

KLINIČNA POT BOLNIKA Z RAKOM: OD SISTEMA K BOLNIKU

THE CLINICAL JOURNEY OF A PATIENT WITH CANCER: FROM THE SYSTEM TO A PATIENT

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Luka Čavka, dr. med, spec.

*Univerzitetni klinični center Maribor,
Oddelek za onkologijo,
Ljubljanska cesta 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: luka.cavka@ukc-mb.si



POVZETEK

Rak je najpogostejše odkrit na podlagi simptomov in znakov, medtem ko organizirani presejalni programi prispevajo le manjši delež celokupne incidence raka. Specifični opozorilni znaki praviloma omogočajo hitrejšo diagnostiko in zgodnejše odkritje bolezni, nespecifični simptomi pa pogosto vodijo do poznejše diagnoze in slabšega izida. Zgodnje odkrivanje je ključno za večjo možnost ozdravitve, pri čemer imajo poleg presejalnih programov pomembno vlogo tudi ciljani nadzor pri ogroženih posameznikih ter oza-veščanje javnosti ter premagovanje strahov in stigme. Diagnostika raka temelji na histopatološki potrditvi bolezni in opredelitvi njenega obsega z radiološkimi preiskavami, nato pa o zdravljenju odloča multidisciplinarni konzilij. Namen zdravljenja je lahko ozdravitev ali usmerjeno zdravljenje sicer neozdravljivih oblik raka, s ciljem podaljšanja in izboljšanja kvalitete preostanka življenja. Sistemsko zdravljenje vključuje kemoterapijo, hormonsko terapijo, tarčna zdravila in imunoterapijo. Pomemben del sodobne onkološke obravnave predstavljajo tudi farmacevti, ki prispevajo k varni uporabi zdravil, podporni terapiji in zgodnjemu prepoznavanju neželenih učinkov.

KLJUČNE BESEDE:

diagnostika raka, multidisciplinarni pristopi, onkološki konziliji, sistemsko zdravljenje, vloga farmacevta pri zdravljenju raka

ABSTRACT

Cancer is most often detected based on symptoms and signs, while organized screening programs account for only a small proportion of diagnoses. Specific warning signs typically enable faster diagnostic pathways and earlier detection, whereas nonspecific symptoms often lead to delayed diagnosis and poorer outcomes. Early detection is crucial for increasing the likelihood of cure. In addition to screening programs, targeted surveillance in high-risk individuals and public awareness initiatives play an important role. Cancer diagnosis relies on pathological confirmation and staging using imaging techniques, after which treatment decisions are made by a multidisciplinary tumour board. Treatment may be curative or palliative and often involves a combination of local and systemic approaches, including

chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, and hormonal therapy. Pharmacists are also an essential part of modern oncological care, contributing to safe medication use, supportive care, and early recognition of adverse effects.

KEY WORDS:

cancer diagnostics, multidisciplinary tumour board, role of the clinical pharmacist, systemic anticancer therapies.

1 UVOD

V večini zdravstvenih sistemov je le manjši delež rakov odkrit v okviru organiziranih presejalnih programov (4–6 %), medtem ko je velika večina diagnoz postavljena po drugih poteh (1). Suspektne lezije so lahko odkrite naključno pri obravnavi drugih zdravstvenih stanj, velik delež pa jih prepoznamo na podlagi simptomov in znakov (80–90 %). Ti so lahko relativno specifični, včasih celo alarmantni, ali pa povsem nespecifični. Med bolj specifične znake na primer sodijo zatrdlina v dojki, pomenopavzalna krvavitev, krvavo blato, zatrdlina v modih ali neenakomerno pigmentirana kožna lezija z izpodjedenimi robovi. Takšni znaki običajno vodijo v hitrejšo diagnostiko in odkritje bolezni v nižjem stadiju. Nasprotno pa med manj specifične znake prištevamo postopno zmanjševanje telesne zmogljivosti, hujšanje, vztrajajoč kašelj, blage slabosti z bolečinami v trebuhu, nerednim odvajanjem blata ali napenjanjem (2). Takšne te-

KLJUČNA SPOROČILA

- Za zmanjšanje bremena smrtnosti zaradi raka je potrebno krepiti pomen zgodnejše diagnostike in s tem povečati delež bolnikov, katerih rak je še v nižjem stadiju.
- Zdravljenje raka vedno zahteva multidisciplinaren pristop. Pred vsakim zdravljenjem mora biti vsak bolnik predstavljen na multidisciplinarnem konziliju.
- Pri zdravljenju raka se krepi vloga kliničnih farmacevtov, ki opravljajo farmakoterapijske preglede in izboljšujejo varnost obravnav, kot tudi dobra ozaveščenost lekarniških farmacevtov, ki so pogosto prvi vir informacij, ko bolniki z rakom iščejo nasvete.

