



# DORA

DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAM  
ZA RAKA DOJK

## **Program DORA 2008-2023:**

## **S kakovostjo do rezultatov**

ZBORNIK OB 15-LETNICI  
PROGRAMA DORA



# DORA



DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAM  
ZA RAKA DOJK

 ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA



Združenje za  
senologijo Slovenije  
Slovenian Senologic  
Society

## Program DORA 2008–2023: S kakovostjo do rezultatov

### ZBORNİK OB 15-LETNICI PROGRAMA DORA

**Izdal:** Onkološki inštitut Ljubljana v sodelovanju s Senološko sekcijo SZD

**Založil:** Onkološki inštitut Ljubljana

**Avtorji:** dr. Simona Borštnar, dr. med., mag. Kristijana Hertl, dr. med.,  
Katja Jarm, dr. med., znan. sod. dr. Mateja Kurir Borovčič, univ. dipl. fil. in pol.,  
Veronika Kutnar, dipl. rad. inž., doc. dr. Tanja Marinko, dr. med.,  
doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med., Vesna Škrbec, univ. dipl. pol., Sonja Tomšič,  
dr. med., Miloš Vrhovec, dr. med., prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

**Uredila:** znan. sod. dr. Mateja Kurir Borovčič, univ. dipl. fil. in pol.

**Recenzentka:** doc. dr. Mateja Krajc, dr. med.

**Lektura:** Zadruga Soglasnik

**Oblikovanje:** Barbara Bogataj Kokalj

**Fotografije:** shutterstock in arhiv DORE

**Tisk:** Grafika Gracer d.o.o.

**Naklada:** 200

Ljubljana, 2023

<https://dora.onko-i.si/>



CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.19-006-07(497.4)(082)

PROGRAM DORA 2008-2023 : s kakovostjo do rezultatov :  
zbornik ob 15-letnici programa DORA / lavtorji Simona Borštnar ...  
[et al.] ; uredila Mateja Kurir Borovčič ; fotografije Shutterstock in  
arhiv DORE]. - Ljubljana : Onkološki inštitut : Senološka sekcija  
SZD, 2023

ISBN 978-961-7029-66-6 (Onkološki inštitut)

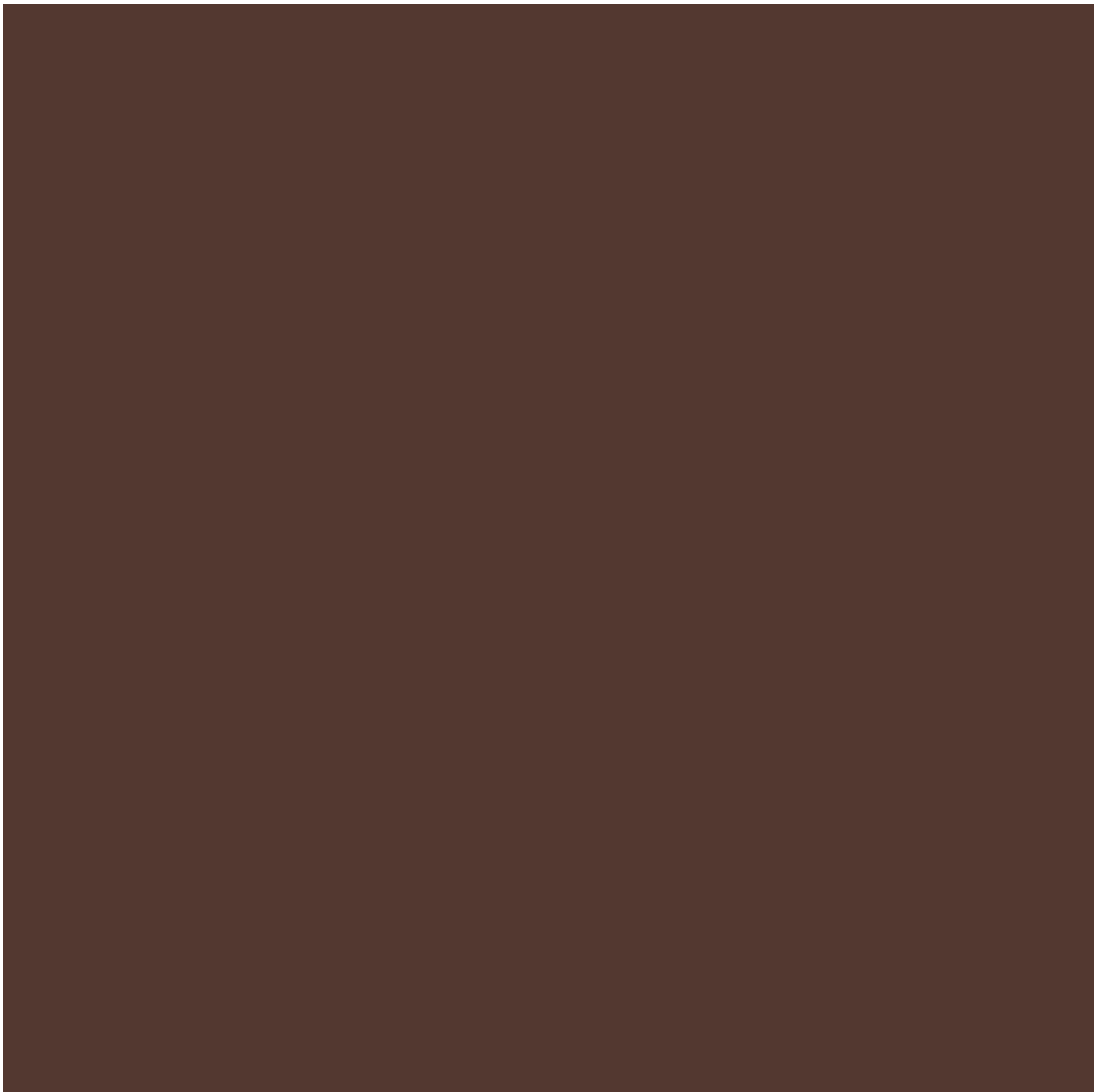
COBISS.SI-ID 166746371

# **Program DORA 2008–2023:**

## **S kakovostjo do rezultatov**

ZBORNİK OB 15-LETNICI  
PROGRAMA DORA

Ljubljana 2023





## KAZALO

- 8 Nagovor vodje programa DORA**  
mag. Kristijana Hertl, dr. med.
- 11 Petnajst let DORE: ključni mejniki presejalnega programa**  
znan. sod. dr. Mateja Kurir Borovčič, univ. dipl. fil. in pol.,  
mag. Kristijana Hertl, dr. med., Miloš Vrhovec, dr. med.,  
Veronika Kutnar, dipl. rad. inž., Vesna Škrbec, univ. dipl. pol., Katja Jarm, dr. med.
- 29 Kazalniki kakovosti programa DORA**  
Katja Jarm, dr. med.
- 47 Učinki programa DORA na breme raka dojk v Sloveniji**  
prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., Sonja Tomšič, dr. med.
- 57 Učinki programa DORA na kirurško zdravljenje raka dojk**  
doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med., Sonja Tomšič, dr. med.
- 71 Učinki presejalnega programa DORA na sistemsko zdravljenje raka dojk**  
dr. Simona Borštnar, dr. med.
- 85 Učinki programa DORA na obsevanje raka dojk**  
doc. dr. Tanja Marinko, dr. med.



# 15 let programa DORA

## S kakovostjo do rezultatov

V 15 letih (april  
2008–marec 2023)

**75,3-%**

povprečna  
udeležba žensk

**389.622**

povabljenih žensk  
(nekatero že 8. krog)

**839.170**

opravljenih presejalnih  
mamografij

pri več kot

**5.000**

ženskah odkrit rak dojk  
(večinoma na začetni stopnji)







**Program DORA 2008–2023:  
S kakovostjo do rezultatov**

## **Nagovor vodje programa DORA**



Spoštovani,

minilo je 15 let, odkar je bila v programu DORA 21. 4. 2008 slikana prva ženska. Od takrat do danes je bilo v programu opravljenih več kot 800 tisoč mamografij in odkritih približno pet tisoč rakov, večinoma še majhnih in omejenih le na dojke. Trenutno v določenih delih Slovenije teče že osmi krog slikanja. Glavni cilj Programa DORA je odkrivanje malih rakov, ki so po eni strani večinoma še netipni in jih je mogoče prepoznati le z mamografijo, po drugi strani pa je pri teh rakih tudi manjša verjetnost, da so že napredovali do pazdušnih bezgavk ali drugam po telesu. Pri takih tumorjih je zdravljenje bistveno uspešnejše.

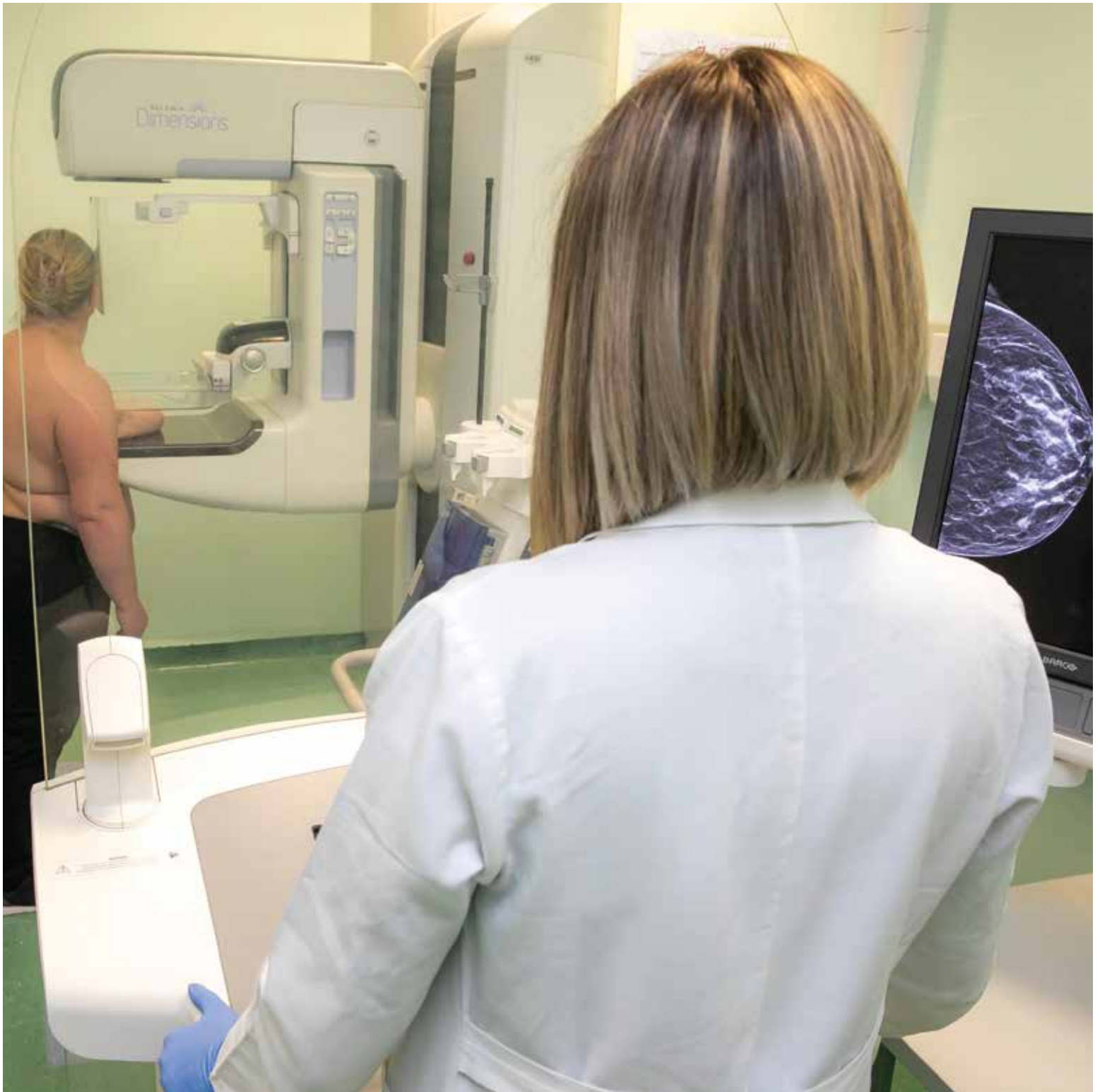
Program DORA se je v prvih 10 letih postopoma širila in zdaj že pet let vključuje v svoj program vse slovenske ženske v starosti od 50 do 69 let. Glede na dobre kratkoročne kazalnike kakovosti pričakujemo, da bo že kmalu prepoznan tudi dolgoročni učinek zgodnjega odkrivanja raka dojk, namreč zmanjšanje umrljivosti za to nevarno boleznijo.

---

Petnajsti Dorin rojstni dan smo želeli počastiti z mnenji slovenskih strokovnjakov, ki se že vrsto let ukvarjajo s spremljanjem, analiziranjem in zdravljenjem raka dojk. Želeli smo namreč preveriti, ali se morda v slovenskem prostoru že kažejo pozitivni učinki zgodnjega odkrivanja raka dojk. Odkrivanje majhnih primerov raka dojk ter posledično krajše in manj agresivne terapije, hitrejša povrnitev v normalno življenje in seveda zmanjšanje umrljivosti so glavne prednosti programa in želimo si, da bodo številke to tudi pokazale.

Programu DORA in vsem sodelavcem čestitam ob teh uspehih ter želim še naprej tvorno delo za zdravje slovenskih žensk.

mag. Kristijana Hertl, dr. med.  
vodja programa DORA





## **Petnajst let DORE: ključni mejniki presejalnega programa**

**znan. sodelavka dr. Mateja Kurir Borovčič, univ. dipl. fil. in pol.,<sup>1</sup>**

**mag. Kristijana Hertl, dr. med., specialistka radiologije,<sup>1</sup>**

**Miloš Vrhovec, dr. med., specialist radiologije,<sup>1</sup>**

**Veronika Kutnar, dipl. inž. rad.,<sup>1</sup>**

**Vesna Škrbec, univ. dipl. pol.,<sup>2</sup>**

**Katja Jarm, dr. med., specialistka javnega zdravja<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor presejalnih programov in klinične genetike, Oddelek za državni presejalni program za raka dojk DORA, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

Korespondenca: Mateja Kurir Borovčič, [mkurir@onko-i.si](mailto:mkurir@onko-i.si)

## Povzetek

Organiziran populacijski Državni presejalni program za raka dojk DORA vabi ženske na presejanje v Sloveniji od leta 2008. Priprave na vzpostavitev programa DORA so potekale od leta 2003. Cilj presejalnega programa je ob vsaj 70-odstotni udeležbi žensk zmanjšati umrljivosti za rakom dojk v ciljni populaciji žensk v starosti 50–69 let za 25–30 %.

V programu DORA so ženske vsaki dve leti pisno vabljeni na presejalni pregled dojk z digitalno mamografijo, ki omogoča odkritje še netipnih sprememb v dojkah. V primeru sumljivih sprememb na mamografiji so ženske vabljeni na nadaljnjo obravnavo, če je odkrit rak dojk, pa tudi na zdravljenje.

Nosilec in upravljavec programa DORA je Onkološki inštitut Ljubljana (OIL), ki od začetkov programa skrbi za njegovo upravljanje. OIL je vodil postopno širitev program DORA po državi, presejanje pa je sprva potekalo na OIL in v mobilnih enotah, nato v ljubljanski in mariborski regiji (2010–2013), končna širitev po vsej državi pa je vključevala presejalne centre DORE v bolnišnicah in zdravstvenih domovih (2014–2018). Na območju celotne Slovenije danes deluje 19 presejalnih centrov in dva presejalno-diagnostična centra.

Od zaključka širitve programa DORA je v program letno okvirno povabljenih 140.000 in slikanih 110.000 žensk, odkritih je približno 650 primerov raka dojk. Udeležba vabljenih žensk v programu v zadnjih petnajstih letih je 75 % in stalno narašča.

Vsi sodelavci programa DORA delujejo po Programskih smernicah DORA, ki celovito opredeljujejo upravljalne in zdravstvene storitve programa, prav tako pa določajo kazalnike kakovosti in oblike strokovnega nadzora. Program DORA deluje v skladu z visokimi standardi evropskih smernic kakovosti in zagotavlja enako obravnavo za vse udeležence v kateremkoli presejalnem centru v Sloveniji. Program DORA se je s svojimi rezultati v 15 letih delovanja izkazal kot evropski primer dobre prakse.

**Ključne besede:** presejanje, rak dojk, program DORA, kakovost

## Abstract

The organised population-based Slovenian Breast Cancer Screening Programme DORA has been inviting women to screening mammography in Slovenia since 2008. Preparation for the programme started in 2003. The aim of the screening programme is to reduce breast cancer mortality in the target population of women aged 50–69 by 25–30%, while the target participation rate of the invited women is at least 70%.

In the DORA programme, women are invited every two years for breast cancer screening with digital mammography, which enables the detection of atypical lesions in the breast. If suspicious changes are detected on the mammogram, women are invited for further examination; if breast cancer is detected, they undergo treatment.

The central management unit of the DORA programme is the Oncological Institute of Ljubljana (OIL), which has been managing the programme since its introduction. OIL led the gradual expansion of the DORA programme across the country. Screening initially took place at OIL and in mobile units, then in the Ljubljana and Maribor regions (2010–2013), while the final expansion throughout the country included DORA centres in hospitals and health centres (2014–2018). Today, 19 screening centres and 2 screening-diagnostic centres operate throughout Slovenia.

Since the completion of the expansion of the DORA programme, approximately 140,000 women have been invited to the programme annually and 110,000 women have been imaged, and around 650 cases of breast cancer have been detected. The participation of invited women in the programme in the last fifteen years stands at 75% and is constantly increasing.

All DORA programme employees work according to the DORA Programme Guidelines, which comprehensively define the management and health services of the programme, as well as determining quality indicators and forms of professional supervision. The DORA programme operates in accordance with the high standards of the European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis and ensures equal treatment for all participants in any screening centre in Slovenia.

With its results in its 15 years of operation the DORA programme has proven to be a European example of good practice.

**Key words:** screening, breast cancer, DORA Programme, quality assurance.

## Uvod

Državni presejalni program za raka dojk DORA (v nadaljevanju: program DORA) je centralno voden presejalni program za zgodnje odkrivanje raka dojk, kamor so na mamografijo vabljene ženske med 50. in 69. letom starosti. Nosilec in upravljaivec programa DORA je Onkološki inštitut Ljubljana (OIL), zdravstvene storitve dodatne diagnostike izvajata presejalno-diagnostična centra na OIL in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, mamografsko slikanje poteka v presejalnih centrih v 16 javnih zdravstvenih zavodih (zdravstveni domovi, bolnišnice) na 19 lokacijah. Cilj programa DORA je zmanjšati umrljivost zaradi raka dojk med ciljno populacijo za 25–30 %.

Program DORA vabi ženske od leta 2008 v skladu z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti presejanja in diagnostike raka dojk (v nadaljevanju: Evropske smernice) (1). Upravljanje in izvajanje zdravstvenih storitev programa DORA od leta 2019 opredeljujejo Programske smernice DORA (2). Leta 2023 je program DORA obeležil 15-obljetnico aktivnega delovanja, in sicer 21. aprila 2023, na dan, ko je bila leta 2008 opravljena prva mamografija presejalnega programa na OIL.

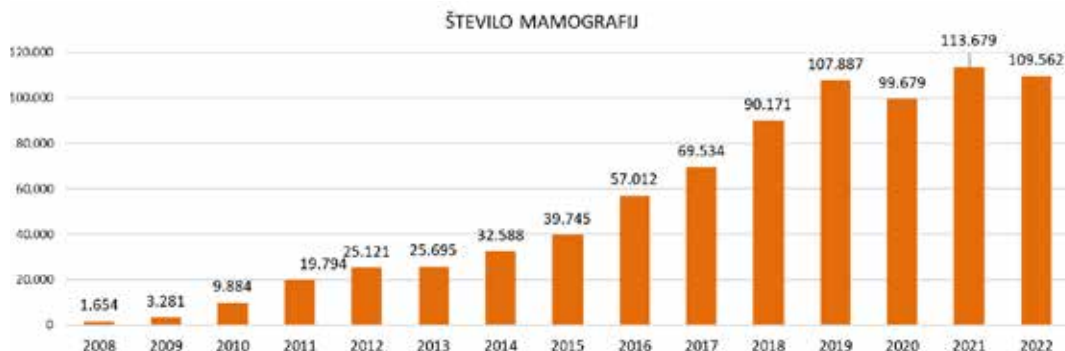
Med letoma 2008 in 2023<sup>1</sup> je bilo v program DORA skupaj povabljenih 389.622 žensk, nekatere so bile povabljene že osemkrat, opravljenih je bilo 839.170 mamografij in odkritih je bilo skoraj pet tisoč primerov raka dojk. Udeležba žensk med letoma 2008 in 2023 je bila 75,3-odstotna. Rezultati slikanja žensk v programu DORA med letoma 2008 in 2023 so prikazani na sliki 1.

---

1 Natančneje gre za obdobje od 21. 4. 2008 do 1. 4. 2023. Vir podatkov: Register DORA, OIL.



**Slika 1:** Število slikanih žensk v programu DORA po letih od 2008 do 2023.



## Priprave na zagon programa DORA: 2003–2008

Junija 2003 je Evropski parlament priporočil državam članicam, da do leta 2008 vzpostavijo program, ki bo za 25 % zmanjšal umrljivost za rakom dojke v ciljni populaciji (3). Kot strokovna podlaga za izvajanje presejalnih programov so bile pripravljene Evropske smernice, ki na osnovi znanstvenih raziskav in kliničnih dognanj določajo kazalnike kakovosti po posameznih segmentih izvajanja zdravstvene storitve presejanja za raka dojke (1). Evropske smernice so opredelile izhodišče kakovostnega presejalnega programa: vrednosti in načine spremljanja kazalnikov kakovosti izvajanja (sprotno vrednotenje programa) in učinkovitosti programa (dolgoročno spremljanje ciljne populacije), ki se redno merijo v programu DORA.

Leta 2003 je OIL pod vodstvom prof. dr. Maje Primic Žakelj, dr. med., pripravil Projekt uvedbe organiziranega presejanja za raka dojke v Sloveniji, poimenovan DORA, ki je kratica za termina DO-jka in RA-k. Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje (MZ) je 2004 projekt potrdil. Projekt je sprva presejanje načrtoval kot decentraliziran sistem s prestrukturiranjem obstoječih centrov za bolezni dojke v preventivni in diagnostični del. Strokovnjaki so ob uvedbi tako načrtovanega sistema naleteli na številne ovire, med njimi pomanjkanje ustreznega kadra, razdrobljenost organizacije, finančno negotovost izvedbe programa in prevlade analognih mamografskih aparatov. V Sloveniji je tedaj

potekalo oportunistično presejanje za raka dojk, ki ni dajalo večjih rezultatov na področju odkrivanja raka dojk v zgodnjih stadijih. Tak razdrobljeni sistem ni zmožal zagotavljati zahtevanih visokih standardov kakovosti, ki so jih priporočile Evropske smernice.

Leta 2006 je skupina zdravstvenih delavcev, ki je skrbela za zagon programa, med njimi so bili poleg dr. Maje Primic Žakelj še mag. Maksimiljan Kadivec, dr. med., mag. Kristijana Hertl, dr. med., doc. dr. Mateja Krajc, dr. med., in številni drugi, zaključila, da je nemogoče graditi učinkovit in kakovosten program na obstoječem sistemu. Zato so pridobili pomoč izkušenih strokovnjakov v tujini. S pomočjo evropske svetovalne skupine so pripravili osnutek nove, centralizirane organizacijske oblike presejalnega programa. Leta 2006 so program osnovali po posvetu z vodjem Evropskega presejalnega mrežja, dr. Lawrenceom von Karsa, ki je v Mednarodni agenciji za raziskovanje raka v Lyonu vodil evropski program kakovosti presejanja in je sodeloval pri implementaciji več uspešnih presejalnih programov.

