

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE

SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

in

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

15. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK
DRUŽINSKI ZDRAVNIK
IN RAK

Ljubljana, 6. in 7. oktober 2000

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE

SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

in

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

15. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK
DRUŽINSKI ZDRAVNIK
IN RAK

Ljubljana, 6. in 7. oktober 2000

Recenzenti:

prof. dr. Janez Kuhelj, dr. med.

prof. dr. Saša Markovič, dr. med.

prof. dr. Franc Lukič, dr. med.

prof. dr. Gregor Serša, univ. dipl. biol.

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

616.006(063)

ONKOLOŠKI vikend (15 ; 2000 ; Ljubljana)

Družinski zdravnik in rak : zbornik / 15. onkološki vikend,
Ljubljana, 6. in 7. oktober 2000 ; [organizatorji] Kancerološko
združenje Slovenskega zdravniškega društva in Zveza slovenskih
društev za boj proti raku ; [uredniki J. Lindtner ... et al.] -
Ljubljana : Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva
: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2000

ISBN 961-6377-00-0 (Zveza slovenskih društev za boj proti raku)

1. Gl. stv. nasl. 2. Lindtner, J. 3. Slovensko zdravniško društvo.
Kancerološko združenje 4. Zveza slovenskih društev za boj proti
raku

109326336

VSEBINA

ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA Metka Ravnik-Glavač, Damjan Glavač	7
TUMORSKI OZNAČEVALCI V KLINIČNI ONKOLOGIJI Srdjan Novaković	14
PRIPOROČILA O PRESEJANJU ZA RAKA V EVROPSKI UNIJI Maja Primic-Žakelj	21
AKUTNI ZAPLETI PO KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU Nikola Bešič, Ksenja Mahkovich-Hergouth	30
STRANSKI UČINKI ZDRAVLJENJA Z OBSEVANJEM Uroš Smrdel, Marjan Budihna	37
AKUTNI SOPOJAVI PRI ZDRAVLJENJU S CITOSTATIKI Branko Zakotnik	45
NEŽELENI UČINKI HORMONSKIH UČINKOVIN IN CITOSTATIKOV Borut Štabuc	50
BOLEČINSKI SINDROMI, KI SO POSLEDICA ZDRAVLJENJA RAKA, IN NJIHOVO LAJŠANJE Slavica Lahajnar	59
KASNE POSLEDICE OBSEVANJA SLINAVK Boris Jančar	64
LIMFEDEM - ZDRAVLJENJE IN REHABILITACIJA OSEB Z LIMFEDEMOM Hermina Damjan	69
LAJŠANJE KASNIH GASTROINTESTINALNIH TEŽAV ZARADI RAKA IN ZDRAVLJENJA Borut Štabuc	81
LAJŠANJE POSLEDIC ZDRAVLJENJA RAKA RODIL Marjetka Uršič-Vrščaj	89
PROFILAKSA IN ZDRAVLJENJE POSLEDIC ZDRAVLJENJA PRI RAKAVIH KRVNIH BOLEZNIH Dušan Andoljšek	93

Spoštovani,

doslej smo na onkoloških vikendih govorili predvsem o posameznih vrstah raka, o tem, kako ga ugotoviti in zdraviti. Tokrat želimo po uvodnem, predkliničnem delu (nova spoznanja na področju dednih rakov, presejanja in uporabnosti tumorskih označevalcev) pokazati na akutne in pozne sopojuje zdravljenja, da bi jih spoznali pravočasno in ustrezno ukrepali. Morda je do sedaj med nami veljalo, da sodi zdravljenje akutnih in poznih sopojevov samo v roke onkologov, vendar menim, da se je v zadnjih desetih letih marikaj spremenilo. Pomembno je, da to obvladata tudi splošni (družinski) zdravnik in njegova medicinska sestra.

Mimo tega incidenca raka raste, vse več bolnikov dobiva specifično onkološko zdravljenje in to večkrat že kot prvo zdravljenje z namenom ne samo zdraviti, temveč ozdraviti. Nekaj primerov. Pred desetimi leti je bil redkokateri bolnik z rakom črevesja zdravljen po operaciji še dodatno ststemsko, danes večina bolnic z rakom dojke, ne le tiste s pozitivnimi bezgavkami, dobiva dodatno kemoterapijo in/ali hormonsko terapijo. Tudi načini zdravljenja postajajo vse bolj učinkoviti ob novi, učinkovitejši podporni terapiji (rastni dejavniki, antiemetiki...). Večina bolnikov dobiva to zdravljenje, ki je dolgotrajno, ambulantno in ob težavah išče pomoč najprej pri svojem izbranem (ali dežurnem) zdravniku, ki naj bi zaplete pri zdravljenju spoznal in ustrezno ukrepal.

Veliko naših skupnih bolnikov ne ozdravimo, smo jim pa v oporo ob koncu njihovega življenja, skupaj z njihovimi svojci. Izkušnje kažejo, da so to težki trenutki za bolnike, njihove bližnje in tudi za nas, zato bomo na koncu našega srečanja posvetili nekaj časa različnim izkušnjam v teh okoliščinah.

V imenu prirediteljev vas na 15. onkološkem vikendu lepo pozdravljam.

Ljubljana, jesen 2000

dr. Branko Zakotnik, dr. med.

MOLEKULARNA GENETIKA DEDNEGA RAKA

Metka Ravnik-Glavač, Damjan Glavač

Povzetek

Pred skoraj stoletjem je bila prvič opisana družina, v kateri se je rak dedoval na avtosomno-dominanten način. Potrditi, da so določene vrste raka dedne bolezni, je bilo mogoče šele približno pred desetletjem, ko so bile razvite metode molekularnogenetske analize in odkrite prve mutacije, ki so se po Mendlovem načinu dedovanja prenašale iz roda v rod. Geni, ki sodelujejo pri nastanku raka, so onkogeni in tumorsko zaviralni geni. Večina družinskih rakavih bolezni zajema podedovano mutacijo v enem samem tumorsko zaviralnem genu ali onkogenu, kar samo po sebi še ne pomeni bolezni. Verjetno pa se zaradi te mutacije tudi v drugih tumorsko zaviralnih genih in onkogenih sproži niz nadaljnjih mutacijskih dogodkov, kar končno pelje do nastanka raka. Z odkritjem številnih genov, ki so neposredno povezani z nastankom dednih rakavih sindromov, je molekularnogenetska diagnostika postala najzanesljivejša metoda za odkrivanje teh bolezni. Odprle so se možnosti genetskega pregleda pred pojavom bolezenskih simptomov, s tem pa tudi možnosti za preprečevanje razvoja bolezni, zgodnje odkrivanje in uspešnejše zdravljenje.

Uvod

Že približno pred enim stoletjem so domnevali, da rak nastane zaradi napak v celičnem jedru, saj so zgodnje citogenetske raziskave odkrile, da so v rakastih celicah velike kromosomske delecije, insercije ali preureditve. Toda šele z novimi metodami in tehnikami molekularne genetike, ki so se začele razvijati pred približno dvema desetletjema, je bilo mogoče potrditi, da je prav vsaka vrsta raka genetska bolezen. Če je neka bolezen genetsko pogojena, še ne pomeni, da je tudi dedna. Pravzaprav je le majhen delež vseh rakavih obolenj dednih bolezni. Razlika med nedednimi (sporadičnimi) in dednimi oblikami raka je v tem, da pri sporadičnih oblikah raka mutacije nastanejo v somatskih (nespolnih) celicah kasneje v času življenja, pri dednih oblikah raka pa so mutacije v nekaterih, za nastanek raka odgovornih genih, nastale že v preteklosti v spolnih celicah prednikov, ki so jih nato prenašali na svoje potomce. O večgeneracijski družini, v kateri so družinski člani pogosto zbolevali za rakom, je prvi poročal Warthin že daljnega leta 1913. Opazil je tudi, da se je bolezen v opisani družini dedovala na avtosomno dominanten način. Velika večina doslej poznanih dednih rakavih sindromov se res prenaša na avtosomno dominanten način, kar pomeni, da je podedovanje enega samega mutiranega alela (ene kopije gena) za določeno vrsto raka kritičnega gena dovolj, da se pri posamezniku močno poveča verjetnost za razvoj te vrste raka. Iskanje genov, katerih okvare (mutacije) povzročajo razvoj raka, je pri dednih rakavih obolen-

jih relativno enostavnejše prav zaradi Mendlovega načina dedovanja. S primerjavo nukleotidnega zaporedja v genomu zdravih in bolnih članov iste družine je namreč mogoče z metodami t.i. genetske vezave (angleško *linkage disequilibrium*) odkriti gene, ki so vključeni v nastanek raka v tej družini. Kljub temu pa sta prepoznavanje in izolacija (kloniranje) človeškega gena eksperimentalno zelo naporen in dolgotrajen proces, ki vključuje številne metode tehnologije rekombinantne DNA in zahteva nekaj let intezivnega dela velikih skupin vrhunskih raziskovalcev.

Zdaj vemo, da rak pri človeku nastane kot rezultat nakopičenja zadostnega (kritičnega) števila mutacij, ki podrejo harmonično ravnotežje znotraj normalnih celic. Mutacije nastanejo v genih, ki igrajo pomembno vlogo pri uravnavanju rasti celic in pri celični diferenciaciji, in ne v genih, ki so pomembni za celično preživetje. V normalnih celicah obstaja interakcija med pozitivnimi (celična rast) in negativnimi (diferenciacija in ustavitev rasti celic) signali, kar ohranja homeostazo. Glavni molekularni dogodek, ki povzroči nastanek raka, je odstranitev prevlade negativnega signala nad pozitivnim signalom. Značilnost rakastih celic sta torej njihova nenehna rast in nezmožnost za končno diferenciacijo.

Geni, ki so odgovorni za pozitivne signale, se imenujejo onkogeni, geni, odgovorni za negativne signale, pa tumorsko zaviralni geni.

Onkogeni in tumorsko zaviralni geni

Onkogeni so mutirane oblike normalnih človeških celičnih genov, protoonkogenov, ki so najpogosteje vključeni v prenos signalov ali uravnavanje izražanja genov. Onkogeni delujejo na vseh ravneh biokemijskih procesov, vključujoč hormone, receptorje, encime in transkripcijske dejavnike. Skupno vsem onkogenom je, da mutacije v teh genih vodijo do dodatnih dejavnosti oz. povečajo dejavnost beljakovin, ki jih kodirajo, kar povzroči nenadzorovano celično delitev. Onkogeni delujejo prevladovalno (dominantno), kar pomeni, da je prekomerna aktivnost enega samega alela (ene kopije gena) v celici dovolj, da se ta celica začne pospešeno deliti, to pa nadalje povzroči klonalno razširitev te celične linije. Doslej so odkrili že veliko različnih onkogenov, ki so večinoma vključeni v poznejše stopnje pri razvoju tumorjev. Znana pa je povezanost protoonkogene *RET* z nekaterimi dednimi oblikami raka. Podedovane mutacije v protoonkogenu *RET* so namreč odkrili pri bolnikih z dedno multiplo endokrinopatijo tipa 2 (*MEN2A*, *MEN2B*) in pri bolnikih z družinsko obliko raka ščitnice (angleška kratica *FMTC* za *Familial Medular Thyroid Carcinoma*), mutirani ali heterozigotno deletirani gen *RET* pa povzroči tudi avtosomno dominantno obliko Hirschsprungove bolezni (Tabela 1).