žave pogosteje pripišemo drugim stanjem, zato je diagnoza raka pogosto postavljena pozneje, v napredovalem stadiju, kar je povezano s slabšim preživetjem.

Verjetnost ozdravitve je večja, če raka odkrijemo zgodaj. Poti do zgodnjega odkritja so večplastne: od širše vpeljave presejalnih programov in boljše ozaveščenosti o zgodnjih znamenjih raka do sistemske pospešitve diagnostičnih postopkov, ko se pojavi sum na maligno bolezen (3).

Diagnostika lahko poteka ambulantno ali hospitalno. Bolnika sprejmemo v bolnišnico predvsem ob urgentnih stanjih, ko je treba hkrati obvladovati simptome in izpeljati diagnostiko, ali pa kadar je potrebna invazivna diagnostika, ki ambulantno ni izvedljiva. Globalni trend je porast ambulantne diagnostike, ki pa mora biti hitra, učinkovita in dobro koordinirana (4). V slovenskem prostoru se pri večini oblik raka žal še vedno srečujemo s predolgimi čakalnimi dobami, kar povečuje nevarnost, da zamudimo obdobje, ko je bolezen še omejena in potencialno ozdravljiva. Pomemben korak je bila uvedba stopnje nujnosti »zelo hitro«, ki sicer ne pomeni obravnave v 24 urah, a omogoča, da bolnika pravočasno ujamemo v kurativnem oknu.

2 KAJ JE SMRTNOST IN KAJ UMRLJIVOST ZARADI RAKA?

Razlika med smrtnostjo in umrljivostjo je epidemiološka in terminološka. Umrljivost (angl. *mortality rate*) pomeni število smrti zaradi določene bolezni v celotni populaciji v določenem časovnem obdobju. Smrtnost (angl. *case fatality rate*) pa pomeni delež bolnikov z določeno boleznijo, ki zaradi te bolezni umrejo; gre torej za prognostični kazalnik bolezni (5). Umrljivost je tesneje povezana s pogostnostjo bolezni v populaciji, medtem ko je visoka smrtnost lahko pomemben kazalnik tako pri redkih kot pri pogostih rakih. Naš cilj je zajezi obe: umrljivost z učinkovitejšim odkrivanjem in preventivo ter smrtnost z izboljšanim zdravljenjem.

3 ALI SO ORGANIZIRANI PROGRAMI EDINI NAČIN ZA ZGODNEJŠE ODKRIVANJE RAKA?

Poleg organiziranih presejalnih programov v Sloveniji – SVIT za raka debelega črevesa in danke, ZORA za raka mater-

ničnega vratu in DORA za raka dojke – se razvijajo tudi novi pristopi za zgodnje odkrivanje pljučnega raka in raka prostate. Vendar organizirani presejalni programi niso edina pot do zgodnejše diagnoze.

Pomembno je razlikovati populacijske presejalne programe od ciljanih programov pri posameznikih z dedno povečanim tveganjem. Sem sodijo nosilci mutacij v genih *BRCA1* in *BRCA2*, pri katerih je večje tveganje za raka dojke, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke, bolniki z Lynchovim sindromom, družinsko adenomatozno polipozo, mutacijami v genu *CDKN2A* ter Li-Fraumenijevim sindromom. Pri teh skupinah se izvajajo prilagojeni nadzorni programi, ki pogosto vključujejo pogostejše slikovne in endoskopske preiskave, v nekaterih primerih pa tudi profilaktične kirurške posege (6).

K zgodnejšemu odkrivanju pomembno prispevajo tudi programi ozaveščanja, ki jih vodijo nevladne organizacije (7). Te ne le širijo znanje o zgodnjih znakih raka, temveč bolnikom in svojem pomagajo pri iskanju pomoči, orientaciji v zdravstvenem sistemu in podpori po postavitvi diagnoze. Na področju raka dojke že dolgo deluje Europa Donna, pri drugih rakih Društvo onkoloških bolnikov Slovenije, v zadnjih letih pa tudi program OnkoMan, usmerjen predvsem na rake v moški populaciji.

4 DIAGNOSTIKA RAKA

4.1 VLOGA PATOLOGA

Dokončna postavitev diagnoze raka je domena patologa, zato je ključnega pomena, da zdravnik, ki izvaja diagnostiko, pridobi čim bolj reprezentativen vzorec za pregled pod mikroskopom. Ob sumu na raka je tako eden od prvih diagnostičnih korakov biopsija sumljive lezije. Ta je lahko perkutana ali endoskopska (npr. kolonoskopija, gastrokopija, cistoskopija, kolposkopija, bronhoskopija ...). V nekaterih primerih, ko je verjetnost maligne bolezni že na podlagi slikovne diagnostike dovolj velika, biopsija pa neizvedljiva, se lahko opravi operacijo brez predhodne biopsije. Pri nekaterih tumorjih je predoperativna biopsija celo kontraindicirana zaradi nevarnosti sejanja tumorskih celic ali drugih zapletov, na primer pri raku mod, malignem melanomu in nekaterih tumorjih ledvic. V takšnih primerih je operativni poseg hkrati diagnostičen in terapevtski (8–10).

