

ISSN 1408-1741 / letnik XXIX / št. 2 / str. 1-92 / december 2025

ONKOLOGIJA



Slovenian Journal of Oncology



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Izvirni
znanstveni
članki

- 6 **Optimizacija oskrbe pacientov v onkološki zdravstveni negi na podlagi McGillovega sodelovalnega modela / *Optimising patient care in oncology nursing using the McGill Model of Nursing***
Masten Valentina, Milić Tamara, Petrović Matic, Prosen Mirko, Ličen Sabina

Pregledni
znanstveni
članki

- 16 **Povzetek poročila državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom (2000 – 2023) / *Summary of the report of the national Registry of Tested Individuals from Families with Hereditary Cancer (2000 – 2023)***
Hotujec Simona, Blatnik Ana, Stegel Vida, Krajc Mateja

Pregledni
strokovni
članki

- 24 **Breme raka v občini Kanal ob Soči in Goriški statistični regiji ter potencialna povezanost z okoljskimi onesnaževali zaradi sosežiga odpadkov / *Cancer burden in Kanal ob Soči Municipality and Goriška Statistical Region (Slovenia) and potential association with environmental pollutants due to waste co-incineration***
Zadnik Vesna, Oblak Teja, Duratović Konjević Amela, Birk Mojca, Tomšič Sonja, Mihor Ana, Žagar Tina

- 36 **Telesna dejavnost, mišica in klinična prehrana / *Physical activity, muscle, and clinical nutrition***
Rotovnik Kozjek Nada, Tonin Gašper

- 52 **Dve desetletji delovanja Oddelka za molekularno diagnostiko na Onkološkem inštitutu Ljubljana / *Two Decades of the Department of Molecular Diagnostics at the Institute of Oncology Ljubljana***
Škerl Petra, Novaković Srdjan, Stegel Vida

62 **20 let Oddelka za eksperimentalno onkologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana (2005–2025) / 20th Anniversary of the Department of Experimental Oncology at the Institute of Oncology Ljubljana**
Gregor Serša, Ajda Medved, Jaka Vrevc Žlajpah, Maja Čemažar

S knjižne
police

70 **Izbrana poglavja iz nujnih stanj: učbenik za tečaj oživljanja na Onkološkem inštitutu Ljubljana**
Potočnik Iztok, Lenasi Helena, Erak Martin

Navodila
avtorjem

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

ONKOLOGIJA / SLOVENIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

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

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

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

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

ONKOLOGIJA / SLOVENIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

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

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

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

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

Izdajatelj / Publisher

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

Naslov uredništva / Editorial office

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

Glavna urednica / Editor-in-Chief

Vaneja Velenik

Uredniki / Editors

Jasna But-Hadžić, David Ožura, Vesna Zadnik

Uredniški odbor / Editorial Board

Nina Boc, Maja Čemažar, Cvetka Grašič Kuhar, Jasenka Gugič, Veronika Kloboves Prevodnik, Viljem Kovač, Janja Ocvirk, Barbara Perić, Gašper Pilko, Ivica Ratoša, Primož Strojjan

Mednarodni uredniški odbor / International Editorial Board

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

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

Jezikovna zadruga Soglasnik

Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress

Skalnato gorovje, Miha Žerovnik s.p.

Tisk / Printing

Tisk Žnidarič d.o.o

Recenzija / Review

Dvojno slepa zunanja recenzija.
Double blind external peer review.

Spletno mesto / Website

<https://revijaonkologija.si/>
www.onko-i.si/onkologija/
www.onko-i.si/eng/onkologija/

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

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

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 4.000 izvodov.
The journal is published twice a year in 4.000 copies.

Izdajanje revije finančno podpira Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS).
The publication of this journal is subsidized by the Slovenian Research And Innovation Agency (ARIS).

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

CODEN ONKOCZ
UDC 616-006
DDC 616.99



Ilustracija na naslovnici je vezana na vsebino članka Breme raka v občini Kanal ob Soči in Goriški statistični regiji ter potencialna povezanost z okoljskimi onesnaževali zaradi sosežiga odpadkov

The cover illustration relates to the content of the article Cancer burden in Kanal ob Soči Municipality and Goriška Statistical Region (Slovenia) and potential association with environmental pollutants due to waste co-incineration

Optimizacija oskrbe pacientov v onkološki zdravstveni negi na podlagi McGillovega sodelovalnega modela

Optimising patient care in oncology nursing using the McGill Model of Nursing

Masten Valentina¹, Milić Tamara¹, Petrović Matic¹, Prosen Mirko¹, Ličen Sabina¹

¹Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju, Polje 42, 6310 Izola

Korespondenca: Valentina Masten, dipl.m.s.

E-mail: 97240389@student.upr.si

Poslano / Received: 27.7.2025

Sprejeto / Accepted: 25.9.2025

doi: 10.25670/oi2025-010on

IZVLEČEK

Izhodišča: McGillov model zdravstvene nege je celostni, sodelovalni pristop, ki poudarja aktivno vlogo pacienta, vključevanje bližnjih in krepitev psihosocialne podpore. Kljub uveljavljenosti v mednarodnem prostoru njegova uporaba v slovenski klinični praksi še ni bila raziskana. Namen raziskave je bil ovrednotiti, v kolikšni meri medicinske sestre na področju onkološke zdravstvene nege uporabljajo pristope McGillovega modela, ki vključujejo sodelovanje pacientov, vključevanje družinskih članov in krepitev psihosocialne podpore.

Metode: V kvantitativni presečni raziskavi je bilo k sodelovanju povabljenih približno 400 medicinskih sester, zaposlenih na področju onkološke zdravstvene nege. Vprašalnik je pričelo izpolnjevati 166 oseb, od tega ga je popolnoma izpolnilo 126 (odzivnost 31,5 % glede na populacijo medicinskih sester zaposlenih na področju onkološke zdravstvene nege). Večina anketirancev je bila ženskega spola (77,8 %). Povprečna starost anketirancev je bila 37,71 leta ($s = 8,07$) s povprečno delovno dobo na področju onkološke zdravstvene nege 9,66 leta ($s = 7,93$). Analiza je temeljila le na popolnoma rešenih vprašalnikih. Podatke smo zbrali z novo razvito lestvico, ki temelji na McGillovem sodelovalnem modelu. Anketiranci so trditve ocenjevali na petstopenjski lestvici, ki meri pogostost izvajanja pristopov ali stopnjo strinjanja z izjavo. Izvedli smo eksploratorno in konfirmatorno

faktorsko analizo, Wilcoxonove in Mann-Whitneyjeve teste ter Spearmanovo korelacijo.

Rezultati: Faktorska analiza je potrdila tri konstrukte, ki pojasnjujejo 65,3 % skupne variance ($KMO = 0,896$; Bartlett $p < 0,001$). Empirične mediane vseh treh konstruktov so bile statistično značilno višje od teoretičnih ($p < 0,001$), kar pomeni, da so anketiranci poročali o uporabi pristopov McGillovega modela. Anketiranci z dostopom do pisnih protokolov ali organizacijsko podporo so dosegali višje rezultate ($p < 0,001$). Ugotovljene so bile zmerne do visoke pozitivne korelacije med uporabo pristopov in zaznavo izboljšanja oskrbe ter psihosocialnega stanja onkoloških pacientov ($p < 0,001$).

Zaključek: Rezultati potrjujejo, da se v onkološki zdravstveni negi pogosto uporabljajo pristopi McGillovega modela, kar pozitivno sovпада z zaznanim izboljšanjem kakovosti oskrbe. Model ima potencial za širšo in bolj formalizirano implementacijo v klinično prakso.

Ključne besede: McGillov model zdravstvene nege, medicinske sestre, onkološka zdravstvena nega, psihosocialna podpora, sodelovanje pacienta

ABSTRACT

Background: *The McGill Model of Nursing is a holistic, collaborative approach that emphasises the active role of the patient, the involvement of the family and the strengthening of psychosocial support. Although it has been established in the international literature, its implementation in Slovenian clinical practice has not yet been systematically investigated. The aim of this study was to investigate the extent to which oncology nurses apply the principles of the McGill Model, including patient participation, family involvement and psychosocial support.*

Methods: *Approximately 400 nurses working in the field of oncology nursing were invited to participate in this quantitative cross-sectional study. A total of 166 began the questionnaire and 126 completed it in full (response rate 31.5%). Most of the respondents were female (77.8%). Their mean age was 37.71 years ($s = 8.07$), with a mean length of professional experience in oncology nursing of 9.66 years ($s = 7.93$). The analysis was based solely on fully completed questionnaires. Data was collected using a newly developed scale based on the McGill Model of Nursing and on a five-point frequency and agreement scale. Exploratory and confirmatory factor analyses were performed, as well as Wilcoxon signed-rank tests, Mann-Whitney U tests and Spearman correlations.*

Results: *The factor analysis confirmed a three-factor structure explaining 65.3% of the total variance ($KMO = 0.896$; Bartlett's $p < 0.001$). The empirical medians of all three constructs were significantly higher than the theoretical medians ($p < 0.001$), suggesting that respondents indicated the use of McGill Model approaches. Participants with access to written protocols or organisational support scored significantly higher ($p < 0.001$). Moderate to strong positive correlations were found between the use of these approaches and the perceived improvement in the quality of care and the psychosocial well-being of patients ($p < 0.001$).*

Conclusion: *The results confirm that approaches based on the McGill Model are commonly used in oncological care and are positively associated with perceived improvements in quality of care. This model has the potential for wider and more formalised implementation in the clinical setting in Slovenia.*

Keywords: *McGill Model of Nursing, nurses, oncology nursing, psychosocial support, patient involvement*

UVOD

Onkološki pacienti se soočajo s številnimi izzivi, vključno s čustveno obremenitvijo ob diagnozi bolezni ter obremenjujočimi neželenimi učinki zdravljenja. Pogosto se pojavljajo tudi težave pri usklajevanju oskrbe ter komunikaciji med pacienti in zdravstvenimi delavci, kar lahko negativno vpliva na pacientovo sposobnost sprijemanja z boleznijo (1). V prizadevanjih za zagotavljanje podpore onkološkim pacientom se zato poudarja pomen komunikacije, osredotočene na pacienta, ter celostne oskrbe, ki zajema tako fizične kot psihosocialne vidike bolezni. Medicinske sestre imajo pri tem ključno vlogo, saj z vzpostavljanjem in vzdrževanjem učinkovite komunikacije pomembno prispevajo k izboljšanju kakovosti oskrbe in zadovoljstva pacientov (2). Medicinske sestre pogosto naletijo na sistemske ovire, kot so visoke delovne obremenitve in organizacijske omejitve (3). Za učinkovito soočanje s temi izzivi je ključna uporaba teoretičnih izhodišč, ki omogočajo strukturirano razumevanje kompleksnosti zdravstvene obravnave pacientov. Teorije v zdravstveni negi predstavljajo temeljni okvir za načrtovanje in izvajanje klinične prakse, saj medicinskim sestram omogočajo razumevanje ter ustrezno odzivanje na kompleksne potrebe pacientov (4). Njihova prilagodljivost omogoča implementacijo v različnih kliničnih okoljih, kjer hkrati spodbujajo uvajanje inovativnih pristopov ter kritično preučujejo ustaljene rutine in

obstoječe prakse (5). Ena od osrednjih usmeritev sodobnih teoretičnih modelov je poudarek na celostnem pristopu k obravnavi pacientov. Celostna zdravstvena nega temelji na integraciji fizičnih, psihosocialnih in odnosnih dimenzij oskrbe ter na etičnem odnosu med medicinsko sestro in pacientom (6). Tak pristop spodbuja empatično, z dokazi podprto in pacientu prilagojeno oskrbo, katere cilj je izboljšanje kakovosti življenja posameznika. Kljub temu ostaja vprašanje skladnosti vsakodnevnih kliničnih praks s temeljnimi teoretičnimi izhodišči pogosto spregledano in raziskovalno premalo obravnavano (7).

Zlasti v onkološki zdravstveni negi, kjer so pacientove potrebe pogosto dolgotrajne in čustveno zahtevne, je zagotavljanje kakovostne obravnave tesno povezano z usklajenim sodelovanjem vseh vpletenih deležnikov, vključno z zdravstvenimi delavci, pacienti in njihovimi bližnjimi. V tem kontekstu pridobivajo na pomenu sodelovalni modeli, kot je na primer model skupnega odločanja (*angl. Shared Decision Making, SDM*). SDM je opredeljen kot »pristop, kjer klinični izvajalci in pacienti delijo najboljše razpoložljive dokaze ob soočanju z nalogo sprejemanja odločitev, pri čemer so pacienti podprti pri premisleku o možnostih, da bi dosegli informirane preference« (8). Model temelji na partnerskem odnosu med pacientom in izvajalcem zdravstvene nege ter omogoča skupno odločanje o poteku zdravljenja. Pomemben prispevek k celostni oskrbi ponujata tudi model sodelovalne oskrbe (*angl. Collaborative Care Model*), ki združuje telesno in duševno zdravstveno obravnavo na ravni primarnega zdravstva (9), ter model kakovostne skrbi (*angl. Quality-Caring Model*), ki poudarja pomen odnosov med medicinsko sestro in pacientom ter osredotočenost na skrbno in empatično oskrbo (10). Model na močeh temelječe zdravstvene nege (*angl. Strengths-Based Nursing*) usmerja pozornost na prepoznavanje notranjih virov moči pri pacientih ter njihovo opolnomočenje kot osrednji cilj zdravstvene obravnave (11). Omenjeni modeli ne obogatijo le razumevanja pacientovih izkušenj in potreb, temveč odpirajo nove poti za izboljšanje kakovosti, kontinuitete in humanosti v onkološki zdravstveni negi (1). Zdravljenje raka za paciente predstavlja veliko fizično, psihološko in socialno breme, kar lahko vodi v depresijo, anksioznost, posttravmatski stres in slabšo kakovost življenja (12). Težave so pogosto povezane z večjo porabo zdravstvenih storitev, slabšo adherenco k zdravljenju in nižjim zadovoljstvom z oskrbo. Onkološka zdravstvena nega zato ne zahteva le tehničnih veščin, temveč tudi visoko razvite komunikacijske in čustvene kompetence. Kljub temu obstajajo pomembne vrzeli v izobraževanju onkoloških medicinskih sester, zato je uvedba celostnih modelov oskrbe, podprtih s teorijo, ključnega pomena (12).

V tem kontekstu se kot izjemno primeren za onkološko zdravstveno nego izkaže McGillov sodelovalni model zdravstvene nege, ki ga je razvila dr. Moyra Allen. Model temelji na štirih temeljnih konceptih: zdravje kot večdimenzionalni proces, sodelovanje, vloga družine in proces učenja (13). Vloga medicinske sestre je v tem modelu dopolnilna, saj slednja ni zgolj izvajalka oskrbe, temveč je tudi partnerka v procesu učenja, opolnomočenja in krepitev moči pacienta in bližnjih. McGillov model spodbuja celostno obravnavo posameznika, ki vključuje krepitev komunikacije, skrbi in empatije oziroma dejavnikov, ki dokazano vplivajo na boljše zdravstvene izide (14). Model se je izkazal za učinkovitega tudi v paliativni negi, saj spodbuja pozitivno psihosocialno počutje in krepi odnose z družino (15). Učinkovita uporaba McGillovega modela zahteva od medicinskih sester poglobljeno razumevanje tako bioloških kot razvojnih vidikov pacientovega stanja, kar omogoča individualizirano in celostno obravnavo, usmerjeno v človeka kot celoto (11).

NAMEN RAZISKAVE

Čeprav je McGillov sodelovalni model mednarodno priznan in teoretično dobro utemeljen, njegova uporaba v klinični praksi v Sloveniji še ni bila raziskana. Zaradi te vrzeli v razumevanju se raziskava osredotoča na preučevanje uporabe McGillovega modela v onkološki zdravstveni negi v Sloveniji s posebnim poudarkom na njegovem potencialnem prispevku k izboljšanju kakovosti oskrbe ter psihosocialnega počutja onkoloških pacientov. Cilj raziskave je kvantitativno ovrednotiti, v kolikšni meri medicinske sestre na področju onkološke zdravstvene nege uporabljajo temeljna načela McGillovega modela zdravstvene nege, kot so spodbujanje pacientove samostojnosti, vključevanje družinskih članov in aktivno sodelovanje pacientov v procesu odločanja. Poleg tega raziskava obravnava tudi ovire, s katerimi se medicinske sestre srečujejo pri uvajanju tega modela v vsakodnevno klinično prakso. V tem oziru je bila oblikovana hipoteza: »Medicinske sestre, ki pogosteje uporabljajo pristope McGillovega modela zdravstvene nege ter v večji meri izražajo strinjanje z vidiki psihosocialne podpore in opolnomočenja, pogosteje zaznavajo izboljšanje kakovosti oskrbe in psihosocialnega stanja pacientov«.

METODE DELA

V raziskavi je bila uporabljena opisna eksplorativna neeksperimentalna metoda empiričnega raziskovanja s tehniko anketiranja.

Opis instrumenta

Lestvica, uporabljena v tej raziskavi, je bila razvita na podlagi pregleda znanstvene literature, ki obravnava teoretične in praktične vidike McGillovega modela zdravstvene nege (13, 15–17). Namen lestvice je bil kvantitativno zajeti ključne razsežnosti uporabe modela v onkološki zdravstveni negi z vidika medicinskih sester. Lestvica obsega 16 trditev, ki jih anketiranci ocenijo na petstopenjski Likertovi lestvici od 1 (nikoli/sploh se ne strinjam) do 5 (vedno/popolnoma se strinjam). Skupni rezultat se izračuna kot vsota vseh točk (razpon 16–80). Eksplorativna in konfirmatorna faktorska analiza (18, 19) sta potrdili tridimenzionalno strukturo lestvice, ki meri tri ključne razsežnosti McGillovega modela: aktivno vključevanje pacienta, vključevanje družine ter psihosocialno podporo in opolnomočenje (13). Skupni rezultat se uporablja kot splošni pokazatelj pogostosti uporabe pristopov modela, posamezni konstrukti pa omogočajo podrobnejšo interpretacijo po dimenzijah. Mejna vrednost 48 točk izhaja iz teoretične sredine razpona (16–80) in je bila v raziskavi dodatno preverjena z Wilcoxonovim testom, kar potrjuje njeno

ustreznost. Višji rezultati kažejo na pogostejšo uporabo načel McGillovega modela, večje vključevanje pacientov in zaznavanje pozitivnih učinkov pristopa, nižji rezultati pa lahko nakazujejo manj pogosto uporabo, prisotnost ovir ali pomanjkanje ustreznega znanja in usposobljenosti medicinskih sester za uporabo tega modela v klinični praksi.

Opis vzorca

V raziskavi je bil uporabljen vzorec po metodi snežne kepe, ki je ustrezna, kadar gre za specifično in strokovno homogeno populacijo z omejenim dostopom. Vzorec je vključeval zaposlene v zdravstveni negi, ki so v letu 2024/2025 delovali na področju onkološke zdravstvene nege. Anketiranci so bili zaposleni na različnih ravneh zdravstvenega varstva iz različnih slovenskih statističnih regij. Ciljna populacija obsega približno 400 aktivno zaposlenih onkoloških medicinskih sester. Vprašalnik je začelo izpolnjevati 166 oseb, od tega ga je popolnoma izpolnilo 126 anketirancev, kar predstavlja približno 31,5-odstotno stopnjo odzivnosti.

Velikost vzorca je bila predhodno ocenjena z analizo statistične moči v programu G*Power 3.1, pri čemer so bile določene stopnja tveganja $\alpha = 0,05$, moč testa $(1-\beta) = 0,95$ in srednja velikost učinka. Na tej osnovi je bila minimalno potrebna velikost vzorca $n = 115$, kar potrjuje, da je zbran vzorec ustrezen za izvedbo načrtovanih statističnih analiz. Demografske in strokovne značilnosti anketirancev so predstavljene v tabeli 1.

Starost anketirancev se je gibala od 28 do 55 let ($\bar{x} = 37,71$, $s = 8,07$). Njihove delovne izkušnje v zdravstveni negi so segale od 4 do 35 let ($\bar{x} = 14,76$, $s = 8,30$), izkušnje na področju onkološke zdravstvene nege pa od 0 do 24 let ($\bar{x} = 9,66$, $s = 7,93$).

Potek raziskave

Raziskava je potekala med oktobrom in decembrom 2024 z uporabo spletne ankete, oblikovane preko odprtokodne platforme IKA. Vabilo k sodelovanju je bilo posredovano vsem zdravstvenim ustanovam, kjer poteka onkološka zdravstvena nega, od koder so bile ankete po metodi snežne kepe najprej razdeljene začetnim udeležencem (t. i. začetnim stikom) v kliničnih okoljih, ti pa so jih nato posredovali naprej znotraj svojih strokovnih mrež. Spletni vprašalnik je vključeval uvodno pojasnilo o namenu raziskave, pogojih sodelovanja in načinu izpolnjevanja. Anketiranci so sodelovanje potrdili z izborom možnosti »Strinjam se«, kar je predstavljalo prostovoljno soglasje za sodelovanje

Tabela 1: Demografski in drugi podatki anketirancev.

Spremenljivka		n	%
Spol	Moški	28	22,2
	Ženski	98	77,8
Stopnja izobrazbe	Srednja šola	35	27,8
	Višja šola	2	1,6
	Visoka šola	73	57,9
	Magisterij stroke	16	12,7
Strokovno izobraževanje/ usposabljanje iz onkološke zdravstvene nege	Da	35	27,8
	Ne	91	72,2

Legenda: n – število anketirancev; % – odstotek

v raziskavi. Izpolnjevanje je bilo omogočeno v obdobju dveh mesecev. Anonimnost sodelujočih je bila v celoti zagotovljena, saj zbrani podatki niso vključevali nobenih osebnih identifikacijskih informacij.

Statistična analiza podatkov

Zbrane podatke smo analizirali s pomočjo statističnih programskih orodij IBM SPSS Statistics (ver. 29.0) in Jamovi (različica 2.3.38). V prvem koraku smo preverili normalnost porazdelitve s Shapiro–Wilkovim testom, pri čemer je bil rezultat statistično značilen ($p < 0,001$), kar je nakazovalo odklon od normalne porazdelitve. To je utemeljilo uporabo neparametričnih testov. Za preverjanje faktorске strukture lestvice smo izvedli eksploratorno faktorško analizo z metodo glavnih komponent in Varimax rotacijo. Ustreznost podatkov za faktorško analizo smo preverili s pomočjo Kaiser–Meyer–Olkinovega (KMO) koeficienta in Bartlettovega testa sferičnosti. Upoštevali smo merilo komunalitete $\geq 0,40$ ter lastne vrednosti ($\text{eigenvalue} \geq 1$). Za preverjanje razlik med empirično in teoretično mediano skupne lestvice ter njenih konstruktov smo uporabili Wilcoxonov test predznačenih rangov. Uporabo posameznih pristopov glede na organizacijske in individualne dejavnike smo analizirali z Mann–Whitneyjevim U-testom, povezave med konstrukti in zaznavanimi učinki uporabe pristopov pa smo preverili s Spearmanovim koeficientom korelacije. Statistična značilnost je bila določena na ravni $p < 0,05$.

Etični vidiki

Raziskavo je odobrila Komisija za etiko v raziskavah, ki vključuje delo z ljudmi, Univerze na Primorskem (št. odobritve: 4264-16-3/2022). Raziskava je bila izvedena v skladu z načeli Helsinške deklaracije in Splošno uredbo EU o varstvu podatkov (GDPR). Sodelovanje v raziskavi je bilo prostovoljno in anonimno. Spletni vprašalnik je vseboval uvodno pojasnilo o namenu raziskave, pogojih sodelovanja in načinu izpolnjevanja. Sodelovanje je potekalo preko spletnega vprašalnika, kjer so anketiranci potrdili sodelovanje s klikom »Strinjam se«. Le glavni raziskovalec je imel dostop do surovih podatkov. Anketiranci so lahko katero koli vprašanje izpustili ali se kadar koli brez posledic umaknili iz raziskave.

REZULTATI

Eksploratorna faktorška analiza je potrdila ustreznost podatkov in razkrila tri faktorje (prvi 24,95 %, drugi 24,27 % in tretji 16,56 %), ki skupaj pojasnjujejo 65,78 % skupne variance. Ustreznost podatkov za izvedbo analize je potrdil indeks Kaiser–Meyer–Olkin (KMO) = 0,835, kar kaže na zelo dobro stopnjo vzorčne ustreznosti, Bartlettov test sferičnosti pa je bil statistično značilen ($\chi^2 = 972,212$; s.p. = 120; $p < 0,001$), kar potrjuje zadostno povezanost med trditvami v korelacijski matriki. V analizo so bile vključene samo trditve, kjer so bile komunalitete višje od 0,40, skladno s priporočili Fielda (18). Na podlagi vsebine trditev in teoretičnega okvira McGillovega modela zdravstvene nege so bili faktorji poimenovani kot »Aktivno vključevanje pacienta v obravnavo« (6 trditev), »Vključevanje družine v zdravstveno oskrbo« (7 trditev) in »Psihosocialna podpora in opolnomočenje« (3 trditve).

Na podlagi te analize so bili identificirani trije konstrukti, ki odražajo ključne razsežnosti uporabe McGillovega modela v zdravstveni negi. V nadaljevanju so bile s pomočjo konfirmatorne faktorске analize preverjene medsebojne povezanosti omenjenih konstruktov (tabela 2).

Rezultati so pokazali, da so vsi trije konstrukti med seboj statistično značilno povezani, kar potrjuje, da so posamezne dimenzije konceptualno povezane, vendar ne prekrivajoče. Prvi konstrukt (Aktivno vključevanje pacienta v obravnavo) je zmerno povezan z drugim konstruktom (Vključevanje družine v zdravstveno oskrbo), pri čemer ocenjena kovarianca znaša 0,507 ($p < 0,001$). Povezanost med prvim in tretjim (Psihosocialna podpora in opolnomočenje) je nekoliko višja (0,618; $p < 0,001$), medtem ko je bila najvišja povezanost ugotovljena med drugim in tretjim konstruktom, z ocenjeno kovarianco 0,631 ($p < 0,001$).

Nadalje smo na podlagi konfirmatorne faktorске analize preverili še ustreznost tridelnega modela. Rezultati analize prileganja so pokazali, da model dobro ustreza empiričnim podatkom: CFI = 0,920; TLI = 0,905; NNFI = 0,905; GFI = 0,968. Indeksi presejajo priporočeno mejo 0,90, kar kaže na dobro prileganje modela (Hu in Bentler, 1999). Kljub temu je bil indeks RMSEA višji od pričakovanega (RMSEA = 0,141), kar nominalno presega priporočeno zgornjo mejo 0,08. Vendar pa je pri interpretaciji RMSEA treba upoštevati tudi velikost vzorca, saj pri manjših vzorcih ($n < 250$) RMSEA pogosto preceni modelno neskladnost, kar lahko vodi v napačno zavračanje sicer dobro prilagajajočega se modela (18).

Tabela 2: Povezanost latentnih konstruktov v okviru konfirmatorne faktorске analize.

Konstrukti	Ocena	SE	z	p	95-% interval zaupanja	
					Spodnja meja	Zgornja meja
Aktivno vključevanje pacienta v obravnavo ↔ Vključevanje družine v zdravstveno oskrbo	0,507	0,091	5,54	< 0,001	0,328	0,686
Aktivno vključevanje pacienta v obravnavo ↔ Psihosocialna podpora in opolnomočenje	0,618	0,084	7,34	< 0,001	0,453	0,783
Vključevanje družine v zdravstveno oskrbo ↔ Psihosocialna podpora in opolnomočenje	0,631	0,080	7,84	< 0,001	0,474	0,784

Legenda: Ocena – ocenjena vrednost kovariance; SE – standardna napaka; z – z-vrednost; p – statistična značilnost

Za preverjanje, ali se empirična mediana razlikuje od teoretične sredine razpona, smo uporabili Wilcoxonov test predznačenih rangov za celotno lestvico, ki smo jo poimenovali »Lestvica ocenjevanja uporabe konceptov McGillovega modela v klinični praksi«, kot njenih konstruktov (tabela 3). Mediana skupnega rezultata lestvice znaša 48 točk. Mediana za konstrukt »Aktivno vključevanje pacienta v obravnavo« znaša 18 točk, za konstrukt »Vključevanje družine v zdravstveno oskrbo« 21 točk in za konstrukt »Psihosocialna podpora in opolnomočenje« 9 točk. Višje dosežene točke kažejo na pogostejše izvajanje pristopov, ki so skladni z McGillovim modelom zdravstvene nege.

Rezultati Wilcoxonovega testa predznačenih rangov (tabela 3) so pokazali, da se mediane vseh treh konstruktov in skupne lestvice statistično značilno razlikujejo od teoretičnih vrednosti ($p < 0,001$). Mediana za konstrukt Aktivno vključevanje pacienta v obravnavo je znašala 25 točk, za Vključevanje družine v zdravstveno oskrbo 28 točk, za Psihosocialno podporo in opolnomočenje 12 točk, skupna lestvica pa je dosegla 65 točk. Vse mediane so presegle teoretične sredine, kar kaže na pogosto izvajanje pristopov, skladnih z McGillovim modelom zdravstvene nege.

Za preučevanje povezanosti med izbranimi organizacijskimi in individualnimi dejavniki ter uporabo pristopov McGillovega modela zdravstvene nege smo uporabili Mann-Whitneyjev U-test. Primerjali smo rezultate lestvice in njenih konstruktov glede na odgovore anketirancev na izbrana dikotomna vprašanja (da/ne) (tabela 4).

Rezultati kažejo, da anketiranci, ki pri svojem delu uporabljajo pristope McGillovega modela, četudi se tega izrecno ne zavedajo, dosegajo statistično značilno višje rezultate na vseh treh konstruktih lestvice in pri celotnem seštevk (p < 0,05). Na primer: pri konstrukt »Aktivno vključevanje pacienta v obravnavo« so dosegli povprečno 26,00 točke (s = 3,41) v primerjavi s 24,00 (s = 3,48) pri tistih, ki teh pristopov ne uporabljajo (Z = -2,367, p = 0,018). Prav tako so bile statistično značilne razlike ugotovljene glede na obstoj pisnih navodil ali protokolov, pri čemer so anketiranci, ki so dostop do takšnih dokumentov potrdili, dosegli višje ocene v vseh konstruktih, posebej izrazito v konstrukt Psihosocialna podpora in opolnomočenje (Me = 12,00, s = 1,48; Z = -4,096, p < 0,001). Nasprotno pa ni bilo ugotovljenih statistično značilnih razlik glede na strokovno izobraževanje/usposabljanje iz onkološke zdravstvene nege (p > 0,05).

Za nadaljnje preverjanje hipoteze smo s pomočjo Spearmanovega koeficienta korelacije analizirali povezanost med uporabo pristopov McGillovega modela (skupni rezultat in posamezni konstrukt lestvice) ter zaznavami o izboljšanju kakovosti oskrbe in psihosocialnega stanja onkoloških pacientov (tabela 5).

Rezultati kažejo na statistično značilno pozitivno povezanost med uporabo pristopov McGillovega modela in zaznavanim izboljšanjem izidov zdravljenja ter psihosocialnega stanja pacientov (p < 0,001). Najvišja povezanost je bila ugotovljena med konstrukti in trditvijo »Pacienti, ki so boljše informirani in vključeni v oskrbo, kažejo boljše rezultate zdravljenja«, kjer je korelacija s konstruktom »Aktivno vključevanje pacienta« znašala $\rho = 0,723$, s skupnim rezultatom lestvice pa $\rho = 0,684$. Pri trditvi »Z uvajanjem pristopov, ki krepijo samostojnost pacientov, je opazno izboljšanje njihovega psihosocialnega stanja« so bile korelacije prav tako visoke, zlasti s konstruktom »Psihosocialna podpora in opolnomočenje« ($\rho = 0,843$) ter s skupnim rezultatom lestvice ($\rho = 0,673$). Rezultati podpirajo hipotezo, da večja uporaba pristopov, skladnih z McGillovim modelom, sovпада z višjo zaznavo njihove učinkovitosti v klinični praksi.

RAZPRAVA

Raziskava je bila usmerjena v preučevanje uporabe McGillovega modela zdravstvene nege s poudarkom na razsežnostih, ki vključujejo sodelovanje pacientov, vključevanje družinskih članov in krepitev psihosocialne podpore. Čeprav je McGillov model v mednarodni literaturi dobro opredeljen kot celostni in sodelovalni pristop, pa njegova praktična implementacija v kliničnem okolju ostaja razmeroma neraziskana (11), zlasti v slovenskem prostoru.

V skladu s tem smo oblikovali hipotezo, da medicinske sestre, ki pogosteje uporabljajo filozofijo oziroma pristope McGillovega modela, pogosteje zaznavajo izboljšanje kakovosti oskrbe in psihosocialnega stanja pacientov. Rezultati so hipotezo potrdili. Anketiranci so poročali o uporabi pristopov McGillovega modela, kar je potrdil tudi Wilcoxonov test, ki je pokazal statistično značilne razlike med empiričnimi medianami konstruktov in skupnimi lestvicami ter teoretičnimi sredinskimi vrednostmi. Ti rezultati nakazujejo, da medicinske sestre v onkološki zdravstveni negi v veliki meri uporabljajo pristope McGillovega sodelovalnega modela, tudi kadar svojih praks ne identificirajo izrecno s tem modelom oziroma se popolnoma ne zavedajo njegove uporabe v svojem delu. Faktorska analiza je jasno opredelila tri ključne konstrukte, aktivno vključevanje pacienta, vključevanje družine in psihosocialno opolnomočenje, kar je v skladu z osnovno filozofijo McGillovega modela (13).

Prvi konstrukt, ki pojasnjuje največji delež variance, izpostavlja pomen aktivnega vključevanja pacienta v proces odločanja in izvajanja zdravstvene oskrbe. Visoke mediane in značilne korelacije s pacientovim psihosocialnim stanjem kažejo, da medicinske sestre ne le prepoznajo pomen sodelovanja, temveč ga tudi

Tabela 3: Rezultati Wilcoxonovega testa za primerjavo mediane lestvice in konstruktov s teoretično vrednostjo.

Dimenzije vprašalnika	Me	W	SE	z	p
Aktivno vključevanje pacienta v obravnavo	25	4445,50	264,70	8,360	< 0,001
Vključevanje družine v zdravstveno oskrbo	28	4287,50	269,15	7,458	< 0,001
Psihosocialna podpora in opolnomočenje	12	3709,00	233,16	7,698	< 0,001
Lestvica ocenjevanja uporabe konceptov McGillovega modela v klinični praksi	65,00	4424,50	265,12	8,268	< 0,001

Legenda: Me – dosežena mediana; W – Wilcoxonov test predznačenih rangov; SE – standardna napaka; z – standardizirana testna statistika; p – statistična značilnost

Tabela 4: Razlike v uporabi pristopov McGillovega modela glede na izbrane organizacijske in individualne dejavnike: Mann-Whitneyjev U-test.

Spremenljivke		F1	F2	F3	Lestvica
		Me ± s	Me ± s	Me ± s	Me ± s
Uporaba pristopov, ki spodbujajo pacientovo samostojnost in vključevanje v oskrbo, vendar brez zavedanja, da ti pristopi sodijo pod McGillov model	Da	26,00 ± 3,41	29,00 ± 4,33	12,00 ± 2,05	66,50 ± 9,74
	Ne	24,00 ± 3,48	26,00 ± 6,18	11,00 ± 1,71	61,00 ± 9,74
	U	615,00	562,50	655,00	530,50
	Z	-2,367	-2,791	-2,091	-3,050
	p	0,018	0,005	0,036	0,002
Pisna navodila ali protokoli za uporabo pristopov, ki temeljijo na McGillovem modelu zdravstvene nege v vaši ustanovi	Da	27,00 ± 2,29	29,00 ± 4,92	12,00 ± 1,48	69,00 ± 7,53
	Ne	25,00 ± 3,82	27,00 ± 4,92	11,00 ± 1,99	63,00 ± 8,86
	U	756,00	729,00	511,50	629,50
	Z	-2,080	-2,281	-4,096	-3,047
	p	0,038	0,023	< 0,001	0,002
Strokovno izobraževanje / usposabljanje iz onkološke zdravstvene nege	Da	27,00 ± 3,60	28,00 ± 3,51	12,00 ± 2,14	67,00 ± 7,49
	Ne	25,00 ± 3,44	28,00 ± 5,63	12,00 ± 1,93	64,00 ± 9,35
	U	879,50	868,50	948,50	841,00
	Z	-1,118	-1,199	-0,597	-1,409
	p	0,264	0,231	0,551	0,159

Legenda: Me – mediana; s – standardni odklon; U – Mann-Whitneyjev U-test; Z – Z test; p – statistična značilnost; F1 – Aktivno vključevanje pacienta v obravnavo; F2 – Vključevanje družine v zdravstveno oskrbo; F3 – Psihosocialna podpora in opolnomočenje; Lestvica – lestvica ocenjevanja uporabe konceptov McGillovega modela v klinični praksi

praktično udejanjajo. To potrjujejo tudi predhodne raziskave, ki poudarjajo, da večja vključenost pacientov vodi v višjo raven zadovoljstva, boljše razumevanje bolezni in boljše prilagajanje na zdravljenje (21, 22). Kot ugotavljajo Fallahi et al. (23), je prav medicinska sestra ključna pri posredovanju informacij, s čimer krepi pacientovo avtonomijo in zmožnost samostojnega odločanja. McGillov model tu ni edini, ki poudarja pomen sodelovanja, saj podobne koncepte najdemo tudi v modelu skupnega odločanja (*angl. Shared Decision Making*), ki se je izkazal za učinkovitega pri vključevanju pacientov v odločanje v okviru kompleksne zdravstvene obravnave na področju onkologije (8, 24). Naši rezultati kažejo, da medicinske sestre razumejo, da ni dovolj zgolj tehnična izvedba oskrbe, ampak je potreben tudi odnos, ki temelji na spoštovanju pacientovega znanja, izkušenj in želja. Sodelovalni pristop tako predstavlja ključno dimenzijo sodobne onkološke prakse (25), kar potrjujejo tudi Lerch et al. (26), ki opozarjajo, da ima pacient večje zaupanje v zdravstveni sistem, če je aktivno vključen v proces zdravljenja in zdravstvene nege.

Drugi konstrukt se nanaša na vključevanje družine, kar je v McGillovem modelu prav tako temeljni element. Medicinske sestre so v raziskavi izkazale razmeroma visoko raven uporabe pristopov, ki vključujejo družinske člane v informiranje, načrtovanje in izvajanje oskrbe. Ta ugotovitev je pomembna, saj več raziskav navaja, da vključena družina pripomore k boljši adherenci, boljši obravnavi v domačem okolju in zmanjšanju čustvene stiske pri pacientih (27, 28). Pomemben prispevek k razumevanju tega konstrukta ponuja tudi teorija družinske oskrbe (*angl. Family Systems Nursing*), ki poudarja, da zdravje posameznika ne more biti obravnavano ločeno od družinskega konteksta (29). V našem vzorcu je bil dosežen relativno visok rezultat tudi pri trditvah, povezanih s sodelovanjem družinskih članov v terapevtskih odločitvah, kar nakazuje, da medicinske sestre ne vidijo družine kot ovire, temveč kot podporni vir. Treba je opozoriti, da so bili nekateri anketiranci zadržani glede operativne izvedljivosti vključevanja družine, zlasti ob pomanjkanju kadra in časa. Ta ambivalentnost je bila izpostavljena tudi v raziskavi Nibbelink in Brewer (30), kjer so medicinske sestre poročale o pomislekih glede potencialnih konfliktov z družinskimi člani kljub priznavanju njihovega pomena. Čeprav vključevanje družine zahteva dodatne napore, so koristi dolgoročne. Kot poudarjajo Wright in Gros (15), je družina nepogrešljiv partner

pri dolgotrajni onkološki oskrbi. Naši rezultati to podpirajo, saj so višji rezultati v tem konstrukt povezani s pozitivnimi ocenami kakovosti oskrbe.

Tretji konstrukt, ki se nanaša na psihosocialno podporo, ima najmočnejšo korelacijo z zaznavano izboljšavo psihosocialnega stanja pacientov. To je najvišja korelacija v raziskavi in pomeni, da medicinske sestre, ki bolj poudarjajo psihosocialni vidik oskrbe, tudi pogosteje poročajo o boljšem psihofizičnem počutju pacientov. V literaturi je več raziskav, ki potrjujejo, da so psihosocialni vidiki, kot so čustvena podpora, odprta komunikacija in pomoč pri spoprijemanju, ključni za izboljšanje kakovosti življenja pacientov z rakom (31, 32). Pomen psihosocialne podpore v onkološki zdravstveni negi je tesno povezan z razumevanjem pacientovega opolnomočenja kot procesa, ki pacientu omogoča večji nadzor nad lastnim zdravjem, boljše razumevanje bolezni ter aktivno vlogo pri sprejemanju odločitev. V tem kontekstu koncept opolnomočenja pacientov, kot ga opredeljujejo Náfrádi s sod. (33), temelji na povezanosti med občutkom samoučinkovitosti, notranjim nadzorom nad zdravjem in sodelovanjem v zdravljenju. Avtorji ugotavljajo, da pacienti, ki se počutijo slišani, vključeni in informirani, lažje sprejemajo odgovornost za svoje zdravje, dosledneje sledijo zdravstvenim priporočilom in pogosteje dosegajo boljše izide zdravljenja (33). V naši raziskavi se je ta vidik izkazal kot posebej pomemben znotraj konstrukta psihosocialna podpora in opolnomočenje, ki je dosegel najvišjo korelacijo z zaznavo izboljšanja psihosocialnega stanja pacientov. To pomeni, da medicinske sestre, ki poudarjajo pomen čustvene podpore, partnerskega odnosa in spoštljive komunikacije, hkrati prispevajo k večji psihološki stabilnosti pacientov in krepijo njihovo sposobnost aktivnega spoprijemanja z boleznijo.

Ob tem so anketiranci opozorili tudi na nekatere ovire, zlasti pomanjkanje časa in podpore s strani vodstva, kar omejuje sistematično izvajanje psihosocialnih intervencij. Te ugotovitve se ujemajo s poročili Compton et al. (14), ki navajajo, da brez organizacijske podpore tudi najbolj motivirane medicinske sestre težko izvajajo kakovostne psihosocialne intervencije. Statistično značilne razlike v rezultatih glede na dostop do pisnih protokolov in organizacijske podpore kažejo, da izvajanje McGillovega modela ni odvisno le od individualne motivacije medicinskih sester, temveč tudi od sistemskih pogojev. Zdravstveni sistemi, ki zagotavljajo jasne smernice in institucionalno podporo,

Tabela 5: Povezanost uporabe pristopov McGillovega modela z zaznavami izboljšanja kakovosti oskrbe in psihosocialnega stanja pacientov.

Spremenljivka		F1	F2	F3	Lestvica
Pacienti, ki so boljše informirani in vključeni v oskrbo, kažejo boljše rezultate zdravljenja	ρ	0,723	0,539	0,388	0,684
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Z uvajanjem pristopov, ki krepijo samostojnost pacientov, je opazno izboljšanje njihovega psihosocialnega stanja	ρ	0,459	0,524	0,843	0,673
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Legenda: ρ – Spearmanov koeficient korelacije; p – statistična značilnost; F1 – Aktivno vključevanje pacienta v obravnavo; F2 – Vključevanje družine v zdravstveno oskrbo; F3 – Psihosocialna podpora in opolnomočenje; Lestvica – lestvica ocenjevanja uporabe konceptov McGillovega modela v klinični praksi

omogočajo doslednejšo uporabo sodelovalnih in celostnih pristopov, kar potrjujejo tudi raziskave Solera-Gómez et al. (12) in Feeley in Gottlieb (16).

Brez formalnih protokolov in strukturiranega usposabljanja se lahko uporaba modela razlikuje med oddelki in celo med posamezniki. To potrjuje potrebo po implementaciji McGillovega modela kot standarda klinične prakse, ne pa kot osebne izbire posamezne medicinske sestre. Sistemska uvedba modela bi omogočila enotnejšo kakovost oskrbe, zmanjšala organizacijske razlike in povečala profesionalno avtonomijo medicinskih sester.

Omejitve raziskave

Kljub pomembnim ugotovitvam ima raziskava določene omejitve, predvsem v metodologiji vzorčenja (priložnostni vzorec) in morebitni socialni zaželenosti pri samoocenjevanju. Kljub temu zanesljiva faktorska struktura in notranja doslednost lestvice kažeta na uporabnost instrumenta za nadaljnje raziskave in klinično evalvacijo. Priporočamo izvedbo longitudinalnih raziskav in vpeljavo modela v različna klinična okolja, da bi se preveril tudi njegov učinek na dolgoročne izide obravnave pacientov na področju onkologije.

ZAKLJUČEK

Ugotovitve raziskave potrjujejo, da medicinske sestre na področju onkologije pogosto uporabljajo pristope, ki so skladni z načeli McGillovega sodelovalnega modela, zlasti na področju aktivnega vključevanja pacientov, vključevanja družine ter psihosocialne podpore in opolnomočenja. Identificirani faktorji ponujajo teoretsko in praktično osnovo za nadaljnji razvoj kakovostne in celostne zdravstvene nege, za udejanjanje tovrstnih pristopov pa ostajajo ključnega pomena tudi sistemska podpora, dostop do usposabljanj in jasne klinične smernice. Nadaljnje raziskave bi morale preučiti vpliv teh pristopov na dolgoročne izide zdravstvene obravnave in pacientovo kakovost življenja.

LITERATURA

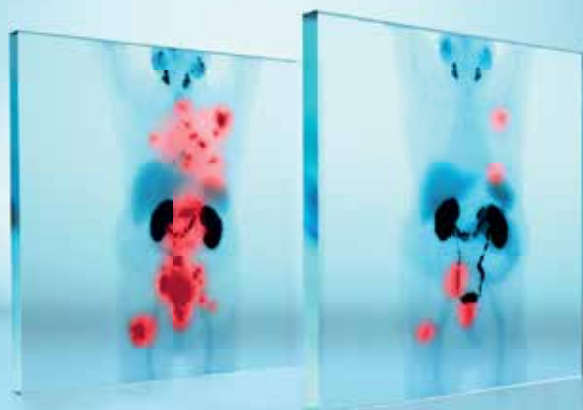
1. Elkefi S, Asan O. The Impact of Patient-Centered Care on Cancer Patients' QOC, Self-Efficacy, and Trust Towards Doctors: Analysis of a National Survey. *J Patient Exp* 2023; 10: 23743735231151533.
2. Kwame A, Petrucka PM. A literature-based study of patient-centered care and communication in nurse-patient interactions: barriers, facilitators, and the way forward. *BMC Nursing* 2021; 20: 158.
3. Perocchia RS, Hodorowski JK, Williams LA, Kornfeld J, Davis NL, Monroe M, et al. Patient-centered communication in cancer care: the role of the NCI's Cancer Information Service. *J Cancer Educ*. 2011; 26(1):36-43. doi: 10.1007/s13187-010-0121-y.
4. Hansen BS, Dysvik E. Expanding the theoretical understanding in Advanced Practice Nursing: Framing the future. *Nurs Forum* 2022; 57: 1593-1598.
5. McEvoy L, Duffy A. Holistic practice--a concept analysis. *Nurse Educ Pract* 2008; 8: 412-419.
6. van Belle E, Giesen J, Conroy T, van Mierlo M, Vermeulen H, Huisman-de Waal G, et al. Exploring person-centred fundamental nursing care in hospital wards: A multi-site ethnography. *J Clin Nurs*. 2020; 29(11-12):1933-1944. doi: 10.1111/jocn.15024.
7. Mudd A, Feo R, Conroy T, Kitson A. Where and how does fundamental care fit within seminal nursing theories: A narrative review and synthesis of key nursing concepts. *J Clin Nurs*. 2020; 29(19-20):3652-3666. doi: 10.1111/jocn.15420.
8. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, Cording E, Tomson D, Dodd C, Rollnick S, Edwards A, Barry M. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med*. 2012; 27(10):1361-7. doi: 10.1007/s11606-012-2077-6.
9. Unützer, J., Harbin, H., Schoenbaum, M., & Druss, B. (2013). *The Collaborative Care Model: An approach for integrating physical and mental health care in Medicaid health homes*. Hamilton, NJ: Center for Health Care Strategies, Inc. Retrieved from <https://www.chcs.org/resource/the-collaborative-care-model-an-approach-for-integrating-physical-and-mental-health-care-in-medicaid-health-homes/>
10. Joanne D. *Quality Caring in Nursing: Applying Theory to Clinical Practice, Education, and Leadership*. New York: Springer Publishing Company, 2008.
11. Gottlieb LN. Strengths-based nursing. *Am J Nurs* 2014; 114: 24-32; quiz 33,46.
12. Solera-Gómez S, Benedito-Monleón A, LLinares-Insa LI, Sancho-Cantus D, Navarro-Illana E. Educational Needs in Oncology Nursing: A Scoping Review. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(12):2494. doi: 10.3390/healthcare10122494.
13. Gottlieb LN, Gottlieb B. The Developmental/Health Framework within the McGill Model of Nursing: 'laws of nature' guiding whole person care. *ANS Adv Nurs Sci* 2007; 30: E43-57.
14. Compton EK, Gildemeyer K, Mason TM, Hartranft SR, Sutton SK. Nurses' Caring Behaviors: The Perception of Patients With Cancer at the Time of Discharge After Surgery. *Clin J Oncol Nurs*. 2018; 22(2):169-174. doi: 10.1188/18.CJON.169-174.
15. Wright DK, Gros CP. Theory inspired practice for end-of-life cancer care: an exploration of the McGill Model of Nursing. *Can Oncol Nurs J* 2012; 22: 175-189.

16. Feeley N, Gottlieb LN. Nursing Approaches for Working With Family Strengths and Resources. *J Fam Nurs* 2000; 6: 9–24.
17. Gottlieb L, Rowat K. The McGill model of nursing: a practice-derived model. *ANS Adv Nurs Sci* 1987; 9: 51–61.
18. Field AP. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. London ; Thousand Oaks, California: SAGE Publications, 2018.
19. Kenny DA, Kaniskan B, McCoach DB. The performance of RMSEA in models with small degrees of freedom. *Sociological Methods & Research* 2015; 44: 486–507.
20. Kline RB. *Principles and Practice of Structural Equation Modeling*. 4th ed. New York: Guilford Press; 2016.
21. An X, Zhang D, Wang Q, Shi X, Wang M, Wang Y, et al. The role of evidence-based practice and empathy in shared decision-making attitudes among newly graduated nurses: A cross-sectional study. *J Adv Nurs*. 2025; 81(2):777-786. doi: 10.1111/jan.16236.
22. Gao J, Huang Z, Chen X, Li D, Wu W, & Liu R. Research on the Attitudes of Breast Specialist Medical Staff Towards the Implementation of Breast Cancer Decision-Making Aids: Attitudes of Breast Specialist Medical Staff. *Arch Breast Cancer* 2022; 186–194.
23. Fallahi M, Mahdavi K, Abdi A, Borhani F, Taghizadeh P, Hematpoor B. Nurses and physicians' viewpoints about decision making of do not attempt resuscitation (DNAR). *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2018; 13: 20.
24. Abe M, Hashimoto H, Soejima A, Nishimura Y, Ike A, Sugawara M, et al. Shared decision-making in patients with gynecological cancer and healthcare professionals: a cross-sectional observational study in Japan. *J Gynecol Oncol*. 2025; 36(3):e47. doi: 10.3802/jgo.2025.36.e47.
25. Scotté F, Taylor A, Davies A. Supportive Care: The “Keystone” of Modern Oncology Practice. *Cancers* 2023; 15: 3860.
26. Lerch SP, Hänggi R, Bussmann Y, Lörwald A. A model of contributors to a trusting patient-physician relationship: a critical review using a systematic search strategy. *BMC Prim Care*. 2024; 25(1):194. doi: 10.1186/s12875-024-02435-z.
27. Dijkman BL, Luttik ML, Van der Wal-Huisman H, Paans W, van Leeuwen BL. Factors influencing family involvement in treatment decision-making for older patients with cancer: A scoping review. *J Geriatr Oncol*. 2022;13(4):391-397. doi:10.1016/j.jgo.2021.11.003
28. Ghosh M, O'Connell B, Nguyen HT, Coventry L, Towell-Barnard A, Gallagher O, Gullick K, et al. Patient and Family Involvement in Nursing Bedside Handover: A Qualitative Descriptive Study of Consumer Perceptions of Nursing Care. *Nursing Reports*. 2025;15(2):51. doi: 10.3390/nursrep15020051.
29. Pusa S, Saveman B-I, Sundin K. Family systems nursing conversations: influences on families with stroke. *BMC Nursing* 2022; 21: 108.
30. Nibbelink CW, Brewer BB. Decision-making in nursing practice: An integrative literature review. *J Clin Nurs* 2018; 27: 917–928.
31. Marzorati C, Voskanyan V, Sala D, Grasso R, Borgogni F, Pietrobon R, et al. Psychosocial factors associated with quality of life in cancer patients undergoing treatment: an umbrella review. *Health Qual Life Outcomes*. 2025; 23(1):31. doi: 10.1186/s12955-025-02357-z.
32. Gabriel I, Creedy D, Coyne E. A systematic review of psychosocial interventions to improve quality of life of people with cancer and their family caregivers. *Nurs Open* 2020; 7: 1299–1312.
33. Náfrádi L, Nakamoto K, Schulz PJ. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. *PLOS ONE* 2017; 12: e0186458.

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

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

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



SPREMEMBA, KI ŠTEJE

PRVO in EDINO tarčno radioligandno zdravljenje, usmerjeno proti PSMA, ki značilno podaljša preživetje in ob tem ohrani kakovost življenja dlje v primerjavi s standardno terapijo pri bolnikih s PSMA-pozivnim mKORP.¹⁻⁵

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje, maj 2025. 2. Sartor O et al. N Engl J Med 2021; 385(12): 1091-1103. 3. Sartor O et al. N Engl J Med 2021; 385(12): 1091-1103. Supplementary appendix. 4. Fiziki K et al. Annals of Oncology 2021; 32(Suppl 5): S626-S677. 5. Fiziki K et al. Annals of Oncology 2021; 32(Suppl 5): S626-S677. Abstract.