Tumorsko zaviralni geni kodirajo raznoliko skupino beljakovin, ki so po številnih mehanizmi vključene v negativno uravnavanje celične rasti in razvoja. V nasprotju z onkogeni, ki delujejo dominantno, delujejo tumorsko zaviralni geni recesivno. Potrebna je mutacija v obeh alelih istega tumorsko zaviralnega gena, da lahko pride do razvoja bolezni, oziroma en normalni alel gena še pre-

Tabela 1: Izbrani geni, povezani z nastankom dednih rakavih sindromov ter sporadičnih oblik raka

GEN	LOKALIZACIJA	BOLEZENI
<i>RB</i>	13p14	Retinoblastomi, osteosarkomi, limfoidne levkemije, rak pljuč, dojke, ovarijska, prostate, mehurja
<i>TP53</i>	17P13	Li-Fraumeni sindrom, rak prostate, dojke, pljuč, črevesa, mehurja, jeter, možgan, nadledvične žleze, limfomi, levkemije
<i>WT1</i>	11p13-15	Wilms-ov tumor
<i>NF-1</i>	17q11.2	Nevrofibromatoza, periferni neurofibromi
<i>NF-2</i>	22q	Nevromi slušnega voda, schwannom, meningiomi, rak dojke, črevesa
<i>VHL</i>	3p26	Rak ledvičnih celic
<i>APC</i>	5q21	Rak črevesa (FAP-družinska adenomatozna polipoza)
<i>MSH2</i>	2p16	Rak črevesa (HNPCC-dedni nepolipozni rak črevesa), endometrija, želodca, pankreasa, mehurja, ovarijska
<i>MLH1</i>	3p21.3-23	Rak črevesa (HNPCC-dedni nepolipozni rak črevesa), endometrija, želodca, pankreasa, mehurja, ovarijska
<i>PMS1</i>	2q31-33	Rak črevesa (HNPCC-dedni nepolipozni rak črevesa), endometrija, želodca, pankreasa, mehurja, ovarijska
<i>PMS2</i>	7p22	Rak črevesa (HNPCC-dedni nepolipozni rak črevesa), endometrija, želodca, pankreasa, mehurja, ovarijska
<i>BRCA1</i>	17q21	Rak dojke, ovarijska
<i>BRCA2</i>	13q	Zgodnji rak dojke, (rak dojke pri moških)
<i>RET</i>	10q11,2	Multipla endokrini neoplazija tipa 2, rak ščitnice, Hirschprungova bolezen
<i>STK11</i>	19p13.3	Peutz-Jeghers sindrom, rak želodca, tankega in širokega črevesa, jajčnika, testisev, melaninske pigmentacije na koži in sluznici.
<i>NBCCS</i>	9q22	Karcinom bazalnih celic

prečuje in zavira začetek raka. Zaradi te lastnosti so take gene imenovali tumorsko zaviralni (supresorski) geni.

Knudsonova dvostopenjska hipoteza o nastanku raka

Da obstajajo tumorsko zaviralni geni, je že v zgodnjih sedemdesetih letih 20. stoletja, dolgo pred tem, ko jih je bilo mogoče v teoriji potrditi na molekularno-genetski ravni, domneval švedski znanstvenik Alfred Knudson. Opazoval je epidemiološke značilnosti bolnikov z retinoblastomom. Otroci iz tistih družin, v katerih je že bila navzoča ta redka oblika očesnega raka, so zbolevali mlajši kot otroci iz družin, kjer te bolezni ni bilo. Ta opazovanja so vodila Knudsona, da je postavil dvostopenjsko hipotezo o nastanku raka. Hipoteza predpostav-

lja, da pri sporadični (nedružinski) obliki bolezni nastaneta dve spontani mutaciji, vsaka na enem alelu istega tumorsko zaviralnega gena znotraj ene somat-ske celice, kar se zgodi le redko. Pri družinski obliki bolezni pa je ena podedovana mutacija v tumorsko zaviralnem genu že navzoča v vseh celicah (spolnih in somatskih) posameznika, kar pomeni, da mora nastati le še ena mutacija na drugem alelu istega gena v katerikoli somatski celici, da se proces na-stajanja tumorja lahko začne. Da se bo to zgodilo, je dosti bolj verjetno, zato se družinska oblika bolezni pojavi v zgodnejši življenjski dobi. Celica, ki ima nedejavna oba alela kritičnega tumorsko zaviralnega gena, se začne deliti nenadzorovano in lahko postane maligna.

Geni »vratarji«

Podedovana heterozigotnost za mutacijo pa še ni zadosten pogoj za razvoj bolezni, kar kaže na to, da je tudi v kancerogenezo dednih oblik raka vključenih več različnih genov. Spoznanje, da imajo določeni tumorji pri dednih rakavih sindromih mutacije v istih genih kot enaki sporadični tumorji v zgodnji fazi razvoja, je vodilo do sklepa, da je verjetno inaktivacija teh genov ključna za začetek in razvoj določenih neoplazem. Knudsonova teorija je bila zato v novejšem času potrjena in le nekoliko dopolnjena. Vogelstein in Kinzler sta pred kratkim namreč predstavila koncept genov »vratarjev«. Inaktivacija genov vratarjev naj bi bila potrebna za prestop genetskega praga neoplastičnega procesa v danem tkivu. Ko je enkrat gen vratar inaktiviran (tumorsko zaviralni gen) ali aktiviran (protoonkogen) v celici, pride do klonalne ekspanzije, ki ji sledijo številni genetski dogodki. Večina družinskih rakavih bolezni vključuje podedovano mutacijo v enem samem tumorsko zaviralnem genu ali onkogenu, kar samo po sebi še ne pomeni bolezni. Verjetno pa se zaradi te mutacije sproži niz nadaljnjih mutacijskih dogodkov tudi v drugih tumorsko zaviralnih genih in onkogenih, kar končno pripelje do nastanka raka.

V molekularnogenetski diagnostiki dednega raka je torej bistveno odkrivanje napak v genih vratarjih. Z odkritjem številnih tumor-supresorskih genov in enega onkogenega (*RET*), ki so neposredno povezani (geni vratarji) z nastankom dednih rakavih sindromov, je postala molekularnogenetska diagnostika teh sindromov najzanesljivejša metoda za odkrivanje in potrjevanje teh bolezni.

V tabeli 1 so prikazana imena nekaterih že poznanih genov, ki so vključeni v dedne oblike raka, njihov položaj na kromosomih ter vrste rakavih bolezni, ki nastanejo, če so ti geni pri človeku okvarjeni.

Pomen molekularnogenetske diagnostike dednih rakavih sindromov

Odkritje številnih genov, ki so povezani z nastankom dednih oblik raka, je na molekularnogenetski ravni omogočilo ugotavljanje dednih predispozicij za razvoj teh bolezni. Odkritje mutacij v genih, odgovornih za razvoj posameznih sindromov v družinah, pri katerih družinske anamneze kažejo na navzočnost dednih rakavih sindromov, ima velik pomen za družino kot za širšo družbo. Za posamezno družino pomeni pozitivna molekularnogenetska analiza (odkritje

podedovane patogene mutacije v kritičnem genu) potrditev diagnoze dednega raka. To pa ima pomemben vpliv na nadaljnje obravnavanje in zdravljenje bolnika, saj lahko posameznik s podedovano mutacijo razvije številne sinhrone (hkratne) in metahrone (s časovnim zamikom) tumorje, ki so lahko tudi na različnih organih. Tako je na primer pri bolnici z nepolipoznim rakom širokega črevesa in danke, pri kateri odkrijemo mutacijo v genu *hMSH2* (Tabela 1) zelo verjetno, da se ji bo kasneje v življenju razvil tudi rak endometrija. Odkrita mutacija v družini pomeni tudi možnost genetskega pregleda pred pojavom simptomov pri tistih družinskih članih, ki so (še) zdravi, vendar pri njih obstaja verjetnost, da so tudi podedovali mutacijo. Če se še zdravi posamezniki po genetskem posvetovanju odločijo za genetski pregled in se pri njih odkrije navzočnost mutacije, morajo biti zajeti v preventivne programe. Ti programi vključujejo psihosocialno skrb in občasne preglede za zgodnje odkrivanje bolezni. Zgodnje odkrivanje bolezni je povezano z možnostjo preprečevanja bolezni in zato tudi z uspešnejšim zdravljenjem.

V širšem družbenem smislu pa molekularnogenetska analiza omogoča ugotavljanje incidence posamezne patologije in izdelavo nacionalnih registrov dednih rakov. S pomočjo registrov je omogočeno spremljanje družin in aplikacija novih spoznanj za zgodnje odkrivanje in uspešno zdravljenje ogroženih družinskih članov tudi v prihodnje. Odkrivanje bolezni v zgodnejših stadijih pomeni tudi zmanjšanje stroškov zdravljenja in zmanjšanje umrljivosti zaradi raka.

V Sloveniji že potekajo molekularnogenetske raziskave in diagnostika nekaterih dednih rakavih sindromov. V našem laboratoriju za molekularno genetikó Inštituta za patologijo tako poteka zdaj genetska analiza družin z dednimi oblikami črevesnega in ledvičnega raka ter družin z multiplimi endokrinimi neoplazijami.

Zaključek

Za nekatere dedne oblike raka so pri vseh družinah, v katerih je ta oblika raka navzoča, odgovorne mutacije v enakem genu. Za večino dednih oblik raka pa velja, da je več različnih genov povezanih z enakim rakovim sindromom. Za take bolezni rečemo, da so genetsko raznolike (heterogene) bolezni. Tako je na primer družinska adenomatozna polipoza genetsko enotna bolezen, saj pri večini bolnikov iz različnih družin lahko najdemo mutacije v enem samem genu (*APC*). Po drugi strani pa lahko s sedanjim znanjem odkrijemo mutacije le pri 30 % do 40 % družin z dednim nepolipoznim rakom širokega črevesa in danke, čeprav pri vseh družinah analiziramo vsaj štiri različne gene (*hMLH1*, *HMSH2*, *PMS1*, *PMS2*) (Tabela 1), ki so vsi lahko povezani z nastankom te dedne oblike raka. Obstajajo namreč še tudi drugi geni, ki so vključeni v dedni nepolipozni rak črevesa, ki pa doslej še niso bili odkriti. Molekularnogenetska diagnostika je smiselna tako v genetsko enotnih kot v genetsko raznolikih boleznih. Odkritje podedovane mutacije namreč v vsaki posamezni družini odpre možnost za genetski pregled pred pojavom simptomov, s čimer je povezano

tudi nadaljnje zgodnejše odkrivanje in preprečevanje razvoja bolezni in s tem tudi uspešnejše zdravljenje.