Kljub temu pri večini omejenih oblik raka predoperativna invazivna diagnostika ostaja standard. To še toliko bolj velja pri razsejani bolezni, ko je patomorfološka potrditev praviloma

nujna za načrtovanje zdravljenja. Najpogosteje uporabimo biopsijo z debelo iglo, ki omogoča histološko opredelitev tumorja, oceno gradusa (tj. malignosti oz. zrelosti tumorskih celic), vraščenja v žile, živce in okolne strukture ter izvedbo dodatnih barvanj. Imunohistokemična barvanja pomagajo potrditi diagnozo, opredeliti izvor tumorja in v nekaterih primerih usmerjajo uporabo tarčnih zdravil ali imunoterapije. Kadar biopsija z debelo iglo ni mogoča ali želimo predvsem razlikovati med benigno in maligno lezijo, posežemo po biopsiji s tanko iglo. Ta daje manj morfoloških podatkov, a je manj invazivna. V določenih primerih se pripravi tudi citoblok, ki omogoči arhiviranje materiala in dodatna barvanja (11–13). Poleg morfološke diagnoze in ocene agresivnosti tumorja vse pomembnejšo vlogo pridobivajo molekularno-genetske analize. Z metodami sekvenciranja nove generacije lahko iz majhne količine tumorskega materiala pridobimo obsežne genetske podatke in na tej osnovi izberemo bolj natančno zdravljenje. Takšni izvidi so že sestavni del obravnave bolnikov z žleznim rakom pljuč, kjer je sekvenciranje naslednje generacije že 4 leta tudi v Sloveniji zlati standard molekularne diagnostike in se na podlagi izvida odločamo o uvedbi ciljane tarčne terapije (14).

4.2 OPREDELJEVANJE OBSEGA RAKA IN ZAMEJITEV BOLEZNI

Za načrtovanje najprimernejšega zdravljenja je v večini primerov potrebna določitev stadija bolezni oziroma zamejitev. Z večjo dostopnostjo radioloških preiskav in bolj usmerjenih zdravljenj se indikacije za vse bolj natančno zamejitev širijo. Pri majhnih in biološko manj agresivnih rakih zamejitev včasih ni potrebna, ker je verjetnost razsoja majhna. Pri številnih drugih tumorjih pa sodobna onkologija vse bolj temelji na natančni opredelitvi lokalnega obsega bolezni, prizadetosti bezgavk in morebitne prisotnosti oddaljenih zasevkov. Osnovni okvir predstavlja klasifikacija TNM. T opisuje velikost in lokalni obseg primarnega tumorja, N zajetnost regionalnih bezgavk, M pa prisotnost oddaljenih metastaz. Na tej podlagi bolezen uvrstimo v stadije I do IV. Stadij I pomeni lokalno omejeno bolezen, stadija II in III lokalno napredovalo bolezen, stadij IV pa razsejano bolezen. Pri stadijih I in II je cilj zdravljenja običajno ozdravitev, pri nekaterih bolnikih tudi pri stadiju III, medtem ko je stadij IV praviloma neozdravljiv in je v ospredju podaljšanje ter izboljšanje kakovosti življenja (15). Najpogosteje uporabljena preiskava za zamejitev je računalniška tomografija (angl. *computed tomography*, CT). Pri nekaterih vrstah raka se pred lokalnim zdravljenjem poslužujemo občutljivejših metod, predvsem pozitronska emisijska tomografija s CT (PET-CT), najpogosteje ^{18}F -fluorodeoksi-

glukozo (18F-(FDG)). Ker so tumorska tkiva presnovno aktivnejša, praviloma privzemajo več glukoze, kar omogoča zaznavo metabolno aktivnih lezij. Medtem ko PET-CT poda informacijo o presnovni aktivnosti, CT pokaže anatomske lege (16). Poleg 18F-(FDG) uporabljamo tudi druge radioligande, na primer holin ali prostatično specifični membranski antigen (PSMA) pri raku prostate. PET-CT je zlasti uporaben pri oceni bezgavk in oddaljenih zasevkov, vendar ni popolnoma specifičen, saj lahko lažno pozitivne ali nejasne izvide vidimo tudi pri vnetjih, okužbah in celjenju. Zato je vedno potrebna celostna klinična presoja (17–19). V nekaterih primerih je zato potrebna dodatna biopsija sumljive lezije.