PSMA – za prostate specifičen membranski antigen. **mKORP** – metastatski na kastracijo odporen rak prostate.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA PLUVICTO[®]

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

Ime zdravila: Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje. **Sestava:** En ml raztopine vsebuje 1000 MBq lutecijevega (¹⁷⁷Lu) vipivotid tetraksetana ob datumu in uri umerjanja. Skupna količina radioaktivnosti na vialo z enim odmerkom je 7400 MBq ± 10 % ob datumu in uri apliciranja. Lutecij-177 razpada na stabilni hafnij-177 s fizikalnim razpolovnim časom 6,647 dneva z oddajanjem beta minus sevanja z največje energijo 0,498 MeV (79 %) in sevanjem fotonov (γ) z energijo 0,208 MeV (11 %) in 0,113 MeV (6,4 %). **Indikacija:** Zdravilo Pluvicto je v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (ADT) skupaj z antiandrogeni (zaviralci androgenskih receptorjev) ali brez njih indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, PSMA pozitivnim (s prisotnostjo za prostate specifičnim membranskim antigenom), metastatskim in kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP), in sicer za bolnike, ki so že prejeli antiandrogene in kemoterapijo s taksani. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Pluvicto smejo aplicirati samo osebe, pooblaščenice za ravnanje z radiofarmaki v za to namenjenih kliničnih prostorih. Bolnike, ki so primerni za zdravljenje, je treba identificirati s pomočjo slikanja za odkrivanje prisotnosti PSMA. Priporočeni režim zdravljenja z zdravilom Pluvicto je 7400 MBq i.v. 1x na 6 tednov (±1 teden) do skupno 6 odmerkov, razen v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki, pri katerih ni bila opravljena kirurška kastracija, morajo v času zdravljenja nadaljevati z medikamentno kastracijo z GnRH. Zdravilo Pluvicto je že pripravljena raztopina za injiciranje/infundiranje in je namenjeno samo za enkratno uporabo. Aplicirati jo je mogoče intravensko kot injekcijo z injeksijsko brizgo, kot infuzijo z gravitacijsko metodo ali kot infuzijo z metodo s peristaltično črpalko. Pri uporabi gravitacijske metode ali metode s peristaltično črpalko je treba zdravilo Pluvicto infundirati neposredno iz originalnega vsebnika. Za apliciranje znižanega odmerka zdravila Pluvicto zaradi spremenjenega odmerjanja v primeru neželenega učinka je treba uporabiti injeksijsko brizgo ali metodo s peristaltično črpalko. V primeru uporabe gravitacijske metode za apliciranje znižanega odmerka je treba odemek zdravila Pluvicto pred apliciranjem prilagoditi, da ne bi prišlo do vnosa napačnega volumna zdravila Pluvicto. Za navodila glede načina priprave in metod intravenskega apliciranja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred začetkom zdravljenja in med njim je treba izvajati hematološke preiskave (hemoglobin, števil levkocitov, absolutno število nevtrofilcev, število trombocitov), preiskave ledvične funkcije (kreatinin v serumu in izračunan očistek kreatinina [Cl_{cr}]) ter preiskave jetrne funkcije (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, alkalna fosfataza, albumin v serumu, celokupni bilirubin v krvi). **Prilagajanje odmerkov:** Za obvladovanje hudih ali nevzdržnih neželenih učinkov je v nekaterih primerih treba začasno prekiniti odmerjanje, znižati odemek ali dokončno ukiniti zdravljenje z zdravilom Pluvicto. Če odlog zdravljenja zaradi neželenega učinka traja več kot 4 tedne, je treba zdravljenje ukiniti. Odemek zdravila Pluvicto je mogoče enkratno znižati za 20 % na 5900 MBq, znižanega odmerka pa se ne sme ponovno zvišati. Če pri bolniku pride do nadaljnjih neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo treba odmerjanje še znižati, je treba zdravljenje ukiniti. Za priporočila glede sprememb odmerjanja v primeru neželenih učinkov, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Posebne skupine bolnikov:** Za bolnike, ki so stari 65 let ali več, za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic z izhodiščnim Cl_{cr} ≥50 ml/min po Cockcroft-Gaultovi formuli in za bolnike z okvaro jeter, ni priporočeno posebno prilagajanje odmerkov. Za bolnike z zmerno do hudo okvaro ledvic z izhodiščnim Cl_{cr} <50 ml/min ali končno ledvično odpovedjo zdravljenje z zdravilom Pluvicto ni priporočeno. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter uporabe zdravila Pluvicto niso proučevali. Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo zdravljenja raka prostate z izražanjem PSMA. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Iveganje zaradi izpostavljenosti sevanju:** Izpostavljenost zdravilu Pluvicto prispeva k skupni dolgoročni kumulativni izpostavljenosti bolnika sevanju, kar je povezano s povečanim tveganjem za razvoj raka. Pri bolnikih, medicinskem osebju in drugih ljudeh je treba poskrbeti za kar najmanjšo izpostavljenost sevanju v času zdravljenja in po njem v skladu z dobro prakso varstva pred sevanjem v ustanovi, predpisanimi postopki za obravnavo bolnikov in navodili, ki jih mora bolnik upoštevati za nadaljnjo zaščito pred sevanjem doma. **Priprava bolnika:** Bolnike je treba spodbujati k povečanju peroralnega vnosa tekočin in jim naročiti, naj karseda pogosto urinirajo, da zmanjšajo izpostavljenost sečnega mehurja sevanju, zlasti po izpostavljenosti visoki radioaktivnosti, na primer pri zdravljenju z radionuklidi. **Po zaključnem postopku:** Zdravnik specialist nuklearne medicine ali drug zdravstveni delavec mora bolniku pred odpustom razložiti potrebna pravila za zaščito pred sevanjem, ki jih mora ta upoštevati, da zmanjša izpostavljenost drugih oseb sevanju. Poleg nacionalnih, lokalnih in institucionalnih predpisanih postopkov in predpisov velja vsakokrat po prejemu zdravila Pluvicto upoštevati še naslednja splošna priporočila za bolnike: omejitev tesnih stikov (na razdalji manj kot 1 meter) z drugimi ljudmi za 2 dni, z otroki in nosečnicami pa za 7 dni, odpoved spolnim aktivnostim za 7 dni, spanje v ločenem prostoru, in sicer naj bolnik 3 dni spi ločeno od drugih ljudi, 7 dni ločeno od otrok in 15 dni ločeno od nosečnic. **Plodnost:** Sevanje lutecijevega (¹⁷⁷Lu) vipivotid tetraksetana lahko deluje toksično na moške spolne žleze in spermatogenezo. Če želi bolnik po zdravljenju imeti otroke, je priporočljivo genetsko svetovanje. Z bolniki se je mogoče pred zdravljenjem pogovoriti o možnosti krioprezervacije sperme. **Kontracepcija pri moških:** Za bolnike moškega spola velja priporočilo, naj ne zaplodijo otroka in naj pri spolnih odnosih uporabljajo kondom v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto in še 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka. **Nosečnost:** Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri ženskah. Vsi radiofarmaki, vključno z zdravilom Pluvicto, lahko škodujejo plodu, če jih prejemajo nosečnice. **Vsebnost natrija:** To zdravilo vsebuje do 3,9 mmol (88,75 mg) natrija na vialo, kar je enako 4,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvajali. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo Pluvicto ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** **Zelo pogosti** (≥ 1/10): anemija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija, suha usta, navzea, obstipacija, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu, okužba sečil, utrujenost, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase, periferni edemi. **Pogosti** (≥ 1/100 do < 1/10): gliivična okužba v ustih, pancitopenija, omotičnost, glavobol, disgevizija, suho oko, vrtoglavica, okvara požiralnika, stomatitis, suha koža, akutna okvara ledvic, zvišana telesna temperatura. **Občasni** (≥ 1/1000 do < 1/100): odpoved kostnega mozga. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** H. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** junij 2025.

Povzetek poročila državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom (2000 – 2023)

Summary of the report of the national Registry of Tested Individuals from Families with Hereditary Cancer (2000 – 2023)

Hotujec Simona¹, Blatnik Ana¹, Stegel Vida², Krajc Mateja¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za molekularno diagnostiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

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

E-mail: mkrajc@onko-i.si

Poslano / Received: 5.11.2025

Sprejeto / Accepted: 12.11.2025

doi: 10.25670/oi2025-011on

IZVLEČEK

Izhodišče: Za lažje odkrivanje posameznikov z visoko ogroženostjo za razvoj raka ter učinkovitejše izvajanje genetskega testiranja in spremljanja nosilcev zarodnih genetskih okvar je bila leta 2019 ustanovljena državna baza podatkov, Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, katerega upravlja-vec je Onkološki inštitut Ljubljana, njegov sedež pa je na Oddelku za onkološko klinično genetiko. Register vključuje podatke o osebah, ki so bile testirane za zarodne patogene različice/verjetno patogene različice (PR/VPR) v genih, ki so povezani z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev. V članku predstavljamo povzetek poročila državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, za obdobje 2000–2023.

Metode: V analizi smo uporabili deskriptivno statistično analizo, pri čemer smo prešteli število opravljenih genetskih testiranj (preiskav) in število testiranih oseb. V poročilu smo prikazali število odkritih zarodnih PR/VPR v genih, ki so povezani z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev. Podatke smo prikazali za vsako leto, za obdobje od leta 2000 do leta 2023.

Rezultati: V zbirki podatkov registra je bilo v obdobju od leta 2000 do leta 2023 registriranih 12.904 testiranih posameznikov iz 8.781 družin. Pri 3.334 posameznikih iz 1.828 družin smo odkrili vsaj eno zarodno PR/VPR v genu, ki je povezan z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev. Pozitiven izvid genetskega testiranja je tako imela dobra četrtina vseh testiranih ali 26 %, velika večina na področju dednega raka dojk in/ali jajčnikov.

Zaključek: Zbiranje podatkov testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, in letna analiza v obliki poročil nam omogočata celovito spremljanje epidemioloških trendov, predvsem incidence in prevalence nosilcev dednih predispozicij za razvoj tumorjev, ter lažje načrtovanje zdravstvene oskrbe teh posameznikov na državni ravni.

Ključne besede: Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, genetsko testiranje, dedna predispozicija za razvoj tumorjev, patogene/verjetno patogene različice

ABSTRACT

Background: In order to facilitate the identification of individuals at high risk for cancer, improve the implementation of genetic testing, and enable effective monitoring of carriers of high cancer risk variants, a national database—the National Registry of Tested Individuals from Families with Hereditary Cancer—was established in 2019. The registry is managed by the Institute of Oncology Ljubljana and is based at the Department of Clinical Cancer Genetics. It includes data on individuals tested for germline pathogenic or likely pathogenic variants (PV/LPV) in genes associated with hereditary predisposition for tumour development. This article presents a summary of the report of the National Registry of Tested Individuals from Families with Hereditary Cancer for the period 2000–2023.

Methods: A descriptive statistical analysis was performed, including the analysis of the number of genetic tests performed, the number of individuals tested, and the number of identified germline PV/LPVs in genes associated with hereditary tumour predisposition by year, for the period 2000–2023.

Results: From 2000 to 2023, the registry recorded 12,904 tested individuals from 8,781 families. At least one germline PV/LPV in a gene associated with hereditary tumour predisposition was identified in 3,334 individuals from 1,828 families. Thus, a positive genetic test result was found in about one-quarter (26%) of all tested individuals, the majority within the field of hereditary breast and/or ovarian cancer.

Conclusion: The collection of data of tested individuals from families with hereditary cancer, together with annual analyses in the form of reports, enables comprehensive monitoring of epidemiological trends—particularly the incidence and prevalence of carriers with hereditary predispositions for tumour development—and facilitates better planning of healthcare for these individuals at the national level.

Keywords: Registry of Tested Individuals from Families with Hereditary Cancer, genetic testing, hereditary tumour predisposition, pathogenic / likely pathogenic variant

UVOD

V Sloveniji je leta 2022 za rakom zbolelo približno 19.000 ljudi, zaradi te bolezni pa je umrlo približno 6.300 bolnikov, o čemer priča najnovejše poročilo Registra raka Republike Slovenije. Trenutno je v državi več kot 136.000 ljudi, ki so že imeli postavljeno vsaj eno diagnozo raka (1).

Rak se v določenih družinah pojavlja pogosteje, kot bi bilo pričakovano. Posamezniki v teh družinah pogosto zbolijo v mlajših letih, lahko tudi za več oblikami raka – govorimo o družinski obremenitvi z rakom. Vzroki za povečano pojavnost raka v družini so lahko negenetski, ki si jih sorodniki pogosto delijo, kot na primer nezdrav življenjski slog ali izpostavljenost nevarnostnim dejavnikom iz okolja, ali pa genetski. Pri slednjih gre za dedno pogojeno nagnjenost k razvoju tumorjev, ki jo lahko povzročijo en sam močno ogrožajoč dedni dejavnik ali pa neugodna kombinacija več manj ogrožajočih dednih dejavnikov.

Raziskave kažejo, da okoli 5–10 % vseh onkoloških bolnikov zbolijo zaradi podedovane okvare (t. i. patogene različice) specifičnih genov, kar imenujemo dedni rak oz. dedna oblika raka. Pri nosilcih dednih predispozicij za razvoj tumorjev je lahko verjetnost za razvoj določene vrste raka zelo visoka, odvisno od tega, kateri gen je okvarjen in za kakšno vrsto okvare gre. Genetske okvare, ki vodijo v to predispozicijo, so večinoma podedovane od staršev, vendar se lahko v redkih primerih pojavijo tudi na novo. Pri tem naj poudarimo, da se ne deduje sama bolezen, temveč genetska okvara in z njo povezana ogroženost (2).

Če ob analizi diagnoz raka pri družinskih članih ali ob specifični diagnozi onkološke bolezni ugotovimo, da je verjetnost dednega sindroma pri posamezniku velika (upoštevajoč merila za genetsko testiranje), se odločimo za genetsko testiranje. Testiranje se opravi na vzorcu periferne venske krvi ali drugih ustreznih bioloških vzorcih (zdravega tkiva). Izvidi genetskih testiranj so ključni pri načrtovanju preventivnih ukrepov in onkološkega zdravljenja, saj za določene vrste raka, ki so posledica zarodnih genetskih okvar, že obstajajo specifični terapevtski pristopi. Poleg tega z genetskim testiranjem tumorskega tkiva, odvzetega ob operaciji, pridobimo dodatne informacije za tarčno zdravljenje.

Za lažje odkrivanje posameznikov z visoko ogroženostjo za razvoj raka, učinkovitejše izvajanje genetskega testiranja in

spremljanja nosilcev zarodnih genetskih okvar je bila leta 2019 ustanovljena državna zbirka podatkov, Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom. Z vzpostavitvijo registra je Onkološki inštitut Ljubljana (OIL) prevzel vlogo upravljavca registra, kar je stopilo v veljavo s sprejetjem Zakona o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (3).

Register vključuje podatke o osebah, ki so bile testirane za zarodne patogene različice/verjetno patogene različice (PR/VPR) v genih, ki so povezani z dednimi sindromi za razvoj tumorjev. Tako nam glede na rezultate genetskih testiranj omogoča ciljano presejanje posameznikov oziroma vključevanje pozitivnih v programe spremljanja, ki so prilagojeni genetskemu izvidu in družinski obremenitvi z raki. Na podlagi teh informacij je mogoče prepoznati sorodnike, ki jim lahko ponudimo kaskadno genetsko testiranje. S tem pristopom družinskim članom omogočimo pravočasno spremljanje in preventivne ukrepe, ki povečajo možnosti za preprečevanje, zgodnje odkrivanje raka in učinkovitejše zdravljenje pri bolnih.

Podatki, ki se skladno z zakonodajo beležijo v registru, so:

- **Osebnih podatki o bolniku:** ime in priimek; rojstni priimek; EMŠO; številka zdravstvenega zavarovanja ZZZS (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije); spol; datum rojstva; spremembe CRP (Centralni register prebivalstva); generalni status, datum, tip in grupa dogodka; stalno in začasno prebivališče; relevantni socialnoekonomski podatki; datum in kraj smrti.
- **Podatki o osebnem zdravniku:** ime, priimek, šifra zdravstvenega delavca NIJZ (Nacionalni inštitut za varovanje zdravja), številka ZZZS osebnega zdravnika ter naziv, šifra izvajalca (NIJZ), številka ZZZS in naslov izvajalca zdravstvene dejavnosti osebnega zdravnika.
- **Podatki iz družinske in osebne anamneze:** družinsko drevo; število krvnih sorodnikov z rakom, število zdravih krvnih sorodnikov, diagnoze raka in starost ob diagnozi ter vse druge značilnosti, ki opredeljujejo dedne predispozicije za razvoj tumorjev.
- **Genetski test:** datum, vrsta testa in izvajalec (naziv, šifra izvajalca, ZZZS številka in naslov).
- **Genetski izvid (po ustrezni klasifikaciji):** podatek o patogeni različici/verjetno patogeni različici v genu (gen, mesto, vrsta različice), podatek o različicah z nejasnim kliničnim pomenom (VUS), negativen izvid.
- **Priporočilo testirancu** glede preprečevanja in presejanja za dedne rake, ki ga izda multidisciplinarni tim oz. specialist klinične genetike (t. i. kategorija zaključka obravnave).

Osnovne podatke v register vnese medicinska sestra v procesu dela v Ambulanti za onkološko klinično genetiko Oddelka za onkološko klinično genetiko na OIL ali zdravstveni analitik, ki prejme prijavo drugih genetskih centrov. Gre za osebne podatke o bolniku ter podatke iz osebne in družinske anamneze. Za razvrščanje neoplazem se uporablja deseta revizija Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10).

Po pridobitvi izvidov genetskega testiranja in izdelavi priporočil za nadaljnje spremljanje podatke o genetskem testu, genetskem izvidu in priporočilih vnese zdravstveni analitik ter primer registracije zaključki.

Z vzpostavitvijo registra želimo zagotoviti enakovredno obravnavo vseh zavarovancev v Sloveniji, zlasti tistih, ki so

zelo ogroženi zaradi dednih predispozicij. Tem posameznikom omogočimo vključitev v njim prilagojene presejalne programe, ki temeljijo na naj sodobnejših mednarodnih smernicah, ter zagotavljamo redno spremljanje in zdravljenje, ki je prilagojeno genetskemu izvidu.

Register omogoča tudi boljše spremljanje kakovosti zdravstvene obravnave ter epidemiološke in klinične raziskave, kar je ključnega pomena za boljše razumevanje redkih dednih predispozicij za razvoj tumorjev in razvoj novih preventivnih ukrepov ter učinkov na izide zdravljenja. Tako prispevamo tudi k optimizaciji zdravstvene obravnave v Sloveniji.

Področje onkološke klinične genetike ima izjemen pomen pri obvladovanju dednega raka na nacionalni ravni, kar potrjuje vključitev področja v Državni program obvladovanja raka 2022–2026. Delovna strokovna skupina za onkološko klinično genetiko znotraj programa je zadolžena za pripravo usmeritev, ki omogočajo poenoteno genetsko obravnavo v državi.

V članku prikazujemo povzetek poročila državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom (4). Registracija oseb je obvezna na podlagi Zakona o spremembah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (3), izvajajo pa jo vsi izvajalci genetskega testiranja v Sloveniji. Poročilo zajema podatke o testiranih posameznikih na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) in tudi o tistih, ki so bili testirani drugje in na OIL napoteni na spremljanje zaradi dedne obremenjenosti ali načrtovanja preventivnih ukrepov. Vključevanje podatkov iz drugih centrov se je zaradi epidemije COVIDA-19 in priprav na spremembe zakonodaje nekoliko upočasnilo in ponovno zaživel šele v letu 2025.

METODE

V analizi smo uporabili deskriptivno statistično analizo, pri čemer smo šteli vse testirane posameznike, ne glede na vrsto genetskega testiranja, ki je bilo opravljeno, saj so se tehnike testiranja skozi leta spreminjale. Potrditvenih testiranj, ki jih izvajamo pri posameznikih z na novo odkrito zarodno PR/VPR in ob testiranju za znano družinsko PR/VPR, pri analizi nismo vključili, saj gre za ponovitev genetskega testiranja z namenom izključevanja morebitnih tehničnih ali človeških napak.

Kot pozitiven rezultat smo upoštevali rezultate z dokazano zarodno PR/VPR (razreda 4 in 5; ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) klasifikacija) ter PR/VPR v mozaični obliki.

Pri predstavitvi razmerja med pozitivnimi in negativnimi izvidi med vsemi testiranjmi je lahko v vsoti posameznik štet večkrat, če je bil pri njem v analiziranem obdobju genetski test opravljen večkrat. Do tega običajno pride zaradi uvedenih novih tehnik testiranja in/ali dodajanja novih genov v panel pregledanih genov. Pri nekaterih posameznikih je bilo lahko opravljeno tako presejanje (testiranje za več genov) kot tudi tarčno testiranje (testiranje za znano PR/VPR).

Pri predstavitvi odkritih zarodnih PR/VPR v posameznih genih je vsak testirani posameznik štet le enkrat, in sicer v tistem letu, ko je bila zarodna PR/VPR prvič odkrita.

Iz analize smo izključili 48 posameznikov iz 33 družin z različico c.3920T>A (p.Ile1307Lys) v genu *APC*, saj je zaradi nizke penetrance in glede na trenutne smernice testiranim ne poročamo več. V preteklosti je bila poročana kot pomembna najdba, zato smo jo v registru zabeležili.

Novo odkrito pozitivno družino smo šteli v tistem letu, ko je prvi član družine prišel na genetski posvet, ne glede na to, ali je bil

tudi prvi testiran. Temu družinskemu članu rečemo tudi nosilec družine (angl. proband). V nekaterih primerih namesto nosilca, ki je prvi opravil genetski posvet zaradi pozitivne družinske anamneze, a ni imel osebne anamneze raka, testiramo njegovega najožjega sorodnika, ki je bil zbolel za rakom. Ta sorodnik bo tako prvi testiran v družini in bo lahko pri njem odkrita genetska okvara, vendar v registru ne bo voden kot nosilec družine.

Večina genetskih testiranj posameznikov, registriranih v Registru testiranih oseb, iz družin, obremenjenih z dednim rakom, v obdobju od leta 2000 do 2023 je bila opravljena na OIL, na Oddelku za molekularno diagnostiko (98,6 %). Nekaj testiranj je bilo opravljenih v drugih ustanovah, ki izvajajo genetsko testiranje, tako iz Slovenije (1,2 %) kot tudi iz tujine (0,2 %). Ti posamezniki so bili z rezultati genetskega testiranja napoteni na OIL na nadaljnje spremljanje ali preventivne operacije.

V tabeli 1 prikazujemo razdelitev sindromov, povezanih z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev, ki jo je opredelila Evropska referenčna mreža za redke bolezni – dedne predispozicije za razvoj tumorjev (ERN GENTURIS) (5). Sindromi so razdeljeni v štiri tematske skupine, za vsak sindrom pa je prikazan tudi panel genov (6).

REZULTATI

V obdobju od leta 2000 do leta 2023 je bilo v Registru testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, registriranih 13.379 opravljenih genetskih testiranj pri 12.904 posameznikih. 13.188 testov je bilo opravljenih na Oddelku za molekularno diagnostiko OIL, 191 pa v drugih institucijah doma ali v tujini.

Od vseh opravljenih testiranj je bilo 3.361 pozitivnih rezultatov (25 % vseh testiranj) in 10.018 negativnih rezultatov (75 % vseh testiranj). Opravljena testiranja po letih in rezultatu prikazuje slika 1.

Med 12.904 testiranimi osebami iz 8.781 družin je bila pri 3.334 posameznikih iz 1.828 družin odkrita vsaj ena zarodna PR/VPR (26 %), pri 9.553 posameznikih pa je bil rezultat genetskega testiranja negativen (74 %) (slika 2). Pri nekaterih posameznikih sta bili lahko odkriti tudi dve ali tri zarodne PR/VPR. Število odkritih posameznikov z vsaj eno zarodno PR/VPR in število novih družin po posameznih letih prikazuje slika 2.

V tabeli 2 prikazujemo odkrite zarodne PR/VPR v genih, povezanih s sindromi za dedno predispozicijo za razvoj tumorjev, po številu in po posameznih letih. Skupno smo odkrili 3.381 zarodnih PR/VPR, in sicer največ v genu *BRCA1* (1478/3381; 43,7 %), sledijo geni *BRCA2* (817/3381; 24,2 %), *CHEK2* (185/3381; 5,5 %) in *ATM* (162/3381; 4,8 %).

Najmanj zarodnih PR/VPR je bilo odkritih v genih *SDHA* (1 primer), *PTCH1* (1 primer), *NF2* (1 primer) in bialelna PR/VPR v genu *MSH3* (1 primer).

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, v Evropi ni novost. Podobne zbirke lahko najdemo na Nizozemskem, v Španiji, na Danskem, v Italiji in Franciji. Od leta 2019 dalje se lahko tudi Slovenija postavi ob bok tem državam.

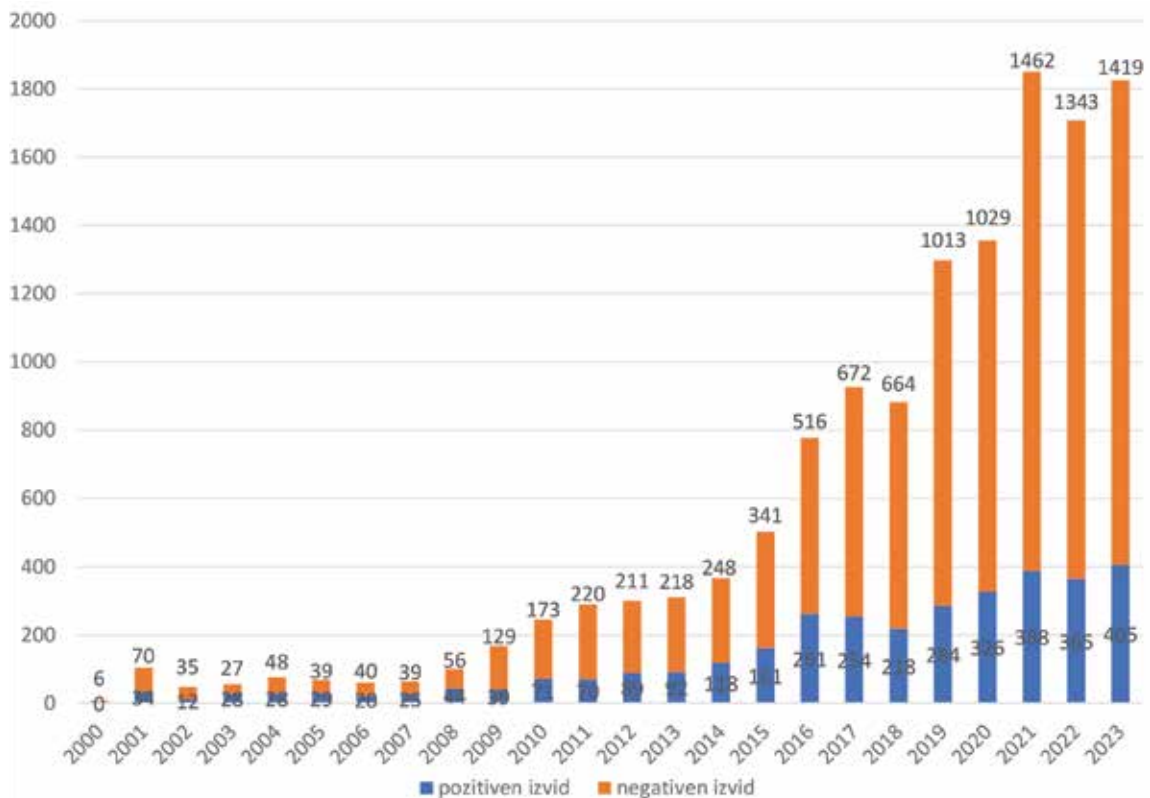
Genetsko testiranje za dedne oblike raka dojk in/ali jajčnikov v Sloveniji izvajamo že od leta 2000, sčasoma pa smo organizirali testiranje tudi za druge dedne predispozicije za razvoj tumorjev. Šele z letom 2019 smo dobili zakonsko podlago, da vse te podatke zberemo z namenom, da bi omogočili lažjo in kakovostnejšo obravnavo bolnikov in zdravih posameznikov, ki so nosilci genetskih sprememb, epidemiološke in klinične raziskave na

Tabela 1: Sindromi z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev in geni, povezani z njimi.

Tematski sklop sindromov	Sindrom	Izbran panel genov ¹
Švanomatoze in neurofibromatoze	Nevrofibromatoza tipa 1	<i>NF1</i>
	Z <i>NF2</i> povezana švanomatoza	<i>NF2</i>
	Z <i>NF2</i> nepovezana švanomatoza	<i>SMARCB1, LZTR1</i>
Sindrom Lynch in polipoze	Sindrom Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>
	Adenomatозна polipoza	<i>APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1, MSH3</i>
	Juvenilna polipoza	<i>SMAD4, BMPR1A</i>
	Sindrom Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>
Dedni rak dojk in/ali jajčnikov	Rak dojk	<i>BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11, TP53, ATM, PALB2, CHEK2, CDH1, RAD51C, RAD51D, BARD1, NF1</i>
	Rak jajčnikov (epitelijski rak jajčnikov)	<i>BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PALB2, EPCAM</i>
Drugi redki dedni sindromi	Sindrom s <i>PTEN</i> povezanih hamartomov (PHTS)	<i>PTEN</i>
	Sindrom Li-Fraumeni	<i>TP53</i>
	Sindrom Birt-Hogg-Dubé	<i>FLCN</i>
	Dedna oblika melanoma	<i>CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1, TERT, TERF2IP, ACD, MITF</i>
	Konstitutivna okvara popravljanja neujemanja baznih parov (CMMRD)	Bialelna različica v enem izmed t. i. MMR genov: <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>
Drugi redki dedni sindromi – nadaljevanje	Predispozicija za razvoj rabdoidnih tumorjev tip 1	<i>SMARCB1</i>
	Predispozicija za razvoj rabdoidnih tumorjev tip 2	<i>SMARCA4</i>
	Dedni difuzni rak želodca (in lobularni rak dojk)	<i>CDH1, CTNNA1</i>
	Dedni papilarni rak ledvic	<i>MET</i>
	Ataksija teleangiiektazija	<i>ATM</i>
	Sindrom Bloom	<i>BLM</i>
	Dedna leiomiomatoza in svetlocelični rak ledvic	<i>FH</i>
	Sindrom Von-Hippel-Lindau	<i>VHL</i>
	Kompleks Carney	<i>PRKARIA</i>
	Sindrom Werner	<i>WRN</i>
	Sindrom Gorlin Goltz	<i>PTCH1, SUFU</i>
	Fanconi anemija	<i>BRCA1, BRCA2, BRIP1, ERCC4, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, MAD2L2, PALB2, RAD51, RAD51C, RFW3, SLX4, UBE2T, XRCC2</i>
	Dedna oblika paraganglioma/feokromocitoma	<i>SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2</i>
	Dedni retinoblastom	<i>RB1</i>
	Z <i>BAP1</i> povezana predispozicija za razvoj tumorjev	<i>BAP1</i>
	Z <i>DICER1</i> povezana predispozicija za razvoj tumorjev	<i>DICER1</i>
	Multipla endokrina neoplazija tip 1	<i>MEN1</i>
	Multipla endokrina neoplazija tip 2	<i>RET</i>
	Multipla endokrina neoplazija tip 4	<i>CDKN1B</i>
	Sindrom hiperparatiroidizma in tumorjev čeljusti	<i>CDC73</i>
Sindrom z <i>MBD4</i> povezanih neoplazem	<i>MBD4</i>	

¹V prihodnosti se lahko nabor sindromov in genov razširi.

Slika 1: Število opravljenih genetskih testiranj za zarodne PR/VPR glede na rezultat genetskega testiranja, po letih testiranja (2000 – 2023).



Slika 2: Število posameznikov z vsaj eno odkrito zarodno PR/VPR v genu, povezanem z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev, poročano za vsako leto posebej (2001–2023).

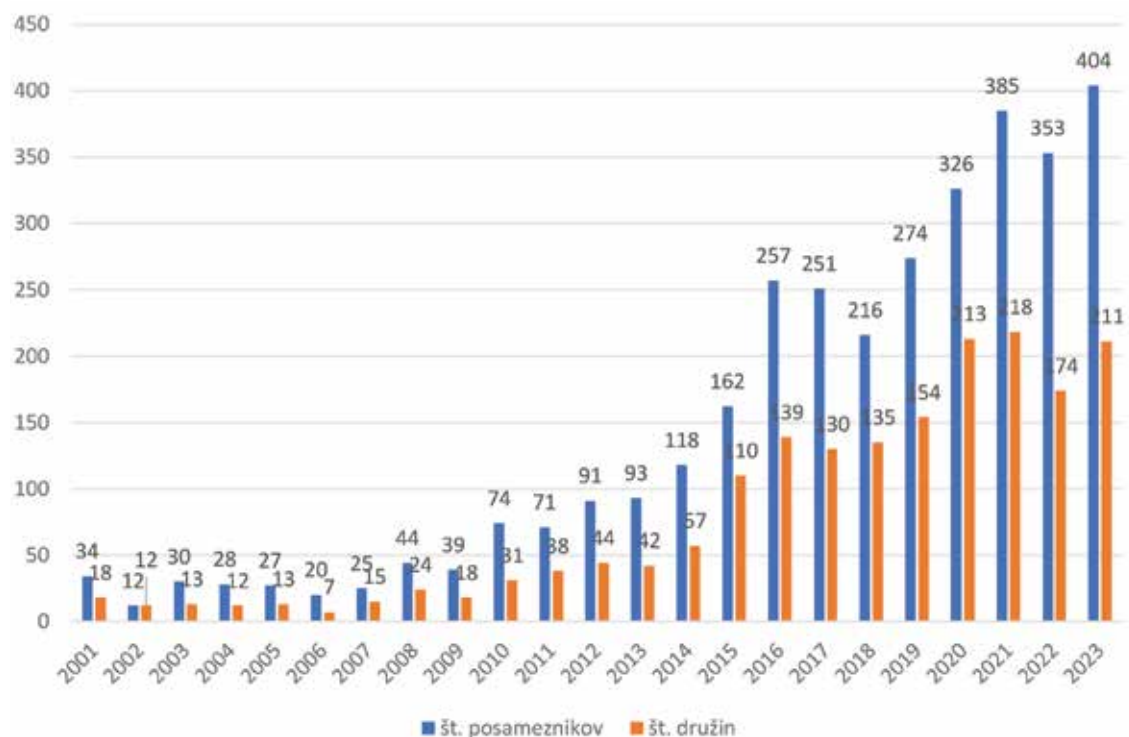


Tabela 2: Število posameznikov z novo odkrito zarodno PR/VPR, povezano z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev, glede na gen in leto diagnoze.

GEN	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Skupna vsota
BRCA1	2	6	19	16	23	16	10	28	25	43	45	52	61	73	83	128	112	102	127	106	132	134	135	1478
BRCA2	8	6	8	11	4	4	7	5	8	15	19	22	21	25	39	55	58	47	66	81	107	100	101	817
CHEK2													1		13	16	20	12	16	27	31	20	29	185
ATM									1						3	8	11	19	11	25	23	27	34	162
PALB2															4	9	14	8	5	14	14	9	17	94
RET	24		3	1			2	1	1	6		4		9	2	1	4	2	2		1	3	1	67
MSH2								1	3	3	1		3		1	6	2	1	3	10	9	10	12	65
APC							2	3		4		7	1	1	2	4	4	3	6	5	9	5	8	64
MLH1							1	2	1		5		3	2	1	2	4	3	3	4	9	5	3	48
NF1							1					1			3	2	3	6	3	9	4	2	13	47
CDKN2A							2	4			1	2	3	5		3	1	2	1	12	4	2	1	43
MSH6														1	3				5	4	10	7	11	41
RAD51C																4	3	3	3	6	4	7	9	39
BRIP1																	3	3	1	6	5	3	8	29
PMS2																1	3	2	3	5	2	5	4	25
CDH1														1	3	5	1		3	2	4	1	4	24
TP53															3	1	1	1		4	2	1	8	21
VHL												1				3	1		4		2			11
STK11												1	1		2	1	1				1	2	1	10
LZTR1																			4	3	1			8
PTEN																		2	2	1	1	2		8
BARD1																					4	1	2	7
EPCAM																				1	3	2	1	7
CDC73																			2		3		1	6
FH															1	2	1				1	1		6
FLCN															1	1		1	1	2				6
MUTYH ²																			3	1	1		1	6
DICER1																		1				4		5
POLE																				1		1	3	5
SDHAF2																			1	2	2			5
BMPR1A																2	2							4
NTHL1 ²																			1	1	2			4
SMARCA4																1				3				4
WRN ²																	1		1	2				4
HDXB13																						2	1	3
RAD51D																	1						2	3
SDHB																		1	1				1	3
SMAD4																2		1						3
BAP1																		1	1					2
BLM ²																	1		1					2
FANCL																					1	1		2
RAD51B																					1	1		2
RB1																1					1			2
MSH3 ²																					1			1
NF2																	1							1
PTCH1																						1		1
SDHA																							1	1
Skupna vsota	34	12	30	28	27	20	25	44	39	71	71	90	94	117	164	258	253	221	280	337	395	359	413	3381

²Šteti so posamezniki z odkrito bialelno zarodno PR/VPR v genu.

državni ravni ter lažje spremljanje kazalnikov kakovosti zdravstvene obravnave pri testiranih osebah.

V Sloveniji imamo dobro vpeljan sistem presejanja dednega raka dojk in jajčnikov in rakov, povezanih s sindromom Lynch. Imamo odličen podporni sistem in organizacijsko strukturo za spremljanje posameznikov z visokim tveganjem za razvoj teh rakov ter za pravočasno odkrivanje bolezni. Pri določenih bolnikih z rakom lahko pozitiven izvid genetskih preiskav pomembno vpliva na potek in izbiro zdravljenja – tako kirurškega kot zdravljenja z obsevanjem ali sistemsko terapijo.

Poročilo Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, zajema podatke o testiranih posameznikih na OIL in vseh tistih, ki so bili testirani drugje. Te smo lahko v register vključili, ker so bili na OIL poslani na spremljanje (oz. presejanje) zaradi velike ogroženosti za raka ali pa zaradi načrtovanja preventivne operacije.

V zbirki podatkov registra je bilo v obdobju od leta 2000 do leta 2023 registriranih 12.904 testiranih posameznikov iz 8.781 družin. Pri 12.904 posameznikih je bilo opravljenih 13.379 genetskih testiranj, pri nekaterih posameznikih smo testiranje ponovili zaradi uvedenih novih tehnik testiranja in/ali dodajanja novih genov, pri nekaterih pa sta lahko bila opravljena tako presejanje kot tarčno testiranje.

Pri 3.334 posameznikih iz 1.828 družin smo odkrili vsaj eno zarodno PR/VPR v genu, ki je povezan s sindromom z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev. Pozitiven izvid genetskega testiranja je tako imela dobra četrtina vseh testiranih ali 26 %.

Najpogosteje smo pri posameznikih odkrili zarodne PR/VPR v genih *BRCA1* (43,7 %), *BRCA2* (24,2 %), *CHEK2* (5,5 %) in *ATM* (4,8 %), ki so povezani s tveganjem za nastanek dednega raka dojk in/ali jajčnikov. Med vsemi odkritimi zarodnimi PR/VPR ti geni predstavljajo kar 78,1 % odkritih genetskih okvar na področju sindromov z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev.

Nekatere zarodne PR/VPR so bile pri naših preiskovancih poročane le malokrat. V teh primerih gre praviloma za dedne predispozicije, ki so v populaciji zelo redke (npr. *MSH3*, *NF2*, *PTCH1*), lahko pa gre tudi za spremembe, ki so povezane z znižano penetranco, zaradi česar se z njimi v populaciji bolnikov srečujemo redkeje (npr. *SDHA*). Omeniti je treba tudi dejstvo, da je spekter zaznanih različic v veliki meri odvisen od značilnosti preiskovancev, ki jih obravnavamo na Oddelku za onkološko klinično genetiko OIL. V preteklosti je bilo daleč največ testiranj opravljenih ob sumu na dedni rak dojk in/ali jajčnikov, kar razloži prevlado različic v genih *BRCA1* in *BRCA2* v zbirki podatkov registra. Sčasoma se je nabor diagnoz raka in dednih predispozicij, za katere lahko ponudimo genetsko testiranje, občutno razširil, s tem pa se je povečalo število najdb v genih, povezanih z redkejšimi dednimi predispozicijami za razvoj tumorjev.

V obdobju, ki ga poročilo zajema, smo v registru beležili večinoma posameznike, ki so bili testirani na OIL (98,6 %). Želeli smo pristopiti tudi k registraciji oseb, testiranih pri zunanjih izvajalcih, a sta nas zaustavila epidemija COVIDA in pričakovanje sprememb v zakonodaji, ki so se nanašale na zbiranje in obdelavo zdravstvenih podatkov. V letu 2025 smo pričeli vključevati tudi ostale izvajalce genetskih testiranj. Trenutno pospešeno registriramo vse osebe, ki so bile testirane v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, in se pripravljamo na nadaljnje vključevanje še preostalih izvajalcev v Sloveniji. Posledično v naslednjih letnih poročilih pričakujemo celovitejšo sliko o testiranih genetskih okvarah na področju dednega raka v Sloveniji.

Zbiranje podatkov testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, in letna analiza v obliki poročil nam bosta torej omogočala celovito spremljanje epidemioloških trendov, predvsem incidence in prevalence nosilcev dednih predispozicij za razvoj tumorjev, ter lažje načrtovanje zdravstvene oskrbe teh

posameznikov na državni ravni. Zbirka podatkov bo prav tako lahko omogočila državne klinične in epidemiološke raziskave ter vključevanje testiranih v mednarodne raziskave in Evropski register dednih rakov (ERN GENTURIS Registry) (7). Analiza soglasij, ki jih testirani podpišejo pred genetskim testiranjem, je pokazala, da je naša populacija zelo naklonjena vključevanju v raziskave in želi biti o tem obveščena (8). Ta podatek se nam zdi izjemno pomemben, saj je na področju redkih dednih predispozicij za razvoj tumorjev edino tako možno pridobiti z dokazi podprte preventivne ukrepe in bolniku bolj prilagojeno zdravljenje.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2022. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2025.
2. Blatnik, A in Krajc, M. Kaj je dedni rak? Dedno pogojeni raki – genetsko svetovanje in testiranje. [e-knjiga]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020 [pridobljeno 3. 11. 2025]. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/kaj_je_dedni_rak_2020.pdf.
3. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva 2018. Uradni list RS št. 31/2018.
4. Poročilo državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, za obdobje 2000-2023. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko; 2025.
5. European Reference Networks – Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS). What is a genturis? [spletna stran na internetu] [pridobljeno 3. 11. 2025]. Dostopno na: <https://www.genturis.eu/l=eng/thematic-disease-groups.html>.
6. European Reference Networks – Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS). GENTURIS register protocol: the European registry for genetic tumour risk syndromes. Groningen: University Medical Centre Groningen; 2018.
7. European Reference Networks - GENTURIS Registry. [spletna stran na internetu] [pridobljeno 3. 11. 2025]. Dostopno na: <https://www.genturis.eu/l=eng/research/genturis-registry.html>
8. Kerševan T, Kogovšek T, Blatnik A, Krajc M. Analysis of informed consent forms of patients undergoing cancer genetic testing in the era of next-generation sequencing *Hered Cancer Clin Pract.* 2025;23(8):1-9 [pridobljeno 3. 11. 2025]. Dostopno na: <https://doi.org/10.1186/s13053-025-00309-8>.

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

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

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

ZDRAVILO BAVENCIO[®] JE INDICIRANO¹

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



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

MERCK
SI-AVE-00026; 05/2025

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

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

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

Datum zadnje revizije besedila: marec 2025

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 ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com.

Samo za strokovno javnost.

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

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

Breme raka v občini Kanal ob Soči in Goriški statistični regiji ter potencialna povezanost z okoljskimi onesnaževali zaradi sosežiga odpadkov

Cancer burden in Kanal ob Soči Municipality and Goriška Statistical Region (Slovenia) and potential association with environmental pollutants due to waste co-incineration

Zadnik Vesna¹, Oblak Teja¹, Duratovič Konjevič Amela¹, Birk Mojca¹, Tomšič Sonja¹, Mihor Ana¹, Žagar Tina¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor onkološke epidemiologije in register raka, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

E-mail: vzadnik@onko-i.si

Poslano / Received: 13. 6. 2025

Sprejeto / Accepted: 17. 6. 2025

doi: 10.25670/oi2025-009on

IZVLEČEK

Izhodišče: V občini Kanal ob Soči so prebivalci dolgotrajno izpostavljeni preteklemu onesnaženju z azbestom ter sodobnim izpustom iz sosežiga odpadkov v cementarni. Prispevek obravnava časovne trende raka z osredotočenostjo na mezoteliom ter ocenjuje povezavo med okoljskimi onesnaževali in pojavnostjo raka.

Metode: Na podlagi podatkov Registra raka Republike Slovenije so predstavljeni trendi starostno standardiziranih stopenj (SSS) incidence in umrljivosti za vse rake (2001–2020) in mezoteliom (2001–2022) v Kanalu ob Soči, Goriški statistični regiji in Sloveniji. Povzeti so izsledki krovnega pregleda literature o povezavi med rakom in onesnaževali pri sosežigu (1980–2023) ter opisno-korelacijske geografske analize za tveganje raka (vsi, pljučni, ne-Hodgkinov limfom, sarkomi) v obdobju 2011–2020 glede na ocene PM10 in kroma (Cr) v tleh v štirih občinah (Kanal ob Soči, Tolmin, Nova Gorica, Brda).

Rezultati: Incidenca raka v Kanalu ob Soči je višja kot v Goriški regiji in Sloveniji zaradi več mezotelioma, vendar SSS ostaja stabilna, medtem ko v Goriški in Sloveniji narašča. Vrh mezotelioma v Sloveniji je nastopil okoli leta 2004, od obdobja 2014–2022 beležimo letni upad za 3,1 %. Dokazov o povezavi med rakom in onesnaževalci iz sosežiga ni; povezav s PM10 in Cr nismo ugotovili.

Zaključek: Presežek bremena raka v Kanalu ob Soči je predvsem posledica pretekle izpostavljenosti azbestu; vpliva sosežiga nismo potrdili. Razvita metodologija omogoča nadaljnje spremljanje vplivov okolja. Na tej podlagi podajamo predloge za javnozdravstvene ukrepe.

Ključne besede: rak, onesnaževala, sosežig odpadkov, Anhovo, mezoteliom, azbest

ABSTRACT

Background: In the municipality of Kanal ob Soči, residents are exposed to historical asbestos pollution and current emissions from waste co-incineration in a cement plant. This paper discusses the trends over time in the cancer burden with a focus on mesothelioma and assesses the association between environmental pollutants and cancer incidence.

Methods: Using data from the Slovenian Cancer Registry, we present the trends in the age-standardised incidence and mortality rates (ASRs) for all cancers (2001–2020) and mesothelioma (2001–2022) in Kanal ob Soči, the Goriška statistical region, and in Slovenia as a whole. We summarise the findings from an umbrella review on the association between cancer and pollutants from co-incineration (1980–2023), and from a descriptive-correlational geographical analysis of cancer risk (all cancers, lung cancer,

non-Hodgkin lymphoma and sarcomas) in the 2011–2020 period in relation to the estimated PM10 levels and chromium (Cr) in the soil across four municipalities (Kanal ob Soči, Tolmin, Nova Gorica and Brda).

Results: *The cancer incidence in Kanal ob Soči is higher than in the Goriška region and in Slovenia as a whole, mainly due to a higher number of mesothelioma cases. However, the ASR remains stable in Kanal ob Soči, while it is increasing in the Goriška region and in Slovenia. The peak of mesothelioma incidence in Slovenia occurred around 2004; from 2014 to 2022, we can observe an annual decline of 3.1%. There is no evidence of an association between cancer and emissions from co-incineration. No links were found with the PM10 or Cr levels.*

Conclusion: *The excess cancer burden in Kanal ob Soči is primarily due to historical asbestos exposure; the impact of waste co-incineration was not confirmed. The developed methodology enables continued environmental impact monitoring. Based on this, we propose some public health measures.*

Keywords: *cancer, pollutants, waste co-incineration, Anhovo, mesothelioma, asbestos*

UVOD

Rak je skupno ime za več kot dvesto različnih bolezni, pri katerih lahko do 10 % bremena pripišemo izpostavljenosti okoljskim dejavnikom, kot so sončno sevanje, radon idr. (1), ter okrog 5 % poklicni izpostavljenosti rakotvornim snovem (2). V Sloveniji med najbolj z rakotvornimi snovmi obremenjena območja sodi občina Kanal ob Soči v srednji Soški dolini, ki spada v Goriško statistično regijo (3, 4). Od leta 1921 v naselju Anhovo deluje cementarna, kjer so proizvajali azbestno-cementne izdelke vse do prepovedi azbesta v Sloveniji leta 1996 (5), pozneje pa cementne izdelke. Za energetske potrebe cementarne se od leta 1981 poskusno, od leta 2007 naprej pa stalno izvaja sosežig različnih vrst odpadkov (6). Zaradi preteklih izpostavljenosti azbestu ter potencialno rakotvornih onesnaževal, ki lahko nastajajo pri sosežigu odpadkov, prebivalci in strokovna javnost izražajo skrb glede bremena raka tako med zaposlenimi v cementarni kot tudi med okoliškim prebivalstvom. Za oblikovanje učinkovitih politik varovanja zdravja prebivalstva je zato nujen celostni pristop k epidemiološkim raziskavam in javnozdravstvenemu ukrepanju.

Breme rakavih bolezni v Sloveniji spremljamo v Registru raka Republike Slovenije (Register raka), ki od leta 1950 zbira kakovostne in zanesljive podatke o vseh novoodkritih primerih raka ter omogoča spremljanje incidence, prevalence in umrljivosti (7, 8). Podatki iz Registra raka omogočajo tudi izvedbo geografskih analiz in povezovanje z drugimi zdravstvenimi in demografskimi zbirkami, kar omogoča celovitejše raziskave morebitnega vpliva okoljskih dejavnikov na pojavnost raka (9, 10).

Namen našega prispevka je:

- predstaviti časovne trende bremena raka s poudarkom na mezoteliomu v Kanalu ob Soči, Goriški statistični regiji in Sloveniji;
- predstaviti izsledke študije o potencialni povezanosti med rakom in izbranimi snovmi, ki se lahko v okolju pojavljajo zaradi izpustov pri sosežigu odpadkov;
- predlagati ključne javnozdravstvene ukrepe za krepitev zdravja prebivalcev v Kanalu ob Soči in širši Goriški statistični regiji.

Predstavili bomo zadnje dostopne podatke o bremenu raka v Sloveniji in Goriški statistični regiji (v času priprave te raziskave

so bili na razpolago podatki za vse rake do leta 2020 in mezoteliom do leta 2022) (8), ključne ugotovitve naših povezanih epidemioloških raziskav (4, 11) in ciljnega raziskovalnega projekta »Ocena potencialnega vpliva sežiga in sosežiga odpadkov na zdravstvene posledice pri ljudeh: modelna študija na primeru cementarne Salonit Anhovo« (12). Uporabljene podatke in metode v teh raziskavah smo že natančno opisali drugje (13, 14).

1. ČASOVNI TRENDI BREMENA RAKA V KANALU OB SOČI, GORIŠKI STATISTIČNI REGIJI IN SLOVENIJI

V obdobju 2016–2020 je v Sloveniji letno za rakom zbolelo v povprečju 16.000 ljudi, od tega 950 (5,9 %) v Goriški statistični regiji in 50 ljudi (0,3 %) v občini Kanal ob Soči. Pojavljanje raka lahko primerjamo med različno velikimi populacijami tako, da število novoodkritih rakov delimo s številom prebivalcem na določenem območju v istem letu, s čimer dobimo grobo incidenčno stopnjo (GS). V obdobju 2001–2020 se je GS vseh vrst raka v Sloveniji povečala za 45 %, v Goriški statistični regiji za 53 %, v Kanalu ob Soči pa za 31 %. Glavni vzrok za to povečanje je hitro staranje prebivalstva – več kot dve tretjini novih primerov raka v Sloveniji se pojavi pri starejših od 65 let (8). Starostna porazdelitev bremena raka je v Kanalu ob Soči in Goriški statistični regiji zelo podobna porazdelitvi v Sloveniji.

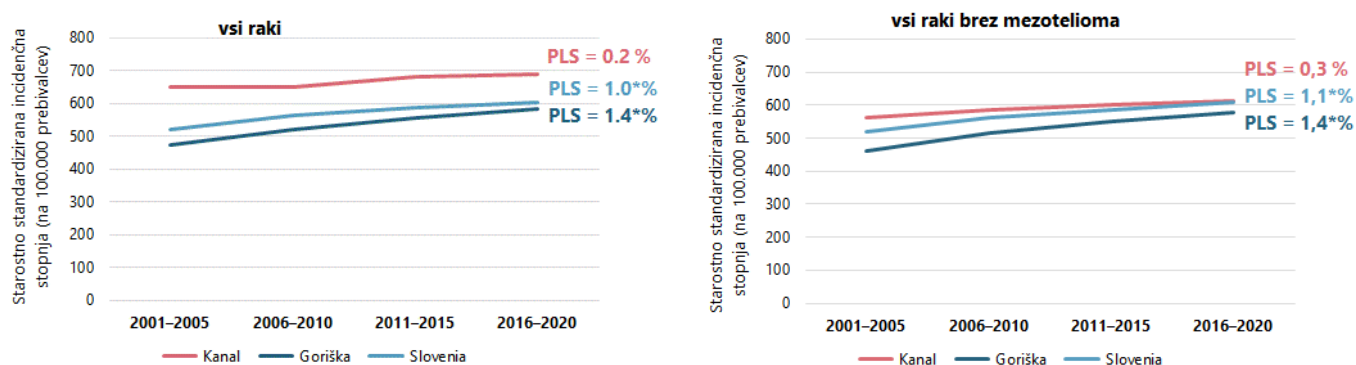
Ker se prebivalstvo stara, se s časom spreminja tudi starostna struktura prebivalstva. Za zanesljivejšo primerjavo pojavljanja neke bolezni skozi časovna obdobja, med različno velikimi geografskimi območji oziroma na splošno med populacijami z različno starostno strukturo uporabljamo starostno standardizirano incidenčno stopnjo (SSS) (15).