Literatura

1. Knudson AG Jr. Di Ferrante N. Curtis JE. Effect of leukocyte transfusion in a child with type II mucopolysaccharidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68:1437-1443.
2. Malkin D. Li FP. Strong LC. et al.. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250:1233-1238.
3. Neumann HP. Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counselling in von Hippel-Lindau syndrome. *Vasa* 1987; 16:220-226.
4. Latif F. Tory K. Gnarr J. et al.. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260:1317-1320.
5. Brauch H. Kishida T. Glavač D. et al.. Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect. *Hum Genet* 1995; 95:551-556.
6. Glavač D. Ravnik-Glavač M. Ovčak Z. Mašera A. Genetic changes in the origin and development of renal cell carcinoma (RCC). *Pflugers Arch* 1996; 431:R193-194.
7. Call KM. Glaser T. Ito CY et al.. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 1990; 60:509-520.
8. Baird PN. Groves N. Haber DA. Housman DE. Cowell JK. Identification of mutations in the WT1 gene in tumours from patients with the WAGR syndrome. *Oncogene* 1992; 7:2141-2149.
9. Kinzler KW. Nilbert MC. Su LK. et al.. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253:661-665.
10. Bronner CE. Baker SM. Morrison PT. et al.. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368:258-261.
11. Papadopoulos N. Nicolaides NC. Wei Y-F. Ruben SM et al.. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994; 263:1625-1629.
12. Wallace MR. Marchuk DA. Andersen LB. et al.. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990; 249:181-186.
13. Miki Y. Swensen J. Shattuck-Eidens D. et al.. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 264: 66-71.
14. Wooster R. Neuhausen SL. Mangion J. et al.. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265:2088-2090.
15. Futreal PA. Liu Q. Shattuck-Eidens D. et al.. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994; 266:120-122.
16. Weber BL. Susceptibility genes for breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 331:1523-1524.
17. Castilla LH. Couch FJ. Erdos MR. et al.. Mutations in the BRCA1 gene in families with early-onset breast and ovarian cancer. *Nature Genet* 1994; 8:387-391.

18. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, et al.. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996; 85:841-851.
19. Sidransky D. Is human patched the gatekeeper of common skin cancers?. *Nature Genet* 1996; 14:7-8.
20. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al.. Cancer risk in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110:1020-1027 .
21. Glavač D, Neumann HP, Wittke C, et al.. Mutations in the VHL tumor suppressor gene and associated lesions in families with von Hippel-Lindau disease from central Europe. *Hum Genet* 1996; 98:271-280.
22. Neumann HPH, Eng C, Glavač D et al. Consequences of Direct Genetic Testing for Germline Mutations in the Clinical Management of Families with Multiple Endocrine Neoplasia. Type 2. *JAMA* 1995; 274:1149-1151.
23. Lynch HT, Lemon S, Smyrk T et al. Genetic counseling in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an extended family with MSH2 mutation. *Am J Gastroenterology* 1996; 91 (12):2489-2493.
24. Peltomaki P, Aaltonen LA, Sistonen P, et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science* 1993; 260: 810-2.
25. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260: 812-6.
26. Ravnik-Glavač M, Potočnik U, Koželj M, Križman I, Glavač D. A novel in frame deletion of codons 188-190 in the hMSH2 gene of a slovenian patient with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Hum Hered* 1998; 48: 285-7.
27. Potočnik U, Glavač D, Golouh R and Ravnik-Glavač M. A novel Q562X mutation identified in the hMLH1 gene in a Slovenian HNPCC patient. *Hum Hered* 2000; 50: 140-1.
28. Ravnik-Glavač M, Potočnik U, Glavač D. Incidence of germline hMLH1 and hMSH2 mutations (HNPCC patients) among newly diagnosed colorectal cancers. *J Med Genet* 2000 (v tisku).

TUMORSKI OZNAČEVALCI V KLINIČNI ONKOLOGIJI

Srdjan Novaković

Povzetek

Maligne celice se od nemalignih celic istega izvora razlikujejo na različnih ravneh (spremenjena morfolologija, fiziologija, rast oz. obnašanje celic). Vse razlike med nemalignimi in maligno spremenjenimi celicami potencialno lahko uporabljamo za dokazovanje malignega procesa (oz. malignih celic) in snovi, ki jih pri tem spremljamo, imenujemo tumorski označevalci. Tako so lahko tumorski označevalci na primer membranski antigeni, hormoni, encimi, poliamini, nukleozidi, produkti onkogenov, produkti tumorskih supresorskih genov, ali podatki o DNA ploidnosti celic in deleža celic v S-fazi celičnega ciklusa (stopnja proliferacije).

V tem kratkem preglednem članku bom predstavil nekaj najbolj znanih tumorskih označevalcev, ki jih določamo v serumu bolnikov za potrebe klinične onkologije, ter naštel tista dejstva, ki so za pravilno vrednotenje rezultatov serumskih določitev tumorskih označevalcev najbolj pomembna. Vsak bolnik (oz. njegove začetne serumske koncentracije) je samemu sebi kontrola, zato je najbolj značilen kazalec gibanje (spreminjanje) koncentracij tumorskih označevalcev (tudi takrat, ko so vrednosti nižje od umetno postavljene zgornje meje). Načrt za določanje tumorskih označevalcev prilagajamo vsakemu bolniku posebej in sicer glede na vrsto rakave bolezni, njene značilnosti, način zdravljenja, ter njegovo psihofizično počutje. Lahko kombiniramo dva ali več komplementarnih tumorskih označevalcev in s tem zmanjšamo število lažno negativnih rezultatov. Pri bolnikih, kjer specifično onkološko zdravljenje ni več mogoče in se zato odločimo samo za simptomatsko zdravljenje, tudi spremljanje vrednosti tumorskih označevalcev ni več smiselno.

Kaj so tumorski označevalci v klinični onkologiji?

Ustaljena definicija tumorskih označevalcev v klinični onkologiji zajema predvsem snovi, ki so produkt malignih celic, ali snovi, ki so nastale v drugih celicah zaradi delovanja malignih celic in jih lahko določimo v telesnih tekočinah. Tumorski označevalci so lahko bodisi novosintetizirane snovi (neznačilne za celice v zdravem organizmu) ali snovi, ki so v normalnem organizmu navzoče v veliko nižjih koncentracijah. Določanje tumorskih označevalcev v klinični onkologiji nam lahko pomaga pri diagnozi in prognozi bolezni, pri določanju stadija bolezni in načinu zdravljenja ter pri zgodnjem odkrivanju ponovitve in razširitve (metastaziranja) bolezni. Doslej znane označevalce zaradi pomanjkljivosti le redko uporabljamo kot presejalno metodo za odkrivanje (primarnih) malignih bolezni. Poleg tega vseh označevalcev ne uporabljamo z istim namenom, nekateri so namreč bolj primerni za spremljanje dinamike bolezni,

medtem ko so drugi bolj pripravi za zgodnje odkrivanje njene ponovitve. Za lažjo razlago rezultatov moramo napraviti več določitev tumorskih označevalcev v različnih stadijih bolezni in spremljati gibanje njihovih koncentracij. Pri tem moramo upoštevati biološko razpolovno dobo, ki pomeni čas, v katerem se prvotna koncentracija zniža na polovico (seveda brez nadaljnje tvorbe). To v praksi pomeni, da pri bolniku z visokimi izhodiščnimi koncentracijami označevalcev ne smemo pričakovati, da se bodo le-te zmanjšale takoj po uspešnem zdravljenju, ampak moramo upoštevati biološki razpolovni čas za določen označevalec in šele potem oceniti uspeh pri zdravljenju. Biološki razpolovni čas tumorskih označevalcev je različen in se giblje od nekaj ur do nekaj tednov.

Poleg navedenega so lahko tumorski označevalci tudi napovedni dejavniki. Spremljanje maligne bolezni pred zdravljenjem, med njim in po zdravljenju ter skrbna obdelava podatkov, nam lahko veliko povesta o naravi maligne bolezni in s tem o prognozi bolnika. Na splošno (ne pa vedno) velja, da so izredno visoke koncentracije tumorskih označevalcev slab prognostični kazalnik.

Senzitivnost in specifičnost tumorskih označevalcev

Idealen tumorski označevalec naj bi bil prisoten samo v tumorskih celicah, naj bi bil značilen za organ in vrsto tumorja, določljiv v serumu vseh bolnikov z istim tipom tumorja, določljiv v serumu na začetku razvoja tumorja in njegove serumske koncentracije naj bi pokazale dinamiko rasti tumorske mase. Poleg tega naj bi bile serumske koncentracije uporabne kot napovedni dejavnik o poteku bolezni pri bolnikih z določenim tipom tumorja.

Vse do danes pa še ne poznamo antigenske strukture, ki bi bila navzoča samo v malignih tumorskih celicah, kar pomeni, da protitelesa proti posameznim tumorskim označevalcem lahko navzkrižno reagirajo tudi z drugimi antigenskiimi strukturami. Zaradi tega ne moremo govoriti o 100% specifičnem označevalcu ali metodi za spremljanje prisotnosti malignih tumorskih celic in moramo pri vrednotenju rezultatov vedno pomisliti, da ni samo maligna bolezen vzrok za povišane vrednosti tumorskih označevalcev, ampak da obstaja več dejavnikov, ki vplivajo na njihovo koncentracijo.

Da bi čim bolj natančno določili vlogo in uporabno vrednost pri posameznem tumorskem označevalcu in metode za določeno vrsto rakave bolezni (ob upoštevanju vseh pomanjkljivosti) sta bila uvedena pojma senzitivnost in specifičnost. Senzitivnost označevalca pove, pri kolikšnem deležu bolnikov z določenim tumorjem je serumski (urinski, plazemski, likvorski) nivo označevalca povišan. Čim več je bolnikov z enakim tumorjem, pri katerih je nivo povišan, tem bolj senzitivnen je označevalec in pričakujemo minimalno število lažno negativnih določitev. Specifičnost pomeni delež preiskovancev, ki nimajo določene maligne bolezni in imajo normalen nivo označevalca. To pomeni, da je označevalec tem bolj specifičen, čim manjkrat se pojavi pri ljudeh brez določene vrste tumorja oz. čim manj je lažno pozitivnih določitev.

Idealen tumorski označevalac naj bi bil potemtakem 100 % senzitivnen in specifičen za vrsto maligne bolezni in njegova referenčna vrednost naj bi bila 0. Referenčna vrednost pa je tista arbitrarno določena koncentracija označevalca, nad katero govorimo o povišanih vrednostih. Glede na to da kot tumorske označevalce za zdaj uporabljamo snovi, ki so tudi v drugih celicah, je referenčna vrednost vedno večja od 0 in je postavljena tako, da dosežemo neki kompromis med specifičnostjo in senzitivnostjo označevalca. Večanje specifičnosti za določen označevalac pomeni hkratio zmanjšanje njegove senzitivnosti in nasprotno. Z drugimi besedami, referenčno vrednost moramo postaviti tako, da imamo čim manj lažno negativnih in čim manj lažno pozitivnih rezultatov.