5 ZDRAVLJENJE RAKA

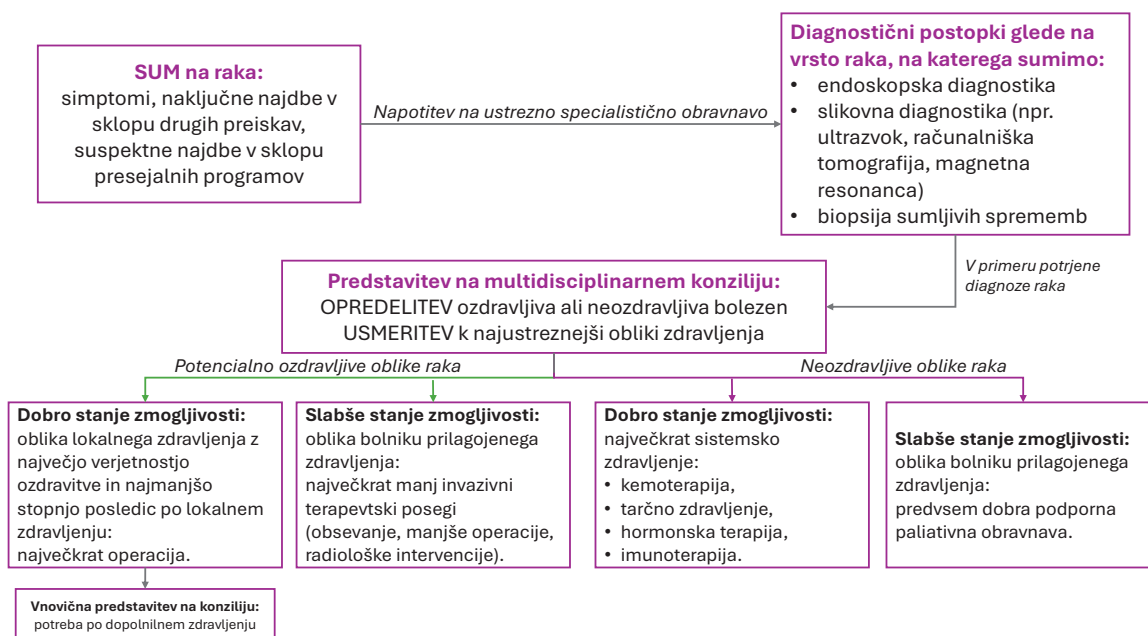
5.1 MULTIDISCIPLINARNI KONZILIJ KOT SMEROKAZ ZDRAVLJENJA

Po zaključeni diagnostiki je nujno potrebno vsakega bolnika predstaviti na multidisciplinarnem konziliju, kjer se na podlagi vseh razpoložljivih podatkov oblikuje predlog najprimernejšega zdravljenja (slika 1). Ob nejasnostih je lahko

potrebna dodatna diagnostika in ponovna predstavitev. Konziliji običajno potekajo tedensko in vključujejo diagnostične ter terapevtske specialiste (20). Obvezni člani so zdravniki diagnostiki, kirurgi, internistični onkologi, radio-terapevti, radiologi, specialisti nuklearne medicine in patologi. V nekaterih okoljih sodelujejo tudi specialisti paliativne medicine, klinični farmacevti, psihologi, fizioterapevti, nutricionisti in medicinske sestre s posebnimi znanji, v Sloveniji prisotnost teh članov še ni standardna praksa (21, 22).

Multidisciplinarni konzilij nima zgolj tehnične vloge usklajevanja zdravljenja, temveč predstavlja tudi varovalko kakovosti. S soočenjem različnih strokovnih pogledov se zmanjša možnost, da bi spregledali pomemben podatek ali izbrali manj primeren pristop. Tak način dela je posebej pomemben pri mejnih primerih, pri redkih tumorjih, pri bolnikih z več pridruženimi boleznimi in pri tistih, kjer obstaja več enakovrednih terapevtskih možnosti (23). V sodobni onkologiji se vse bolj poudarja tudi potreba po vključevanju rehabilitacijskih in paliativnih vsebin že zgodaj v potek zdravljenja, ne šele ob izčrpanju usmerjenih zdravljenj (24).

Pri odločitvah o zdravljenju multidisciplinarni konzilij upošteva histologijo ali citologijo tumorja, dodatne biološke značilnosti, stadij bolezni, splošno stanje zmogljivosti, pridružene bolezni in cilje zdravljenja. Enaka tumorska biologija in stadij pri dveh bolnikih še ne pomenita enakega zdra-



Slika 1: Tipična klinična pot bolnika z rakom.