Ob pomoči strokovnjakinj presejalnega programa za raka dojk v Nemčiji (radiologinja Margit Reichel, ekonomistka Jutta Pfeiffer, radiološka inženirka Hildegard Aust) je slovenska skupina strokovnjakov oblikovala nov koncept centraliziranega presejalnega programa, ki je bil osnovan na Evropskih smernicah kakovosti in na primerih dobre prakse iz Nemčije. Jedro nove organizacije programa je bila vzpostavitev samostojnih presejalnih centrov za izvajanje mamografij in dveh presejalno-diagnostičnih enot, ki pokrivajo vse ženske v starosti 50–69 let in opravijo presejanje in diagnostiko do končne odločitve o morebitnem zdravljenju. Presejalno-diagnostična enota je organizacijsko ločena od ostale diagnostike v javnem zdravstvenem zavodu.

OIL je leta 2007 pripravil nov načrt centraliziranega presejanja, ki ga je istega leta potrdil Zdravstveni svet MZ. Nov predlog je uvajal centralno enoto za upravljanje in vabljenje žensk ter hierarhično strukturo z dvema presejalno-diagnostičnima centroma (OIL in UKC Maribor) in več mobilnimi presejalnimi enotami ter slikanje z izključno digitalnimi mamografskimi aparati. Ker register obdelave osebnih podatkov v programu DORA v veljavni zakonodaji še ni obstajal, je k zbiranju podatkov o ženskah dala pozitivno mnenje informacijska pooblaščenka.

Od leta 2008 so bila v Splošnem dogovoru zagotovljena sredstva za upravljanje in za zdravstvene storitve programa DORA. OIL je bil imenovan kot nosilec ter upravljavec organiziranega in centralno vodenega presejalnega programa, ki je skrbel tudi za

obveščanje javnosti in vabljenje žensk v program v Registru in klicnem centru programa DORA. Kot vodja programa je direktor OIL imenoval specialista radiologa mag. Maksimiljan Kadivec.

## Začetek delovanja programa DORA leta 2008

Implementacija programa DORA se je začela leta 2008, ko so bile marca povabljene prve ženske na mamografijo na OIL. V 2008 je bil za program DORA na voljo le en digitalni mamografski aparat na OIL, zato so bile vabljene le ženske iz Ljubljane. Začel je delovati Klicni center programa DORA, za njegovo delovanje je skrbela medicinska sestra Firdeusa Firi Purić, ki je poskrbela tudi za deljenje gradiv o programu DORA po zdravstvenih zavodih po Sloveniji. Mag. Amela Duratović Konjević, univ. dipl. kom., je v OIL skrbela za komunikacijsko podporo programa in postavila spletno mesto programa leta.

Od aprila 2008 do konca leta 2009 se je presejalnega slikanja udeležilo 4.926 žensk, kar je predstavljalo 86,9 % vseh povabljenih. Na dodatno obravnavo je bilo napotnih 323 žensk (6,5 % glede na vse slikane). Med slikanimi ženskami so pri 47 ženskah odkrili raka dojke (0,9 % glede na vse slikane).

Že od začetka izvajanja programa DORA je bil velik poudarek namenjen kakovosti dela in opreme. Mag. Kristijana Hertl, ki je bila v programu kot namestnica vodje odgovorna za kakovost, je od začetka ocenjevala kakovost odčitavanja mamogramov pri radiologih in tudi kakovost pozicioniranja pri radioloških inženirjih. Vsak radiolog odčitovalec v programu DORA dvakrat letno prejme poročilo o kakovosti odčitovanja (senzitivnosti) od začetka izvajanja programa, torej 2008. Sprva so bila poročila pripravljena ročno, nato so leta 2020 naredili aplikacijo za beleženje in izračun, ki se uporablja še danes. Ocenjevanje kakovosti pozicioniranja radioloških inženirjev sta leta 2010 prevzeli radiološki inženirki Polona Barič in Veronika Kutnar, slednja od leta 2016 samostojno skrbi za ocenjevanje kakovosti pozicioniranja za vse radiološke inženirje po Sloveniji, ki so vključeni v program DORA. Ocenjevanje poteka na osnovi posebnega sistema za ocenjevanje kakovosti mamografskih slik. Letno oceni okvirno 3.600 mamografij, kar pomeni, da je preverjenih več kot 14 tisoč mamografskih slik. Rezultate kakovosti pozicioniranja pripravi v obliki poročila z ocenami, ki je tudi vključeno v Strokovnem poročilu o delu PC.

## **Širjenje programa DORA na širše območje Ljubljane in Maribora: 2010–2014**

Naslednja prelomnica v širitvi programa je bila vzpostavitev informacijskega sistema programa DORA, tj. aplikacije DORA in sistema PACS (Picture Archiving Communication System) za shranjevanje mamografij. Vodja programa mag. Maksimiljan Kadivec je s strokovnjaki različnih profilov, od patologov (dr. Snježana Frković Grazio, dr. med., dr. Matej Bračko, dr. med.), kirurgov (prof. Janez Žgajnar, dr. med.), radioloških inženirjev (Vesna Briški, dipl. inž. rad.) do radiologov (mag. Kristijana Hertl), v sodelovanju z zunanjim izvajalcem zasnoval aplikacijo DORA, ki je s petimi moduli v celoti podpirala klinično pot presejalnega programa. Od leta 2010 v programu DORA vsi presejalni centri in presejalno-diagnostični centri enotno uporabljajo računalniški informacijski sistem program DORA. Celotna klinična pot v programu, od vabljenja in izvedbe mamografij do diagnoze raka dojk, je digitalno podprta.

Program DORA je bil od leta 2008 do 2014 omejen le na dve območni enoti Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) od skupno desetih, Ljubljano in Maribor. Mamografsko presejanje je potekalo na OIL (od aprila 2008), v UKC MB (od junija 2013), v Zdravstvenem domu (ZD) Ljubljana ter v ZD Maribor (oba od januarja 2014), ter v Splošni bolnišnici (SB) Trbovlje in dveh mobilnih enotah (ME). Od maja 2010 poteka slikanje v ME1 v Ljubljani poleg OI, junija 2010 pa se je z ME2 v Trbovljah začelo slikanje žensk iz treh občin Zasavja. ME2 je krožila med različnimi kraji; iz Zasavja se je leta 2011 premaknila v Kamnik in nato v Domžale. Leta 2012 je prvič delovala v Litiji in na Vrhniki. Vsaki dve leti se ME2 vrača v omenjene kraje, razen v Trbovlje, kjer od junija 2013 presejanje poteka v SB Trbovlje.

## Vključevanje vseh ustreznih žensk in pokritje Slovenije: 2014–2018

Program DORA se je do leta 2013 razširil do svojih skrajnih kapacitet glede na takratno organizacijo, obenem se je situacija v državi dodatno zaostrila z novo gospodarsko krizo. V presejalnem programu je bilo ob tem treba na novo opredeliti določene funkcije, odgovornosti deležnikov in organizacijske cilje programa, saj se je število zaposlenih povečevalo, s tem pa je tudi organizacijsko program postajal vse kompleksnejši in težje obvladljiv. Proces preoblikovanja koncepta programa DORA, ki je natančneje definiral storitve upravljanja in zdravstvene storitve presejalnega programa ter ob mobilnih enotah predvidel tudi stacionarne presejalne centre, in širitev programa DORA na osnovi novega *Strateškega načrta programa DORA 2015–2020* (4) je ob sodelovanju predstavnikov programa DORA, Ministrstva za zdravje, ZZSZ in OIL vodila leta 2014 dr. Mateja Kurir Borovčič, univ. dipl. fil. in pol. Multidisciplinarna skupina strokovnjakov, ki so jo sestavljali mag. Maksimiljan Kadivec, Katja Jarm, dr. med., mag. Kristijana Hertl, Vesna Briški, dipl. inž. rad., Veronika Kutnar, dr. Janez Žgajnar, dr. Mateja Krajc, mag. Urban Zdešar, univ. dipl. inž. fiz., dr. Barbara Gazič, dr. med., prim. Janez Remškar, dr. med., in Gorazd Noč, inž. inf., je v okviru tega procesa pripravljala kot prilogo strateškega načrta tudi *Načrt širitve programa DORA 2015–2020*, ki je natančno opredeljeval kriterije za širitev presejalnega programa. Pripravili so tudi seznam 74 zahtev, ki so jih morali presejalni centri izpolniti, preden so dobili certifikat, da lahko izvajajo mamografije v programu DORA. Oblikovali so tudi postopke in kriterije za izključitev presejalnih centrov v primeru kršenja strokovnih protokolov.

Ključni novosti novega načrta širitve sta bili uporaba obstoječih digitalnih mamografov v zdravstvenih ustanovah po Sloveniji in širitev znanja za delo v programu DORA na sodelujoče izvajalce. Po novem načrtu širitve se je program DORA najprej širil v SB Ptuj (2015), Bolnišnico za ginekologijo in porodništvo Kranj, SB Izola, SB Nova Gorica in ZD Novo mesto (2016) ter v letu 2017 še v SB Murska Sobota, Slovenj Gradec in Celje. S tem je postal program DORA dostopen za vse slovenske ženske med 50. in 69. letom. V letu 2018 je bil z začetkom delovanja programa DORA v ZD Celje, mobilni enoti OIL na Jesenicah (ME3) in začetkom slikanja na mamografu v SB Brežice dosežen tudi cilj, da so vse ustrezne ženske iz vse Slovenije aktivno vabljene v program DORA. V letu 2018 je začel delovati tudi presejalno-diagnostični center programa DORA v UKC Maribor.

<b>Leto vključitve v program DORA</b>	<b>Stacionarni presejalni centri programa DORA</b>
2008	Onkološki inštitut Ljubljana
2013	UKC Maribor
2014	ZD Ljubljana ZD Maribor
2015	SB Ptuj
2016	Bolnišnica za ginekologijo in porodništvo Kranj SB Izola SB Nova Gorica ZD Novo mesto
2017	SB Murska Sobota SB Slovenj Gradec SB Celje
2018	ZD Celje
<b>Dislocirane presejalne enote programa DORA</b>	
2013	Splošna bolnišnica Trbovlje
2015	Zdravstveni dom Domžale
2018	Splošna bolnišnica Brežice
<b>Mobilne presejalne enote programa DORA</b>	
2010	mobilna enota 1
2010	mobilna enota 2
2018	mobilna enota 3
<b>Presejalno-diagnostična centra programa DORA</b>	
2008	Onkološki inštitut Ljubljana
2018	UKC Maribor

**Tabela 1:** Postopno vključevanje presejalnih enot v program DORA, 2008–2018.

## Programa DORA po pokritju Slovenije: 2019–2023

V mrežo presejalnih centrov programa DORA je od leta 2018 vključenih 16 javnih zdravstvenih zavodov, presejalne mamografije potekajo na 22 mamografih na 19 lokacijah v mobilnih in stacionarnih enotah. Od razširitve na področje celotne Slovenije je v program DORA letno povabljenih okoli 140 tisoč žensk in slikanih okoli 100 tisoč, na leto je odkritih približno 650 primerov raka dojk, udeležba žensk leta 2022 je bila 78-odstotna. Del presejalnega postopka je tudi nadaljnja obravnava žensk, pri katerih odkrijejo sumljive spremembe na dojkah.

## Organizacija programa DORA in Programske smernice DORA

V programu DORA danes na državni ravni sodeluje več kot 160 sodelavcev, od tega je več kot 120 radioloških inženirjev. Program poteka v skladu s *Pravilnikom o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka* (v nadaljevanju: pravilnik) (7) iz leta 2018 ter po *Programskih smernicah DORA* (2), ki opredeljujejo upravljalvske in zdravstvene storitve v presejalnem programu.

Prve Programske smernice DORA so pripravljali sodelavci Upravljalvske enote programa DORA na OI med leti 2018 in 2019 ter se od takrat redno posodabljaajo. Programske smernice DORA v skladu s pravilnikom opredeljujejo presejalno politiko programa DORA, postopek obravnave žensk ter organizacijo in dejavnosti programa DORA. Programske smernice DORA določajo tudi organizacijsko shemo programa (slika 2), prav tako pa bolj podrobno opredeljujejo upravljalvske (slika 3) in zdravstvene storitve. Med upravljalvske storitve uvrščamo upravljanje, koordiniranje in strokovni nadzor, vabljenje ciljne populacije, komuniciranje, informacijsko upravljanje, vključno z Registrom DORA, logistiko in izobraževanjem.

Zdravstvene storitve v programu DORA obsegajo: mamografsko slikanje obeh dojk v dveh projekcijah na digitalnem mamografu, dvojno odčitavanje mamografskih slik, konsenz konference, izvedbo dodatne diagnostike, dvojni histopatološki pregled tkiva, predoperativno konferenco žensk po igelni biopsiji in pooperativno konferenco po

opravljenem operativnem zdravljenju. Ženska, ki je povabljena na dodatno diagnostiko v programu DORA, opravi preiskave neinvazivne diagnostike (povečavo s kompresijo, dodatne projekcije, tomosintezo dojke, ultrazvočni ali magnetnoresonančni pregled) in invazivne diagnostike (debeloigelna biopsija).

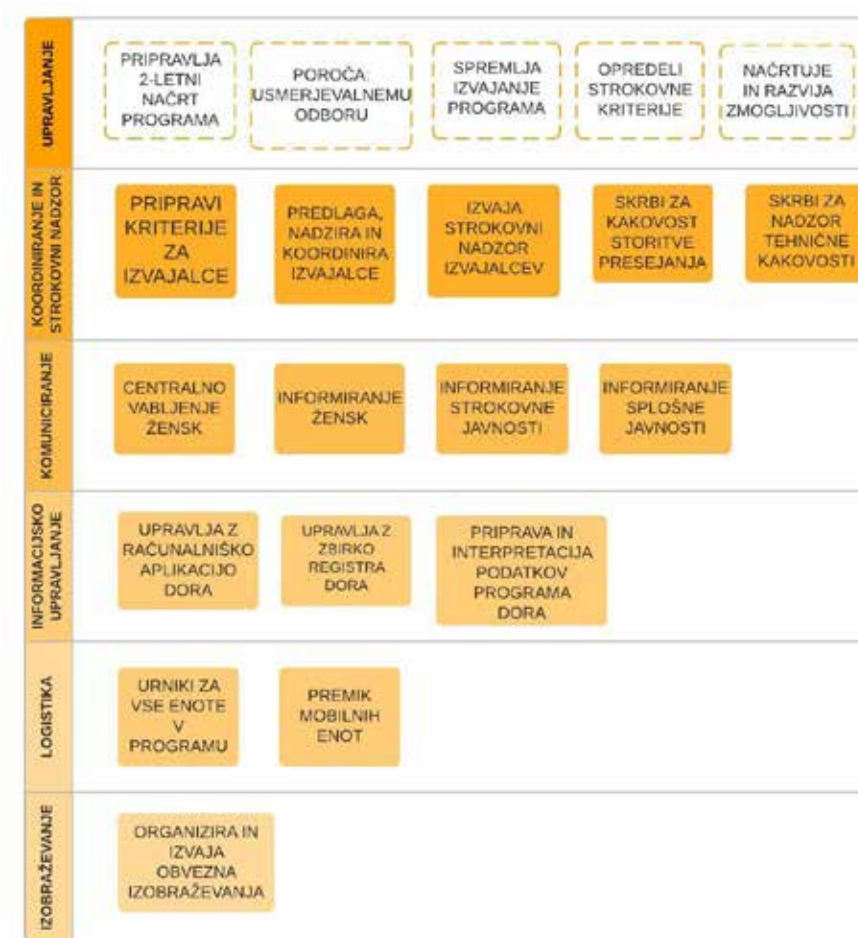
V programu DORA od vsega začetka posvečajo velik pomen izobraževanju zaposlenih. Vsako leto organizirajo Multidisciplinarni tečaj, ki je obvezen za vse na novo zaposlene v programu, za radiološke inženirje ob ostalih obveznih izobraževanjih vsaki dve leti pripravijo obnovitveni tečaj. Zaposleni se udeležujejo tečajev komunikacije, v zadnjih letih pa se po spletu ali v živo udeležujejo tudi krajših strokovnih izobraževanj, ki potekajo pod nazivom Šola DORE.

<b>Usmerjevalni odbor</b> predstavniki Ministrstva za zdravje, ZZZS, Združenja zdravstvenih zavodov Slovenije, predstavnik nevladnih organizacij	nadzorni organ
<b>Nosilec</b> Onkološki inštitut Ljubljana	vodi in upravlja program
<b>Strokovni svet</b> zdravnik specialist radiologije, radiološki inženir, zdravnik specialist javnega zdravja/epidemiolog, zdravnik specialist kirurg, zdravnik specialist patolog, medicinski fizik, predstavnik Uprave za varstvo pred sevanji, predstavnik Službe za informatiko OI Ljubljana	strokovni organ
<b>Vodja presejalnega programa</b>	vodi in upravlja program
<b>Izvajalci</b> Javni zdravstveni zavodi v Sloveniji – 2 presejalno-diagnostična centra in 19 presejalnih centrov	izvajalci mamografij in dodatne diagnostike
280.000 žensk v starosti od 50 do 69 let v 10 območnih enotah ZZZS	ciljna javnost

**Slika 2:**  
Organizacijska shema programa DORA



**Slika 3:** Storitve upravljanja programa DORA, ki so opredeljene v Programskih smernicah DORA.



Tako predvidena organizacijska shema programa DORA je bila uresničena leta 2019, ko je bil prvič imenovan Strokovni svet programa DORA, istega leta je bil sklican Usmerjevalni odbor presejalnih programov, ki ga vodi MZ.

## Evropski primer dobre prakse

Program DORA je zasnovan kot ženskam prijazen program, ki po 15 letih delovanja kaže rezultate, o čemer poročajo tudi ostali prispevki v tem zborniku. Največji poudarek v programu je namenjen zagotavljanju kakovosti pri delu osebja in tehnične opreme, ki ji je bila namenjena velika pozornost od začetka izvajanja programa. Medicinski fizik mag. Urban Zdešar z Zavoda za varstvo pri delu, ki redno opravlja tehnični nadzor vseh mamografskih aparatov v programu DORA dvakrat letno, je vzpostavil tudi sistem za dnevni nadzor tehnične kakovosti. Računalniški program ORQA (angl. Online Radiology Quality Assurance), ki je nastal na osnovi predhodnih programov MATKA (Mamografska Tehnična Kakovost) in SATKA (Samodejna Analiza Tehnične Kakovosti), danes omogoča vsakodnevno beleženje izbranih podatkov za vsak mamografski aparat posebej, na podlagi katerega je mogoče vsakodnevno nadzorovanje delovanja.

Za uspešnost presejalnega programa sta ključna visoka kakovost dela in hiter potek procesov, od dvojnega odčitavanja mamografij do pošiljanja obvestil, kar omogoča, da ženska dobi izvid o mamografiji, med katero niso odkrili sumljivih lezij, v nekaj dneh. Če je potrebna dodatna diagnostika, je ta izvedena v najkrajšem času, navadno že v naslednjem tednu po konsenz konferenci. Čakalna doba ni dovoljena. V programu sta zahtevani visoka občutljivost in specifičnost, torej odkrivanje čim večjega števila malih rakov dojk ob istočasno čim manjšem nepotrebnem vznemirjanju žensk, ki nimajo raka.

Doseganje kakovosti dokazujejo tudi izbrani kazalniki kakovosti, ki so opredeljeni v Evropskih smernicah kakovosti in pri katerih program DORA dosega večino vseh predvidenih kazalnikov, o čemer piše Katja Jarm v naslednjem prispevku.

Program DORA je zgledno urejen presejalni program za zgodnje odkrivanje raka dojk, ki ga kot takega prepoznavajo tudi vodilne evropske ustanove na področju raka, kot je European Commission Direction Joint Research Centre, ki je v letu 2022 na primeru programa DORA testiral sistem akreditacije presejalnih programov v Evropi. O organizaciji in delovanju programa DORA so se ob postavljanju podobnih programov pri strokovnjakih OIL izobraževali predstavniki zdravstvenih organizacij iz Hrvaške, Črne gore, Makedonije, Srbije, Romunije, Gruzije, Malezije in Združenih arabskih emiratov.

## Zaključek

Za uspešen presejalni program je ob vsem naštetem ključen dober strokovni tim. Upravljavaska enota programa DORA na OIL združuje strokovnjake različnih profilov, ki so včasih delovali na različnih oddelkih, od leta 2022 pa so združeni v eno enoto DORA, ki je del Sektorja za presejalne programe in klinično genetiko. Program od leta 2020 vodi mag. Kristijana Hertl, ki s 13 sodelavci skrbi za storitve upravljanja presejanja za raka dojk na državni ravni.

**Slika 4:** Lokacije presejalnih centrov programa DORA po Sloveniji.



V letih 2022 in 2023 so bile aktivnosti za prihodnost programa namenjene krepitvi obstoječe infrastrukture, od priprave razpisa za novo aplikacijo DORA do vzpostavitve novega sistema PACS za shrambo in arhiviranje mamografskih slik.

Razvoj programa DORA v prihodnosti opredeljuje tudi *Strategija programa DORA 2020–2025* (5), v kateri je predvideno, da bo ob spremenjenih evropskih priporočilih za presejalne programe, ki so bili objavljeni decembra 2022, tudi program DORA pripravil predlog širitev starostne skupine žensk na skupino 45–49 in 70–74, ki bodo ob zadostni politični podpori lahko vključene v presejanje.

## Literatura

1. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E (eds). *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*. Fourth Edition. European Commission. Luxembourg, 2006.
2. Kurir-Borovčič, Mateja et al. *Programske smernice DORA*. Onkološki inštitut, 2022. [https://dora.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/Dokumenti/Programske\\_smernice\\_programa\\_DORA\\_2022\\_ZA\\_WEB.pdf](https://dora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/Dokumenti/Programske_smernice_programa_DORA_2022_ZA_WEB.pdf).
3. European Parliament. Committee on Women's Rights and Equal Opportunities, JOENS, 2002. *European Parliament Resolution on Breast Cancer in the European Union (2002/2279(INI))*.
4. *Strateški načrt programa DORA 2015–2020*. Strokovni svet programa DORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2015.
5. *Strategija programa DORA 2021–2025*. Strokovni svet programa DORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2021.
6. Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka. Ljubljana: Uradni list RS, št. 57/18 in 68/19, 2019.
7. Jarm K, Hertl K, Krajc M, Šval C, Kutnar V, Kurir Borovčič M et al. *Deset let Državnega presejalnega programa za raka dojk Dora* = Ten years of the National breast cancer screening programme Dora. *Onkologija* 2020; 24(2), 12–22.
8. *Letno poročilo DORA 2022*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2022.
9. Jarm K, Kadivec M, Šval C, Hertl K, Primic-Žakelj M, Dean PB, Karsa L. von, Žgajnar J, Gazić B, Kutnar V, Zdešar U, Kurir-Borovčič M, Zadnik V, Josipović I & Krajc M (2021). Quality assured implementation of the Slovenian breast cancer screening programme. *PLoS One*, 16(10), 1–16. doi:10.1371/journal.pone.0258343





# Kazalniki kakovosti programa DORA

**Katja Jarm, dr. med., specialistka javnega zdravja<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor presejalnih programov in klinične genetike, Oddelek za državni presejalni program za raka dojk DORA, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Katja Jarm, [kjarm@onko-i.si](mailto:kjarm@onko-i.si)

## Povzetek

### Uvod:

Program DORA je organiziran populacijski državni presejalni program za raka dojk, v katerega so na presejalno mamografijo vsaki dve leti vabljeni slovenske ženske med 50. in 69. letom starosti. Zagotavljanje kakovosti v presejalnem procesu v vseh korakih obravnave vabljenih žensk je ključno za doseg dolgoročnega cilja, zmanjšanja umrljivosti zaradi raka dojk v ciljni populaciji za 25–30 %.

### Metode:

Upravljalvska enota programa DORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana na osnovi opredeljenih postopkov in kazalnikov kakovosti v Programskih smernicah DORA izvaja strokovni nadzor kakovosti dela presejalnih centrov, osebja, tehnične opreme in spremlja dogovorjene kazalnike kakovosti. S kazalniki kakovosti programa merimo kakovost aktivnosti med procesom presejanja in napovedujemo dolgoročno uspešnost programa.