V Goriški statistični regiji se podobno kot drugod po Sloveniji SSS raka od leta 1961 stalno zvišuje, vendar počasneje kot GS. V zadnjem obdobju 2001–2020 se SSS v Goriški statistični regiji zvišuje statistično značilno povprečno za 1,4 % na leto, v Sloveniji povprečno za 1,0 % na leto, medtem ko v občini Kanal ob Soči ostaja stabilna (slika 1 levo). Na splošno je breme raka v Kanalu ob Soči večje kot v Goriški statistični regiji in Sloveniji (slika 1 levo), kar velja tako za moške (SSS za Kanal ob Soči: v 2016–2020 zabeleženih 852 primerov raka na 100.000 prebivalcev) kot za ženske (565 na 100.000 prebivalcev).

V Sloveniji več kot polovico vseh rakov predstavljajo rak dojke, prostate, debelega črevesa in danke, pljuč ter nemelanomski kožni raki (8). Tudi trendi pojavljanja desetih najpogostejših vrst raka skozi čas v Goriški statistični regiji in občini Kanal ob Soči se skozi 20-letno obdobje ne razlikujejo pomembno od trendov v Sloveniji – z izjemo pojavljanja mezotelioma, ki je redek rak v drugih delih Slovenije. V občini Kanal ob Soči je mezoteliom s prvega mesta med najpogostejšimi raki sčasoma zdrsnil na četrto mesto v obdobju 2016–2020 (slika 2). Če torej pri analizah izvajamo presežek mezotelioma, je breme raka v Kanalu ob Soči primerljivo s preostalo Slovenijo, kar potrjuje tudi prikaz SSS na sliki 1 desno (vsi raki brez mezotelioma), kjer se incidenca raka v Kanalu ob Soči v zadnjem obdobju 2016–2020 povsem približa slovenskim vrednostim. Splošen časovni trend v 20-letnem obdobju se le minimalno spremeni (za 0,1 odstotno točko) v Kanalu ob Soči in Goriški statistični regiji, ko iz analize odstranimo mezoteliom (slika 1 desno).

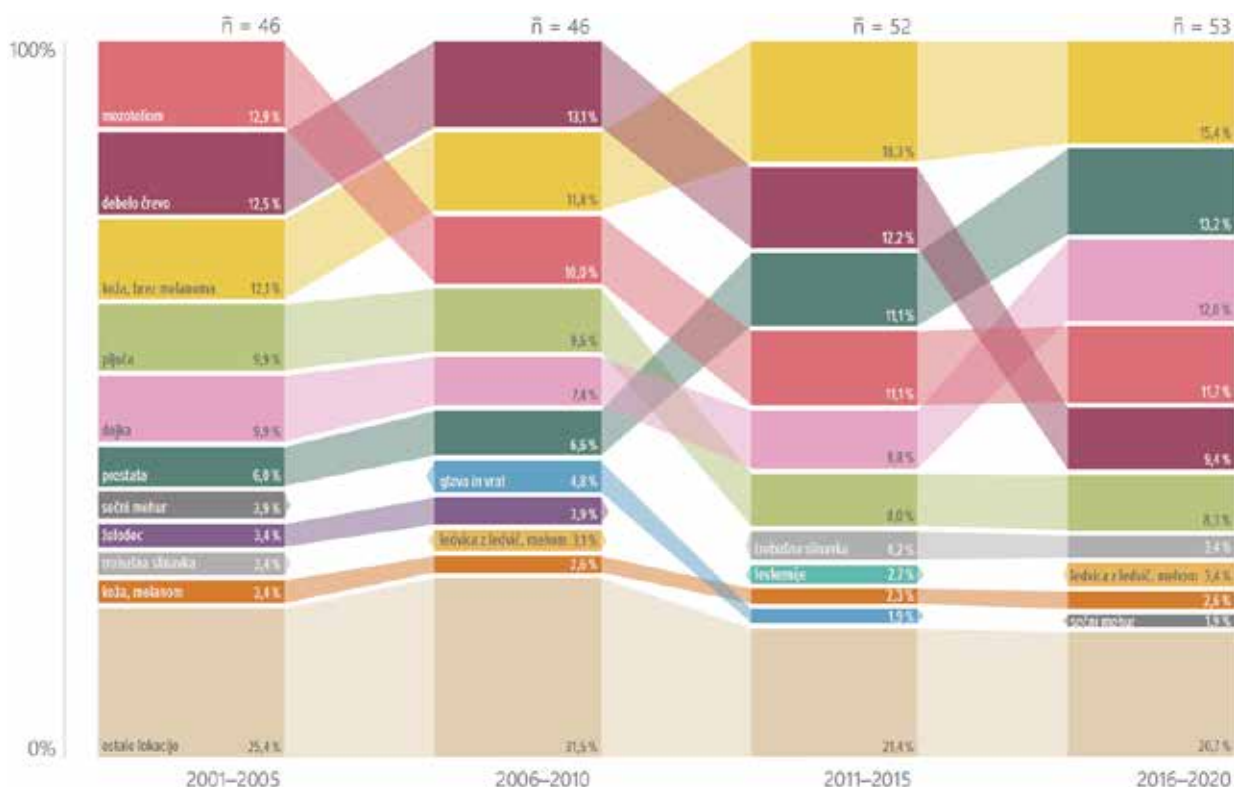
V obdobju 2016–2020 je nemelanomski kožni rak zasedel prvo mesto med najpogostejšimi raki v Sloveniji, Goriški statistični regiji in občini Kanal ob Soči, kožni melanom pa šesto mesto v Goriški statistični regiji in deveto v Kanalu ob Soči, vendar sta SSS za ti obe vrsti kožnega raka v občini in Goriški statistični regiji podobni ali nižji od slovenskega povprečja (tabela 1).

Slika 1: Starostno standardizirana incidenčna stopnja (slovenski standard) vseh vrst raka na 100.000 prebivalcev po 5-letnih obdobjih v 2001–2020 v občini Kanal ob Soči, Goriški statistični regiji in Sloveniji (levo vsi raki, desno vsi raki brez mezotelioma).



Opomba: PLS - povprečna letna sprememba starostno standardizirane incidenčne stopnje, izračunana na podlagi vrednosti za posamezna koledarska leta; z zvezdico (*) so označene PLS, ki so statistično značilne pri stopnji značilnosti 0,05.

Slika 2: Časovni trend deležev najpogostejših vrst raka v občini Kanal ob Soči po petletnih obdobjih, 2001–2020. \bar{n} : povprečno absolutno število novoodkritih rakov v petletnem obdobju.



Opomba: \bar{n} - povprečno absolutno število novoodkritih rakov v petletnem obdobju.

Tabela 1: Starostno standardizirana incidenčna stopnja (slovenski standard) na 100.000 prebivalcev (v oklepaju je naveden 95-% interval zaupanja) kožnega melanoma in nemelanomskega kožnega raka v občini Kanal ob Soči, Goriški statistični regiji in Sloveniji v obdobju 2016–2020.

	Nemelanomski kožni rak	Kožni melanom
Slovenija	124,2 (122,3-126,1)	24,8 (23,9-25,7)
Goriška statistična regija	100,1 (93,1-107,7)	25,0 (21,4-29,4)
Občina Kanal ob Soči	105,3 (72,8-155,7)	19,5 (7,5-53,6)

Glavni nevarnostni dejavnik za nastanek nemelanomskega kožnega raka in melanoma je izpostavljenost UV-sevanju naravnega in umetnega izvora (sončni žarki in solariji) (16). Značilno je, da za kožnim melanomom zbolevajo ljudje, ki so izpostavljeni UV-sevanju občasno za krajši čas in intenzivnejše, npr. na dopustu v gorah ali ob morju, medtem ko za nemelanomskim kožnim rakom v večji meri zbolevajo ljudje, ki so UV-sevanju izpostavljeni stalno in daljši čas, npr. gradbeni delavci, kmetovalci (17). Med ostalimi rakotvornimi snovmi iz industrijskih virov, ki lahko dokazano povzročajo nastanek nemelanomskega kožnega raka, so arzen in njegove komponente, mineralna olja, saje in destilacija smolnega koksa, med dokazanimi rakotvornimi dejavniki za kožni melanom so še poliklorirani bifenioli. Povezavo med naštetimi snovmi in kožnimi raki so ugotavljali pri visokih izpostavljenostih na delovnem mestu (16).

V Goriški statistični regiji in občini Kanal ob Soči med najpogostejše rake, enako kot drugod v Sloveniji, spadajo še rak prostate pri moških, rak dojke pri ženskah, rak debelega črevesa in danke ter pljučni rak. Mednarodna agencija za raziskave raka in številne mednarodne raziskave kažejo, da lahko pojavljanje pljučnega raka ter rakov debelega črevesa in danke v največji meri pripišemo nevarnostnim dejavnikom s področja življenjskega sloga, kot so kajenje tobaka, pitje alkohola, debelost in pomanjkanje telesne dejavnosti, nezdrava prehrana, ki vsebuje pretežno rdeče in procesirano meso, s premalo sadja, zelenjave in hrane, bogate s kalcijem (16, 18). Znani so tudi hormonski in reproduktivni ter nekateri genetski dejavniki (16). Na različno pojavljanje teh vrst raka v populaciji vplivajo še socio-ekonomske neenakosti (19). V analizah smo ugotovili, da v Sloveniji za melanomom, rakom prostate in rakom dojke zbolevajo pogosteje višje izobraženi (20, 21). Nasprotno za pljučnim rakom pogosteje zbolevajo nižje izobraženi moški in srednješolsko izobražene ženske (20, 21).

Izpostavljenost azbestu je dokazano povezana z nastankom mezotelioma, pljučnega raka, raka grla in raka jajčnikov (16). O bremenu mezotelioma pišemo natančneje v naslednjem poglavju. V raziskavah iz 90. let prejšnjega stoletja so največ 10–20 % pojavljanja pljučnega raka pri moških v Evropi pripisali dokazani poklicni izpostavljenosti azbestu, pri ženskah so ocene precej nižje (22). V italijanskih raziskavah so lahko med 1–4 % vseh smrti pri moških zaradi pljučnega raka pripisali izpostavljenosti azbestu (23). Pomembna je dodatna ugotovitev raziskav, da bi lahko preprečili skoraj tretjino smrti zaradi pljučnega raka, povezanih z izpostavljenostjo azbestu, če bi nekdanji delavci v proizvodnji azbesta prenehali kaditi (22). Sočasna izpostavlje-

nost tobačnemu dimu in azbestu ima izrazit multiplikativen učinek na tveganje za nastanek pljučnega raka, kar pomeni, da je skupno tveganje znatno večje od vsote tveganj posameznih dejavnikov (24). Kljub temu je pripisljivost pljučnega raka kajenju tobaka precej višja kot pripisljivost azbestu in je ocenjena na 80–90 % pri moških (25). Nastanek raka grla in raka jajčnikov je dokazano povezan s kajenjem tobaka, rak grla pa tudi s pitjem alkohola (16). Obe vrsti raka sta v Sloveniji relativno redki (8), zato je težko podati številčno oceno, kolikšen delež teh rakov bi lahko pripisali izpostavljenosti azbestu. Za raka debelega črevesa in danke, želodčni rak in rak žrela so dokazi o povezanosti z izpostavljenostjo azbestu pri ljudeh omejeni (16), zato trenutno ni mogoče zanesljivo oceniti deleža primerov, ki bi jih lahko pripisali tej izpostavljenosti. Zanesljivejša je pripisljivost nevarnostnim dejavnikom s področja življenjskega sloga (16) in socio-ekonomskega položaja (19).

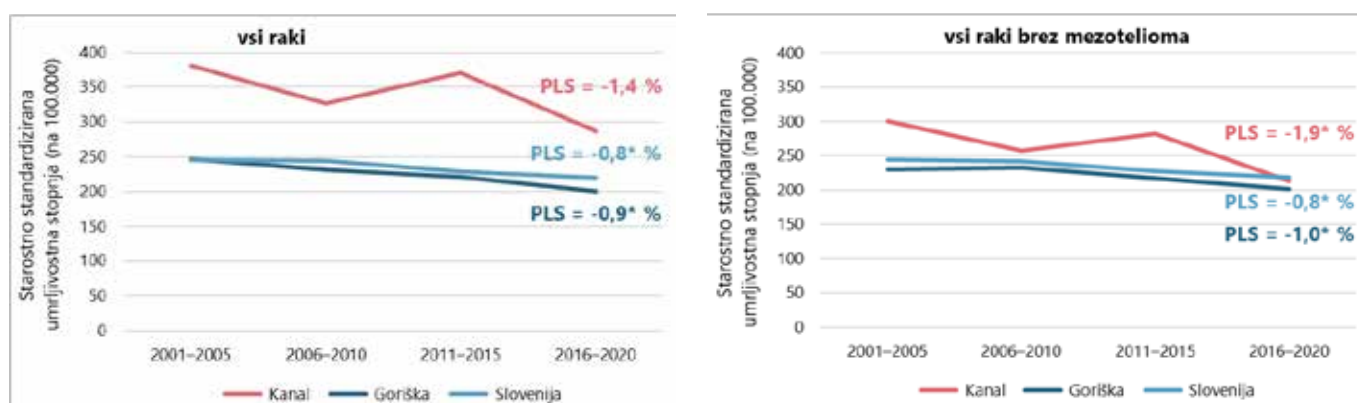
V Sloveniji je v letih 2016–2020 zaradi katere koli vrste raka umrlo povprečno 6.370 ljudi na leto, med njimi 6 % v Goriški statistični regiji in 0,4 % (povprečno 25 oseb) v občini Kanal ob Soči. Če analiziramo vse smrti zaradi raka razen mezotelioma, delež umrlih v občini Kanal ob Soči glede na Slovenijo pade na 0,3 %, saj je okrog četrtnina vseh ljudi v občini Kanal ob Soči umrla zaradi mezotelioma, medtem ko se delež v Goriški statistični regiji praktično ne spremeni. Umrljivostna SSS zaradi raka je bila v obdobju 2001–2020 v Kanalu ob Soči stalno višja kot v Goriški statistični regiji in Sloveniji, vendar od leta 2001 naprej opažamo trend upadanja (slika 3).

Ločeno smo pogledali še umrljivost pred 50. letom starosti. Umrljivost pri mlajših je bila v obdobju 2016–2020 v občini Kanal ob Soči nižja kot v Goriški statistični regiji in celotni Sloveniji, saj sta v teh petih letih umrli le 2 mlajši osebi zaradi raka (14 na 100.000 prebivalcev v primerjavi z 20/100.000 v Goriški statistični regiji in 17/100.000 v Sloveniji). Nasprotno je bila pred tem stopnja umrljivosti zaradi raka pred dopolnjenim 50. letom starosti v obdobju 2001–2015 v občini Kanal ob Soči višja kot v Goriški statistični regiji in Sloveniji.

2. BREME MEZOTELIOMA

Mezoteliom je rak serozne mreže, ki se najpogosteje pojavlja na popljučnici (plevri), redkeje pa na trebušnici (peritoneju), osrčniku in mreži, ki obdaja moda (26, 27). V splošni populaciji je mezoteliom redka bolezen, a se pogosteje pojavlja pri delavcih v panogah, kjer so uporabljali rakotvorni azbest (28), npr. v cemen-

Slika 3: Starostno standardizirana umrljivostna stopnja (slovenski standard) vseh vrst raka na 100.000 prebivalcev po petletnih obdobjih v obdobju 2001–2020 v občini Kanal ob Soči, Goriški statistični regiji in Sloveniji (levo vsi raki, desno vsi raki brez mezotelioma).



Opomba: PLS - povprečna letna sprememba starostno standardizirane umrljivostne stopnje, izračunana na podlagi vrednosti za posamezna koledarska leta; z zvezdico (*) so označene PLS, ki so statistično značilne pri stopnji značilnosti 0,05.

tarnah in ladjedelnicah, pa tudi pri njihovih družinskih članih ter prebivalcih v neposredni bližini teh obratov (29).

Približno 70–90 % vseh primerov plevralnega mezotelioma (29, 30) in 33–50 % peritonealnega mezotelioma pripisujemo izpostavljenosti azbestu (31). Pri osebah z intenzivno izpostavljenostjo azbestu je tveganje za razvoj mezotelioma ocenjeno med 5 in 25 % (29). Tveganje za nastanek tega raka je izrazito povečano pri sočasnem kajenju (29, 32), kar potrjujejo tudi slovenske raziskave (33). Časovni zamik (latentna doba) za pojav mezotelioma po prvi izpostavljenosti azbestu je med 30 in 40 let (29). Druga nevarnostna dejavnika za pojav mezotelioma sta ionizirajoče sevanje pri obsevalnem zdravljenju in genetska nagnjenost, ostali primeri tega raka brez znane izpostavljenosti azbestu pa se najverjetneje pojavljajo naključno (30, 33).

Podatki Registra raka (8) in naše pretekle raziskave (4) kažejo, da je mezoteliom v obdobju 2001–2020 predstavljal le 0,3 % vseh novoodkritih primerov raka v Sloveniji. V obdobju 2013–2022 je v Sloveniji zbolelo povprečno 41 oseb na leto, pri čimer so moški predstavljali 73 % primerov. Večina bolnikov (71 %) je bila ob diagnozi starejših od 65 let, le 5 % pa je bilo mlajših od 50 let. Najpogosteje je bil diagnosticiran mezoteliom plevre (87,2 %), v dobri desetini (11,9 %) primerov mezoteliom peritoneja, primeri perikarda in ostalih mest so bili redki (< 1 %). Naši rezultati se skladajo z ugotovitvami mednarodnih raziskav (27, 29, 32, 34).

V Goriški statistični regiji je v obdobju 2011–2020 za mezoteli-

omom zbolelo povprečno 16 oseb na leto, kar predstavlja 1,8 % vseh novih primerov raka v tej regiji, v občini Kanal ob Soči pa 6 oseb letno, kar znaša 11,4 % vseh novih primerov raka v občini. Število zbolelih za mezoteliomom v občini Kanal ob Soči po letu 1988 predstavlja med 9 in 17 % vseh odkritih primerov v Sloveniji, z najvišjim deležem v obdobju 2003–2007. V Goriški statistični regiji je delež mezotelioma vse od leta 1988 naprej presegel 20 %, najvišji pa je bil v obdobju 2018–2022, ko je znašal 46 %.

V občini Kanal ob Soči je SSS mezotelioma od leta 2001 naprej stabilna in ne narašča; v obdobju 2016–2020 je znašala 41 primerov na 100.000 prebivalcev. Za primerjavo – SSS mezotelioma v Sloveniji je v istem obdobju znašala 0,8 primera na 100.000 prebivalcev. Podrobneje prikazujemo trend SSS mezotelioma v občini Kanal ob Soči, Goriški statistični regiji in Sloveniji v zadnjih dvajsetih letih (slika 4). Kot je pričakovati zaradi majhnega števila prebivalcev v občini, število primerov raka iz leta v leto močno niha – zato smo na graf (slika 4) dodali petletna drseča povprečja, ki omogočajo stabilnejši in preglednejši rezultat. Kljub močnemu nihanju starostno standardizirane incidenčne stopnje mezotelioma ta ne kaže trenda naraščanja.

Podrobnejša analiza pojavljanja mezotelioma v obdobju 1961–2022 za Slovenijo je pokazala, da je bil vrh pojavljanja mezotelioma že dosežen okrog leta 2004 (slika 5) (4, 11). Zbolevnost za mezoteliomom je najhitreje rasla od druge polovice 90. let prejšnjega stoletja do leta 2004 (povprečno letno za 13,5 %). V

Slika 4: Starostno standardizirana incidenčna stopnja mezotelioma (svetovni standard 1961) s petletnim drsečim povprečjem v obdobju 2001–2020 za občino Kanal ob Soči, Goriško statistično regijo in Slovenijo.



Opomba: PLS - povprečna letna sprememba starostno standardizirane umrljivostne stopnje, izračunana na podlagi vrednosti za posamezna koledarska leta; z zvezdico (*) so označene PLS, ki so statistično značilne pri stopnji značilnosti 0,05.

obdobju 2014–2022 pa beležimo postopen, statistično značilen upad SSS mezotelioma v Sloveniji za povprečno 3,1 % na leto (slika 5). Za mezoteliomom je najbolj zbolevala generacija ljudi, rojenih v letih 1940 in 1944 (11). Vrh pojavljanja mezotelioma v Sloveniji sledi z zamikom 30 let za obdobjem 1973–1975, ko so v državo uvozili največjo količino čistega azbesta za industrijske potrebe (4, 5, 11). Vrh zbolevnosti se torej tudi v Sloveniji ujema s povprečno latentno dobo mezotelioma (29). Tudi v prihodnje pričakujemo, da se število na novo zbolelih za mezoteliomom v občini Kanal ob Soči in širši Goriški statistični regiji ne bo več povečevalo (slika 4) (4).

Upad pojavljanja mezotelioma v Sloveniji v zadnjih letih ni tako hiter, kot bi pričakovali. Tudi mednarodne študije (35) opažajo, da se kljub prepovedi azbesta breme mezotelioma ne zmanjšuje tako hitro, kot je bilo pričakovano, kar pripisujejo premiku zbolevanja od izpostavljenih delavcev med prebivalce, dolgi latentni dobi te vrste raka, različni intenziteti in vrsti izpostavljenosti ter še prisotnim virom azbesta v okolju (4, 35). Prebivalci in delavci so lahko izpostavljeni razpršenim, točkovnim virom azbesta v okolju, kot je azbest, vgrajen v materiale v starejših stavbah, prisotnost azbesta na območju preteklih industrijskih obratov, vdihavanje azbestnih vlaken zaradi neustrezne zaščite pri odstranjevanju azbestnih materialov v gradbeništvu ter divjih in neustreznih odlagališčih azbestnega materiala (5). V Sloveniji opažamo (4), da so v obdobju 1970–2009 zbolevali za mezoteliomom predvsem ljudje, ki so bivali v okolici industrijskih obratov, ki so v proizvodnji uporabljali azbest (5, 36). Od leta 1990 dalje

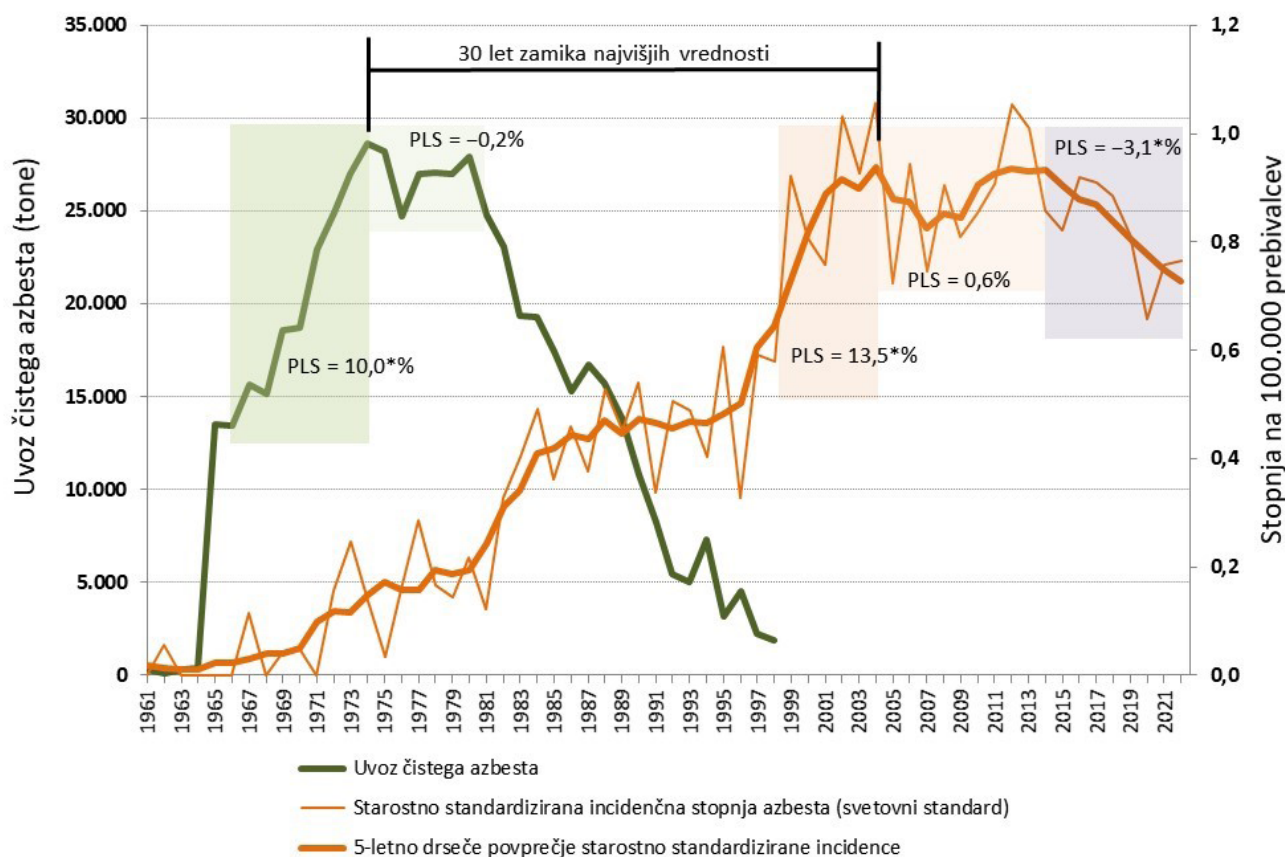
ugotavljamo, da se mezoteliom pojavlja bolj razpršeno po državi in ni omejen le na točkovne vire, kjer je šlo za industrijsko uporabo in povezano izpostavljenost (4).

V Sloveniji je v obdobju 2013–2022 zaradi mezotelioma umrlo povprečno 38 ljudi letno, 2,5-krat več moških kot žensk. Med vsemi umrlimi zaradi mezotelioma v Sloveniji jih je 42 % umrlo v Goriški statistični regiji in 16 % v občini Kanal ob Soči. Podatki o umrljivosti so manj zanesljivi kot podatki o incidenci raka, saj so lahko bolniki umrli tudi zaradi sovplivanja drugih pridruženih bolezni in okoliščin, česar pa uradna statistika ne poroča (37), zato v onkološki epidemiologiji pogosteje analiziramo in poročamo podatke o incidenci.

3. POTENCIALNA POVEZANOST MED ONESNAŽEVANJE PRI IZPUSTIH MED SOSEŽIGOM ODPADKOV V CEMENTARNAH IN POJAVOM RAKA

Naprave za sosežig, ki so pogosto del cementarn, se podobno kot sežigalnice odpadkov razvrščajo po generacijah glede na zakonodajo Evropske unije: naprave I. generacije so obratovalle do leta 1989, II. generacije v obdobju 1989–2006, III. pa od leta 2006 naprej (39). Krovni pregled znanstvene literature, objavljene v obdobju 1980–2023, je pokazal, da pri delavcih v cementarnah I. in II. generacije obstaja nekaj zmernih dokazov o povezavi med poklicno izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu in pojavnostjo vseh rakov skupaj, pljučnega raka, raka ustne votline in žrela, prostate in želodčnega raka zaradi zaradi poklicne izpostavlje-

Slika 5: Časovni trend pojavljanja (starostno standardizirana incidenčna stopnja; svetovni standard 1961) mezotelioma v Sloveniji glede na količino uvoza čistega azbesta, obdobje 1961–2022.



Opomba: PLS - povprečna letna sprememba. Z zvezdico (*) so označene vrednosti, ki so statistično značilne pri stopnji značilnosti 0,05 (4, 11).

nosti šestvalentnemu kromu (39). Obstajajo tudi nizki do zmerni dokazi o povezavi med sarkomom mehkih tkiv in ne-Hodgkinovim limfomom ter izpostavljenostjo dioksinom v okolici sežigalic I. generacije, ki so obratovale do leta 1989. Za novejšo generacijo sežigalnic podobnih študij ni. Prav tako še ni dovolj raziskovalnih dokazov o morebitni povezavi med rakom in onesnaževali, ki jih izpuščajo naprave za sosežig odpadkov (39).

V sklopu slovenskega multidisciplinarnega projekta (12) smo izvedli prostorsko opisno-korelacijsko študijo, s katero smo želeli celostno oceniti tveganje raka med prebivalci Kanala ob Soči in Goriške statistične regije zaradi izpostavljenosti okoljskim onesnaževalom, ki lahko nastajajo v procesu sosežiga odpadkov in proizvodnje cementa v Anhovem. Poleg tega smo želeli pripraviti metodologijo za nadaljnje spremljanje rakavih bolezni na tem območju (12–14).

V raziskavi smo povezali več virov podatkov: za izid smo uporabili podatke o vseh prebivalcih, zbolelih za rakom v obdobju 2011–2020, ki so živeli v občinah Kanal ob Soči, Tolmin, Nova Gorica in Brda. Za oceno izpostavljenosti smo uporabili modelirane povprečne koncentracije delcev PM10 v zunanem zraku za leto 2021 za vsa navedena območja (12) in izmerjene koncentracije celokupnega kroma v tleh v letu 2023 za določena naselja v občini Kanal ob Soči (12), ki so jih pripravili projektni partnerji. Vse koncentracije so bile pod predpisanimi mejnimi vrednostmi. V raziskavi smo predpostavili, da so bile ravni izpostavljenosti podobne že od uvedbe sosežiga odpadkov v cementarni Anhovo leta 2007 naprej. Kot dodaten pojasnjevalni dejavnik smo vključili območni kazalnik socio-ekonomskega primanjkljaja SI-EDI, ki bolje kot posamezni pokazatelj (npr. izobrazba) povzema razlike v socio-ekonomskem položaju prebivalcev (39). Z uporabo mednarodno uveljavljenih geostatističnih metod smo izračunali relativno tveganje za nastanek raka na območju navedenih občin, podrobneje pa še tveganje pljučnega raka, ne-Hodgkinovih limfomov in sarkomov (12–14). Analizirali smo tudi tveganje glede na oddaljenost stalnega prebivališča (2–5, 5–10 in več kot 10 kilometrov) od dimnikov cementarne v Anhovem.

V prostorski analizi smo ugotovili, da je relativno tveganje raka za okoli 30 % višje v naselju Deskle v primerjavi z zbolevanjem prebivalcev vseh štirih občin Kanal ob Soči, Tolmin, Nova Gorica in Brda skupaj. V obdobju 2011–2020 lahko v okviru navedenih štirih občin presežkom v kazalniku socialno-ekonomskega primanjkljaja pripišemo 3,6 % vseh novo ugotovljenih primerov raka, presežkom delcev PM10 pa 3,2 %. Prostorska analiza povezave med vsebnostjo kroma v tleh in pojavljanjem raka v določenih naseljih občine Kanal ob Soči ni pokazala povečanega relativnega tveganja raka. Prav tako podrobnejša analiza po kategorijah PM10 in kroma ni pokazala povečanega relativnega tveganja za pljučnega raka, ne-Hodgkinove limfome in sarkome. Prebivalci, ki živijo v bližnji okolici cementarne in naprave za sosežig Anhovo, nimajo statistično značilnega povečanega tveganja raka v primerjavi s prebivalci, ki živijo dlje od dimnikov (12, 13, 14). Presežkov v pojavljanju raka, ki bi jih lahko pripisali izbranim onesnaževalom, nastalih pri sosežigu odpadkov v cementarni Anhovo, torej v naši raziskavi nismo ugotovili.

Glavna omejitev naše raziskave je, da je rak bolezen z dolgo latentno dobo (vsaj 10–15 let), zato bo mogoče morebitne učinke današnje izpostavljenosti okolju zanesljiveje ocenjevati šele v prihodnjih letih. Za raziskovano območje je značilno izseljevanje prebivalcev, ki so bili v preteklosti izpostavljeni onesnaževalom v bivalnem okolju ali poklicno, zboleli pa pozneje, ko so že bivali drugje. Prav tako je značilno, da se prebivalci dnevno gibljejo izven doma, v drugih občinah in regijah, zato ne poznamo natančne dolžine in intenzivnosti njihove dejanske izpostavljenosti onesnaževalom v zunanem zraku in tleh (39, 40). Poleg

tega nismo imeli podatkov, ki bi omogočili razlikovanje med poklicno izpostavljenimi osebami in ostalimi prebivalci. Zaradi pomanjkanja prostorskih podatkov o izmerjenih koncentracijah dioksinov tega onesnaževala v raziskavo nismo mogli vključiti.

Prednost naše raziskave je, da smo uspešno razvili metodologijo za prostorsko analizo povezave med pojavljanem raka in okoljsko izpostavljenostjo na območju Kanala ob Soči in širše Goriške statistične regije. Četudi gre za območje z majhnim številom zbolelih za rakom, smo uporabili mednarodno uveljavljeno, kompleksno metodologijo, ki omogoča zaznavanje presežkov raka tudi v zelo majhnih prostorskih enotah (41, 42). Pričakujemo, da bo podobno raziskavo mogoče ponoviti čez 10–15 let, izračunana ogroženost prebivalcev za pojav raka 2011–2020 pa bo služila kot izhodiščna in primerjalna vrednost ter s tem omogočila zanesljivejšee ocene dolgoročnih učinkov izpostavljenosti.

4. IZZIVI RAZISKOVANJA PRESEŽKOV RAKA V POVEZAVI Z OKOLJSKIMI ONESNAŽEVALI

Na Registru raka zasledujemo načela strokovnosti, znanstvene poštenosti in mednarodne primerljivosti populacijskih podatkov o bremenu raka in raziskovanju. Ko v raziskavah ugotovimo presežke raka, o tem obvestimo strokovno in splošno javnost. Pri interpretaciji teh podatkov predlagamo pazljivost, saj se lahko med različnimi zbiralci podatkov in metodologijami pojavljajo razlike (denimo v načinu štetja stadijev bolezni (primarni rak, zasevki), vključevanju benignih tumorjev (v Registru raka jih večinoma ne poročamo, izjema so nekateri specifični primeri) ali v rabi različnih primerjalnih populacij (npr. različno velika območja, različna časovna obdobja, različne standardne populacije)). Tovrstne težave so predvsem očitne pri majhnih populacijah in redkih oblikah raka. Tako lahko pogosto slišimo opažanja prebivalcev, da poznajo več primerov raka v svoji bližini, kot kažejo uradni podatki. Ob tem velja opozoriti, da gre pri teh opažanjih pogosto za zaznano prevallenco (skupno število ljudi, ki so kadar koli v življenju zboleli), ne pa za letno incidenco (število novo zbolelih v posameznem letu).

V raziskavah na populacijski ravni se lahko pojavi ekološka napaka (21), kar pomeni, da ugotovljeni presežek tveganja raka velja za populacijo, živečo na nekem območju, in ne pomeni, da ima točno določena posamezna oseba na tem območju tudi presežek tveganja bolezni.

V Registru raka smo pravno in etično zavezani k upoštevanju varovanja osebnih podatkov, zato v javnosti na zemljevidih in tabelah ne prikazujemo podatkov o posameznikih, zbolelih za rakom, ter ne navajamo števila primerov raka, kadar bi se dalo na podlagi le-tega identificirati posameznika (43, 44).

Pri razlagi podatkov o vplivu okolja na raka je pomembno tudi, kako opredelimo »okoljske dejavnike tveganja«, saj v nekaterih tujih člankih ta izraz vključuje tudi izpostavljenost tobačnemu dimu v notranjem in zunanem zraku (45, 46), kar lahko vodi do prečenjenih ocen deleža raka, pripisanega okoljskim vplivom. V registrih raka in pri Mednarodni agenciji za raziskave raka ta izraz uporabljamo v ožjem pomenu: za onesnaževala, ki so jim ljudje izpostavljeni v notranjem in zunanem zraku, tleh in pitni vodi, vključeno je tudi sončno sevanje, radon in ionizirajoče sevanje (2, 47, 48). Okoljski nevarnostni dejavniki in dejavniki življenjskega sloga skupaj prispevajo k 50 % globalnega bremena raka (48), medtem ko okoljski dejavniki skupaj s poklicno izpostavljenostjo po ocenah prispevajo največ do 10 % skupaj (1, 47).

Eden ključnih izzivov prihodnosti ostaja merjenje učinkov kombiniranih izpostavljenosti različnim onesnaževalom – pogosto v nizkih koncentracijah in skozi daljše časovno obdobje. Ti vplivi so lahko subklinični, a dolgoročno pomembni za zdravje (38, 49).

5. JAVNOZDRAVSTVENI UKREPI ZA OMEJEVANJE VPLIVA OKOLJSKEGA ONESNAŽENJA NA POJAVNOST RAKA

S populacijskega vidika naj bodo ključni javnozdravstveni ukrepi za obvladovanje okoljskih dejavnikov tveganja usmerjeni predvsem v izboljšanje fizičnega in socialnega okolja (2). V Sloveniji je primer dobre prakse za izboljšanje kakovosti okolja z učinki na zdravje prebivalcev program za Zgornjo Mežiško dolino (50).

Dosedanji populacijski ukrepi proti zbolewnosti zaradi pretekle rabe azbesta so v Sloveniji vključevali zakonsko popolno prepoved rabe in uvoza azbesta (51), programe krepitev in varovanja zdravja na delovnem mestu (52), številne aktivnosti o ozaveščanju prebivalstva o vplivih azbesta, ki je vgrajen v stavbah, in o njegovem varnem odstranjevanju, vzpostavitev Registra stavb, ki vsebujejo azbest (53), in javno dostopno Evidenco oseb, ki imajo okoljevarstveno dovoljenje za odstranjevanje azbesta (6). Izvajajo se raziskave o zgodnjem odkrivanju genetske predispozicije za povečano tveganje za mezoteliom (33, 54) ter za izboljšanje zdravljenja mezotelioma (55) in raziskave o obremenjenosti okolja v občini Kanal ob Soči (56).

Za zmanjšanje bremena mezotelioma in ostalih rakov, povezanih z izpostavljenostjo azbestu v preteklosti ali sedanjosti, v Sloveniji predlagamo (2, 19, 50, 52, 53, 56–58):

- pripravo nacionalne strategije za eliminacijo mezotelioma in drugih rakov, povezanih z izpostavljenostjo azbestu;
- izvedbo čimprejšnje načrtovane, varne in strogo nadzorovane odstranitve vgrajenega azbestnega materiala v zasebnih in javnih stavbah ter njegovo zamenjavo z varnejšimi snovmi;
- izvedbo načrtovanega, nadzorovanega in varnega odlaganja in imobilizacije azbestnih odpadkov;
- ozaveščanje splošne javnosti, ogroženih delavcev in prebivalcev, živečih na nekdanjih industrijskih območjih, o tveganju izpostavljenosti azbestu med nenadzorovano in nezaščiteno rabo ter nestrokovnim odstranjevanjem azbestnega materiala iz stavb in okolja;
- strokovno presojo možnih dodatnih ukrepov za zmanjšanje izpostavljenosti azbestu v fizičnem okolju na območjih z obsežno industrijsko rabo azbesta v preteklosti, kot je občina Kanal ob Soči (npr. mokro čiščenje cest, zatravitev površin, menjava zemljine idr.);
- vzpostavitev registra oseb s preteklo ali sedanjo poklicno izpostavljenostjo azbestu;
- izvajanje nadaljnjega epidemiološkega spremljanja prostorskih in časovnih trendov bremena mezotelioma;
- podporo in izvedbo programov humanega biomonitoringa pri prebivalcih v okolici industrijskih območij z visoko obremenjenostjo z azbestom v okolju;
- podporo in izvedbo raziskave za uspešnejše zgodnje odkrivanje in zdravljenje mezotelioma pri delavcih in prebivalcih z visokim tveganjem zaradi sedanje ali pretekle izpostavljenosti azbestu;
- krepitev izvajanja ciljne promocije zdravja pri delu v poklicih z večjim tveganjem za izpostavljenost azbestu (gradbeništvo idr.);
- ozaveščanje javnosti in izvajanje programov krepitev zdravja in primarne preventive proti raku in drugim nenalezljivim kroničnim boleznim, kot je Evropski kodeks proti raku;
- podporo visoki udeležbi vseh prebivalcev v obstoječih nacionalnih presejalnih programih za raka dojk, debelega črevesa in danke ter materničnega vratu in morebitnih novih presejalnih programih;

- izvajanje ciljanih ukrepov socialne politike za zmanjšanje socialno-ekonomskih neenakosti.

Na ravni posameznikov za občino Kanal ob Soči in Goriško statistično regijo predlagamo naslednje javnozdravstvene ukrepe za zmanjšanje bremena mezotelioma in ostalih rakov, povezanih z izpostavljenostjo azbestu:

- povečati udeležbo v programih preventive in krepitev zdravja za odrasle v lokalnih okoljih (v ambulantah družinske medicine, Centrih za krepitev zdravja, Centrih za duševno zdravje in Zdravstvenovzgojnih centrih);
- povečati udeležbo prebivalcev v preventivnih programih za pravočasno odkrivanje tveganja za razvoj raka in drugih kroničnih bolezni in obravnavo prisotnih kroničnih bolezni;
- podpreti izvajanje z dokazi podprtih ukrepov za prenehanje kajenja in pitja alkohola ter ukrepe za omogočanje bolj zdravih navad in izbir v ambulantah družinske medicine in lokalnem okolju;
- presoditi možnost programa zgodnjega odkrivanja pri delavcih in prebivalcih z visokim tveganjem za mezoteliom zaradi sedanje ali pretekle izpostavljenosti azbestu (57, 59, 60);
- podpreti dostop do rehabilitacije in paliativne oskrbe pri zbolelih za mezoteliomom in ostalimi raki, povezanimi z izpostavljenostjo azbestu (57).

5. ZAKLJUČEK

Podobno kot drugod v Sloveniji se tudi v Goriški statistični regiji in občini Kanal ob Soči breme raka s časom povečuje. Zaradi izpostavljenosti delavcev in okoliških prebivalcev azbestu, ki so ga do leta 1996 uporabljali v proizvodnji cementa v Anhovem, je breme raka med prebivalci Kanala ob Soči še danes večje kot v Goriški statistični regiji in Sloveniji. Presežki raka grede skoraj izključno na račun bolnikov z mezoteliomom, ki spada med najpogostejše rake v Kanalu ob Soči, je pa izjemno redek v drugih delih Slovenije. Podatki Registra raka kažejo, da je tveganje raka prebivalcev naselja Deskle v občini Kanal ob Soči za okoli 30 % višje v primerjavi z ostalimi prebivalci občine Kanal ob Soči ter okoliških občin Tolmin, Nova Gorica in Brda.

V posebni raziskavi, v kateri smo za občino Kanal ob Soči preučevali povezavo med pojavnostjo raka in izbranimi snovmi, ki se lahko pojavljajo v okolju kot posledica sosežiga odpadkov, nismo ugotovili pomembnih presežkov v pojavnosti raka, ki bi jih bilo mogoče pripisati onesnaževalcem, nastalim pri sosežigu odpadkov v cementarni Anhovo. Smo pa v tej raziskavi razvili kompleksno metodologijo za analizo prostorskih in časovnih trendov incidence raka ter spremljanje možnega vpliva onesnaževal na njegov nastanek. Ta metodologija je zasnovana tako, da jo je mogoče replicirati v prihodnjih epidemioloških študijah, ki temeljijo na rutinsko zbranih podatkih, in bo omogočala spremljati današnjo izpostavljenost v prihodnje v zdravstvenih izidih.

Onkološki epidemiologi bomo s pomočjo podatkov Registra raka še naprej izvajali skrbno in stalno spremljanje bremena mezotelioma in ostalih rakov v občini Kanal ob Soči in širši Goriški statistični regiji. S tem bo omogočeno tudi ocenjevanje učinkovitosti uvedenih ukrepov za izboljšanje kakovosti okolja in zdravja prebivalstva.

LITERATURA

1. European Environmental Agency. Beating cancer – the role of Europe's environment. EEA web report no. 01/2022 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 10.6.2025 s spletne strani: <https://www.eea.europa.eu/publications/environmental-burden-of-cancer/ beating-cancer-the-role-of-europes>.
2. Saracci R, Vineis P. Disease proportions attributable to environment. *Environ Health* 2007; 28; 6:38. doi: 10.1186/1476-069X-6-38.
3. Modic S. Azbest. V: Zbornik Onkološki vikend (4; 1993; Šmarješke Toplice). Novo mesto: Krka, 1993: 49–55.
4. Zadnik V, Primic Žakelj M, Jarm K, Žagar T. Time trends and spatial patterns in the mesothelioma incidence in Slovenia, 1961-2014. *Eur J Cancer Prev* 2017; S191–S196. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000384.
5. Dodič-Fikfak M, Šešok J, Valič S, Družina B, Jeren B, Eržen I, et al. Nacionalne smernice za azbest. Zaključno poročilo (1.12.1998 - 31.10.1999). Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS, 1999: 39–43.
6. Ministrstvo za okolje, podnebje in energijo. Evidenca upravljavcev sežigalnic odpadkov in naprav za sosežig odpadkov, ki imajo okoljevarstveno dovoljenje za sežig – odstranjevanje odpadkov ali sosežig – predelavo odpadkov, kot določa 28. člen Uredbe o sežigalnicah odpadkov in napravah za sosežig odpadkov (Uradni list RS, št. 8/16, 116/21 in 44/22 – ZVO-2), na podlagi 154. člena Zakona o varstvu okolja (Uradni list RS, št. 44/22, 18/23 – ZDU-10, 78/23 – ZUNPEOVE in 23/24) [spletna stran na internetu] Pridobljeno 9.6.2025 s spletne strani: <https://spot.gov.si/sl/dejavnosti-in-poklici/dovoljenja/okoljevarstveno-dovoljenje-za-odstranjevanje-azbesta/>.
7. Duratović Konjevič A, Škrbec V, Tomšič S, Lokar K, Bric N, Zadnik V. 70 let Registra raka Republike Slovenije: znanje, kakovost, uporabnost. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2020.
8. Zadnik V (ur.). Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.
9. Birk M, Žagar T, Tomšič S, Lokar K, Mihor A, Bric N, et al. Impact of indoor radon exposure on lung cancer incidence in Slovenia. *Cancers (Basel)* 2024; 9; 16(8): 1445. doi: 10.3390/cancers16081445.
10. Žagar T, Valič B, Kotnik T, Korat S, Tomšič S, Zadnik V, et al. Estimating exposure to extremely low frequency magnetic fields near high-voltage power lines and assessment of possible increased cancer risk among Slovenian children and adolescents. *Radiol Oncol* 2023; 8; 57(1): 59–69. doi: 10.2478/raon-2023-0002.
11. Bric N, Žagar T, Lokar K, Birk M, Oblak T, Mihor A, et al. 60-year time trends and cohort effect on mesothelioma incidence in Slovenia. V: ENCR IACR Scientific Conference, 14-16 November 2023. Granada: ENCR IACR, 2023: 270.
12. Agencija za raziskovalno in inovacijsko dejavnost. Ocena potencialnega vpliva sežiga in sosežiga odpadkov na zdravstvene posledice pri ljudeh: modelna študija na primeru cementarne Salanit Anhovo. CRP V3-2236, 1.10.2022-28.2.2025. Ljubljana: Agencija za raziskovalno dejavnost, 2022.
13. Zadnik V, Birk M, Oblak T, Jurtela M, Tomšič S, Lokar K, et al. Assessing the impact of waste co-incineration at the Anhovo cement plant (Slovenia) on the regional cancer burden. *Radiol Oncol* 2025 (še neobjavljen članek).
14. Kuček A (ur.). Ocena potencialnega vpliva sežiga in sosežiga odpadkov na zdravstvene posledice pri ljudeh: modelna študija na primeru cementarne Salanit Anhovo. Poročilo Ciljnega raziskovalnega projekta CRP V3-2236. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, marec 2025.
15. dos Santos S. *Cancer epidemiology: principles and methods*. Lyon: IARC, 1999.
16. International Agency for Research on Cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1–138a. Lyon: IARC, 2019.
17. World Health Organisation. The effect of occupational exposure to solar ultraviolet radiation on malignant skin melanoma and nonmelanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. Geneva: World Health Organization, 2021.
18. Islami F, Marlow EC, Thomson B, McCullough ML, Rumgay H, Gapstur SM, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States, 2019. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(5): 405–432. doi: 10.3322/caac.21858.
19. Launoy G, Zadnik V, Coleman MP. Social environment and cancer in Europe: towards an evidence-based public health policy. Cham: Springer Nature Switzerland, 2021.
20. Gabrijelčič Blenkuš M, Kofol Bric T, Zaletel M, Hočevar Grom A, Lesnik T. Neenakosti v zdravju: izziv prihodnosti v medsektorskem povezovanju. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2021.
21. Lokar K, Žagar T, Zadnik V. Estimation of the ecological fallacy in the geographical analysis of the association of socio-economic deprivation and cancer incidence. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 22; 16(3): 296. doi: 10.3390/ijerph16030296.
22. Albin M, Magnani C, Krstev S, Rapiti E, Shefer I. Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107(Suppl 2): 289–98. doi: 10.1289/ehp.99107s2289.
23. Gariazzo C, Binazzi A, Alfo M, Massari S, Stafoggia M, Marinaccio A. Predictors of lung cancer risk: an ecological study using mortality and environmental data by municipalities in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18: 1896. doi: 10.3390/ijerph18041896.
24. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, smoking and lung cancer: an update. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 258. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010258>.
25. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 15; 91(6): 876–87. doi: 10.1002/1097-0215(200102)9999:9999<::aid-ijc1139>3.0.co;2-7.
26. Kovač V. Mezoteliomi. *Onkologija* 2012; 16(2): 64–68.
27. Vimercati L, Cavone D, Delfino MC, De Maria L, Caputi A, Ferri GM, et al. Asbestos exposure and malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: a systematic review and the experience of the Apulia (southern Italy) mesothelioma register. *Environ Health* 2019; 30; 18(1): 78. doi: 10.1186/s12940-019-0512-4.

28. International Agency For Research on Cancer Working Group. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 14: asbestos. Lyon: IARC, 1987.
29. Alpert N, van Gerwen M, Taioli E. Epidemiology of mesothelioma in the 21st century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(Suppl 1): S28–S38. doi: 10.21037/tlcr.2019.11.11.
30. Attanoos RL, Chung A, Galateau-Salle F, Gibbs AR, Roggli VL. Malignant mesothelioma and its non-asbestos causes. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142(6): 753–760. doi: 10.5858/arpa.2017-0365-RA.
31. Broeckx G, Pauwels P. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7(5): 537–542. doi: 10.21037/tlcr.2018.10.04.
32. Mott FE. Mesothelioma: a review. *Ochsner J* 2012; 12(1): 70–9.
33. Franko A, Kotnik N, Goricar K, Kovac V, Dodic-Fikfak M, Dolzan V. The influence of genetic variability on the risk of developing malignant mesothelioma. *Radiol Oncol* 2018; 24; 52(1): 105–111. doi: 10.2478/raon-2018-0004.
34. Mangone L, Storchi C, Pinto C, Giorgi Rossi P, Bisceglia I, Romanelli A. Incidence of malignant mesothelioma and asbestos exposure in the Emilia-Romagna region, Italy. *Med Lav* 2022; 24; 113(5): e2022047. doi: 10.23749/mdl.v113i5.13312.
35. Pira E, Donato F, Maida L, Discalzi G. Exposure to asbestos: past, present and future. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 2): S237–S245. doi: 10.21037/jtd.2017.10.126.
36. Kameda T, Takahashi K, Kim R, Jiang Y, Movahed M, Park EK, et al. Asbestos: use, bans and disease burden in Europe. *Bull World Health Organ* 2014; 92(11): 790–7. doi: 10.2471/BLT.13.132118.
37. Rosskamp M, De Schutter H, Henau K, Nackaerts K, Van Meerbeeck JP, Praet M, et al. Assessing the completeness and correctness of the registration of malignant mesothelioma in Belgium. *Lung Cancer* 2018; 122: 38–43. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.05.018.
38. Oblak T, Carli T, Zadnik V, Samec N, Kukec A. Povezanost med rakom in onesnaževali, ki nastanejo v procesih sežiga in sosežiga odpadkov: krovni pregled literature. *Onkologija* 2023; 27(2): 26–38. doi: 10.25670/oi2023-007on.
39. Zadnik V, Guillaume E, Lokar K, Žagar T, Primic Žakelj M, Launoy G, et al. Slovenian version of the European Deprivation Index at municipal level. *Zdr Varst* 2018; 57(2): 47–54. doi: 10.2478/sjph-2018-0007.
40. Joseph AC, Fuentes M, Wheeler DC. The impact of population mobility on estimates of environmental exposure effects in a case-control study. *Stat Med* 2020; 39(11): 1610–1622. doi: 10.1002/sim.8501.
41. Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Rubin DB. *Bayesian Data Analysis*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2003.
42. Waller LA, Gotway CA. *Applied Spatial Statistics for Public Health Data*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2004.
43. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ) (2000). Uradni list RS, št. 65/00, 47/15, 31/18, 152/20 – ZZUOOP, 175/20 – ZIUOPDVE, 203/20 – ZIUPOP DVE, 112/21 – ZNUPZ, 196/21 – ZDOsk, 206/21 – ZDUPŠOP, 141/22 – ZNUNBZ, 18/23 – ZDU-10, 84/23 – ZDOsk-1 in 112/24 – ZDIUZDZ. Pridobljeno 12.6.2025 s spletne strani: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO1419>.
44. Zakon o varstvu osebnih podatkov (ZVOP-2) (2022). Uradni list RS, št. 163/22. Pridobljeno 12.6.2025 s spletne strani: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO7959>.
45. Lewandowska A, Rudzki M, Rudzki S, Lewandowski T, Laskowska B. Environmental risk factors for cancer – review paper. *Ann Agric Environ Med* 2019; 26: 1–7. doi: 10.26444/aaem/94299.
46. National Cancer Institute. Environmental carcinogens and cancer risk. Pridobljeno 10.6.2025 s spletne strani: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/substances/carcinogens>.
47. Boffetta P, Nyberg F. Contribution of environmental factors to cancer risk. *Br Med Bull* 2003; 68: 71–94. doi: 10.1093/bmp/ldg023.
48. International Agency for Research on Cancer. Environment and Lifestyle Epidemiology Branch (ENV). Pridobljeno 10.6.2025 s spletne strani: <https://www.iarc.who.int/branches-env/>.
49. Goodson WH 3rd, Lowe L, Carpenter DO, Gilbertson M, Manaf Ali A, Lopez de Cerain Salsamendi A, et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis* 2015; 36(Suppl 1): S254–96. doi: 10.1093/carcin/bgv039.
50. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Reševanje okoljsko-zdravstvene problematike onesnaženega območja. Zgornja Mežiška dolina – primer dobre prakse. Posvet, 12.4.2019. Pridobljeno 12.6.2025 s spletne strani: https://www.sanacija-svinec.si/wp-content/uploads/2024/03/Zivljenje_s_svincem_DS_2019_B.pdf.
51. Zakon o prepovedi proizvodnje in prometa z azbestnimi izdelki ter o zagotovitvi sredstev za prestrukturiranje azbestne proizvodnje v neazbestno (ZPPPAI) (1996). Ur. l. RS, št. 56/1996. Pridobljeno 9.6.2025 s spletne strani: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/1996-01-3229/zakon-o-prepovedi-proizvodnje-in-prometa-z-azbestnimi-izdelki-ter-o-zagotovitvi-sredstev-za-prestrukturiranje-azbestne-proizvodnje-v-neazbestno-zpppai>.
52. Miklič Milek D, Rutar M, Dodič Fikfak M. Priročnik Varno odstranjevanje azbestcementne kritine. Promocija zdravja za varno delo z azbestom. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2016.
53. Bitenc K, Krošel M, Lampič V, Pohar M, Veninšek Perpar I. Informacija o nastajajočih registriranih stavb, ki vsebujejo azbest. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2023.
54. Levpuscek K, Goričar K, Kovač V, Dolžan V, Franko A. The influence of genetic variability of DNA repair mechanisms on the risk of malignant mesothelioma. *Radiol Oncol* 2019; 53(2): 206–212. doi: 10.2478/raon-2019-0016.
55. Kovač V, Zwitter M, Žagar T. Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: Population-based survey of 444 patients. *Radiol Oncol* 2012; 46(2): 136–44. doi: 10.2478/v10019-012-0032-0.