Figure 1: Typical clinical journey of a patient with cancer.

vljenja, saj lahko slabše splošno stanje ali pomembne komorbidnosti bistveno omejijo intenzivnost terapije. Zdravnik, ki bolnika predstavlja, ga mora zato dobro poznati, da je sklep konzilija res prilagojen posamezniku (23).

5.2 OBRAVNAVA PO KONZILIJU

Po sklepu konzilija bolnik nadaljuje obravnavo pri zdravniku, ki izvaja priporočeno zdravljenje. Ključno je, da bolniku in svojem informacije posredujemo jasno, razumljivo, spoštljivo in podporno, saj to gradi zaupanje in varnost. Seznanjeni morajo biti s cilji zdravljenja, pričakovanimi koristmi, možnimi neželenimi učinki, zapleti in nujnimi stanji, ob katerih je treba takoj poiskati zdravniško pomoč.

Včasih bolnik zdravljenja, ki ga je predlagal konzilij, ne sprejme, ali pa lečeči zdravnik po pregledu oceni, da predlagani pristop ni ustrezen. Takrat skušamo poiskati drugo možnost, ki je še vedno strokovno utemeljena in sprejemljiva za bolnika. Pogosto je smiselna ponovna predstavitev na konziliju. Sodobna onkologija poudarja aktivno vključevanje bolnika in njegovih svojcev v odločanje, zato njihove vrednote in preference pomembno vplivajo na končno odločitev o izbiri zdravljenja (25).

Pri obravnavi po konziliju je pomembno, da bolnik ne prejme le informacije o tem, katero zdravljenje predlagamo, temveč tudi razlago, zakaj je določeni pristop najprimernejši, kakšne so druge možnosti in kaj lahko realno pričakuje od zdravljenja. Odkrita komunikacija zmanjšuje stisko, izboljša sodelovanje pri zdravljenju in omogoča bolj informirano odločanje. Posebej pomembno je jasno opredeliti, ali je cilj zdravljenja ozdravitev, dolgoročna kontrola bolezni ali lajšanje simptomov, saj prav razumevanje ciljev zdravljenja pomembno vpliva na bolnikove odločitve.

Po konziliju so bolniki najpogosteje napoteni h kirurgom, radioterapevtom, internističnim onkologom ali v paliativno oskrbo. Cilji zdravljenja so lahko ozdravitev ali aktivno zdravljenje razsejane bolezni. Pri kurativnem zdravljenju solidnih tumorjev sta ključni lokalni metodi – operacija ali visokodozno obsevanje, pogosto v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem z zdravili (26). Multimodalni pristopi zmanjšujejo verjetnost lokalne in sistemske ponovitve bolezni.

5.3 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOT DEL MULTIMODALNEGA KURATIVNEGA IN PALIATIVNEGA PRISTOPA

Sistemsko zdravljenje pomeni zdravljenje z zdravili in ga najpogosteje delimo na kemoterapijo, tarčna zdravila, hormonsko terapijo in imunoterapijo (27).

Kemoterapija deluje na hitro deleče se celice in zavira njihovo razmnoževanje, zato poleg tumorskih prizadene tudi zdrava tkiva z visoko delitveno aktivnostjo, kot so sluznice, lasni folikli, koža, nohtni matriks in kostni mozeg. Neželeni učinki so zato raznoliki: od slabosti, bruhanja, stomatitisa, izgube las in mielosupresije do periferne nevropatije pri določenih zdravilih (28). Eden najresnejših zapletov je okužba ob nevtropeniji, zato morajo bolniki ob vročini nad 38 °C takoj poiskati zdravniško pomoč. Za zmanjšanje dejavnikov tveganja uporabljamo podporno zdravljenje, vključno z antiemetiki, rastnimi faktorji granulocitne vrste ter ukrepi za nego kože, ustne in nosne sluznice (29). Pomemben del obravnave je tudi opozarjanje na morebitne interakcije z zdravili brez recepta in prehranskimi dopolnili (30).

Pri kemoterapiji je podporno zdravljenje nepogrešljiv del obravnave. Poleg preprečevanja slabosti in bruhanja skušamo zmanjševati tudi tveganje za vnetje ustne sluznice, poškodbe kože in nohtov ter okužbe (31). Bolnike opozorimo na pomen ustne higiene, primerne nege kože in na nujnost hitrega ukrepanja ob vročini, mrzlici ali poslabšanju splošnega stanja (32). Pri določenih kemoterapijah je nujno tudi spremljanje ledvične, jetrne in srčne funkcije ter pravočasno prilagajanje odmerkov (33, 34).

