkološko zdravstveno varstvo je pri nas še vedno visoko dostopno in ga v celoti krije obvezno zdravstveno zavarovanje, kar zagotavlja enakopravno obravnavo bolnikov. Visoki standardi kakovosti obravnave bolnikov z rakom so vzpostavljeni preko večdisciplinarne celostne

obravnave, ki je v Sloveniji že uveljavljen standard. Sistematično spremljanje kakovosti onkoloških obravnav, ki ga izvajata Register raka RS in strokovne skupine v okviru državnega programa, pa omogoča izboljšave na podlagi realnih podatkov.

Pomembni premiki so bili narejeni tudi na področju izboljševanja kakovosti življenja bolnikov z rakom, saj so se pričeli izvajati pilotni projekti celostne rehabilitacije bolnikov z rakom dojk, debelega črevesa in danke ter hematoloških rakov, ki bi se v prihodnje morali razširiti na celoten zdravstveni sistem. Pomemben napredek se je odvil tudi na področju paliativne oskrbe, saj se je bistveno izboljšalo znanje o paliativni oskrbi tako med strokovnjaki kot v splošni javnosti, izboljšala pa se je tudi dostopnost do paliativne oskrbe po celi Sloveniji, vključno z vzpostavljanjem mobilnih paliativnih timov.

### **Izzivi za v prihodnje**

S povečevanjem bremena raka je eden glavnih izzivov v prihodnje zagotavljanje zadostnih in ustreznih virov – tako kadrovskih, finančnih, tehničnih in organizacijskih – za celostno obravnavo bolnikov z rakom na vseh ravneh zdravstvenega varstva.

Še naprej bo ena izmed ključnih usmeritev krepitev preventive, saj bi z doseganjem mednarodno zastavljenih ciljev na tem področju lahko bistveno zmanjšali incidenco predvsem najpogostejših rakov, ki so povečini še vedno v porastu. Posebno pozornost bomo namenili spremljanju trendov pri pljučnem raku pri ženskah, kjer je trenutno opazen velik porast, žal pa to odraža vzorce kajenja izpred desetletji. Naša prizadevanja na področju omejevanja uporabe tobačnih izdelkov ter drugih znanih nevarnostnih dejavnikov morajo biti še odločnejša in ambiciozna. Na področju sekundarne preventive pa morajo naša prizadevanja podpirati dokazano učinkovite presejalne programe, ki lahko bistveno zmanjšajo umrljivost za posameznimi raki, pri rakah, kjer znamo odkrivati predstopnje bolezni, pa tudi incidenco rakov.

Z dokončno vzpostavitvijo in nadaljnimi nadgradnjami spremljanja petih najpogostejših rakov prek kazalnikov kakovosti, ki jih bomo spremljali v kliničnih registrih, smo na pravi poti k še boljši in učinkovitejši onkološki oskrbi. Rezultati tega spremljanja bodo usmerjali naša prizadevanja za krepitev oziroma izboljševanje mreže onkološke dejavnosti, saj ima Slovenija kot relativno majhna država izjemno priložnost tesnejšega povezovanja med različnimi izvajalci zdravstvenih storitev. Z doseganjem evropskih standardov kakovosti obravnave raka bi lahko pomembno izboljšali učinkovitost delovanja našega sistema. Kljub pomembnim dosežkom DPOR v zadnjih 15 letih ostajajo eden večjih izzivov opazne razlike v hitrosti in kakovosti obravnave bolnikov z rakom. Predvsem diagnostična pot je pre pogosto dolga in vijugava. Kot samoumevno pa ne smemo jemati zelo dobre dostopnosti do najrazličnejših možnosti zdravljenja, ki jih imajo trenutno na voljo slovenski bolniki z rakom.

Z izboljševanjem izidov zdravljenja se število oseb z izkušnjo raka povečuje, zato je pomembno, da je kakovost njihovega življenja čim boljša in da se v kar največji meri vključijo nazaj v aktivno življenje, zato bomo v prihodnje več pozornosti morali nameniti celostni obravnavi in rehabilitaciji po bolezni. Pri tem pa je ključno tudi večje vključevanje bolnikov in svojcev.

Namensko in usmerjeno bi bilo potrebno tudi krepiti raziskovanje na področju raka, za kar bo potrebno boljše povezovanje med raziskovalnimi inštitucijami, proaktiven pristop za povečanje investicij v raziskovanje ter spodbudno okolje za mednarodno sodelovanje.