### Rezultati:

Program DORA je decembra 2017 vključeval vse slovenske regije, implementacija programa pa je bila zaključena aprila 2018 z vzpostavitvijo vse potrebne prostorske, kadrovske in tehnične infrastrukture. Leta 2019 so dosegli popolno pokritost države, saj je bila takrat pokritost ciljne populacije z vabili več kot 90-odstotna. Program DORA od začetka delovanja leta 2008 do leta 2023 beleži povprečno udeležbo žensk v programu nad 75 %. 3 % slikanih žensk je napoteno na nadaljnje obravnave, 70 % rakov dojk odkrijejo v neinvazivni obliki ali v stadiju I, 40 % odkritih invazivnih rakov je manjših od 10 mm.

### Zaključek:

Program DORA deluje v skladu z visokimi standardi Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti presejanja za raka dojk. Letno merjeni kazalniki kakovosti programa kažejo, da je program učinkovit in vodi k zmanjšanju umrljivosti zaradi raka dojk.

**Ključne besede:** presejalni program, rak dojk, zagotavljanje kakovosti, kazalnik, DORA



## Abstract

### Background:

The Slovenian organised national breast cancer screening programme DORA invites women aged 50 to 69 years to undergo mammography screening every 2 years. Quality assurance is crucial for achieving long-term goal of the screening, which is a breast cancer specific mortality reduction for 25-30%.

### Methods:

The managing unit of the DORA programme at the Institute of Oncology Ljubljana performs quality audit in the screening units, among personnel and technical equipment and evaluates the programme's performance indicators on the basis of the DORA programme guidelines. Performance indicators measure the quality of the screening activities and can predict the mortality reduction.

### Results:

After introduction in 2008, the DORA programme completed national implementation end of 2017. In 2019, roll-out was completed with invitation coverage over 90%. 15-years average participation rate is 75%, recall rate is 3%, 70% of screened-detected breast cancers are diagnosed non-invasive or stage I, 40% of detected invasive cancers are 10mm in diameter or smaller.

### Conclusions:

As a result of 15 years of experience adopting European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis to Slovenian breast cancer screening facilities and health system conditions, a comprehensive quality assurance system in the screening programme resulted in high compliance of performance indicators with European guidelines. Surrogate performance indicators show that achieving mortality reduction is reasonable.

**Key words:** Screening programme, breast cancer, quality assurance, performance indicator, DORA

## Uvod

Državni presejalni program za raka dojk DORA (program DORA) je centraliziran in organiziran populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje raka dojk, kamor so na mamografijo vsaki dve leti vabljene ženske med 50. in 69. letom starosti (1). Cilj programa je zmanjšati umrljivost zaradi raka dojk v ciljni populaciji za 25–30 %. Program DORA deluje od leta 2008 v skladu z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti presejanja in diagnostike raka dojk (Evropske smernice) (2). Upravljanje in izvajanje zdravstvenih storitev programa DORA opredeljujejo Programske smernice DORA (3).

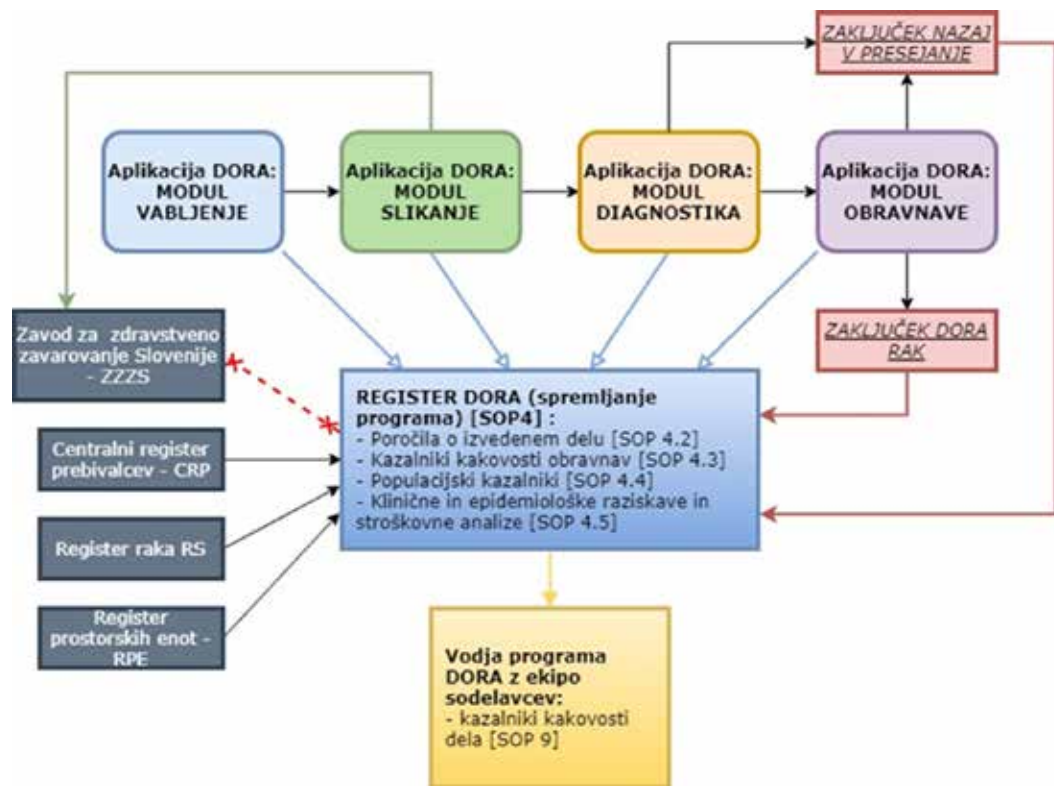
Program DORA se je po državi širil postopno, saj je bilo le tako možno izobraziti posebej za presejanje usposobljeno osebje, zagotoviti presejalnemu procesu prilagojene prostore in pripraviti vso zahtevano tehnično infrastrukturo ter s tem od vsega začetka slediti zagotavljanju kakovosti v vseh svojih enotah po Evropskih smernicah. Med letoma 2008 in 2014 je bil program omejen na dve območni enoti Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) od skupno desetih, Ljubljano in Maribor. Leta 2015 so deležniki programa DORA, Ministrstvo za zdravje, ZZZS in Onkološki inštitut Ljubljana (OI) kot nosilec pripravili nov strateški načrt širitve po vsej Sloveniji do leta 2020. Po novem načrtu širitve se je program DORA najprej leta 2015 vzpostavil v Splošni bolnišnici (SB) Ptuj, leta 2016 v Bolnišnici za ginekologijo in porodništvo Kranj, v SB Izola, SB Nova Gorica in Zdravstvenem domu Novo mesto ter v letu 2017 še v splošnih bolnišnicah Murska Sobota, Slovenj Gradec in Celje. S tem je program DORA decembra 2017 postal dostopen za vse slovenske ženske med 50. in 69. letom (1, 4, 5).

Za organiziran presejalni program so standardi kakovosti strožji, vse storitve pa nadzorovane in transparentne. Zagotoviti je treba točne epidemiološke in demografske podatke, na voljo morajo biti trajna finančna sredstva, ki omogočajo kakovostno delo, dober informacijski sistem in predana ekipa strokovnjakov. Vsi podatki o ciljni populaciji v presejalnem postopku, od vabljenja in presejalnega testa do rezultatov nadaljnjih obravnav, sklepov multidisciplinarnih konzilijev, diagnoze in načrta zdravljenja, se morajo dosledno beležiti in shranjevati s pomočjo standardnih obrazcev in enotnega kodiranja. Bistvenega pomena je kakovost vseh podatkov. Zbiranje podatkov v presejalnem registru je osnova za vrednotenje kakovosti lastnega dela in učinka presejanja, z njimi se pripravljajo kazalniki za merjenje kakovosti programa. Spremljanje kazalnikov

kakovosti izvajanja in učinkovitosti programa je osnovni element kakovostnega presejalnega programa. Kakovostni podatki in izpeljani kazalniki so tudi priložnost za stalno izobraževanje in izboljševanje, v končni fazi pa kažejo tudi odličnost posamezne ustanove (2, 6).

Upravljavka enota programa DORA na OI kakovost nadzira na več ravneh: nadzorujejo kakovost dela presejalnih centrov, kakovost dela osebja (radioloških inženirjev, radiologov, kirurgov, patologov), kakovost tehnične opreme in dogovorjene kazalnike kakovosti programa. Kazalniki in poročila so pripravljene na osnovi podatkov Presejalnega registra DORA (Slika 1).

**Slika 1:** Shema in povezave v presejalnem registru programa DORA.



SOP = standardni operativni postopki

V Registru DORA se podatki o ženskah hranijo v skladu z zakonom (7). Posebej za presejalni program DORA izdelana računalniška aplikacija DORA omogoča beleženje in spremljanje vseh postopkov presejanja za posamezno žensko v posameznih presejalnih krogih, shranjevanje vseh izvidov preiskav in nadzorovanje podatkov. Register ima vzpostavljene povezave s Centralnim registrom prebivalstva, Registrom prostorskih enot in Registrom raka Republike Slovenije, s stacionarnimi in mobilnimi presejalnimi in presejalno-diagnostičnimi enotami in sistemoma PACS (Picture Archiving Communication System) in RIS (radiološki informacijski sistem).

Kazalniki so v grobem vrednosti, izračunane na podlagi zbranih podatkov o posamezni zdravstveni storitvi ali o določenem vidiku zdravstvenega sistema. Meritev je objektivna kategorija, številska vrednost. Vrednotenje posameznega rezultata kazalnika je ključno, saj šele ustrezna presoja dosežene vrednosti nakaže morebitne nadaljnje aktivnosti v smislu izboljšav (8).

Slovenski program že od vzpostavitve sledi Evropskim smernicam in vrednoti kazalnike kakovosti glede na standarde teh smernic (2). Smernice so iz leta 2006 in jih v zadnjih letih nadomeščajo usmeritve in priporočila Evropske pobude za raka dojk pri Evropski komisiji, posodobljen izbor in standardi kazalnikov kakovosti pa bodo pripravljene v evropskem projektu CanScreen – ECIS in bodo uporabljeni za tretje poročilo o presejalnih programih za raka v Evropski zvezi (9, 10).

Pomemben del zagotavljanja kakovosti je večdisciplinarna obravnava, ki se v programu DORA izvaja v več oblikah. Vsako mamografsko sliko neodvisno odčitata dva radiologa. Konsenz konferenca poteka v primeru, ko radiologa odčitavalca označita pozitiven mamografski izvid ali ko se v izvidu ne strinjata, takrat mamografsko sliko odčita še tretji, nadzorni radiolog. Konsenz poteka tudi kot dvojno odčitavanje (dva patologa) patohistoloških vzorcev, odvzetih v programu DORA. Vse ženske, pri katerih je bila na obravnavi opravljena invazivna diagnostika, in vse ženske po operaciji raka dojk, ki je bil odkrit v programu DORA, so predstavljene na predoperativni in pooperativni večdisciplinarni konferenci, na katerih sodelujejo radiolog, patolog, kirurg in medicinska sestra (3).

## Metode

Za spremljanje kakovosti v programu DORA Programske smernice DORA opredeljujejo kratkoročne in dolgoročne kazalnike kakovosti, ki jih Strokovni svet programa DORA na osnovi podatkov Registra DORA redno spremlja in preverja vsaj enkrat na leto. Kazalniki aktivnosti se uporabljajo za sprotno vrednotenje kakovosti izvajanja programa v vseh postopkih, za oceno učinkovitosti programa pa potrebujemo dolgoročno spremljanje ciljne populacije in kazalnikov uspešnosti programa. Uporabljamo kratkoročne, nadomestne in dolgoročne kazalnike (2).

Dolgoročni kazalnik uspešnosti je zmanjšati umrljivost zaradi raka dojk med ciljno populacijo za 25–30 %.

Kratkoročni kazalniki aktivnosti kažejo kakovost aktivnosti med procesom presejanja, uporabljajo se za sprotno merjenje kakovosti delovanja programa. Primeri kratkoročnih kazalnikov so: pokritost ciljne populacije (z vabili, s presejalnim testom), udeležba žensk v programu, delež žensk s ponovljenim slikanjem zaradi tehnično slabe mamografije, delež žensk za nadaljnjo obravnavo ter čas med presejalno mamografijo in poslanim izvidom.

Ker se dolgoročni cilj in kazalnik presejalnega programa (zmanjšanje umrljivosti za rakom dojk v ciljni populaciji) pokažeta po daljšem času (vsaj 15 let po pokritju celotne ciljne populacije z organiziranim presejanjem) in je za preverjanje vpliva presejanja na umrljivost ciljno populacijo žensk treba spremljati dlje časa, se za spremljanje učinkov presejanja uporabljajo tako imenovani nadomestni kazalniki. Nadomestni kazalniki uspešnosti kažejo napoved zmanjšanja umrljivosti zaradi raka dojk. Primeri nadomestnih kazalnikov: stopnja intervalnih rakov, stopnja odkrivanja raka (število odkritih rakov dojk na tisoč presejalnih mamografij), stadij raka dojk, ki je bil odkrit v presejanju, in delež rakov dojk, ki so manjši ali enaki 10 mm.

Pokritost populacije z vabili in presejalnimi testi izračunamo kot odstotek vabil oz. presejalnih mamografij glede na letno število ustreznih žensk, kar je v programu DORA 140 tisoč žensk. Pokritje celotne populacije z organiziranim programom (angl. roll-out completed) dosežemo, ko je pokritost z vabili najmanj 90-odstotna (vsaj 90 % vseh ustreznih žensk je dobilo vsaj eno vabilo v presejalni program) in so hkrati vsi ključni

elementi presejanja v programu v celoti operativni (vabljenje, izvajanje presejalnega testa, dodatna obravnava sumljivih sprememb in zdravljenje odkritih rakov) (11).

Udeležbo v programu DORA merimo kot odstotek vabljenih žensk v določenem obdobju, ki so se kadarkoli v tem krogu udeležile presejalnega slikanja. Za uspešnost programa je pomembno, da se presejalnega slikanja udeleži vsaj 70 % ciljne populacije.

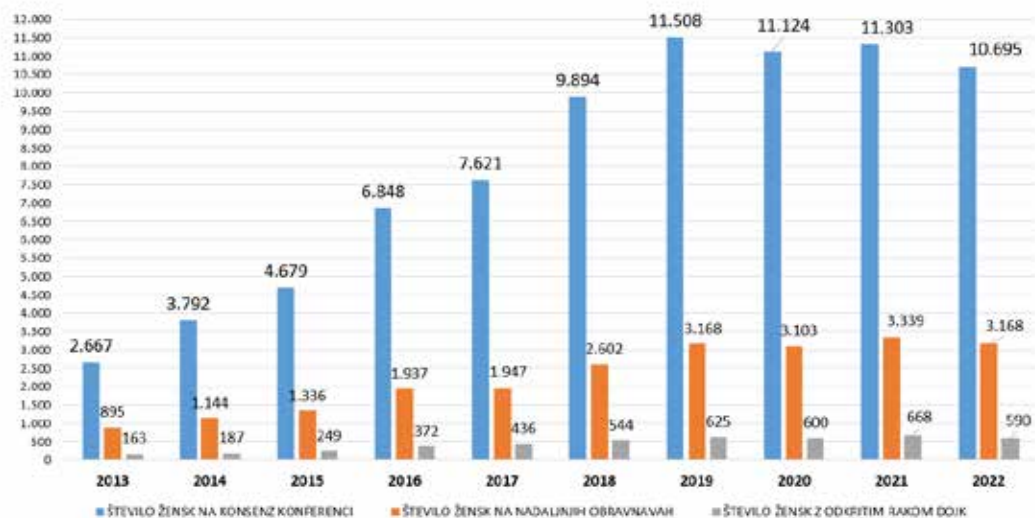
V Evropskih smernicah so kazalniki kakovosti opredeljeni z referenčnimi vrednostmi (2).

## Rezultati

V programu DORA je bilo v 15 letih opravljenih 839.170 presejalnih mamografij (obdobje 20. april 2008– 1. marec 2023), nekatere ženske so že v osmem krogu presejanja. Skupaj s številom opravljenih mamografij sta v času rasli tudi število žensk, obravnavanih na konsenzih in na nadaljnjih preiskavah, ter število odkritih rakov dojk (Slika 2). V obdobju 2008–2022 je bila povprečna udeležba žensk 75,3-odstotna. Ciljna pokritost populacije z vabili je bila dosežena leta 2019, ko je znašala 97 % (Slika 3). Od leta 2019 program DORA tudi beleži konstantno število opravljenih mamografij (okoli 110.000 letno), konsenzov (okoli 11.000 letno), nadaljnjih obravnav (okoli 3.300 letno) in odkritih rakov dojk (okoli 600 letno) (Slika 2). Minimalno vrednost pri udeležbi (vsaj 70 %) program dosega konstantno od leta 2014, od leta 2018 dosega tudi ciljni standard, več kot 75 % (Slika 4). Na nadaljnje obravnave po pozitivni mamografiji v programu povabijo 3,2 % slikanih žensk (Slika 5), 99,2 % se jih obravnav tudi udeleži. Pri več kot pet tisoč ženskah so odkrili raka dojk, skoraj 70 % v neinvazivni obliki ali v stadiju I (Slike 6–8). Tabela 2 prikazuje trend vrednosti izbranih kazalnikov kakovosti v programu DORA glede na predpisane standarde iz Evropskih smernic.

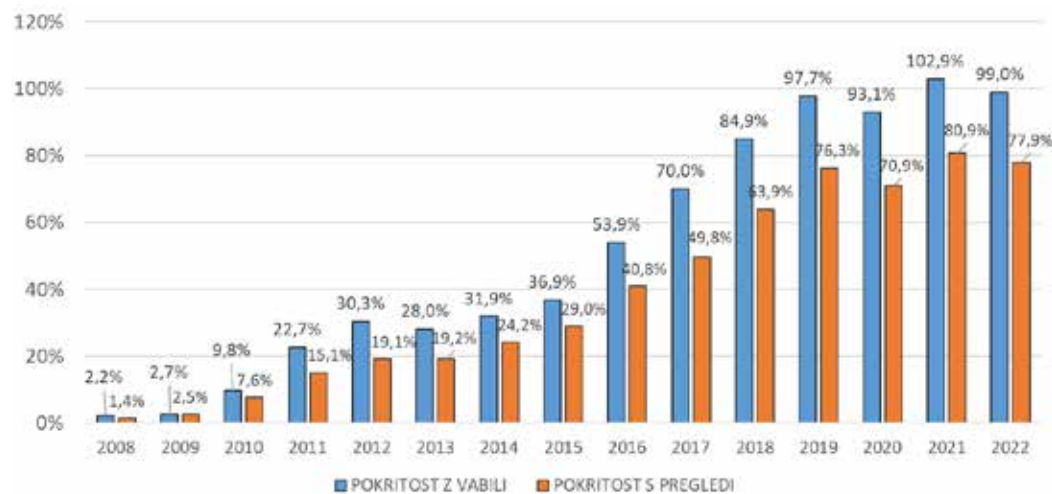
## Slika 2:

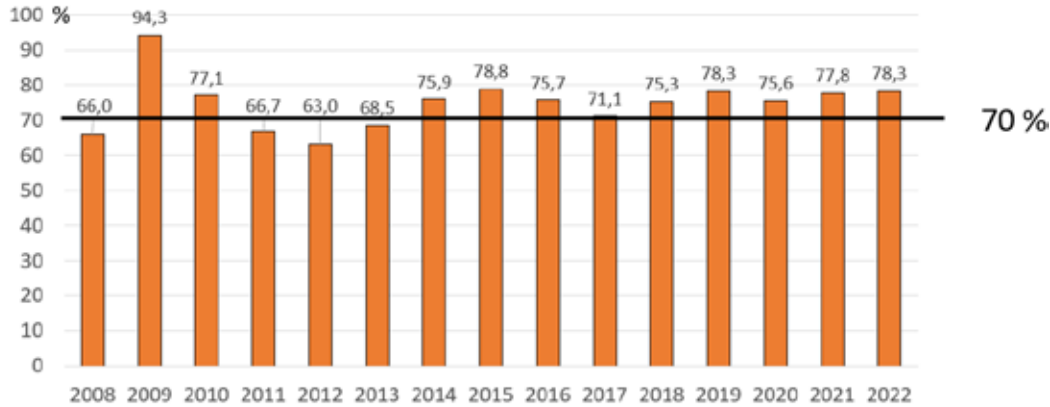
Število žensk v posameznih presejalnih postopkih v programu DORA v zadnjih desetih letih (2013–2022).



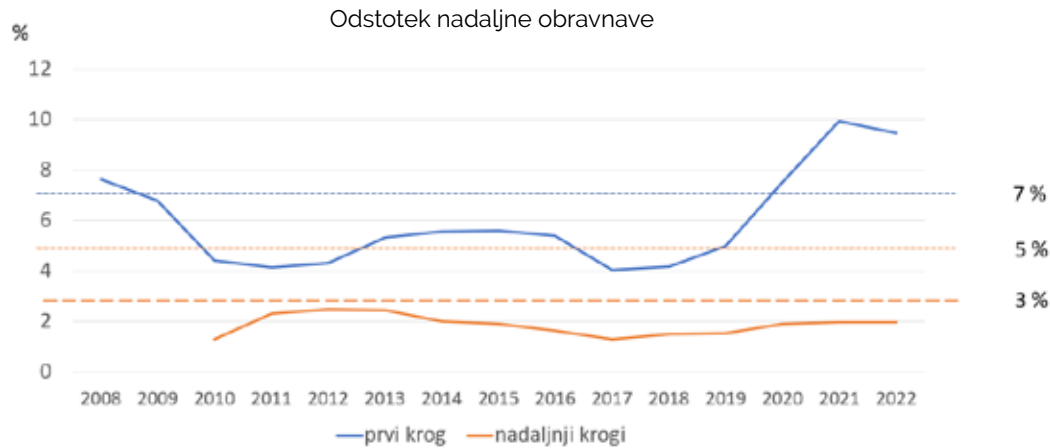
Število mamografij	25.695	32.588	39.745	57.012	69.534	90.171	107.887	99.679	113.679	109.562
--------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---------	--------	---------	---------

Slika 3: Pokritost ciljne populacije z vabili in s presejalnimi mamografijami, po letih 2008–2022.





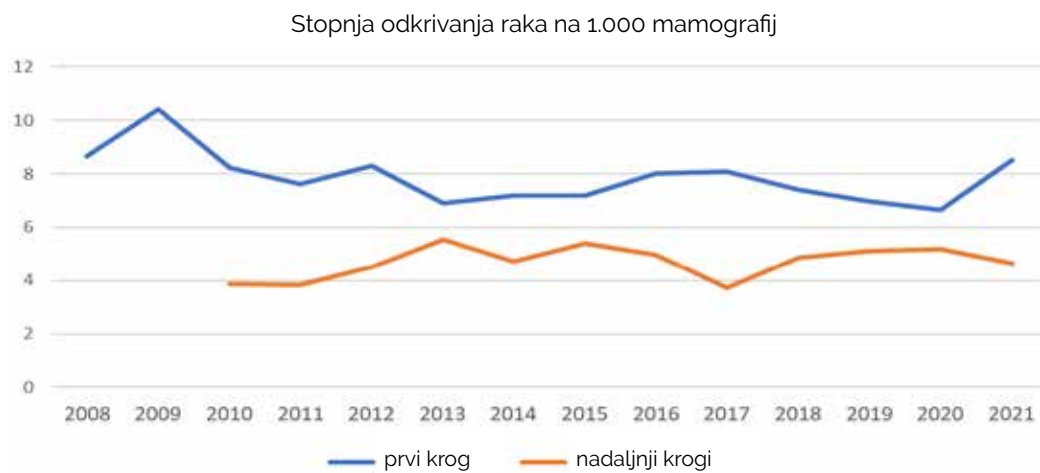
**Slika 4:** Udeležba povabljenih žensk v programu DORA, po letih (2008–2022). 70 % je minimalna zahteva za uspešen presejalni program.