56. Šinkovec M. Vzorčenje tal na območju občine Kanal ob Soči. Končno poročilo. Ljubljana: Kmetijski inštitut Slovenije, 2022. Pridobljeno 12.6.2025 s spletne strani: <https://www.obcina-kanal.si/sl/novice/2022050413445266/vzorcenje-tal-na-obmocju-obcine-kan%20al-ob-soci-nar0012-2022--koncno-porocilo/>.
57. World Health Organisation. Elimination of asbestos-related diseases. Updated March 2014. Geneva: WHO, 2014. Pridobljeno 12.6.2025 s spletne strani: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-FWC-PHE-EPE-14.01>.
58. IARC. Evropski kodeks proti raku. Pridobljeno 12.6.2025 s spletne strani: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/sl/>.
59. Fasola G, Belvedere O, Aita M, Zanin T, Follador A, Cassetti P, et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial--an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *Oncologist* 2007; 12(10): 1215–24. doi: 10.1634/theoncologist.12-10-1215.
60. Roberts HC, Patsios DA, Paul NS, DePerrot M, Teel W, Bayanati H, et al. Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure. *J Thorac Oncol* 2009; 4(5): 620–8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31819f2e0e.

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

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

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

ZDRAVILO TECENTRIQ JE INDICIRANO ZA ZDRAVLJENJE RAZLIČNIH VRST RAKA:1



**NEDROBNOČELIČNI
RAK PLJUČ**



**DROBNOČELIČNI
RAK PLJUČ**



**TROJNO NEGATIVNI
RAK DOJK**



**UROTELIJSKI
KARCINOM**



**HEPATOCELULARNI
KARCINOM**

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_sl.pdf

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq

Ime zdravila: Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje in Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje. **Kakovostna in količinska sestava:** 840 mg i.v.: ena 14-ml viala s koncentratom vsebuje 840 mg atezolizumaba. 1200 mg i.v.: ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba. Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml. 1875 mg s.c.: ena viala s 15 ml raztopine za injiciranje vsebuje 1875 mg atezolizumaba. 1 ml raztopine vsebuje 125 mg atezolizumaba. **Terapevtske indikacije:** **Urotelijski karcinom (UC):** Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim UC, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in katerih tumorji izražajo PD-L1 v $\geq 5\%$. **Zgodnji stadij nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP):** Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za adjuvanto zdravljenje po popolni resekciji in kemoterapiji na osnovi platine za odrasle bolnike z NDRP in velikim tveganjem za ponovitev, katerih tumorji izražajo PD-L1 na $\geq 50\%$ tumorskih celic (TC) in nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. **Napredovali NDRP:** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP. Pri bolnikih z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP je zdravilo Tecentriq v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano le, ko so izčrpana ustrezna tarčna zdravljenja. Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, ki ni EGFR mutiran ali ALK pozitiven. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih je PD-L1 izražen na $\geq 50\%$ TC ali $\geq 10\%$ imunskih celic (IC), ki infiltrirajo tumor, ter nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim NDRP, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčna zdravljenja. **Drobnocelični rak pljuč (DRP):** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim DRP. **Trojno negativni rak dojke (TNDR):** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim TNDR, katerih tumorji izražajo PD-L1 v $\geq 1\%$ in predhodno še niso prejeli kemoterapije zaradi razsejane bolezni. **Hepatoceleularni karcinom (HCC):** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim ali neresektabilnim HCC, ki predhodno še niso prejeli sistemskega zdravljenja. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Tecentriq morajo uvedti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. **Odmerjanje:** 840 mg in 1200 mg i.v.: priporočeni odmerek zdravila Tecentriq je 840 mg, danega intravensko na dva tedna, ali 1200 mg, danega intravensko na tri tedne, ali 1680 mg, danega intravensko na štiri tedne. 1875 mg s.c.: priporočeni odmerek je 1875 mg, dan na tri tedne. Kadar zdravilo Tecentriq dajete v kombinaciji, glejte tudi celotne informacije za predpisovanje zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji. **Prilagoditev odmerka med zdravljenjem:** odmerkov zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati. **Zapoznitev odmerka ali prenehanje uporabe** glede na neželeni učinek je opisano v SmPC. **Način uporabe:** Pomembno je preveriti nalepke zdravila in se tako prepričati, da bo bolnik dobil pravo obliko zdravila (intravensko ali subkutano), kot je predpisano. Intravenska oblika zdravila Tecentriq ni namenjena za subkutano uporabo in se jo sme injicirati le intravensko. Infuzij se ne sme dajati kot hitri intravenski odmerek ali bolus. Bolniki, ki trenutno prejemajo intravensko obliko zdravila Tecentriq, lahko preidejo na prejemanje atezolizumaba v obliki raztopine za injiciranje ali obratno. Začetni odmerek intravenske oblike zdravila Tecentriq je treba dati v 60 minutah. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vse nadaljnje infuzije dati v 30 minutah. Zdravilo Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje ni namenjena za intravensko uporabo in se ga sme injicirati le subkutano (v približno 7 minutah v stegno). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na atezolizumab ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sledljivost:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Imunsko pogojeni neželeni učinki:** Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov in/ali podpornega zdravljenja reverzibilna. Imunsko pogojeni neželeni učinki, povezani z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvedbi kortikosteroidov. Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinopatij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni. Podatki iz opazovalnih študij kažejo, da imajo bolniki z obstoječo avtoimunsko boleznijo po zdravljenju z drugimi imunskimi kontrolnimi točkami lahko povečano tveganje imunsko pogojenih neželenih učinkov v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ter izključiti druge možne vzroke. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa. Vrednosti AST, ALT in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in kot je potrebno glede na klinično oceno. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa in endokrinopatij, meningitisa ali encefalitisa, motorične in senzorične nevropatije. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na mielitisa, akutni pankreatitis, miokarditis, miozitis. Imunsko pogojeni nefritis: bolnike je treba nadzorovati glede sprememb v delovanju ledvic. Bolnike je treba spremljati glede sumov na hude kožne neželene učinke in izključiti druge vzroke. V primeru suma na hude kožne neželene učinke je treba bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. Pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali perikardialne motnje. Pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab, so poročali o hemofagocitni limfocitocitozi. Pri sumu na HLH je treba trajno prenehati zdravljenje z atezolizumabom in bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. **Z infundiranjem povezane reakcije:** pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali z infundiranjem povezane reakcije, vključno z anafilaksijo. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije, vključno z anafilaksijo, je treba hitrost infundiranja/injiciranja zmanjšati ali zdravljenje/injiciranje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. **Kartica za bolnika:** Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniku je treba dati kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja z atezolizumabom niso izvedli. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov se je pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroidne ali druge imunosupresivne lahko uporabijo po začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Neželeni učinki:** **Informacije o varnosti atezolizumaba v monoterapiji:** najpogostejši neželeni učinki ($> 10\%$) so bili utrujenost, zmanjšan apetit, izpuščaj, navzea, kašelj, diareja, zvišana telesna temperatura, dispneja, artralgija, srbenje, astenija, bolečina v hrbtu, bruhanje, okužba sečil in glavobol. **Varnost intravenske oblike atezolizumaba v kombinaciji z drugimi učinkovinami:** najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) so bili anemija, nevrotropenja, navzea, utrujenost, alopecija, izpuščaj, diareja, trombocitopenija, zaprtost, zmanjšan apetit in periferna nevropatija. Varnostni profil zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje je bil na splošno podoben znanemu varnostnemu profilu intravenske oblike; dodaten neželeni učinek so bile reakcije na mestu injiciranja. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Za podrobnejše informacije glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Verzija:** 2.0/25

Telesna dejavnost, mišica in klinična prehrana

Physical activity, muscle, and clinical nutrition

Rotovnik Kozjek Nada^{1,2}, Tonin Gašper^{1,2}

¹Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za klinično prehrano, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

E-mail: nkozjek@onko-i.si

Poslano/Received: 4.11.2025

Sprejeto/Accepted: 8.11.2025

doi: 10.25670/oi2025-012on

IZVLEČEK

Telesna dejavnost in prehrana sta neločljivo povezani pri vzdrževanju mišičnega in splošnega zdravja, presnovne odpornosti ter preprečevanju s staranjem pogojene izgube mišičnine. Vadba predstavlja močan fiziološki stresni dejavnik, ki akutno sproži presnovne, endokrine in imunske odzive, kar predstavlja velik izziv za homeostazo. Za lažje obvladovanje tega stresa se ob redni vadbi v telesu pojavijo številne presnovne prilagoditve, ki ga poskušajo zmanjšati. Presnovne spremembe, ki ji sproži telesna vadba, vključujejo povečano energijsko potrebo, prilagoditev uporabe presnovnih goriv in hormonska nihanja. Redna telesna vadba vodi do strukturnih in funkcionalnih prilagoditev na mišični, srčno-žilni in celotni telesni ravni. Pravilne prehranske strategije, usklajene z vrsto, intenzivnostjo in trajanjem dejavnosti, zagotavljajo potrebne substrate za delo, optimizirajo regeneracijo, spodbujajo sintezo mišičnih beljakovin in krepijo imunski odziv. To ne izboljšuje le športne zmogljivosti, temveč tudi pomembno prispeva k zdravstvenim učinkom vadbe, med katerimi so preprečevanje in obvladovanje številnih kroničnih boleznih, vključno z nekaterimi oblikami raka. Ker so te zdravstvene koristi bistvene tudi pri zdravljenju raka, pridobiva poznavanje načel in uporabe klinične športne prehrane velik pomen v onkologiji. Integracija znanj s področja vadbene fiziologije, presnovne podpore in prehranske terapije omogoča učinkovitejše ohranjanje mišične mase, zmanjševanje presnovnih zapletov ter izboljšanje odziva na zdravljenje. Uveljavljanje pristopa klinične športne prehrane v onkološki praksi tako predstavlja pomemben korak k celostnemu zdravljenju bolnika, ki temelji na znanstvenih dokazih in interdisciplinarnem sodelovanju.

Ključne besede: športna klinična prehrana, redna vadba, fiziologija športa, onkologija

ABSTRACT

Physical activity and nutrition are inextricably linked in maintaining muscle and overall health, metabolic resilience, and preventing age-related muscle loss. Exercise is a powerful physiological stressor that acutely triggers metabolic, endocrine, and immune responses, posing a major challenge to homeostasis. To better manage this stress, regular exercise induces numerous metabolic adaptations in the body that attempt to reduce it. Metabolic changes triggered by physical exercise include increased energy requirements, adaptation of metabolic fuel use, and hormonal fluctuations. Regular physical exercise leads to structural and functional adaptations at the muscular, cardiovascular, and whole-body levels. Proper nutritional strategies, tailored to the type, intensity, and duration of activity, provide the necessary substrates for work, optimize recovery, promote muscle protein synthesis, and strengthen the immune response. This not only improves athletic performance, but also contributes significantly to the health benefits of exercise, including the prevention and management of many chronic diseases, including some forms of cancer. Since these health benefits are also essential in cancer treatment, knowledge of the principles and application of clinical sports nutrition is becoming increasingly important in oncology. The integration of knowledge in the fields of exercise physiology, metabolic support, and nutritional therapy enables more effective preservation of muscle mass, reduction of metabolic complications, and improvement of response to treatment. The implementation of a clinical sports nutrition approach in oncology practice thus represents an important step towards comprehensive patient care based on scientific evidence and interdisciplinary collaboration.

Keywords: clinical sports nutrition, regular exercise, sports physiology, oncology

1. UVOD

V prispevku je povzet prvi učni modul poglavja 37. Klinična športna prehrana (modul 37.1 Telesna dejavnost, mišica in klinična prehrana), ki je del globalnega učnega kurikulumuma vseživljenjsko učenje (*angl. Life Long Learning, LLL*) Evropskega združenja za klinično prehrano in presnovo (*angl. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN*). Namenjen je razumevanju povezave prehrane in zdravstvenih koristi telesne dejavnosti in mišične mase, vključno z njuno vlogo pri spodbujanju presnovnega zdravja, preprečevanju kroničnih bolezni ter optimizaciji telesne in športne zmogljivosti (1).

Telesna dejavnost je temeljna za ohranjanje telesnega in duševnega zdravja, preprečevanje kroničnih bolezni ter izboljšanje kakovosti življenja in dolgoživosti (2–5).

Raziskave dosledno potrjujejo, da redna prostočasna telesna vadba prinaša izrazite zdravstvene koristi pri moških in ženskah, medtem ko pretirana poklicna obremenitev s telesno dejavnostjo takšnih učinkov nima (6). Redna telesna vadba tudi dokazano zmanjšuje tveganje za bolezni srca in ožilja (reden tek npr. lahko zmanjša umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni za približno 30 %) (7,8). Nasprotno pa nedejavnost in sedeči način življenja predstavljata resen javnozdravstveni problem, povezan s povečano umrljivostjo, izgubo mišične mase, zmanjšano samostojnostjo starejših in večjimi ekonomskimi stroški (9–12). Svetovna zdravstvena organizacija (*angl. The World Health Organization, WHO*) in druge institucije poudarjajo pomen redne telesne dejavnosti v vseh starostnih skupinah, pri čemer priporočajo tudi vključevanje vaj za moč, ravnotežje in gibljivost, zlasti za starejše (3,13–16). Prav tako poudarjajo sorazmerno povezavo med odmerkom telesne dejavnosti in zdravstvenimi izidi (16). Dokazi kažejo, da je dolgotrajno sedenje povezano s povečano smrtnostjo, tveganjem za bolezni srca in raka ter celo z manjšo verjetnostjo preživetja pri bolnikih z rakom (3,14).

Telesna dejavnost blaži številne negativne učinke biološkega staranja in ugodno vpliva na hormonski, imunski in presnovni sistem (17). Posamezniki, ki so telesno dejavni vse življenje, ohranjajo mlajšo endokrino starost in boljše presnovno učinkovitost. Zmerna do visoka raven telesne dejavnosti zmanjšuje tveganje za splošno smrtnost za približno 21 % in za srčno-žilno smrtnost za 24 %, tudi pri osebah z debelostjo (15). Izsledki poudarjajo izrazit zaščitni učinek telesne dejavnosti pri močno ogroženi populaciji. Potrjujejo tudi osrednjo vlogo telesne vadbe kot na dokazih osnovnega ukrepa za izboljšanje zdravstvenih izidov in zmanjšanje umrljivosti pri posameznikih z debelostjo, ki predstavlja dejavnik tveganja tudi v onkologiji (18). Številni znanstveni podatki kažejo, da redna telesna dejavnost prispeva k preprečevanju raka, izboljššanemu presnovnemu uravnavanju in krepitvi imunskih funkcij (11,12,18,19).

Redna telesna dejavnost odpira nove možnosti za celostno zdravljenje raka. Metanaliza Ungvarja in sod. je prikazala, da je bila telesna dejavnost po postavitvi diagnoze povezana z izrazito nižjo smrtnostjo zaradi raka pri nekaterih vrstah raka (20). Največjo korist so opazili pri bolnikih z rakom dojke (izboljšanje preživetja za 31 %), pri bolnikih z rakom prostate (izboljšanje preživetja za 26 %), bolnikih z rakom pljuč (24 % nižje tveganje za smrt zaradi raka) in bolnikih z rakom debelega črevesa (29 % nižje tveganje za smrt zaradi raka). Izsledki zagotavljajo trdne dokaze o koristi telesne dejavnosti za izboljšanje preživetja po postavljeni diagnozi raka, zlasti pri navedenih rakastih boleznih. Rezultati poudarjajo potencial vključevanja strukturiranih ukrepov s področja telesne vadbe v onkološko obravnavo za izboljšanje dolgoročnih izidov zdravljenja bolnikov z rakom. Te koristi posredujejo zapleteni biološki odzivi na telesno dejavnost, ki so tesno povezani s presnovnimi procesi, podprtimi z ustrezno

prehrano. Pri tem je treba še posebej poudariti pomen skeletne mišične mase, ki deluje kot osrednji regulator teh mehanizmov, saj uravnava presnovo energije, homeostazo glukoze in izločanje bioaktivnih molekul, kot so miokini in drugi vadbokini (tudi ekserkini), ki prispevajo k izboljšanju sistemskega zdravja (21,22).

Poleg vpliva na zdravje redna in načrtovana telesna dejavnost izboljšuje tudi telesno zmogljivost, zlasti pri tistih, ki načrtno vadijo (23). Z izboljšanjem fiziološke odpornosti, presnovne učinkovitosti, regeneracije in vzdržljivosti vadba omogoča doseganje vrhunske zmogljivosti ob hkratnem ohranjanju dolgoročnega zdravja, čeprav so poškodbe, povezane z intenzivnim treningom in tekmovanji, lahko dejavnik tveganja v poznejšem življenju (24).

Za razvoj integriranih strategij za izboljšanje zdravja in optimizacijo telesne zmogljivosti je nujno celovito razumevanje terminologije telesne dejavnosti, fiziologije in endokrinologije telesne vadbe ter osrednje vloge mišične mase (25–27). Strategije, ki združujejo vadbo in prehrano, so ključne za optimizacijo zdravstvenih izidov in doseganje največje zmogljivosti na vseh ravneh telesne dejavnosti (28–30). Spodbujanje telesne dejavnosti bi morala biti prednostna naloga vseh zdravstvenih strokovnjakov, tudi v onkologiji (31,32).

2. TERMINOLOGIJA

Jasno razumevanje temeljne terminologije telesne dejavnosti in vadbe je ključno za oblikovanje učinkovitih strategij za zdravje in zmogljivost.

2.1. Telesna dejavnost, vadba, šport

Telesna dejavnost (*angl. physical activity*) se nanaša na vsako gibanje telesa, ki nastane zaradi krčenja skeletnih mišic (25). Vključuje vse oblike gibanja, tudi tiste v prostem času, npr. delo v okviru službenih obveznosti in gospodinjstkih opravil (13,15). Kot je bilo poudarjeno zgoraj in v nasprotju z zgodnjimi raziskavami poklicne telesne dejavnosti, ki so se osredotočale na bolezni srca, znanstveni podatki kažejo, da so za korist za zdravje ključne dejavnosti v prostem času.

Telesna dejavnost ima ključno vlogo pri ohranjanju splošnega zdravja, saj vpliva na energijsko ravnovesje in presnovno zdravje, kar zmanjšuje tveganje za kronične bolezni, kot so srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen in debelost (25,26). Tako zmerno- kot visoko-intenzivna telesna dejavnost izboljšujeta zdravje. Med priljubljene oblike telesne dejavnosti sodijo hoja, kolesarjenje, šport, aktivna rekreacija in igra. Te dejavnosti so primerne za vse ravni populacije in jih lahko za lastno zadovoljstvo izvaja vsak. Kot je omenjeno v uvodu, telesna dejavnost koristi zdravju in dobremu počutju; nasprotno pa telesna nedejavnost povečuje tveganje za kronične nenalezljive bolezni (KNB) in druge neugodne zdravstvene izide. Skupaj telesna nedejavnost in sedeči način življenja prispevata k porastu KNB in predstavljata breme za zdravstvene sisteme (33,34).

Vadbo (*angl. exercise*) lahko opredelimo kot telesno dejavnost, ki je načrtovana, strukturirana, ponavljajoča se in usmerjena v izboljšanje ali ohranjanje telesne zmogljivosti in zdravja (25). Značilnost takšne oblike telesne dejavnosti je ustvarjanje sile in moči s hoteno, usklajeno aktivacijo specifičnih skeletnih mišic (35). Kljub temu pa hotena vadba ni le usklajeno zaporedje mišičnih kontrakcij; celostno načrtovana vadba povzroči raznolike dodatne fiziološke odzive, ki so ključni za izboljšanje telesne in mišične zmogljivosti ter razvoj gibalnih spretnosti.

Glavni cilj vadbe je izboljšanje telesnega zdravja in funkcionalne zmogljivosti, uporablja pa se lahko tudi za rehabilitacijo ali doseganje osebnih ciljev za izboljšanje telesne pripravljenosti. Osredotoča se na specifične elemente telesne zmogljivosti, vključno s srčno-žilno vzdržljivostjo, mišično močjo, gibljivostjo in ravnotežjem. Redna vadba je povezana z znatnimi fiziološkimi prilagoditvami, kot so izboljšana srčno-dihalna funkcija, večja mišična moč in zmanjšanje vnetja, kar dodatno prispeva k zdravstvenim izidom, kot so zmanjševanje obolevnosti in smrtnosti (34). Narava fiziološke prilagoditve je specifična za vrsto vadbe, obsežnost prilagoditev pa je sorazmerna s količino, intenzivnostjo in obsegom treningov.

Šport lahko opredelimo kot telesno dejavnost, ki vključuje strukturirane in tekmovalne aktivnosti, običajno urejene s pravili (3). Obseg pojma šport je ožji od pojmov telesne dejavnosti in vadbe, saj se osredotoča na strukturirano tekmovalno dejavnost, razvoj spretnosti in doseganje ciljev (tako individualno kot ekipno) ter pogosto poleg telesne pripravljenosti vključuje tudi zabavo ali kulturne vidike. Ukvarjanje s športom združuje koristi vadbe z dodatnimi psihološkimi in socialnimi prednostmi, kot so timsko delo, strateško razmišljanje in zmanjševanje stresa. Ne glede na naštetost pa lahko visoka intenzivnost in tekmovalnost športa predstavljata tveganje (npr. preobremenitvene poškodbe in psihološki stres, zlasti na vrhunskih ravneh) (36).

V tabeli 1 so prikazane ključne razlike med pojmi telesna dejavnost, vadba in šport.

Okvir 1. Klinični napotki za prakso (9,15,27,37–40).

Praktični poudarki:

- Jasno razumevanje terminologije telesne dejavnosti, vadbe in športa je bistveno za zdravstvene delavce, da lahko učinkovito svetujejo pacientom glede strategij za izboljšanje ali prilagoditev ravni telesne dejavnosti ali vadbe.
- Telesna nedejavnost je pomemben, a spremenljiv dejavnik tveganja za kronične bolezni, vključno s srčno-žilnimi boleznimi, sladkorno boleznijo tipa 2, debelostjo in nekaterimi vrstami raka. Zato je ključnega pomena, da ji namenimo pozornost tako v javnem zdravju kot klinični praksi.
- Koristi telesne dejavnosti in vadbe so dobro dokazane. Raziskave kažejo sorazmerno povezavo med telesno dejavnostjo in zdravjem, kar pomeni, da povečanje ravni telesne dejavnosti in telesne zmogljivosti vodi do nadaljnega izboljšanja zdravja.
- Obravnava telesne nedejavnosti zahteva jasno, na dokazih temelječo komunikacijo, ki pacientom pomaga razumeti zdravstvene posledice neaktivnosti in praktične možnosti ukrepanja.
- Intervencije lahko vključujejo strukturirane programe vadbe ali spodbude za povečanje vsakodnevnega gibanja, prilagojene posameznikovim potrebam.
- Dokazi kažejo, da se klinično pomembne zdravstvene koristi lahko dosežejo že s tem, da posameznik postane bolj telesno dejaven.
- Razumevanje razlik med telesno dejavnostjo, vadbo in športom omogoča bolj individualiziran pristop k reševanju prehranskih in zdravstvenih izzivov.

Tabela 1: Ključne razlike med telesno dejavnostjo, vadbo in športom. Prirejeno po ((25,34,37)).¹

Vidik	Telesna dejavnost	Vadba	Šport
Opredelelitev	Splošno gibanje, ki ga povzročajo skeletne mišice; nenamerno ali nenačrtovano	Načrtovana in ciljno usmerjena dejavnost	Organizirana dejavnost s tekmovalnim značajem
Namen	Namen običajno ni neposredno povezan z zdravjem; ohranjanje funkcionalnega zdravja je lahko nenamerno	Izboljšanje telesne pripravljenosti, zdravja, rehabilitacija	Razvoj spretnosti, tekmovalno, zabava
Cilj	Splošno gibanje	Izboljšanje telesne pripravljenosti ali zdravja	Tekmovalno, dosežek ali zabava
Struktura	Nestrukturirana	Strukturirana in ponavljajoča se	Strukturirana z uradnimi pravili
Vpliv na zdravje	Splošno izboljšanje energijskega ravnovesja	Ciljno usmerjene fiziološke prilagoditve	Združuje telesno pripravljenost s socialnimi in duševnimi koristmi
Tekmovalna komponenta	Ni prisotna	Lahko prisotna	Ključni element
Primeri	Hoja, gospodinjstva opravila, vožnja s kolesom v službo	Redni tek, kolesarjenje, plavanje	Nogomet, košarka, tenis

¹V nadaljevanju besedila se izraza telesna dejavnost in vadba uporabljata izmenično, predvsem za označevanje redne telesne dejavnosti ali vadbe, kot je opredeljeno v citirani literaturi, razen kadar ni posebej drugače navedeno (5,13).

2.2. Vrste telesne dejavnosti

Telesno dejavnost na splošno delimo na (13,33,41):

1. Aerobno ali vzdržljivostno telesno dejavnost: dejavnosti, ki povečajo srčni utrip in izboljšajo srčno-žilno vzdržljivost, npr. hoja, tek ali plavanje.
2. Vadbo za krepitev mišic (vadba proti upor): vaje, ki povečajo mišično jakost, moč in vzdržljivost, npr. vadba z utežmi ali sklece.
3. Vadba za krepitev kosti: gibi, ki povzročajo obremenitve kosti, s čimer spodbujajo njihovo gostoto in zdravje, npr. poskoki ali hitra hoja.
4. Vadba za gibljivost in ravnotežje: vaje, ki izboljšujejo obseg gibanja in stabilnost, npr. joga ali tai chi.

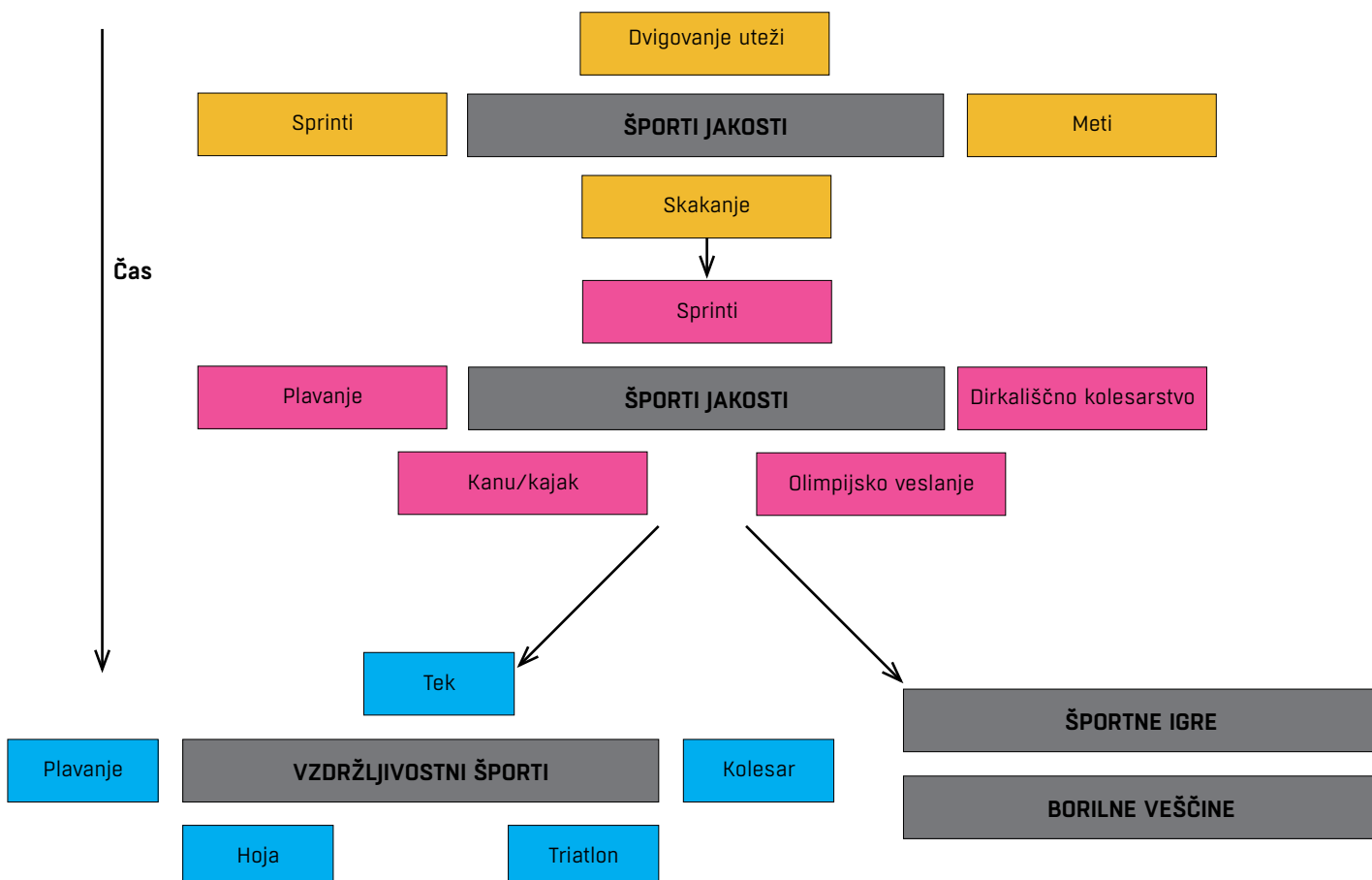
Za ločevanje vzdržljivostne vadbe od vadbe moči in hitrosti v kliničnem kontekstu pogosto uporabljamo dogovorno mejo 8–10 min. Ta delitev pomaga pri razvrščanju telesnih in prehranskih dejavnosti glede na fiziološke in presnovne zahteve za oblikovanje učinkovitih programov vadbe (slika 1) (42,43). V številnih športih so elementi moči in eksplozivnosti prepleteni z vzdržljivostnimi elementi telesne dejavnosti (npr. nogomet, tenis, judo, boks, kjer so ciklični gibi prekinjeni z acikličnimi, kot so skoki, meti in udarci).

Vzdržljivostni športi običajno uporabljajo širok spekter ritmičnih, ponavljajočih se gibov (hoja, tek, kolesarjenje, plavanje, smučanje ipd.). Med dolgotrajno ritmično vadbo, kot sta tek ali kolesarjenje, je čas mišičnih kontrakcij kratek; s tem se poveča prekrvavitev mišic, spremembe krvnega tlaka pa so minimalne. Športi moči in hitrosti pa zahtevajo intenzivno vadbo, pri kateri mora mišica razviti veliko silo ali moč v krajšem času (35,42). Tipični primeri takih športov so tek na srednje proge, kolesarjenje na stezi, olimpijsko veslanje in večina plavalnih disciplin. Izometrična ali statična kontrakcija z visoko silo in kratkim trajanjem lahko začasno zmanjša pretok krvi v mišičnem tkivu ter omeji dostavo kisika mišicam, medtem ko obenem poveča krvni tlak (44). V zadnjem času je postal priljubljen tudi visokointenzivni intervalni trening (*angl. high-intensity interval training, HIIT*) kot časovno učinkovit način za doseganje številnih fizioloških koristi, ki jih sicer prinaša tradicionalni vzdržljivostni trening (43,45).

2.3. Model FITT (pogostost, intenzivnost, čas, vrsta, *angl. frequency, intensity, time, type*)

Z znanstvenega vidika model FITT ponuja strukturiran pristop k optimizaciji vadbenih programov v klinični praksi. Omogoča integracijo štirih elementov vadbe v individualno prilagojene načrte vadbe, ki so usklajeni z zdravstvenim stanjem in prehranskimi strategijami za izboljšanje zmogljivosti, regeneracije in splošnega zdravja (tabela 2) (28).

Slika 1: Klasifikacija vrst športov.



- **F** – Pogostost določa, kako pogosto se vadba izvaja, kar vpliva na adaptacije srčno-žilnega, mišičnega in presnovnega sistema.
- **I** – Intenzivnost določa stopnjo napora, pri čemer višje ravni spodbujajo večje prilagoditve, a zahtevajo ustrezno regeneracijo.
- **T** – Čas označuje trajanje vadbene enote in skupni tedenski obseg vadbe, kar vpliva na energijsko porabo in presnovno učinkovitost.
- **T** – Vrsta vključuje izbiro specifičnih oblik vadbe (aerobna, anaerobna, vadba za moč, gibljivost ali ravnotežje), odvisno od ciljev posameznika.

Model FITT lahko predstavlja izhodišče za predpisovanje vadbe, saj omogoča prilagojene programe, ki upoštevajo posameznikove cilje, fiziološke potrebe in zdravstveno stanje. S sistematično uporabo tega načela lahko strokovnjaki v klinični praksi izvajajo na dokazih temelječe intervencije za vzdrževanje in izboljšanje telesne zmogljivosti ter spodbujanje dolgoročnega duševnega in telesnega zdravja (15,25,28). Izhodišča za uporabo tega modela in cilji njegove uporabe so prikazani v tabeli 3. Prirejeno po (13,28,33,46–49).

Nekateri cilji celostne integracije modela FITT v kliničnem okolju:

1. **Kronične bolezni:** Model FITT se uporablja za oblikovanje individualiziranih vadbenih programov za bolnike s sladkorno boleznijo, arterijsko hipertenzijo, boleznimi srca in artritisom.
2. **Rehabilitacija po poškodbah:** Prilagojeni načrti pomagajo obnoviti funkcijo in moč ter preprečiti ponovne poškodbe.
3. **Duševno zdravje:** Vadbeni programi izboljšujejo razpoložanje, zmanjšujejo tesnobo in krepijo kognitivne funkcije.
4. **Predoperativna rehabilitacija:** Vadbeni programi, zasnovani po načelu FITT, pomagajo izboljšati telesno pripravljenost in funkcionalne sposobnosti pred operacijo, zmanjšujejo pooperativne zaplete, pospešujejo okrevanje in izboljšujejo izide pri pacientih po večjih kirurških posegih.
5. **Pediatrična in geriatrična oskrba:** Prilagoditve v okviru FITT upoštevajo starostne posebnosti in zagotavljajo varno ter učinkovito telesno dejavnost.
6. **Prehranske strategije:** Model FITT pomaga usklajevati vnos energije in hranil z zahtevami vadbe s prilagajanjem prehranskih načrtov.
7. **Trening za zmogljivost:** Model FITT se uporablja za optimizacijo športne zmogljivosti z natančnim uravnavanjem pogostosti, intenzivnosti, časa in vrste vadbe za doseganje specifičnih športnih ciljev, izboljšanje vzdržljivosti, krepitev moči in preprečevanje preobremenitve.

Tabela 2: Primeri klinične integracije individualiziranih vadbenih načrtov z zdravstvenim stanjem in prehranskimi strategijami. FITT – pogostost, intenzivnost, čas, vrsta (angl. frequency, intensity, time, type), 1RM – ena maksimalna ponovitev (angl. one-repetition maximum), OH – ogljikovi hidrati.

Elementi FITT	Klinična uporaba	Klinična integracija s prehrano
Pogostost (angl. frequency) Označuje, kako pogosto se telesna dejavnost ali vadba izvaja v določenem časovnem obdobju (npr. tedensko).	Promocija zdravja: pogosta vadba (npr. 3–5 vadb na teden) izboljšuje srčno-žilno zdravje in zmanjšuje tveganje za kronične bolezni.	Redna vadba zahteva prehransko strategijo, ki omogoča nadomeščanje energijskih zalog (glikogen) in urejeno osnovno prehrano.
	Rehabilitacija: Prilagojena pogostost pospeši okrevanje.	
	Optimizacija zmogljivosti: Športniki lahko vadijo večkrat dnevno z vmesnimi premori v obdobju največjih obremenitev.	
Intenzivnost (angl. intensity) Označuje stopnjo napora, potrebno za izvedbo dejavnosti, pogosto izraženo kot delež posameznikove največje zmogljivosti.	Srčnožilna vadba: Zmerno- do visokointenzivna vadba izboljšuje srčno-žilno pripravljenost.	Visokointenzivna vadba zahteva višji vnos OH in beljakovin.
	Vadba moči: Določena glede na delež ene maksimalne ponovitve (npr. 60–80 % 1RM).	
	Obvladovanje kroničnih bolezni: Nizka intenzivnost zmanjšuje obremenitev, a vseeno spodbuja prilagoditve.	
Čas (angl. time) Trajanje posamezne vadbene enote ali čas, porabljen za določeno dejavnost.	Splošna priporočila: Odrasli naj bi tedensko izvajali 150–300 minut zmerno intenzivne aerobne dejavnosti.	Daljša vadba zahteva ustrezno hidracijo in uravnavanje elektrolitov (odvisno od izgub z znojenjem), medtem ko pri krajši, visokointenzivni vadbi koristni obrok pred vadbo.
	Kronične bolezni: Krajše vadbe (10–20 minut) so primerne za začetnike ali osebe z omejeno toleranco.	
	Vzdržljivostni športniki: Daljše vadbe (npr. dolgi teki) povečajo vzdržljivost.	
Vrsta (angl. type) Nanaša se na specifičen način vadbe (npr. aerobna, vadba z uporomo, raztezanje, nevro-mišični trening).	Aerobna vadba: Izboljšuje srčno-žilno in presnovno zdravje.	Prehranske strategije se razlikujejo; pri vadbi proti uporu npr. koristi časovno usklajenega vnosa beljakovin, medtem ko vzdržljivostni športi poudarjajo zadostno preskrbo z OH.
	Vadba z uporomo: Povečuje mišično maso, moč in gostoto kosti.	
	Gibljivost in mobilnost: Izboljšuje obseg gibanja, zmanjšuje tveganje za poškodbe.	
	Nevromišični trening: Obnavlja ravnotežje in koordinacijo pri rehabilitaciji.	

Model FITT tako predstavlja temeljni orodje za individualizirano uporabo telesne vadbe v klinični praksi. Omogoča strukturiran in prilagodljiv okvir za načrtovanje in spremljanje vadbe, ne glede na ciljno populacijo.

Integracija modela FITT s prehranskimi strategijami omogoča doseganje optimalnega razmerja med zmogljivostjo, zdravjem in regeneracijo. Na znanstvenih dokazih temelječa uporaba tega modela izboljšuje izid intervencij tako v kliničnih okoljih kot pri športnem treningu.

3. OSNOVNI KONCEPTI FIZIOLOGIJE IN ENDOKRINOLOGIJE VADBE

Fiziologija vadbe proučuje akutne odzive organizma na posamezne vadbene obremenitve ter prilagoditve, ki nastanejo na ravni celotnega telesa in posameznih tkiv kot odziv na ponavljajoče se vadbene dražljaje (50). Endokrinologija vadbe pa raziskuje sporazumevanje med organi in tkivi, ki se aktivirajo med vadbo (26). Klasični pogled na signalizacijo pri vadbi je zgodovinsko gledano temeljil na vlogi avtonomnih živcev, ki sproščajo noradrenalin in s tem sprožijo izločanje kortizola ter kateholaminov (51). Ti hormoni so ključni pri uravnavanju presnove goriv glede na tip, trajanje in intenzivnost vadbe, obenem pa sprožajo fiziološke in vedenjske odzive, značilne za mehanizem »boj ali beg« (52–54). Med glavne hormonske posrednike sodijo noradrenalin, adrenalin, kortizol, rastni hormon, inzulin, inzulinu podobni rastni dejavnik in glukagon (26). Kasneje so raziskave pokazale, da vadba sproža tudi parakrino in avtokrino signalizacijo, kjer lokalno nastale molekule delujejo na bližnje celice in tkiva (55,56). V zadnjih letih so raziskave to razumevanje še razširile in prepoznale številne organsko specifične posrednike, imenovane vadbokini (*angl. exerkins*) (4,57). Ti predstavljajo skupino bioaktivnih molekul, ki se sproščajo iz mišic, organov in tkiv, njihova aktivnost pa je različna.

3.1. Moč in fiziologija mišične kontrakcije

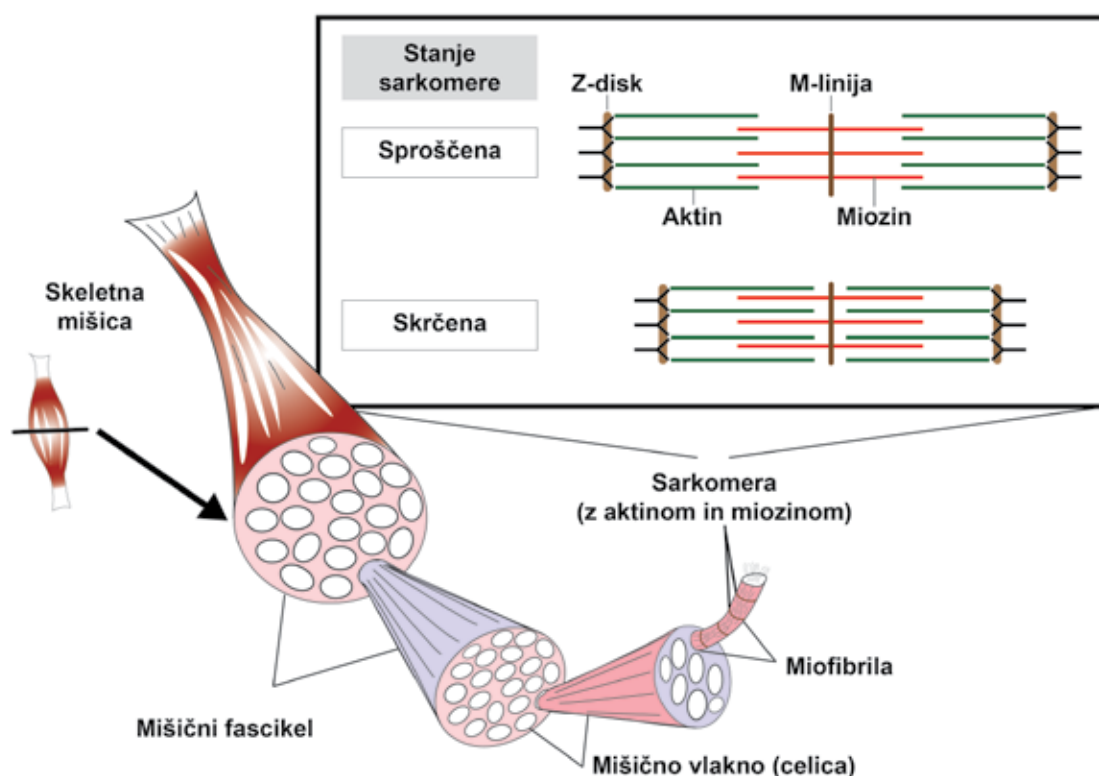
Mišične celice (vlakna) vsebujejo dva ključna kontraktilna proteina – aktin in miozin, katerih interakcija omogoča generiranje sile (slika 2) (58). Funkcionalna enota mišične celice je sarkomera. Število vzporedno razporejenih sarkomer določa največjo silo, število zaporedno razporejenih sarkomer pa največjo hitrost skrajšanja (59). Kratke in debele mišice so učinkovite pri proizvajanju sile, dolge in tanke pa pri hitrosti kontrakcije. Vsako mišično vlakno oživčuje en motorični nevron; skupina vlaken, ki jih oživčuje isti nevron, tvori motorično enoto (60). Pri submaksimalnih kontrakcijah se aktivira le toliko vlaken, kolikor jih je potrebnih za premagovanje določenega bremena, medtem ko so pri maksimalnem naporu aktivna vsa vlakna (61,62). Dobro trenirani posamezniki lahko dosežejo popolno aktivacijo mišic, pri neizurjenih pa običajno obstaja funkcionalna rezerva (63).

Moč je opredeljena kot količina opravljenega dela v enoti časa (35). Odraža sposobnost za razvoj velike sile v kratkem času ali z eksplozivnim gibanjem. Ključna elementa moči sta sila in hitrost (npr. skok ali start pri sprintu). Razvijanje eksplozivne mišične moči in sile je npr. bistveno za dvigovanje uteži, sprinte, metanje diska ali kopja in *angl. bodybuilding* (64).

Z vidika energijske presnove in prehrane je pomembno razumeti, da moč predstavlja hitrost, s katero se presnovna energija pretvarja v delo in/ali toploto. Krivulja sile in hitrosti skeletne mišice ima značilno obliko: največja sila se razvije pri izometrični kontrakciji (ko je hitrost krčenja enaka nič) in postopoma upada z naraščanjem hitrosti kontrakcije (slika 3) (65). Največjo moč mišica doseže pri približno tretjini največje hitrosti skrajšanja.

Običajno učinkovitost pretvorbe presnovne energije v mehansko delo med vadbo znaša nekaj več kot 20 %, kar pomeni, da se skoraj 80 % energije iz presnovnih goriv sprosti kot toplota.

Slika 2: Sestava mišice.



Optimalna moč zahteva učinkovito mišično koordinacijo in mehansko učinkovitost gibanja udov. To pomeni, da mora optimalna športna zmogljivost upoštevati mehanske (npr. razmerje prestav pri kolesarjenju) in biomehanske dejavnike (npr. dolžina koraka pri teku ali zamah pri plavanju). Najboljše razmerje prestav, dolžina koraka ali zamaha je tisto, kar omogoča mišicam optimalno kombinacijo hitrosti in sile, kar vodi do največje mehanske moči. Pri zapletenih motoričnih nalogah moč določajo lastnosti posameznih mišic in kit, mišična koordinacija, odnos med mišičnimi in zunanji silami ter aktivnost živčnega sistema (61). Ocena in meritev teh sposobnosti temelji na Mednarodnem sistemu enot (SI). Tako ločujemo silo (Newton), energijo, delo in toploto (Joule) ter navor (Newton-meter) in moč (Watt).

Vadba za povečanje največje mišične sile in eksplozivne moči temelji na vadbi proti upor. Slednja vključuje dvigovanje uteži ali povečanje upora pri gibanju. Vadbo moči in eksplozivnosti pogosto uporabljajo tudi vzdržljivostni športniki (66). Raziskave so pokazale, da poudarek na eksplozivnem tipu dvigovanja (npr. olimpijsko dvigovanje uteži) vodi do večjega napredka v moči in eksplozivnosti kot tradicionalno dvigovanje, predvsem zaradi živčno-mišične adaptacije (67,68). Zgodnje povečanje moči (v nekaj dneh ali tednih) zaradi treninga je rezultat sprememb v vzorcih mišične aktivacije, poznejše pa se pojavi zaradi povečanja mišične mase in sprememb v sestavi mišic (69).

3.2. Akutni odziv na vadbo

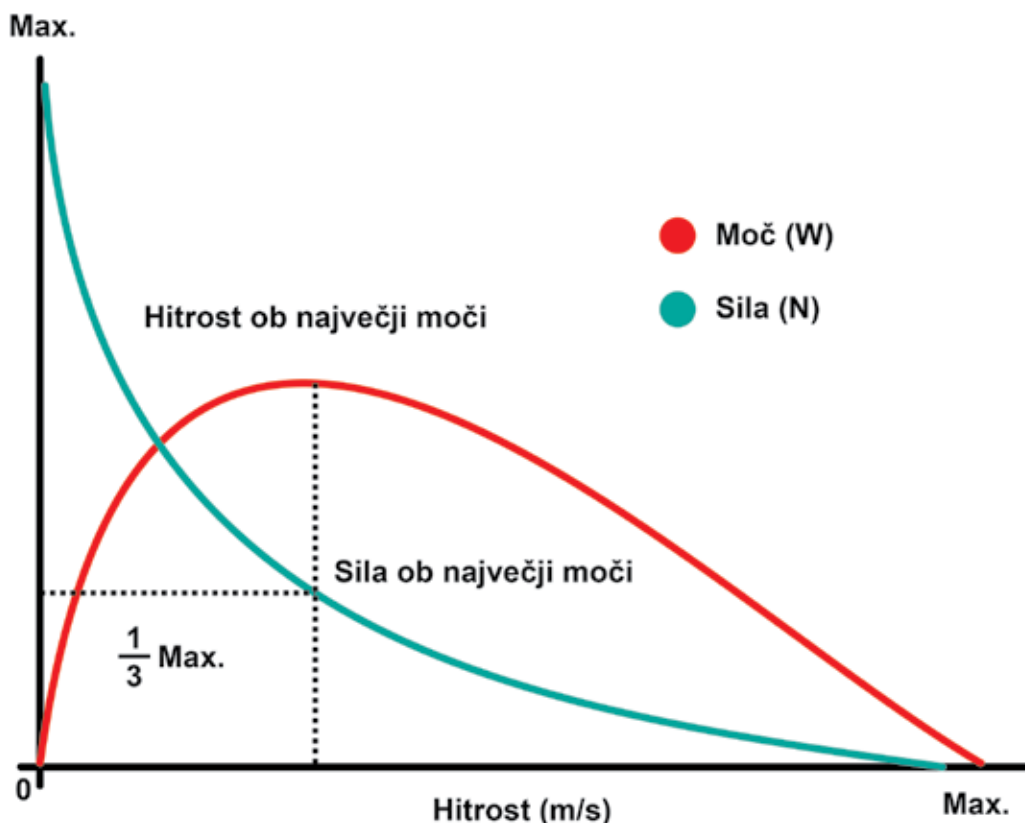
Akutna vadba predstavlja velik fiziološki stres, ki povzroči obsežne spremembe v številnih celicah, tkivih in organih. Fiziološki in presnovni odzivi na vadbo so podobni splošnim stresnim odzivom (54).

Akutni odzivi srca, žil in presnove so odvisni od številnih

dejavnikov: intenzivnosti, trajanja, tipa vadbe ter zdravstvenega in telesnega stanja posameznika. Ti odzivi so posledica povečane presnovne potrebe skeletnih mišic, ki se krčijo (2,70,71) in jih lahko spreminjajo okoljski stresni dejavniki, kot sta vročina in nadmorska višina. Značilni znaki akutnega odziva na napor so povečana srčna in dihalna frekvenca, kar omogoča večji minutni volumen srca in večji vnos kisika. Poveča se stopnja presnove, kar povzroči povečano tvorbo toplote; tako stanje povečane energijske porabe lahko vztraja še po koncu vadbe. Stopnja presnove se pri zmerni vadbi lahko poveča kar od petkrat do dvajsetkrat nad potrebo po energiji v mirovanju, pri zelo intenzivni vadbi elitnih športnikov pa celo več kot stokrat, vendar je tak napor zelo kratkotrajen. Fiziološki odzivi so sorazmerni z relativno obremenitvijo glede na maksimalno zmogljivost posameznika, ne z absolutno energijsko porabo. Hoja s hitrostjo 6 km/uro tako predstavlja različno relativno obremenitev pri nedejavnem posamezniku in pri treniranem športniku.

Pomembno je razlikovati med fiziološkimi odzivi, ki jih sproži prostovoljna, celostna vadba in vivo, ter tistimi, ki jih ustvarjajo eksperimentalni modeli. Električna stimulacija izolirane skeletne mišice npr. sproži aktivacijo in zagon znotrajceličnih signalnih poti, povezanih s trenažnimi prilagoditvami (72). Nasprotno pa hotena vadba vključuje bistveno bolj zapletene sistemske fiziološke odzive, ki so ključni za optimizacijo mišične zmogljivosti, nevro-mišično koordinacijo in splošno homeostazo. Prav tako se je treba zavedati, da se ugotovitve iz živalskih raziskav ali izoliranih sistemov pogosto močno razlikujejo od podatkov, pridobljenih pri človeku in vivo, kar poudarja potrebo po previdnosti pri posploševanju rezultatov med eksperimentalnimi modeli (73).

Slika 3: Krivulja sile in hitrosti: največjo moč dosežemo pri približno eni tretjini največje hitrosti skrajšanja. Povzeto po (65).



3.2.1. Mišice

Skeletne mišice predstavljajo približno 40 % telesne mase mladega vitkega moškega in okoli 35 % pri ženski, vendar se delež močno razlikuje glede na maščobno maso. Mišična masa se s staranjem zmanjšuje, nanjo pa vplivajo genetika posameznika in redna uporaba mišic (68). Mišica se na redno obremenitev odziva s povečanjem mase in funkcionalnih lastnosti, medtem ko neaktivnost vodi v izgubo mase in funkcije. Narava adaptacije je specifična za vrsto dražljaja (npr. moč ali vzdržljivost), njen obseg pa je sorazmeren z obremenitvijo (pogostost, intenzivnost, trajanje).