Če je pri isti vrsti maligne bolezni mogoče določati več označevalcev, lahko s njihovo kombinacijo povečamo senzitivnost detekcije, vendar je pri tem treba upoštevati zmanjšano specifičnost. Če označevalce pravilno izberemo, se specifičnost detekcije lahko le minimalno zmanjša, medtem ko signifikantno povečamo senzitivnost. Pogoj za dobro kombinacijo različnih označevalcev sta predvsem njihova visoka specifičnost in komplementarnost (dopolnjevanje) za isto vrsto tumorja. Kot primer dobre kombinacije označevalcev lahko vzamemo β HCG (humani horio-gonadotropin) in AFP (α -feto protein) za nese-minomske germinalne tumorje. Vsak od navedenih označevalcev je več kot 90 % specifičen in okrog 60 % senzitivnen za to vrsto tumorjev. Zaradi njune komplementarnosti (kar pomeni, da sta povišana pri različnih bolnikih) je senzitivnost kombinacije teh dveh označevalcev približno 95 %.

Doslej smo govorili o specifičnosti in senzitivnosti označevalcev za posamezno vrsto raka. Lahko pa tumorske označevalce uporabljamo za dokazovanje (potrditev) prisotnosti malignega procesa na splošno, kar pomeni, da nas ne zanima, za kakšno vrsto raka gre, ampak nas zanima le potrditev, da pri bolniku obstaja maligna bolezen. V takšnih primerih nas predvsem zanima senzitivnost detekcije, manj pa specifičnost. Zato se takrat odločamo za kombinacijo več označevalcev s čim manj lažno negativnimi določitvami oz. čim višjo senzitivnostjo.

Razdelitev tumorskih označevalcev

Tumorske označevalce lahko razdelimo na več načinov: po kemični sestavi, po mestu nastanka, po vrstah tumorskih bolezni, pri katerih naj bi jih določali in tako naprej. Najbolj pogosto uporabljena razdelitev poskuša strniti njihove biokemične lastnosti, mesto nastanka, ter funkcionalnost. Po tej razdelitvi ločimo naslednje tumorske označevalce: onkofetalni proteini, hormoni in/ali karcinoplacentarni antigeni, encimi, tumor-spremljajoči antigeni, posebni serumski proteini in skupina mešanih označevalcev.

Onkofetalni proteini

Onkofetalni proteini so antigeni, ki normalno nastajajo med embrionalnim razvojem. Pri odraslih je njihovo nastajanje omejeno ali ustavljeno. Povečane koncentracije teh antigenov pri odraslih so posledica vnovične aktivacije nekaterih genov, ki nadzirajo rast celic in so neposredno povezani z malignim pro-

cesom. Tipična predstavnika sta *karcinoembrionalni antigen* - CEA (povečane serumske koncentracije pri bolnikih z rakom širokega črevesa in danke, pri bolnikih z bronhitisom, gastritisom, duodenalnim ulkusom, jetrnimi okvarami, pankreatitisom, polipi širokega črevesa in danke) in *alfa-feto protein* - AFP (povečane koncentracije pri bolnikih s hepatocelularnim karcinomom, z neseminalnimi germinalnimi tumorji, z rakom trebušne slinavke, pljuč in želodca).

Hormoni

Maligne tvorbe lahko sprožijo spremembe v sintezi in izločanju različnih hormonov. Kvantitativne kot tudi kvalitativne spremembe v sintezi in izločanju nekaterih hormonov so lahko torej kazalci prisotnosti malignega procesa in jih spremljamo kot tumorske označevalce. O kvantitativnih spremembah govorimo takrat, ko se tumorji razvijejo v tkivu endokrinih žlez in se zaradi maligne transformacije celic nastajanje hormona poviša ali zniža. V to skupino uvrščamo hormone malignih endokrinih tumorjev, kot so *parathormon*, *insulin*, *prolaktin*, *kateholamini* in drugi. Kvalitativne spremembe nastanejo takrat, ko maligno transformirane celice nekaterih organov (pljuča, dojka, želodec, centralno živčevje, jajčniki) začnejo tvoriti hormone - to je t.i. ektopična tvorba hormonov (npr. *kalcitonin* in *parathormon* pri raku dojke, *lipotropin* pri karcinoidnih tumorjih, *kalcitonin*, *insulin*, *parathormon* pri malignomih timusa). Od vseh hormonov pa se je kot tumorski označevalec najbolj uveljavil *horiogonadotropin* - β HCG (povečane serumske koncentracije zasledimo pri bolnicah z germinalnimi tumorji s trofoblastno komponento - horiokarcinomi, molo hidatidozo in pri bolnikih z germinalnimi tumorji).

Encimi

Tumorski označevalci so lahko tudi nekateri encimi, katerih povečano nastajanje je rezultat malignega procesa v organizmu. Med takšne encime prištevamo *prostatično kisló fosfatazo* (povišane serumske koncentracije pri bolnikih z rakom na prostati), *alkalno fosfatazo* (povišanje serumskih koncentracij pri bolnikih z maligno boleznijo ponavadi pomeni metastatsko razširitev bolezni v jetra in/ali kosti ali/in prisotnost primarnih kostnih malignih tumorjev - osteosarkom), ter *nevronske specifično enolazo* - NSE (povišane koncentracije pri bolnikih s tumorji z nevroendokrino diferenciacijo). Od preostalih (nespecifičnih) označevalcev v tej skupini bi omenil še *laktat dehidrogenazo* (LDH), ki je pogosto povišana v serumu bolnikov z limfomi in germinalnimi tumorji (seminomi), *gama glutamil transpeptidazo* (GGT), ki naj bi opozarjala na holestazo (pogosto zvišan zaradi prisotnosti metastaz) in *timidin kinazo* (TK), ki naj bi pomagala pri presoji o razširjenosti bolezni pri bolnikih z levkemijo, limfomom, možganskimi tumorji, drobnoceličnim rakom pljuč ali rakom dojke.

Antigeni, ki spremljajo tumor

To je heterogena skupina označevalcev, ki zajema različne membranske strukture tumorskih celic. Sodobna tehnologija izkorišča možnost nastajanja specifičnih monoklonskih protiteles proti določeni antigenski strukturi, ki je najbolj

značilna za določene tumorske celice. Zato so označevalci v tej skupini bolj specifični za določeno vrsto malignega tumorja kot drugi in pogosto njihove serumske koncentracije bolj natančno kažejo rast ali zmanjševanje tumorske mase. Ker pa danes še vedno ne poznamo antigenske strukture, ki bi bila strogo specifična samo za rakave celice, so tudi ti označevalci pogosto prisotni v zdravem tkivu, kot tudi pri nemalignih boleznih. Pri bolnikih z rakom pa so serumske koncentracije teh označevalcev statistično značilno višje, kot pri zdravih odraslih in bolnikih z nemalignimi boleznimi. Predstavniki te skupine so *karcinomski antigen 15-3 - CA 15-3* (označevalec za rak dojke), *mucinski karcinomski antigen - MCA* (označevalec za rak dojke), *karcinomski antigen 125 - CA 125* (označevalec za rak jajčnikov), *karcinomski antigen 19-9 - CA19-9* (označevalec za gastrointestinalne tumorje), ter *prostatični specifični antigen - PSA* (označevalec za rak prostate).

Posebni serumski proteini

Med posebne serumske proteine uvrščamo različne proteine. Med bolj znanimi je *feritin* (povišane koncentracije pri bolnikih z akutno levkemijo, limfomi - posebej Hodgkinovimi limfomi, rakom pljuč, jeter in prostate), *tiroglobulin* (koncentracije so izrazito visoke pri bolnikih z dobro diferenciranim folikularnim - redko anaplastičnim rakom ščitnice). *beta-2-mikroglobulin* (povišane serumske koncentracije pri bolnikih z rakom pljuč, dojke, trebušne slinavke, širokega črevesa in danke, limfomi in kronično limfatično levkemijo -KLL), ter *S-100 protein* (posebno vlogo naj bi imel kot napovedni dejavnik in za spremljanje zdravljenja pri bolnikih z malignim melanomom).

Skupina različnih tumorskih označevalcev

Ta skupina zajema označevalce, katerih nastanek izredno dobro spremlja spremembe v hitrosti proliferacije celic. To je heterogena skupina označevalcev, ki niso specifični za posamezne tumorje, ampak na splošno opozarjajo na možnost obstoja maligne bolezni. V to skupino uvrščamo *poliamine* (spermin, spermidin in putrescin so dokazali v povišanih koncentracijah v urinu, kadar je šlo za hitro nadomeščanje celic določenega tkiva z novimi), *nukleozide* (dimetilgvanozin in pseudouridin sta komponenti RNA, ki se enako kot poliamini izločata v cirkulacijske sisteme v večjih količinah, kadar gre za povečano celično proliferacijo) in *tkivni polipeptidni antigen - TPA* (ki je prav tako nespecifičen označevalec hitre delitve celic).

Zaključek

Določanje tumorskih označevalcev za spremljanje dinamike maligne bolezni je danes uveljavljena in marsikdaj nenadomestljiva onkološka laboratorijska metoda. Tumorski označevalci so zanesljivi predvsem pri spremljanju odgovora na zdravljenje, ter pri zgodnjem odkrivanju ponovitve bolezni (pred pojavom kliničnih znakov bolezni). Zaradi pomanjkljivosti so le redko uporabni kot presejalna metoda oz. kot edino diagnostično sredstvo, so pa v kombinaciji z drugimi diagnostičnimi metodami pomemben podatek za postavitev diagnoze

in pri odločanju o zdravljenju. Poleg tega lahko kombiniramo več tumorskih označevalcev in s tem dosežemo večjo specifičnost ali senzitivnost pri spremljanju posamezne maligne bolezni. Enostavnost in neinvazivnost metode za določanje tumorskih označevalcev omogočata sledenje bolezni tudi pri bolnikih, pri katerih drugi načini diagnostike niso možni.

Zaradi individualnih razlik v vsebnosti posameznih označevalcev v serumu priporočamo večkratno določanje označevalcev in spremljanje gibanja serumskih koncentracij (tudi takrat, ko so pod normalno vrednostjo). Idealno bi bilo, če bi nivo označevalcev vsakemu bolniku določili pred začetkom zdravljenja, nekajkrat med zdravljenjem (odvisno od načina zdravljenja, vrste maligne bolezni in od vrste označevalca, ki ga spremljamo), ter po končanem zdravljenju. Tumorske označevalce moramo pri bolnikih spremljati daljši čas tudi po končanem zdravljenju, najboljše ob rednih polletnih ali letnih kontrolnih pregledih. Tako bomo lahko tudi pri bolnikih, ki ne bodo imeli kliničnih znakov bolezni, pravočasno odkrili njeno ponovitev. Iz posamičnih določitev lahko sklepamo o prisotnosti oz. razširjenosti tumorske bolezni, vendar le v primeru, če so serumske koncentracije označevalcev močno povišane. Pri bolnikih na paliativnem in simptomatskem zdravljenju določanje tumorskih označevalcev ni več smiselno. Če je imel bolnik pred začetkom kakršnegakoli načina zdravljenja normalne vrednosti tumorskih označevalcev in se niso spremenile ob napredovanju ali regresiji bolezni (navzgor ali navzdol), je malo verjetno, da se bodo ob ponovitvi bolezni vrednosti zvišale. Pri takih bolnikih je nesmiselno zasledovati tumorske označevalce tako med zdravljenjem kot po končanem zdravljenju. Tudi zato je izredno pomembno, da se tumorski označevalci določijo pred začetkom zdravljenja, in da se ugotovi, ali jih je smiselno spremljati pri določenemu bolniku.