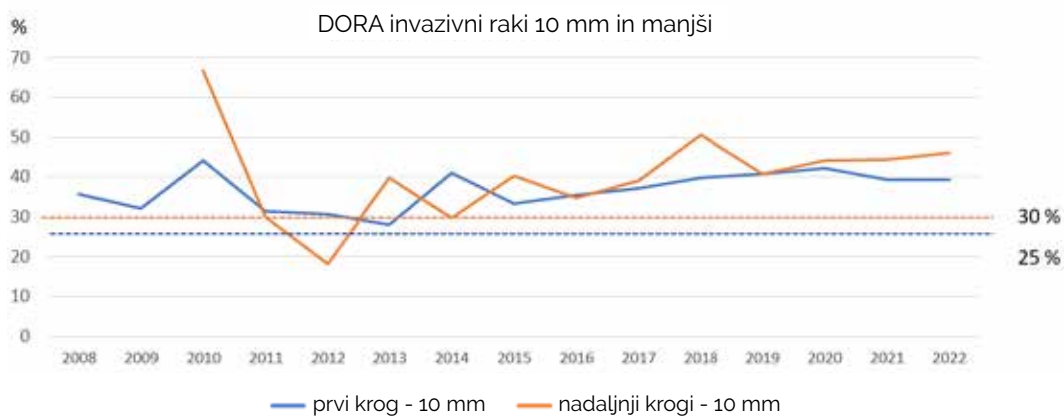
**Slika 5:** Odstotek žensk za nadaljnjo obravnavo po presejalni mamografiji v programu DORA, po letih in po presejalnih krogih. Sprejemljiva vrednost standarda za prvi krog je manj kot 7 %, za nadaljnje kroge pa manj kot 5 %. Ciljni standard za prvi krog je manj kot 5 %, za nadaljnje kroge pa manj kot 3 %.

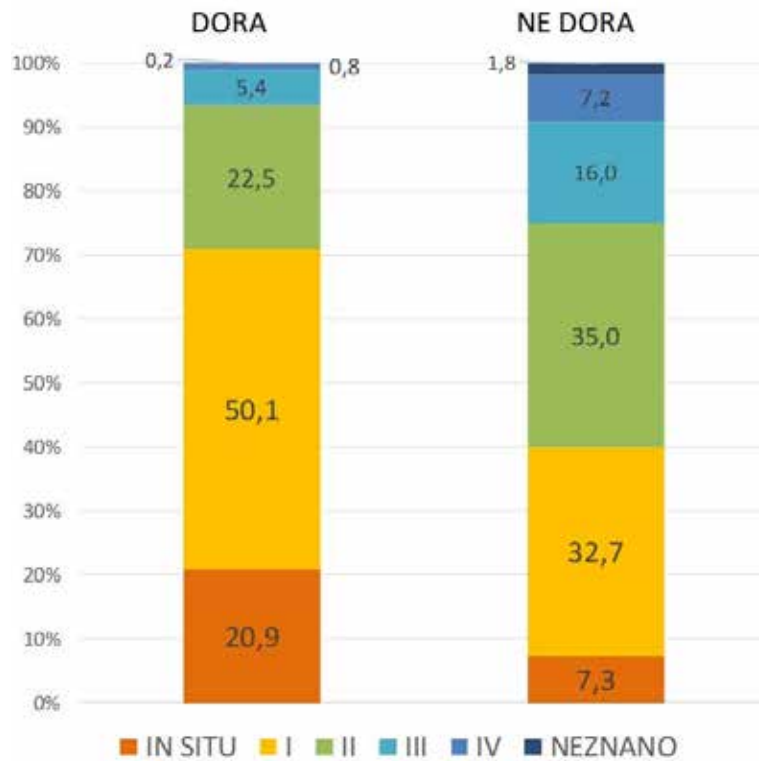


**Slika 6:** Stopnja odkrivanja raka dojk na 1.000 mamografij v programu DORA, po letih in po presejalnih krogih.



**Slika 7:** Odstotek invazivnih rakov dojk, odkritih v programu DORA, ki so enaki ali manjši od 10 mm. Več kot 25 % in več kot 30 % sta ciljni vrednosti glede na Evropske smernice.





**Slika 8:** Raki dojk po stadiju ob diagnozi glede na način odkrivanja (v programu DORA ali izven programa DORA), obdobje 2008–2019, starostna skupina žensk 50–69 let. Vir podatkov: Register raka Republike Slovenije.

**Tabela 3:** Nekateri kazalniki kakovosti programa DORA ter sprejemljive in želene vrednosti, kot jih predpisujejo Evropske smernice (za ženske, ki so bile vabljeni na slikanje v obdobju 1. 1. 2017–31. 12. 2021).

Kazalnik kakovosti	Vrednost v programu DORA:	2017	2018	2019	2020	2021	Vrednost sprejemljiva v EU smernicah	Cilj v EU smernicah
Delež vabljenih žensk, ki so se udeležile presejalne mamografije		71,1	75,3	78,3	75,6	77,8	> 70 %	> 75 %
Delež slikanih žensk za nadaljnjo obravnavo	prvi presejalni krog	4,1	4,2	5,0	7,5	9,9	< 7 %	< 5 %
	nadaljnji presejalni krogi	1,3	1,5	1,5	1,9	2,0	< 5 %	< 3 %
Delež žensk, ki so se udeležile nadaljnje obravnave	prvi presejalni krog	98,8	98,8	99,0	99,3	99,2	ni določena	
	nadaljnji presejalni krogi	99,5	99,2	99,5	99,7	99,6		
Delež invazivnih rakov		75,1	79,2	76,0	72,9	76,5	90 %	80 - 90 %
Stopnja odkrivanja rakov dojk (na 1.000 slikanih žensk)	prvi presejalni krog	8,1	7,4	7,0	6,7	8,5	6,8 / 1.000	> 6,8 / 1.000
	nadaljnji presejalni krogi	3,7	4,9	5,1	5,2	4,6	3,4 / 1.000	> 3,4 / 1.000
Delež v presejanju odkritih invazivnih rakov z negativnimi bezgavkami*	prvi presejalni krog	76,4	76,3	75,8	73,0	87,2	NA	> 70 %
	nadaljnji presejalni krogi	78,3	81,9	80,9	84,3	79,7	75 %	> 75 %
Delež v presejanju odkritih rakov, ki so stadij II ali več *	prvi presejalni krog	23,8	25,8	24,4	28,0	NA	ni določena	< 30 %
	nadaljnji presejalni krogi	14,7	19,4	22,8	18,0	NA	25 %	< 25 %
Delež v presejanju odkritih invazivnih rakov, ki so <= 10 mm	prvi presejalni krog	37,1	39,8	40,9	42,3	39,3	ni določena	≥ 25 %
	nadaljnji presejalni krogi	39,1	50,6	40,8	44,1	44,4	≥ 25 %	≥ 30 %
Delež v presejanju odkritih invazivnih rakov, ki so < 15 mm		61,3	62,1	61,3	65,9	64,7	50 %	> 50 %
Časovni interval med presejalnim slikanjem in rezultatom presejalne mamografije		2,8	2,9	3,4	2,5	2,6	15 delovnih dni	10 delovnih dni
Časovni interval med predoperativno konferenco in datumom za operacijo		24,2	22,4	22,4	22,2	21,3	15 delovnih dni	10 delovnih dni

\* Podatki iz RRRS. Podatka za kazalnik *Delež v presejanju odkritih invazivnih rakov z negativnimi bezgavkami* za leti 2020 in 2021 sta iz Registra DORA. Tabela pripravljena aprila 2023. Vse vrednosti so v %, razen kazalnik *Stopnja odkrivanja rakov dojk*.

## Razprava

Program DORA je začel delovati leta 2008, konec leta 2017 je dokončno z aktivnim vabljenjem vključil vse slovenske ženske iz ciljne populacije, leta 2019 je dosegel popolno pokritost ciljne populacije z vabili. Pri veliki večini kazalnikov kakovosti je po 15 letih dela in zagotavljanja kakovosti v mejah predpisanih standardov po evropskih navodilih (1, 2).

Drugo poročilo o presejalnih programih za raka v Evropi iz leta 2017 je Slovenijo že postavilo med države z vidnimi rezultati kazalnikov. Pri vrednostih ključnih kazalnikov aktivnosti, kot so udeležba na presejalni mamografiji, delež nadaljnje obravnave, udeležba na nadaljnji obravnavi in pozitivna napovedna vrednost nadaljnje obravnave, je bil slovenski program takrat že nad evropskimi povprečnimi vrednostmi (11,12).

Evropska pobuda za raka dojk ECIBC je za sistem zagotavljanja kakovosti leta 2020 pripravila izbor 13 kazalnikov za raka dojk. Program DORA že redno spremlja 11 kazalnikov od 13 izbranih (13). Program DORA tudi redno nadgrajuje sistem zagotavljanja kakovosti z novimi kazalniki; nekatere izbirajo za potrebe notranje organizacije programa, nekatere pa v skladu z evropskimi direktivami, kot je nova shema zagotavljanja kakovosti ECIBC, s katero bo po strogih merilih mogoče v naslednjih letih pridobiti tudi akreditacijo za presejalni center za raka, kar brez učinkovitega sistema zagotavljanja kakovosti ne bi bilo mogoče (14).

Z vabili program pokriva celotno ciljno populacijo od leta 2019, takrat so dobile vse slovenske ustrezne ženske vsaj eno vabilo na presejalno mamografijo. Od takrat je tudi pokritost ciljne populacije s presejalnim testom skoraj enaka udeležbi žensk. Udeležba je bila v vseh letih presejanja blizu minimalni sprejemljivi vrednosti 70 %, od leta 2014 je redno nad to mejo, in sicer v vseh slovenskih regijah. V zadnjih štirih letih je nad ciljno, 75-odstotno vrednostjo, ravno tako v vseh slovenskih regijah.

Delež žensk za nadaljnjo obravnavo v prvem presejalnem krogu je le v letih 2021 in 2022 presegel največjo predpisano vrednost. S pokritjem celotne populacije je v prvem krogu presejanja le manjši delež vabljenih žensk, to so ženske, ki se programa DORA udeležijo prvič. Vzrok za večji delež obravnav v tej skupini žensk je previdnost odčitovalcev, saj ni mamografskih slik iz predhodnih krogov za primerjavo. Skupni delež dodatnih obravnav v vseh krogih ostaja majhen, 3,2 %.

V primeru kazalnika delež majhnih rakov dojk je od leta 2012, ko je število mamografij in odkritih rakov večje in vrednost kazalnika ni posledica majhnih števil, opazen trend naraščanja, kar pomeni, da so odčitovalci tudi vedno bolj izkušeni in odkrivajo tudi najmanjše spremembe v dojkah.

Namen presejalnega programa je predvsem odkrivati majhne, netipne rake, ko jih niti ženska niti njen zdravnik še ne moreta zatipati, saj je takrat bolezen še večinoma v neinvazivni obliki ali v zgodnjem stadiju, ko je lahko zelo dobro ozdravljiva. Program DORA je pri tem uspešen, saj je bilo po podatkih Registra raka Slovenije v izbranem obdobju 2008–2019 v neinvazivni obliki in v stadiju I odkritih 71 % vseh rakov v programu DORA, izven programa v enakem obdobju pa 40 %. Evropske smernice za stadije predpisujejo kazalnik delež v presejanju odkritih rakov, ki so stadij II ali več z vrednostjo največ 30 % oz. 25 %; v DORI je znašal 29 % (Slika 8).

Dolgoročnega učinka presejanja, zmanjšanja umrljivosti, za zdaj še ne morejo zasledovati, saj so od pokritja celotne populacije minila le štiri leta. Rak dojk je zelo dobro ozdravljiv rak, v Sloveniji so bolnicam na voljo vse najnovejše oblike zdravljenja te bolezni in tudi preživetje bolnic s tem rakom se je v zadnjih 20 letih povečalo za 11 odstotnih točk (na 88 %, petletno čisto preživetje). Rak dojk je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na tretjem mestu pri ženskah za rakom ščitnice in kožnim melanomom (15).

Slovenski presejalni program za raka dojk bo s podatki iz Registra DORA sodeloval pri tretjem evropskem poročilu o presejalnih programih, pri čemer bo prvič po pokritju vse države lahko primerjal svoje rezultate kakovosti z drugimi uspešnimi evropskimi presejalnimi programi (10).

## Zaključek

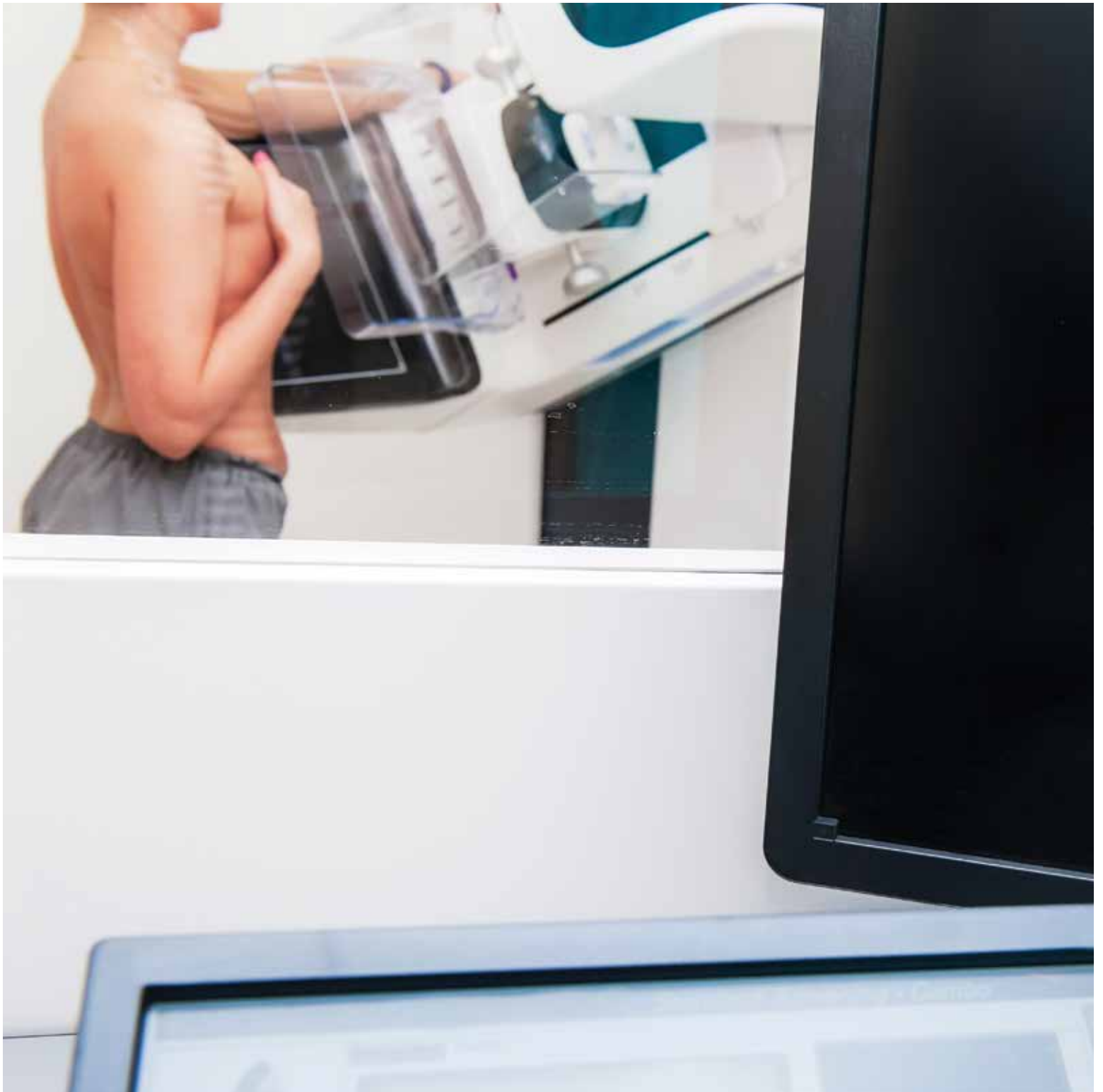
Program DORA po 15 letih zagotavljanja kakovosti beleži ustrezne vrednosti kazalnikov kakovosti, predpisane v Evropskih smernicah za presejanje raka dojk iz leta 2006. Program dokazuje, da le z dobrim sistemom nadzora in vzdrževanja kakovosti ter organiziranim in populacijskim pristopom v presejalnem postopku lahko doseže ustrezne rezultate na državni ravni. Presejalni register programa DORA omogoča celovito zbiranje podatkov in poročanje kazalnikov ter primerjavo z drugimi evropskimi državami, med katerimi se uvršča kot eden najuspešnejših presejalnih programov za raka.

V prihodnosti se bo program DORA še nadalje povezoval z mednarodnimi zbirkami presejalnih programov ter sodeloval v mednarodnih projektih in programih za izboljšanje informacijske podpore in mreže presejalnih programov – vse s skupnim ciljem izboljšanja obravnave populacije v presejalnih programih za raka in zmanjšanja bremena raka v Evropi.

## Literatura

1. Jarm K, Kadivec M, Šval C, Hertl K, Primic Žakelj M, Dean PB et al. Quality assured implementation of the Slovenian breast cancer screening programme. PLoS ONE 2021; 16:e0258343.
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. 4th ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
3. Kurir-Borovčič M, Duratović Konjević A, Jarm K, Nagode K, Kadivec M, Kastelic Z et al. Programske smernice DORA. Onkološki inštitut Ljubljana. Ljubljana; 2022. <https://dirros.openscience.si/lzpisGradiva.php?id=15893>
4. Jarm K, Hertl K, Krajc M, Šval C, Kutnar V, Kurir Borovčič M et al. Deset let Državnega presejalnega programa za raka dojk Dora = Ten years of the National breast cancer screening programme Dora. Onkologija 2020; 24(2): 12–22.
5. Hertl K, Krajc M, Jarm K, Kurir-Borovčič M. Program DORA – od oportunističnega presejanja žensk do državnega organiziranega programa za raka dojk. In: Novakovič S, ur. 34. onkološki vikend: ob 25-letnici Združenja za senologijo SZD: 25 let razvoja zdravljenja raka dojk v Sloveniji: dosednji uspehi in pogled naprej in državni program obvladovanja raka: zbornik: Bled, Rikli Balance Hotel, 25. in 26. november 2022.

6. A short guide to cancer screening: increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. World Health Organization. Regional Office for Europe. 2022. [citirano 2023 junij 8]. Dostopno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351396>.
7. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B), 2018. Uradni list Republike Slovenije št. 65/00, 47/15, 31/18.
8. Poldrugovac M, Simčič B et al. Priročnik o kazalnikih kakovosti. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje; 2010.
9. EU, European Commission, Joint Research Center. European Commission Initiative on Breast Cancer; 2023 [citirano 2023 maj 30]. Dostopno na: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc>.
10. CanScreen-ECIS. Project. International Agency for Research on Cancer, WHO. [citirano 2023 junij 8]. Dostopno na: <https://canscreen-ecis.iarc.who.int/the-project/>.
11. Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Basu P, Segnan N et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Brussels: International Agency for Research on Cancer; 2017.
12. Armaroli P, Riggi E, Basu P, Anttila A, Ponti A, Carvalho AL et al. Performance indicators in breast cancer screening in the European Union: A comparison across countries of screen positivity and detection rates. *Cancer Epidemiology* 2020; 147: 1855–63.
13. Muratov S, Canelo-Aybar C, Tarride JE, Alonso-Coello P, Dimitrova N, Borisch B et al. Monitoring and evaluation of breast cancer screening programmes: selecting candidate performance indicators. *BMC Cancer*. 2020; 20: 795.
14. Janusch-Roi A, Neamtiu L, Dimitrova N, Uluturk A, Garcia Escribano M, Sardanelli F et al. (coords.), European Commission Initiative on Breast Cancer– Manual for Breast Cancer Services– European Quality Assurance Scheme for Breast Cancer Services, EUR 30750 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, ISBN 978-92-76-39192-0, doi:10.2760/155701, JRC125431.
15. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S, Lokar K, Duratović Konjević A, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2020.







# **Učinki programa DORA na breme raka dojk v Sloveniji**

**prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., specialistka javnega zdravja<sup>1</sup>  
Sonja Tomšič, dr. med., specialistka javnega zdravja<sup>1</sup>**

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

Korespondenca: Vesna Zadnik, [vzadnik@onko-i.si](mailto:vzadnik@onko-i.si)

## Povzetek

V pričujočem prispevku na podlagi podatkov nacionalnega Registra raka ocenjujemo učinke 15-letnega delovanja Državnega presejalnega programa za raka dojk DORA na breme raka dojk v Sloveniji s pregledom sprememb v incidenci in preživetju. Zaradi dobrega preživetja bolnic z rakom dojk so učinki presejalnega programa na umrljivost zaznavni šele 10–20 let po uvedbi programa.

Uvedba programa DORA ne zmanjšuje incidence raka dojk, saj se v programu ne odkrivajo premaligne spremembe, se pa od uvedbe programa DORA ves čas zvišuje delež bolnic, ki jim raka dojk odkrijejo v ugodnejših stadijih bolezni. Med raki, ki so bili odkriti v programu DORA, jih je bilo 73 % odkritih v omejeni obliki, 26 % pa v razširjeni (izven programa DORA 51 % v omejeni in 40 % v razširjeni).

Tveganje smrti zaradi raka dojk pri odzivnicah v program DORA je šestkrat manjše v primerjavi z neodzivnicami. Zbolele, ki so jim rak dojk odkrili v programu DORA, so imele 100-odstotno petletno čisto preživetje, tiste z odkritim rakom izven programa pa 89-odstotno.

Visokokakovostni presejalni programi pomembno vplivajo na incidenco, stadij ob diagnozi, preživetje in umrljivost v presejani populaciji ter so osnova trajnostne onkološke oskrbe.

**Ključne besede:** presejalni program DORA, rak dojk, incidenca, preživetje, register raka

## Abstract

In this paper, we evaluate the effects of the 15-year operation of the National Breast Cancer Screening Program DORA on the burden of breast cancer in Slovenia. The data from the Slovenian national cancer registry have been applied for calculating the incidence and survival trends. As the survival of breast cancer patients is very good, the effects of the screening program on mortality are only noticeable 10 to 20 years after the program was introduced.

The introduction of the DORA program does not reduce the incidence, as premalignant lesions are not detected with the programme, but since the introduction of the DORA programme, the proportion of patients who are detected in more favourable stages of the disease has been constantly increasing. Among the cancers detected in the DORA programme, 73% were detected in the localized stage and 26% in the regionally spread stage (outside the DORA program, 51% in the localized and 40% regional).

The risk of breast cancer death among responders to the DORA programme is 6 times lower compared to non-responders. Patients whose breast cancer was detected in the DORA programme had a 100% five-year survival rate, while those diagnosed outside the programme had a 89% survival rate.

High-quality screening programs have a significant impact on incidence, stage at diagnosis, survival and mortality in the screened population and are the basis of sustainable oncology care.

**Key words:** DORA screening programme, breast cancer, incidence, survival, cancer registry

## Uvod

Zbiranje podatkov o bolnikih z rakom ima v Sloveniji dolgoletno tradicijo, saj imamo na Onkološkem inštitutu Ljubljana enega najstarejših populacijskih registrov raka v Evropi. Register raka Republike Slovenije je bil ustanovljen leta 1950 kot posebna služba za zbiranje in obdelavo podatkov o incidenci raka in preživetju bolnikov z rakom. Ti podatki so pomembno izhodišče za ocenjevanje bremena rakavih bolezni v državi, za načrtovanje in ocenjevanje onkološkega varstva na področju primarne in sekundarne preventive, diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije, za načrtovanje zmogljivosti in sredstev, ki so potrebni za obvladovanje rakavih bolezni (osebje, medicinska oprema, posteljne zmogljivosti), ter za klinične in epidemiološke raziskave v Sloveniji in v sklopu širših mednarodnih raziskav (1).