Mišična vlakna se delijo glede na hitrost kontrakcije, presnovne značilnosti, odpornost proti utrujenosti in encimsko aktivnost miozinske ATPaze (74). Tri osnovne vrste vlaken se razlikujejo po hitrosti in energijskem sistemu. S ciljno vadbo lahko deloma spremenimo njihove lastnosti. Porazdelitev mišičnih vlaken določa, za katere športe je posameznik najbolj primeren – oseba z največjim deležem počasnih vlaken nikoli ne bo vrhunski šprinter.

3.2.2. Dihalna funkcija

Pri večini oblik vadbe je glavni vir energije oksidativna presnova, ki zahteva stalen dotok kisika in substratov. Največja poraba kisika (VO_2max) predstavlja najvišjo stopnjo aerobne presnove, ki jo lahko posameznik doseže (75). Za vzdržljivostne športnike je VO_2max ključen dejavnik zmogljivosti (76). Na višjih nadmorskih višinah se VO_2max znižuje zaradi manjše nasičenosti krvi s kisikom, kar pojasnjuje upad zmogljivosti nad približno 1500 m. Kljub temu elitni kolesarji na zmerni višini (2000–2500 m) lahko dosegajo rekorde zaradi manjšega zračnega upora (77). Trening dihalnih mišic lahko izboljša zmogljivost pri vadbi v normoksiji in hipoksiji, čeprav so rezultati raziskav neenotni (78,79).

3.2.3. Srčno-žilna funkcija

Za učinkovito dostavo kisika in hranil delujočim mišicam ob hkratnem vzdrževanju pretoka krvi v vitalne organe je potreben visok minutni volumen srca. VO_2max je lahko omejen bodisi z dostavo kisika bodisi z njegovo uporabo v mišicah (80). Ključni dejavnik pri tem je maksimalni minutni volumen srca, ki je odvisen od velikosti levega prekata in utripnega volumna. Pri elitnih vzdržljivostnih športnikih lahko srčni iztis doseže 40 l/min, pri nedejavnih pa okoli 20 l/min (Tabela 3). Njihov nizek srčni utrip v mirovanju je posledica velikega utripnega volumna.

Oksiformna sposobnost krvi je odvisna od koncentracije hemoglobina – moški imajo običajno za ~ 15 % večjo sposobnost prenosa kisika kot ženske, kar deloma pojasnjuje višjo aerobno zmogljivost (81). Zaradi tega športniki uporabljajo strategije, kot

so višinski trening ali (prepovedane) metode povečanja eritropoeze (82). Z vzdržljivostnim treningom se zviša tudi gostota kapilar v mišicah, kar izboljša difuzijo kisika in substratov (83). Ker vadba aktivira os hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica in povzroči izločanje kortizola ter kateholaminov, ti hormoni mobilizirajo energijske zaloge za mišično kontrakcijo (84). Sproščanje vadbokinov dodatno izboljša medorgansko sporazumevanje in prilagoditve na trening (4,70).

3.2.4. Utrujenost

Vsaka dovolj intenzivna ali dolgotrajna vadba povzroči občutek utrujenosti. V preteklosti so menili, da gre predvsem za posledice lokalnega pojava v mišici, danes pa vemo, da ima pomembno vlogo tudi centralni živčni sistem (CŽS), ki preprečuje poškodbe (85). Analize vzorcev biopsije mišic so pokazale povezavo med izčrpanjem mišičnega glikogena in pojavom utrujenosti pri dolgotrajni vadbi (86). V novejšem času je znova prepoznana vloga možganov, saj CŽS deluje kot t. i. centralni regulator (87,88). Vzroki utrujenosti so tako številni in odvisni od trajanja in intenzivnosti vadbe:

- pri zelo intenzivni vadbi (1–2 min) je odločilen padec kreatin fosfata; kreatinski dodatki lahko začasno izboljšajo zmogljivost (89,90);
- pri srednje dolgi vadbi (1–10 min) je ključna acidoza zaradi kopičenja ionov H^+ ; bikarbonat ali citrat lahko izboljšata zmogljivost (91);
- pri daljši vadbi (1–3 ure) je odločilna razpoložljivost glikogena, vendar v vročem okolju utrujenost nastopi prej, neodvisno od zaloga (86,92–96).

Farmakološke raziskave kažejo, da na zmogljivost vplivajo tudi centralni nevrotransmiterji: agonisti serotonina zmogljivost zmanjšajo, agonisti dopamina pa jo povečajo (97–99).

3.3. Kronične prilagoditve na vadbo

Cilj treninga je povečati funkcionalno sposobnost in izboljšati zmogljivost. Prilagoditve so specifične glede na tip obremenitve, trenirane mišice in genetske značilnosti (71). Trening moči ima majhen vpliv na vzdržljivost in obratno; prilagoditve so specifične za trenirane mišice (100). Napredek v zmogljivosti je sorazmeren s skupno obremenitvijo, vendar pretirana vadba lahko vodi do sindroma pretreniranosti z zmanjšano zmogljivostjo, kronično utrujenostjo in povečanim tveganjem za okužbe (101). Že tri vadbe na teden, ki vključujejo ≤ 10 minut intenzivne vadbe in trajajo ≤ 30 minut na vadbena enoto, lahko v nekaj tednih izboljšajo aerobno kapaciteto, oksidativno sposobnost skeletnih mišic, toleranco za vadbo ter označevalce tveganja za različne bolezni, in sicer tako pri zdravih posameznikih kot pri osebah s presnovnimi motnjami (102).

Tabela 3: Srčno-žilne značilnosti v mirovanju in maksimalnem naporu glede na različne ravni treniranosti posameznika.

Treniranost	Stanje	Srčna frekvenca (utripi/min)	Utripni volumen (ml)	Minutni volumen srca (l/min)
Sedeči način življenja	Mirovanje	70	70	5
	Največji	200	100	20
Zmerno treniran posameznik	Mirovanje	40–60	100	5
	Največji	195	150	29
Treniran vzdržljivostni športnik	Mirovanje	30–40	150	5
	Največji	190	200	38

Vadbi in posamezniku prilagojena prehrana ima ključno vlogo pri regeneraciji in spodbujanju prilagoditev po vadbi (103). Vnos 20–40 g beljakovin ali esencialnih aminokislin (zlasti levcina) po vadbi spodbuja sintezo mišičnih beljakovin do 24 ur po vadbi (104). Prilagoditve vključujejo povečanje srčnega utripnega volumna in mase levega prekata, povečanje volumna krvi, rasti kapilar, mitohondrijske mase in oksidativnih encimov. Trenirane mišice učinkoviteje oksidirajo maščobe in porabljajo manj ogljikovih hidratov (105,106). Redna vadba vpliva tudi na možgane, zlasti na sposobnost zaznavanja napora in uravnavanja tempa – gre za dva priučena občutka (107).

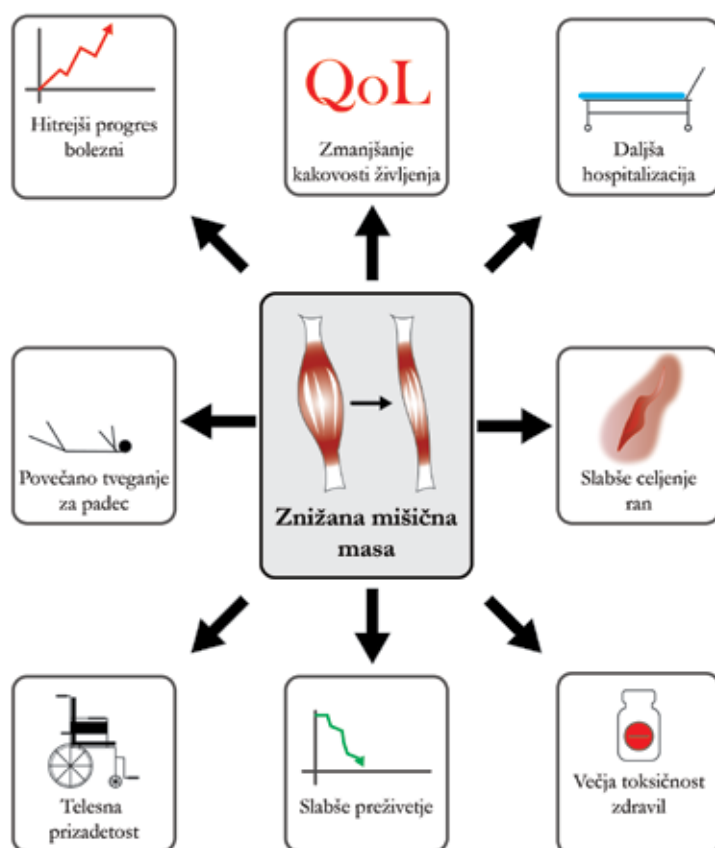
3.4. Vadbokini

Najnovejša spoznanja v fiziologiji in endokrinologiji vadbe kažejo, da vadba sproži komunikacijo med organi in tkivi prek endokrinih, parakrinih in avtokrinih poti (108). To komunikacijo posredujejo vadbokini – raznolika skupina bioaktivnih molekul, ki jih med telesno dejavnostjo sproščajo mišice in druga tkiva (4,19,109–112). Najbolj raziskani so miokini, ki nastajajo med mišično kontrakcijo, poleg tega pa poznamo tudi citokine drugih organov, npr. kardiokine (iz srca), hepatokine (iz jeter), adipokine (iz bele maščobe), baptokine (iz rjave maščobe), osteokine (iz kosti) in nevrokine (iz živčevja). Vadbokini so ključni posredniki sistemskih koristi vadbe, saj omogočajo medcelično in medorgansko komunikacijo. Igrajo pomembno vlogo pri izboljšanju srčno-žilnega, presnovnega, imunskega in nevrološkega zdravja ter imajo potencial pri obvladovanju bolezni, kot so srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen tipa 2, rak in debelost, ter pri spodbujanju zdravega staranja (2,113).

4. MIŠIČNA MASA

V zadnjih letih je zdravje mišic postalo pomembna tema zaradi raziskovanja izjemnega vpliva gibanja in mišične mase na posameznikovo zdravje. S staranjem svetovne populacije se večja delež posameznikov z miopenijo in posledično tudi sarkopenijo, sarkopenično debelostjo in krhkostjo. Naštetja stanja so medsebojno odvisne bolezni, povezane z zmanjšano funkcionalnostjo in kliničnimi zapleti (27). Poleg tega številne kronične bolezni – med njimi rak, ledvična bolezen in presnovne motnje – dokazano neugodno vplivajo na mišično maso in funkcijo. V zadnjem času je dodatno pozornost vzbudila uporaba agonistov receptorja za glukagonu podobni peptid-1 (*angl. glucagon-like peptide-1 receptor agonists. GLP-1 RA*) pri zdravljenju debelosti, saj so se pojavile skrbi glede ohranjanja mišične mase ob hkratni izgubi telesne mase (114). Z naraščajočo uporabo teh zdravil je nujna uporaba strategij, ki preprečujejo poslabšanje mišične mase in zagotavljajo dolgoročne zdravstvene koristi. Posledično se izvaja čedalje več raziskav o ohranjanju mišične mase, ciljani prehrani in vadbi z uporom, kar potrjuje ključno vlogo mišične mase pri zdravju, dolgoživosti in obvladovanju bolezni (slika 4). Mišice so bistvene za splošno zdravje, ne le za gibanje in moč. Delujejo kot presnovni organ, ki predstavlja zalogo aminokislin, pomembnih za odziv na stres, poškodbe in okužbe. Mišično tkivo sintetizira in shranjuje glutamin, ključno aminokislino za transport dušika in delovanje imunskega sistema. Mišična masa ima osrednjo vlogo tudi pri uravnavanju glukoze, saj omogoča njen privzem in tako vzdržuje normoglikemijo. Mišične celice izločajo miokine, signalne molekule, ki delujejo kot endokrini dejavniki in uravnavajo presnovo, energijsko ravnovesje in vnetje. S tem mišice vplivajo neposredno na imunsko funkcijo, saj miokini sodelujejo pri proliferaciji, aktivaciji in distribuciji imunskih celic (115–117). Ta medsebojna povezanost poudarja pomen mišične mase za splošno zdravje.

Slika 4: Vpliv znižane mišične mase na zdravje posameznika.



Izguba mišic se lahko pojavi samostojno ali ob podhranjenosti, sarkopeniji, sarkopenični debelosti ali krhkosti, pri čemer vsako od teh stanj dodatno poslabša izide zdravljenja. Pomembno je, da se lahko nizka mišična masa pojavi pri ljudeh vseh starosti, in sicer tako pri tistih z normalno telesno maso kot tudi debelostjo (118). Izgubo mišične mase pogosto prikrije nespremenjena telesna masa, zato je ni mogoče zaznati le s spremljanjem telesne mase (30,119). Pri različnih kliničnih stanjih je nizka mišična masa zanesljiv napovednik slabših zdravstvenih izidov, povezanih z zmanjšano telesno zmogljivostjo, oslabiljenim imunskim odzivom, slabšim celjenjem ran, večjim tveganjem za okužbe, invalidnostjo, nižjo kakovostjo življenja in krajšo pričakovano življenjsko dobo (30). Ta tveganja se povečajo pri pospešeni izgubi mišic, značilni za starost, imobilizacijo ali kronične bolezni. S staranjem ali dolgotrajno nedejavnostjo se zmanjša sinteza mišičnih beljakovin, razgradnja pa poveča, kar vodi v postopno zmanjševanje mišične mase in funkcije. Kronične bolezni ta proces dodatno poslabšajo z vnetnim in presnovnim stresom, ki pospešuje razgradnjo mišičnih beljakovin. Novejše raziskave kažejo tudi na pomembno vlogo mitohondrijske disfunkcije pri atrofiji mišic, zlasti pri staranju in boleznih (120). Slabša učinkovitost mitohondrijev pri tvorbi energije prispeva k izgubi mišic, kar poudarja potrebo po ciljanih intervencijah za ohranjanje mišičnega zdravja.

Celostni pristop, ki združuje načrtovano prehrano in strukturirano telesno dejavnost, je bistven za optimalno vzdrževanje in izgradnjo mišične mase (30). Za učinkovito preprečevanje in obvladovanje izgube mišic je treba v klinični praksi izvajati zgodnje presejanje, oceno in individualizirane prehranske intervencije. Pri tem je ključen multidisciplinarni pristop, ki vključuje dietetike, zdravnike, fizioterapevte in kineziologe, da zagotovimo celostno obravnavo mišičnega zdravja.

5. POJMI S PODROČJA ŠPORTNE PREHRANE

5.1. Športna prehrana

Uporaba prehrane pri telesni dejavnosti je tesno povezana z razumevanjem fizioloških procesov med vadbo in po njej. Prehrana je temeljni dejavnik zdravja in vpliva na prilagoditve na vadbo, uravnavanje telesne mase in sestave ter optimizacijo športne zmogljivosti (121). Glavna razlika med prehrano pri športu in splošnimi javnozdravstvenimi priporočili za prehrano je, da športna prehrana ne pomeni le predpisane diete, temveč dinamično strategijo prehranske podpore, prilagojeno fiziološkim zahtevam vadbe (29). Prehranska strategija temelji na znanstvenem razumevanju presnovnih, molekularnih in sistemskih prilagoditev, ki jih povzročata telesna dejavnost – spremembe v presnovni energiji, razpoložljivosti substratov, regeneraciji mišic, imunski funkciji in optimizaciji zmogljivosti. Ustrezna strategija prehranske podpore združuje znanstvena priporočila in njihovo uporabo v različnih oblikah vzdržljivostne vadbe ter vadbe moči in hitrosti.

Smernice športne prehrane vključujejo splošna priporočila za energijski vnos, količine in sestavo hranil ter vnos tekočin, obenem pa specifična priporočila glede vrste športa, faze treninga in intenzivnosti (122,123). Pomemben pojem je periodizacija prehrane, ki omogoča strateško prilagajanje vnosa ključnih hranil glede na potrebe posameznika, cilje in obdobje treninga (124). Končni cilj športne prehrane je pretvorba znanstvenih načel v praktične prehranske načrte. Športniki in telesno dejavni posamezniki morajo znati uporabljati strategije vnosa hrane, tekočin in prehranskih dopolnil, skladne z osebnimi cilji, urniki treninga in zdravstvenimi potrebami. Prehranski načrti morajo biti prilagojeni glede na kulturno in socialno okolje posameznika

ter izvedljivi in prilagojeni življenjskemu slogu posameznika. Na prehranske navade vplivajo tudi kultura športa, trenerji, soigralci in mediji. Zato mora biti izobraževanje o športni prehrani osebno, prilagojeno posamezniku in značilnostim športa.

5.2. Klinična športna prehrana

V zadnjih letih se je znanje na področju športne znanosti in prehrane močno razširilo, kar spodbuja razvoj aplikativnih raziskav na presečišču športne prehrane in medicine športa. Za optimizacijo zdravja in zmogljivosti morajo biti prehranske strategije individualno prilagojene fiziološkim zahtevam posameznika. Napredek raziskav poudarja pomen personalizirane prehrane – ne le za zmogljivost, temveč tudi za regeneracijo, preprečevanje poškodb, rehabilitacijo in presnovno zdravje. Na tej osnovi se je oblikoval pojem klinične športne prehrane, specializiranega področja, ki povezuje prehrano športnikov z individualno prehransko obravnavo telesno dejavnih oseb z zdravstvenimi težavami ali poškodbami (124–127). Klinična športna prehrana temelji na individualnem pristopu, ki združuje načela športne in klinične prehrane. Prehranske intervencije morajo temeljiti na dokazih in biti usklajene z medicinskimi okviri, vključno s terminologijo Evropskega združenja za klinično prehrano in presnovo (*angl. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN*).

Kadar so presnovne potrebe večje od energijskega in hranilnega vnosa, se lahko pojavijo fiziološke motnje in klinični sindromi, kot je sindrom relativnega energijskega pomanjkanja pri športu (*angl. Relative Energy Deficiency in Sport, RED-S*) – oblika energijske podhranjenosti, ki vpliva tako na zmogljivost kot na zdravje (128). Kombinacija vadbe in ciljno usmerjene prehrane je močno orodje za izboljšanje presnovnega zdravja in telesne zmogljivosti pri zdravih in bolnih posameznikih (121,124).

Pri uporabi izhodišč klinične športne prehrane se poleg tipa, intenzivnosti, trajanja in pogostosti poudarja tudi dodaten vpliv presnovnih zahtev vadbe zaradi aktivne mišične mase in zdravstvenega stanja posameznika (29,129). Ohranjanje mišičnega zdravja zahteva redno vadbo in ciljno prehransko podporo, vključno z zadostnim vnosom beljakovin (zlasti levcina in drugih esencialnih aminokislin) ter prehranskih dopolnil, kot so HMB, vitamin D in n-3 maščobne kisline (30,129–132). Njihova uporaba podpira ohranjanje mišic, regeneracijo in funkcionalne izide, zlasti pri skupinah posameznikov z večjim tveganjem za izgubo mišične mase. Hkrati je tako v klinični praksi kot v športnih okoljih dokazana korist individualizirane rabe peroralnih prehranskih dopolnil v obdobju povečanega tveganja za podhranjenost, saj ta zagotavljajo ciljno prehransko podporo za imunsko funkcijo, regeneracijo in presnovno zdravje (90,133).

LITERATURA

1. Kozjek NR, Tonin G, Prado CM, Maughan RJ. Module 37.1 Physical Activity, Muscle and Clinical Nutrition. In: Module 371 Physical Activity, Muscle and Clinical Nutrition (Version 2025) [internet]. Ljubljana: ESPEN; 2025. (ESPEN LLL Modules). Dostopno na: <https://www.espen.org/>.
2. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015 Dec;25 Suppl 3:1-72.
3. CDC. Physical Activity Basics. 2024 [spletna stran na internetu] [pridobljeno 2025 Jan 1]. Physical Activity Basics and Your Health. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/physical-activity-basics/about/index.html>.
4. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, Pedersen BK, Van Praag H, Trappe S, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 May;18(5):273-89.
5. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018 Nov 20;320(19):2020.
6. Coenen P, Huysmans MA, Holtermann A, Troiano RP, Mork PJ, Krokstad S, et al. Associations of occupational and leisure-time physical activity with all-cause mortality: an individual participant data meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2024 Dec;58(24):1527-38.
7. Pedisic Z, Shrestha N, Kovalchik S, Stamatakis E, Liangruenrom N, Grgic J, et al. Is running associated with a lower risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and is the more the better? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2020 Aug 1;54(15):898-905.
8. Herbert P, Hayes LD, Beaumont AJ, Grace FM, Sculthorpe NF. Six weeks of high intensity interval training (HIIT) facilitates a four year preservation of aerobic capacity in sedentary older males: A reunion study. *Experimental Gerontology*. 2021 July 15;150:111373.
9. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012 July 21;380(9838):219-29.
10. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein EA, Katzmarzyk PT, van Mechelen W, et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet*. 2016 Sept 24;388(10051):1311-24.
11. Bullard BM, VanderVeen BN, Cardaci TD, Carson JA, Murphy EA. Mechanistic Insight into Physical Activity Pleiotropy in Cancer Prevention. *Exerc Sport Mov*. 2024 Fall;2(4):e00027. 12. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2008;2008:1-6.
12. WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2020.
13. King AC, Whitt-Glover MC, Marquez DX, Buman MP, Napolitano MA, Jakicic J, et al. Physical Activity Promotion: Highlights from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Jun;51(6):1340-1353.
14. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006 Mar 14;174(6):801-9.
15. GOV.UK [spletna stran na internetu] [pridobljeno 2025 Jan 2]. Physical activity guidelines: UK Chief Medical Officers' report. Dostopno na: <https://www.gov.uk/government/publications/physical-activity-guidelines-uk-chief-medical-officers-report>.
16. Elliott BT, Hayes LD, Hughes DC, Burtcher M. Editorial: Exercise as a Countermeasure to Human Aging. *Front Physiol*. 2020 July 28;11:883.
17. Ingram Y, Olujide O, Sheikh N, Robinson A, Ho JH, Syed AA, et al. The Relationship Between Obesity and Cancer: Epidemiology, Pathophysiology, and the Effect of Obesity Treatment on Cancer. *Current Oncology*. 2025 June 19;32(6):362.
18. Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia*. 2020 Aug;63(8):1464-74.
19. Ungvari Z, Fekete M, Varga P, Munkácsy G, Fekete JT, Lehoczki A, et al. Exercise and survival benefit in cancer patients: evidence from a comprehensive meta-analysis. *GeroScience*. 2025 Apr 12;47(3):5235-55.
20. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Aug;8(8):457-65.
21. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone*. 2015 Nov 1;80:115-25.
22. Brocherie F, Goto K, Dupuy O, Gruet M, Vercauysen F, Louis J. Editorial: From Physiological Adaptations to Endurance Performance: It Is Time to Bridge the Gap. *Front Sports Act Living*. 2021 Oct 12;3:775654.
23. Palmer D, Cooper DJ, Emery C, Batt ME, Engebretsen L, Scammell BE, et al. Self-reported sports injuries and later-life health status in 3357 retired Olympians from 131 countries: a cross-sectional survey among those competing in the games between London 1948 and PyeongChang 2018. *Br J Sports Med*. 2021 Jan;55(1):46-53.
24. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126-31.
25. Borer KT. Advanced Exercise Endocrinology: Advanced Exercise Physiology Series [spletna stran na internetu]. 1st ed. Human Kinetics; 2013 [pridobljeno 2025 Jan 4]. Dostopno na: <https://www.humankineticslibrary.com/encyclopedia?docid=b-9781492596172>
26. Prado CM, Purcell SA, Alish C, Pereira SL, Deutz NE, Heyland DK, et al. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. *Ann Med*. 2018 Dec;50(8):675-93.
27. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2011 July;43(7):1334-59.
28. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2016 Mar;116(3):501-28.

29. Prado CM, Landi F, Chew STH, Atherton PJ, Molinger J, Ruck T, et al. Advances in muscle health and nutrition: A toolkit for healthcare professionals. *Clinical Nutrition*. 2022 Oct 1;41(10):2244–63.
30. Milton K, Morris JL, McLaughlin M, Cameron A, Dewhurst S, Gardner S, et al. Infographic. All health professionals should talk about physical activity with patients. *Br J Sports Med*. 2024 May;58(10):569–70.
31. Dennett AM, Tang CY, Chiu A, Osadnik C, Granger CL, Taylor NF, et al. A Cancer Exercise Toolkit Developed Using Co-Design: Mixed Methods Study. *JMIR Cancer*. 2022 Apr 21;8(2):e34903.
32. American College of Sports Medicine, Liguori G, Feito Y, Fountaine C, Roy B, editors. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
33. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Rueggsegger GN, Toedebusch RG. Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary Insight and Pathophysiological Mechanisms. *Physiological Reviews*. 2017 Oct 1;97(4):1351–402.
34. Komi P. *Strength and Power in Sport: Olympic Encyclopedia of Sports Medicine*. 2nd ed. (The Encyclopaedia of Sports Medicine). Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. 540 p.
35. Engebretsen L, Soligard T, Steffen K, Alonso JM, Aubry M, Budgett R, et al. Sports injuries and illnesses during the London Summer Olympic Games 2012. *Br J Sports Med*. 2013 May;47(7):407–14.
36. Bouchard C, Shephard RJ, Brubaker PH. *Physical Activity, Fitness, and Health: Consensus Statement. Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1994 Jan;26(1):119.
37. Martín-Rodríguez A, Belinchón-deMiguel P, Rubio-Zarapuz A, Tornero-Aguilera JF, Martínez-Guardado I, Villanueva-Tobaldo CV, et al. Advances in Understanding the Interplay between Dietary Practices, Body Composition, and Sports Performance in Athletes. *Nutrients*. 2024 Jan;16(4):571.
38. Robinson J, Nitschke E, Tovar A, Mattar L, Gottesman K, Hamlett P, et al. Nutrition and Physical Activity Interventions Provided by Nutrition and Exercise Practitioners for the General Population: An Evidence-Based Practice Guideline From the Academy of Nutrition and Dietetics and American Council on Exercise. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2023 Aug;123(8):1215–1237.e5.
39. Bouchard C, Blair SN, Katzmarzyk PT. Less Sitting, More Physical Activity, or Higher Fitness? *Mayo Clinic Proceedings*. 2015 Nov;90(11):1533–40.
40. Harvard Health: the 4 most important types of exercise [spletna stran na internetu]. [pridobljeno 2025 Jan 3]. Dostopno na: <https://www.health.harvard.edu/exercise-and-fitness/the-4-most-important-types-of-exercise>.
41. Stellingwerff T, Maughan RJ, Burke LM. Nutrition for power sports: middle-distance running, track cycling, rowing, canoeing/kayaking, and swimming. *J Sports Sci*. 2011;29 Suppl 1:S79–89.
42. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of Physiology*. 2012 Mar;590(5):1077–84.
43. De Ruiter CJ, Goudsmit JFA, Van Tricht JA, De Haan A. The Isometric Torque at Which Knee-Extensor Muscle Reoxygenation Stops. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007 Mar;39(3):443–53.
44. Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, MacDonald MJ, McGee SL, et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *The Journal of Physiology*. 2008 Jan;586(1):151–60.
45. Marmol-Perez A, Corres P, Fernández-Escabias M, Carrilho-Candeias S, Ruiz JR, Amaro-Gahete FJ, et al. Impact of Multidisciplinary Prehabilitation Interventions on Postoperative Hospital Length of Stay and Functional Capacity in Patients Undergoing Resection of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2024 Sept 1;67(9):1107–19.
46. Jette DU, Latham NK, Smout RJ, Gassaway J, Slavin MD, Horn SD. Physical therapy interventions for patients with stroke in inpatient rehabilitation facilities. *Phys Ther*. 2005 Mar;85(3):238–48.
47. Mikkelsen K, Stojanovska L, Polenakovic M, Bosevski M, Apostolopoulos V. Exercise and mental health. *Maturitas*. 2017 Dec;106:48–56.
48. Stellingwerff T, Morton JP, Burke LM. A Framework for Periodized Nutrition for Athletics. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2019 Mar 1;29(2):141–51.
49. Powers SK, Howley ET, Quindry J. *Exercise physiology: theory and application to fitness and performance*. 12th ed. International student ed. New York, NY: McGraw Hill; 2024. 660 p.
50. Borer KT. The autonomic nervous system in exercise: An integrative view. *History of exercise physiology, Champaign, IL, United States: Human Kinetics Publishers*. 2014;175–210.
51. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Ender E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1993 Sept 1;265(3):E380–91.
52. Horton TJ, Pagliassotti MJ, Hobbs K, Hill JO. Fuel metabolism in men and women during and after long-duration exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1998 Nov;85(5):1823–32.
53. Rochette L, Vergely C. Hans Selye and the stress response: 80 years after his “letter” to the Editor of Nature. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2017 Sept 1;66(4):181–3.
54. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Aug;8(8):457–65.
55. Małkowska P, Sawczuk M. Cytokines as Biomarkers for Evaluating Physical Exercise in Trained and Non-Trained Individuals: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 July 6;24(13):11156.
56. Safdar A, Saleem A, Tarnopolsky MA. The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Sept;12(9):504–17.
57. Squire J. Special Issue: The Actin-Myosin Interaction in Muscle: Background and Overview. *IJMS*. 2019 Nov 14;20(22):5715.
58. Maughan RJ, Watson JS, Weir J. Strength and cross-sectional area of human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 1983 May;338(1):37–49.
59. Levin KH, Chauvel P. *Clinical Neurophysiology: Handbook of Clinical Neurology Series*. San Diego: Elsevier; 2019.

60. Wakeling JM, Blake OM, Chan HK. Muscle coordination is key to the power output and mechanical efficiency of limb movements. *J Exp Biol*. 2010 Feb 1;213(3):487–92.
61. Henneman E, Olson CB. Relations between structure and function in the design of skeletal muscles. *Journal of Neurophysiology*. 1965 May 1;28(3):581–98.
62. Osborne JO, Tallent J, Girard O, Marshall PW, Kidgell D, Buhmann R. Neuromuscular electrical stimulation during maximal voluntary contraction: a Delphi survey with expert consensus. *Eur J Appl Physiol*. 2023 Oct;123(10):2203–12.
63. Slater G, Phillips SM. Nutrition guidelines for strength sports: sprinting, weightlifting, throwing events, and bodybuilding. *J Sports Sci*. 2011;29 Suppl 1:S67-77.
64. Alcazar J, Csapo R, Ara I, Alegre LM. On the Shape of the Force-Velocity Relationship in Skeletal Muscles: The Linear, the Hyperbolic, and the Double-Hyperbolic. *Front Physiol*. 2019 June 19;10:769.
65. Rønnestad BR, Mujika I. Optimizing strength training for running and cycling endurance performance: A review. *Scand J Med Sci Sports*. 2014 Aug;24(4):603–12.
66. Hoffman JR, Cooper J, Wendell M, Kang J. Comparison of Olympic vs. traditional power lifting training programs in football players. *J Strength Cond Res*. 2004 Feb;18(1):129–35.
67. Folland JP, Williams AG. The adaptations to strength training: morphological and neurological contributions to increased strength. *Sports Med*. 2007;37(2):145–68.
68. Hughes DC, Ellefsen S, Baar K. Adaptations to Endurance and Strength Training. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 June;8(6):a029769.
69. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative Biology of Exercise. *Cell*. 2014 Nov 6;159(4):738–49.
70. Maughan RJ, Shirreffs SM. Physiology of Sports. In: Burke L, Deakin V, Minehan M, editors. *Clinical Sports Nutrition*, 6e [spletna stran na internetu]. New York, NY: McGraw Hill Education (Australia) Pty Ltd; 2021 [pridobljeno 2025 Jan 4]. Dostopno na: accessphysiotherapy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1185562821
71. Fitts RH, Holloszy JO. Effects of fatigue and recovery on contractile properties of frog muscle. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978 Dec;45(6):899–902.
72. Schlegel A, Stainier DYR. Lessons from “lower” organisms: what worms, flies, and zebrafish can teach us about human energy metabolism. *PLoS Genet*. 2007 Nov;3(11):e199.
73. Bottinelli R, Reggiani C. Human skeletal muscle fibres: molecular and functional diversity. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2000 Feb;73(2–4):195–262.
74. Bassett DR Jr, Howley ET. Maximal oxygen uptake: “classical” versus “contemporary” viewpoints. *Med Sci Sports Exerc*. 1997 May;29(5):591–603.
75. Barnes KR, Kilding AE. Running economy: measurement, norms, and determining factors. *Sports Med - Open*. 2015 Dec;1(1):8.
76. Bassett DR, Kyle CR, Passfield L, Broker JP, Burke ER. Comparing cycling world hour records, 1967–1996: modeling with empirical data. *Med Sci Sports Exerc*. 1999 Nov;31(11):1665–76.
77. Powers SK, Lawler J, Dempsey JA, Dodd S, Landry G. Effects of incomplete pulmonary gas exchange on $\dot{V}O_2$ max. *Journal of Applied Physiology*. 1989 June 1;66(6):2491–5.
78. Kowalski T, Granda D, Klusiewicz A. Practical Application of Respiratory Muscle Training in Endurance Sports. *Strength & Conditioning Journal*. 2024 Dec;46(6):686–95.
79. Bassett DR. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance: *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2000 Jan;70.
80. Murphy WG. The sex difference in haemoglobin levels in adults – Mechanisms, causes, and consequences. *Blood Reviews*. 2014 Mar;28(2):41–7.
81. Otto JM, Montgomery HE, Richards T. Haemoglobin concentration and mass as determinants of exercise performance and of surgical outcome. *Extrem Physiol Med*. 2013 Dec;2(1):33.
82. Hellsten Y, Gliemann L. Peripheral limitations for performance: Muscle capillarization. *Scandinavian Med Sci Sports*. 2024 Jan;34(1):e14442.
83. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*. 2000 Feb;21(1):55–89.
84. Bainbridge FA, Starling EH. *The Physiology of Muscular Exercise: With 22 Diagrams*. London: Longmans; 1919.
85. Bergström J, Hermansen L, Hultman E, Saltin B. Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol Scand*. 1967;71(2):140–50.
86. Swart J, Lamberts RP, Lambert MI, St Clair Gibson A, Lambert EV, Skowno J, et al. Exercising with reserve: evidence that the central nervous system regulates prolonged exercise performance. *Br J Sports Med*. 2009 Sept 15;43(10):782–8.
87. Lagrange F. *Physiology of Bodily Exercise*. D. Appleton and Company; 1980.
88. Hultman E, Soderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL. Muscle creatine loading in men. *Journal of Applied Physiology*. 1996 July 1;81(1):232–7.
89. Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J, Larson-Meyer DE, Peeling P, Phillips SM, et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br J Sports Med*. 2018 Apr;52(7):439–55.
90. Grgic J, Pedisic Z, Saunders B, Artioli GG, Schoenfeld BJ, McKenna MJ, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: sodium bicarbonate and exercise performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2021 Jan 2;18(1):61.
91. Maughan RJ, Poole DC. The effects of a glycogen-loading regimen on the capacity to perform anaerobic exercise. *Europ J Appl Physiol*. 1981 June;46(3):211–9.
92. Galloway SD, Maughan RJ. Effects of ambient temperature on the capacity to perform prolonged cycle exercise in man. *Med Sci Sports Exerc*. 1997 Sep;29(9):1240–9.
93. Pitsiladis YP, Maughan RJ. The effects of exercise and diet manipulation on the capacity to perform prolonged exercise in the heat and in the cold in trained humans. *The Journal of Physiology*. 1999 June;517(3):919–30.
94. Racinais S, Alonso JM, Coutts AJ, Flouris AD, Girard O, González-Alonso J, et al. Consensus recommendations on training and competing in the heat. *Br J Sports Med*. 2015 Sept;49(18):1164–73.
95. Lorenzo S, Halliwill JR, Sawka MN, Minson CT. Heat acclimation improves exercise performance. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Oct;109(4):1140–7.

96. Wilson W, Maughan R. Evidence for a possible role of 5-hydroxytryptamine in the genesis of fatigue in man: administration of paroxetine, a 5-HT re-uptake inhibitor, reduces the capacity to perform prolonged exercise. *Experimental Physiology*. 1992 Nov;77(6):921–4.
97. Bailey S, Davis J, Ahlborn E. Serotonergic Agonists and Antagonists Affect Endurance Performance in the Rat. *Int J Sports Med*. 1993 Aug;14(06):330–3.
98. Roelands B, Meeusen R. Alterations in central fatigue by pharmacological manipulations of neurotransmitters in normal and high ambient temperature. *Sports Med*. 2010 Mar 1;40(3):229–46.
99. MacInnis MJ, McGlory C, Gibala MJ, Phillips SM. Investigating human skeletal muscle physiology with unilateral exercise models: when one limb is more powerful than two. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017 June;42(6):563–70.
100. Foster C. Monitoring training in athletes with reference to overtraining syndrome: *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1998 July;30(7):1164–8.
101. Gillen JB, Gibala MJ. Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014 Mar;39(3):409–12.
102. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, Schoenfeld BJ, Henselmans M, Helms E, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med*. 2018 Mar;52(6):376–84.
103. Joannis S, McKendry J, Lim C, Nunes EA, Stokes T, McLeod JC, et al. Understanding the effects of nutrition and post-exercise nutrition on skeletal muscle protein turnover: Insights from stable isotope studies. *Clinical Nutrition Open Science*. 2021 Apr;36:56–77.
104. Burke LM, Hawley JA. Effects of short-term fat adaptation on metabolism and performance of prolonged exercise: *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2002 Sept;34(9):1492–8.
105. Mujika I, Padilla S. Detraining: Loss of Training-Induced Physiological and Performance Adaptations. Part I: Short Term Insufficient Training Stimulus. *Sports Medicine*. 2000;30(2):79–87.
106. Hartridge H, JL D'Silva. Bainbridge and Menzies. *Essentials of Physiology*. 11th ed. London: Longmans, Green & Co; 1957. 174–175 p.
107. Borer KT, De Sousa MJ, Nindl BC, Stanford KI, Pedersen BK. Editorial: Integrative exercise endocrinology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1350462.
108. Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients*. 2020 June 26;12(6):1899.
109. Guo Y, Chen J, Qiu H. Novel Mechanisms of Exercise-Induced Cardioprotective Factors in Myocardial Infarction. *Front Physiol*. 2020 Mar 10;11:199.
110. Weigert C, Hoene M, Plomgaard P. Hepatokines—a novel group of exercise factors. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2019 Mar;471(3):383–96.
111. Kim KH, Lee MS. FGF21 as a Stress Hormone: The Roles of FGF21 in Stress Adaptation and the Treatment of Metabolic Diseases. *Diabetes Metab J*. 2014 Aug 20;38(4):245–51.
112. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol*. 2017 Sept;32(5):541–56.
113. Prado CM, Phillips SM, Gonzalez MC, Heymsfield SB. Muscle matters: the effects of medically induced weight loss on skeletal muscle. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2024 Nov;12(11):785–7.
114. De Araújo AL, Silva LC, Fernandes JR, Benard G. Preventing or Reversing Immunosenescence: Can Exercise be an Immunotherapy? *Immunotherapy*. 2013 Aug;5(8):879–93.
115. Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol*. 2019 Jan 30;10:42.
116. Nelke C, Dziewas R, Minnerup J, Meuth SG, Ruck T. Skeletal muscle as potential central link between sarcopenia and immune senescence. *eBioMedicine*. 2019 Nov;49:381–8.
117. Orsso CE, Tibaes JRB, Oliveira CLP, Rubin DA, Field CJ, Heymsfield SB, et al. Low muscle mass and strength in pediatrics patients: Why should we care? *Clinical Nutrition*. 2019 Oct;38(5):2002–15.
118. Prado CM, Ford KL, Gonzalez MC, Murnane LC, Gillis C, Wischmeyer PE, et al. Nascent to novel methods to evaluate malnutrition and frailty in the surgical patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2023 Feb;47 Suppl 1(Suppl 1):S54–S68.
119. Memme JM, Slavin M, Moradi N, Hood DA. Mitochondrial Bioenergetics and Turnover during Chronic Muscle Disuse. *IJMS*. 2021 May 13;22(10):5179.
120. Jeukendrup AE, Gleeson M. *Sport nutrition*. 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2025. 683 p.
121. Jeukendrup AE. Periodized Nutrition for Athletes. *Sports Med*. 2017 Mar;47(Suppl 1):51–63.
122. Mujika I, Halson S, Burke LM, Balagué G, Farrow D. An Integrated, Multifactorial Approach to Periodization for Optimal Performance in Individual and Team Sports. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2018 May 1;13(5):538–61.
123. *Clinical sports nutrition*. 6th ed. Sydney: McGraw-Hill Education/Australia; 2024.
124. Knoblauch M, editor. *Clinical nutrition in athletic training*. 1st ed. New York: Routledge; 2024.
125. Desbrow B, Slater G, Cox GR. Sports nutrition for the recreational athlete. *Australian Journal for General Practitioners*. 2020 Feb;49(1–2):17–22.
126. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):49–64.
127. Mountjoy M, Ackerman KE, Bailey DM, Burke LM, Constantini N, Hackney AC, et al. 2023 International Olympic Committee's (IOC) consensus statement on Relative Energy Deficiency in Sport (REDs). *Br J Sports Med*. 2023 Sept;57(17):1073–97.
128. Giacosa A, Barrile GC, Mansueto F, Rondanelli M. The nutritional support to prevent sarcopenia in the elderly. *Front Nutr*. 2024 May 9;11:1379814.
129. Gielen E, Beckwée D, Delaere A, De Breucker S, Vandewoude M, Bautmans I, et al. Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr Rev*. 2021 Jan 9;79(2):121–47.

130. Jeromson S, Gallagher I, Galloway S, Hamilton D. Omega-3 Fatty Acids and Skeletal Muscle Health. *Marine Drugs*. 2015 Nov 19;13(11):6977–7004.
131. Cereda E, Pisati R, Rondanelli M, Caccialanza R. Whey Protein, Leucine- and Vitamin-D-Enriched Oral Nutritional Supplementation for the Treatment of Sarcopenia. *Nutrients*. 2022 Apr 6;14(7):1524.
132. Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Research Reviews*. 2012 Apr;11(2):278–96.

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

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

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

OPDUALAG MNOGIM BOLNIKOM Z NAPREDOVALIM MELANOMOM OMOGOČA

zdravljenje z dvema zaviralcema
imunskih nadzornih točk
ob podobni varnosti kot pri
monoterapiji z nivolumabom^{1,2}

Opdualag je tam,
kjer se poti združijo

Opdualag
(nivolumab /relatlimab)

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje (nivolumab/relatlimab)

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

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

SESTAVA ZDRAVILA: En ml koncentrata vsebuje 12 mg nivolumaba in 4 mg relatlimaba. Zdravilo je na voljo v viali z 20 ml koncentrata (240 mg nivolumaba in 80 mg relatlimaba). Nivolumab in relatlimab sta humani monoklonski protiteleski IgG4, pridobljeni iz ovarjskih celic kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA. **INDIKACIJE:** prva linija zdravljenja napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic $< 1\%$. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka. Bolniki morajo prejeti Kartico za bolnika; seznaniti jih je treba s tveganji, povezanimi z zdravljenjem z zdravilom Opdualag. Izbrava bolnikov mora temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, potrjeni z validiranim testom. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike (s telesno maso najmanj 30 kg), stare 12 let ali več, je 480 mg nivolumaba in 160 mg relatlimaba vsake 4 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije. Povečanje ali zmanjšanje odmerka ni priporočljivo. Na osnovi varnosti ali prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerke aplikirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Glede smercer za trajno ukinitve zdravljenja ali zdravljenje odmerkov in za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov glejte celoten SmPC. **Posebne populacije:** Pri bolnikih ≥ 65 let, bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti. **Način uporabe:** Samo za i.v. uporabo. Zdravilo je treba dati v obliki 30-min. i.v. infuzije in se ne sme aplicirati v obliki hitre i.v. ali bolusne injekcije. Zdravilo Opdualag se lahko uporabi brez redčenja ali se razredči z 0,9% raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5% raztopino glukoze za injiciranje. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Jasno je treba zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Vrednotenje statusa PD-L1:** Pomembno je, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo. **Imunsko pogojeni neželeni učinki:** Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z relatlimabom se lahko pojavijo imunsko pogojeni neželeni učinki, ki zahtevajo ustrezno zdravljenje, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditve zdravljenja. Možen je tudi sočasen pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki prizadenejo več kot en organski sistem. Bolnike je treba nestransko nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki lahko pojavijo v katerem koli času med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja. V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo je tveganje za imunsko pogojene neželene učinke po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko večje kot pri bolnikih brez že obstoječe avtoimunske bolezni. Poleg tega so bili pogosto ponovni zagoni osnovne avtoimunske bolezni, vendar so bili ti večinoma blagi in obvladljivi. Dokler bolnik prejema imunosupresivne odmerke kortikosteroidov ali drugih zdravil za zaviranje imunске odzivnosti, se zdravljenje z zdravilom Opdualag ne sme nadaljevati. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunске odzivnosti, se lahko profilaktično uporabljajo antibiotiki za preprečevanje oportunističnih okužb. Če se kateri koli hudi imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi ali če se pojavi kateri koli življenjsko ogrožajoči imunsko pogojeni neželeni učinek, je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti. Za priporočila glede simptomatskega zdravljenja navedenih neželenih učinkov in nadaljevanja/ukinitve zdravljenja z zdravilom Opdualag v primeru njihovega pojava glejte celoten SmPC. **Imunsko pogojeni pnevmonitis:** Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pnevmonitisa, kot so radiografske spremembe, dispneja in hipoksija. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. **Imunsko pogojeni kolitis:** Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa. Pri bolnikih z imunsko pogojenim kolitisom, neodvisnim na kortikosteroidih, so poročali o okužbi/reaktivaciji okužbe s citomegalovirusom. Izključiti je treba okužbe in druge vzroke driske, zato je treba izvesti ustrezne laboratorijske teste in dodatne preiskave. **Imunsko pogojeni hepatitis:** Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. **Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic:** Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Večina bolnikov je imela le asimptomatsko zvišano vrednost serumskega kreatinina. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznijo. **Imunsko pogojene endokrinopatije:** Poročali so o hudih endokrinopatijah, vključno s hipotirozidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco), hipofizitizmom (vključno s hipopituitarizmom), sladkorno boleznijo in diabetično ketoacidozo. Bolnike je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij, hiperglikemije in sprememb delovanja ščitnice (ob uvedbi zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je indicirano na osnovi kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajno odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba znake in simptome endokrinopatij obravnavati kot imunsko pogojene. **Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo:** Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom so poročali o hudem izpuščaju, pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji pa o redkih primerih SJS in

TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. Ta neželena učinka bi se morda lahko pojavila tudi pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom. Pri bolnikih s hudimi ali življenjsko ogrožajočimi neželenimi učinki na kožo pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo je treba možnost uporabe zdravila Opdualag previdno pretehtati. **Imunsko pogojeni miokarditis:** Bolnike s srčnimi ali srčno-pljučnimi simptomi je treba ovrednotiti glede možnega miokarditisa. **Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki:** - nivolumab v kombinaciji z relatlimabom: uveitis, pankreatitis, Guillain-Barréjev sindrom, miozitis/rabdomioliza, miastenija gravis, encefalitis, hemolitična anemija, Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom; - nivolumab v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi odobrenimi učinkovinami: demielinizacija, avtoimunska nevropatija, miastenjski sindrom, aseptični meningitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, hipoparatiroidizem in neinfektivni cistitis. V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. **Druga pomembna opozorila in previdnostni ukrepi, vključno z učinki skupine:** V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PD-1, poročali o zavrnitvi presadkov čvrstih organov. Zdravljenje lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji, nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom in nivolumabom v kombinaciji z drugimi učinkovinami so poročali o hemofagoцитni limfocitocitozi, pri čemer so pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom poročali o enem dogodku s smrtnim izidom. **Potrebna je previdnost.** Zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom lahko poveča tveganje za hudo bolezen presadka proti gostitelju (GVHD) in smrt pri bolnikih, ki so imeli predhodno alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic, predvsem tistih z GVHD v anamnezi. **Infuzijske reakcije:** V primeru pojava hude ali življenjsko ogrožajoče infuzijske reakcije je treba infundiranje prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. **Bolniki, ki so jih izključili iz ključne klinične študije pri napredovalem melanomu:** Bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo, zdravstvenimi stanji, pri katerih je bilo potrebno sistemsko zdravljenje s srednje velikimi ali velikimi odmerki kortikosteroidov ali zdravil za zaviranje imunске odzivnosti, uvealnim melanomom, aktivnimi ali nezdravljenimi zasevki v možganih ali leptomeningah in bolniki z miokarditisom, zvišanjem vrednosti troponina na > 2 -kratnik ZMN ali z oceno stanja telesne zmogljivosti ECOG ≥ 2 v anamnezi. Pri teh bolnikih je treba zdravilo uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej. **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo Opdualag ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. Učinkovitost kontracepcije je treba uporabljati še vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Opdualag. Ni znano, ali se nivolumab in/ali relatlimab izločata v materino mleko. Znano je, da se humani IgG v prvih nekaj dneh po rojstvu izločajo v materino mleko, njihova koncentracija pa se kmalu zatem zniža na nizko raven; v tem kratkem obdobju tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Če je klinično potrebno, se pozneje zdravilo Opdualag med dojenjem lahko uporablja. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri **vožnji ali upravljanju strojev**, dokler se z gotovostjo ne izkaže, da zdravilo Opdualag pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti. **INTERAKCIJE:** Ni pričakovati, da bi zaviranje ali indukcija encimov CYP450 zaradi sočasne uporabe drugih zdravil vplivala na farmakokinetiko relatlimaba ali nivolumaba. Ni pričakovati, da bi nivolumab in relatlimab vplivala na farmakokinetiko drugih učinkovin, ki se presnavljajo z encimi CYP. **Sistemska imunosupresija:** Pred uvedbo zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom se je treba izogniti uporabi sistemskih kortikosteroidov in drugih zdravil za zaviranje imunске odzivnosti v izhodišču zaradi njihovega možnega vpliva na farmakodinamično aktivnost. Po uvedbi zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom pa se sistemske kortikosteroidne in druga zdravila za zaviranje imunске odzivnosti lahko uporabljajo za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **NEŽELENI UČINKI:** Za celotne informacije o neželenih učinkih in podrobnejši opis izbranih neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten SmPC. **Povzetek varnostnega profila:** Nivolumab v kombinaciji z relatlimabom je povezan z imunsko pogojenimi neželenimi učinki. Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost, mišično-skeletna bolečina, izpuščaji, artralgija, driska, srbenje, glavobol, navzea, kašelj, zmanjšanje apetita, hipotirozidizem, bolečina v trebuhu, vtiligo, zvišana telesna temperatura, zaprtje, okužba sečil, dispneja in bruhanje. Najpogostejši resni neželeni učinki so insuficienca nadledvičnih žlez, anemija, bolečina v hrbtu, kolitis, driska, miokarditis, pljučnica in okužba sečil. Pojavnost neželenih učinkov stopnje 3-5 pri bolnikih z napredovalem (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom je bila 43 % pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, in 35 % pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE:** H. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJ:** julij 2025.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Opdualag, julij 2025. 2. Tawbi HA et al. N Engl J Med 2022;386(1):24-34.

 Bristol Myers Squibb®

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown
Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko
1425-ELR-2500027, Approval date: 8/2025

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

PM-SI-2025-7-4768
Datum odobritve: 8/2025

 Swixx BioPharma

Za več informacij se obrnite na:
Swixx Biopharma d.o.o., Pot k sejnišči 35, 1231 Ljubljana - Črnuče
T: +386 1 23 55 100, E: slovenia.info@swixxbiopharma.com

Dve desetletji delovanja Oddelka za molekularno diagnostiko na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Two Decades of the Department of Molecular Diagnostics at the Institute of Oncology Ljubljana

Škerl Petra^{1,2}, Novakovič Srdjan^{1,2}, Stegel Vida^{1,3}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Jamnikarjeva ul. 101, 1000 Ljubljana

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

E-mail: vstegel@onko-i.si

Poslano / Received: 22.10.2025

Sprejeto / Accepted: 1.11.2025

doi: 10.25670/oi2025-013on

IZVLEČEK

Oddelek za molekularno diagnostiko je bil na Onkološkem inštitutu Ljubljana ustanovljen leta 2005 na pobudo znan. svet., dr. Srdjana Novakoviča. V 20-letnem obdobju je Oddelek za molekularno diagnostiko postal osrednji laboratorij v Sloveniji tako za genetsko testiranje posameznikov z večjo ogroženostjo za dedne oblike raka kakor tudi za molekularno-genetsko testiranje različnih vrst solidnih tumorjev, kjer je informacija o genotipu tumorja pomembna pri načrtovanju zdravljenja, pomoč pri diagnozi ali prognozi bolezni. Posebno področje dela oddelka predstavljajo farmakogenetske preiskave, s katerimi ocenimo napoved presnavljanja zdravil ter opredelimo bolnike z večjim tveganjem za hude neželene učinke. Oddelek za molekularno diagnostiko se lahko po zahtevnosti in kakovosti svojih preiskav primerja z mednarodno priznanimi centri na področju molekularne diagnostike. To potrjuje z obsežnim naborom preiskav, ki sledijo priporočilom mednarodnih strokovnih smernic za obravnavo onkoloških bolnikov, ter z rednim sodelovanjem in uspešno opravljenimi zunanji kontrolami kakovosti. Slovenskim onkološkim bolnikom je s tem omogočen dostop do celovitih molekularno-genetskih preiskav znotraj države, brez potrebe po napatitvah v tujino. Pomemben mejnik predstavlja tudi dogovor z Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije o financiranju teh storitev, kar bolnikom zagotavlja dostopno in visokokakovostno diagnostiko ter bolniku prilagojeno zdravljenje s tarčnimi zdravili v skladu z najsoodobnejšimi mednarodnimi smernicami in brez dodatnih stroškov za bolnike. Na molekularno-genetsko testiranje na Oddelek za molekularno diagnostiko lahko svoje bolnike napotujejo zdravniki iz različnih zdravstvenih ustanov iz celotne Slovenije.