Literatura

- 1 Hill RP, Tannock IF. Introduction: cancer as a cellular disease. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 1- 4.
- 2 Squire J, Phillips RA. Genetic basis of cancer. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 41-60.
- 3 Malkin A. Tumor markers. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 196-206.
- 4 Novaković S, Krošl G, Plesničar S. Prognostic value of a mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA) in patients with breast carcinoma. *Tumor Diagn Ther* 1989; 10: 136-41.
- 5 Novaković S, Marolt F, Serša G. The use of MCA and CEA in prostatic cancer follow-up. *Radiol Jugosl* 1990; 24: 417-21.
- 6 Novaković S, Serša G, Krošl G, Plesničar S. CEA, MCA and CA 125 tumor markers in pregnant women. *Radiol Jugosl* 1990; 24: 79-84.

- 7 Novaković S, Serša G. Tumor markers in clinical oncology. In: Benulič T, Serša G, Kovač V, eds. *Advances in Radiology and Oncology*. Ljubljana: Radiologia Iugoslavica, 1992: 214-20
- 8 Jezeršek B, Červek J, Rudolf Z, Novaković S. Clinical evaluation of potential usefulness of CEA, CA 15-3, and MCA in follow-up of breast cancer patients. *Cancer Lett* 1996; 110: 137-44.
- 9 Eissa S, Shoman S, eds. *Tumor markers*. London: Chapman & Hall, 1998: 406.
- 10 Rubin P, ed. *Clinical oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students*, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993: 791.

PRIPOROČILA O PRESEJANJU ZA RAKA V EVROPSKI UNIJI

Maja Primic Žakelj

Pripravil Svetovalni odbor za preventivo raka po konferenci o presejanju in zgodnjem odkrivanju raka na Dunaju (18.-19. november 1999)

Povzetek

Svetovalni odbor za preventivo raka je po zaključku konference o presejanju na Dunaju jeseni 1999 pripravil priporočila, namenjena politikom in prebivalstvu posameznih držav, zdravstveni administraciji, Evropski komisiji in Evropskemu parlamentu. Odbor meni, da je smiselno omogočiti presejanje zdravim ljudem le, če je dokazano, da zmanjša umrljivost ali incidenco raka, če so zanana tveganja in koristi in če je strošek v primerjavi s prednostmi sprejemljiv. Tem merilom za zdaj zadoščajo pregledovanje celic v brisu materničnega vratu po 30. letu starosti (zagotovo pa ne pred 20. letom), mamografija pri ženskah, starih 50-69 let, in iskanje prikrite krvavitve v blatu pri moških in ženskah, starih 50-74 let. Vse te preiskave naj se prebivalstvu ponudijo samo v organiziranih programih s standardi kakovosti in z jasnim seznanjanjem o koristih in tveganjih presejanja

Samo v raziskavah pa naj potekajo določevanje PSA za odkrivanje raka prostate, mamografija za odkrivanje raka dojke pri ženskah, starih 40-49 let in fleksibilna sigmoidoskopija za odkrivanje raka debelega črevesa in danke.

Predgovor

V Evropski uniji (EU) med programi s področja javnega zdravstva teče tudi program »Evropa proti raku«. Zajema 4 vrste aktivnosti: zbiranje in analiziranje podatkov, informiranje in zdravstveno vzgojo, zgodnje odkrivanje in presejanje ter zagotavljanje kakovosti in izobraževanje zdravstvenih delavcev.

V okviru aktivnosti »Zgodnje odkrivanje in presejanje« je na Dunaju od 18. do 19. novembra 1999 potekala prva Evropska konferenca o presejanju in zgodnjem odkrivanju raka. Namen konference je bil sprejeti enotno evropsko strategijo na tem področju.

Na konferenci smo pregledali strokovne osnove in današnje možnosti za presejanje za raka dojke, materničnega vratu, debelega črevesa, danke in prostate. Ob koncu smo razpravljali o strateškem dokumentu, ki naj bi bil priporočilo in vodilo državam članicam in pridruženim članicam pri uvajanju presejanja za odkrivanje tistih rakov, kjer organizirano, množično presejanje opravičuje stroške glede na prednosti, ki jih ima pri zmanjšanju bremena zaradi raka.

Dokument, ki ga je s pripombami izpopolnil in dokončno izdelal Svetovalni odbor za preventivo raka, je namenjen politikom in prebivalstvu posameznih držav, zdravstveni administraciji, Evropski komisiji in Evropskemu parlamentu. Ker je rak med najpogostejšimi vzroki smrti v Evropi, naj bi sodelovanje na evropski ravni zagotovilo, da bodo presejalni programi kakovostni in tako zaščitili prebivalce pred strokovno pomanjkljivimi presejalnimi preiskavami.

Uvod

Presejanje pomeni iskanje rakave bolezni na začetni stopnji razvoja ali celo predstopenj, še preden nastane invazivni rak. Nekatere tako odkrite spremembe se da učinkovito zdraviti, zato je mogoče pričakovati, da bodo bolniki živeli dlje. Ključni kazalnik za učinkovitost presejanja je zmanjšanje specifične umrljivosti ali incidence.

Presejanje pa pomeni preiskovanje navidezno zdravih ljudi, ki še nimajo kliničnih težav, ki bi že opozarjale na bolezen. Zato ima poleg ugodnega vpliva na umrljivost in incidenco lahko tudi neugodne posledice za pregledovano prebivalstvo.

Ker je množično presejanje povezano s stroški, ki bremenijo že tako večkrat omejena sredstva, namenjena zdravstvenemu varstvu, je pred uvajanjem presejanja treba imeti dovolj dokazov, da je presejanje učinkovito, med izvajanjem programov pa je treba sproti spremljati njihovo uspešnost. Zdravstveni delavci morajo poznati vse prednosti in pomanjkljivosti presejanja za določenega raka, preden začno uvajati nov presejalni program. Prebivalstvo pa je treba še toliko bolj seznaniti z vsemi prednostmi in slabimi stranmi presejanja, da se lahko odloči, ali bo v presejanju sodelovalo.

Načela za presejanje kot javnozdravstveni ukrep za preprečevanje kroničnih nenalezljivih bolezni sta objavila že Svetovna zdravstvena organizacija l. 1968 in Svet Evrope leta 1994. Oba dokumenta sta skupaj s sedanjim pregledom znanja na tem področju osnova za sedanja priporočila.

Podatki o incidenci in umrljivosti so iz podatkovne baze EUCAN za leto 1996, slovenski pa iz Registra raka za Slovenijo. Vsi podatki so starostno standardizirani na evropsko populacijo.

Splošna načela

Presejanje je ena od metod za nadzorovanje raka. Če je le mogoče, je treba dati prednost primarni preventivi. Če države uvajajo presejanje, ga je treba prebivalstvu ponuditi v obliki organiziranega programa, ki vključuje tudi standarde za zagotavljanje kakovosti in dobro seznanjenost o prednostih in tveganjih. Presejalni program je lahko učinkovit le, če je delež pregledanega prebivalstva dovolj velik, zato je v organiziranih programih treba zagotoviti čim večjo udeležbo prebivalstva. Oportunistično, individualno presejanje ni priporočljivo, ker z njim ni mogoče doseči zastavljenih ciljev, lahko pa ima tudi negativne stranske učinke.

Nove presejalne metode je pred uvajanjem v rutinsko zdravstveno varstvo treba preveriti v randomiziranih kliničnih študijah.

Zmanjšanje umrljivosti za rakom, ki jo ugotovijo v randomiziranih študijah, je odvisna od občutljivosti presejalnega testa, stopnje udeležbe povabiljenih, pogostnosti pregledovanja, števila presejalnih pregledov, ki jih ima vsak posameznik, popolnosti sledenja in uspešnosti zdravljenja odkritih sprememb.

Negativni stranski učinki med presejanim prebivalstvom so odvisni od občutljivosti in specifičnosti presejalnih metod in od možnih stranskih učinkov zdravljenja. Izsledke, kot jih kažejo klinične študije, je mogoče pričakovati v splošni populaciji le, če so v rutinski zdravstveni praksi zagotovljeni enaki pogoji kot v študiji. To pomeni organiziranost s sistemom vabil in ponovnih vabil, z zagotavljanjem kakovosti na vseh ravneh, prav tako pa tudi primerno in učinkovito službo za zdravljenje odkritih sprememb.

Za vodenje organiziranega programa je potreben centralni informacijski sistem. Ta vključuje računalniški poimenski seznam ciljnega prebivalstva, podatke o rezultatih vseh presejalnih preiskav, diagnostičnih postopkov in zdravljenja. Organizirano presejanje vključuje tudi analizo rezultatov presejanja in poročanje o rezultatih prebivalstvu in vsem, ki sodelujejo v presejanju. Analiza je lažja, če je mogoče podatke o presejanju povezati s podatki registra raka.

Kakovostno presejanje je mogoče le, če je osebje na vseh ravneh primerno izobraženo za svoje naloge. Zato je treba redno spremljati kazalnike uspešnosti njihovega dela.

Pred odločitvijo za presejanje je treba preveriti etične, pravne, socialne, medicinske, organizacijske in ekonomske vidike. Na razpolago je treba imeti dovolj sredstev in izkušenega osebja, da je mogoče zagotoviti ustrezno organiziranost in nadzorovanje kakovosti. S posebnimi ukrepi je treba zagotoviti, da imajo različne socialno-ekonomske skupine enak dostop do presejanja. Implementacija presejalnega programa je zato odločitev, ki jo je treba sprejeti lokalno, odvisno od velikosti bremena bolezni in sredstev, namenjenih zdravstvenemu varstvu.

1. Presejanje za raka materničnega vratu

1.1 Epidemiologija

Med nepresejano populacijo doseže incidenca raka materničnega vratu vrh okrog 50. leta, med presejano pa po 60. letu starosti. Incidenca raka materničnega vratu odseva osnovno stopnjo ogroženosti in dejavnost presejanja v prejšnjih desetletjih. V EU je bila leta 1996 povprečna incidenca 11,5/100.000. Največja incidenca v EU je bila na Portugalskem (18,4/100.000), najmanjša pa v Luksemburgu (4,3/100.000). Slovenija je bila z incidenco 19,2/100.000 pred vsemi državami EU. Umrljivost je bila največja na Danskem, v Avstriji in na Portugalskem (5-6/100.000) in najnižja v Luksemburgu in na Finskem (okrog 1-2/100.000).

1.2 Sedanje stanje

Čeprav kliničnih randomiziranih študij o presejanju za raka materničnega vratu s pregledovanjem celic v brisu materničnega vratu (test PAP) niso nikoli naredili, pa se je učinkovitost presejanja za raka materničnega vratu pokazala v številnih državah. Ocenjujejo, da lahko test PAP, napravljen vsako tretje leto, prepreči okrog 90 % invazivskih rakov materničnega vratu, če so vse ženske redno pregledovane in če se vse spremembe tudi pravilno zdravijo. Najpomembnejše za uspeh presejanja je dovolj velika udeležba žensk, ki jo je mogoče doseči le z dobro organizacijo.