Breme raka opisujemo z osnovnimi kazalniki, kot so incidenca, umrljivost, prevalenca in preživetje. Incidenca pomeni število vseh v enem koledarskem letu na novo ugotovljenih primerov raka v točno določeni populaciji. Groba incidenčna stopnja je število novih primerov, preračunano na 100 tisoč oseb opazovane populacije. Če analiziramo incidenco v daljšem časovnem obdobju (in se starostna struktura prebivalstva v času spreminja) ali če primerjamo incidenco med populacijami z različno starostno strukturo, je treba uporabiti eno od metod starostne standardizacije. Starostno standardizirana stopnja je teoretična incidenčna stopnja, pri kateri predpostavimo, da je starostna struktura opazovane populacije enaka starostni strukturi v standardni populaciji (2).

Med najbolj povedne kazalnike bremena raka se uvršča tudi populacijsko preživetje. Populacijsko preživetje bolnikov z rakom, kot ga prikazujejo registri raka, je sestavljen kazalnik, v katerem se zrcalijo tako značilnosti bolnikov kot tudi organizacija, dostopnost, kakovost in učinkovitost sistema zdravstvenega varstva. Večinoma se populacijski podatek precej razlikuje od preživetja skupin bolnikov z določeno boleznijo, zdravljenih v posameznih bolnišnicah ali v prospektivnih kliničnih raziskavah s strogimi vstopnimi kriteriji, ki po navadi izključujejo starejše bolnike in tiste s pomembnimi spremljajočimi boleznimi. Na populacijsko preživetje vpliva npr. stadij bolezni ob diagnozi, ki je odvisen od časa od prvih sumljivih znakov do postavitve diagnoze; ta čas pa je tem krajši, čim bolj je prebivalstvo zdravstveno ozaveščeno, kdaj naj se ob težavi z zdravjem odloči za pregled pri zdravniku, čim bolj je zdravnik prvega stika dostopen in usposobljen,

da pomisli na možnost resne bolezni, čim večja je dostopnost diagnostičnih preiskav in čim krajše so zanje čakalne vrste. Razpoložljivost presejalnih programov za tiste rakave bolezni, pri katerih je dobrobit programov neizpodbitno dokazana, dodatno veča možnost ozdravitve ali vsaj boljšega preživetja, saj odkrivajo predrakave spremembe ali rakave spremembe v nižjih stadijih, kar praviloma pomeni tudi manj obsežno zdravljenje. Ko je diagnoza postavljena, pa je uspeh zdravljenja odvisen od vrste rakave bolezni, bolnikovih značilnosti (starosti, spremljajočih bolezni, splošne telesne zmogljivosti) in tudi od dostopnosti multidisciplinarne obravnave ter usposobljenosti zdravstvenega tima (3).

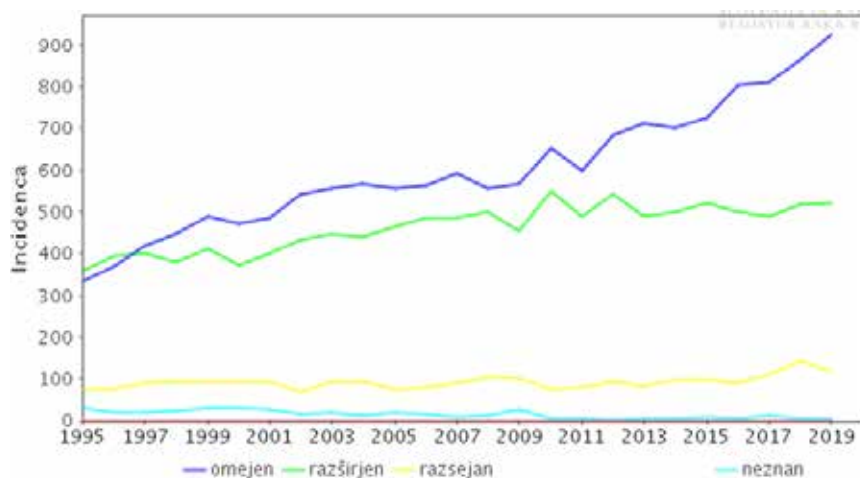
Cilj Državnega presejalnega programa za raka dojke DORA je zmanjšati umrljivost v skupini presejanih žensk za 25 do 30 % (4). Zaradi dobrega preživetja bolnic z rakom dojke so učinki presejalnega programa na umrljivost zaznavni šele 10–20 let po uvedbi programa v celotni populaciji. V pričujočem prispevku ocenjujemo učinke 15-letnega delovanja programa DORA na breme raka dojke v Sloveniji s pregledom sprememb v incidenci in preživetju.

## Incidenca

V obdobju 2015–2019 je v Sloveniji povprečno letno za rakom dojke zbolelo 1.454 žensk (139,7/100.000), kar je nekoliko pod evropskim povprečjem (5). V zadnjih letih incidenca raka dojke raste za približno 2,6 % letno; starostno standardizirana incidenčna stopnja pa raste za 1,7 % letno. Na koncu prejšnjega tisočletja, med letoma 1995 in 1999, je povprečno letno za rakom dojke zbolelo 912 Slovenk, umrlo pa jih je 368 (6). Ker v programu DORA ne odkrivamo premalignih sprememb, ni pričakovati, da bi uvedba programa trend rasti incidence raka dojke omejila ali obrnila.

Najmlajše bolnice zbolijo v tretjem desetletju življenja. Število bolnic se s starostjo veča, najbolj pa so ogrožene ženske v starosti 60–70 let. Pri raku dojke se krivulja logaritmiranih starostno specifičnih incidenčnih stopenj tipično razlikuje od te krivulje pri ostalih pogostih rakih ali vseh rakih skupaj; pri večini rakov opazimo log-linearni trend incidence in starosti, pri raku dojke pa se pri starosti približno 50 let rast krivulje ustavi, pri najvišjih starostih pa se lahko celo zasuka navzdol; v angleški terminologiji jo poimenujejo kot Clemensova kljuka (2).

V Sloveniji smo nekaj več kot polovico bolnic, zbolelih med letoma 2015 in 2019, diagnosticirali z omejeno boleznijo, slaba četrtina bolnic je imela ob ugotovitvi bolezni v razširjenem stadiju, 16 % pa v razsejanem. Stadij ni bil določen v 1 % primerov. Delež bolnic, odkritih v omejenem stadiju, se povečuje, zagotovo v največji meri prav zaradi uvedbe presejalnega programa DORA. Med letoma 1995 in 1999 je bilo v omejenem stadiju diagnosticiranih 40 % bolnic, 28 % v razširjenem in 18 % v razsejanem stadiju. Kar pri 7 % bolnic stadij v tistem času ni bil določen (Slika 1).



**Slika 1:** Incidenca raka dojk po stadiju, Slovenija 1995–2019.

Med raki, ki so bili odkriti v programu DORA, jih je bilo 73 % odkritih v omejeni obliki, 26 % pa v razširjeni. Drugače pa je bilo med bolnicami, ki jim rak dojk ni bil ugotovljen v okviru programa DORA. Pri teh je bilo le 51 % rakov ugotovljenih v omejeni obliki, 40 % v razširjeni in 8 % v razsejanem stadiju, z oddaljenimi metastazami.

## Preživetje

Rak dojk spada med bolezni z dobrim preživetjem. V mednarodni raziskavi Conocord-3 so ugotovili, da se petletno preživetje bolnic v nekaterih evropskih državah (Islandija, Švedska, Finska ...) že približuje 90 %. Slovenija se na tej lestvici zbolelih med letoma 2010 in 2014 uvršča malo pod polovico vseh vključenih držav (7). Preživetje bolnic z rakom dojk se tako v tujini kot tudi pri nas postopoma večja. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnic, zbolelih v letih 1997–2001, je bilo 77 %, tistih zbolelih 20 let pozneje (2012–2016) pa 88 %. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je petletno relativno preživetje bolnic z omejenim stadijem že več kot 95-odstotno, tistih z razsejano boleznijo pa komaj 20-odstotno. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj imajo mlajše od 50 let za 10 % večje relativno preživetje kot stare 75 let in več (8).

Slovenska analiza preživetja med odzivnicami in neodzivnicami v program DORA iz leta 2019 (9) kaže, da je bilo tveganje smrti pri odzivnicah 5,9-krat manjše v primerjavi z neodzivnicami. Zbolele, ki so jim rak dojk odkrili v programu DORA, so imele 100-odstotno petletno čisto preživetje, tiste z odkritim rakom izven programa pa 89-odstotno. V raziskavi, objavljeni leta 2022 (10), pa se je izkazalo, da imajo najboljše preživetje bolnice z rakom dojke, ki so pred diagnozo bile povabljene v program DORA in so se vabilu odzvale, najslabše pa tiste, ki so bile povabljene, a se niso odzvale. Prikazane razlike so neodvisne od stadija bolezni.

Primerjava preživetij med povabljenimi in nepovabljenimi v presejalni program je podvrženo pristranosti časa prednosti in časa trajanja bolezni. Pristranost časa trajanja (angl. length time bias) nastane zaradi neagresivnih rakov, ki jih odkrivamo med presejanjem in imajo dolgo preživetje, ti v skupini neodzivnih niso registrirani. Taki raki potem prispevajo dolge čase preživetja v skupini odzivnih, med neodzivnimi pa imamo registrirane le rake s hitrejšim potekom in je torej razlika večja, kot bi bila brez njih. Pristranost časa prednosti (angl. lead time bias) pa nastane zaradi različnih izhodišč začetka merjenja časa preživetja ob času diagnoze. Tistim, ki so diagnosticirani ob presejanju, se čas začne meriti takrat, torej, ko še niso imele prisotnih simptomov bolezni, tistim, ki jih diagnosticiramo zaradi prisotnih simptomov bolezni (v neodzivni skupini so to vsi oboleli), pa ob poznejši točki v poteku bolezni in torej pogosto tudi ob višjem stadiju, se pravi slabši prognozi. To pomeni, da imajo odzivniki navidezno daljši

čas preživetja, ker njihov čas začnemo meriti prej, ko še niso prisotni simptomi, tudi če jim zdravljenje ni nič pomagalo (2).

Zgoraj opisane probleme obstoječih metod za spremljanje učinkovitosti presejalnih programov s pomočjo populacijskega preživetja poskušamo premostiti v raziskovalnem projektu *Nova metoda za oceno pridobljenih let življenja v populacijskih presejalnih programih za raka - S-LYG* (ARRS: J3-2537), ki ga izvajamo raziskovalci Onkološkega inštituta Ljubljana, Nacionalnega inštituta za javno zdravje in Inštituta za biomedicinsko informatiko Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (11). V raziskavi bomo razvili novo metodo, s katero bomo pristranost časa prednosti odpravili in čas potrebnega opazovanja skrajšali z uporabo novega pristopa k izračunu pridobljenih let življenja (S-LYG), ki temelji na metodi analize preživetja.

## Zaključek

Visokokakovostni presejalni programi pomembno vplivajo na incidenco, stadij ob diagnozi, preživetje in umrljivost v presejani populaciji ter so osnova trajnostne onkološke oskrbe. V Sloveniji smo začeli izvajati Državni presejalni program za raka dojke DORA leta 2008, celotno populacijo v starosti 50 do 69 pa vanj vključujemo od leta 2018. Na podlagi podatkov nacionalnega Registra raka ugotavljamo, da se po 15 letih delovanja programa DORA že kažejo učinki zmanjšanega bremena raka dojke na populacijski ravni: stadiji ob diagnozi so pomembno nižji, preživetja bolnic z rakom, ugotovljenim v presejalnem programu, pa bistveno boljša. Učinek v obliki zmanjšane populacijske umrljivosti bo zagotovo zaznaven v naslednjih letih.



## Reference

1. Register raka Republike Slovenije. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2022.
2. Dos Santos Silva I ed. Cancer Epidemiology: Principles and Methods. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
3. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, Tomšič S, Duratović Konjević A, Bric N et al. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji Onkologija: strokovni časopis za zdravnike, 2021; 25: 42–7.
4. Jarm K, Hertl K, Krajc M, Šval C, Kutnar V, Kurir-Borovčič M et al. Deset let Državnega presejalnega programa za raka dojk DORA. Onkologija: strokovni časopis za zdravnike. 2020; 24: 12–22.
5. European Cancer Information System. Breast cancer burden in EU-27. European Union, 2020. Dostopno na: <https://workingwithcancer.co.uk/content/files/Breast-cancer-factsheet-Interactive-16.10.2020.pdf>.
6. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. Radiol Oncol 2017; 5: 47–55.
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšič M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet 2018; 391: 1023–75.
8. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S, Lokar K, Duratović Konjević A, Zakotnik B. Survival of cancer patients, diagnosed in 1997–2016 in Slovenia. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana; 2021.
9. Zakotnik B, Zadnik V, Žagar T, Primic-Žakelj M, Ivanuš U, Jerman T et al. Reaching sustainable oncology care via the National Cancer Control Program (NCCP). Annals of oncology 2019; 30: v673.
10. Tomšič S, Žagar T, Mihor A, Mlakar M, Lokar K, Jarm K et al. Prognostic factors and outcomes in women with breast cancer in Slovenia in relation to step-wise implementation of organized screening. PLoS 2022; 17: 0278384-1-0278384-10.
11. Nova metoda za oceno pridobljenih let življenja v populacijskih presejalnih programih za raka (S-LYG). Dostopno na: <https://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna-in-izobrazevalna-dejavnost/programi-projekti-in-studije/programi-in-projekti-arrs/projekt/nova-metoda-za-oceno-pridobljenih-let-zivljenja-v-populacijskih-presejalnih-programih-za-raka-s-lyg>.





## **Učinki programa DORA na kirurško zdravljenje raka dojk**

**doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med., specialist kirurg<sup>1</sup>**  
**Sonja Tomšič, dr. med., specialistka javnega zdravja<sup>2</sup>**

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

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

Korespondenca: Andraž Perhavec, [aperhavec@onko-i.si](mailto:aperhavec@onko-i.si)

## Povzetek

Obseg kirurškega zdravljenja raka dojk se je v skladu s strokovnimi dognanji v zadnjih letih močno zmanjšal in ta trend se še nadaljuje. Danes kirurgijo raka dojk delimo na operacijo na dojki, kjer opravimo bodisi ohranitveno operacijo bodisi mastektomijo, in operacijo v pazduhi, kjer opravimo bodisi disekcijo pazdušnih bezgavk bodisi biopsijo varovalne bezgavke. Tuje raziskave so pokazale, da je delež ohranitvenih operacij znotraj presejalnega programa pomembno večji, delež disekcij pazdušnih bezgavk pa signifikantno manjši kot izven njega. Te ugotovitve niso samo posledica nižjega stadija bolezni ob diagnozi, temveč tudi drugih dejavnikov. Poleg manjšega obsega operacij na dojki in v pazduhi so nekatere raziskave dokazovale tudi manj ponovnih operacij, krajšo hospitalizacijo in manj ambulantnih obiskov po kirurškem zdravljenju pri bolnicah, ki so imele raka diagnosticiranega v presejalnem programu.

Naši podatki so potrdili ugotovitve iz literature, saj je imelo ohranitveno operacijo 73,8 % bolnic, ki so imele raka odkritega v presejalnem programu, in 63,6 % bolnic izven presejalnega programa. Manj obsežno je bilo tudi kirurško zdravljenje v pazduhi – 17,4 % disekcij pazdušnih bezgavk znotraj presejalnega programa glede na 35,8 % izven njega. V prihodnje lahko pričakujemo, da se bo razlika v obsežnosti kirurškega zdravljenja znotraj in izven presejalnega programa še povečala, saj se je program šele pred nekaj leti razširil na celotno državo, analiza časovnih trendov pa je pokazala večjo razliko v deležu ohranitvenih operacij glede na način ugotovitve bolezni v obdobju 2017–2018 (13,2 %) glede na obdobje 2008–2016 (8 %). S presejalnim programom smo dobili tudi kakovostne podatke, ki omogočajo nadzor kirurškega dela, kar izboljšuje rezultate.

**Ključne besede:** rak dojk, presejalni program, obseg kirurškega zdravljenja, mastektomija, ohranitvena operacija, disekcija pazdušnih bezgavk, biopsija varovalne bezgavke

## Abstract

The extent of surgical treatment for breast cancer has due to development of clinical knowledge decreased significantly in recent years, and this trend continues. Breast cancer surgery is now divided into breast surgery, in which either breast-conserving surgery or mastectomy is performed, and axillary surgery, in which either axillary lymph node dissection or sentinel lymph node biopsy is performed. Studies from abroad have shown that the proportion of breast-conserving surgery within the screening program is significantly higher and the proportion of axillary lymph node dissection is significantly lower than outside the program. These results are not only due to the lower stage of disease at diagnosis, but also to other factors. In addition to smaller extent of surgeries of breast and axilla, some studies have also shown that patients diagnosed with cancer in a screening program required fewer reoperations, shorter hospital stays, and fewer outpatient visits after surgical treatment.

Our data confirmed the results from the literature, as 73.8% of patients with cancer detected in the screening program and 63.6% of patients outside the screening program underwent breast-conserving surgery. Surgical treatment in the axilla was also less extensive - 17.4% axillary lymph node dissections in the screening program versus 35.8% outside the program. In the future, the difference in the extent of surgical treatment inside and outside the screening program is likely to become even greater, as the program was expanded to the entire country only a few years ago, and analysis of time trends showed a greater difference in the proportion of breast-conserving surgeries in the period from 2017 to 2018 (13.2%) compared with the period from 2008 to 2016 (8%). The screening program has also provided us with high-quality data that allows quality control of surgical work, which improves outcomes.

**Keywords:** breast cancer, screening program, extent of surgical treatment, mastectomy, breast conserving treatment, axillary lymph node dissection, sentinel lymph node biopsy

## Uvod

Kirurgija raka dojk sega že v antiko, osnovo za začetek modernega kirurškega zdravljenja raka dojk pa je postavil ameriški kirurg William Halsted, ki je pred več kot 100 leti opredelil radikalno ali Halstedovo mastektomijo. Poleg celotne dojke je odstranil tudi kožo dojke, pazdušne bezgavke skupaj z limfatičnimi vodi in obe prsni mišici. Poseg je bil tako uspešen, da se je kot zlati standard pri kirurškem zdravljenju ohranil več desetletij. Pozneje so poskušali še z obsežnejšimi in bolj mutilantnimi operacijami, ki pa niso izboljšale izhoda bolezni, zato so jih opustili. Takrat se je začela deeskalacija kirurškega zdravljenja, ki smo ji priča še danes. Sprva je bila opuščena odstranitev prsnih mišic, torej poleg dojke odstranimo le kožo dojke in pazdušne bezgavke skupaj z limfatičnimi vodi (t. i. modificirana radikalna mastektomija). Sočasno se je krepilo znanje o biologiji raka dojk. Bernard Fisher je postavil hipotezo, ki je predvidevala, da je prognoza bolezni odvisna od sposobnosti tumorja za tvorbo oddaljenih zasevkov, in ne od obsežnosti lokoregionalnega zdravljenja. To spoznanje je odprlo pot h konzervativni kirurgiji raka dojk, pri kateri dojko ohranimo (1, 2).

Danes delimo kirurgijo raka dojk na operacijo dojke in operacijo področnih bezgavk. Pri operaciji dojke lahko opravimo delno odstranitev dojke (ohranitvena operacija dojke) ali odstranitev cele dojke (mastektomija). Indikacije za mastektomijo se krčijo. Danes jo praviloma opravimo, če gre za neugodno razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke, pri vnetnem raku dojk in če je pooperativno obsevanje kontraindicirano. S široko uporabo presejalne mamografije se je močno povečal delež netipnih rakov dojk, ki jih je treba pred operacijo označiti (1, 2).

Operacija področnih bezgavk je danes indicirana pri večini bolnic z invazivnim rakom dojk. Odstranitev vseh pazdušnih bezgavk (ali disekcija pazdušnih bezgavk) je bila desetletja zlati standard področnega zdravljenja raka dojk. Ker pa ima disekcija pazdušnih bezgavk številne neželene posledice, jo danes opravljamo vse redkeje. V začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja jo je nadomestila metoda biopsije varovalne (prve, sentinel) bezgavke. Pri tej metodi odstranimo le prve bezgavke, ki drenirajo limfo iz področja tumorja, kar povzroča bistveno manjšo obolevnost kot disekcija pazdušnih bezgavk. Z uvedbo organiziranih presejalnih programov za raka dojk odkrivamo vse manjše tumorje, pri katerih je verjetnost za zasevke v pazdušnih bezgavkah manjša in je zato tudi manj možnosti, da bo bolnica potrebovala disekcijo pazdušnih bezgavk (1, 2).

## Vpliv tujih presejalnih programov na obseg kirurškega zdravljenja

V zadnjem času je več raziskav proučevalo vpliv presejalnega programa na obseg kirurškega zdravljenja raka dojk. Raziskava Fancelluja in sod. je primerjala različne vidike kirurškega zdravljenja raka dojk med bolnicami, ki so imele raka odkritega v presejalnem programu oziroma izven njega. Ugotovili so, da so tumorji, odkriti v presejalnem programu, manjši (14 mm v primerjavi z 18 mm,  $p < 0,01$ ) in pazdušne bezgavke manjkrat pozitivne (17,9 % v primerjavi s 33,3 %). Posledično je bil delež ohranitvenih operacij dojk višji (89,1 % v primerjavi z 59,1 %), nižji pa delež disekcij pazdušnih bezgavk (24,9 % v primerjavi s 35,8 %). Udeležba v presejalnem programu je bila značilno povezana z višjim deležem ohranitvenih operacij dojk tudi v multivariatni analizi, kamor je bila vključena tudi velikost tumorja. Gre torej za učinek presejalnega programa na večji delež ohranitvenih operacij, ki ni zgolj posledica odkrivanja manjših tumorjev, temveč tudi drugih dejavnikov, ki so značilni za presejalni program. Poleg tega so avtorji ugotavljali tudi manjši delež dodatnih ekscizij zaradi neradikalno odstranjenega raka ob prvi operaciji (4,8 % v primerjavi z 12,7 %,  $p < 0,01$ ), krajšo hospitalizacijo (2,1 v primerjavi s 3,0 dneva) in manj obiskov v ambulanti po operaciji zaradi nege rane ali punkcije seroma (4-krat v primerjavi s 5-krat,  $p < 0,01$ ) (3).

Tudi Herrmann in sod. so ugotovili signifikantno višji delež ohranitvenih operacij med bolnicami, ki so imele raka odkritega v presejalnem programu (90 % v primerjavi s 76 %,  $p < 0,01$ ). Namen njihove raziskave pa je bil ugotoviti, ali gre zmanjšanje deleža mastektomij zgolj na račun nižjih stadijev bolezni pri bolnicah iz presejalnega programa, ali so za to odgovorni tudi drugi razlogi. Dokazali so, da je nižji delež mastektomij značilen za bolnice iz presejalnega programa ne glede na stadij primarnega tumorja (stadij T), stadij področnih bezgavk (stadij N) in celokupen stadij bolezni. Multivariatna analiza je pokazala, da je metoda odkritja raka (presejalni program oziroma izven presejalnega programa) neodvisen napovedni dejavnik za verjetnost mastektomije (razmerje obetov je bilo 0,48,  $p = 0,002$ ). Avtorji navajajo več razlogov, zakaj je metoda odkritja raka dojk povezana z deležem mastektomij. Prvič, bolnice z že prebolelim rakom dojk so navadno izključene iz presejalnega programa. Te bolnice praviloma zdravimo z mastektomijo, zato prispevajo k večjemu deležu mastektomij izven presejalnega programa, čeprav



je ta vpliv zaradi nizke incidence sekundarnih rakov relativno majhen. Drugič, odziv na presejanje je na ruralnih območjih slabši, tam je tudi manj možnosti zdravljenja z obsevanjem, zato se pri teh bolnicah pogosteje odločajo za mastektomijo. Tudi vpliv tega dejavnika je relativno majhen. Tretji, najpomembnejši dejavnik pa je strog nadzor kakovosti v presejalnem programu in zato več napotitev v specializirane ustanove z velikim številom obravnavanih bolnic in možnostmi multidisciplinarnega odločanja. Dokazano je, da je v takšnih ustanovah delež mastektomij nižji (4).