Naše delovanje se bo moralo tudi v prihodnje usklajevati s širšimi spremembami v družbi, tako znotraj države kot v mednarodnem kontekstu, saj obvladovanje raka presega aktivnosti le zdravstvenega sektorja.

## **Zaključek**

Rak ostaja eden največjih zdravstvenih izzivov modernih družb, pričakovano je, da se bo breme raka v prihodnje še povečevalo. Onkologija ima v Sloveniji dolgo tradicijo in izjemne dosežke, ki so rezultat dolgoletnega strokovnega dela, predanosti in medsebojnega sodelovanja, kar naj ostane vodilo tudi v prihodnje.

Glavna vizija Državnega programa obvladovanja raka mora ostati, da z usklajenimi aktivnostmi najrazličnejših deležnikov, ki neposredno ali posredno vplivajo na obravnavo bolnikov z rakom, izboljšuje kakovost storitev za obvladovanje raka in podpira čim večjo enakost v dostopnosti do teh storitev za vse prebivalce Slovenije, ne glede na njihov kraj bivališča ali ustanovo zdravljenja.

## **Viri in literatura**

1. Letno poročilo Državnega programa obvladovanja raka 2025.
2. Plantosar K, Zakotnik B, Tomšič S, Duratović Konjević A, Kosmina J, Žgajnar J. Državni program obvladovanja raka v Sloveniji: 15 let napredka, izzivov in priložnosti. Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje: Ljubljana, 2025.

## **XXXVII. ONKOLOŠKI VIKEND SO PODPRLI:**

### **Zlati podpornik**

Servier Pharma d.o.o.

### **Srebrni podporniki**

Astra Zeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Ewopharma Slovenija

Genomic Solution

Lenis farmacevtika d.o.o.

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji

### **Bronasti podporniki**

Bristol Myers Squibb

Medison Pharma d.o.o.

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

Pfizer Luxembourg SARL, Podružnica v Ljubljani

Sandoz d.o.o.

### **Osnovni podporniki/s kotizacijo**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Apta Medica Internacional d.o.o.

Astellas Pharma, trženje in distribucija farmacevtskih izdelkov d.o.o.

Janssen d.o.o

Merck d.o.o.

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.

### **Drugi podporniki**

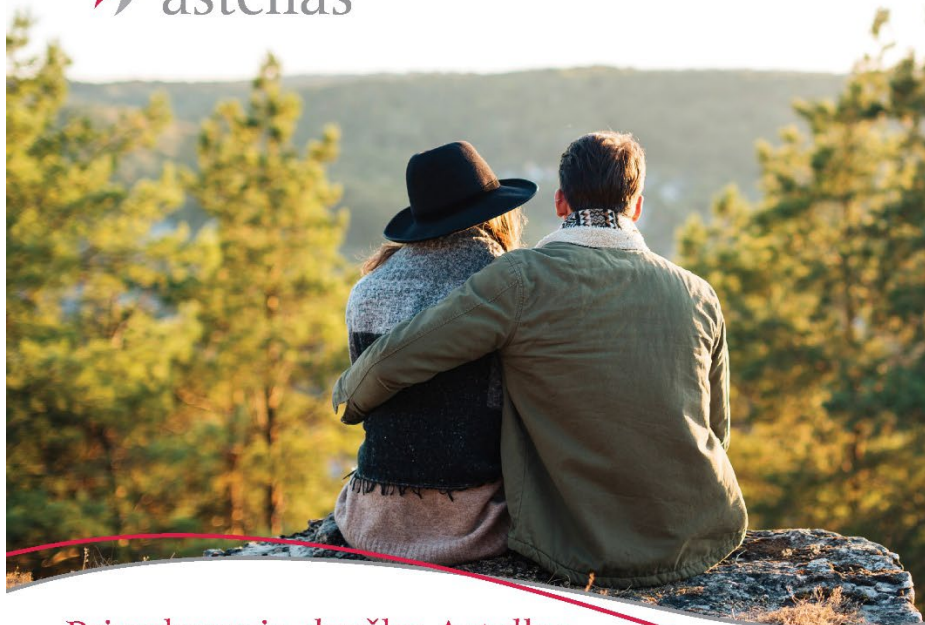
Onkološki inštitut Ljubljana



**ORGOVYX<sup>®</sup>**  
**(relugolix)** 120 mg  
tablete

pelgraz<sup>®</sup>  
pegfilgrastim

accord



## Prizadevanja družbe Astellas v onkologiji niso omejena le na zdravljenje, saj bolniki z rakom potrebujejo nove rešitve za boljšo kakovost življenja.