Na Finskem, Švedskem, Danskem, Nizozemskem in v Veliki Britaniji imajo organizirane državne presejalne programe. Leta 1993 so bila objavljena Evropska priporočila za zagotavljanje in nadziranje kakovosti presejanja. V programu Evropa proti raku je dobilo denarno podporo za organizacijo presejanja 10 centrov, ki so se povezali v mednarodno presejalno mrežje, s poudarkom na zagotavljanju kakovosti, epidemiologiji in novih tehnologijah.

Če so sredstva omejena, je smiselno presejanje starostne skupine 30-60 let. Veliko sprememb materničnega vratu namreč samo po sebi izgine, tudi če niso zdravljene. Zato presejanj ni smiselno začeti pred 20., v številnih državah pa celo ne pred 30. letom starosti. Nadaljnji zaščitni učinek presejanja pri ženskah po 60. letu starosti je majhen, še zlasti, če so ženske imele prej negativne izvide.

Presejanje je treba ponavljati na tri do pet let. Pri ženskah, ki so večkrat imele izvid negativen, so intervali lahko tudi daljši. Pogostejše testiranje nima veliko prednosti, saj po drugi strani povečuje možnosti za nepotrebno zdravljenje sprememb, ki sicer spontano izginejo.

1.3. Priporočila

1.3.1 Državam članicam

- Metoda, ki naj se uporablja za presejanje za raka materničnega vratu, je test PAP.
- Presejati je treba začeti najkasneje do 30., ne pa pred 20. letom starosti. Zgornja starostna meja je odvisna od razpoložljivih sredstev, naj pa ne bo nižja od 60 let. Če so sredstva omejena, naj presejanje zajame ženske, stare 30-60 let.
- Intervali med pregledi naj bodo od 3 do 5 let, pogostejše presejanje ni potrebno. Jemanje brisov zdravim ženskam naj poteka le v organiziranih programih, ki vključujejo zagotavljanje kakovosti na vseh ravneh.
- Presejalni programi naj bodo organizirani v skladu z Evropskimi priporočili.

1.3.2 Evropski komisiji in Evropskemu parlamentu

Uvesti je treba enako terminologijo za citologijo in histologijo. Za laboratorije je treba uvesti natančen program kakovosti, ki temelji na obstoječih priporočilih in mora biti vpeljan na državni ravni.

Priporočila za izobraževanje in nadziranje kakovosti je smiselno pripraviti in preveriti v centrih evropskega mrežja. Skupine izkušenih klinikov naj pregledajo potek vseh primerov bolezni. Prizadevati si je treba za čim učinkovitejše metode za spremljanje in zdravljenje sprememb materničnega vratu.

V raziskavah je treba preveriti avtomatske metode presejanja, predvsem z vidika primerjave stroškov in učinkovitosti. Raziskati je treba tudi uporabnost določevanja okužbe z onkogenimi virusi papiloma (HPV) kot presejalne metode in /ali kot dodatne metode za spremljanje sprememb materničnega vratu.

Raziskati je treba zadnje trende incidence raka materničnega vratu v Evropi, da bi čim bolj racionalno določili spodnjo in zgornjo starostno mejo za presejanje.

2. Presejanje za raka dojk

2.1 Epidemiologija

Rak dojk je najpogostejši ženski rak. Incidenca se v vseh evropskih državah povečuje in odseva poleg osnovne stopnje ogroženosti tudi različno razširjenost presejanja. V EU je bila leta 1996 povprečna incidenca 93,9/100.000. Največja incidenca je bila na Nizozemskem (121,7/100.000), kjer se je presejalni program začel v zadnjih letih, najmanjša pa v Španiji in Grčiji (64-68/100.000). Slovenija je bila z incidenco 72,0/1000 med zadnjimi takoj pred Grčijo in Španijo. Rak dojk je zelo redek pred 30. letom starosti, incidenca se povečuje s staranjem. Umrljivost je bila največja na Danskem (39,8/100.000) in najmanjša v Grčiji (23/100.000); v zadnjih desetletjih se v večini evropskih držav povečuje.

2.2 Sedanje stanje

Učinkovitost presejanja z mamografijo so proučevali v številnih randomiziranih študijah. Rezultati iz petih švedskih regij kažejo, da se 30 % zmanjša umrljivost med ženskami, ki se udeležujejo presejanja v starosti 50-69 let. Novejši švedski podatki nakazujejo tudi zmanjšanje umrljivosti med ženskami, ki začno presejanje med 40. in 49. letom starosti. Za zdaj pa še ni jasno, ali v tej starosti koristi res odtehtajo vložena sredstva.

Leta 1989 so države članice Evropske unije ustanovile presejalno mrežje za raka dojk. Cilj te povezave je bil zagotoviti izkušnje državam, ki še niso imele vpeljanega presejanja, in raziskati način, kako vpeljati presejanje v državne zdravstvene sisteme in izdelati priporočila za zagotavljanje in nadziranje kakovosti v presejanju za raka dojk. Vsak center naj bi v svoji državi deloval kot koordinator presejanja.

V desetih letih delovanja so sodelavci v mrežju spoznali, kako pomembna je za uspešno populacijsko presejanje podpora državne zdravstvene oblasti, ki mora sprejeti tudi odločitve za začetek presejanja. Presejanje za raka dojk je multidisciplinarna naloga, pred začetkom programa pa je treba zagotoviti kakovost celega procesa, od pošiljanja vabil, presejalnih pregledov do razjasnit-

ve sumljivih sprememb, njihove diagnostike in zdravljenja. Obvezno je začetno in dodatno izobraževanje vseh, ki sodelujejo v tem procesu in vzpostavitev mehanizmov za zagotavljanje in nadziranje kakovosti.

Ker so zdravstveni sistemi v Evropi različni, je treba najti različne rešitve za skupne težave. Mrežje je pokazalo, kako pomembna je kakovost rentgenskih pregledov, in to, da je smiselno, da mamograme, ki so narejeni v številnih dislociranih enotah, strokovnjaki odčitavajo centralno. Potrebni so standardi za minimalno število žensk, ki jih pregledajo v posameznem centru, da se kakovost vzdržuje na primerni ravni.

Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v mamografskem presejanju so dokument z minimalnimi in optimalnimi zahtevami, ki jih je treba izpolnjevati za zagotavljanje kakovosti v organiziranih presejalnih programih.

2.3 Priporočila

2.3.1 Državam članicam

- Presejalna preiskava je mamografija; trenutno ni dokazov o učinkovitosti presejanja s samopregledovanjem dojk ali kliničnim pregledom.
- Mamografiranje žensk brez kliničnih težav naj poteka le v organiziranih programih z zagotovljeno kakovostjo na vseh ravneh. Program naj zajame le ženske, stare 50-69 let, interval med pregledi naj bo 2 do 3 leta.
- Presejalni programi naj bodo organizirani v skladu z evropskimi smernicami.
- Negativni učinki presejanja žensk, starih 40-49 let, niso zanemarljivi, ker je v tej starostni skupini napovedna vrednost mamografije manjša, večja je verjetnost, da se odkrijejo nenapredujoči raki, pa tudi nevarnost sevanja ni zanemarljiva.
- Če se kakšna država ali pokrajina kljub temu odloči, da ponudi presejanje tudi ženskam, starim 40-49 let, mora pri tem zagotoviti:
 - informiranost žensk o prednostih in slabih straneh presejanja;
 - organiziran program zato, da se čim bolj zmanjša povpraševanje po spontanem presejanju v enotah, ki nimajo vzpostavljenega sistema za zagotavljanje kakovosti;
 - mamografijo v dveh projekcijah z dvojnimi odčitavanjem vsakih 12-18 mesecev;
 - obvezno spremljanje rezultatov in ocenjevanje uspešnosti.

2.3.2 Evropski komisiji in Evropskemu parlamentu

V vsej Evropi si je treba z izmenjevanjem izkušenj prizadevati, da se presejanje za raka dojk izboljša. To je mogoče doseči z nadaljevanjem aktivnosti v okviru evropskega presejalnega mrežja.

Redno je treba izpopolnjevati priporočila za zagotavljanje kakovosti in si prizadevati za kakovost upravljanja programov, od izobraževanja osebja, ki sodeluje v presejanju, do političnih, ekonomskih, socialnih in tehničnih vidikov.

Vzpodbujati je treba raziskovanje o vplivu presejanja na umrljivost za rakom dojk, o napredovanju pri presejanju odkritih sprememb, etičnih vprašanjih, o odzivnosti žensk, načinih vabljenja, finančni učinkovitosti in psihosocialnih posledicah. Te raziskave so potrebne med vsemi starostnimi skupinami, pri mlajših od 50 let, med 50. in 69. letom, pa tudi pri starejših. Podpirati je treba vzpostavitev ustreznih informacijskih sistemov.

Na evropski ravni je treba vzpostaviti sistem za akreditacijo presejalnih programov, ki želijo postati referenčni centri v presejalni mreži.

3. Presejanje za raka debelega črevesa in danke

3.1 Epidemiologija

Pri moških je bila leta 1996 povprečna incidenca raka debelega črevesa in danke v EU 55,3/100.000. Največja je bila v Nemčiji (66,5/100.000), najmanjša pa v Grčiji (26,1/100.000). Slovenija je bila z incidenco 56,1/100.000 pri moških skoraj v povprečju EU. Umrljivost je bila največja med moškimi v Nemčiji (33,1/100.000), najmanjša pa v Grčiji (12,5/100.000). Pri ženskah je bila povprečna incidenca 36,7/100.000, največja v Nemčiji (44,2/100.000) in najmanjša v Grčiji (19,7/100.000). Pri ženskah je bila Slovenija z incidenco 31,2/100.000 med zadnjimi, pred Grčijo in Finsko. Po umrljivosti pri ženskah je vodila Danska (25,1/100.000), zadnja je bila Grčija (9,8/100.000). Kljub napredku na področju diagnostike in zdravljenja ostaja preživetje še vedno slabo.

3.2 Sedanje stanje

Za presejalne preiskave proučujejo test na prikrito krvavitev v blatu, sigmoidoskopijo in kolonoskopijo.

Test na prikrito krvavitev v blatu je edina preiskava, ki so jo proučevali kot presejalno metodo na populacijski ravni. Od štirih evropskih raziskav, v katerih so preverjali učinkovitost testa za prikrito krvavitev, so tri randomizirane, četrta, iz Burgundije, pa nerandomizirana. Metaanaliza vseh randomiziranih študij je pokazala za 16 % manjšo umrljivost za rakom debelega črevesa in danke.

V letu 2000 bodo začeli na dveh področjih v Angliji in na Škotskem pilotno študijo presejalnih programov, v Avstriji in Španiji pa jo še načrtujejo. V Nemčiji že uporabljajo test za prikrito krvavitev kot del presejalnega programa za raka.

Na voljo so že tudi bolj zapleteni testi, predvsem imunološki. So bolj občutljivi, njihova specifičnosti v populaciji pa še ni ugotovljena. Učinkovitost sigmoidoskopije s fleksibilnim sigmoidoskopom preverjajo v študijah v Angliji in Italiji.