Tudi druge raziskave iz zadnjega obdobja so dokazovale manjši obseg kirurškega zdravljenja pri bolnicah, ki so imele raka diagnosticiranega v presejalnem programu (5–7). Tabela 1 povzema raziskave, ki so proučevale vpliv presejalnega programa na tip operacije na dojki.

**Tabela 1:** Raziskave, ki so proučevale vpliv presejalnega programa na tip operacije na dojki.

Avtor	Obdobje presejanja	Področje	Obdobje raziskave	Ohranitvene op. v presejanju	Ohranitvene op. izven presejanja	Razlika
Spillane AJ, 2001 (5)	50–69 let	Strathfield Breast Centre, Avstralija	1991–1997	64 %	51 %	13 %
James TA, 2016 (6)	40–49 let	Vermont, ZDA	1996–2012	70 %	59 %	11 %
Toth D., 2018 (7)	45–65 let	Kenezy Gyuala Breast Unit, Madžarska	2002–2007	69 %	59 %	10 %
Fancellu A., 2019 (3)	50–69 let	Sardinija	2010–2016	82 %	59 %	23 %
Herrmann C., 2021 (4)	50–69 let	St. Gallen	2010–2017	90 %	76 %	14 %



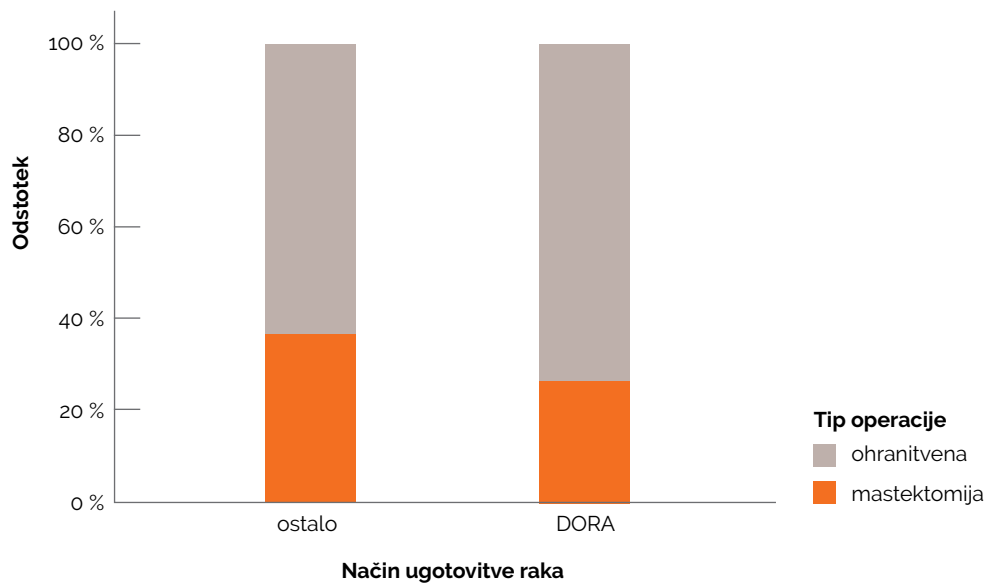
## Vpliv presejalnega programa DORA na obseg kirurškega zdravljenja

Vpliv presejalnega programa na obseg kirurškega zdravljenja smo želeli preveriti tudi na lastnih podatkih. V ta namen smo pridobili podatke iz Registra raka RS za obdobje od 21. 4. 2008, ko je bila slikana prva ženska v presejalnem programu DORA, do 1. 3. 2019. Izbrali smo le operirane bolnice z rakom dojk, diagnosticiranim v starosti od 50 do 69 let. Izključene so bile bolnice, ki so zdravljenje začele z neoadjuvantno sistemsko terapijo. Primerjali smo obseg operacije tako na dojki kot v pazduhi pri bolnicah, ki so imele raka diagnosticiranega v presejalnem programu DORA in izven njega. Podatke o tipu operacije je imelo približno 90 % bolnic, statistično značilno več pri bolnicah, ki so imele raka diagnosticiranega v programu DORA. Analiza ni razlikovala med bolnicami, ki so se sicer redno udeleževale presejalnega programa, a imele raka diagnosticiranega izven njega (intervalni rak), in bolnicami, ki se presejalnega programa niso udeleževale. Bolnice z intervalnimi raki so bile upoštevane v skupini bolnic izven presejalnega programa.

V skupini bolnic z rakom, diagnosticiranim v presejalnem programu (N = 2151), jih je imelo 1588 (73,8 %) opravljeno ohranitveno operacijo dojk, medtem ko je bila ohranitvena operacija pri bolnicah izven presejalnega programa (N = 4034) izvedena pri 2565 (63,6 %) bolnicah. Razlika je statistično značilna ( $p < 0,001$ ). V skupini bolnic z invazivnim rakom se je razlika v deležu ohranitvenih operacij ohranila (73,2 % v presejalnem programu, 63,2 % izven presejalnega programa,  $p < 0,001$ ), medtem ko razlika v skupini bolnic z neinvazivnimi raki ni bila statistično značilna (72,3 % v presejalnem programu, 68,9 % izven presejalnega programa,  $p = 0,324$ ). Tabela 2 in Diagram 1 prikazujeta deleže ohranitvenih operacij in mastektomij v obeh skupinah.

**Tabela 2:** Deleži ohranitvenih operacij in mastektomij pri bolnicah z raki, diagnosticiranimi v presejalnem programu DORA in izven njega.

	ostalo	DORA
Ohranitvena operacija	2565 (63,6 %)	1588 (73,8 %)
Mastektomija	1469 (36,4 %)	563 (26,2 %)
Skupaj	4034 (100 %)	2151 (100 %)



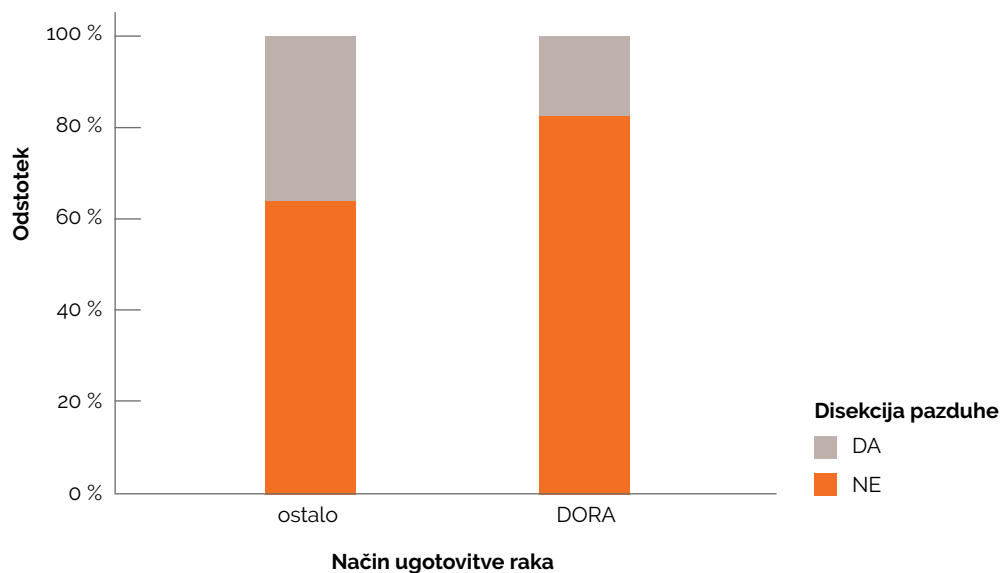
**Diagram 1:** Grafični prikaz deležev ohranitvenih operacij in mastektomij pri bolnicah z raki, diagnosticiranimi v presejalnem programu DORA in izven njega.

Poleg razlik v deležih ohranitvenih operacij med obema skupinama smo ugotovili tudi razlike v deležih disekcij pazdušnih bezgavk. V tej analizi so bili upoštevani samo invazivni raki, saj pri neinvazivnih rakih posega v pazduhi praviloma ne opravimo. V skupini bolnic z invazivnim rakom, diagnosticiranim v presejalnem programu (N = 1715), jih je imelo 299 (17,4 %) opravljeno disekcijo pazdušnih bezgavk, medtem ko je bila disekcija pazdušnih bezgavk izvedena pri 1356 (35,8 %) bolnicah z invazivnim rakom izven presejalnega programa (N = 3790). Razlika je statistično značilna ( $p < 0,001$ ). Rezultati analize posegov v pazduhi so prikazani v Tabeli 3 in Diagramu 2.

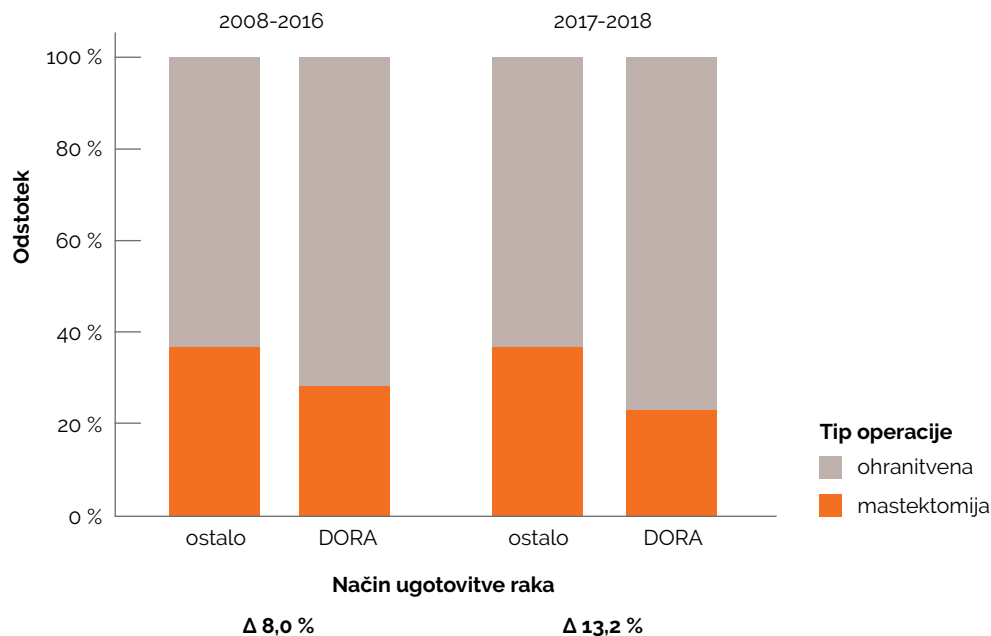
**Tabela 3:** Deleži disekcij pazdušnih bezgavk pri bolnicah z raki, diagnosticiranimi v presejalnem programu DORA in izven njega.

	ostalo	DORA
Disekcija pazdušnih bezgavk	1356 (35,8 %)	299 (17,4 %)
Brez disekcije pazdušnih bezgavk	2434 (64,2 %)	1416 (82,6 %)
Skupaj	3790 (100 %)	1715 (100 %)

**Diagram 2:** Grafični prikaz deležev disekcij pazdušnih bezgavk pri bolnicah z raki, diagnosticiranimi v presejalnem programu DORA in izven njega.



Analizirali smo tudi, kako se je delež ohranitvenih operacij znotraj programa DORA in izven njega spreminjal skozi čas. Ugotovili smo, da je bila razlika v deležu ohranitvenih operacij znotraj presejalnega programa v obdobju 2008–2016 za 8 % večja kot izven presejalnega programa v istem obdobju, medtem ko je ta razlika v obdobju 2017–2018 znašala 13,2 %. Rezultati te analize so grafično prikazani v Diagramu 3.



**Diagram 3:**

Grafični prikaz razlike v deležih ohranitvenih operacij znotraj in izven presejalnega programa DORA v različnih obdobjih.

## Razprava

Številne raziskave po svetu in tudi naša analiza so pokazale, da je verjetnost za mastektomijo manjša, če je rak dojke odkrit v presejalnem programu kot izven njega. Ohranitev dojke ima številne prednosti pred mastektomijo, saj je povezana z manj zapleti, hitrejšim okrevanjem po operaciji in boljšo kakovostjo življenja ob vsaj enakih onkoloških izhodih bolezni (8, 9). Z vidika zbolewnosti je še pomembnejša manjša verjetnost za disekcijo pazdušnih bezgavk pri bolnicah, ki so imele raka odkritega v presejalnem programu, kar so prav tako dokazale raziskave po svetu in naša analiza. Disekcija pazdušnih bezgavk je namreč povezana z večjo verjetnostjo limfedema, slabšo gibljivostjo rame in nasploh slabšo kakovostjo življenja. Ugotovljeno je tudi, da manjši obseg kirurškega zdravljenja ni le posledica odkrivanja raka v zgodnejših stadijih, temveč tudi drugih dejavnikov (4). Poleg manjšega obsega kirurškega zdravljenja

presejalni program vpliva tudi na delež ponovnih operacij, dolžino hospitalizacije in ambulantnih obiskov po kirurškem zdravljenju (3).

Rezultati naše analize so primerljivi z rezultati iz literature, pri čemer velja poudariti, da so polni učinki organiziranega populacijskega presejalnega programa vidni šele po 15–20 letih delovanja programa na državni ravni, kar velja tudi za obseg kirurškega zdravljenja. Naša analiza trenda ohranitvenih operacij v različnih časovnih obdobjih kaže na povečevanje razlike v deležih ohranitvenih operacij znotraj in izven presejalnega programa skozi čas. V starejšem obdobju je bila ta razlika 8 %, v novejšem, ko je presejalni program vključeval skoraj celotno državo, pa že 13,2 %. Glede na to, da se je presejalni program razširil na celotno državo šele leta 2018, lahko pričakujemo nadaljnje povečevanje razlike v obsegu kirurškega zdravljenja tudi v poznejših obdobjih.

Glavna slabost naše analize je, da so bili intervalni raki zabeleženi in tako tudi analizirani kot raki, odkriti izven presejalnega programa DORA, čeprav se je ženska redno udeleževala presejalnega programa. Ugotovljeno je, da je četrtnina rakov, ugotovljenih v populaciji žensk, ki se redno udeležujejo presejalnega programa, intervalnih. Ti raki imajo šestkrat večjo verjetnost, da so visokega gradusa, in trikrat večjo verjetnost, da so hormonsko negativni kot raki, ugotovljeni v presejalnem programu (10). Rake visokega gradusa in hormonsko negativne rake pogosto začnemo zdraviti z neoadjuvantno sistemsko terapijo, ki je bila izključitveni kriterij za našo analizo. Glede na to vpliv te pomanjkljivosti na naše rezultate ni tako velik, kot bi sklepali iz pogostnosti intervalnih rakov. V prihodnje bomo podatke o vseh rakih dojč zbirali v kliničnem registru, ki nam bo omogočal bistveno natančnejše analize.

Z analizo smo ugotovili, da so podatki o bolnicah, ki so imele raka diagnosticiranega v presejalnem programu DORA, bolj popolni kot pri ostalih bolnicah. To je še ena od prednosti, ki jih je prinesel presejalni program. Poleg osnovnih podatkov, ki jih zbiramo za vse rake v okviru Registra raka RS, imamo namreč za presejalni program DORA razvit poseben register, kjer prospektivno zbiramo številne podatke o diagnostiki in zdravljenju. Teh podatkov nismo mogli uporabiti v sedanji analizi, saj niso bili na voljo za bolnice izven presejalnega programa, jih pa vsako leto uporabimo pri analizi kakovosti kirurgije znotraj presejalnega programa in ugotovili smo, da takšna analiza izboljša rezultate kirurškega dela (11).

## Zaključek

Presejalni programi zmanjšujejo obseg operacij zaradi raka dojk tako na dojki kot v pazduhi in s tem zmanjšujejo obolevnost oziroma oviranost teh bolnic zaradi operacije. To kažejo podatki iz literature in tudi naši lastni podatki. Glede na časovne trende lahko pričakujemo, da se bo razlika v obsežnosti kirurškega zdravljenja znotraj in izven presejalnega programa DORA še povečevala.

## Literatura

1. Žgajnar J. Kirurško zdravljenje raka dojk. In: Duratović Konjević A, Borštnar S, ur. Šola raka dojk: zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje za senologijo SZD; 2019. p. 52–7.
2. Wyld L, Markopoulos C, Leidenius M, Senkus-Konefka E, ur. Breast cancer management for surgeons: A European Multidisciplinary textbook. Springer international publishing AG, 2018.
3. Fancellu A, Sanna V, Sedda ML, Delrio D, Cottu P, Spanu A et al. Benefits of organized mammographic screening programs in women aged 50 to 69 years: a surgical perspective. *Clinical Breast Cancer*. 2019; 19(5): e637–42.
4. Herrmann C, Morant R, Wasler E, Mousavi M, Thürlimann B. Screening is associated with lower mastectomy rates in eastern Switzerland beyond stage effects. *BMC Cancer*. 2021; 21: 229.
5. Spillane AJ, Kennedy CW, Gillett DJ, Carmalt HL, Janu NC, Rickard MT et al. Screen-detected breast cancer compared to symptomatic presentation: an analysis of surgical treatment and end-points of effective mammographic screening. *ANZ J Surg*. 2001; 71(7): 398–402.
6. James TA, Wade JE, Sprague BL. The impact of mammographic screening on the surgical management of breast cancer. *J Surg Oncol*. 2016; 113: 496–500.
7. Toth D, Varga Z, Toth J, Arkosy P, Sebo E. Short- and long-term (10 year) results of a fan organized, population-based breast cancer screening program: comparative, observational study from Hungary. *World J Surg*. 2018; 42: 1396–1402.
8. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1227–32.
9. Johns N, Dixon JM. Should patients with early breast cancer still be offered the choice of breast conserving surgery or mastectomy? *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42: 1636–41.
10. Niraula S, Biswanger N, Hu PZ, Lambert P, Decker K. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Interval Breast Cancer compared with Screening-detected Breast Cancers. *JAMA Network Open*. 2020; 3(9): e2018179.
11. Perhavec A, Milicevic S, Peric B, Zgajnar J. Does regular quality control improve the quality of surgery in Slovenian breast cancer screening program? *Radiol Oncol*. 2020; 54(4): 488–94.







# **Učinki presejalnega programa DORA na sistemsko zdravljenje raka dojk**

**dr. Simona Borštnar, dr. med,  
specialistka internistične onkologije**

Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana,  
Zaloška cesta 2, Ljubljana

Korespondenca: Simona Borštnar, [sborstnar@onko-i.si](mailto:sborstnar@onko-i.si)

## Izvleček

Uvajanje organiziranih presejalnih programov za raka dojk v velikih razvitih državah in postopno uvajanje učinkovitejših terapevtskih pristopov sta se zgodila v skoraj istem obdobju od sedemdesetih let prejšnjega stoletja in sta imela pomemben vpliv na zmanjšanje umrljivosti zaradi raka dojk v preteklih petih desetletjih.

Ker je rak dojk sistemska bolezen, so kemoterapija, hormonska in tarčna zdravila ter imunoterapija postali nepogrešljiv del (neo)adjuvantnega zdravljenja zgodnjega raka dojk, saj so raziskave pokazale, da s tem pristopom zmanjšamo tveganje razsoja boleznih in smrti. Izbor sistemske terapije je odvisen predvsem od lastnosti tumorjev, pa tudi stadija bolezni. Ocena je, da okoli 75–80 % bolnic prejme hormonsko terapijo, 60–65 % kemoterapijo, po 10–15 % anti-HER2 terapijo, imunoterapijo in zaviralce od ciklina odvisnih kinaz 4/6 in 1–2 % zaviralec PARP. Na splošno je relativna korist (neo)adjuvantnega zdravljenja enaka ne glede na obseg bolezni, vendar pa je absolutna korist velika pri višjih stadijih in skoraj zanemarljiva pri zelo majhnih tumorjih.

Presejalne mamografije so namenjene zgodnjemu odkrivanju raka dojk pri ženskah brez simptomov bolezni. Z rednim presejanjem z veliko večjo verjetnostjo odkrijemo rake v zgodnjem stadiju, ko je prognoza bolezni boljša ne glede na značilnosti tumorja in prejeto sistemsko zdravljenje.

Raziskave so pokazale, da je, zgodovinsko gledano, presejanje prispevalo k skoraj polovici zmanjšanja umrljivosti zaradi raka dojk, ostalo pa je posledica napredka pri zdravljenju raka dojk, katerega vloga in prispevek sta postala prevladujoča od začetka tega tisočletja. Presejanje za raka dojk in sistemsko zdravljenje proti raku sinergistično izboljšata prognozo in izhode zdravljenja raka dojk.

**Ključne besede:** rak dojk, zmanjšanje umrljivosti, presejanje, sistemsko zdravljenje

## Abstract

The introduction of breast cancer screening in large developed countries and the gradual implementation of more effective therapeutic approaches occurred in almost the same period since the 1970s and have significantly reduced breast cancer mortality in the past five decades. As breast cancer is a systemic disease, chemotherapy, hormone therapy, targeted drugs and immunotherapy have become an essential part of (neo)adjuvant treatment for early-stage breast cancer, as studies have shown that this approach reduces the risk of disease spread and death. The selection of systemic therapy depends primarily on tumor characteristics and disease stage. It is estimated that approximately 75-80% of patients receive hormone therapy, 60-65% receive chemotherapy, 10-15% receive anti-HER2 therapy, immunotherapy and cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors, and 1-2% receive PARP inhibitor. Overall, the relative benefit of (neo)adjuvant treatment is similar regardless of disease extent. However, the absolute benefit is significant in higher stages, while it is nearly negligible in very small tumors.

Breast cancer screening aims to detect breast cancer early in women without symptoms. Regular screening significantly increases the likelihood of detecting tumors in the early stages, when the prognosis is better regardless of tumor characteristics and received systemic treatment.

Research has shown that screening accounts for nearly half of the reduction in breast cancer mortality, with the remaining attributed to advancements in breast cancer treatment, which have played a dominant role since the beginning of this millennium. Screening mammography and systemic treatment synergistically improve breast cancer's prognosis and treatment outcomes.

**Keywords:** breast cancer, mortality reduction, screening, systemic treatment

## Uvod

Opredelitev relativnega prispevka organiziranega presejanja za raka dojk in sistemskega zdravljenja k izboljšanju izidov raka dojke in opredelitev vpliva presejalnega programa na obseg in vrsto uporabe sistemskega zdravljenja sta zelo zahtevni nalogi. Vse večja uporaba presejalnih pregledov v velikih razvitih državah in postopno uvajanje učinkovitejših terapevtskih pristopov sta se zgodila v skoraj istem obdobju od sedemdesetih let prejšnjega stoletja. V vmesnem času so se razvile tudi kirurške tehnike, kot je uvedba biopsije varovalnih bezgavk, in obsevanja. Na splošno je vsak od teh dogodkov precej prispeval k izboljšanju izidov zdravljenja.

## Razvoj in uvajanje sistemskega zdravljenja

Kemoterapija se v dopolnilnem (adjuvantnem) zdravljenju uporablja od zgodnjih sedemdesetih let prejšnjega stoletja, ko je prelomna raziskava v Italiji pokazala, da dopolnilna kemoterapija v sestavi ciklofosfamida, metotreksata in 5-fluorouracila (CMF) pri bolnikih z zasevki v pazdušnih bezgavkah izboljša izhode bolezni (1).