Z osredotočanjem na raziskave novih zdravljenj in tehnologij ponuja družba Astellas širok portfelj onkoloških zdravil, usmerjenih na nekatere vrste raka, ki so za zdravljenje najbolj težavne in za katere obstajajo omejene možnosti zdravljenja. Tako bolnikom z rakom in njihovim družinam dajemo upanje z iskanjem načinov za zdravljenje tistih vrst raka, za katere je malo terapevtskih možnosti, na primer napredovalega raka prostate, akutne mieloične levkemije, napredovalega raka urotelija in napredovalega raka želodca, pri katerih so deleži preživetja majhni.

**V družbi Astellas sledimo svojemu izročilu znanstvenih inovacij in si dolgoročno prizadevamo narediti korak dlje od samega zdravljenja z obljubo za izboljšanje vsakega dne za tiste, ki jih je prizadel rak.**

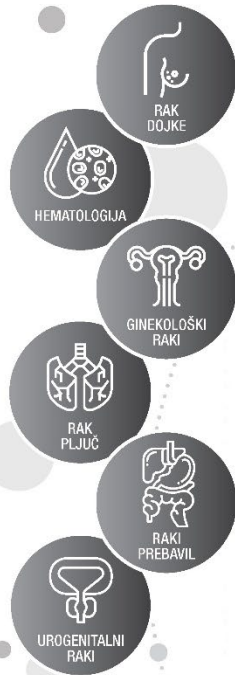


AstraZeneca 

AstraZeneca Onkologija

# KORAK NAPREJ

pri zdravljenju onkoloških bolnikov



Dodatne informacije so na voljo pri družbi:  
AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji,  
Verovškova 55, 1000 Ljubljana, tel.: 01/51 35 600  
Informacija pripravljena aprila 2026. SI-6064



ZDRAVILO VERZENIOS PRINAŠA  
NOVE PREBOJNE PODATKE O  
CELOKUPNEM PREŽIVETJU

**Verzenios**<sup>®</sup>  
abemaciciklo  
A Lilly Medicine

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



*Pri bolnikih s HR+ HER2- zgodnjim rakom dojk s pozitivnimi bezgavkami in z velikim tveganjem za ponovitev bolezni*

**Samo zdravilo Verzenios dokazano podaljšuje preživetje in zagotavlja dolgotrajno zaščito pred ponovitvijo bolezni z 2 leti zdravljenja.<sup>1,1-4</sup>**

**Okrajšave:** HER2-: receptorji humanega epidermalnega ravnega faktorja 2-negativni; HR+: hormonski receptorji-pozitivni; IDFS: preživetje brez invazivne bolezni; ITT: populacija, ki so jo nameravali zdraviti.

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

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

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

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10  
CMAT-29462, 12.5.2026, Samo za strokovno javnost.

**Lilly**  
A MEDICINE COMPANY

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### IME ZDRAVILA Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

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

NOVOST V ZDRAVLJENJU PRVE LINIJE METASTATSKEGA NDPR



sugemalimab

52%

ZMANJŠANO TVEGANJE ZA NAPREDOVANJE BOLEZNI ALI SMRT V PRIMERJAVI S KEMOTERAPIJO<sup>1,3</sup>

32%

BOLNIKOV, ZDRAVLJENIH V PRVI LINIJI, JE PO 4 LETIH ŠE VEDNO ŽIVIH<sup>2</sup>

Okrajšava: N2PR – hidrocortisonični pučnik

Referenca: <sup>1</sup> Podoba pri zdravih bolnikih s prvo linijo zdravljenja; <sup>2</sup> Zdravje bolnikov s prvo linijo zdravljenja; <sup>3</sup> 2019, pp.057-091, 3. izdaja, 1. del, The Lancet Oncology 2022, 23(2), 282.