3.3 Priporočila

3.3.1 Državam članicam

- Ker postaja rak debelega črevesa in danke v večini evropskih držav pomemben javnozdravstveni problem, naj načrtovalci zdravstvene politike pregledajo možnosti za uvajanje presejalnih programov z iskanjem prikrite kva-

vitve v blatu. Odločitev o tem, ali začeti presejanje, je odvisna od tega, ali je na voljo dovolj usposobljenega osebja in opreme in od določitve prednosti pri rabi sredstev za zdravstveno varstvo.

- Če se presejanje uvede, se kot presejalna metoda uporablja test prikrite krvavitve, za diagnostiko pozitivnih primerov pa kolonoskopija. Presejanje naj zajame moške in ženske med 50. in 74. letom starosti, na eno do dve leti.
- Drugih presejalnih metod, imunoloških testov, fleksibilne sigmoidoskopije in kolonoskopije, zaenkrat za populacijsko presejanje ni mogoče priporočiti.

3.3.2 Evropski komisiji in Evropskemu parlamentu

Na evropski in državnih ravneh je treba pripraviti priporočila za zagotavljanje kakovosti presejalnih programov s testom prikrite krvavitve.

Prizadevati si je treba, da bi teste izboljšali. Pred uporabo v presejanju pa jih je treba preveriti na populacijski ravni s posebnim poudarkom na razmerju med stroški in učinkovitostjo. Učinkovitost pregledovanja s fleksibilnim sigmoidoskopom je treba še preveriti v randomiziranih študijah.

4. Presejanje za raka prostate

4.1 Epidemiologija

Leta 1996 je bila povprečna incidenca raka prostate v EU 65,5/100.000. Največja je bila na Finskem (109,4/100.000), najmanjša pa v Grčiji (31,7/100.000). Slovenija je bila z incidenco 38,0 na predzadnjem mestu. Velike razlike v incidenci med evropskimi državami kažejo, da je zanje poleg osnovnega tveganja odgovoren tudi pristop k odkrivanju te bolezni. Velika incidenca v nekaterih evropskih državah odseva oportunistično presejanje z določevanjem ravni prostatičnega specifičnega antigena (test PSA), kar pa ne dosega tudi zmanjšanje umrljivosti. To potrjujejo bistveno manjše razlike v stopnji umrljivosti med državami EU. Umrljivost je bila največja na Švedskem (36,3/100.000), najmanjša pa v Grčiji (17,1/100.000).

Rak prostate je bolezen starejših moških, zaradi podaljševanja življenjske dobe je zato pričakovati, da se bo število bolnikov v prihodnjih letih še povečevalo.

4.2 Sedanje stanje

Ni potrjeno, da bi presejanje zmanjševalo umrljivost za rakom prostate. V Nemčiji je od leta 1970 pregled črevesa s prstom sestavni del letnih preventivnih zdravniških pregledov. Organizirano presejanje za raka prostate v Evropi ni uveljavljeno, čeprav oportunistično presejanje narašča. V ZDA se je incidenca raka prostate v letih 1986-1992 zaradi intenzivnega presejanja skoraj podvojila, od takrat pa spet upada. Rast incidence ni spremljalo bistveno znižanje umrljivosti.

Od leta 1994 teče evropska randomizirana študija presejanja za raka prostate. Cilj raziskave je preveriti, ali se po dveh zaporednih testih PSA v desetih letih

zmanjša umrljivost za rakom prostate za 20 %. Do novembra 1999 so vključili že 170.000 moških, načrtujejo pa jih zajeti 192.000. Raziskava bo predvidoma končana do leta 2008. Rezultate naj bi obdelali skupaj z ameriško raziskavo, v kateri sodeluje 63.625 moških.

4.3 Priporočila

4.3.1 Državam članicam

- Presejanja za raka prostate kot dela zdravstvene politike ne gre priporočati, dokler ne bodo randomizirane raziskave pokazale, ali se s presejanjem zmanjša umrljivost oz. izboljša kakovost življenja bolnikov s tem rakom.

4.3.2 Evropski komisiji in Evropskemu parlamentu

Pred zaključkom evropske raziskave širjenje presejanja za raka prostate ni priporočljivo.

Zaključki

Odločitev o tem, ali uvesti presejalni program za raka mora biti sprejeta v okviru splošnih prednosti za rabo sredstev, namenjenih za zdravstveno varstvo.

Presejanje je smiselno omogočiti zdravim ljudem le, če je dokazano, da zmanjša umrljivost ali incidenco, če so znana tveganja in koristi in če je strošek v primerjavi s prednostmi sprejemljiv.

Trenutno tem merilom zadoščajo:

- presejanje za raka materničnega vratu s pregledovanjem celic v brisu po 30. letu starosti (zagotovo pa ne pred 20. letom);
- presejanje z mamografijo za ženske, stare 50-69 let;
- iskanje prikrite krvavitve v blatu za moške in ženske, stare 50-74 let.

Vse te preiskave naj se prebivalstvu ponudijo samo v organiziranih programih s standardi kakovosti in z jasnim seznanjanjem ljudi o koristih in tveganjih.

Samo v raziskavah pa naj potekajo naslednja presejanja:

- določevanje PSA za odkrivanje raka prostate;
- mamografija za odkrivanje raka dojke pri ženskah, starih 40-49 let;
- fleksibilna sigmoidoskopija za odkrivanje raka debelega črevesa in danke.

Literatura

1. Recommendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee for Cancer Prevention. Third action plan to combat cancer. Luxembourg: Programme »Europe Against Cancer«, 2000: 1-14.

<http://iarc.fr>. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence Data Bases. EUCAN 1996.

Incidenca raka v Sloveniji 1996. Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo 1999.

AKUTNI ZAPLETI PO KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU

Nikola Bešič, Ksenija Mahkovic-Hergouth

Povzetek

V sestavku so predstavljeni lokalni in sistemski zapleti pri kirurškem zdravljenju. Najpogostejši lokalni pooperativni zapleti so: krvavitev, infekcija rane, nabiranje seroma in dehiscenca rane. Navedeni so klinični znaki in osnovna načela zdravljenja lokalnih zapletov kirurškega zdravljenja. Opisani so tudi zgodnji in kasni sistemski zapleti, na katere je treba pomisliti pri zgodnjem odpustu bolnika po operaciji.

Uvod

Zadnja leta je v Sloveniji ležalna doba bolnikov v bolnišnicah vse krajša. Dandanašnji ambulantno izvajamo kirurške posege, za katere je še pred nekaj leti veljalo, da morajo bolniki biti po njih hospitalizirani. Skrb za operiranega bolnika morajo zato prevzeti splošni in družinski zdravniki že v času, ko so še možni akutni zapleti po kirurškem zdravljenju. Z ustanovitvijo kirurških oddelkov za dnevni hospital bo tudi v Sloveniji, tako kot je sedaj npr. v ZDA, možno opravljati večje operacije in bolnika še isti dan odpustiti v domačo oskrbo.

Varnost pri ambulantni operaciji izboljšamo, če obstaja dobra povezava med domačim zdravnikom in kirurgom oziroma anesteziatom. Anesteziatom in kirurg bosta hitreje in bolje opravila svoje delo, če bo domači zdravnik poslal tudi podatke o spremljajočih boleznih in zdravlilih, ki jih bolnik jemlje. Ti podatki lahko vplivajo na izbiro vrste anestezije in včasih tudi na vrsto operacije.

Pooperativni zaplet lahko definiramo kot vsak odmik od normalnega okrevanja ali povratka v normalno funkcijo. Nekaterih zapletov ne moremo preprečiti, drugim se skušamo izogniti s skrbno preoperativno pripravo in svetovanjem (prenehanje kajenja, dihalne vaje, korekcija debelosti, psihična priprava bolnika, prenehanje jemanja zdravil, ki podaljšajo čas krvavitve, ustrezno zdravljenje bolezni srca in ožilja, ledvic, jeter), natančno intraoperativno kirurško tehniko, dobro pooperativno analgezijo in čimprejšnjo korekcijo pooperativnih nenormalnosti.

Lokalni pooperativni zapleti

Najpogostejši lokalni pooperativni zapleti so: krvavitev, infekcija rane, nabiranje seroma in dehiscenca rane. Vseh lokalnih zapletov naj bi bilo pri čistih ranah manj kot 5 %, večja možnost zapletov pa je pri kontaminiranih ranah.

Krvavitev

Krvavitev je pogostejša pri bolnikih, ki imajo motnje pri strjevanju krvi in pri tistih, ki jemljejo antiagregacijsko ali antikoagulantno terapijo. Hipotenzija med operaci-

jo povzroči spazem žilja v času zapiranja rane in do krvavitve lahko pride po operaciji, ko se krvni pritisk normalizira. Vzrok za krvavitev je lahko tudi arterijska hipertenzija v pooperativnem obdobju.

Krvavečo rano spoznamo, če kri zamaka skozi povoj, če v operiranem predelu nastane hematoma ali če se v drenažni posodi nabira sveža in/ali strjena kri. Za hematoma je značilna rahlo obarvana oteklina rane, ki fluktuirajo. Večji hematoma lahko nastane, če je podminirano večje območje kože in podkožja (npr. pri operaciji dojke).

Pri sumu na krvavitev je treba čim prej ugotoviti obseg krvavitve in preprečiti nadaljnjo krvavitev. Ugotoviti moramo, kolikšna je izguba krvi. Preveriti moramo, če je v rani hematoma in skušamo oceniti njegovo velikost. Praviloma odstranimo povoj in previjemo rano ter izstopna mesta morebitnih drenov. Potrebna je sterilna tehnika preveze rane, saj zgodnja preveza poveča možnost infekcije. Rano nato kompresivno povijemo in bolnika opazujemo vsaj še eno uro. Dodatno krvavitev spoznamo po večanju otekline in/ali če se razvija šokovno stanje.

Rana naj bo kompresivno povita dan ali dva. Kadar nam s kompresivnim povojem uspe krvavitev ustaviti, izpraznimo večje hematome šele po nekaj dneh, ko mine čas možne vnovične krvavitve. Majhni hematomi se resorbirajo, a zvečajo možnost infekcije rane.

Takojšna ponovna operacija je potrebna: pri močni krvavitvi, kadar nam s kompresivnim povojem ne uspe ustaviti krvavitve. Takojšnja ponovna operacija je potrebna tudi pri krvavitvah v področju vratu, saj kompresijskega povoja ne smemo napraviti, hematoma na vratu pa hitro začne ogrožati dihalne poti. Pri ponovni operaciji zaradi krvavitve odstranimo hematoma ter kirurško oskrbimo krvaveča mesta.

Pri sumu na krvavitev vedno izmerimo arterijski pritisk, pulz, telesno temperaturo in moramo biti pozorni na znamenja povečane simpatične stimulacije (tahikardija, tahipnoe, bledica, hladna in vlažna koža, vznemirjenost). Če je prišlo do izgube več kot 10-15 % krvnega volumna, se razvije hemoragični šok (hipotenzija, tahikardija, tahipnoe, hladna in vlažna koža, oligurija, slabost, bruhanje). Če pride do padca arterijskega pritiska ali celo razvitega šokovnega stanja moramo takoj nastaviti infuzijo kristaloidov in/ali koloidov, ki jih infundiramo čim hitreje (npr. 500-1000 ml koloidov). Bolniku damo tudi kisik prek maske ali nosnega katetra. Bolnika z znamenji simpatične stimulacije ali celo šoka je treba nujno napotiti v bolnišnico na zdravljenje oz. opazovanje.