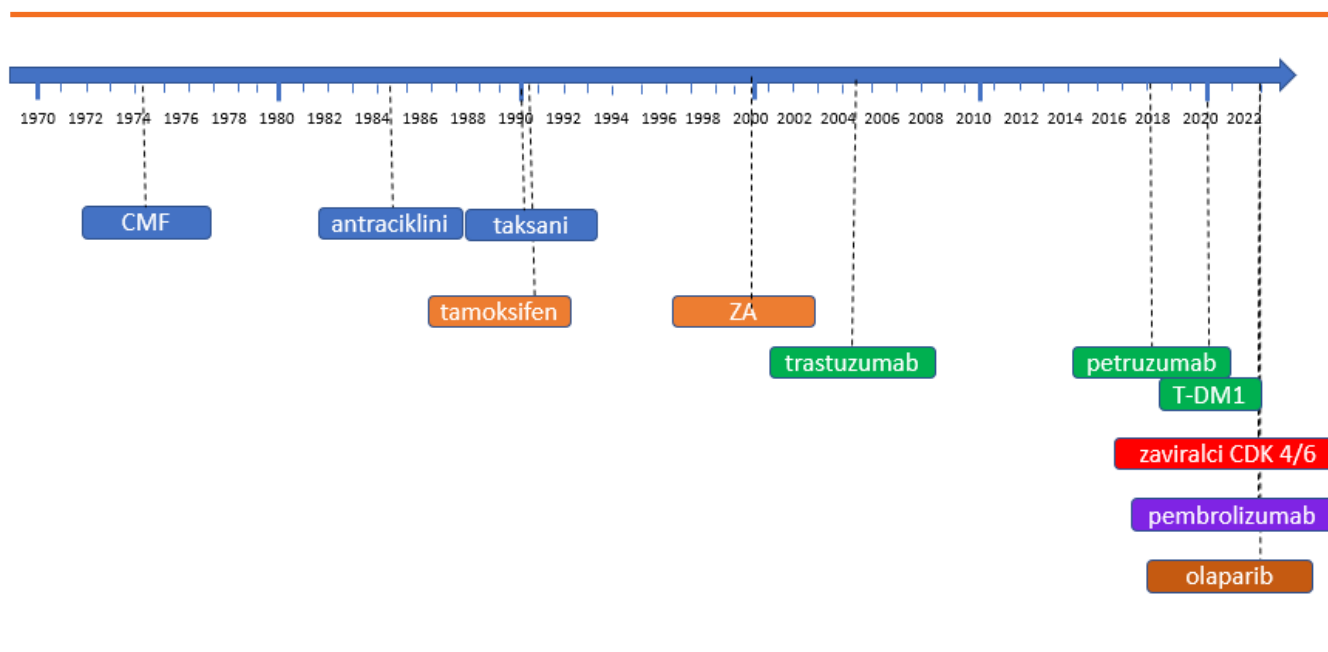
V osemdesetih in devetdesetih letih prejšnjega stoletja je sledil nadaljnji razvoj kemoterapije. Antraciklini so pokazali večjo učinkovitost kot CMF, dodatek taksanov k antraciklinskim shemam pa je še izboljšal izhode bolezni (2, 3). V devetdesetih letih prejšnjega stoletja se je v dopolnilno zdravljenje vključil selektivni zaviralec estrogenskih receptorjev tamoksifen (4). Najprej so ga predpisovali le pomenopavznim bolnicam s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami, desetletje pozneje pa vsem bolnicam s prisotnimi hormonskimi receptorji v tumorju (5). Tamoksifen je v zadnjih štiridesetih letih največ prispeval k manjši umrljivosti žensk s tumorji, pozitivnimi na hormonske receptorje (HR)(6). V začetku tega stoletja pa so zaviralci aromataze (ZA) dokazali nadaljnje izboljšanje rezultatov pri pomenopavznih bolnicah (7). Po letu 2005 se je začela uporaba anti-HER2 terapije kot prvega tarčnega zdravljenja raka dojk, kar je močno spremenilo obvladovanje in prognozo bolnikov s prekomerno izraženostjo receptorja za epidermalni rastni dejavnik 2 (HER2) (8). Prvemu anti-HER2 zdravilu trastuzumabu sta desetletje pozneje v dopolnilnem zdravljenju sledila še pertuzumab in trastuzumab emtanzin (9–11).

V zadnjem letu pa so se tem zdravilom pridružili še imunoterapija s pembrolizumabom pri trojno negativnem raku dojk, zaviralec od ciklina odvisnih kinaz 4/6 abemaciclib pri raku s pozitivnimi HR in negativnim HER2 statusom (HR+ HER2-) in zaviralec encima poli-ADP-riboza polimeraze (PARP) olaparib pri nosilkah zarodnih patogenih in verjetno patogenih različic na genih *BRCA1* in *BRCA2* (12–14). Časovnica uvajanja dopolnilnih sistemskih terapij je prikazana na Sliki 1.

**Slika 1:** Časovnica uvajanja dopolnilnih sistemskih terapij.

CMF= ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluoracil; ZA = zaviralci aromataze,

T-DM1= trastuzumab emtanzin, CDK = od ciklina odvisna kinaza



## **Kolikšen delež bolnikov z rakom dojk prejema sistemsko zdravljenje**

Skoraj vsak bolnik z invazivnim rakom dojk poleg lokalnega zdravljenja s kirurgijo in obsevanjem potrebuje eno ali več oblik sistemskega zdravljenja. Izbor temelji predvsem na značilnostih tumorja, med katerimi so najpomembnejši HR (estrogenski (ER) in progesteronski (PR)) in HER2 status ter gradus tumorja. Okoli 80 % bolnikov ima tumorje s pozitivnimi HR in okoli 15 % tumorje s prekomerno izraženim statusom HER2, okoli 12 % tumorjev pa ne izraža receptorjev (trojno negativni). Pomembno pa je tudi, kako velik je tumor in ali so prisotni zasevki v pazdušnih bezgavkah. Prav obseg bolezni je pomemben, ali se odločimo najprej za zdravljenje z neoadjuvantno terapijo. Ocenjujemo, da okoli 80 % bolnic prejme hormonsko terapijo, 70 % kemoterapijo, 15 % anti-HER2 terapijo, po 10 % pembrolizumab in abemacicikib in 1–2 % olaparib.

## **Uvajanje presejalnih programov sovпада z uvajanjem dopolnilnih sistemskih zdravljenj**

Uvajanje presejalnih programov za rak dojk se je začelo v sedemdesetih in osemdesetih letih dvajsetega stoletja, in sicer na podlagi rezultatov randomiziranih raziskav, ki so pokazale, da redni pregledi z mamografijo pri ženskah v določenih starostnih skupinah zmanjšujejo smrtnost zaradi raka dojk, in sicer za 15–20 % (15). Številne države, med njimi tudi Slovenija, so zato vzpostavile nacionalne presejalne programe za raka dojk.

Ker je večina teh raziskav potekala pred letom 1990, pa se je pojavilo tudi mnenje, da raziskave ne odražajo vpliva sodobne terapije ali sodobne slikovne diagnostike.

Postavimo si lahko vprašanje, kako je uvajanje dopolnilnih sistemskih zdravljenj, ki časovno sovпада z uvajanjem presejalnih programov, vplivalo na njihov pomen pri zmanjševanju umrljivosti zaradi raka dojk. Zagotovo je vplivalo, saj imata oba pristopa, torej zgodnje odkrivanje s presejanjem in sistemsko zdravljenje, enak namen. Po drugi strani pa si lahko postavimo tudi vprašanje, ali odkrivanje manjših rakov v presejalnih programih vpliva na morebiten izbor sistemske terapije.

Raziskave, narejene pred desetletjem, torej takrat, ko je bilo dopolnilno zdravljenje že v široki uporabi pri večini bolnikov z zgodnjim rakom dojk, so pokazale, da ima rak dojk, ki je odkrit s presejalnim pregledom, boljšo prognozo kot tisti, ki je odkrit s kliničnim pregledom (16–18). To je posledica nižjega stadija bolezni ob diagnozi, saj so tumorji, odkriti s presejalnim pregledom, z večjo verjetnostjo manjši in brez zasevkov v regionalnih bezgavkah. To sicer ne pomeni, da se sistemsko zdravljenje opusti, saj so relativne koristi tega enake ne glede na izhodiščni stadij bolezni. Je pa absolutna korist večja pri višjih stadijih. Pri zgodaj odkritih, majhnih rakih pa korist ne bo tako velika. Pri nekaterih lahko zaradi majhne absolutne koristi tako sistemsko terapijo celo opustimo.

## **Povezava med presejanjem in sistemsko terapijo ter zmanjšanjem umrljivosti zaradi raka dojk**

Najrelevantnejša analiza, ki je odgovorila na to vprašanje, prihaja iz ZDA, kjer so ustanovili Mrežo za modeliranje intervencij in nadzora raka (angl. The Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network - CISNET). Razvili so tehniko modeliranja in z njo ocenili prispevke presejanja za rak dojk in adjuvantnega sistema zdravljenja k zmanjšanju umrljivosti zaradi raka dojk v ZDA od 1975 do 2000 (19). Razvili so sedem neodvisnih statističnih modelov, ki so prinesli podobne kvalitativne zaključke, in sicer da je zmanjšanje umrljivosti mogoče pojasniti s kombinacijo presejanja in sistemske terapije, in ne z enim ali drugim. Delež skupnega zmanjšanja umrljivosti zaradi raka dojk, ki ga pripisujejo presejanju, se je v sedmih modelih spreminjal od 28 do 65 % (mediana 46 %). Po drugi strani pa se je prispevek sistemske terapije, vključno s kemoterapijo in tamoksifenom, spreminjal od 35 do 72 % (mediana 54 %). Razlike v teh ocenah kažejo medsebojno interakcijo med obema intervencijama (19).

Nizozemski raziskovalci so v veliki populacijski kohortni študiji raziskovali, ali stadij bolezni ob diagnozi še vedno vpliva na preživetje v kontekstu trenutnih terapevtskih pristopov (20). Ta prospektivna populacijska študija je vključila 173.797 Nizozemk z diagnozo raka dojk, pri čemer sta bili dve kohorti opredeljeni glede na leto diagnoze raka dojke. Od leta 1999 do 2005 je za rakom dojk zbolelo 80.228 bolnic, od leta 2006 do 2012 pa 93.569. Razdelitev je bila narejena zato, ker se je sistemsko zdravljenje v drugem obdobju pogosteje uporabljalo. V univariatni in multivariatni analizi sta

stadij tumorja in status pazdušnih bezgavk pomembno vplivala na preživetje v obeh kohortah. Relativne stopnje preživetja so se gibale od skoraj 100 % v obeh kohortah za neinvazivne karcinome do 57 % oziroma 59 % za tumorje T4 v starejši oziroma novejši kohorti. Širša uporaba kemoterapije v kohorti 2006–2012 je zmanjšala tveganje smrti za 24 % (razmerje ogroženosti za smrt 0,86 (95 % IZ 0,80–0,92)). Ti obsežni rezultati jasno kažejo, da čeprav lahko uporaba kemoterapije vpliva na preživetje, je velikost tumorja ob diagnozi še vedno pomembna. Avtorji so zaključili, da v sedanji dobi učinkovitega sistemskega zdravljenja diagnoza raka dojke v zgodnji fazi ostaja ključna (20).

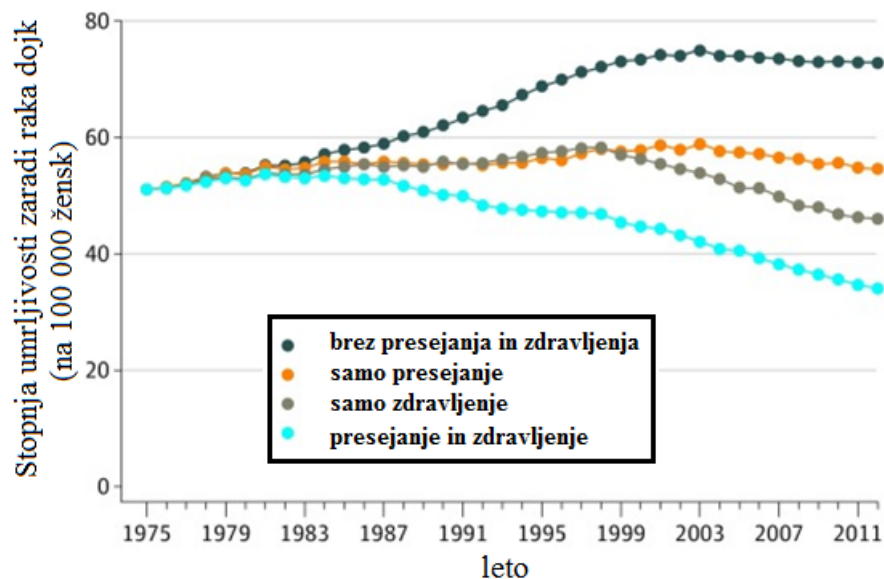
Še ena raziskava iz ZDA je dodatno ocenila, v kolikšni meri so presejanje za raka dojke z digitalno presejalno mamografijo in nove sistemske terapije prispevali k izboljšanju umrljivosti raka dojke pri različnih podtipih bolezni od leta 2000 do 2012 (21). S simulacijskim modelom v CISNET so predvideli trende umrljivosti zaradi raka dojke za bolnice, stare od 30 do 79 let. Ugotovili so 12-odstotno razliko (razpon 10–16 %) v splošnem zmanjšanju umrljivosti zaradi raka dojke med letoma 2000 (37 %, razpon, 27–42 %) in 2012 (49 %, razpon, 39–58 %). Relativni prispevek k zmanjšanju splošne umrljivosti zaradi raka dojke v letu 2012 je bil za presejanje 37 % (razpon, 26–51 %) in za zdravljenje 63 % (razpon, 49–74 %). Od 37-odstotnega zmanjšanja umrljivosti zaradi presejanja v letu 2012 je bilo 33 % (razpon, 29–48 %) povezanih z napredkom presejanja pred letom 2000 in 4 % (razpon 1–8 %) po letu 2000. Podobno je bilo od 63-odstotnega zmanjšanja umrljivosti zaradi zdravljenja v letu 2012 32 % povezanih s kemoterapijo, 27 % s hormonsko terapijo in 4 % s trastuzumabom. Od 31-odstotnega zmanjšanja umrljivosti (razpon, 23–37 %) zaradi kemoterapije je bilo 9 % (razpon, 7–14 %) povezanih z napredkom kemoterapije po letu 2000 (predvsem zaradi uvajanja taksanov).

Od 27-odstotnega zmanjšanja umrljivosti (razpon, 18–36 %), povezanega s hormonsko terapijo, je bilo 7 % (razpon, 2–12 %) povezanih z napredkom v hormonskem zdravljenju po letu 2000 (večinoma zaradi ZA) (21).



Analize podtipov so pokazale tudi precejšnje razlike v relativnem prispevku presejanja in zdravljenja k zmanjšanju umrljivosti pri različnih molekularnih podtipih tumorjev. Največjo korist od presejanja (48 %, razpon, 38–57 %) so ugotovili v kohorti s trojnim negativnim rakom dojk, največjo korist zdravljenja (69 %, razpon, 59–77 %) pa so dokumentirali v skupini z luminalnimi tumorji. Podatki so prikazani v Tabeli 1. Glede na to analizo sta tako presejanje kot zdravljenje prispevala in še vedno prispevata k izboljšanju umrljivosti zaradi raka dojk, s postopno večjim prispevkom terapijskega napredka v zadnjih desetletjih (21).

**Slika 2:** Predvidena umrljivost v povezavi s presejanjem, zdravljenjem ali obema v modelu Georgetown-Einstein. Povzeto po Plevritis S et al. (21)



**Tabela 1:** Povezava presejanja in zdravljenja z umrljivostjo zaradi raka dojke pri ženskah v ZDA od 2000 do 2012

	Zmanjšanje umrljivosti v primerjavi z letom 1975 (%)			Prispevek k razliki v zmanjšanju umrljivosti v letu 2012 v primerjavi z letom 2000 (%)			
	Leto 2000 <sup>a</sup>	Leto 2012 <sup>b</sup>	Razlika	Presejanje	KT	HT	Trast.
<b>Skupno</b>	<b>37</b>	<b>49</b>	<b>12</b>	<b>17</b>	<b>38</b>	<b>29</b>	<b>15</b>
ER+/HER2-	39	51	12	19	39	42	0
ER+/HER2+	39	58	19	12	22	25	41
ER-/HER2+	29	45	16	11	32	0	57
ER-/HER2-	29	37	8	22	78	0	0

<sup>a</sup> Relativno na ocenjeno izhodiščno stopnjo 64 smrti (razpon, 56–73) na 100.000 žensk v letu 2000; <sup>b</sup> Relativno na ocenjeno izhodiščno stopnjo 63 smrti (razpona, 54–73) na 100.000 žensk v letu 2012. Estrogenski receptor ER, Receptor za človeški epidermalni rastni dejavnik 2 (HER2). Povzeto po: Plevritis S et al. (21)

## Zaključek

Uporaba organiziranih presejalnih programov za raka dojk in izboljšave sistemskega zdravljenja so v zadnjih dveh desetletjih pomembno zmanjšale umrljivost zaradi raka dojk. Zgodnje odkrivanje je ključnega pomena, če mu sledi učinkovito zdravljenje. Zgodnje odkrivanje je prispevalo k skoraj polovici zmanjšanja umrljivosti zaradi raka dojk, ostalo pa je posledica napredka pri zdravljenju raka dojk, katerega vloga in prispevek sta postala prevladujoča od začetka tega tisočletja. V dobi personalizirane onkologije ostaja zgodnje odkrivanje ključnega pomena, saj odkrivanje tumorjev v napreduvali fazi precej poveča umrljivost. Organizirano presejanje in sistemsko zdravljenje se medsebojno dopolnjujeta pri izboljševanju prognoze in dolgoročnih izhodih zdravljenja raka dojk.

## Literatura

1. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med.* 1976; 294(8): 405–10.
2. Munzone E, Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. CMF revisited in the 21st century. *Ann Oncol.* 2012; 23(2): 305–11.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1998; 352(9132): 930–42.
4. Fisher B, Redmond C, Brown A, Wolmark N, Wittliff J, Fisher ER et al. Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen. *N Engl J Med.* 1981; 305(1): 1–6.
5. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(22): 1673–82.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015 Oct 3; 386(10001): 1341–1352.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021; 22(8): 1139–1150.
9. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1): 25–32.
10. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G et al.; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(2): 122–131.
11. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M et al.; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(7): 617–628.
12. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J et al.; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(9): 810–821.
13. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM et al.; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020; 38(34): 3987–3998.

14. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P et al.; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021; 384(25): 2394–2405.
15. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009; 151(10): 727–37.
16. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA*. 2004; 292(9): 1064–73.
17. Shen Y, Yang Y, Inoue LY, Munsell MF, Miller AB, Berry DA. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(16): 1195–203.
18. Wishart GC, Greenberg DC, Britton PD, Chou P, Brown CH, Purushotham AD, Duffy SW. Screen-detected vs symptomatic breast cancer: is improved survival due to stage migration alone? *Br J Cancer*. 2008; 98(11): 1741–4.
19. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M et al.; Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(17): 1784–92.
20. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. *BMJ*. 2015; 351: h4901.
21. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, Stout NK, Alagoz O, Near AM et al. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000–2012. *JAMA*. 2018; 319(2): 154–164.







# **Učinki programa DORA na obsevanje raka dojk**

**Doc. dr. Tanja Marinko, dr. med., specialistka onkologije  
z radioterapijo**

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za radioterapijo, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

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

Korespondenca: Tanja Marinko, [tmarinko@onko-i.si](mailto:tmarinko@onko-i.si)

## Povzetek:

Rak dojke je najpogostejši rak pri ženskah. Če je odkrit v nizkem stadiju, je onkološko zdravljenje manj obsežno, manjša je verjetnost ponovitve bolezni, boljše pa je tudi preživetje. Zdravljenje z obsevanjem je del standardnega zdravljenja raka dojke. Najpogosteje se za obsevanje odločimo po ohranitveni operaciji raka dojke, pri večjih ali regionalno napredovalih tumorjih pa tudi po mastektomiji. Pri regionalno napredovalih tumorjih je poleg dojke ali prsne stene treba obsevati tudi regionalne bezgavke, kar zdrava tkiva bistveno bolj obremeni z dozo sevanja kot pa obsevanje samo dojke oziroma prsne stene.

Presejalni program za raka dojke DORA omogoča, da raka dojke odkrijemo v nizkem stadiju, pogosto še v neinvazivni obliki. Ker je stadij bolezni nizek, bolnice večinoma potrebujejo manjši obseg radioterapije in imajo zato manjšo verjetnost za zgodnje in pozne zaplete zdravljenja z obsevanjem ter posledično boljšo kakovost življenja.

**Ključne besede:** presejalni program, DORA, radioterapija, rak dojke, zapleti zdravljenja

## Abstract:

Breast cancer is the most common cancer in women. If detected at a low stage, oncological treatment is less extensive, recurrence is less likely and survival is better. Radiation therapy is part of the standard treatment for breast cancer. Radiation therapy is most often given after breast-conserving surgery, and also after mastectomy for larger or regionally advanced tumors. In the case of regionally advanced tumors, it is necessary to irradiate the regional lymph nodes in addition to the breast or chest wall, which delivers a significantly higher radiation dose to healthy tissues than irradiation of the breast or chest wall alone.

The DORA screening programme allows breast cancer to be detected at a low stage, often in a non-invasive form. Because the stage of the disease is low, patients generally require less extensive radiotherapy and are therefore at lower risk of early and late complications from radiation therapy, resulting in a better quality of life.

**Keywords:** screening program, DORA, radiotherapy, breast cancer, therapy complications



## 1. Radioterapija, neželeni učinki obsevanja in presejalni programi

**1.1. Radioterapija ali zdravljenje z obsevanjem** je poleg kirurgije in sistemskega zdravljenja eden od treh osnovnih načinov zdravljenja raka dojke, saj pomembno zmanjša število ponovitev bolezni ter pomembno izboljša preživetje bolnic z rakom dojke (1, 2). Po trenutnih kliničnih smernicah se za obsevanje odločimo pri večini bolnic po ohranitveni operaciji dojke, po mastektomiji pa le pri večjih ali regionalno napredovalih tumorjih (1). Obseg obsevanega področja je odvisen od začetnega stadija bolezni ter od histološkega izvida tkiva, odstranjenega pri operaciji. Če je tumor omejen samo na dojko, obsevamo dojko oziroma včasih samo del dojke. Če se je tumor razširil tudi v pazdušne bezgavke, pa obsevamo bistveno večje področje. Poleg dojke oziroma prsne stene v obsevalno polje vključimo tudi periklavikularne bezgavke in pogosto tudi parasternalne bezgavke (1).

Sodobna radioterapija je zelo skrbno načrtovana in računalniško vodena. Namen pooperativnega ali dopolnilnega obsevanja, kot ga tudi imenujemo, je uničenje tumorskih celic na obsevanem področju, kar dosežemo z visokim skupnim odmerkom sevanja, ki ga razdelimo na več dnevni odmerkov sevanja. Za načrtovanje in izvedbo obsevanja uporabljamo sodobne obsevalne tehnike, kot sta 3D-konformna radioterapija (3DCRT) in intenzitetno modulirajoča radioterapija (IMRT). Te tehnike nam omogočajo, da lahko zelo natančno opredelimo dozo, ki jo prejmejo tako tumorski volumni kot zdrava tkiva. Pri načrtovanju obsevanja vedno stremimo k temu, da so zdrava tkiva kar najmanj obsevana, saj se vedno bolj zavedamo posledic, ki jih lahko pusti zdravljenje z obsevanjem na zdravih tkivih (3). Zdrava tkiva lahko namreč do neke mere popravijo obsevalno poškodbo, če pa je poškodba preobsežna, posledice obsevanja ostanejo trajne. Zdravih tkiv kljub sodobnim tehnikam ne moremo povsem izključiti iz obsevanega področja. Najboljša strategija proti morebitnim trajnim posledicam obsevanja je odkrivanje in zdravljenje tumorjev dojke v čim nižjem stadiju, ker je v teh primerih obsevano področje najmanjše in posledično vključuje najmanj zdravih tkiv. S tako strategijo zdravljenje z obsevanjem najmanj vpliva na kakovost življenja bolnic po zaključenem zdravljenju.