Gljučne besede: molekularna diagnostika, molekularno-genetske preiskave, dedni raki, solidni tumorji, farmakogenetika, genotipizacija tumorjev

ABSTRACT

The Department of Molecular Diagnostics at the Institute of Oncology Ljubljana was established in 2005 at the initiative of Prof. Dr. Srdjan Novaković. Over the past 20 years, it has evolved into the central national laboratory for genetic testing of individuals with a higher risk of hereditary cancer syndromes, as well as for molecular genetic testing of various types of solid tumours, where tumour genotyping plays a key role in diagnosis, treatment planning, and prognosis. A special area of the department's work involves pharmacogenetic testing, which identifies patients at increased risk of severe adverse drug effects. In terms of the complexity and quality of its diagnostic services, the Department of Molecular Diagnostics is comparable to internationally recognized centres performing molecular diagnostics. This is demonstrated by its extensive range of tests that follow international clinical guidelines for the management of cancer patients, as well as by its regular participation and successful performance in external quality assessment schemes. As a result, Slovenian cancer patients have access to comprehensive molecular genetic testing within the country, without the need for referral abroad. An important step forward has also been the agreement with the Health Insurance Institute of Slovenia (ZZZZ) on the funding of these services, ensuring patients have access to high-quality diagnostics and personalized treatment with targeted therapies, in accordance with the most up-to-date international guidelines and without any additional costs to patients. Patients from healthcare institutions across Slovenia may be referred for molecular genetic testing to the Department of Molecular Diagnostics.

Keywords: molecular diagnostics, molecular genetic testing, hereditary cancers, solid tumours, pharmacogenetics, tumour genotyping

UVOD

V zadnjih dvajsetih letih je zaradi napredka v razumevanju mehanizmov nastanka ter razvoja raka in opredelitve molekularnih značilnosti tumorjev molekularna diagnostika postala pomemben del sodobne onkološke obravnave bolnikov tako na področju dednih kot sporadičnih rakov. Vloga molekularne diagnostike v onkologiji je na kratko povzeta na sliki 1.

Na področju dednih oblik raka s pomočjo molekularne diagnostike v okviru genetskega svetovanja in testiranja odkrivamo posameznike in družine z večjo ogroženostjo za nastanek različnih vrst raka, ki se pojavljajo v okviru dednih sindromov raka. Z določanjem patogenih oziroma verjetno patogenih zarodnih različic (mutacij) v genih, povezanih z dednimi oblikami raka (npr. *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *TP53* in drugih), omogočamo zgodnje odkrivanje ogroženih posameznikov, usmerjeno spremljanje in preventivne ukrepe, s katerimi lahko bistveno zmanjšamo tveganje za razvoj rakave bolezni ali izboljšamo prognozo (1). V nekaterih primerih je rezultat genetskega testiranja pomemben tudi pri načrtovanju zdravljenja (npr. patogene in verjetno patogene različice v genih *BRCA1* in *BRCA2* pri bolnikih z rakom jajčnikov, prostate in trebušne slinavke) (2–5). Tak pristop omogoča personalizirano obravnavo posameznika in njegovih svojcev, saj rezultati genetskega testiranja služijo kot osnova za natančno oceno tveganja za nastanek raka, ciljno preventivno svetovanje ter prilagojene klinične programe spremljanja in zdravljenja za posameznega bolnika (1).

Molekularno-genetske značilnosti tumorjev lahko uporabimo kot molekularne biomarkerje (molekularno-genetske označevalce) za pomoč pri natančnejši diferencialni diagnozi in/ali napovedi poteka bolezni (prognozi), ključni pa so tudi pri načrtovanju zdravljenja s tarčnimi zdravili. Tarčno zdravljenje je danes del uveljavljenih mednarodnih in nacionalnih smernic ter kliničnih poti za zdravljenje številnih vrst raka, med drugim raka debelega črevesa in danke, malignega melanoma, raka dojke, jajčnikov, prostate, ščitnice, mehurja, ledvic, trebušne slinavke in drugih. Pri genotipizaciji tumorjev lahko kot napovedne molekularne biomarkerje za načrtovanje zdravljenja opredeljujemo klinično pomembne različice (mutacije) v različnih genih (npr. *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *PIK3CA*, *AKT1*, *P TEN*, *BRCA1*, *BRCA2*, *NTRK*, *RET* in drugih), odvisno od vrste tumorja. Med molekularne biomarkerje lahko štejemo tudi druge spremembe v tumorjih, kot so metilacijski status promotorskih regij izbranih genov, mikrosatelitska nestabilnost (MSI), mutacijsko breme tumorja (TMB) ali okvara delovanja homologne rekombinacije (HRD) (6–9).

Pomembno vlogo ima molekularna diagnostika tudi na področju farmakogenetike. Namen farmakogenetskih preiskav je prepoznati bolnike, pri katerih genetski profil (genotip) kaže povečano tveganje za neželene toksične učinke zdravljenja. Na podlagi rezultatov genetskega testiranja se lahko prilagodi začetni odmerek zdravila ali se oceni, da je določeno zdravljenje za bolnika neustrezno (10,11).

Najnovejšo področje molekularne diagnostike je testiranje tekočinskih biopsij. Namen molekularno-genetskega testiranja krožeče tumorske DNA (ctDNA) je predvsem zaznavanje pojava odpornosti (rezistence) na zdravljenje ali odkrivanje napovednih molekularnih biomarkerjev pri bolnikih, kjer tumorsko tkivo za genotipizacijo ni dostopno. Genotipizacija ctDNA lahko omogoča manj invazivno spremljanje poteka bolezni ter odziva na zdravljenje (12).

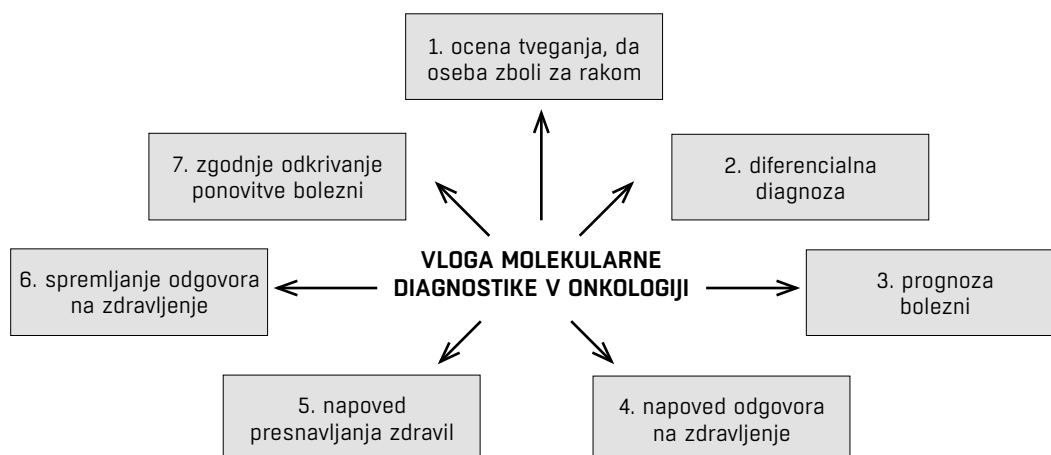
V zadnjih dveh desetletjih je hiter razvoj metod in tehnologij molekularne diagnostike omogočil, da je danes molekularno-genetsko testiranje bistveno hitrejše, natančnejše in zanesljivejše. Sodobne tehnike, kot so sekvenciranje naslednje generacije (NGS), kvantitativna PCR (qPCR) analiza in digitalni PCR, omogočajo hkratno analizo velikega števila genov ter odkrivanje tudi zelo redkih genetskih sprememb z visoko stopnjo občutljivosti in specifičnosti.

Zaradi teh tehnoloških izboljšav se je bistveno skrajšal čas pridobivanja rezultatov, kar omogoča, da kliniki pravočasno prejmejo ključne informacije za načrtovanje bolniku prilagojenega zdravljenja. Napredki v tehnologiji, bioinformatiki obdelavi podatkov ter standardizaciji laboratorijskih postopkov so prispevali k temu, da je molekularno-genetsko testiranje postalo dostopnejše tako z vidika stroškov kot tudi vključitve v rutinsko klinično prakso.

ODDELEK ZA MOLEKULARNO DIAGNOSTIKO SKOZI ČAS

Oddelek za molekularno diagnostiko je bil na Onkološkem inštitutu Ljubljana ustanovljen leta 2005 na pobudo znan. svet., dr. Srdjana Novakovića, univ. dipl. biol., spec. lab. med. gen. Oddelek je vodil od ustanovitve do konca maja 2025. Vodenje oddelka je v juniju 2025 prevzela dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol., spec. lab. med. gen. Oddelek je zasnovan kot diagnostično-raziskovalni oddelek. Diagnostična dejavnost vključuje izvedbo in uvajanje molekularno-genetskih metod in testov s področja molekularne diagnostike raka, raziskovalno delo pa poteka v sklopu različnih raziskovalnih projektov.

Slika 1: Vloga molekularne diagnostike v onkologiji.



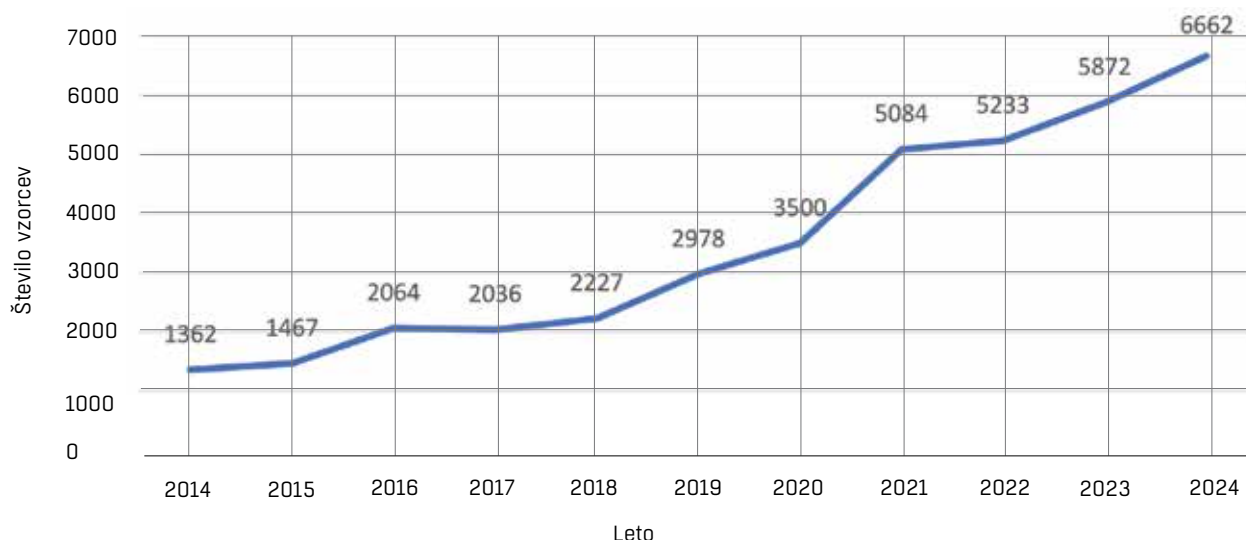
Od samih začetkov delovanja Oddelek za molekularno diagnostiko sledi potrebam klinike in slovenskim onkološkim bolnikom zagotavlja zanesljivo ter naj sodobnejšo molekularno diagnostiko. Oddelek je danes visokotehnološko opremljena celovita enota z usposobljenim in visokoizobraženim kadrom, kar je posledica skrbnega načrtovanja in vizije znan. svet., dr. Srdjana Novakovića, ki je z vpeljevanjem različnih molekularno-genetskih postopkov in tehnologij ter vlaganjem v strokovno znanje zaposlenih v svojem 20-letnem delovanju dosegel, da je postal Oddelek za molekularno diagnostiko na Onkološkem inštitutu Ljubljana osrednji laboratorij v Sloveniji za molekularno-genetsko testiranje posameznikov z večjo ogroženostjo za dedne oblike raka in molekularno-genetsko testiranje številnih vrst solidnih tumorjev pri bolnikih z rakom.

V zadnjih dveh desetletjih je zaradi novih dognanj na področju raka potreba po molekularni diagnostiki v onkologiji skokovito naraščala, kar se odraža v povečanju števila prejetih vzorcev in širjenju spektra molekularnih biomarkerjev oziroma genskih panelov ter kompleksnosti analiz skozi čas delovanja oddelka in trenutno še narašča (slika 2) (13).

Z večanjem števila vzorcev, širjenjem genskih panelov ter uvajanjem novih molekularno-genetskih preiskav, ki so vedno kompleksnejše in zahtevnejše, je skozi čas delovanja oddelka naraščala tudi potreba po večjem številu zaposlenih (slika 3). Danes ima Oddelek za molekularno diagnostiko 20 zaposlenih. Ekipo oddelka sestavljajo dva specialista in specializant laboratorijske medicinske genetike ter drugi usposobljeni in visokoizobraženi strokovnjaki ter strokovnjakinje biologije, molekularne biologije, biotehnologije, biokemije, farmacije, veterine, kemijskega inženirstva ter laboratorijski tehniki, ki skrbijo za visoko kakovost izvedbe molekularno-genetskih preiskav. Cilj oddelka je, da se opravijo vse laboratorijsko delo in analize znotraj oddelka, skladno z mednarodnimi in domačimi smernicami.

Če na kratko kronološko opredelimo delovanje Oddelka za molekularno diagnostiko, so bili začetki molekularno-genetskih preiskav usmerjeni predvsem v področje dednih rakov. Leta 2005 smo na oddelku pričeli izvajati molekularno-genetsko testiranje posameznikov in družin s sumom na družinsko obliko raka dojke in jajčnikov. V tem obdobju je testiranje obsegalo določanje šestih najpogostejših slovenskih patogenih različic (mutacij) v

Slika 2: Število vzorcev, prejetih na Oddelku za molekularno diagnostiko v obdobju od leta 2014 do leta 2024.



Slika 3: Število zaposlenih na Oddelku za molekularno diagnostiko v obdobju od leta 2005 do leta 2025.



genih *BRCA1* in *BRCA2*. Kmalu zatem smo začeli z uvajanjem in validacijo metode sekvenciranja po Sangerju in metode MLPA (od ligacije odvisno hkratno pomnoževanje sond) ter presejalnih metod DGGE (denaturacijska gradientna gelska elektroforeza) in HRM (analiza talitvene krivulje), kar je omogočilo pregled celotnih genov *BRCA1* in *BRCA2* v letu 2007. Postopoma smo molekularno diagnostiko razširili še na druge dedne sindrome, kot so družinska oblika malignega melanoma (testiranje genov *CDKN2A*, *CDK4*, takrat tudi *MC1R*), sindrom Lynch (testiranje genov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), sindrom adenomatozne polipoze (testiranje gena *APC*), sindrom Li-Fraumeni (testiranje gena *TP53*), sindrom Cowden (testiranje gena *PTEN*), sindrom Peutz-Jeghers (testiranje gena *STK11*) in sindrom von Hippel-Lindau (testiranje gena *VHL*) (14–19).

Na področju sporadičnih rakov oziroma genotipizacije solidnih tumorjev smo pričeli leta 2008 testirati bolnike z rakom debelega črevesa in danke pred uvedbo zdravljenja z zaviralci EGFR. Testirali smo najpogostejše t. i. hot-spot klinično pomembne različice (mutacije) v genih *KRAS*, *NRAS* in *BRAF*, pri čemer smo uporabljali metode kvantitativnega PCR v realnem času (qPCR) in pirosekvenciranje. Sledilo je testiranje bolnikov z malignim melanomom (testiranje gena *BRAF*), rakom ščitnice (testiranje gena *BRAF*), gastrointestinalnimi tumorji – GIST (testiranje genov *c-KIT* in *PDGFRA*) in rakom dojk (testiranje gena *PIK3CA*) (20–23).

Velik preboj je pomenila uvedba sekvenciranja naslednje generacije (NGS) – na področju dednih rakov v letu 2014, pri izvedbi molekularno-genetskih preiskav tumorjev pa v letu 2018. Tarčno sekvenciranje z uporabo NGS je omogočilo hkratno analizo več sto genov, uvedbo večjih genskih panelov in bistveno hitrejši čas do izvida, zlasti pri dednih rakah. Molekularno-genetsko testiranje tumorjev se je razširilo še na druge vrste rakov, kot so rak jajčnikov, prostate, trebušne slinavke, želodca, mehurja, endometrija, sarkomov in druge vrste solidnih tumorjev.

V letu 2018 je bilo uvedeno določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI) z metodo PCR, z uvedbo NGS pa tudi določanje mutacijskega bremena tumorjev (TMB). V letu 2020 so bile uvedene farmakogenetske preiskave (testiranje gena *DPYD*, pozneje, leta 2023, gena *UGT1A1*). V istem letu smo pričeli z določanjem okvare homologne rekombinacije (HRD) pri bolnicah z rakom jajčnikov. Ves čas delovanja oddelka, torej od leta 2005, pa izvajamo molekularno diagnostiko limfomov, in sicer določanje klonalnosti limfocitov B in T ter translokacij t(11;14) in t(14;18) (24,25).

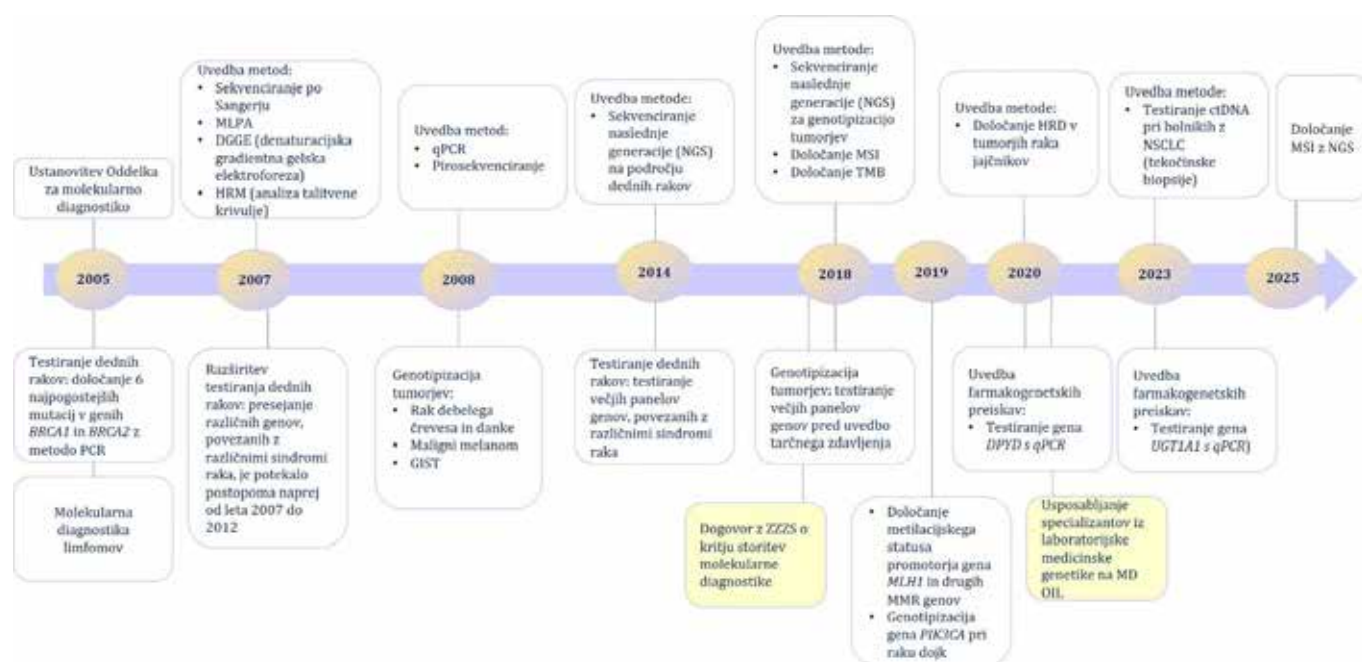
Poudariti je treba, da smo pri uvajanju novih metod in molekularno-genetskih preiskav sledili mednarodnim smernicam, tehnološkemu napredku in kliničnim potrebam. S tem smo slovenskim onkološkim bolnikom omogočili dostop do najsodobnejše molekularne diagnostike v vsakem obdobju razvoja oddelka.

Kronološki potek uvajanja najpomembnejših molekularno-genetskih metod in preiskav je predstavljeno na sliki 4.

PODROČJA DELA IN ORGANIZACIJA DELA NA ODELDKU

Na Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana izvajamo genetsko testiranje za dedne rake in molekularno-genetske preiskave tumorjev (slika 5). Z metodami molekularne diagnostike določamo genetske spremembe v posameznih genih ali v številnih genih hkrati, in to z uporabo večgenskih panelov, ki lahko vključujejo analizo tudi več kot 500 genov. Spremembe določamo v DNK in/ali RNK, izoliranih iz različnih vrst vzorcev, odvisno od namena testiranja (slika 5). Poleg klasičnih mutacij v vzorcih DNK opredeljujemo tudi druge spremembe, kot so metilacijski status promotorjskih regij izbranih genov, mikrosatelitska nestabilnost (MSI), mutacijsko breme tumorja (TMB) in okvara delovanja homologne rekombinacije (HRD), v vzorcih RNK pa določanje fuzijskih transkriptov. Posebno področje preiskav predstavlja molekularna diagnosti-

Slika 4: Kronološki potek uvajanja najpomembnejših molekularno-genetskih metod in preiskav na Oddelku za molekularno diagnostiko.



MSI – mikrosatelitska nestabilnost; TMB – mutacijsko breme tumorja; HRD – okvara delovanja homologne rekombinacije; GIST – gastrointestinalni stromalni tumorji; NSCLC – nedrobnocelični rak pljuč; ctDNA – krožeča tumorska DNA.

ka limfomov in farmakogenetika. V zadnjem času smo uvedli tudi molekularno-genetsko testiranje prosto krožeče tumorske DNA (ctDNA) iz tekočinskih biopsij (*angl. liquid biopsies*), zaenkrat pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC). Rezultat molekularno-genetskega testiranja je namenjen zdravnikom, ki se ukvarjajo s klinično genetiko ali zdravljenjem onkoloških bolnikov, ali patologom, ki ob odločanju o nadaljnji obravnavi bolnika ali opredelitvi tumorja upoštevajo še druge dejavnike, kot so npr. družinska anamneza, klinična slika, različni histopatološki pokazatelji in drugo (26).

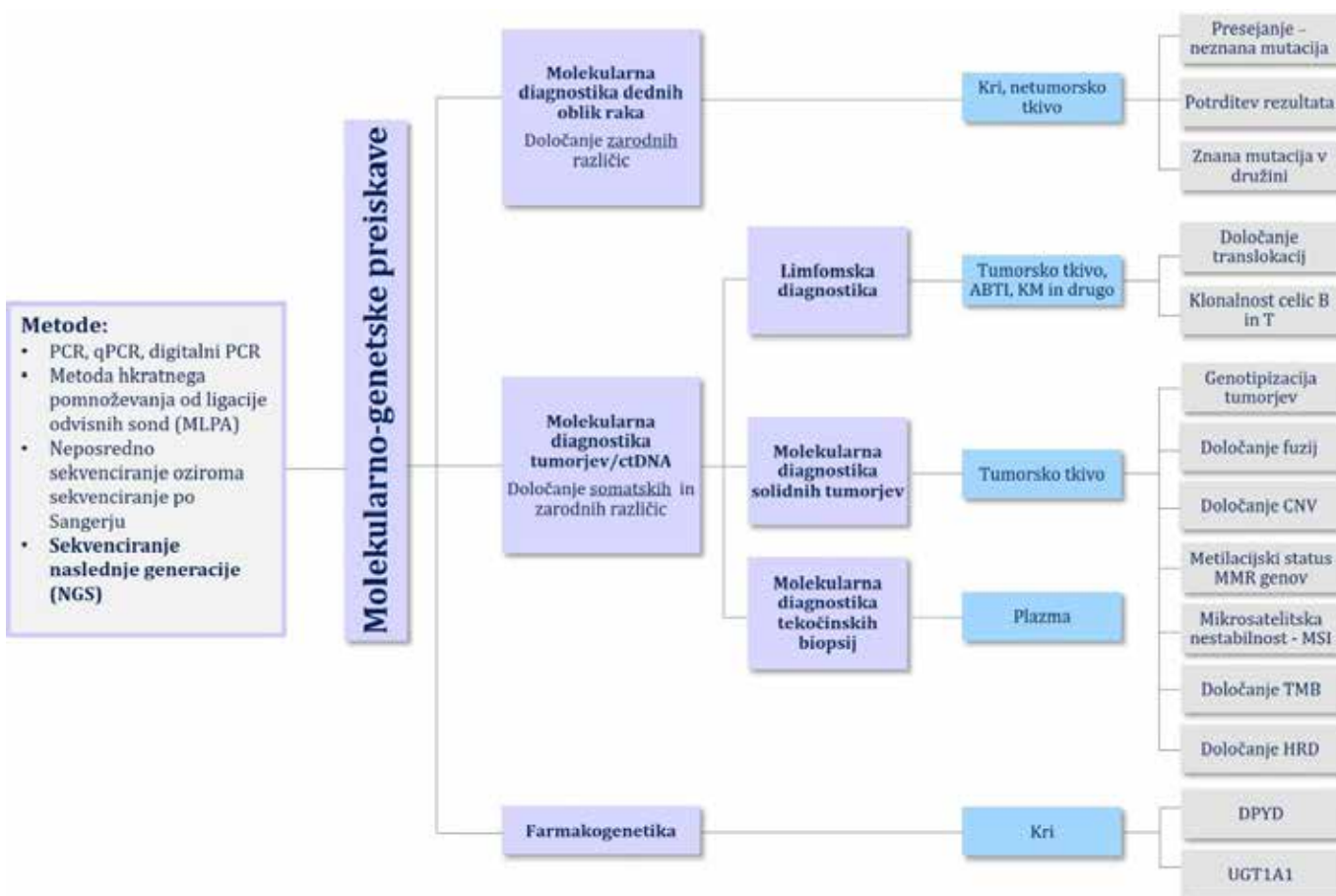
ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI MOLEKULARNO-GENETSKIH PREISKAV

Kakovost izvedbe molekularno-genetskih preiskav zagotavljamo na več ravneh: z ustrezno usposobljenim in izobraženim osebjem, uporabo standardiziranih in validiranih postopkov testiranja, vzdrževanjem in kalibracijo aparatov ter laboratorijske opreme, izvajanjem notranjega nadzora kontrole kakovosti rezultatov preiskav (dnevne kontrole, uporaba referenčnih vzorcev, izvajanje

notranjih presoj) ter sodelovanjem v zunanjih ocenah kakovosti rezultatov in izvidov posameznih molekularno-genetskih preiskav. Že od prvih let delovanja oziroma odkar so na voljo zunanje kontrole kakovosti za posamezne molekularno-genetske preiskave, se redno vključujemo v mednarodne sheme zunanje ocene kakovosti organizacij, kot so EMQN, GenQA in RCPA-QAP, in dosledno pridobivamo certifikate, ki potrjujejo kakovost našega dela. Od leta 2009 smo uspešno sodelovali v 29 različnih shemah zunanje kontrole kakovosti, v katere se vključujemo letno oziroma periodično (slika 6).

Izvodi različnih molekularno-genetskih preiskav se med seboj razlikujejo po vsebini, ki je specifična glede na vrsto preiskave oziroma področje, vendar pa za vse naše izvide velja, da so strukturirani in standardizirani – kar pomeni, da so rezultati vedno podani na enak način, skladno s strokovnimi smernicami ter priporočili mednarodnih združenj, kot sta Evropsko združenje za humano genetiko (ESHG) in Evropsko združenje za medicinsko onkologijo (ESMO), in skladno z ISO standardom 15189. Osnovni namen je, da na izvidu podamo pravilen rezultat testiranja ter jasno, koncizno, nedvoumno in strokovno uteme-

Slika 5: Področja dela in molekularno-genetske preiskave na Oddelku za molekularno diagnostiko.



Molekularno-genetske preiskave lahko razdelimo na pet glavnih področij: genotipizacija dednih sprememb, genotipizacija tumorjev, farmakogenetika, limfomska diagnostika in testiranje tekočinskih biopsij. Molekularno-genetske preiskave izvedemo iz različnih izhodnih vzorcev, odvisno od namena testiranja, iz katerih izoliramo DNK in/ali RNK.

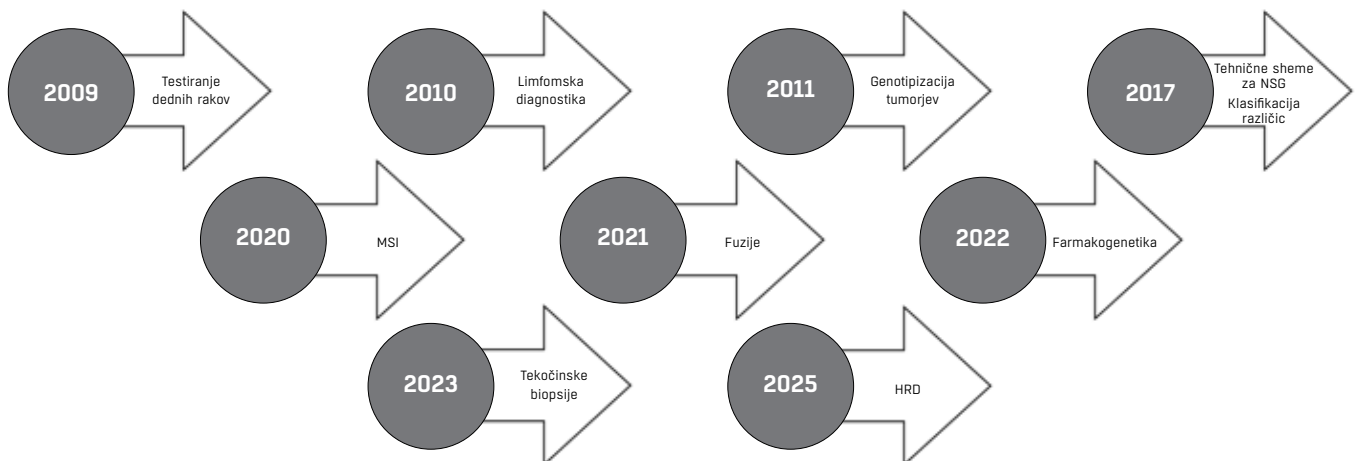
ctDNA – krožeča tumorska DNA; ABTI – tankoigeln aspiracijska biopsija; KM – kostni mozeg; MMR – geni, povezani z okvaro delovanja mehanizmov za popraviljanje neujemanj nukleotidnih baz na nivoju DNA (*angl. mismatch repair-MMR*); CNV – število kopij gena; TMB – mutacijsko breme tumorja; HRD – okvara delovanja homologne rekombinacije; DPYD – gen za encim dihidropirimidin dehidrogenaza, ki se testira pred uvedbo zdravljenja s fluoropirimidini; UGT1A1 – gen za encim uridin difosfat glukuronosiltransferaza 1A1, ki se testira pred uvedbo zdravljenja z irinotekanom.

Slika 6: Zunanje kontrole kakovosti rezultatov in izvidov molekularno-genetskih preiskav.

A. Seznam shem zunanjih kontrol kakovosti na posameznem področju molekularne diagnostike, pri katerih smo do sedaj sodelovali. V posameznih shemah sodelujemo vsako leto ali vsako drugo leto od leta 2009.

Genotipizacija dednih rakov
EMQN Hereditary Breast / Ovarian cancer (HBOC) - germline EMQN Lynch syndrome - germline EMQN Polyposis syndromes (FAP, MAP) - germline EMQN BRCA testing in Ovarian, Breast, Prostate and Pancreatic Cancers - germline GenQA Variant Classification (BRCA and HRR genes) - germline
Farmakogenetika
GenQA Prediction of 5-Fluorouracil Toxicity (DPYD) EMQN DPYD/UGT1A1 (Pharmacogenetics)
Limfomska diagnostika
RCPA QAP Hematology - Immunogenotyping (IgH, TCR)
Tehnične sheme - NGS
EMQN DNA sequencing - NGS (technical scheme) - somatic EMQN DNA sequencing - NGS (technical scheme) - germline
Genotipizacija tumorjev
EMQN Melanoma - somatic EQA Colorectal cancer (RAS and BRAF testing) - somatic EMQN Colorectal cancer - somatic QuIP PIK3CA Breast Cancer Tissue (MolPath) - somatic EMQN Breast Cancer (PIK3CA) - somatic EMQN Breast Cancer (AKT Pathway) - somatic EMQN Ovarian cancer - somatic EMQN Prostate cancer - somatic EMQN Ovarian and Prostate cancer (PARPi) - somatic GenQA Microsatellite Instability testing (MSI) - somatic EMQN Microsatellite Instability testing (MSI) - somatic EMQN Lung Cancer (NSCLC) Tissue - somatic GenQA Lung Cancer (NSCLC) Fusions molecular - somatic EMQN Fusions - somatic GenQA NTRK Fusions - somatic GenQA Sarcoma - somatic GenQA Endometrial tumors - somatic EMQN HRD (Tissue)
Tekočinske biopsije
EMQN Lung Cancer (NSCLC) Plasma - somatic

B. Pričetek sodelovanja v različnih shemah zunanjih kontrol kakovosti rezultatov in izvidov molekularno-genetskih preiskav na različnih področjih molekularne diagnostike.



NGS – sekvenciranje naslednje generacije; MSI – mikrosatelitska nestabilnost; HRD – okvara delovanja homologne rekombinacije.

ljeno informacijo napotnemu zdravniku, na podlagi katere ta nadalje obravnava bolnike. Da kompleksne rezultate genetskega testiranja pretvorimo v jasno, nedvoumno in standardizirano obliko, moramo pri pripravi izvida upoštevati številna priporočila in smernice, kot so npr. ESMO, ACMG, AMP/ASCO/CAP, HGVS in ISO 15189 ter druge (27–30).

POMEMBNI STROKOVNI IN RAZVOJNI DOSEŽKI

Z vključevanjem v različne zunanje kontrole kakovosti in uspešnim opravljanjem le-teh Oddelek za molekularno diagnostiko dokazuje, da sta kakovost in kompleksnost njegovih preiskav primerljiva z mednarodno priznanimi centri s področja molekularne diagnostike. Slovenskim bolnikom z rakom je tako omogočeno, da molekularno-genetske preiskave opravijo znotraj države, brez potrebe napotovanja v tujino.

Odlično sodelovanje z Oddelkom za klinično genetiko omogoča, da je molekularno-genetsko testiranje v okviru genetskega svetovanja dostopno vsem posameznikom in družinam, ki izpolnjujejo kriterije za testiranje na podlagi mednarodnih in nacionalnih smernic.

Za kakovostno izvajanje molekularne diagnostike so zelo pomembni stalno sledenje mednarodnim smernicam, uvajanje sodobnih tehnologij ter razvoj lastnih diagnostičnih pristopov. Uvedba sekvenciranja naslednje generacije (NGS) in drugih naprednih metod je omogočila izvajanje kompleksnih ter visokoobčutljivih analiz, ki so skladne z najvišjimi mednarodnimi standardi. Posebej pomembne in zahtevne preiskave, ki jih izvajamo, vključujejo določanje okvare delovanja homologne rekombinacije (HRD) pri bolnicah z rakom jajčnikov ter molekularno diagnostiko različnih tumorjev, vključno z določanjem mutacijskega bremena tumorjev (TMB) in mikrosatelitske nestabilnosti (MSI). Zelo smo ponosni, da lahko slovenskim onkološkim bolnikom ponudimo molekularno-genetske preiskave tako na področju dednih rakov kot tudi molekularno-genetske diagnostike tumorjev ter farmakogenetike, ki so opredeljene v

mednarodnih smernicah.

Pomemben mejnik, dosežen leta 2018, je bil tudi sklenjen dogovor z Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije o financiranju molekularno-genetskih preiskav, kar bolnikom zagotavlja dostopno in visokokakovostno diagnostiko ter bolniku prilagojeno zdravljenje s tarčnimi zdravili v skladu z najsodobnejšimi mednarodnimi smernicami in brez dodatnih stroškov za bolnike (13). Največ zaslug za uspešno uresničitev tega dogovora ima znan. svet., dr. Srdjan Novaković, ki je s svojo zavezanostjo zagotavljanju sodobne in dostopne molekularne diagnostike za vse slovenske onkološke bolnike ter z vztrajnostjo in vloženim trudom omogočil, da je dogovor postal realnost.

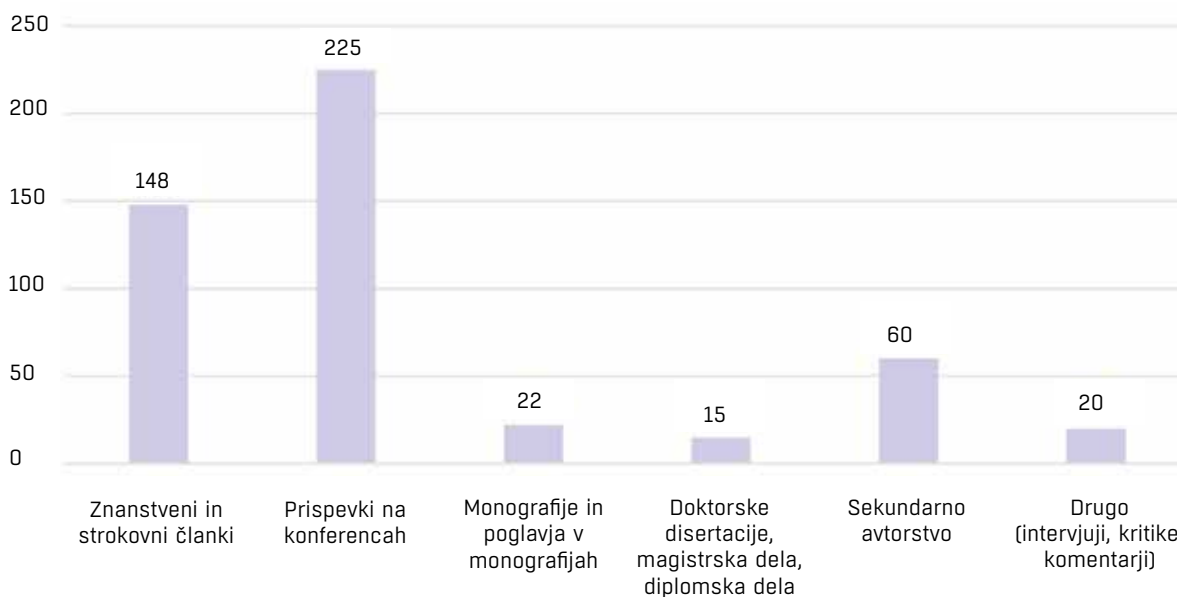
Med pomembne strokovne dosežke oddelka sodi tudi ustanovitev NGS konzilija, v okviru katerega sodelujemo kot del multidisciplinarnega tima, kar omogoča optimalno interpretacijo rezultatov in načrtovanje bolniku prilagojene obravnave in zdravljenja.

Pomemben napredek predstavlja tudi uvedba specializacije iz laboratorijske medicinske genetike, ki je bila uvedena leta 2015. Del usposabljanja specializantov iz laboratorijske medicinske genetike od leta 2020 poteka tudi na našem oddelku. S tem prispevamo k razvoju novih strokovnjakov in kreptvi kadrov na področju medicinske genetike v Sloveniji.

RAZISKOVALNO DELO

Poleg rutinske diagnostike oddelek izvaja raziskovalno delo v okviru raziskovalnih programov na Onkološkem inštitutu Ljubljana (predvsem raziskovalnega programa P3-0352). Raziskovalno delo oddelka je pomemben del številnih doktorskih raziskav in zaključnih nalog različnih raziskovalcev, zaposlenih na Onkološkem inštitutu Ljubljana ali v drugih zdravstvenih zavodih. Prioriteta raziskovalnega dela so aplikativne študije, ki omogočajo prenos znanja v rutinsko prakso. Posebno obliko raziskovalnega dela predstavljajo konstantno uvajanje in validacija

Slika 7. Število reprezentativnih bibliografskih enot zaposlenih na Oddelku za molekularno diagnostiko za obdobje 2005–2025.



Skupaj je bilo 490 objav: 148 znanstvenih in strokovnih člankov, 225 prispevkov na konferencah, 22 monografij in poglavij v monografijah, 15 doktorskih disertacij, magistrskih del in diplomskih del, 60 del sekundarnega avtorstva ter 20 drugih del (vključno z intervjuji, kritikami in komentarji).

novih metod s področja onkološke molekularne diagnostike ter tudi razvoj lastnih diagnostičnih pristopov. S tem zagotavljamo v evropskih merilih primerno raven kakovosti in dostopnosti molekularne diagnostike za slovenske onkološke bolnike. Na sliki 7 so povzetki bibliografskih podatkov zaposlenih na Oddelku za molekularno diagnostiko v obdobju od leta 2005 do leta 2024. Med temi bibliografskimi podatki niso zajete doktorske naloge doktorandov iz drugih enot, pri katerih so sodelovali zaposleni Oddelka za molekularno diagnostiko (13).

Zaposleni na oddelku so aktivni tudi pri pedagoškem delu, ki vključuje sodelovanje na različnih šolah s področja onkologije in v dodiplomskem programu Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani pri predavanjih in vajah za študente medicine s področja onkologije (13).

ZAKLJUČEK – POGLED NAPREJ

Na Oddelku za molekularno diagnostiko se bomo trudili, da bomo na postavljenih temeljih gradili naprej in omogočali slovenskim onkološkim bolnikom sodobno, zanesljivo in visokokakovostno onkološko molekularno diagnostiko, ki je pomembna za varno in kakovostno obravnavo teh bolnikov.

Oddelek za molekularno diagnostiko ostaja zavezan strokovnosti, razvoju in uvajanju najnovejših tehnologij. Tudi v prihodnje bomo skrbno sledili mednarodnim smernicam in novim znanstvenim dognanjem ter zagotavljali visokokakovostno molekularno diagnostiko.

Trenutno že aktivno razvijamo in uvajamo nove diagnostične pristope, kot je na primer RNA sekvenciranje (RNA-seq) za analizo izražanja genov ter novih transkriptov in alternativnih načinov spajanja (angl. splicing), kar nam bo v pomoč pri klasifikaciji zelo zahtevnih in kompleksnih različic.

Razširiti želimo tudi testiranje tekočinskih biopsij na tiste vrste raka, kjer to priporočajo mednarodne smernice, bodisi z namenom zaznavanja pojava odpornosti (rezistence) na zdravljenje, odkrivanja napovednih biomarkerjev pri bolnikih, kjer tumorsko tkivo za genotipizacijo ni dostopno, bodisi spremljanje poteka bolezni ter odziva na zdravljenje.

Trudili se bomo, da bomo obdržali vlogo osrednjega nacionalnega laboratorija na področju onkološke molekularne diagnostike, ki bo deloval v skladu z mednarodnimi priporočili in standardi.

LITERATURA

1. Blatnik A, Kraje M. Kaj je dedni rak? In: Dedno pogojeni raki – genetsko svetovanje in testiranje. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020 [cited 2025 Oct 22]. Available from: <https://www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije>
2. Marchetti C, Fagotti A, Fruscio R, Cassani C, Incorvaia L, Perri MT, et al. Benefit from maintenance with PARP inhibitor in newly diagnosed ovarian cancer according to BRCA1/2 mutation type and site: a multicenter real-world study. *ESMO Open*. 2025 Apr 1;10(4).
3. Fizazi K, Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Annals of Oncology*. 2023 Jun 1;34(6):557–63.
4. Zhu H, Wei M, Xu J, Hua J, Liang C, Meng Q, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: Molecular mechanisms and clinical applications. Vol. 19, *Molecular Cancer*. BioMed Central Ltd.; 2020.
5. Stegel V, Blatnik A, Škof E, Dragoš VŠ, Kraje M, Gregorič B, et al. Real-World Data on Detection of Germline and Somatic Pathogenic/Likely Pathogenic Variants in BRCA1/2 and Other Susceptibility Genes in Ovarian Cancer Patients Using Next Generation Sequencing. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 1;14(6).
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. Vol. 31, *Annals of Oncology*. Elsevier Ltd; 2020. p. 1491–505.
7. Ngoi NYL, Tan DSP. The role of homologous recombination deficiency testing in ovarian cancer and its clinical implications: do we need it? Vol. 6, *ESMO Open*. Elsevier B.V.; 2021.
8. 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 1;30(8):1232–43.
9. 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 1;35(7):588–606.
10. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *European Journal of Human Genetics*. 2020 Apr 1;28(4):508–17.
11. Hulshof EC, Deenen MJ, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction between UGT1A1 and irinotecan. Vol. 31, *European Journal of Human Genetics*. Springer Nature; 2023. p. 982–7.

12. Fusco N, Venetis K, Pepe F, Shetty O, Farinas SC, Heeke S, et al. International society of liquid biopsy (ISLB) perspective on minimal requirements for ctDNA testing in solid tumors. Vol. 8, Journal of Liquid Biopsy. Elsevier B.V.; 2025.
13. Novaković S, Škerl P. Molekularna diagnostika v onkologiji: 20. obletnica ustanovitve Oddelka za molekularno diagnostiko na OIL; 11. april 2025. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; [Internet]. [cited 2025 Oct 22]. Available from: <https://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi>
14. Novaković S, Stegel V. Rapid detection of most frequent Slovenian germ-line mutations in BRCA1 gene using real-time PCR and melting curve analysis. Radiol Oncol. 2005;39(2):147-52.
15. Rajc M, Teugels E, Žgajnar J, Goelen G, Bešič N, Novaković S, Hočevar M, De Grève J. Five recurrent BRCA1/2 mutations are responsible for cancer predisposition in the majority of Slovenian breast cancer families. BMC Med Genet. 2008;9:83. doi:10.1186/1471-2350-9-83
16. Škerl P, Perič B, Hočevar M, Novaković S. Določanje mutacij pri bolnikih z dedno obliko malignega melanoma kože. Onkologija. 2008;12(2):125-8.
17. Perič B, Škerl P, Novaković S, Žgajnar J, Bešič N, Hočevar M. Prevalence of variations in melanoma susceptibility genes among Slovenian melanoma families. BMC Med Genet. 2008;9:86. doi:10.1186/1471-2350-9-86.
18. Novaković S, Milatović M, Cerkovnik P, Stegel V, Krajc M, Hočevar M, et al. Novel BRCA1 and BRCA2 pathogenic mutations in Slovene hereditary breast and ovarian cancer families. Int J Oncol. 2012 Nov;41(5):1619-27.
19. Harland M, Goldstein AM, Kukulizch K, Taylor C, Hogg D, Puig S, et al. A comparison of CDKN2A mutation detection within the Melanoma Genetics Consortium (GenoMEL). Eur J Cancer. 2008 Jun;44(9):1269-74.
20. Licar A, Cerkovnik P, Ocvirk J, Novaković S. KRAS mutations in Slovene patients with colorectal cancer: Frequency, distribution and correlation with the response to treatment. Int J Oncol. 2010;36(5):1137-44.
21. Škerl P, Ličar A, Novaković S. Določanje mutacije V600E v genu BRAF. Onkologija. Ličar A, Škerl P, Novaković S. Distribution of some activating KRAS and BRAF mutations in Slovene patients with colorectal cancer. Med Oncol. 2011;28(4):1048-53. doi:10.1007/s12032-010-9631-z.2010;14(2):97-100. Available from: <https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-1045627>
22. Ličar A, Škerl P, Novaković S. Distribution of some activating KRAS and BRAF mutations in Slovene patients with colorectal cancer. Med Oncol. 2011;28(4):1048-53. doi:10.1007/s12032-010-9631-z.
23. Bombac A, Zakotnik B, Bucic M, Dragos VS, Gazic B, Stegel V, et al. Mutational spectrum and classification of novel mutations in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumours. Int J Oncol. 2020;56(6):1468-78.
24. Kokovic I, Novakovic BJ, Cerkovnik P, Novakovic S. Clonality analysis of lymphoid proliferations using the biomed-2 clonality assays: A single institution experience. Radiol Oncol. 2014;48(2):155-62.
25. Koković I, Jezeršek Novaković B, Frković-Grazio S, Novaković S. Sensitivity and reproducibility of conventional qualitative and quantitative PCR assays for detection of the t(14;18)(q32;q21) chromosomal translocation in biopsy material from patients with follicular lymphoma. Int J Mol Med. 2009;23(1):9-15.
26. Novaković S, Škerl P. Molekularna diagnostika v onkologiji: genetsko testiranje oseb s sumom na dedno obliko raka in genetske preiskave pri različnih vrstah tumorjev [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; [cited 2025 Oct 22]. Available from: <https://www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije>
27. Deans ZC, Ahn JW, Carreira IM, Dequeker E, Henderson M, Lovrecic L, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genomic testing. European Journal of Human Genetics. 2022 Sep 1;30(9):1011-6.
28. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine. 2015 May 8;17(5):405-24.
29. van de Haar J, Roepman P, Andre F, Balmaña J, Castro E, Chakravarty D, et al. ESMO Recommendations on clinical reporting of genomic test results for solid cancers. Annals of Oncology. 2024 Nov 1;35(11):954-67.
30. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. Vol. 19, Journal of Molecular Diagnostics. Elsevier B.V.; 2017. p. 4-23.

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

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

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

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

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

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije** Zgodnji rak dojk Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojk s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadoliberina LHRH - luteinizirajočim hormone-releasing hormone). **Napredovali ali metastatski rak dojk** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odermerjanje in način uporabe** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. **Zgodnji rak dojk** Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. **Napredovali ali metastatski rak dojk** Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojava nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerke abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3-5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe** Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravila se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba pogoltniti celo (bolnice tablet pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnicah, ki so prejele abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevtropenične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic z metastatskim rakom dojk. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicliba. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resni arterijski tromboembolični dogodek (ATE), je treba oceniti koristi in tveganja nadaljnega zdravljenja z abemaciclibom. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiarotiki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilaganje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno s abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilaganje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgevolja, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze **Pogosti:** povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pnevmonitis, dispneja, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost **Občasni:** febrilna nevtropenija, fotopsija, keratitis **Rok uporabe** 3 leta **Posebna navodila za shranjevanje** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 18. 9. 2025 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

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

Pombe:
† 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.^{1,2}

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 zdravila. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

20 let Oddelka za eksperimentalno onkologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana (2005–2025)

20th Anniversary of the Department of Experimental Oncology at the Institute of Oncology Ljubljana (2005-2025)

Serša Gregor¹, Medved Ajda¹, Vrevc Žlajpah Jaka¹, Čemažar Maja¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Akad. prof. dr. Gregor Serša, univ. dipl. biol.

E-mail: GSersa@onko-i.si

Poslano / Received: 16.11.2025

Sprejeto / Accepted: 21.11.2025

doi: 10.25670/oi2025-014on

IZVLEČEK

Dvajsetletno delovanje Oddelka za eksperimentalno onkologijo predstavlja pomemben mejnik v zgodovini raziskovalne dejavnosti na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Raziskovalna dejavnost na Onkološkem inštitutu Ljubljana obsega dolgo in močno tradicijo, že od ustanovitve prvega laboratorija za eksperimentalno kancerologijo v brežiški bolnišnici doc. dr. Cholewa. Iz majhnega laboratorija s šestimi zaposleni je od 2005 zrasla sodobna raziskovalna skupina več kot 20 raziskovalcev, ki uspešno uresničuje vizijo translacije v onkologiji, predvsem na področjih elektrokemoterapije, genskega elektroprenosa, bleomicin elektroskleroterapije, radiobiologije in veterinarske onkologije. Z zavezanostjo translacijskim raziskavam, interdisciplinarnemu sodelovanju in prenosu znanja v klinično prakso smo pomembno prispevali k razvoju sodobne onkološke terapije v Sloveniji in širše. Uspešno smo izpeljali klinično študijo faze I, s katero je bila dokazana varnost in učinkovitost genskega elektroprenosa plazmida z zapisom za IL-12 v sklopu projekta SmartGene.si. Poleg znanstveno-raziskovalnega dela je oddelek močno vpet v izobraževalno dejavnost ter v domače in mednarodno okolje na področju biomedicinskih aplikacij elektroporacije. Tudi v naslednjih 20. letih se veselimo skupnih dosežkov na poti razvoja eksperimentalne, translacijske in klinične onkologije.

Ključne besede: Oddelek za eksperimentalno onkologijo, 20 let, elektroporacija

ABSTRACT

The twentieth anniversary of the Department of Experimental Oncology marks an important milestone in the history of research activities at the Institute of Oncology Ljubljana. Research activity at the Institute of Oncology Ljubljana has a long and strong tradition, dating back to the establishment of the first laboratory for experimental cancerology at the Brežice Hospital by Asst. Prof. Dr. Cholewa. Since 2005, the small laboratory with six employees has grown into a modern research group of more than 20 researchers who are successfully implementing the vision of translational oncology, particularly in the fields of electrochemotherapy, gene electrotransfer, bleomycin electro-sclerotherapy, radiobiology, and veterinary oncology. With our commitment to translational research, interdisciplinary collaboration, and the transfer of knowledge into clinical practice, we have made an important contribution to the development of modern oncology therapy in Slovenia and beyond. We successfully completed a phase I clinical study, which demonstrated the safety and efficacy of plasmid gene electrotransfer with IL-12 encoding as part of the SmartGene.si project. In addition to scientific and research work, the department is substantially involved in educational activities and is a part of strong domestic and international networks in the field of biomedical applications of electroporation. We look forward to future collaborative efforts in further developing experimental, translational, and clinical oncology.

Keywords: Department of Experimental Oncology, 20th anniversary, electroporation

UVOD

Letos praznujemo dvajsetletnico ustanovitve Oddelka za eksperimentalno onkologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Poslanstvo oddelka sega v leto 2004, ko smo oblikovali raziskovalni program »Razvoj in ovrednotenje novih terapij za zdravljenje malignih tumorjev«. Ta usmerja naše delo še danes. Translacijske raziskave v onkologiji, katerih temeljni cilj je prenos novih znanstvenih spoznanj v klinično preizkušanje in klinično prakso in s tem izboljšanje kakovosti življenja onkoloških bolnikov, izvajamo že dve desetletji.