SKRAJŠAN POZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

THE DRUG IS A 500 mg intravenous infusion of sugemalimab, a fully human anti-PD-1 antibody, administered every 2 weeks for up to 48 weeks. The primary endpoint was overall survival (OS) in the first-line setting. The secondary endpoints were progression-free survival (PFS), time to treatment discontinuation (TTD), and time to death. The results showed that sugemalimab significantly improved OS compared to chemotherapy in the first-line setting. The median OS was 20.1 months for sugemalimab and 15.8 months for chemotherapy. The median PFS was 7.2 months for sugemalimab and 5.1 months for chemotherapy. The median TTD was 12.3 months for sugemalimab and 8.9 months for chemotherapy. The results also showed that sugemalimab significantly improved health-related quality of life (HRQL) compared to chemotherapy. The median HRQL score was 68.5 for sugemalimab and 62.1 for chemotherapy. The results were consistent across all subgroups, including by age, sex, performance, and previous treatment. The most common adverse events were fatigue, decreased appetite, and weight loss. The results of this study suggest that sugemalimab is a promising treatment option for patients with metastatic disease in the first-line setting.

ewopharma Ewopharma d.o.o. Cesta 24, ulica 23 | 1231 Lubljana-Crnubi T: +386 (0) 590 448 40 | info@ewopharma.si

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

CSSTONE PHARMACEUTICALS

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40

TURN  
*what if...*  
INTO  
**WHAT IS**

Stop wondering  
“what if” and  
find out  
“what is” by  
understanding your  
patient’s individual  
tumour biology, and  
move forward with  
confidence in their  
treatment plan<sup>1</sup>



Personalise each  
chemotherapy  
decision<sup>2-10</sup>

Visit  
[oncotypeiq.com](http://oncotypeiq.com)

Only the Oncotype DX Breast Recurrence  
Score® test can predict the magnitude of  
chemotherapy benefit<sup>2,3</sup>

HER2, human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+, hormone receptor positive.

References:

1. Licata et al. *NPJ Breast Cancer*. 2023. **2**. Paik et al. *J Clin Oncol*. 2006. **3**. Albain et al. *Lancet Oncol*. 2010. **4**. Paik et al. *N Engl J Med*. 2004. **5**. Dowsett et al. *J Clin Oncol*. 2010. **6**. Kalinsky et al. *NEJM*. 2021.
7. Geyer et al. *NPJ Breast Cancer*. 2018. **8**. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2018. **9**. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2019. **10**. Sparano et al. Abstract GSI-05, SABCS. 2022.

Oncotype DX Breast Recurrence Score, and Recurrence Score are registered trademarks of Genomic Health, Inc.  
Exact Sciences is a registered trademark of Exact Sciences Corporation.  
© 2023 Genomic Health, Inc. All rights reserved. EXS19224\_0823\_EN\_INT



**EXACT  
SCIENCES**



# Ryzneuta®

(efbemalenograstim alfa)  
20 mg/ml raztopina za injiciranje

NOVO

## 3. GENERACIJA G-CSF: prvi in edini ne-PEGiliran dolgodelujoči G-CSF



### Strukturna inovacija<sup>1,2</sup>

- edinstvena dimerna struktura fuzijskega proteina ne zahteva pegilacije



### Varnost<sup>1</sup>

- nizka pojavnost mišično-skeletnih bolečin<sup>1</sup>
- manj alergen<sup>3</sup>



### Učinkovitost<sup>2,4</sup>

- nižja pojavnost in krajše trajanje nevtropenije 3. ali 4. stopnje
- višji nadir ANC in krajši čas okrevanja
- redkejša potreba po zmanjšanju odmerka kemoterapije