Tarčna zdravila so lahko monoklonska protitelesa, ki jih apliciramo intravensko ali subkutano, ali male molekule v obliki tablet oziroma kapsul. Predpisujemo jih na podlagi molekularnih značilnosti tumorja. Če pri bolniku z molekularno diagnostiko tumorskega tkiva dokažemo določeno tarčo, na primer spremembo v genih *ALK* ali *EGFR*, lahko uporabimo specifične zaviralce. Tarčna zdravila imajo pogosto drugačen, bolj selektiven profil toksičnosti kot kemoterapija. Pogosti so kožni neželeni učinki, jetrna toksičnost, driska, hipertenzija ali očesna toksičnost, zato je dobro svetovanje o pravilnem jemanju, podporni terapiji in pravočasnem prepoznavanju zapletov zelo pomembno (35–37).

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk je v zadnjem desetletju povzročila velik premik v zdravljenju številnih rakov. Deluje tako, da prekine zaviralne signale med tumorsko celico in imunskim sistemom, predvsem citotoksičnimi limfociti T, s čimer ponovno omogoči prepoznavo in uničevanje tumorskih celic. Njena posebnost je, da lahko pri delu bolnikov povzroči dolgotrajne odzive, ki vztrajajo tudi po prekinitvi zdravljenja. Ob tem pa ima specifičen spekter neželenih učinkov, ki so večinoma avtoimunske narave (38). Najpogosteje so prizadeti ščitnica, koža in prebavila, med najresnejšimi zapleti pa so pnevmonitis, miokarditis, hepatitis in nevrolški dogodki (32,

39). Zaradi možnosti prizadetosti skoraj katerega koli organa je pomembno zgodnje prepoznavanje simptomov in hitro ukrepanje (40).

Hormonska terapija se uporablja pri hormonsko odvisnih rakih, predvsem pri raku dojke in prostate, pa tudi pri nekaterih drugih tumorjih. Deluje bodisi z zmanjšanjem ravni hormona bodisi z zaviranjem hormonskega receptorja. Učinek hormonske blokade je lahko dolgotrajen, vendar pa se praktično praviloma po določenem času pojavi hormonska rezistenca, zato ob napredovanju bolezni pogosto preidemo na druge oblike zdravljenja (41). Neželeni učinki so podobni pojavom ob menopavzi ali hipogonadizmu: navali vročine, utrujenost, zmanjšan libido, izguba kostne mase in presnovne spremembe. Pomemben del obvladovanja teh težav so telesna aktivnost, simptomatski ukrepi in skrbno dolgoročno spremljanje (42, 43).

5.4 KAKO MERIMO IZIDE SISTEMSKIH ZDRAVLJENJ V KLINIČNIH RAZISKAVAH?

Intervencijske klinične raziskave v grobem delimo na tiste, kjer je cilj ozdravitev, in tiste, kjer zdravljenje bolezni praviloma ne more več pozdraviti, lahko pa se z ustreznimi pristopi podaljša preživetje in ugodno vpliva na kakovost življenja. Pri kurativnih, najpogostejše perioperativnih raziskavah, je osrednji izid preživetje brez ponovitve bolezni (angl. *disease-free survival*, DFS), pri paliativnih pa celokupno preživetje (angl. *overall survival*, OS). OS običajno merimo od randomizacije oziroma vključitve v raziskavo do smrti ali konca spremljanja (44).

Ker je čakanje na najbolj merodajne klinične izide pogosto dolgo, zlasti ob daljšem preživetju in učinkovitejših zdravljenjih, se uporabljajo tudi nadomestni kazalniki. Med njimi so preživetje brez napredovanja bolezni (angl. *progression free survival*, PFS), delež objektivnih odzivov (angl. *objective response rate*, ORR) in trajanje odziva, ki je zlasti pomembno pri imunoterapiji. ORR pomeni delež bolnikov, ki dosežejo radiološko kompletni odziv, delni odziv. Širši odziv, kjer poleg deleža bolnikov s popolnim in delnim odzivom štejemo še tiste s stagnacijo, pa imenujemo delež bolnikov s kontrolirano boleznijo (angl. *disease control rate*) (45). Pri interpretaciji rezultatov pa ni dovolj le statistična značilnost; pomembna je tudi klinična relevantnost, pojavnost in resnost neželenih učinkov ter presoja, ali izidi raziskav resnično utemeljujejo uvrstitev novega zdravila v smernice zdravljenja (46).

6 VLOGA MAGISTROV FARMACIJE PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z RAKOM

Najboljša onkološka obravnava je multidisciplinarna. Klinični farmacevti v bolnišnicah sodelujejo pri farmakoterapijskih pregledih, optimizaciji zdravljenja z zdravili in prepoznavanju interakcij z zdravili. V lekarnah pa magistri farmacije in farmacevtski tehniki pomembno prispevajo k svetovanju bolnikom, zgodnjemu prepoznavanju opozorilnih simptomov, pravilni uporabi podpornih zdravil in obvladovanju neželenih učinkov (47).