V nadaljevanju predstavljamo temeljna področja našega dela, razvoj in ključne mejnike našega delovanja – od začetkov raziskav na Onkološkem inštitutu Ljubljana do današnjih ključnih slovenskih in mednarodnih povezav ter projektov, ki naš oddelek in Onkološki inštitut Ljubljana umeščajo med pomembne evropske raziskovalne skupine ter inštitucijo na področju biomedicinskih aplikacij elektroporacije in translacijske onkologije.

USTANOVITEV ODDELKA IN NJEGOV RAZVOJ

Raziskovalna dejavnost na Onkološkem inštitutu Ljubljana obsega dolgo in močno tradicijo. Začetki segajo v obdobje, ko je doc. dr. Cholewa v brežiški bolnišnici ustanovil prvi laboratorij za eksperimentalno kancerologijo. Po prevzemu funkcije prvega direktorja Onkološkega inštituta Ljubljana je tudi na inštitutu vzpostavil prvi laboratorij za poskusne živali. Raziskovalno delo na OI Ljubljana se je nadaljevalo z ustanovitvijo Radiobiološkega laboratorija pod vodstvom prof. dr. Škrka in Imunološkega laboratorija, ki ga je vodil prof. dr. Plesničar. Oba laboratorija sta se kasneje združila v Oddelek za tumorsko biologijo, ki pa se je pozneje, leta 2005, ločil na Enoto za molekularno biologijo, pod vodstvom viš. znan. sod. dr. Srdjana Novakovića, in na Oddelek za eksperimentalno onkologijo, katerega vodenje je prevzel prof. dr. Gregor Serša in je imel dva laboratorija - Laboratorij za radiobiologijo in Laboratorij za tumorsko bioterapijo. Program in udeležitev dela oddelka smo objavili v reviji Onkologija (1) (Slika 1).

Slika 1: Objava predstavitve in program Oddelka za eksperimentalno onkologijo v reviji Onkologija leta 2005.



V ustanovni listini, ki sta jo podpisala takratni generalni direktor OI Ljubljana, prof. dr. Zvonimir Rudolf, in prof. dr. Hotimir Lesničar, strokovni direktor OI Ljubljana, je zapisano: »*Oddelek za eksperimentalno onkologijo predstavlja eksperimentalno in učno bazo za področje eksperimentalne onkologije na Onkološkem inštitutu. Oddelek je odprtega tipa, s tem da omogoča pretok znanja in ljudi v okviru Onkološkega inštituta. Sodeluje tudi z drugimi slovenskimi skupinami in skupinami v tujini, oziroma s posamezniki.*«

Prvi sodelavci oddelka so bili prof. dr. Gregor Serša (vodja), doc. dr. Maja Čemažar (namestnica vodje), dr. Simona Kranjc (raziskovalka), Mira Lavrič (glavni tehnik), Đemila Kremlj (tehnik) ter mladi raziskovalki Suzana Mesojednik in mag. Alenka Grošel (Slika 2). Danes je v oddelku 22 zaposlenih, med katerimi so raziskovalci, tehniki, mladi raziskovalci in študenti, ki se izobražujejo in pomagajo pri raziskovalnem delu.

RAZISKOVALNA PODROČJA

Osrednja dejavnost oddelka temelji na predkliničnih raziskavah, ki segajo od molekularne do celične ravni ter na poskusnih živalih, kjer testiramo učinke protitumorskih zdravil na mišjih tumorskih modelih.

Raziskave potekajo od preučevanja mehanizmov delovanja terapij do prenosa v kliniko. Slednje so na nivoju dostavnih sistemov zdravil, genskega prenosa ali na nivoju radiobiologije.

Velik poudarek dajemo raziskovanju kombinacij različnih zdravil za izboljšanje terapevtskega učinka in zmanjšanje neželenih učinkov zdravljenja. Translacijska narava dela izhaja iz tesnega sodelovanja raziskovalcev Onkološkega inštituta Ljubljana s strokovnjaki na Kliniki za male živali na Veterinarski fakulteti Univerze v Ljubljani, kar omogoča klinično testiranje/preskušanje naših spoznanj na veterinarskih pacientih, ter izmenjavo novih idej za nadgradnjo obstoječih terapevtskih pristopov. Predvsem pa je pomembna povezava med kliniki Onkološkega inštituta Ljubljana in strokovnjaki iz Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana ter drugimi fakultetami Univerze v Ljubljani (UL), predvsem s Fakulteto za elektrotehniko, Medicinsko fakulteto in Fakulteto za matematiko in fiziko ter Institutom Jožef Stefan.

Slika 2: Prvi zaposleni v Oddelku za eksperimentalno onkologijo (2005).



KLJUČNI DOSEŽKI

Elektrokemoterapija

Z elektrokemoterapijo smo pričeli v devetdesetih letih, v sodelovanju s prof. dr. Damijanom Miklavčičem iz Laboratorija za biokibernetiko, Fakultete za elektrotehniko UL. Skupaj smo izvedli prve poskuse in dokazali izjemen protitumorski učinek te metode. Za uporabo v elektrokemoterapiji smo uvedli tudi nov citostatik – cisplatin in nadaljevali z raziskovanjem učinkov elektrokemoterapije in njenih mehanizmov delovanja (2,3). Identificirali smo tudi posredne učinke elektrokemoterapije, predvsem vaskularne in spodbujanje imunskega sistema, ki pomembno doprineseta k skupni učinkovitosti elektrokemoterapije (4,5,6,7). Na osnovi teh dognanj nadaljujemo raziskave elektrokemoterapije tako z bleomicinom kot s cisplatinom, v kombinaciji s spodbujevalci imunskega sistema, kjer elektrokemoterapija deluje kot vakcinacija in situ (8,9). Predklinične raziskave elektrokemoterapije so bile usmerjene tudi v kombinacijo z obsevanjem, kjer oba citostatika delujeta kot radiosenzibilizatorja (10,11). Raziskave so tudi usmerjene v povečanje učinkovitosti elektrokemoterapije preko modifikacije tumorskega mikrookolja za potenciranje njenih imunomodulatornih učinkov.

Genski elektrotransfer

Genski elektrotransfer predstavlja nevirusno metodo dostave nukleinskih kislin v celice z zapisom za različne molekule (12). Pri tem je naše delo osredotočeno na interlevkin 12 (IL-12) (13). Predklinične raziskave s to metodo so bile usmerjene v primerno konstrukcijo plazmidne DNA z zapisom za IL-12, pri čemer smo preučevali najprimernejši način vnosa glede na električne parametre in tarčnega tkiva, kot so koža, tumor ali mišica (14-20). Večina raziskav je bila usmerjena v primerno kombinirano zdravljenje genskega elektrotransfera z elektrokemoterapijo ali z obsevanjem ter v razlike v odzivnosti glede na imunski status tumorjev (11, 16). Vse predklinične raziskave o genskem elektrotransferu plazmidne DNA z zapisom za IL-12 so vodile v klinične raziskave tako v veterinarski kot tudi humani onkologiji. Zadnje čase pa se ukvarjamo tudi z dostavo mRNA molekul, ki bi lahko predstavljale obetavno alternativo terapiji s plazmidno DNA.

Veterinarska onkologija

Veterinarske raziskave imajo pomembno vlogo pri prenosu terapevtskih pristopov v humano onkologijo. Prof. dr. Nataša Tozon in prof. dr. Maja Čemažar sta že v devetdesetih letih uvedli elektrokemoterapijo v veterinarsko onkologijo za zdravljenje tumorjev pri psih in mačkah (21) (Slika 3). Metoda je postala del standardnega veterinarskega zdravljenja na Kliniki za male živali Veterinarske fakultete UL in predstavlja uveljavljen in učinkovit postopek lokalnega zdravljenja tumorjev. Razveseljuje tudi uspešnost zdravljenja tumorjev eksotičnih živali, kot so gekon, papiga in dihur (22).

Izvedena je bila tudi prva študija kombiniranega zdravljenja z elektrokemoterapijo in genskim elektrotransferom plazmida z zapisom za IL-12, ki je bila bolj učinkovita kot elektrokemoterapija sama in je tudi pokazala učinkovitost tako na sistemski ravni (23, 24). Počasi bo tudi ta pristop prešel v rutinsko zdravljenje, predvsem pa je odličen dokaz da bi se tako kombinirano zdravljenje lahko izkazalo učinkovito tudi pri zdravljenju tumorjev pri ljudeh.

Na podlagi teh rezultatov smo zasnovali projekt SmartGene.si (Slika 4). Konzorcij partnerjev projekta je vključeval tako akademske ustanove (Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana ter UL s fakultetama za veterino in elektrotehniko), kot partnerje iz industrije (Iskra PIO d.o.o., zavod COBIK in Jafrol d.o.o.), ki so pripravili postopek in izvedli

produkcijo plazmida z zapisom za IL-12 v skladu z določili dobre proizvodne prakse (*angl. good manufacturing practice, GMP*), ki je kot tak primeren za uporabo v kliniki za zdravljenje bolnikov s kožnimi tumorji.

Za prijavo klinične študije so bile izvedene predklinične raziskave o farmakokinetiki, farmakodinamiki, toksičnosti, in učinkovitosti elektroprenosa plazmida v tumorje. Po obsežni predklinični študiji je bilo pridobljeno dovoljenje za nadaljevanje s klinično študijo, ki sta jo odobrili Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) in Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije (25).

S klinično študijo faze I je bila dokazana varnost in učinkovitost genskega elektroprenosa plazmida z zapisom za IL-12. Projekt SmartGene.si predstavlja dokaz, da slovensko znanstveno okolje razpolaga z znanjem in infrastrukturo, ki omogočata razvoj genskih terapij od osnovne raziskave do kliničnega preizkušanja (26). Kot nadaljevanje SmartGene.si projekta si v prihodnje želimo klinično ovrednotiti kombinacijo genskega elektroprenosa IL-12 z ablativnimi terapijami, kot sta elektrokemoterapija in radioterapija – kar bi zahtevalo obsežnejša finančna sredstva.

ELEKTROKEMOTERAPIJA V KLINIČNI ONKOLOGIJI

Tudi ta metoda je eden od stebrov klinično-raziskovalne dejavnosti oddelka za eksperimentalno onkologijo; začetki kliničnih študij elektrokemoterapije segajo v devetdeseta leta, in sicer po začetku dela na elektrokemoterapiji, ko smo prvi poročali o primerih zdravljenja kožnih metastaz melanoma, ki sta ga izvajala zdravnik prof. dr. Z. Rudolf in prof. dr. B. Štabuc (27,28).

Raziskovalci in zdravniki na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo sodelovali in prispevali k razvoju elektrokemoterapije - od prve multicentrične klinične študije do prvih standardnih operativnih postopkov, uvedbe elektrokemoterapije pri zdravljenju globoko ležečih tumorjev - tako intraoperativno, kot perkutano in laparoskopsko (pri tem so sodelovali tudi zdravniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana) (29, 30,31,32,33). Postali

smo pomemben partner v konzorciju InspECT, v katerega se povezuje 42 centrov po Evropi, ki izvajajo elektrokemoterapijo. Rezultate zdravljenj zbiramo v skupni bazi podatkov, pomembno pa sodelujemo tudi pri objavi skupnih rezultatov. Rezultati in multicentrične objave pomembno doprinesejo k uveljavljenosti elektrokemoterapije na področju ablativnih terapij (34). Postavitev elektrokemoterapije ob bok bolj uveljavljenim ablativnim terapijam je namen evropskega projekta skupnega ukrepanja z izgradnjo evropskih strokovnih mrež »Joint Action of Network of Excellence 2« (JANE2). Pri projektu sodelujemo v delu promocije ablativne terapije, vključno z elektrokemoterapijo in uvajanja v širšo klinično prakso. Delujemo tudi v smeri izvedbe randomizirane klinične študije o učinkovitosti in varnosti elektrokemoterapije, ki do sedaj še ni bila opravljena (Slika 5).

BLEOMICIN ELEKTROSKLEROTERAPIJA (BEST)

Poleg onkologije se elektrokemoterapija v zadnjih letih vse bolj uveljavlja tudi pri zdravljenju vaskularnih malformacij. Imenujemo jo Bleomicin ElektroSkleroTerapija (BEST). V tem primeru gre za uporabo bleomicin sklerozacije, pri kateri aplikacija električnih pulzov poveča učinek bleomicina. Elektrokemoterapija deluje na žilje, kjer najprej povzroči prehodni zastoj pretoka, nato pa žilno razdiralni učinek, kar dodatno okrepi terapevtski odziv (35).

Prvi primeri zdravljenja venskih malformacij s terapijo BEST so se izkazali za zelo obetavne in tako se metoda izvaja v več centrih po Evropi. Prednost te terapije je njena učinkovitost že po enkratnem postopku, medtem ko je pri bleomicin sklerozaciji za primerljiv učinek običajno potrebnih več aplikacij (Slika 6).

V okviru InspECT skupine deluje BEST skupina, kjer se načrtujejo skupne objave, predvsem na podlagi objavljenih operativnih postopkov za BEST (36). Na osnovi teh priporočil in pridobljenih izkušenj pričakujemo, da bomo v prihodnosti, podobno kot za elektrokemoterapijo, pripravili Standardne Postopke za BEST in z njimi standardizirali uporabo v klinični praksi.

Slika 3: Prvi članek, ki je primerjal učinkovitost elektrokemoterapije v primerjavi s kirurgijo tumorjev pri psih.

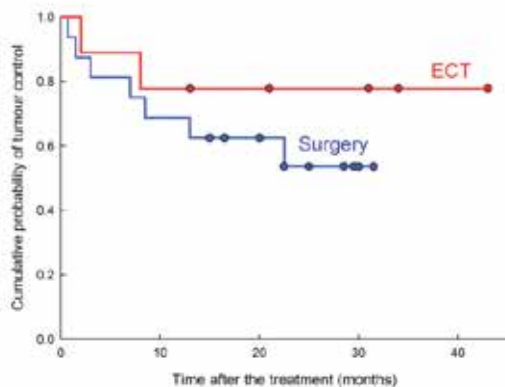


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves for tumour regression for patients treated with surgery and ECT with cisplatin. Circles represent censored data. At the end of the study, 7 dogs were still in CR of the ECT-treated group and 8 dogs treated by surgery.



Figure 3. Patient No. 18 with a tumour nodule in the hindleg before and 4 and 8 weeks after ECT treatment. After treatment, in some cases superficial scab is formed that fell off within 8 weeks. The tumour completely regressed and the dog has been free of disease for more than 3.5 years.



Figure 4. The tumour nodule in some cases (patient No. 26) disappeared without evidence of local necrosis and without superficial scab formation. The position of the tumour is denoted by a circle.

Slika 6: Primer učinkovitega zdravljenja venske malformacije s terapijo BEST.



Slika 5: Logotipi domačih in mednarodnih projektov v katerih smo delovali oziroma še potekajo.



IZOBRAŽEVALNA DEJAVNOST

Izobraževanje in usposabljanje mladih raziskovalcev je pomemben del poslanstva oddelka. V dvajsetih letih delovanja se je na oddelku izobraževalo 33 mladih raziskovalcev, številni med njimi danes delujejo kot samostojni raziskovalci in mentorji mlajšim generacijam, pri tem pa izpolnjujejo potrebna znanja in izkušnje za pridobivanje znanstvenih in pedagoških nazivov. Poleg mladih raziskovalcev smo mentorji tudi mnogim magistrskim študentom, ter študentom iz tujine, ki pridejo v Slovenijo v okviru Erasmus izmenjav.

Sodelavci oddelka aktivno sodelujemo v dodiplomskih programih

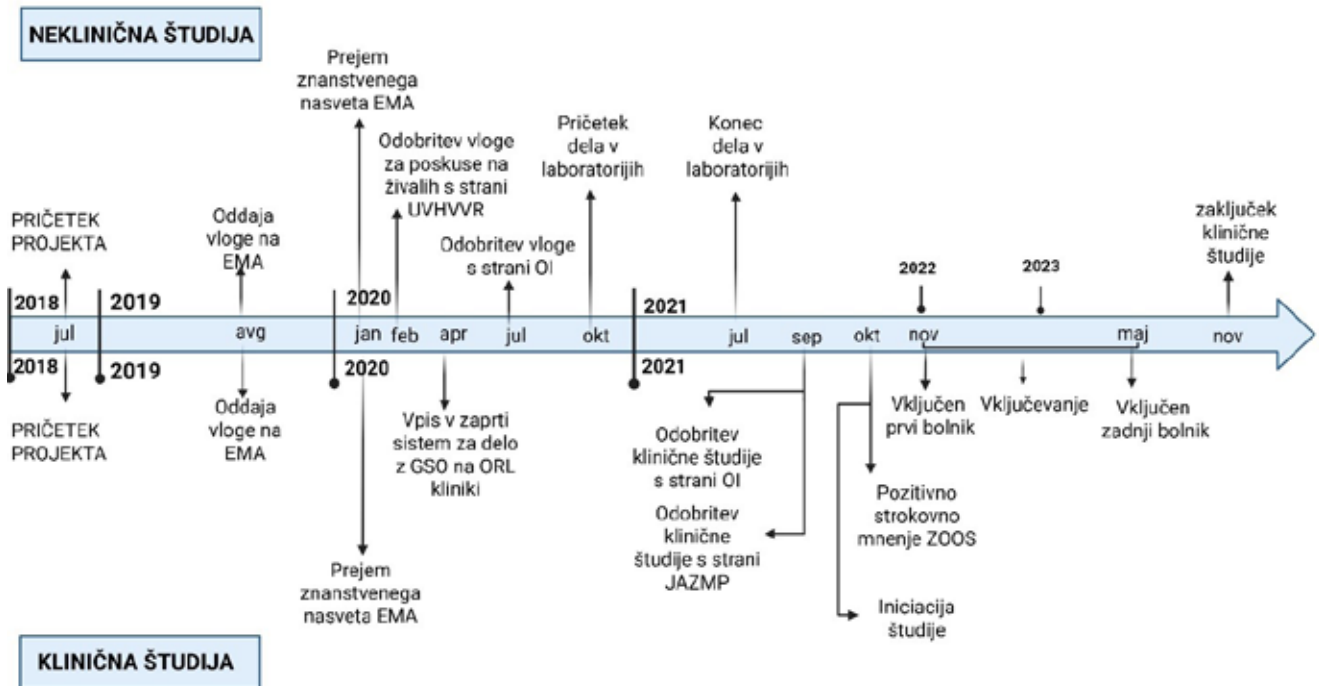
1. in 2. bolonjske stopnje na različnih fakultetah in na podiplomskem programu Biomedicina Univerze v Ljubljani, kjer prenašamo znanje, pridobljeno z lastnim raziskovalnim delom. Poleg raziskovalnega dela se vključujemo v izobraževalne programe na mednarodni ravni, saj sodelujemo pri organizaciji in izvedbi dveh pomembnih izobraževalnih dogodkov v Ljubljani: Šoli veterinarske elektrokemoterapije in mednarodni šoli Electroporation Based Technologies and Treatments (EBTT).

VIZIJA IN NAČRTI ZA PRIHODNOST

Oddelek eksperimentalne onkologije bo tudi v prihodnosti sledil zastavljeni viziji translacije v onkologiji in poskušal obdržati pomembno vlogo v skupnosti raziskovalcev na področju biomedicinskih aplikacij elektroporacije. Poudarek bomo še naprej namenjali sodelovanju z domačimi in tujimi strokovnjaki ter skrbeli za razvoj raziskovalnih področij, na katerih delujemo, tudi s sodelovanjem v okviru dveh evropskih Twinning projektov – ZAP Cancer in RadExIORSBoost, ki povezujejo vodilne evropske institucije na področju elektrokemoterapije, genskega elektroprenosa in radiobiologije. Verjamemo, da je prihodnost medicine v novih tehnoloških pristopih, zato se bomo poleg glavne usmeritve usmerili tudi na področje tekočinske biopsije na kliničnih vzorcih in na raziskovanje njenega pomena pri napovedovanju odziva na terapije. Naše celotno raziskovanje tako ostaja usmerjeno v sledenje, preizkušanje ter uvajanje novih metod in pristopov v klinično testiranje in klinično prakso.

Dvajsetletno delovanje Oddelka za eksperimentalno onkologijo predstavlja pomemben mejnik v zgodovini raziskovalne dejavnosti na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Oddelek je z zavezanostjo translacijskim raziskavam, interdisciplinarnemu sodelovanju in prenosu znanja v klinično prakso pomembno prispeval k razvoju sodobne onkološke terapije v Sloveniji in širše. Vsem sodelavcem, domačim in mednarodnim partnerjem, se zahvaljujemo za dolgoletno sodelovanje in podporo ter se veselimo nadaljnjih skupnih dosežkov na poti razvoja eksperimentalne, translacijske in klinične onkologije.

Slika 4: Časovnica in faze projekta.



Slika 7: Zaposleni v Oddelku za eksperimentalno onkologijo (2025).



LITERATURA

1. Serša G. Predstavitev Oddelka za eksperimentalno onkologijo. *Onkologija* 2005; IX: 110-3.
2. Čemažar M, Miklavčič D, Vodovnik L, Jarm T, Rudolf Z, Štabuc B, et al. Improved therapeutic effect of electrochemotherapy with cisplatin by intratumoral drug administration and change in electrode orientation for electropermeabilization on EAT tumor model in mice. *Radiol Oncol* 1995; 29: 121-7.
3. Serša G, Čemažar M, Miklavčič D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum (II) in mice. *Cancer Res* 1995; 55: 3450-5.
4. Serša G, Beravs K, Čemažar M, Miklavčič D, Demšar F. Contrast enhanced MRI assessment of tumor blood volume after application of electric pulses. *Electro Magnetobiol* 1998; 17: 299-306.
5. Serša G, Čemažar M, Miklavčič D, Chaplin DJ. Tumor blood flow modifying effect of electrochemotherapy with bleomycin. *Anticancer Res* 1999; 19: 4017-22.
6. Serša G, Kotnik V, Čemažar M, Miklavčič D, Kotnik A. Electrochemotherapy with bleomycin in SA-I tumor-bearing mice - natural resistance and immune responsiveness. *Anti-Cancer Drugs* 1996; 7: 785-791.
7. Serša G, Miklavčič D, Čemažar M, Belehradec JJr, Jarm T, Mir LM. Electrochemotherapy with CDDP on LPB sarcoma: comparison of the anti-tumor effectiveness in immunocompetent and immunodeficient mice. *Bioelectroch Bioener* 1997; 43: 279-283.
8. Sersa G, Teissie J, Cemazar M, Signori E, Kamensek U, Marshall G, et al. Electrochemotherapy of tumors as in situ vaccination boosted by immunogene electrotransfer. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 1315-1327.
9. Cemazar M, Ambrozic Augustin J, Pavlin D, Sersa G, Poli A, et al. Efficacy and safety of electrochemotherapy combined with peritumoral IL-12 gene electrotransfer of canine mast cell tumors. *Vet Comp Oncol* 2017; 15: 641-54.
10. Serša G, Kranjc S, Čemažar M. Improvement of combined modality therapy with cisplatin and radiation using electroporation of tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1037-41.
11. Kranjc S, Grošel A, Čemažar M, Šentjurec M, Serša G. Improvement of combined modality therapy with bleomycin and radiation using electroporation of LPB sarcoma cells and tumors in mice. *BMC Cancer* 2005; 5: 115.
12. Čemažar M, Golzio M, Serša G, Rols MP, Teissie J. Electrically-assisted nucleic acids delivery to tissues in vivo: Where do we stand? *Curr Pharm Design* 2006; 12: 3817-25.
13. Cemazar M, Jarm T, Sersa G. Cancer electrogene therapy with interleukin-12. *Curr Gene Ther* 2010; 10: 300-11.
14. Pavlin D, Tozon N, Sersa G, Pogacnik A, Cemazar M. Efficient electrotransfection into canine muscle. *Technol Cancer Res Treat* 2008; 7: 45-54.
15. Pavlin D, Cemazar M, Kamensek U, Tozon N, Pogacnik A, Sersa G. Local and systemic antitumor effect of intratumoral and peritumoral IL-12 electrogenetherapy on murine sarcoma. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 2114-22.
16. Tevz G, Kranjc S, Cemazar M, Kamensek U, Coer A, Krzan M, et al. Controlled systemic release of interleukin-12 after gene electrotransfer to muscle for cancer gene therapy alone or in combination with ionizing radiation in murine sarcomas. *J Gene Med* 2009; 11: 1125-37.
17. Kamensek U, Sersa G, Cemazar M. Evaluation of p21 promoter for interleukin 12 radiation induced transcriptional targeting in a mouse tumor model. *Mol Cancer* 2013; 12: 136.
18. Kos S, Tesic N, Kamensek U, Blagus T, Cemazar M, Kranjc S, et al. Improved specificity of gene electrotransfer to skin using pDNA under the control of collagen tissue-specific promoter. *J Membr Biol* 2015; 248: 919-28.
19. Lamprecht U, Kamensek U, Stimac M, Sersa G, Tozon N, Bosnjak M, et al. Gene electrotransfer of canine interleukin 12 into canine melanoma cell lines. *J Membr Biol* 2015; 248: 909-17.
20. Kamensek U, Tesic N, Sersa G, Kos S, Cemazar M. Tailor-made fibroblast-specific and antibiotic-free interleukin 12 plasmid for gene electrotransfer-mediated cancer immunotherapy. *Plasmid* 2017; 89: 9-15.
21. Tozon N, Serša G, Čemažar M. Electrochemotherapy: Potentiation of local antitumour effectiveness of cisplatin in dogs and cats. *Anticancer Res* 2001; 21: 2483-6.
22. Racnik J, Svara T, Zadavec M, Gombac M, Cemazar M, Sersa G, et al. Electrochemotherapy with bleomycin of different types of cutaneous tumours in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Radiol Oncol* 2018; 52: 98-104.
23. Čemažar M, Ambrozic J, Pavlin D, Sersa G, Poli A, Krha Levacic A, et al. Efficacy and safety of electrochemotherapy combined with peritumoral IL-12 gene electrotransfer of canine mast cell tumours. *Vet Comp Oncol* 2017; 15: 641-54.
24. Lamprecht Tratar U, Milevoj N, Cemazar M, Znidar K, Ursic Valentinuzzi K, Brozic A, et al. Treatment of spontaneous canine mast cell tumors by electrochemotherapy combined with IL-12 gene electrotransfer: Comparison of intratumoral and peritumoral application of IL-12. *Int Immunopharmacol* 2023; 120: 110274.
25. Markec B, Jesenko T, Kranjc Brezar S, Omerzel M, Lamprecht Tratar U, Rencelj A, et al. Non-clinical evaluation of pmIL12 gene therapy for approval of the phase I clinical study. *Scientific Reports* 2024; 14: 22288.
26. Strojjan P, Jesenko T, Omerzel M, Jamsek C, Groselj A, Lamprecht Tratar U, et al. Phase I trial of pIL12 plasmid intratumoral gene electrotransfer in patients with basal cell carcinoma in head and neck region. *EJSO* 2025; 51: 109574.
27. Rudolf Z, Štabuc B, Čemažar M, Miklavčič D, Vodovnik L, Serša G. Electrochemotherapy with bleomycin: the first clinical experience in malignant melanoma patients. *Radiol Oncol* 1995; 29: 229-35.
28. Serša G, Štabuc B, Čemažar M, Jančar B, Miklavčič D, Rudolf Z. Electrochemotherapy with cisplatin: Potentiation of local cisplatin antitumor effectiveness by application of electric pulses in cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1213-8.
29. Mir LM, Glass LF, Serša G, Teissie J, Domenge C, Miklavčič D, et al. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumors by electrochemotherapy. *Brit J Cancer* 1998; 77: 2336-42.

30. Mir LM, Gehl J, Serša G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *EJC Suppl* 2006; 4: 14-25.
31. Edhemovic I, Gadzijev EM, Breclj E, Miklavcic D, Kos B, Zupanic A, et al. Electrochemotherapy: a new technological approach in treatment of metastases in the liver. *Tecnol Cancer Res Treat* 2011; 10: 475-85.
32. Djokic M, Dezman R, Cemazar M, Stabuc M, Petric M, Smid LM, et al. Percutaneous image guided electrochemotherapy of hepatocellular carcinoma: technological advancement. *Radiol Oncol* 2020; 54: 347-52.
33. Trotošek B, Hadzialjevic B, Cemazar M, Sersa G, Djokic M. Laparoscopic electrochemotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: Technological advancement. *Front Oncol* 2022; 12: 996269.
34. Bertino G, Groselj A, Campana LG, Kunte K, Schepler H, Gehl J, et al. Electrochemotherapy for the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: The INSPECT experience (2008-2020). *Front Oncol* 2022; 12: 951662.
35. Muir T, Bertino G, Groselj A, Ratnam L, Kis E, Odili J, et al. Bleomycin electrochemotherapy (BEST) for the treatment of vascular malformations. An International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy (InspECT) study group report. *Radiol Oncol* 2023; 57: 141-9.
36. Muir T, Wohlgemuth WA, Cemazar M, Bertino G, Groselj A, Ratnam LA, et al. Current Operating Procedure (COP) for Bleomycin ElectroScleroTherapy (BEST) of low-flow vascular malformations. *Radiol Oncol* 2024; 58: 469-79.

Zahvala. Za odlično pomoč pri urejanju članka se zahvaljujejo ga. Pii Gorjanc, vodji Službe za komuniciranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

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

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

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

Izbrana poglavja iz nujnih stanj: učbenik za tečaj oživljanja na Onkološkem inštitutu Ljubljana

doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
prof. dr. Helena Lenasi, dr. med., Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
Martin Erak, univ. dipl. zdravstvenik, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani že od leta 2019 redno potekajo tečaji temeljnih in dopolnilnih postopkov oživljanja. Njihov glavni cilj je usposobiti zdravstveno osebje za hitro in pravilno ukrepanje v kritičnih situacijah, kjer je vsaka sekunda dragocena. Izkušnje so pokazale, da znanje in veščine, pridobljeni na teh tečajih, neposredno prispevajo k večji varnosti in kakovosti obravnave naših bolnikov.

Da bi to znanje še dodatno podprli, smo pripravili učbenik z izbranimi poglavji, ki bo služil kot osnova za izobraževanje na omenjenih tečajih in kot dopolnilno gradivo za specializante različnih strok, ki se izobražujejo na Oddelku za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine. Vsebina temelji na aktualnih priporočilih Evropskega sveta za reanimacijo (ERC).

Posebnosti onkoloških bolnikov zahtevajo še večjo pozornost in prilagoditve. Gre za izredno občutljivo populacijo s številnimi pridruženimi boleznimi in specifičnimi zapleti zdravljenja, kot so okužbe, krvavitve, tromembolični dogodki ter pogosti respiratorni in kardiovaskularni zapleti, zato je toliko pomembneje, da je naše osebje odlično pripravljeno na hitro prepoznavo in pravočasno ukrepanje ob življenjsko ogrožajočih stanjih.

Pri oživljanju ne gre le za tehnično znanje, temveč tudi za usklajeno timsko delo. Naši tečaji zato poleg veščin poudarjajo pomen jasne komunikacije, natančne razdelitve vlog in medsebojne podpore. Pomemben del izobraževanja predstavlja simulacijsko učenje: udeleženci se v varnem okolju soočajo z realističnimi scenariji, sprejemajo odločitve pod časovnim pritiskom in se urijo v učinkovitem sodelovanju.

Na Onkološkem inštitutu izvajamo onkologiji prilagojeno različico mednarodno priznanega tečaja **ILS (Immediate Life Support)**. Program ohranja standardizirano strukturo in visoka mednarodna merila, hkrati pa vključuje specifične značilnosti in najpogostejše zaplete, s katerimi se srečujemo pri bolnikih z rakom.

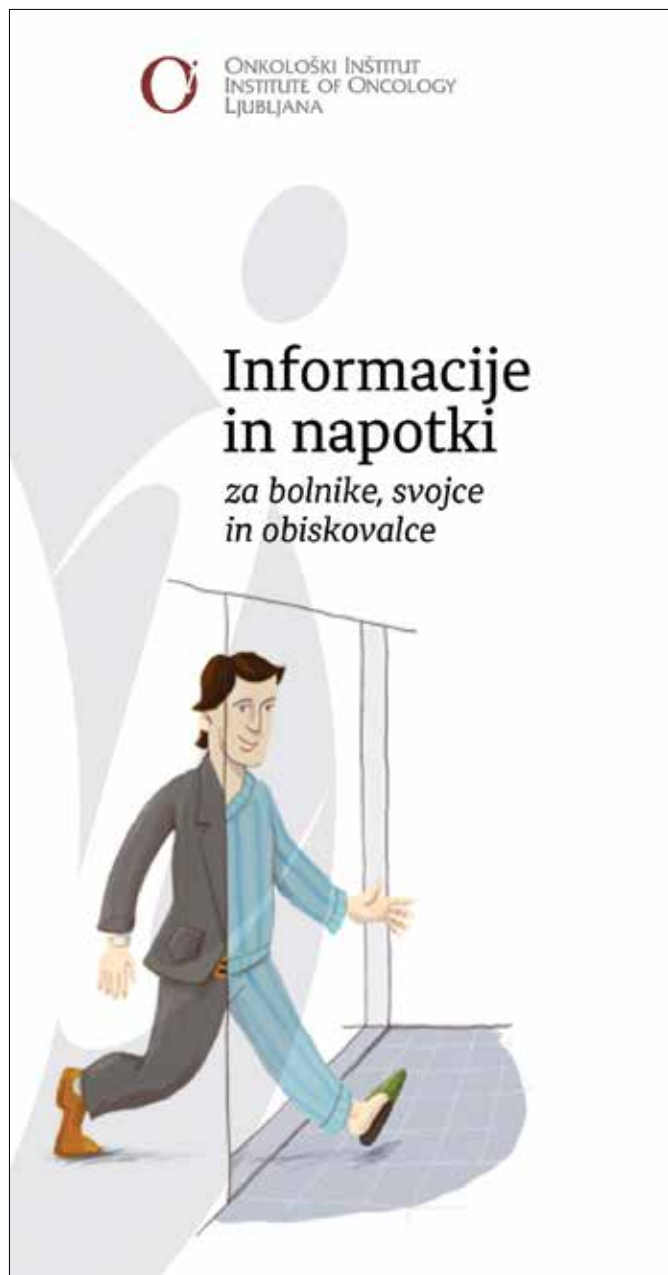
Poglavja tega učbenika so pripravili naši inštruktorji reanimacije – zdravniki in zdravstveniki, ki vsakodnevne klinične izkušnje združujejo z izobraževalnim delom. Njihov skupni cilj je jasen: izboljšati pripravljenost zdravstvenih ekip za hitro, pravilno in usklajeno ukrepanje ter s tem prispevati k še varnejši in učinkovitejši obravnavi onkoloških bolnikov.



V tisku.

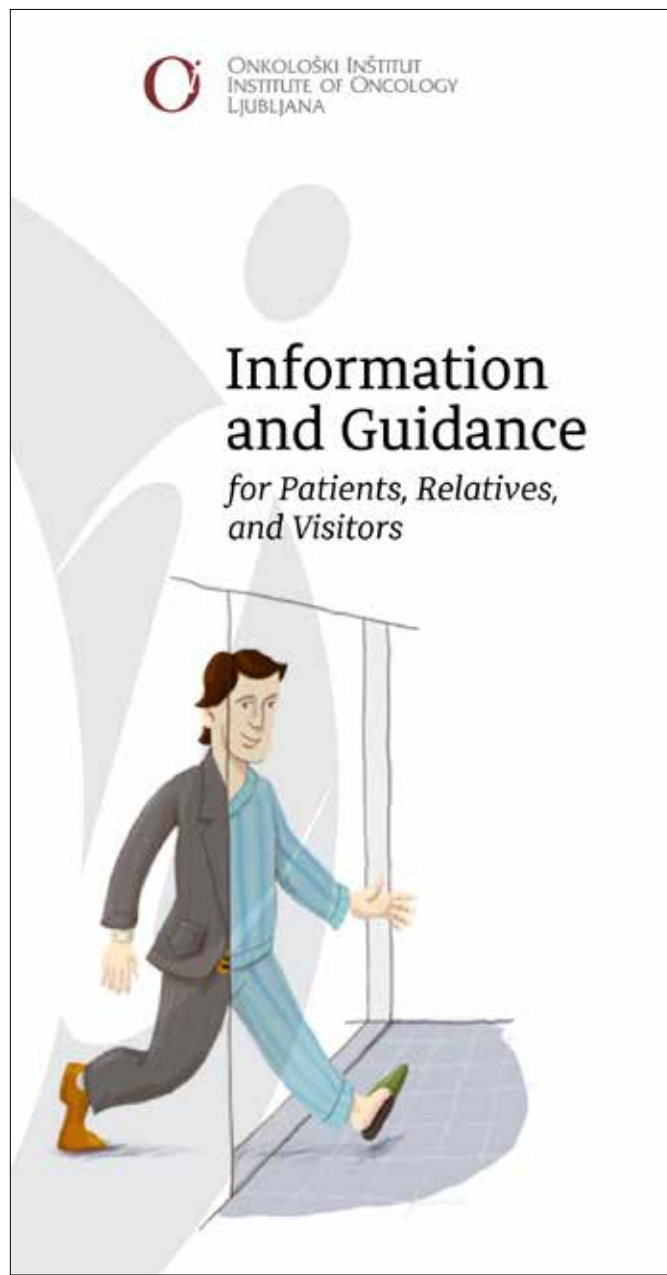
Založnik: Onkološki inštitut Ljubljana
ISBN 978-961-7248-15-9
COBISS.SI-ID 258448387
Dostopno tudi na spletni povezavi:
www.onko-i.si/ucbenik-izbrana-poglavja-iz-nujnih-stanj

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA



V pričujoči knjižici smo na enem mestu združili vse pomembne informacije, ki naj bolnikom, pa tudi njihovim svojcem ali spremljevalcem, olajšajo prihod, gibanje in bivanje na inštitutu. Vsem bolnikom in obiskovalcem želimo, da bi se pri nas počutili dobro in varno, pri tem pa naj jim bo ta knjižica v pomoč.

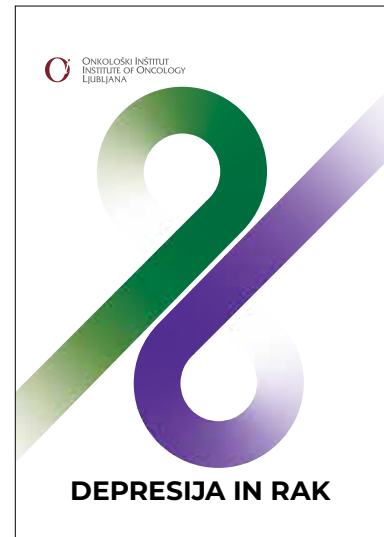
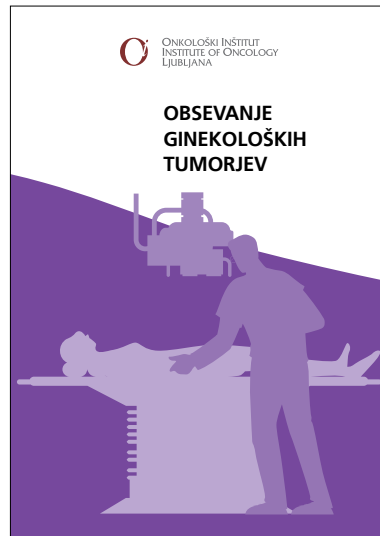
Onkološki inštitut Ljubljana, 2025, 39 str.,
COBISS.SI-ID 1217915



In this booklet, we have gathered all the important information to make it easier for patients, as well as their relatives or companions, to arrive, move around, and stay at the Institute. We want all our patients and visitors to feel comfortable and safe with us and we hope this booklet will help achieve this.

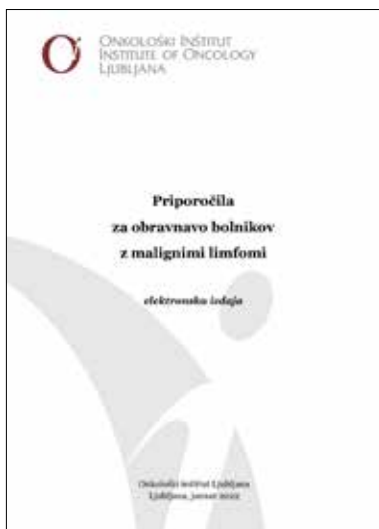
Institute of Oncology Ljubljana, 2025, 39 p.,
COBISS.SI-ID 228585731

PUBLIKACIJE ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA



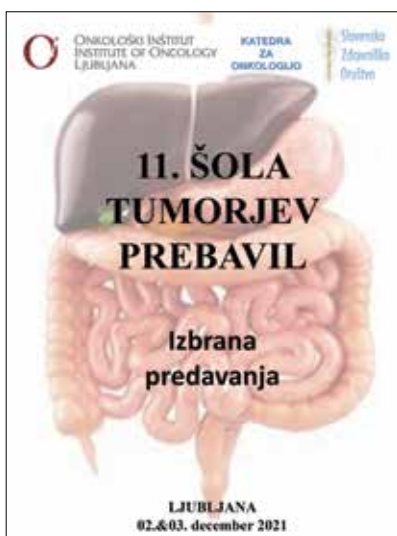
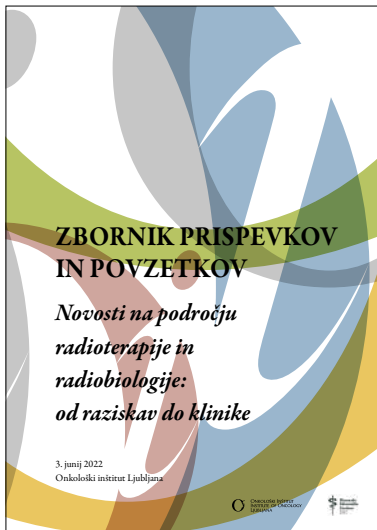
PUBLIKACIJE ZA JAVNOST IN BOLNIKE

www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije



PRIPOROČILA (SMERNICE) IN KLINIČNE POTI

www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti



PUBLIKACIJE IN POSNETKI PREDAVANJ STROKOVNIH DOGODKOV ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA

www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov



 ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

PALIATIVNA OSKRBA ODRASLIH BOLNIKOV Z RAKOM V SLOVENIJI

Temeljni pojmi in priporočila

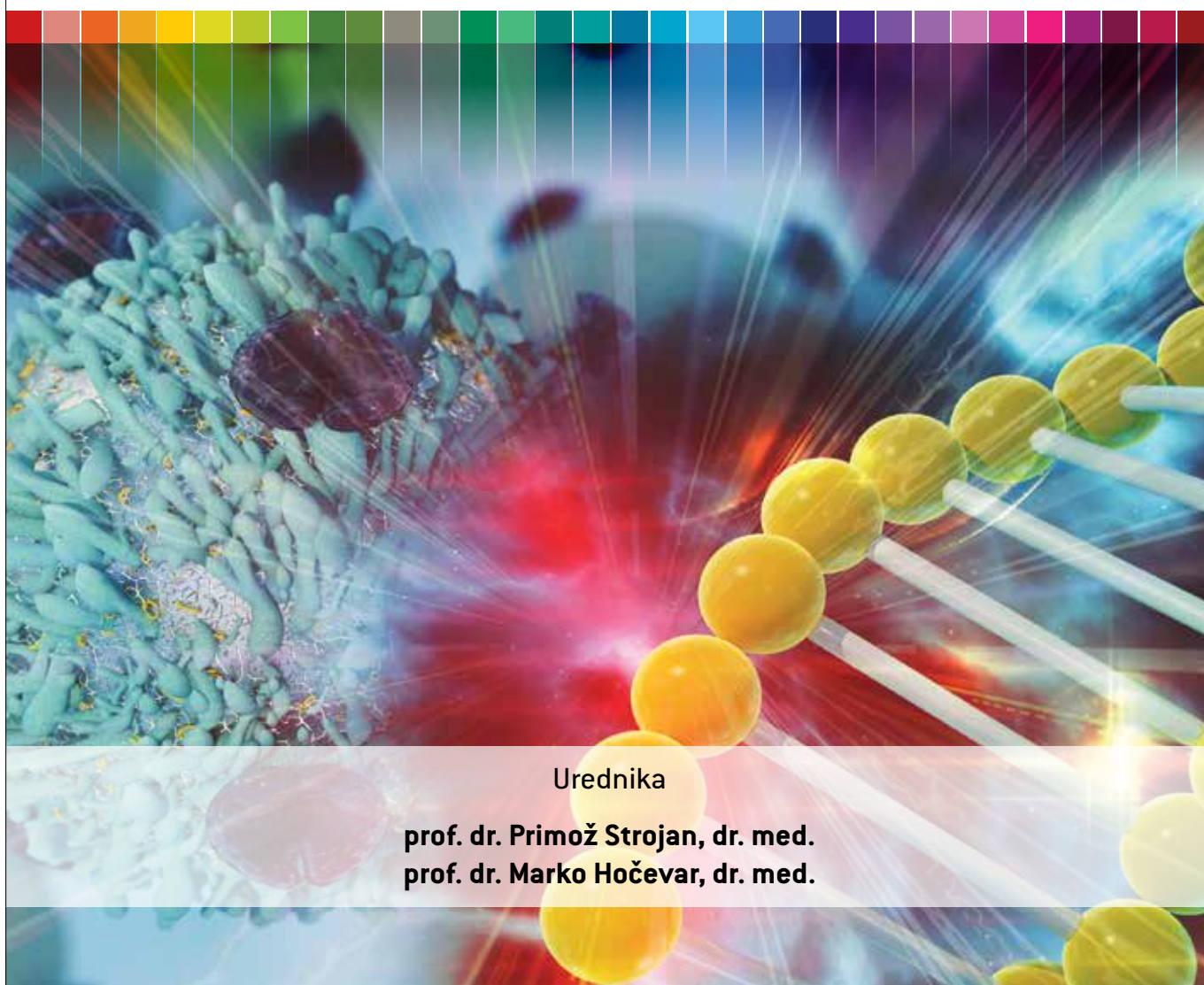


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ONKOLOGIJA

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

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

https://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija/

KLINIČNO RAZISKOVANJE V ONKOLOGIJI

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE
IN SPECIALIZANTE ONKOLOGIJE



Urednika
Erika Matos
Boštjan Šeruga

PROCES DIETETIČNE OBRAVNAVE S PRIKAZI KLINIČNIH PRIMEROV

STROKOVNI PRIROČNIK



Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

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

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

Etičnost objavljanja

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

Politika odprtega dostopa in avtorske pravice

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

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

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

Honorarji avtorjev in stroški objave

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

2 – NAVODILA ZA PRIPRAVO PRISPEVKA

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

Opredelitev tipologije prispevka

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

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

Tipologija dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS:

1.01 Izvirni znanstveni članek

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

1.02 Pregledni znanstveni članek

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

1.03 Kratki znanstveni prispevek

Kratki znanstveni prispevek je izvirni znanstveni članek, pri katerem so lahko nekateri elementi sheme IMRAD izpuščeni. Na kratko povzema izsledke končanega izvirnega raziskovalnega dela ali dela, ki še poteka. V to kategorijo spadajo tudi kratki pregledi in predhodne objave, če imajo naravo kratkega znanstvenega prispevka.

1.04 Strokovni članek

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

Naslovna stran

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

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

Naslov

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

Avtorstvo

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

V primeru objave dveh ali več avtorjev so avtorji dolžni opredeliti prispevek posameznega avtorja pri nastanku, kot to določajo priporočila Mednarodne organizacije urednikov medicinskih časopisov (ICMJE).

Avtorji morajo izpolnjevati vse navedene pogoje za avtorstvo:

- prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov;
- rokopis morajo intelektualno zasnovati oz. ga kritično pregledati;
- strinjati se morajo s končno različico rokopisa;
- avtorji sprejmejo odgovornost za verodostojnost prispevka.

Izvleček

Z izvlečkom morajo biti opremljeni vsi znanstveni in strokovni članki. Izvleček oblikuje avtor sam. Izvleček naj bo na prvi strani članka med naslovom in besedilom. Izvleček lahko vsebuje največ 250 besed, napisan mora biti v tretji osebi. Biti mora razumljiv kot samostojno besedilo, ne da bi bilo treba bralcu prebrati celotno besedilo prispevka. Praviloma je izvleček napisan v enem odstavku, le izjemoma v več odstavkih. V prispevku sledi izvlečku v slovensčini še izvleček v angleškem jeziku. Avtor poskrbi tudi za prevod povzetka.

Izvleček povzema bistvo prispevka, pojasni njegov namen in cilje, opiše uporabljene metode in tehnike raziskovalnega in znanstvenega pristopa. Opisati je treba najpomembnejše rezultate raziskave, ki rešujejo raziskovalni problem, in namen raziskave. Pri kvantitativnih raziskavah je treba navesti vrednost rezultata in raven statistične značilnosti. Navesti se smejo le zaključki, ki izhajajo iz podatkov, pridobljenih pri raziskavi. Navesti je treba tudi uporabnost ugotovitev in poudariti pomen nadaljnjih raziskav za boljše razumevanje raziskovalnega problema. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot tudi negativne ugotovitve.

Ključne besede

Izvlečku sledijo ključne besede (do šest), ki označujejo vsebino dela. Ključne besede naj bodo enostavni izrazi (besede, besedne zveze), zapisani v prvem sklonu ednine, v slovenskem in angleškem jeziku.

Navajanje literature

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih mora biti podprto z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite v oklepaju z arabskimi številkami (1), (2, 3), (4–7)). Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Kot referenc ne navajamo izvlečkov in osebnih dogovorov (slednje je lahko navedeno v besedilu). Seznam citirane literature dodamo na koncu prispevka.

Uporabljamo vancouverški način citiranja.

Pravila vancouverškega citiranja literature določajo, da naslove revij krajšamo. Kratice najdemo v katalogu National Library of Medicine (MEDLINE bazi) - www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals.

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.

Elektronske povezave je treba preveriti.

Osnovni bibliografski podatki se zapišejo na naslednji način:

- članek v reviji z enim avtorjem

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) Naslov revije. Leto izida ali objave; Številka letnika(številka zvezka): strani prispevka.

- Škof E. Experience with olaparib in the treatment of recurrent ovarian epithelial cancer with mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Onkologija*. 2021;25(1):12-16.

- Smole A. Cancer immunotherapy with CAR T cells: well-trodden paths and journey along lesser-known routes. *Radiol Oncol* 2022;56(4):409-419.

- članek v reviji z dvema ali več avtorji

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) Naslov revije. Leto izida ali objave; Številka letnika(številka zvezka): strani prispevka.

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract*. 2001; 50: 589–594.

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995; 13(1):8-10.

- članek v reviji z več kot šest avtorji

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.

- Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, Ahmadsei M, Christ SM, van Timmeren JE, et al. Evaluation of the prognostic value of the ESTRO EORTC classification of oligometastatic disease in patients treated with stereotactic body radiotherapy: A retrospective single center study. *Radiother Oncol*. 2022; 168:256-264.

- Chicas-Sett R, Zafra J, Rodriguez-Abreu D, Castilla-Martinez J, Benitez G, Salas B, et al. Combination of SABR With Anti-PD-1 in Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: Results of a Prospective Multicenter Observational Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022; 114(4):655-665.

- članek iz revije, katerega avtor ni znan:

- Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. *Globe*. 1998; 2: 8–10.

- članek iz revije, katerega avtor je organizacija:

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population based study. *Br Med J*. 2001;322: 27–8.

- članek iz suplementa revije z volumnom in s številko:

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect*. 1994; 102(Suppl 2):275–82.

- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol*. 1996; 23(Suppl 2):89–97.

- članek, objavljen v elektronski obliki, pred njegovo tiskano verzijo (angl. ahead of the print)
- Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.
- knjiga z enim avtorjem
- Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- Premik M. Uvod v epidemiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1998.
- Mahy BWJ. A dictionary of virology. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1997.
- knjiga z dvema ali več avtorji
- Priimek avtorja, Začetnica imena in Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- Pears R, Shields G. Cite them right: the essential referencing guide. 11th revised and expanded ed. London: Macmillan International Higher Education/Red Globe Press, an imprint of Springer Nature Limited; 2019.
- knjiga z več kot šest avtorji
- Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.
- Ambrožič M, Steinbuch M, Gabron-Vuk C, Golob J, Urbanija J, Zwitter S, et al. Informacijsko opismenjevanje: priročnik za delo z informacijskimi viri. 1. natis. Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za šolstvo; 2004.
- knjiga z enim ali več uredniki
- Priimek avtorja, Začetnica imena ur. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- Eden J, ur. Finding what works in health care: standards for systematic reviews. Washington: The National Academies Press; 2011.
- Boland A, Cherry MG, Dickson R, ur. Doing a systematic review: a student's guide. 2nd ed. London: Sage; 2017.
- knjiga, katere avtor je organizacija
- Ime organizacije. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- World Health Organization, Regional Office for Europe. Air quality guidelines for Europe. 3rd ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2005.
- prispevek ali poglavje v knjigi
- Priimek avtorja poglavja, Začetnica imena. Naslov prispevka ali poglavja. V: Priimek avtorja (urednika), Začetnica imena. ur. Naslov knjige: podnaslov. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka ali številka poglavja (Pogl.).
- Goldberg BW. Population-based health care. V: Taylor RB, ur. Family medicine. 5th ed. New York: Springer; 1999:32-36.
- Novaković S. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojke. V: Takač, I, Arko, D, ur. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze v Mariboru; 2020:49-56.
- prispevek iz zbornika
- Priimek avtorja prispevka, Začetnica imena. Naslov prispevka. V: Priimek urednika, Začetnica imena ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka.
- Kloboves-Prevodnik V. Aspiracijska biopsija s tanko iglo v diagnostiki raka dojke. V: Novaković S, ur. 34 onkološki vikend: ob 25-letnici Združenja za senologijo SZD. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva; Onkološki inštitut; 2022:32-6.
- Primic-Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Florjančič M. Preventiva raka materničnega vratu v Sloveniji: rezultati in uspehi. V: Primic-Žakelj M, Ivanuš U, ur. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2017:7-11.
- konferenčni zbornik
- Harnden P, Joffe JK, Jones WG, ur. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.
- Tuš M, ur. Sodobni izzivi onkološke farmacije 2021: strokovni posvet: zbornik prispevkov. Ljubljana 2021: Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2021.
- objavljeni znanstveni ali strokovni prispevek na konferenci
- Priimek avtorja prispevka, Začetnica imena. Naslov prispevka. V: Priimek urednika, Začetnica imena ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka.
- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford; 2002:76.
- Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. V: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, ur. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002: 182-91.
- diplomsko ali magistrsko delo ali doktorska disertacija
- Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Diplomsko delo/Magistrsko delo/Disertacija. Kraj izdaje: Univerza, Fakulteta; Leto izida ali objave.
- Kraje M. Genetika v javnem zdravju: primer epidemiološkega pristopa k dednemu raku dojke v Sloveniji: diplomsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2009.
- slovarji
- Albert DM, ur. Dorland's illustrated medical dictionary. 33rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020.
- uradni dokumenti (zakoni, predpisi, pravilniki)
- Naslov (kratica zakona ali predpisa). Kraj izdaje: Izdajatelj/Glasilo in številka; Leto izida ali objave.
- Statut Slovenskega zdravniškega društva Ljubljana. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 1977.
- spletne strani
- Avtorstvo ali vir, Leto izida ali objave. Naslov spletne strani ali spletnega dokumenta. (Datum posodobitve, če je na voljo) [Datum dostopa]. Dostopno na: spletni naslov ali URL.
- EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research [spletna stran na internetu] [pridobljeno 13. 8. 2016]. Dostopno na: <http://www.equatornetwork.org/>.