#### SKRAJŠAN POZVETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA RYZNEUTA

**Ime zdravila:** Ryzneuta 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjени injekcijski brizgi. **Kakovostna in količinska sestava:** Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg efbemalenograstima alfa v 1 ml raztopine za injiciranje (rekombinanti človeški fuzijski protein Fc granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja, pridoben iz celične kulture sencelev). Koncentracija je 20 mg/ml. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte SmPC za zdravilo Ryzneuta. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Ryzneuta je indikirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in zmanjšanje pojavnosti febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih, zdravljenih s citotoksično kemoterapijo zaradi malignih bolezní (z izjemo kronične mieloidne levkemije in mielodisplastičnih sindromov). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Ryzneuta morajo uvedeti in spremljati zdravniki z izkušnjami v onkologiji in/ali hematologiji. **Odmerjanje:** Za vsak cikel kemoterapije je priporočeni odmerek 20 mg (ena napolnjena injekcijska brizga) zdravila Ryzneuta, ki se daje najmanj 24 ur po citotoksični kemoterapiji. **Način uporabe:** Zdravilo Ryzneuta je namenjeno subkutani uporabi. Na voljo je v napolnjenih injekcijski brizgi za ročno dajanje. Zdravilo je treba injicirati v stegno, trebuh, zadnjico ali nadlaket. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Za podrobnejša navodila glejte SmPC za zdravilo Ryzneuta. **Posobna opozorila in previdnostni ukrepi:** Granulocitni kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF) lahko spodbuja rast mielocelne celice in vodi, podobne učinke pa so in vitro opazili tudi pri nekaterih zdravilih z izkušnjami v onkologiji in hematologiji. Po uporabi G-CSF so poročali o neželenih reakcijah na pljučih, zlasti interakcijski pljučnici. Bolniki z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice se lahko izpostavljeni večjemu tveganju. Po uporabi G-CSF so poročali tudi o sindromu kapilarne preapneosti, za katerega so značilni hipotenzija, hipoalbuminemia, edem in hemokonzentracija, in o primerih rupture vranice, vključno z nekaterimi smrtnimi primeri. Pri bolnikih, ki so dobili G-CSF (npr. filgrastim in pegfilgrastim), so poročali o glomerulonefritisu. Po uporabi efbemalenograstima alfa so poročali o splošno asimptomatskih primerih splenomegalije. Zdravljenje s samim efbemalenograstimom alfa ne izključuje tromboembolizacije in anemije, ker se mielosupresivna kemoterapija s polnim odmerkom vzdržuje po predpisani shemi. Pri bolnikih z lastnostmi srpasnih celic ali srpasocelčno anemijo je bila uporaba G-CSF povezava s srpasocelčno krizo. Pri bolnikih, ki so dobili G-CSF, so opazili število belih krvničk, ki je enako  $100 \times 10^9/l$  ali večje. Tako povečanje števila belih krvničk je prehodno, običajno ga opazimo od 24 do 48 ur po uporabi zdravila. Poročali so tudi o preobčutljivosti, vključno z resnimi alergijskimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem, redko pa so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu. Ko pri vseh terapevtskih protih obstaja možnost imunogenosti. Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Pri uporabi nekaterih G-CSF (npr. pegfilgrastim) skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo sta bila pri bolnikih z rakom dojke in rakom pljuč opažena mielodisplastični sindrom (MDS) in akutna mielocidna levkemija (AML). Večja hematopoetska dejavnost kostnega mozga v odzivu na terapijo z raznim faktorjem je bila povezana s prehodno normalnimi izvidi slikanja kosti. Vsaka napolnjena brizga s tem zdravilom vsebuje 50 mg sorbitola. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 20-mg odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Pokrovec za iglo napolnjene brizge vsebuje suhi naravni kavčuk (lateks), ki lahko povzroči alergijske reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zaradi možne občutljivosti hitro delujočih se mielocelne celice na citotoksično kemoterapijo je treba efbemalenograstim alfa uporabiti vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji in najmanj 14 dni pred naslednjim odmerkom kemoterapije. Sočasno uporaba zdravila Ryzneuta in kemoterapije okrepi mielosupresijo. **Plošnost, nosečnost in dojenje:** Podatkov o uporabi efbemalenograstima alfa pri nosečnicah ni, zato zdravila Ryzneuta ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Ni dovolj podatkov o izločanju efbemalenograstima alfa v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Efbemalenograstim alfa ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plošnost podganh samcev ali samic. **Neželeni učinki:** Neželeni učinek, o katerem so najpogostejše poročali, je bila bolečina v kosteh (zato pogostejše 1/100). O bolečini v hrbtni, artroziji in bolečini v udu so poročali pogosto (2/100 do < 1/10). Mišično-skeletna bolečina je bila na splošno blaga do zmerne, prehodna in je je bilo pri večini bolnikov mogoče obvladati s standardnimi analgetiki. Za podrobnejši opis neželenih učinkov glejte SmPC za zdravilo Ryzneuta. **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** R/R - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišničnih, tujomna, se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odobritvi iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Evvie Biotechnologies Ireland Ltd., 20 Kildare Street, Dublin 2, D02 T3V7, Irska. **Datum zadnje revizije besedila:** 04/2026

▼ Za to zdravilo se izvaja dodano spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Sloveneška ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

Pred predpisovanjem zdravila Ryzneuta preberite celoten povzetelek glavnih značilnosti zdravila.

Za vse morebitne dodatne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na: Lenis d.o.o., Litostrojska cesta 52, 1000 Ljubljana, Slovenija, telefoni: 01 235 07 00.