Farmacevti imajo posebno pomembno vlogo tudi pri spremljanju sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili, zlasti pri peroralnih tarčnih in hormonskih zdravilih. Ker bolniki ta zdravila pogosto jemljejo doma daljše obdobje, je pravilno razumevanje režima odmerjanja, morebitnih prehranskih omejitev in opozoril glede interakcij bistveno za varno in učinkovito zdravljenje. V praksi so prav lekarniški strokovnjaki pogosto prvi, ki prepoznajo težave z jemanjem zdravil, neželene učinke ali neustrezno rabo spremljajočega zdravljenja (48).

Še posebej pomembni so pri opozarjanju na previdnost pri nekontroliranih pripravkih za samozdravljenje, prehranskih dopolnilih in zdravilih brez recepta, ki lahko vplivajo na učinkovitost onkološkega zdravljenja ali povečajo tveganje za toksičnost. Prav tako lahko s svojim znanjem prispevajo k zgodnjemu prepoznavanju odklonov, ki zahtevajo zdravniško presojo. Le z dobrim sodelovanjem med zdravniki, farmacevti, medicinskimi sestrami in drugimi strokovnjaki lahko bolnikom zagotovimo najboljše možne klinične izide.

7 SKLEP

Raka najpogostejše odkrijemo na podlagi simptomov, medtem ko presejalni programi prispevajo le manjši delež diagnoz. Specifični znaki omogočajo hitrejšo diagnostiko, nespecifični pa pogosto vodijo do poznega odkritja in slabšega izida. Zgodnje odkrivanje je ključno za večjo možnost ozdravitve, pri čemer poleg presejalnih programov pomembno vlogo igrajo tudi ozaveščanje in ciljnati nadzor ogroženih skupin. Diagnostika temelji na patološki potrditvi in opredelitvi obsega bolezni, zdravljenje pa določa multidisciplinarni konzilij. Sodobni pristopi vključujejo kombina-



cijo lokalnega in sistemskega zdravljenja. Pomemben del obravnave so tudi farmacevti, ki prispevajo k varni in učinkoviti uporabi zdravil ter podpornemu zdravljenju.

8 LITERATURA

1. Elliss-Brookes L, McPhail S, Ives A, Greenslade M, Shelton J, Hlom S, et al. Routes to diagnosis for cancer - determining the patient journey using multiple routine data sets. *Br J Cancer*. 2012;107(8):1220-6.
2. Dannhauser F, Calanzani N, Aslam A, Chang A, Vimarkant A, Majeed M, et al. Cancer risk in patients with recurrent or persistent symptoms: a systematic review. *Lancet Reg Health Eur*. 2026;65:101638.
3. Crosby D, Bhatia S, Brindle KM, Coussens LM, Dive C, Emberton M, et al. Early detection of cancer. *Science*. 2022;375(6586):eaay9040.
4. Norris RP, Fuller E, Greystoke A, Todd A, Sharp L. Routes to Diagnosis in Lung Cancer-Do Socio-Demographics Matter? An English Population-Based Study. *Cancers (Basel)*. 2025;17(11).
5. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63.
6. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):276-92.
7. Shear RM, Manasco L, McGoldrick D, Kajana K, Rosenthal L, McMikel A, et al. International Framework for Cancer Patient Advocacy: Empowering Organizations and Patients to Create a National Call to Action on Cancer. *J Glob Oncol*. 2015;1(2):83-91.
8. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v58-v68.
9. Bex A, Ghanem YA, Albiges L, Bonn S, Campi R, Capitanio U, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2025 Update. *Eur Urol*. 2025;87(6):683-96.
10. Swetter SM, Johnson D, Albertini MR, Barker CA, Bateni S, Baumgartner J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(5):290-8.
11. Lin F. Evolving practices of diagnostic immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(12):1561-3.
12. Lin F, Liu H. Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm/tumor of uncertain origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(12):1583-610.
13. Lin F, Chen Z. Standardization of diagnostic immunohistochemistry: literature review and geisinger experience. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(12):1564-77.
14. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-1505.
15. Kuhtić I, Mandić Paulić T, Kovačević L, Badovinac S, Jakopović M, Dobrenić M, et al. Clinical TNM Lung Cancer Staging: A Diagnostic Algorithm with a Pictorial Review. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(7).
16. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008;49(3):480-508.
17. Jadvar H, Colletti PM, Delgado-Bolton R, Esposito G, Krause BJ, Iagaru AH, et al. Appropriate Use Criteria for. *J Nucl Med*. 2017;58(12):2026-37.
18. Jadvar H, Ballas LK. PSMA PET: Transformational Change in Prostate Cancer Management? *J Nucl Med*. 2018;59(2):228-9.
19. Jadvar H, Calais J, Fanti S, Feng F, Greene KL, Gulley JL, et al. Appropriate Use Criteria for Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging. *J Nucl Med*. 2022;63(1):59-68.
20. Taylor C, Munro AJ, Glynn-Jones R, Griffith C, Trevatt P, Richards M, et al. Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence? *BMJ*. 2010;340:c951.
21. Taberna M, Gil Moncayo F, Jané-Salas E, Antonio M, Arribas L, Vilajosana E, et al. The Multidisciplinary Team (MDT) Approach and Quality of Care. *Front Oncol*. 2020;10:85.
22. Stiefel F, Bourquin C, Salmon P, Achteri Jeanneret L, Dauchy S, Ernstmann N, et al. Communication and support of patients and caregivers in chronic cancer care: ESMO Clinical Practice Guideline. *ESMO Open*. 2024;9(7):103496.
23. Pillay B, Wooten AC, Crowe H, Corcoran N, Tran B, Bowden P, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2016;42:56-72.
24. Arnold B. ACP Journal Club. Early palliative care improved quality of life in patients with newly diagnosed metastatic NSCLC. *Ann Intern Med*. 2010;153(12):JC6-3.
25. Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit MP, Frosch D, Légaré F, Montori VM, et al. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *BMJ*. 2012;344:e256.
26. Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(2):115-24.
27. Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):237-51.
28. Nurgali K, Jagoe RT, Abalo R. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? *Front Pharmacol*. 2018;9:245.
29. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v252-6.
30. Zeller T, Muenstedt K, Stoll C, Schweder J, Senf B, Ruckhaeberle E, et al. Potential interactions of complementary and alternative medicine with cancer therapy in outpatients with gynecological cancer in a comprehensive cancer center. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(3):357-65.
31. Miranda-Silva W, Gomes-Silva W, Zadik Y, Yarom N, Al-Azri AR, Hong CHL, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer*. 2021;29(7):3539-62.
32. Fregnani ER, Epstein JB, Blijlevens NMA, Yarom N, Villa A, Raber-Durlacher JE, et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Statement: management of oral complications of immunotherapy. *Support Care Cancer*. 2025;33(10):851.
33. Rolvink J, Gerards AE, Kater AP, Swart EL, Becker ML. The effect of a Clinical Decision Support System on the frequency of