- e-knjiga

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov. [e-knjiga] Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.

Če je e-knjiga dostopna na spletu (online), se na koncu zapišejo podatki: [Datum dostopa] Dostopno na: naslov spletne strani ali vira in spletni naslov ali URL.

- Varon J. Handbook of critical and intensive care medicine [e-knjiga]. 2nd ed. New York: Springer; 2010 [pridobljeno 15.1.2023]. Dostopno na: doi:10.1007/978-0-387-92851-7.

- Hočevar M, Strojjan P, ur. Onkologija: učbenik za študente medicine [e-knjiga]. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018 [pridobljeno 15.10.2022]. Dostopno na: doi:10.25670/oi-2018-001m.

- zbirka podatkov

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. [pridobljeno 29.1.2020]. Dostopno na: <https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/>.

Tabele

Tabele naj bodo v besedilu prispevka na mestu, na katerega spadajo. Napisane morajo biti ali v Excelu ali v Wordu v tabeli. Sestavljajo naj jih vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Oštevilčite jih po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom. V legendi naj bodo pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike, ilustracije in fotografije

Slike morajo biti profesionalno izdelane, posredujte jih v ločenih datotekah v najvišji možni ločljivosti, v besedilu pa jasno označite mesto, na katerem je slika.

Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Ročno izpisano besedilo v sliki je nedopustno.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika naj bo razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave v sliki. Uporaba okrajšav v besedilu k sliki je nedopustna. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu.

Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Merske enote

Naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovu in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, na katerem se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo izraz, ki ga nadomešča, polno izpisan, v nadaljnjem besedilu navajajte kratico.

3 – NAVODILA ZA PREDLOŽITEV PRISPEVKA

Revija za svoje uredniško in založniško delo uporablja Open Journal System (OJS), dostopen na: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>. Avtor naj natančno sledi navodilom za oddajo prispevka in izpolni vse zahtevane rubrike.

Avtor je dolžan zaradi anonimnosti recenzentskega postopka

prispevek oddati v elektronski obliki po spletnem sistemu revije v dveh ločenih datotekah:

1. naslovno stran,

ki vključuje naslov članka, avtorje v vrstnem redu, kot morajo biti navedeni v članku, in popolne podatke o vseh avtorjih (priimek, ime, akademski in strokovni naziv, zaposlitev, e-poštni naslov) in podatek o tem, kdo je korespondenčni avtor;

2. besedilo prispevka,

ki je anonimizirano in ki vključuje naslov članka (obvezno brez avtorjev in kontaktnih podatkov), izvleček, ključne besede, besedilo članka v predpisani strukturi ter seznam literature.

Če prispevek vsebuje tudi ilustrativno gradivo (slike, fotografije, ilustracije itd.), avtor odda vsako posebej. Njihovo mesto v besedilu naj primerno označi.

Sočasno mora avtor obvezno oddati tudi **obrazec z izjavami**: izjava o avtorstvu in o izvornosti prispevka, dovoljenje za objavo prispevka, izjava o morebitnem navzkrižju interesov, izjava o financiranju, izjava o možnem tveganju za človeške ali živalske subjekte raziskave in zahvala. Izjave morajo podpisati vsi avtorji članka. Obrazec z izjavami najdete na <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>.

Postopek dvojno slepe zunanje recenzije neodvisno vodi uredniški odbor.

Odločitve uredniškega odbora glede prispevka temeljijo na pomembnosti, izvornosti, jasnosti in relevantnosti članka za obseg znanstvene revije in njeno vsebino. Revija svojim bralcem in bolnikom zagotavlja, da so objavljene raziskave natančne in v skladu z najvišjimi etičnimi standardi.

Recenzentsko delo predstavlja pomemben prispevek k uredniški odločitvi in je izjemnega pomena pri zagotavljanju strokovnosti in kakovosti objav. Strokovno mnenje recenzentov uredniku pomaga pri odločanju o objavi in tudi avtorjem pri popravkih njihovih prispevkov.

Na podlagi objektivnosti in strokovnega znanja uredništvo določi recenzente, ki pisno ocenijo kreposti in šibkosti pisne raziskave, komentirajo etične zadržke študije, avtorju podajo uporabne predloge za izboljšave neobjavljenega prispevka ter zaznajo in preprečijo kršitve v raziskavi, vključno s preverjanjem za plagiatstvo, manipulacijo citatov, ponarejanje ali prirejanje podatkov. Revija, uredništvo in recenzentstvo v postopku identifikacije in procesiranja domnevnih kršitev v raziskavi delujejo v skladu s smernicami Odbora za etiko objavljanja (COPE).

Recenzent in avtor sta anonimna. Njuni identiteti sta med celotnim postopkom recenzije zaupni. Recenzent prejme besedilo članka brez avtorjevih osebnih podatkov.

Po zaključenem recenzentskem postopku uredništvo članek vrne avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in pripravi čistopis. Avtor je dolžan izboljšave pregledati in jih v največji meri upoštevati ter članek dopolniti v roku, ki ga določi uredništvo. Če avtor članka ne vrne v roku, se članek zavrne. Če avtor katere od predlaganih izboljšav ne upošteva, mora to pisno pojasniti.

Čistopis uredništvo pošlje v jezikovni pregled.

Po jezikovnemu pregledu oblikovalec oblikuje besedilo. Avtor prejme prvi natis v korekturo s prošnjo, da v njem označi vse morebitne napake. Korekture je treba vrniti v treh delovnih dneh, sicer uredništvo meni, da se avtor s prvim natisom strinja.

Instructions for authors for the preparation and submission of the manuscript

1 – THE EDITORIAL POLICY

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

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

Ethical Standards

The editorial board of the journal acts in accordance with the applicable guidelines and recommendations published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the World Association of Medical Editors (WAME), and the Open Access Scholarly Publishers Association in collaboration with Directory of Open Access Journals (DOAJ), COPE, and WAME. These guidelines and recommendations define the mutual roles of all the participants in the publication process, i.e. the authors, editors and editorial board, reviewers, and the publisher.

Open access and copyright policy

Onkologija is an open-access journal, published under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0. The journal uses the Open Journal Systems software (OJS) for editorial work and open-access publishing support. The authors retain the copyright to their work without any restrictions whatsoever. The publisher allows the author to use the final published version of their article for self-archiving on the author's personal website and/or archiving in an institutional repository. In accordance with the Budapest Open Access Initiative (BOAI), the journal provides immediate open access to the full articles at the journal's OJS website (<https://revijaonkologija.si/>) and Institute of Oncology Ljubljana's website (www.onko-i.si/onkologija/). The articles are permanently archived in the Digital Repository of Research Organizations of Slovenia (DIRROS) and the Digital Library of Slovenia (dLib.si), encouraging the free availability of research and promoting a greater global exchange of knowledge.

The Onkologija journal supports open access to research data. Open data has valuable potential for continued use and allows research findings to be verified and reproduced. Authors are encouraged to publish their research data, but the decision is up to every author. The journal's editorial board encourages and allows storing of data in the DIRROS repository while providing authors with technical support. Authors retain copyright to their research data.

Nevertheless, authors may, at their own discretion, choose any other suitable repository to publish their data. A comprehensive list of repositories is available on the Registry of Research Data Repositories website (www.re3data.org). If an author does not wish to publish their data in a repository, but this data is required to verify

the findings, the author must provide this data when submitting their paper to the editorial board. Authors who use existing data sources in their research are required to cite them properly.

Payment of authors and publication charges

Authors receive no payment for the publication of their articles. There are no publication fees charged to the authors.

2 – INSTRUCTIONS FOR THE PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

Manuscripts should be written in the Slovene language. The title, abstract, and keywords of a manuscript must also be provided in the English language. The texts are to be submitted in .DOC, .DOCX, or .ODT format.

Specification of the manuscript typology

The journal Onkologija publishes original scientific articles, review articles, professional articles, guidelines, case reports, and event reports.

The editorial board classifies a manuscript according to the applicable typology in the COBISS system (accessible at http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija_eng.pdf). The typology can be proposed by the author; however, the final decision is made by the editor in chief.

Typology of documents/works for bibliography management in the COBISS system:

1.01 Original scientific article

An original scientific article is the first-time publication of original study results that allows for the study to be reproduced and the findings re-examined. As a rule, the article is to be organized either according to the IMRaD scheme for experimental studies, or in a descriptive manner when dealing with descriptive areas of science.

1.02 Review article

A review article is an overview of the most current works covering a specific subject area, or works by an individual researcher or group of researchers that is aimed at summarizing, analysing, evaluating, or synthesizing previously published information. A review article is aimed at providing new syntheses which also incorporate the results of the author's own research. In the preparation of a review article, the author can make use of international standards to present the results of the literature review they have conducted (e.g. PRISMA).

1.03 Short scientific article

A short scientific article is an original scientific article that may omit certain elements of the IMRaD scheme, providing a brief summary on the findings of either a completed original study or a work still in progress. Also falling into this category are brief reviews and previously published works with the characteristics of a short scientific article.

1.04 Professional article

A professional article presents already known data, drawing emphasis on the applicability of the results from original studies and the communication of knowledge.

Title page

The title page is the front page of a manuscript. It can exceed the length of a single page if so required.

The title page must include the title, authors, abstract, and keywords provided in the Slovene and English languages.

Title

A concise and informative title must be provided in the Slovene and English languages. Should the title exceed 100 characters, a short title must be provided, limited to 100 characters including spaces.

Authorship

The manuscript must include the names of the authors, accurately providing their academic and professional titles and the complete address of the affiliated institution, institute, or clinic where the manuscript was drawn up. The contact information of the corresponding author must also be provided (phone number, email address, and physical address).

If two or more authors are given, the authors are obliged to specify each author's contribution to the manuscript, as is specified in the recommendations published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

The authors have to meet the following authorship criteria:

- Contribute to the conception and design or the analysis and interpretation of data;
- Intellectually conceive or critically review the manuscript;
- Agree on the final version of the manuscript;
- Take responsibility for the credibility of the manuscript.

Abstract

All scientific and professional articles must be equipped with an abstract. The abstract is written by the author themselves. The abstract should be placed on the front page, between the title and the text. It must not exceed the length of 250 words, and should be written in third person. It should be understandable on its own without the reader having to read the entire article. As a rule, the abstract should be structured as a single paragraph; only in exceptional cases may it comprise more than one paragraph. In the manuscript, the Slovene abstract must be followed by an English abstract. The author should provide the translation themselves.

The abstract summarizes the essence of the manuscript, specifies the aims and objectives, and describes the methods used, research techniques, and scientific approach. The crucial study results addressing the research problem and purpose of the study must be described. In quantitative studies, the result value and level of statistical significance must also be included. Only conclusions based on the data obtained in the study may be presented. The applicability of the findings also has to be clarified, along with the importance of further research required for a better understanding of the research problem. Positive and negative findings should be presented to the same extent.

Keywords

The abstract must be followed by keywords (up to six) signifying the content of the work. The keywords should be simple expressions (words and phrases) in the nominative singular case, and should be provided in the Slovene and English languages.

Citing sources

Any mention of findings by other authors must be referenced accordingly. References in the text should be listed in the order in which they appear. A reference is made at the end of a cited

statement. References in the text, images, and tables should be provided in parentheses with Arabic numerals ((1), (2, 3), or (4-7)). References that only appear in tables and images must be enumerated according to the order in which they appear in the text. Not to be included as references are abstracts and personal agreements (the latter can be mentioned in the text). A list of the literature cited should be appended at the end of the manuscript.

The journal *Onkologija* follows the Vancouver referencing style.

The names of all the authors must be provided. If there are more than six authors, reference the first six authors and abbreviate the remaining authors to et al. Electronic links must be checked.

Examples of literature referencing:

Example for a book:

- Premik M. *Uvod v epidemiologijo*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1998.
- Mahy BWJ. *A dictionary of virology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1997.

Example for a book where the author is an organization:

- World Health Organization, Regional Office for Europe. *Air quality guidelines for Europe*. 3rd ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2005.

Example for a chapter in a book:

- Goldberg BW. *Population-based health care*. V: Taylor RB, urednik. *Family medicine*. 5th ed. New York: Springer; 1999: 32–6.

Example for a journal article:

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract* 2001; 50: 589–94.

Example for a journal article with an unknown author:

- Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. *Globe* 1998; 2: 8–10.

Example for a journal article where the author is an organization:

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population-based study. *Br Med J* 2001; 322: 27–8.

Example for an article from a journal supplement with a volume and number:

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102(Suppl 2): 275–82.
- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(Suppl2): 89–97.

Example for a conference report article:

- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford, 2002: 76.

Example for master's theses, doctoral dissertations, and Prešeren awards:

- Bartol T. *Vrednotenje biotehniških informacij o rastlinskih drogah v dostopnih virih v Sloveniji: doktorska disertacija*. Ljubljana: Biotehniška fakulteta, 1998.

Example for electronic sources:

- EQUATOR Network. *Enhancing the Quality and Trans-*

parency of Health Research [spletna stran na Internetu]. Pridobljeno 13.8.2016 s spletne strani: <http://www.equator-network.org/>.

- Mayring. Qualitative content analysis: theoretical foundation, basic procedures and software solution [e-knjiga]. Landsberg: Beltz, 2014. Pridobljeno 15.7.2016 s spletne strani: http://www.ssoar.info/ssoar/bitstream/handle/document/39517/ssoar-2014-mayringQualitative_content_analysis_theoretical_foundation.pdf?sequence=1.

Example for research data:

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. Pridobljeno 29.1.2020 s spletne strani: <https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/>. DOI:10.17898/ADP_KAJEN06_V1

Tables

Tables should adequately accompany the manuscript. They must be compiled in either Excel or Word. They must consist of rows and columns intersecting in cells. Enumerate them according to the order in which they appear, with each table referenced in the text. A table must be equipped with a concise title. A table key should provide all the acronyms, abbreviations, and non-standard values appearing in the table.

Images, illustrations, and photographs

Images must be professionally created and provided in separate files of the best possible quality. Their location in the text must be clearly marked.

Letters, numbers, or symbols used in the images must be clear, unified, and large enough to be readable in a downsized image. Handwriting in images is impermissible.

Each image must be referenced in the text. The text accompanying the image must include the title of the image, and an explanation of its content. The image should be understandable without the accompanying text. All abbreviations used in the image must be explained. The use of abbreviations in the accompanying text is not allowed. Accompanying texts should be included at the location of the image in the text.

For photographs disclosing a patient's identity, provide an informed consent signed by the patient.

Units of measure

Units of measure must be in accordance with the International System of Units (SI).

Acronyms and abbreviations

Avoid using acronyms and abbreviations, with the exception of international symbols for units of measure. The title and abstract must not include acronyms. In the first occurrence of an expression that is to be substituted with an acronym, the full form should be provided, followed by the acronym enclosed in parentheses. In the text that follows, use the acronym instead of the full expression.

3 – SUBMISSION OF THE MANUSCRIPT

The corresponding author must submit the manuscript electronically using the Open Journal System (OJS) available at: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>.

The authors should adhere to the accepted guidelines and fill in all the sections given. To maintain the anonymity of the review process, the author shall be obliged to submit the manuscript in e-form via the web system of the journal in two separate files:

1. Title page that includes:

- title of the article;
- authors in the order in which they must be listed in the article;
- complete information about all authors (surname, name, level of education, habilitation title, employment, e-address) and information about the correspondence author.

2. Text of the manuscript

is anonymised and includes the title (without mentioning any authors and contact information), extract, key words, text of the article in the prescribed structure, and source literature. If the article also includes illustrative material (images, photos, illustrations, etc.), we kindly ask the authors to submit each piece separately. Their location in the text should be clearly marked.

Further, the authors must also submit a **form with the following statements:** Authorship and originality statement, Copyright and license statement, Conflicts of interest statement, Funding, Statement on the potential risk to human or animal research subjects, Acknowledgments. The statements must be signed by all authors. Forms with the statements are available at <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions/>.

Prior to their publication, all works undergo a double-blind peer review process organized independently by the editorial team.

Editorial decisions about a manuscript are based on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. The journal has an obligation to its readers and patients to ensure that the research published is accurate and that it adheres to the highest ethical standards.

The peer reviewing process plays an essential role in the editorial board's decisions, and is indispensable in ensuring the professionalism and quality of an article. The professional opinion of a peer reviewer helps an editor decide on the publication, and provides the author with feedback.

Based on their objectivity and scientific knowledge, peer reviewers are carefully selected by editors to provide a written assessment of the strengths and weaknesses of a written research, to comment on any ethical concerns raised by the study, to provide the author with useful suggestions for improvement of the manuscript, and to identify and prevent research misconduct, including checking manuscripts for plagiarism, citation manipulation, and data falsification or fabrication. In the process of identifying and dealing with allegations of research misconduct, the journal, editors, and reviewers abide by COPE's guidelines.

The identities of the reviewer and the author remain undisclosed to each other throughout the review process.

After the peer review, the manuscript is returned to the author for correction approval, consideration, and the preparation of a clean copy. The author is obliged to review the improvements, take them into consideration to the largest extent possible, and amend the article within a deadline set by the editors. Should the author fail to return the article within the set deadline, the article shall be rejected. If the author does not take into account any of the proposed improvements, they must provide in writing the reasons for having done so.

The editors send the clean copy to a proofreader.

After the review, the text is formatted by a designer. The author receives the first print and is requested to identify any typing errors. The corrections are to be returned within three days; otherwise, the editors shall deem that the author agrees with the first print.

DOKAZI OSVETLJUJEJO POT NAPREJ PRI ZDRAVLJENJU mCRC V 3L

LONSURF + BEVACIZUMAB ZAČRTANA SMER PROTI BOLJŠIM IZIDOM ZA VSE PRIMERNE BOLNIKE:

- ✦ **10,8 meseca mOS in 5,6 meseca mPFS**, s pomembnimi koristmi ne glede na klinične značilnosti bolnikov¹
- ✦ **9,3 meseca do poslabšanja ECOG PS** in kakovosti življenja v primerjavi z zdravilom LONSURF v monoterapiji¹
- ✦ **Obladljiv varnostni profil¹ in podatki iz klinične prakse** so skladni s podatki iz študije SUNLIGHT¹⁻⁶

Lonsurf[®]
trifluridin/tipiracil

Usmerjen v **PRIHODNOST**

3L: tretja linija zdravljenja; **ECOG PS:** stanje zmogljivosti po lestvici vzhodne kooperativne onkološke skupine (Eastern Cooperative Oncology Group); **mCRC:** metastatski kolorektalni rak; **mOS:** mediana celokupnega preživetja; **mPFS:** mediana preživetja brez napredovanja bolezni.

Literatura: 1. Prager GW et al. N Engl J Med 2023;388(18):1657-1667; 2. Martínez Lago N et al. SEOM 2024 Poster Sesion; 3. Trovato G et al. Ann Oncol 2024;35(suppl_1):S45; 4. Koumarianou A et al. Ann Oncol 2024;35(suppl_1):S42-S43; 5. Voutsadakis IA. Curr Oncol 2023;30(6):5227-5239; 6. Kagawa Y et al. ESMO Open 2023;8(4):101614.

Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf[®]. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

SESTAVA*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE*:** V kombinaciji z bevacizumabom za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so prejeli dva predhodna režima zdravljenja raka, vključno s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatinu in irinotekanu, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in/ali zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor). V monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenje, ki so na voljo. Ta vključuje kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatinu in irinotekanu, zdravljenje z zaviralci VEGF in zaviralci EGFR. V monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca, vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE*:** Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m²/odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (20 mg/m²/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmerek, izračunan glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m² dvakrat dnevno (oz. 15 mg/m²/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. Kadar se zdravilo Lonsurf uporablja v kombinaciji z bevacizumabom za zdravljenje metastatskega KRR, je odmerek bevacizumaba 5 mg/kg telesne mase enkrat na 2 tedna. **KONTRAINDIKACIJE*:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI*:** **Supresija kostnega mozga:** Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne smete začeti, če je absolutno število nevtrofilcev < 1,5 x 10⁹/l, če je število trombocitov < 75 x 10⁹/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvesti je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. **Toksičnost za prebavila:** Potrebna je uporaba antiemetikov, antiidiaroičkov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerke. **Ledvična okvara:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s končno stopnjo ledvične bolezni. Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. **Jetrna okvara:** Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočljiva. **Proteinurija:** Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. **Pomožne snovi:** Zdravilo vsebuje laktazo. **INTERAKCIJE*:** Previdnost: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudin), hormonski kontraceptivi. **PLODNOST*:** Bolnikom, ki želijo spočeti otroka, je treba svetovati, da se odločijo za svetovanje o reprodukciji ter shranjevanje jajčnih celic oz. sperme z zamrzovanjem pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lonsurf. **NOSEČNOST IN DOJENJE*:** Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA*:** Ženske in moški morajo uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOZNIJE IN UPRAVLJANJA STROJEV*:** Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEZELENI UČINKI*:** **Zelo pogosti:** nevropatija, levkopenija, anemija, trombotopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost, stomatitis. **Pogosti:** okužba spodnjih dihal, okužba, febrilna nevropatija, limfopenija, hipotalimemija, disgeuzija, omotica, glavobol, hipertenzija, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, razjede v ustih, boleznj ustne votline, hiperbilirubinemija, izpuščaji, artralgija, mialgija, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, pireksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. **Občasni:** okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, okužba s kandido, bakterijska okužba, nevropenična sepsa, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, monocitopenija, dehidracija, hiperglikemija, hiperkalemija, hipokalcemija, hiponatremija, hipokalcemija, anksioznost, nespečnost, periferna neuropatija, nevrotoksičnost, parestezija, letargija, vrtoglavica, angina pektorisa, aritmija, palpitacije, hipotenzija, vročinski oblivi, pljučna embolija, disonija, epistaksa, izcedek iz nosu, kašelj, krvavitve v prebavilih, ileus, kolitis, gastritis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, dispnejska, gastroezofagealna refluksna bolezen, glositis, bolezen zob, siljenje na bruhanje, flatulenca, hepatotoksičnost, sindrom palmarne-plantarne eritrodisezestije, urtikarija, akne, hiperhidroza, boleznj nohtov, bolečina v kosteh, mišična oslabelost, mišični krči, bolečina v okončinah, ledvična odpoved, motnje mikcije, hematurija, motnje menstruacije, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, neugodje v okončinah, zvišanje kreatinina v krvi, povečanje mednarodnega ujemernega razmerja (INR), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšanje hematokrit. **Redki:** infekcijski enteritis, tinea pedis, septični šok, granulocitopenija, putika, hipernatriemija, pekoč občutek, disestezija, hiperestezija, hipostezijska, sinkopa, katarakta, suho oko, zamajen vid, diplopija, zmanjšana ostrina vida, neugodje v ušesu, embolija, orofaringealna bolečina, pleuralni izliv, ascites, akutni pankreatitis, subileus, slab zadah, bukalni polip, hemoragični enterokolitis, krvavitve dlesni, ezofagitis, parodontalna bolezen, proktalija, refluksni gastritis, razširitev žolčnih vodov, mehur, eritem, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, luščenje kože, otekanje sklepov, neinfektivni cistitis, levkociturija, kseroza, podaljšanje aktiviranega parcialnega trombotičnega časa, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, znižanje celokupnih proteinov. **Post-marketingške izkušnje:** intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE*:** Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI*:** **Farmakoterapevtska skupina:** zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimitotični, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavlja antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiraciljev klorid. Po prizvemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključeno zaviralec TPaze, tipiraciljev klorid. **PAKIRANJE*:** 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila:** julij 2023. ***Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana.**

Več kot 2x daljši čas do napredovanja bolezn v 2L

Truqap™ ▼
kapivasertib
160 mg • 200 mg tablete

pri HR+/HER2- napredovalem RD z mutacijami v genih **PIK3CA/AKT1/PTEN**
ob napredovanju med ali po predhodnem zdravljenju z ET ± zCDK4/6



Tveganje za napredovanje ali smrt

50%

HR=0,5
(95 % IZ:
0,4 - 0,7;
P<0,001)

7,3 meseca
mPFS (95 % IZ: 5,5 - 9,0)

TRUQAP + fulvestrant (n=155)¹

vs

3,1 meseca
mPFS (95 % IZ: 2,0 - 3,7)

fulvestrant (n=134)¹

TRUQAP + fulvestrant

Prvo in edino* kombinirano zdravljenje, ki je v raziskavi faze III več kot podvojilo mPFS v primerjavi s samim fulvestrantom, čeprav je bila večina bolnikov že predhodno zdravljenih z ET + zCDK4/6.^{1,2,3,4}

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

TRUQAP 160 mg filmsko obložene tablete, TRUQAP 200 mg filmsko obložene tablete SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg kapivasertiba ali 200 mg kapivasertiba. Pomozne snovi - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460I), kalcijev hidrofosfat, premreženi natrijev karmelozat (E468), magnezijev stearat (E470b) in filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, polidekstroza, kopovidon, trigliceridi, nasičeni, srednjejevični, črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo TRUQAP je v kombinaciji s fulvestrantom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim HER2-negativnim rakom dojke z eno ali več spremembami **PIK3CA/AKT1/PTEN**, pozitivnim na estrogeneske receptorje (ER), ki se je ponovil ali je napredoval med endokrinim zdravljenjem ali po njem. Pri ženskah pred menopavzo je treba kombinacijo zdravila TRUQAP in fulvestranta uporabiti skupaj z agonistom LHRH. Pri moških je treba o uporabi agonista LHRH razmisлити v skladu s trenutno veljavnimi standardi klinične prakse. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z zdravilom TRUQAP mora ustrezno nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravila proti raku. Bolnike z ER-pozitivnim, HER2-negativnim napredovalim rakom dojke je treba izbrati za zdravljenje z zdravilom TRUQAP na podlagi prisotnosti ene ali več sprememb **PIK3CA/AKT1/PTEN**, ki jih je treba oceniti z *in vitro* diagnostičnimi medicinskimi pripomočki (IVD) z oznako CE z ustreznim predvidenim namenom. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti alternativni validirani test. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerki zdravila TRUQAP je 400 mg (dve 200 mg tableti) dvakrat na dan v razmaku približno 12 ur (skupni dnevni odmerki 800 mg), in sicer 4 dni, nato pa 3 dni brez zdravila. Zdravilo TRUQAP je treba uporabljati skupaj s fulvestrantom. Priporočeni odmerki fulvestranta je 500 mg 1., 15., in 29. dan, potem pa enkrat na mesec. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za fulvestrant. **Izpuščeni odmerki:** Če bolnik izpusti odmerki zdravila TRUQAP, ga lahko vzame v 4 urah od časa, ko odmerki vzame po navadi. Če so pretekle že več kot 4 ure, pa mora odmerki izpustiti ter naslednji odmerki zdravila TRUQAP vzeti ob običajnem času. Med odmerki mora miniti vsaj 8 ur. **Bruhanje:** Če bolnik bruha, ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji odmerki zdravila TRUQAP mora vzeti ob običajnem času. **Trajanje zdravljenja:** Zdravljenje s kapivasertibom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Prilagoditve odmerka:** Zdravljenje z zdravilom TRUQAP je mogoče prekiniti za obvladanje neželenih učinkov; v poštev pride zmanjšanje odmerka. Odmerki zdravila TRUQAP je treba zmanjševati, kot je opisano v preglednici 2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Odmerki kapivasertiba je mogoče zmanjšati do dvakrat: prvo zmanjšanje odmerka (320 mg dvakrat na dan 4 dni, čemur sledijo 3 dnevi brez zdravila - dve 160 mg tableti dvakrat na dan); drugo zmanjšanje odmerka (200 mg dvakrat na dan 4 dni, čemur sledijo 3 dnevi brez zdravila - ena 200 mg tableta dvakrat na dan). Smernice za prilagoditev odmerka v primeru specifičnih neželenih učinkov so v povzetku glavnih značilnosti zdravila prikazane v preglednicah od 3 do 5; priporočena prilagoditev odmerka zdravila TRUQAP v primeru hiperglikemije, v primeru driske (pri bolnikih s ponavljajočo se drisko je treba razmisliti o sekundarni profilaksi), v primeru izpuščaja ali drugih kožnih reakcij na zdravilo (v primeru kožnih reakcij se je treba posvetovati z dermatologom. Pri bolnikih, ki imajo trajen izpuščaj in/ali se jim je že prej pojavil izpuščaj 3. stopnje, je treba razmisliti o sekundarni profilaksi z nadaljevanjem peroralnih antihistaminikov in/ali lokalnih steroidov). V preglednici 6 je navedena priporočila prilagoditve odmerka in vodenje v primeru drugih toksičnih učinkov. **Sočasna uporaba z močnimi in zmernimi zaviralci CYP3A4:** Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila TRUQAP z močnimi zaviralci CYP3A4. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti ali pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4, je treba odmerki zdravila TRUQAP zmanjšati na 320 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 640 mg). Po praktični močnega ali zmernega zaviralca CYP3A4 je z odmerkom zdravila TRUQAP (po 3 do 5 razpolovljenih dobah zaviralca), ki ste ga jemali pred uvedbo močnega ali zmernega zaviralca CYP3A4, potrebno nadaljevati. **Starejša oseba:** Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. **Podatki o bolnikih v starosti ≥ 75 let je malo. Okvara ledvic:** Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Zdravilo TRUQAP ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro ledvic, saj varnost in farmakokinetika pri teh bolnikih nista raziskani. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je podatek malo. Pri teh bolnikih naj bi zdravilo TRUQAP uporabili, le če koristi odtehta tveganje, in te bolnike je treba natančno nadzirati glede znakov toksičnih učinkov. Zdravilo TRUQAP ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro jeter, saj varnost in farmakokinetika pri teh bolnikih nista raziskani. **Način uporabe:** Zdravilo TRUQAP je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Pogoltniti jih je treba cele z vodo ter se jim ne sme gristi, drobiti, topiti ali deliti. Tablete se ne sme zaužiti, če je prelojena, zdrobljena ali kako drugače poškodovana, kajti tablete v takšnih oblikah niso raziskane v kliničnih preskušanjih. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomozno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI Hiperglikemija:** Varnost in učinkovitost zdravila TRUQAP pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki potrebujejo insulin in/ali bolnikih s HbA1c > 8,0 % (63,9 mmol/mol) ni raziskana, ker ti bolniki niso bili vključeni v klinično študijo III. faze. Študija je zajela 21 (5,9 %) bolnikov v skupini s kombinacijo zdravila TRUQAP in fulvestranta, ki so imeli HbA1c ≥ 6,5 %. O hiperglikemiji so pogosteje poročali pri bolnikih z izhodnično vrednostjo HbA1c ≥ 6,5 % (33,3 % bolnikov) kot pri tistih z izhodnično vrednostjo HbA1c < 6,5 % (16,00 %). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom TRUQAP, se je pojavila huda hiperglikemija, povezana z diabetično ketoacidozo (DKA) in smrtnimi izidi. DKA se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP. V nekaterih poročanih primerih se je DKA razvila v manj kot 10 dneh. Za bolnike s sladkorno boleznijo je priporočljivo posvet z diabetologom ali zdravstvenim delavcem, ki ima izkušnje z zdravljenjem hiperglikemije. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom TRUQAP je treba bolnike seznaniti s tem, da lahko zdravilo TRUQAP povzroči hiperglikemijo. Naročiti jim je treba, naj ne nemudoma obrnejo na zdravnika, če se jim pojavijo simptomi hiperglikemije. V primeru dodatnih sočasni bolezni in zdravljenju, je lahko tveganje za napredovanje hiperglikemije v DKA večje. DKA je treba upoštevati, kot eno od diferencialnih diagnoz v primeru dodatnih nespecifičnih simptomov, kot so navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, težko dihanje, vonj po sadju v izdihu, zmedenost, nenavadna utrujenost ali zaspanost. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na DKA, je treba zdravljenje z zdravilom TRUQAP takoj prekiniti. Če je DKA potrjena, je treba uporabo zdravila TRUQAP trajno prekiniti. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TRUQAP in v skladu z intervali, navedenimi v preglednici 7 povzetka glavnih značilnosti zdravila, se mora bolnikom izmeriti glukoze v krvi na tešče in HbA1c. Glede na resnost hiperglikemije je mogoče odmerjanje zdravila TRUQAP prekiniti, zmanjšati ali trajno ukiniti. Pogostejše spremljanje glukoze v krvi je priporočljivo pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavi hiperglikemija, pri tistih, ki imajo že pred zdravljenjem dejavne tveganja za DKA in pri tistih, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo dejavni tveganja za DKA. Poleg ravnih glukoze na tešče je pri bolnikih s hiperglikemijo priporočljivo spremljanje ketonov in drugih presnovnih parametrov. Poleg priporočenega obvladovanja hiperglikemije, je priporočljivo svetovalno o spremembi življenjskega sloga za bolnike, ki imajo že pred zdravljenjem dejavne tveganja in tiste, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP razvije hiperglikemija. **Driska:** O driski so poročali pri večini bolnikov, ki so prejeli zdravilo TRUQAP. Odvisno od tega, kako huda je driska, je uporabo zdravila TRUQAP mogoče prekiniti, odmerki zmanjšati ali uporabo trajno prenehati. Priporočljivo je zgoden posvet z dermatologom za večjo diagnostično točnost in ustrezno zdravljenje. **Bolniki, ki niso bili vključeni v študijo:** Učinkovitost in varnost tega zdravila nista raziskani pri bolnikih s simptomatsko visceralno boleznijo. V študijo CAPitello-291 niso bili vključeni bolniki z anamnezno klinično pomembne srčne bolezni, vključno s QTcF > 470 msec, s katerim koli dejavnikom, ki poveča tveganje za podaljšanje QTc ali tveganje za motnje srčnega ritma, ali s tveganjem za okvaro delovanja srca, ali bolniki z obstoječo sladkorno boleznijo tipa 1 in sladkorno boleznijo tipa 2, ki potrebujejo insulin, in bolniki s HbA1c > 8,0 % (63,9 mmol/mol). To je treba upoštevati v primeru predpisovanja zdravila TRUQAP takšnim bolnikom. **MESEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Kapivasertib se presnavlja predvsem z encimoma CYP3A4 in UGT2B7. *In vivo* je kapivasertib šibek, časovno odvisen zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila TRUQAP z močnimi in zmernimi zaviralci CYP3A4 poveča koncentracijo kapivasertiba, to pa lahko poveča tveganje za toksične učinke zdravila TRUQAP. Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 se je potrebno izogibati. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je odmerki zdravila TRUQAP potrebno zmanjšati. Odmerki zdravila TRUQAP je potrebno zmanjšati pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila TRUQAP z močnimi induktorji CYP3A4 in z zmernimi induktorji CYP3A4. Sočasna uporaba kapivasertiba z zmernimi induktorji CYP3A4 lahko zniža koncentracijo kapivasertiba. To lahko zmanjša učinkovitost zdravila TRUQAP. Koncentracija zdravila, katerih odstranjevanje poteka predvsem s presnovo s CYP3A4, se lahko med sočasno uporabo z zdravilom TRUQAP poveča, to pa lahko vodi do povečane toksičnosti, odvisno od terapevtskega okna. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka zdravila, ki se odstranjujejo predvsem s presnovo s CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko okno. Kapivasertib je treba uporabljati previdno v kombinaciji z občutljivimi substrati encimov: - CYP2D6, ki imajo ožek terapevtski indeks, ker lahko kapivasertib poveča sistemsko izpostavljenost tem substratom; - CYP2B6, ki imajo ožek terapevtski indeks, ker lahko kapivasertib zmanjša sistemsko izpostavljenost tem substratom; - UGT1A1, ki imajo ožek terapevtski indeks, ker lahko kapivasertib poveča sistemsko izpostavljenost tem substratom. Sočasna uporaba zdravila TRUQAP lahko poveča izpostavljenost zdravilom, občutljivim na zavrtje: - BCRP, OATP1B1 in/ali OATP1B3, če se ta presnavljajo s CYP3A4. To lahko vodi do povečane toksičnosti. Odvisno od njihovega terapevtskega okna je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravila, občutljivih na zavrtje BCRP, OATP1B1 in/ali OATP1B3, če se presnavljajo s CYP3A4; - MATE1, MATE2K in/ali OCT2. To lahko vodi do povečane toksičnosti. Odvisno od njihovega terapevtskega okna je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravila, občutljivih na zavrtje MATE1, MATE2K in OCT2. Zaradi zaviranja OCT2, MATE1 in MATE2K s kapivasertibom se lahko med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP prehodno zviša koncentracija kreatinina v serumu. Za priporočila glede sočasne uporabe zgoraj navedenih zdravil glejte povzetek glavnih značilnosti drugih zdravil. **NEŽELENI UČINKI:** Varnostne značilnosti zdravila TRUQAP temeljijo na podatkih 355 bolnikov, ki so prejeli kombinacijo zdravila TRUQAP in fulvestranta v študiji III. faze (CAPitello-291). Mediano trajanje izpostavljenosti kapivasertibu v študiji CAPitello-291 je bilo 5,42 meseca; 27 % bolnikov je bilo zdravilo izpostavljenih v 12 mesecih. **Zelo pogosti:** okužba sečil, anemija, hiperglikemija, zmanjšan apetit, glavobol, driska, navzea, bruhanje, stomatitis, izpuščaj, srbenje, utrujenost. **Pogosti:** preobčutljivost, hipokalemija, izgubljenost, omotičnost, sincope, akutna poškodba ledvic, suha usta, bolečine v trebuhu, dispneja, suha koža, multiformni eritem, vnetje sluznice, zvišana telesna temperatura, zvišan kreatinin v krvi, zmanjšana telesna masa, zvišan glikozilirani hemoglobin. **IMETNIKI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESIEDLA:** 24. julij 2025 (SI-5286) **REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE:** Rp/Spec **Prosimo, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.

* Velja od datuma odobritve zdravila Truqap + fulvestrant do priprave materiala, septembra 2025.

2L = drugi red; **RD** = rak dojke; **ET** = endokrina terapija; **HER2-** = negativen humani epidermalni rastni faktor 2; **HR** = razmerje ogroženosti; **HR+** = hormonsko odvisen; **PI3K** = fosfatidilinozitol-3-kinaza; **PIK3CA** = fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinaza, katalitična podenota alfa; **PTEN** = homolog fosfataze in tenzina; **zCDK4/6** = zaviralec od ciklina odvisne kinaze 4/6; **mPFS** = srednji čas do napredovanja bolezni

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila TRUQAP. 24. 7. 2025. 2. Turner OC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058-2070. doi:10.1056/NEJMoa2214131. 3. https://www.ema.europa.eu/si/documents/product-information/pliqar-epar-product-information_sl.pdf, dostopano 26. 9. 2025. 4. https://www.ema.europa.eu/si/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_sl.pdf, dostopano 24. 9. 2025

Samo za strokovno javnost.

Datum priprave gradiva: september 2025.

SI-5362

AstraZeneca

Močan* začetek

ČAS JE V VAŠIH ROKAH

Začetek zdravljenja v 1L s kombinacijo Erbitux® + dvojček KT[†] podaljša preživetje v primerjavi s kombinacijo bevacizumab + dvojček KT[†] pri bolnikih z LS RAS wt mKRR^{‡§¶1-4}

*Močan začetek, izraženo kot ORR¹ & DpR.¹

[†]KT: režima FOLFOX in/ali FOLFIRI; [‡]Studija CALGB/SWOG 80405 ni dosegla svojega primarnega cilja, statistično značilnega izboljšanja OS v roki s kombinacijo Erbitux® + KT v primerjavi s kombinacijo bevacizumab + KT pri bolnikih s KRAS (ekson 2) wt mKRR²; [§]Studija FIRE-3 ni dosegla svojega primarnega cilja, statistično značilnega izboljšanja ORR na podlagi odčitkov raziskovalcev pri bolnikih s KRAS (ekson 2) wt mKRR⁴; [¶]Zdravilo Erbitux® je odobreno za zdravljenje bolnikov, ki imajo RAS wt mKRR z izraženostjo EGFR: v kombinaciji s KT na osnovi irinotekana, v prvem redu zdravljenja v kombinaciji s režimom FOLFOX ali kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in irinotekanom ni bilo uspešno in ki ne prenašajo irinotekana⁷

Kratice: 1L, prva linija; KT, kemoterapija; EGFR, receptor za epidermalni rastni faktor; LS, leva stran; mDpR, mediana globine odgovora; ORR, stopnja objektivnega odgovora; OS, celotno preživetje; mKRR, metastatski kolorektalni rak; wt, divji tip.

Viri in literatura: 1. Heinemann V, et al. Br J Rak. 2021; 124: 587-594; 2. Venook A, et al. ESMO 2016 (Abstract No. 3504 - oral presentation); 3. Holch JW, et al. Eur J Cancer 2017; 70:87-98; 4. Arnold D, et al. Ann Oncol 2017; 28: 1713-1729; 5. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014; 15: 1065-1075. 6. Venook A, et al. JAMA 2017; 317: 2392-2401; 7. Erbitux® EU SmPC, december 2024.

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 protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napreduvalno bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Zdravilo Erbitux se lahko daje z režimom odmerjanja enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Zdravilo Erbitux 5 mg/ml se daje z intravensko infuzijo, in sicer z infuzijsko črpalko, težnostno kapalno infuzijo ali črpalko za brizgo. Začetni odmerek je treba dati počasi, da se zmanjša tveganje za reakcije, povezane z infuzijo. **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotsičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/10 do < 1/10): dehidracija, hipokalciemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** december 2024.

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

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 5603 800, faks: 01 5603 830, el. pošta: info@merck.si



LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje



Napredovali
PCKK²



Napredovali
BCK²



Napredovali
NDPR²



Napredovali
RMV²



LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

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

Kakovostna in količinska sestava: En mililiter koncentrata vsebuje 50 mg cemiplimaba v 7 ml. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov: (1) z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (mPCKK ali InPCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje; (2) z lokalno napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom (InBCK ali mBCK), pri katerih je bolezen napredovala kljub uporabi zaviralca signalne poti Hedgehog (HH) ali ga ne prenašajo; (3) z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), za prvo linijo zdravljenja, katerih tumorji izražajo PD-L1 (v $\geq 50\%$ tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC; (4) s ponovljenim ali metastatskim rakom materničnega vratu in napredovanjem bolezni med kemoterapijo na osnovi platine ali po njej. Zdravilo LIBTAYO je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z NSCLC, katerih tumorji izražajo PD-L1 (v $\geq 1\%$ tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, izkušen na področju zdravljenja raka. Bolnike z NSCLC je treba oceniti glede zdravljenja na podlagi validiranega testa izražanja PD-L1 v tumorju. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek cemiplimaba je 350 mg na 3 tedne v 30-minutni intravenski infuziji. Zdravljenje se sme nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Prilagoditve odmerka:** Zmanjšanja odmerka niso priporočena. Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna odložitve odmerka ali prenehanje uporabe. Priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov in podrobne smernice za obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov so opisane v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Opozorilna kartica za bolnika:** Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo LIBTAYO, morajo dobro poznati izobraževalna gradiva in morajo bolnike seznaniti z opozorilno kartico za bolnika ter jim pojasniti, kaj naj storijo, če se jim pojavi kateri od simptomov kakšnega imunsko pogojenega neželenega učinka ali z infundiranjem povezanih reakcij. Zdravnik bo vsakemu bolniku izročil opozorilno kartico za bolnika. **Posebne populacije:** **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila LIBTAYO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Starejše osebe:** Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Izpostavljenost cemiplimabu je v vseh starostnih skupinah podobna. **Okvara ledvic:** Bolnikom z okvaro ledvic odmerka zdravila LIBTAYO ni treba prilagoditi. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo LIBTAYO ni raziskano. **Način uporabe:** Zdravilo LIBTAYO je namenjeno intravenski uporabi. Daje se v obliki 30 minutne intravenske infuzije po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni, nepirogen filter, ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 5 mikronov). Po isti infuzijski liniji se ne sme istočasno dajati drugih zdravil. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sledljivost:** Po namenu izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Imunsko pogojeni neželeni učinki:** Med uporabo cemiplimaba so opažali hude imunsko pogojene neželene učinke, tudi s smrtnim izidom, ki lahko prizadejajo kateri koli organski sistem. Za obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba prilagoditi odmerek cemiplimaba, nadomestno hormonsko zdravljenje (če je klinično indicirano) in kortikosteroide. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba bolnike oceniti, da bi potrdili imunsko pogojeni neželeni učinek in izključili druge možne vzroke, vključno z okužbo. Odvisno od resnosti neželenega učinka je treba uporabiti cemiplimaba začasno prekiniti ali za stalno prenehati. Pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo (AIB) podatki iz opazovalnih študij kažejo, da se lahko tveganje za imunsko pogojene neželene učinke po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk poveča v primerjavi s tveganjem pri bolnikih brez že obstoječe AIB. Poleg tega so bili izbruhni osnovne AIB pogosti, vendar pa so bili izbruhni osnovne AIB pogosti, vendar pa so bili izbruhni osnovne AIB pogosti. **Za podrobne opise imunsko pogojenih neželenih učinkov glejte navedeno poglavje v Povzetku glavnih značilnosti zdravila.** Z infundiranjem povezane reakcije: Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij in jih voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom in s kortikosteroidi. Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije: Bolniki z aktivnimi okužbami, imunsko oslabele bolniki, bolniki z avtoimunskimi boleznimi v anamnezi, bolniki s statusom zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 ali bolniki z intersticijsko pljučno boleznijo v anamnezi niso bili vključeni. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** S cemiplimabom niso izvedli farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravil. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo cemiplimaba se je treba izogibati – razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno) – ker lahko motijo farmakodinamično aktivnost in učinkovitost cemiplimaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po začetku zdravljenja s cemiplimabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** **Zenske v rodni dobi:** Zenske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku cemiplimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Nosečnost:** Podatkov o uporabi cemiplimaba pri nosečnicah ni. Cemiplimab je IgG4 in obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod. Cemiplimaba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če klinična korist odtehta možno tveganje. **Dojenje:** Ni znano, ali se cemiplimab izloča v materino mleko. Znano je, da se protitelesa (tudi IgG4) pri človeku izločajo v materino mleko; tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Če se zenska odloči za zdravljenje s cemiplimabom, ji je treba svetoovati, da med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku ne sme dojeti. **Plodnost:** Kliničnih podatkov o možnih učinkih cemiplimaba na plodnost ni. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v monoterapiji: Zelo pogosti ($\geq 1/10$): okužba zgornjih dihal, anemija, zmanjšan apetit, kašelj, navzea, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, izpuščaj, srbenje, mišično-skeletna bolečina, utrujenost. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): okužba sečil, z infundiranjem povezana reakcija, hipotiroidizem, hipertiroidizem, glavobol, periferna nevropatija, hipertenzija, dispneja, pnevmonitis, bruhanje, kolitis, stomatitis, hepatitis, aktivna keratoza, nefritis, piroksija, edem, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana aspartataminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi. Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): trombotična, s jgrogrenov sindrom, tiroiditis, hipofizitis, nadledvična insuficienca, miokarditis, perikarditis, gastritis, artritis, miozitis, šibkost mišic, revmatična polimialgija, zvišan tiroidee stimulirajoči hormon v krvi, zvišane transaminaze, zvišan bilirubin v krvi. Redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/10000$): sladkorna bolezen tipa 1, meningitis, encefalitis, miastenija gravis, paraneoplastični encefalomyelitis, kronična vnetna demelinizirajoča poliradikulonevropatija, keratitis, uveitis, znižan tiroidee stimulirajoči hormon v krvi. Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): hemofagocitna limfoproliferativna sindrom, zavrnitev presajenega parenhimskega organa, neinfekcijski cistitis. Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v kombinaciji s kemoterapijo: Zelo pogosti ($\geq 1/10$): anemija, nevropatija, trombotična, periferna nevropatija, zmanjšan apetit, hiperglikemija, hipotalbunemija, dispneja, navzea, driska, zaprtje, bruhanje, nespečnost, izpuščaj, alopecija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana aspartataminotransferaza, zmanjšanje telesne mase. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): hipotiroidizem, hipertiroidizem, pnevmonitis, kolitis, srbenje, artritis, nefritis, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi, zvišan tiroidee stimulirajoči hormon v krvi, zvišan bilirubin v krvi, znižan tiroidee stimulirajoči hormon v krvi. Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): z infundiranjem povezana reakcija, tiroiditis, sladkorna bolezen tipa 1, zvišana gamaglutamiltransferaza. H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irska. **Številka(-e) dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/19/1376/001 Datum zadnje revizije besedila: julij 2025 Za dodatne informacije o zdravilu, se lahko obrnete na Medison Pharma d.o.o., Letališka cesta 29A, Ljubljana.

Poročanje o neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Nacionalni center za farmakovigilanco (n-farmakovigilanca@jazmp.si).

PCKK = ploščatocelični karcinom kože; BCK = bazalnocelični karcinom kože; NDPR = nedrobnocelični pljučni rak; RMV = rak materničnega vratu
Referenca: 1. ZZS, Spremembe seznama B_2024_12. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Libtayo, datum zadnje revizije besedila, julij 2025.

NIČ NOVEGA JE DOBRA NOVICA

Zdravilo KISQALI® je sedaj **odobreno v EU** tudi za uporabo pri bolnicah **z zgodnjim HR+/HER2-rakom dojk.**¹

**NOVICA, KI JO
Z VESELJEM DELITE.**

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

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibijev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zgodnji rak dojk: Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze indicirano za adjuvantno zdravljenje bolnikov z zgodnjim rakom dojk, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, z velikim tveganjem za ponovitev (za kriterije za izbiro glejte poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila). Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavi in pri moških je treba zaviralec aromataze uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina (LHRH). **Napredujevali ali metastatski rak dojk:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredujevalim ali metastatskim rakom dojk, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina. **Odmerjanje in način uporabe:** **Zgodnji rak dojk:** 400 mg (dve 200-miligramski tableti) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Bolniki naj zdravilo jemljejo do zaključka 3-letnega zdravljenja ali do ponovitve bolezni oz. pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zaviralec aromataze je treba jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa. **Napredujevali ali metastatski rak dojk:** 600 mg (tri 200-miligramske tablete) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri uporabi v kombinaciji z zaviralcem aromataze je treba zaviralec aromataze jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa, pri uporabi v kombinaciji s fulvestrantom je treba fulvestrant odmerjati i.m. 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. **Prilaganje odmerkov:** Za priporočila glede prekinitve jemanja, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic, pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk in okvaro jeter, ter pri bolnikih z napredujevalim ali metastatskim rakom dojk in blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A), prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočeno začetni odmerek 200 mg. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) je priporočeni začetni odmerek 400 mg. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen:** Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso preučevali. **Nevtropenija in hepatobilarna toksičnost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklusih vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF < 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan 1. ciklusa, nato kot je klinično indicirano. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s K, Ca, P in Mg) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. **Hude kožne reakcije:** Poročali so o pojavu toksične epidermalne 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 okvare ledvic. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 21 dni po prekinitvi zdravljenja. Bolnice, ki jemljejo Kisqali, ne smejo doiti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4. Če mora bolnik sočasno prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati s 600 mg na 400 mg oz. s 400 mg na 200 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšan na 200 mg/dan, je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Priporočeno je skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Bolniki naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovega soka. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4. **Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociklib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4. Pri sočasnem odmerjanju z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzeteke glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri uporabi odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2x povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati prenašalcev:** Vrednotenje podatkov *in vitro* razkazuje, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. **Neželeni učinki pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk (začetni odmerek 400 mg):** **Zelo pogosti** ($\geq 1/10$): okužbe, nevtropenija, levkopenija, glavobol, kašelj, navzea, diareja, obstipacija, bolečine v trebuhu, alopecija, utrujenost, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti** ($\geq 1/100$ do < 1/10): anemija, trombocitopenija, limfopenija, hipokalcemija, hipokaliemija, zmanjšan apetit, omotičnost, dispneja, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, bruhanje, stomatitis, hepatotoksičnost, izpuščaj, pruritus, periferni edemi, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Občasni** ($\geq 1/1000$ do < 1/100): febrilna nevtropenija. **Neželeni učinki pri bolnikih z napredujevalim ali metastatskim rakom dojk (začetni odmerek 600 mg):** **Zelo pogosti** ($\geq 1/10$): okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispneja, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti** ($\geq 1/100$ do < 1/10): trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokalcemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, motnje okušanja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Redki** ($\geq 1/1000$ do < 1/1000): multiformni eritem. **Neznana pogostost:** toksična epidermalna nekroza (TEN). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** december 2024.

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. April 2025.

Samo za strokovno javnost. Datum priprave informacije: maj 2025 | FA-11421185

 **NOVARTIS**

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

 **KISQALI**[®]
ribociklib

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV



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

KEYTRUDA®

(pembrolizumab, MSD)

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

Referenca: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila KEYTRUDA

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

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

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

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