**Okrajšave:** ANC = absolutno število nevtrofilov (Absolut Neutrophils Count)

**Literatura:** 1. Povzetelek glavnih značilnosti zdravila Ryzneuta, april 2026. 2. Li SXM, et al. J Clin Exp Hematol. 2023;2(10):12. 3. Glaspay JA, et al. JCO Oncol Adv. 2025;2(1):9. 4. Zhang Q et al. BMC Cancer. 2024;24:1143. 5. Criaifulli S et al. Drug Saf. 2023 Apr;46(4):343–355.

Pred predpisovanjem zdravila Ryzneuta preberite celoten povzetelek glavnih značilnosti zdravila.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

Datum priprave gradiva: april 2026

PG-4-2026-1146-51

EVIVE Lenis

# VEČ MOŽNOSTI MOČ IZBIRE

Erbitux® je edino anti-EGFR tarčno zdravilo, ki omogoča odmerjanje enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ob različnih režimih KT<sup>1-4</sup>

©2024 Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija in/ali podružnice. Vse pravice pridržane.

**MERCK**

## Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

**Sestava:** En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG1 protiteleso. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nenutritivnim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFFOX in kot samostojno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznega celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Zdravilo Erbitux se lahko daje z režimom odmerjanja enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Zdravilo Erbitux 5 mg/ml se daje z intravensko infuzijo, in sicer z infuzijsko bralčko, težnostno kapalno infuzijo ali bralčko za brago. Začetni odmerek je treba dati počasi, da se zmanjša tveganje za reakcije, povezane z infuzijo. **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve nivoja elektrolitov v serumu. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi možna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (z 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejema cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevropatije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotskičnih učinkov kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevropatije. V kombinaciji s kapektabimom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželene učinki:** Zelo pogosti (z 1/100): hipomagnezija, povečanje ravni jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (z 1/100 do < 1/100): dehidracija, hipokalciemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzea, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** december 2024.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. O domnevem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si) ali na [drug.safety.easterneurope@merckgroup.com](mailto:drug.safety.easterneurope@merckgroup.com). Samo za strokovno javnost.

**Podrobneje informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck d.o.o., Letalska cesta 29c, 1500 Ljubljana, tel.: 01 5603 800, faks: 01 5603 830, el. pošta: [info@merck.si](mailto:info@merck.si)

SL-ERB-000022; 06/2025

# NIČ NOVEGA JE DOBRA NOVICA

Do slednjih rezultatov pri širokem naboru bolnikov s HR+/HER2-  
rakom dojke s statistično pomembnimi izboljšavami v iDFS  
(zgodnji rak dojk), PFS in OS (metastatski rak dojke).<sup>†1</sup>

NOVICA, KI JO  
Z VESELJEM DELITE.