**1.2. Neželeni učinki obsevanja** se lahko pojavijo na vseh tkivih, ki so zajeta v obsevano področje (3). Na splošno velja: večje ko je področje obsevanja, več je možnih neželenih učinkov zdravljenja. Neželeni učinki obsevanja se najpogosteje pojavijo na koži in v podkožju in lahko pomembno vplivajo na estetski izid zdravljenja. Obsevanje srca lahko vodi v poznejše srčno-žilne zaplete, kot so ishemična bolezen srca, bolezen osrčnika, okvare zaklopk in aritmije (4). S posebno tehniko obsevanja (obsevanje v globokem vdihu) se z obsevalnimi polji sicer poskušamo čim bolj ogniti srcu, vendar srce nekaj doze sevanja vseeno prejme, še posebno, če je zaradi razširjenosti bolezni treba obsevati tudi bezgavke ob prsnici. Obsevanje večjega dela pljuč lahko vodi v vnetje pljuč, ki lahko zahteva bolnišnično obravnavo in pusti trajne posledice (3). Pri obsevanju živčevja lahko ostanejo trajne okvare na živčevju, v obsevanem področju pa lahko po mnogih letih nastane tudi nov, sekundaren tumor. Ker je v primeru obsevanja regionalnih bezgavk doza na srce in pljuča višja, v obsevano področje je zajetega bistveno več pljučnega tkiva, zajeti pa so tudi živci, je možnost poznih učinkov obsevanja pomembno večja kot pri obsevanju samo dojke ali prsne stene.

**1.3. Namen presejalnih programov** je zgodnje odkrivanje in zdravljenje raka ter s tem pomembno zmanjšanje obsega zdravljenja in izboljšanje preživetja. Raziskave so pokazale, da organizirani presejalni programi za raka dojk pomembno vplivajo na obseg systemskega onkološkega zdravljenja ter obseg kirurškega zdravljenja (5). Raziskav, ki bi proučevale vpliv presejalnega programa za raka dojk na obseg radioterapije, pa v literaturi za zdaj ni.

## **2. Analiza: vpliv programa DORA na obsevanje raka dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL)**

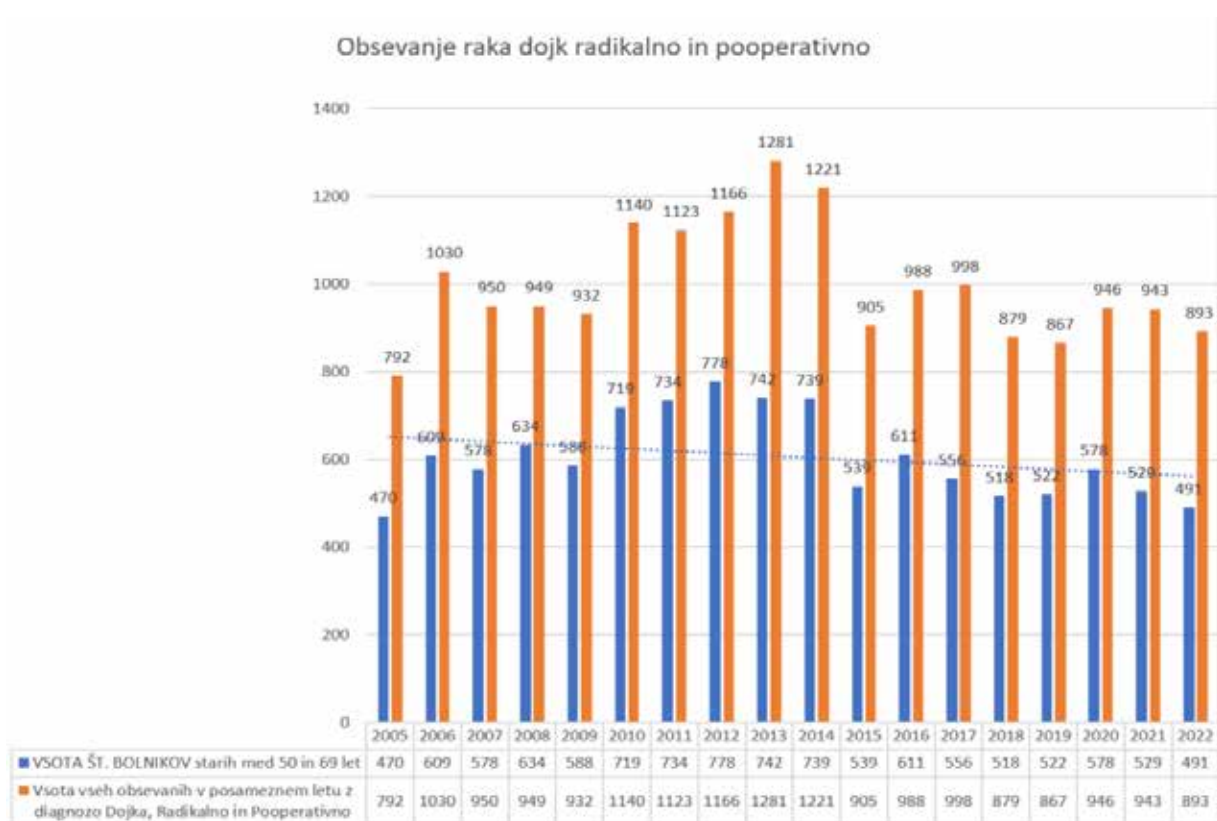
DORA, državni presejalni program za raka dojk, deluje na OIL vse od leta 2008. V klinični praksi onkologiji radioterapevti v zadnjih letih ugotavljamo viden učinek programa DORA na obseg radioterapije, tako na priliv bolnic kot na obseg področja obsevanja, kar pa smo želeli prikazati še z retrospektivno analizo naših podatkov. Vir podatkov je bil bolnišnični informacijski sistem Webdoctor OIL, v katerem beležimo število obsevanih bolnic na leto, diagnozo bolezni in obseg radioterapije (namen obsevanja, obsevano področje in

doza), število obravnavanih rakov v sklopu programa DORA pa smo pridobili iz podatkov registra DORA. Analizo sva pripravili Mojca Huterer Pavešič, Oddelek za informatiko OIL, in Tanja Marinko, Oddelek za radioterapijo OIL.

### **1.1. Vpliv programa DORA na število obsevanih bolnic z rakom dojk v posameznem letu na OIL**

Najprej smo želeli opredeliti, ali sta začetek programa DORA leta 2008 in njegovo nadaljnje širjenje vplivala na letni priliv bolnic, ki so bile v posameznem letu na OIL zdravljene z obsevanjem (Tabela 1). Ugotovili smo, da je uvedba programa DORA pomembno vplivala na število bolnic, ki smo jih obsevali v posameznem letu. Porast števila bolnic z rakom dojk, ki so potrebovale pooperativno obsevanje, je bil še posebno izrazit v prvih letih po uvedbi programa DORA. V letu 2008 smo dopolnilno obsevali 949 bolnic, od tega 634 bolnic, starih od 50 do 69 let, torej v starostni skupini, ki jo obravnava program DORA. Naslednja leta sta se obe številki povečevali, tako smo leta 2013 dopolnilno obsevali 1281 bolnic, od tega 742 bolnic, starih od 50 do 69 let. V naslednjih letih se je letni priliv bolnic nekoliko zmanjšal, saj je leta 2016 začel delovati tudi Oddelek za radioterapijo na Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, ki je prevzel del bolnic. Do leta 2016 je bil namreč OIL edina ustanova v Sloveniji, ki je ponujala zdravljenje z obsevanjem. Leta 2018 je program DORA zajel populacijo žensk, starih od 50 do 69 let s področja celotne države. Bolnice z rakom dojk iz severovzhodne Slovenije, ki potrebujejo pooperativno obsevanje, se danes obsevajo na UKC Maribor. Na OIL smo leta 2022 pooperativno obsevali 893 bolnic z rakom dojk, od tega 491 bolnic, starih od 50 do 69 let. Glede na opravljeno analizo se je po več krogih presejanja bolnic, ki so vključene v program DORA, njihov priliv morda stabiliziral, kar pa smo želeli preveriti z nadaljnjo analizo.

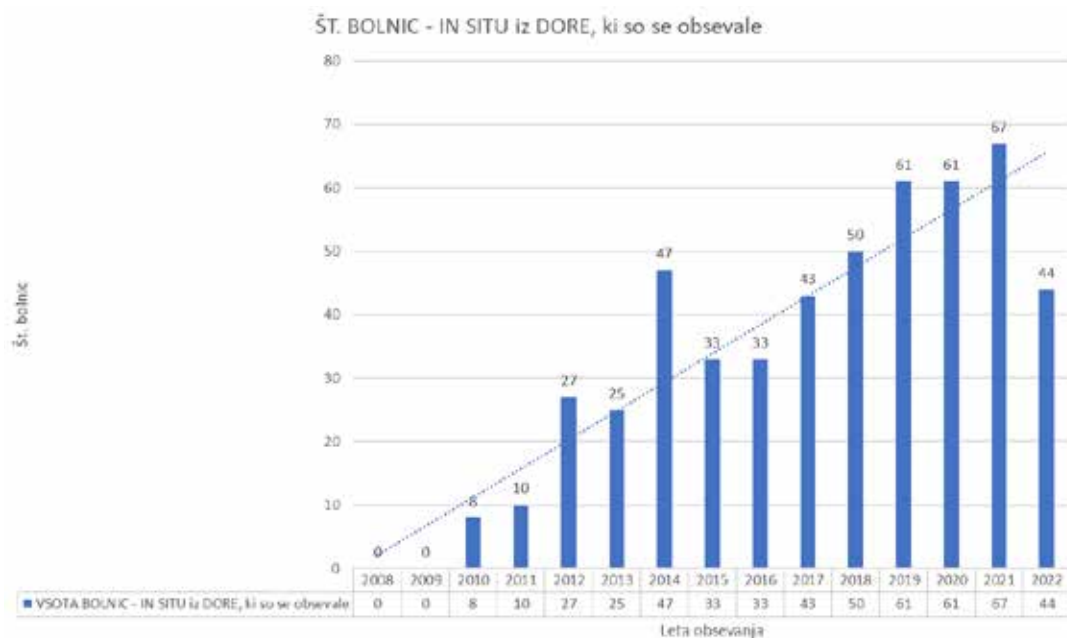
**Tabela 1:** Prikaz števila dopolnilno obsevanih bolnic z rakom dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana med letoma 2005 in 2022. (Oranžna črta prikazuje vse bolnice, modra črta pa bolnice, stare 50–69 let. Zgornja vrstica: leta, srednja vrstica: število bolnic, starih 50–69 let, spodnja vrstica: število vseh dopolnilno obsevanih bolnic z rakom dojk v posameznem letu.)



## 1.2. Vpliv programa DORA na število obsevanih bolnic z neinvazivnim rakom dojk v posameznem letu na OIL

Neinvazivni rak dojk je predstopnja invazivnega raka dojk in ima odlično preživetje. S pooperativnim obsevanjem ne izboljšamo preživetja bolnic, temveč pomembno zmanjšamo možnost za ponovitev bolezni, ki pa se v polovici primerov žal ponovi kot invazivni rak. Neinvazivni raki so praviloma netipni in odkriti v organiziranih presejalnih programih. Bolnicam z neinvazivnim rakom dojk pooperativno obsevamo samo dojko, saj rak praviloma ne zaseva v regionalne bezgavke. Tabela 2 prikazuje, kako je vse od uvedbe programa DORA število bolnic z neinvazivnim rakom, ki so bile pooperativno obsevane na OIL, naraščalo.

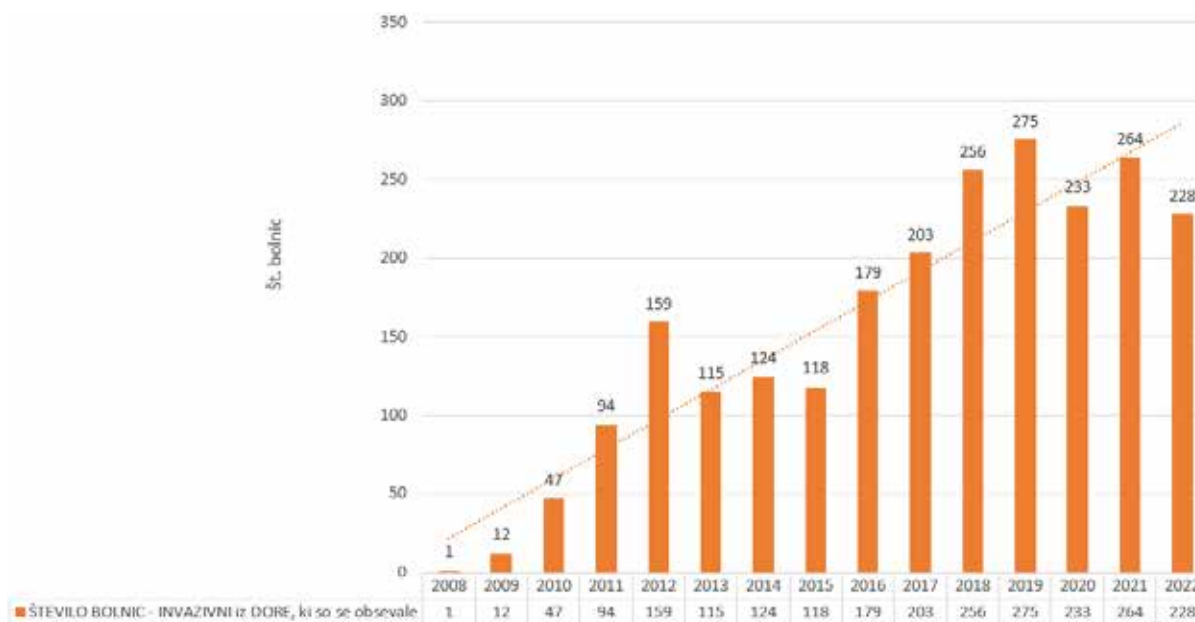
**Tabela 2:** Dopolnilno obsevanje neinvazivnih (in situ) rakov dojk iz programa DORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana v letih 2008–2022. (Zgornja vrstica prikazuje leta, spodnja vrstica pa število bolnic.)



### 1.3. Vpliv programa DORA na število obsevanih bolnic z invazivnim rakom dojk v posameznem letu na OIL

Pri invazivnih rakih dojk pooperativno obsevanje pomembno izboljša preživetje. Tudi analiza bolnic z invazivnim rakom dojk, odkritim v programu DORA, ki so bile dopolnilno obsevane na OIL, je pokazala, da število bolnic z leti narašča (Tabela 3). Po letu 2020, ko so bile ženske iz celotne Slovenije vključene že v drugi krog presejalnega programa DORA, se morda nakazuje trend stagnacije priliva bolnic na obsevanje, a je v letih 2020–2022 treba upoštevati tudi morebiten vpliv covida na udeležbo žensk v programu DORA, zato je še prezgodaj za zaključke.

**Tabela 3:** Dopolnilno obsevanje invazivnih rakov dojk iz programa DORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana v letih 2008–2022. (Zgornja vrstica prikazuje leta, spodnja vrstica pa število bolnic.)



#### 1.4. Vpliv programa DORA na obseg obsevanega področja pri bolnicah z invazivnim rakom dojk, zdravljenih na OIL

Pri invazivnih rakah dojk, ki jih odkrijemo v višjem stadiju, pooperativno obsevamo večje področje, kar pomeni večjo možnost za nastanek zapletov obsevanja in posledično slabšo kakovost življenja po zaključenem zdravljenju. Analizirali smo podatke o obsevanih področjih pri bolnicah, pri katerih je bil rak dojk odkrit v programu DORA. Prikazuje jih Tabela 4. Podatke smo primerjali s podatki vseh bolnic z rakom dojk, ki so bile v enakem časovnem obdobju dopolnilno obsevane na OIL. Iz programa DORA smo v letih 2008–2022 skupaj obsevali 2308 bolnic z invazivnim rakom dojk, od tega smo na področju dojke obsevali 2020 (87,5 %) bolnic, na področje dojke/prsne stene in regionalnih bezgavk pa 288 (12,5 %) bolnic. V enakem časovnem obdobju smo na OIL skupno obsevali 5015 bolnic z rakom dojk, od tega 3794 (75,7 %) bolnic na področje dojke ter 1221 (24,3 %) bolnic na področje dojke/prsne stene in regionalnih bezgavk. Analiza je pokazala, da imajo bolnice z rakom dojk, odkritem v programu DORA, v primerjavi z vsemi bolnicami, ki smo jih v enakem časovnem obdobju dopolnilno obsevali na OIL, bistveno pogosteje obsevane manjše področje v primerjavi z obsegom področja obsevanja vseh bolnic z rakom dojk, ki smo jih dopolnilno obsevali. Razlika je izrazito statistično značilna ( $p < 0,00001$ ).

**Tabela 4:** Dopolnilno obsevanje invazivnih rakov dojk iz programa DORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana v letih 2008–2022. Razdelitev bolnic glede na obsevano področje.

Leto obsevanja	Število invazivnih rakov dojke iz DORE	Obsevanje dojke N (%)	Obsevanje dojke in področja bezgavk N (%)
2008	1	1 (100 %)	0 (0 %)
2009	12	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)
2010	47	47 (100 %)	0 (0 %)
2011	94	87 (92,6 %)	7 (7,4 %)
2012	159	154 (96,9 %)	5 (3,1 %)
2013	115	107 (93 %)	8 (7 %)
2014	124	113 (91,1 %)	11 (8,9 %)
2015	118	106 (89,8 %)	12 (10,2 %)
2016	179	149 (83,2 %)	30 (16,8 %)
2017	203	174 (85,7 %)	29 (14,3 %)
2018	256	221 (86,3 %)	35 (13,7 %)
2019	275	239 (86,9 %)	36 (13,1 %)
2020	233	198 (85 %)	35 (15 %)
2021	264	225 (85,2 %)	39 (14,8 %)
2022	228	188 (82,5 %)	40 (17,5 %)
<b>Skupaj</b>	<b>2308</b>	<b>2020 (87,5 %)</b>	<b>288 (12,5 %)</b>

## Zaključek

Z analizo lastnih podatkov smo prikazali, da so bolnice, ki imajo raka dojke odkritega v državnem presejalnem programu DORA, zelo pogosto zdravljene z dopolnilnim obsevanjem. Ker je stadij novoodkritega raka pri teh bolnicah praviloma nizek, potrebujejo statistično značilno manjši obseg radioterapije in imajo zato manjšo verjetnost za zaplete zdravljenja z obsevanjem, posledično pa po zaključenem zdravljenju tudi boljše kakovost življenja kot bolnice, pri katerih je bil rak dojke odkrit izven programa DORA.



## Literatura

1. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I T et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30 (8): 1194–1220.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707.
3. Batenburg MCT, Bartels M, Maarse W, Witkamp A, Verkooijen HM, van den Bongard HJGD. Factors Associated with Late Local Radiation Toxicity after Post-Operative Breast Irradiation. *Breast J* 2022; 2022: 6745954.
4. Darby S C, Ewertz M, McGale P, Bennet A M, Blom-Goldman U, Brønnum D et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368 (11): 987–998.
5. Lefeuvre D, Catajar N, Le Bihan Benjamin C, Ifrah N, De Bels F, Viguier J et al. Breast cancer screening: Impact on care pathways. *Cancer Medicine* 2019; 8: 4070–4078.



## Zapis življenja oblikujemo v življenjsko pomembna zdravila

V družbi Amgen smo prepričani, da so odgovori na najbolj pereča medicinska vprašanja zapisani v besedah naše DNA. Smo pionirji na področju biotehnologije in svoje globoko razumevanje govorice teh besed uporabljamo za ustvarjanje življenjsko pomembnih zdravil – zdravil, namenjenih neizpoljenim potrebam bolnikov z resnimi boleznimi za dramatično izboljšanje njihovega življenja.

# PERSENOBAN®

Zdravilo rastlinskega izvora, ki vsebuje izvleček korenine baldrijana oz. zdravilne špajke.

Uporablja se za:

- lajšanje motenj spanja, kot sta nespečnost ali težave z uspavanjem in
- pomirjanje blage živčne napetosti, kot so psihična obremenitev, nemir in razdražljivost.



APTAMEDICA

v sodelovanju z Zentivo.

Zdravilo je na voljo v lekarnah in specializiranih prodajalnah.

[www.apta-medica.com](http://www.apta-medica.com)

*Pred uporabo natančno preberite navodilo!  
O tveganju in neželenih učinkih se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.*



# Rak ne čaka!


**Ne čakaj!**  
**Pokliči svojega zdravnika!**  
**Naroči se na pregled!**

SI-2854

Informacija pripravljena februarja 2023.  
AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji,  
Verovškova 55, 1000 Ljubljana, t. 01/51 35 600

AstraZeneca 





**NAŠ CILJ JE  
ZAGOTOVITI  
BOLNIKOM  
VRHUNSKO  
ZDRAVLJENJE,  
KI GA TAKO ZELO  
POTREBUJEJO.**

Ewopharma d.o.o.  
Cesta 24. junija 23 | 1231 Ljubljana-Črnuče  
T: +386 (0) 590 848 40 | [info@ewopharma.si](mailto:info@ewopharma.si)





## LILLY – ŽIVETI BOLJE

Ljudje smo od nekdaj vedoželjni, polni upanja in vztrajnosti. Odkritja so naš namen na tem planetu. Od same ustanovitve družbe Lilly je jasno naše poslanstvo in cilj. Po več kot stoletju, skoraj 100 zdravilnih in neštetihih novostih, nadaljujemo z iskanjem naslednjega velikega odkritja, ki bo izboljšalo življenja ljudem po svetu.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana  
telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-LILLY-SI-0092, 9.6.2021

*Lilly*





# Odkrivamo za življenje.

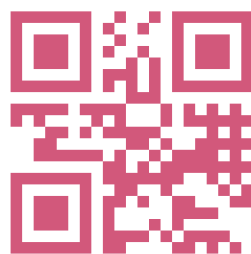
Spopadamo se s številnimi zahtevnimi boleznimi, saj še vedno potrebujemo zdravila za zdravljenje raka, Alzheimerjeve bolezni, HIV in mnogih drugih bolezni, ki povzročajo trpljenje ljudem in živalim po vsem svetu.

Odkrivamo skupaj. Odkrivamo za življenje.



# Rak dojk in jaz

→ [rakdojk.si](https://rakdojk.si)



Spletni vodič za vas  
in vaše bližnje



**NOVARTIS**

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

Datum priprave informacije: junij 2023 | SI-561672





# Znanost zmaguje

V družbi Pfizer si nenehno prizadevamo za znanstvene dosežke in revolucionarna zdravila, ki pomenijo bolj zdrav svet za vse.<sup>1</sup> Ponosni smo na sodelovanje s tisoč raziskovalnimi mesti in deset tisoč udeleženci raziskav po vsem svetu, s čimer ustvarjamo zdravila, ki spreminjajo življenje.<sup>2</sup> Cilj vseh naših odločitev je ohranjanje zdravja in kakovosti življenja naših bolnikov. Pri uresničevanju tega se opiramo na vrhunsko svetovno znanost ter na sodelovanje z drugimi udeleženci v zdravstvenem sistemu, da bi izboljšali dostopnost naših zdravil. Navsezadnje je eden naših glavnih ciljev tudi skrb za okolje, ki omogoča razvoj prelomnih dosežkov.<sup>3</sup>

**Literatura:** **1.** Pfizer: One of the world's premier biopharmaceutical companies. Dostopno na: <https://www.pfizer.com/>. Dostopano: junij 2023. **2.** Our Science: Pharmaceutical Development. Dostopno na: <https://www.pfizer.com/science>. Dostopano: junij 2023. **3.** Breakthroughs That Change Patients' Lives. Dostopno na: <https://www.pfizer.com/hk/en/our-purpose-en/breakthroughs-that-change-patients-lives>. Dostopano: junij 2023.



Odkritja, ki spreminjajo  
življenja bolnikov

Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J.F. Kennedy, L – 1855,  
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana

PP-UNP-SVN-0107 Datum priprave: junij 2023



Roche

25  
LET

*kliničnih  
raziskav  
v Sloveniji*

V 25 letih smo sponzorirali ali podprli 57 intervencijskih kliničnih raziskav, ki so gonilo razvoja in napredka v medicini, in s tem je več kot 780 bolnikov dobilo možnost inovativnega zdravljenja.

M-SI-00000814 (V2.0)  
Informacija pripravljena v marcu 2023.





ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA



Združenje za  
senologijo Slovenije  
Slovenian Senologic  
Society