- dose adjustments of anticancer drugs in case of renal or hepatic dysfunction. *J Oncol Pharm Pract.* 2022;28(5):1063-9.
34. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361.
 35. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(4):268.
 36. Lacouture ME. Management of Dermatologic Toxicities Associated With Targeted Therapy. *J Adv Pract Oncol.* 2016;7(3):331-4.
 37. Ricciardi S, Tomao S, de Marinis F. Toxicity of targeted therapy in non-small-cell lung cancer management. *Clin Lung Cancer.* 2009;10(1):28-35.
 38. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321-30.
 39. Yoo C, Saborowski A, Hyung J, Wenzel P, Kim I, Wege H, et al. 58P Efficacy and safety of liposomal irinotecan (nal-IRI) plus fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) versus 5-FU/LV alone for advanced biliary tract cancer (BTC) after progression on gemcitabine-based therapy: A pooled analysis of the NIFTY and NALIRICC trials. *Annals of Oncology* Sep 2024. p. S235.
 40. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217-38.
 41. Lumachi F, Luisetto G, Basso SM, Basso U, Brunello A, Camozzi V. Endocrine therapy of breast cancer. *Curr Med Chem.* 2011;18(4):513-22.
 42. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol.* 2015;67(5):825-36.
 43. Edwards S, Lulic-Kuryllo T, Batra A. The impact of second-generation androgen receptor pathway inhibitors on skeletal muscle morphology and strategies to mitigate their effects in prostate cancer patients. *Front Rehabil Sci.* 2025;6:1655422.
 44. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J.* 2009;15(5):401-5.
 45. Shi Q, Sargent DJ. Meta-analysis for the evaluation of surrogate endpoints in cancer clinical trials. *Int J Clin Oncol.* 2009;14(2):102-11.
 46. Oosting SF, Barriuso J, Bottomley A, Galotti M, Gyawali B, Kiesewetter B, et al. Methodological and reporting standards for quality-of-life data eligible for European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) credit. *Ann Oncol.* 2023;34(4):431-9.
 47. Staynova R, Gavazova E, Kafalova D. Clinical Pharmacist-Led Interventions for Improving Breast Cancer Management-A Scoping Review. *Curr Oncol.* 2024;31(8):4178-91.
 48. Mattos LFV, de Sousa ARN, Teixeira JF, Costa MF, de Castilho SR. The role of the pharmacist in the hospital discharge of cancer patients: an integrative review. *J Oncol Pharm Pract.* 2023;29(5):1196-205.