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

**Ime zdravila:** Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** **Zgodnji rak dojk:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze indicirano za odločevanje bolnikov z zgodnjim rakom dojke, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, z velikim tveganjem za ponovitvo (za kritične za izbiro glede poglavitje 5-1 povzeta glavni značilnosti zdravila). Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavi in pri moških je treba zaviralce aromataze uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberna (LHRH). **Napredovali ali metastatski rak dojk:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestranom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejele hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberna. **Odmerjanje in način uporabe:** **Zgodnji rak dojk:** 400 mg (dve 200-miligramski tableti) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikelus traja 28 dni. Bolniki naj zdravljenje jemljejo do zaključka 3-letnega zdravljenja ali do ponovitve bolezni oz. pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Zaviralec aromataze:** je treba jemati po 1x/dan vseh 28 dni ciklusa. **Napredovali ali metastatski rak dojk:** 600 mg (tri 200-miligramske tablete) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikelus traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri uporabi v kombinaciji z zaviralcem aromataze je treba zaviralce aromataze jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa, pri uporabi v kombinaciji s fulvestranom je treba fulvestran odmerjati im. 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/meseč. **Prilaganje odmerkov:** Za poročila glede prekinitve jemanja, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glede povzete glavni značilnosti zdravila. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic, pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke in okvaro jeter, ter pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke in blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A), prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočen začetni odmek 200 mg. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) je priporočen začetni odmek 400 mg. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arazide, soje ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen.** Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. **Nevropropagija in hepatobilarna toksiciteta:** Pregled celotne krme sline in vrednosti jernih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvi 2 ciklusi vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusi na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Glede na to, kako močno je izražena nevropropagija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje prekiniti, zmanjšati odmek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trijanjem intervala QTc\* = 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan 1. ciklusa, nato kot je klinično indicirano. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (Vključno s K, Ca, P in Mg) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. **Hude kožne reakcije:** Poročali so o pojavi toksične epidermalne nekroze (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kožni izpuščaj, pogosto z mehurji, ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. **Intersticijska pljučna bolezen/ pnevmonitis.** Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, in lahko vključujejo hipoksijo, kašelj in dispnejo. **Zvišanje kreatinina.** Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno izvesti dodatno oceno ledvične funkcije za izključitev olivare ledvice. **Plošnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 21 dni po prekinitvi zdravljenja. Bolnike, ki jemljejo Kisqali, ne smejo dobiti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blagi vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Mesečno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4. Če mora bolnik sočasno prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmek zdravila Kisqali zmanjšati s 600 mg na 400 mg oz. s 400 mg na 200 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmek že zmanjšan na 200 mg/dan, je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Priporočeno je skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Bolniki naj se izogibajo uživanju grenikiv in njihovega soka. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4. Pri sočasnem odmerjanju z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzete glavni značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri uporabi odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zavrnilni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (= 2x povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati prenašalcev:** Vrednotenje podatkov *in vitro* razkiva kaže, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OGT1, OGT2, MATE1 in BSEP. **Neželeni učinki pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke (začetni odmek 400 mg):** Zelo pogosti (≥ 1/10): okužbe, nevropropagija, levkopenija, glavobol, kašelj, navzea, diareja, obstipacija, bolečine v trebuhu, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jernih testov. **Pogosti (≥ 1/10 do < 1/10):** trombotična, febrilna nevropropagija, hipokalcemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinokopa, intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, motnje okužanja, hepatotoksičnost, entem, suha koža, vilgilo, suha usta, orofaringska bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Redki (e 1/10 000 do < 1/1000):** multiformni eritem. **Neznana pogostota:** toksična epidermalna nekroza (TEN). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/SpSec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavni značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzeta glavni značilnosti zdravila:** december 2024.

<sup>†1</sup> V primerjavi z AI v raziskavi NATALEE in HT v raziskavi MONALEESA.

**Kritična:** AI, zaviralec aromataze HR+/HER2- hormonski odmek rak dojke in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastičnega faktorja 2 HT; ehomska kraljica **Overall Survival**. **OS:** Celokupno preživetje. **PFS:** (progression-free survival) – preživetje brez napredovanja bolezni. **iDFS:** (invasive disease-free survival) – preživetje brez invazivne bolezni.

Vir: 1. Povzetek glavni značilnosti zdravila Kisqali. December 2025.

Samo za strokovno javnost. Datum priprave informacije: april 2026 | FA-11651756

Zdravilna učinkovina ribociklib in zdravilo Kisqali se za 107 držav po celem svetu IZDELUJETA V SLOVENIJI.

NOVARTIS

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji  
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

KISQALI®  
ribociklib

Proizvedeno  
v Sloveniji



Radovednost  
spodbuja  
inovacije.

Doživljamo vedno nove preboje  
v izboljševanju življenj ljudi.  
Prinašamo življenjske spremembe.

To je tisto, kar nas žene.

[www.roche.si](http://www.roche.si)

M-SI-00001261 (v 1.0)  
Roche farmacevtska družba d.o.o.

**ODOBREN V PRVI LINIJI  
ZDRAVLJENJA mPaCa**

**ONIVYDE®**

pegylated liposomal

**V REŽIMU NALIRIFOX**

**UTIRA NOVO POT NA PODLAGI TRDNIH DOKAZOV**

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

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je indicirano:

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

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

**Kratice in literatura:**

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

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ONIVYDE pegylated liposomal, november 2024.

2. Meisi D et al. *Annals of Oncology*. 2023;34:5895-5897.

 **onivyde®**  
pegylated liposomal irinotecan







ONKOLOGIJA



Prizadevamo si zagotoviti nova zdravila  
bolnikom z rakom po vsem svetu z zavezanostjo  
znanosti, s prodornimi inovacijami in strastjo  
za izboljšanje življenja bolnikov.

Takeda Pharmaceuticals d.o.o.  
Bleiweisova 30, 1000 Ljubljana, Slovenija  
[www.takeda.si](http://www.takeda.si)

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.  
VV-MEDMAT-130031, DP: November 2025