Infekcija rane

Pojav gnoja v rani je znamenje infekcije, ki je lahko primarni zaplet ali posledica hematoma ali seroma. Pri enostavni infekciji rane ima bolnik le lokalno znamenja vnetja, pri komplicirani infekciji pa je prizadeto tudi splošno stanje bolnika. Vneto rano zdravimo z dehiscenco, evakuacijo gnoja (ob tem odvajamo bris za antibiogram), obilnim spiranjem rane in po potrebi debridementom nekrotičnega tkiva. Bistveno je zagotoviti, da se gnoj drenira iz rane. Enostav-

ne infekcije rane pri sicer zdravem bolniku ni treba zdraviti z antibiotikom. Antibiotik morajo dobiti bolniki s kompliciranimi infekcijami in tisti, ki imajo spremljajoče bolezni (npr. sladkorna bolezen).

Serom

Serom je pooperativno nabiranje tekočine, ki pa ne sme biti kri ali gnoj. Serom nastane zaradi prekinitve limfnih žil (npr. pri limfadenektomiji) ali utekočinjenja nekrotičnega maščevja. Zdravimo ga s punkcijami. Kadar so zaradi zelo obsežnega seroma potrebne vsakodnevne punkcije ali nabiranje seroma ne uplahne niti dva meseca po operaciji, rano delno dehisciramo in za nekaj dni vstavimo žlebast dren. Po tem posegu se rana zlepi v nekaj dneh in serom se preneha nabirati.

Dehiscenca rane

Do dehiscence rane pride pogosteje pri inficirani rani. Sistemski dejavniki, ki so vzrok dehiscenci pa so: sepsa, uremija, podhranjenost, sladkorna bolezen, jetrna odpoved in zdravljenje s kortikosteroidi. Pri dehiscenci rane je treba bolnika takoj napotiti h kirurgu.

Sistemski pooperativni zapleti

V perioperativnem obdobju, ki traja od začetka operacije do pooperativne rehabilitacije v smislu gibljivosti, kontinence in hranjenja per os (torej od nekaj ur do več tednov), so možni številni zapleti s strani različnih organskih sistemov. Na nastanek in resnost pooperativnih zapletov vplivajo poleg obsežnosti operacije tudi bolnikova starost, telesna kondicija in spremljajoče kronične nekirurške bolezni.

Sistemске pooperativne zaplete lahko razdelimo na zgodnje zaplete po kirurškem posegu (v prvih dveh urah po operaciji) in pozne zaplete.

Zgodnji zapleti, ki so povezani z anestezijo

Slabost in bruhanje sta najpogostejša anestezijska zapleta, zlasti po ambulantni anesteziji (v 9-15 % primerov). Dejavniki povečanega tveganja za slabost in bruhanje so: mladost, ženski spol, nekadilci, elektivne operacije, dolga anestezija, uporaba inhalacijskih anestetikov in opioidov ter ginekološke in oftalmološke operacije. Najboljši ukrep je preprečitev, ki temelji na identifikaciji rizičnih bolnikov ter profilaktična uporaba antiemetikov pri njih.

Respiratorne motnje so prisotne v 3-76 %. Najpogostejši sta hipoventilacija, ki je predvsem posledica rezidualnega učinka anestetikov ali pa plitvega dihanja zaradi močne pooperativne bolečine ter neujemanje ventilacije s perfuzijo zaradi zmanjšane funkcionalne rezidualne kapacitete. Kažeta se s posledično hipoksemijo in eventualno hiperkapnijo. Po operaciji je kar 15 % bolnikov hipoksemičnih. To so zlasti starejši, debeli bolniki, kadilci, bolniki po dolgotrajnih operacijah, po veliki izgubi krvi, po veliki količini infuzij. Z dodatkom kisika

lahko hipoksemijo v 99 % odpravimo. Huda ali dolgotrajna intubacija povzroči bolečine v grlu pri 32 % intubiranih bolnikov.

Kardiovaskularni zapleti neposredno po operaciji se pojavljajo pri 7 % bolnikov, in sicer kot hemodinamska nestabilnost in/ali motnje ritma. Potrebni sta zgodnje odkrivanje teh komplikacij in ustrezno takojšnje ukrepanje, tako simptomatsko kot etiološko. Anestetijski vzroki za kardiovaskularne zaplete so depresija kardiovaskularnega sistema, ki nastane zaradi prevelikih odmerkov anestetijskih učinkovin, izguba simpatičnega tonusa zaradi visokega spinalnega nivoja regionalne anestezije, hipoksija, hiperkapnija, maligna hipertermija.

Alergijske reakcije so zelo redke in se večinoma pokažejo že med anestezijo, lahko pa tudi kasneje. Resni obliki alergijske reakcije sta bronhospazem in anafilaktični šok. Najpogostejše so take oblike alergije na antibiotike, kri in krvne derivate, lateks. Bronhospazem zdravimo z inhalacijo beta-2 agonistov in teofilinom intravenozno. Anafilaktični šok zdravimo z infuzijami kristaloidov in koloidov ter titriranjem nizkih odmerkov adrenalina.

Zgodnji zapleti, ki so povezani z operacijo

Pooperativna bolečina v Ameriki ni zadovoljivo zdravljena pri 60 % bolnikov, zato je med bolniki v Ameriki zmotno mnenje, da je bolečina po operaciji neizogibna. Bolečina pomeni stres za organizem. Število pooperativnih zapletov, zlasti respiratornih, se poveča, ker bolečina omejuje normalno, še zlasti pa globoko dihanje, s tem pa se poveča tveganje za nastanek atelektaz, pljučnice in globoke venske tromboze. Učinkovito lajšanje pooperativne bolečine je torej zelo pomembno. Izbrati je treba optimalne analgetike, ustrezen način njihovega vnosa in zagotoviti jemanje v rednih intervalih.

Hemodinamska nestabilnost zaradi krvavitve se sprva kaže kot tahikardija ob normotenziji, kasneje pride do hipotenzije in znamenj šoka. Krvavitev je treba čim hitreje ustaviti in ob tem izvajati agresivno vse sistemsko zdravljenje šoka (infuzije kristaloidov, koloidov, krvnih derivatov, vazoaktivnih aminov, mehanska podpora ventilacije), da ga prekinemo še preden pride v ireverzibilno fazo.

Kasni zapleti

Kasni zapleti nastanejo več ur ali dni po operaciji in so posledica infekcije, poznih kirurških komplikacij ali poslabšanja že predoperativno prizadete funkcije posameznih organskih sistemov.

Respiratorni zapleti

- Pooperativno lahko pride do bronhospazma zaradi obstoječe KOPB, povečane bronhialne sekrecije ali alergične reakcije.
- Ob dilataciji želodca ali bruhanju lahko pride do aspiracije želodčne vsebine in aspiracijske pnevmonije.
- Bronhopnevmonija je eden najpogostejših respiratornih zapletov. Vzrok so lahko daljša intubacija in kolonizacija respiratornega trakta, slabša predihanost pljučnega parenhima, zmanjšana odpornost organizma.

- Pljučna embolija in tromboza globokih ven. Pogostejša je pri starejših bolnikih, pri kadilcih, pri bolnikih z maligno boleznijo, po nekaterih operacijah (ginekološke, urološke, abdominalne), pri bolnicah na hormonski kontracepciji. Bolnik s pljučno embolijo je lahko respiratorno in hemodinamsko zelo prizadet (dispnea, tahipnea, hipoksemija, tahikardija, hipotenzija) in potrebuje poleg kisika takojšnje intenzivno zdravljenje s fibrinolizo ali z visokimi odmerki heparina ter glede na hemodinamsko stanje kardialno, volumsko in vazoaktivno podporo.
- ARDS – pomeni akutno respiratorno odpoved, ponavadi je treba bolnika intubirati in priključiti na mehansko ventilacijo. ARDS nastane največkrat v sklopu hude sistemske prizadetosti bolnika pri sepsi, šoku, po masivni transfuziji, pankreatitisu ali peritonitisu. Še vedno se pogosto konča s smrtjo. Posledica intersticijskega in kasneje alveolarnega edema pri ARDS-u je huda hipoksemija in pogosto hiperkapnija zaradi velikega šanta. Zdravljenje je podporno za pljuča, sicer pa je usmerjeno na osnovni vzrok.

Kardiovaskularni zapleti

- Srčno popuščanje in pljučni edem sta lahko posledica prevelike obremenitve s tekočino, zlasti pri funkcijsko že opešanem srcu, srčne depresije v sklopu sepse, perioperativnega miokardnega infarkta, masivne pljučne embolije ali motenj ritma. Pomembna je natančna opredelitev s pomočjo kardiovaskularnega monitoringa in nato ustrezno podporno zdravljenje za izboljšanje kontraktilnosti srčne mišice, za normalizacijo motenj pri ritmu, za zmanjšanje afterloada.
- Hipertenzija po operaciji se zlasti pojavi pri slabo zdravljenih hipertonikih, in sicer zaradi bolečine, respiratorne insuficience ali srčnega popuščanja, pri distenziji mehurja, po intrakranialnih operacijah, pri aterosklerozi velikih arterij (manjša complianca žilne stene). Poleg zdravljenja z antihipertoniki in diuretiki moramo odstraniti tudi zgoraj omenjene vzroke, če se pojavijo.
- Hipotenzija je lahko v tem obdobju posledica hipovolemije zaradi krvavitve ali izgube vode in elektrolitov (bruhanje, driska, potenje, visoka temperatura, izguba v tretji prostor, poliurija) oz. je posledica srčnega popuščanja (kardiogeni šok). Treba je ugotoviti vzrok in hitro ukrepati v smislu volumske in kardialne podpore.
- Motnje ritma – najpogostejša je sinusna tahikardija zaradi simpatične stimulacije. Odstraniti moramo vzrok. Pri dilatativnih miokardiopatijah je po operaciji pogost preskok v atrijsko fibrilacijo s tahikardnim odgovorom ventriklov. Obstaja več načinov zdravljenja. Najbolj pogosto uporabljamo digitalis in verapamil ali cordarone, da dosežemo bodisi konverzijo v sinusni ritem bodisi vsaj atrijsko fibrilacijo z normokardijo. Bolniki z ishemično srčno boleznijo imajo pogosto ventrikularne ekstrasistole. Motnje elektrolitov in simpatikotonus povečajo število VES. Poskušamo odstraniti vzrok, uvedemo lahko antiaritmike (npr. ksilokain v infuziji).

Sistemski inflamatorni vnetni odgovor in sepsa

Pri bolniku lahko pride po operaciji do razvoja sistemskega vnetnega odgovora (SIRS-a) in celo sepse, in sicer zaradi razvoja infekta iz vnetnega žarišča v kri (npr. iz pnevmonije, abscesa, flegmone, zaradi peritonitisa po dehiscenci anastomoze) lahko pa je vzrok sepse translokacija bakterij prek črevesne stene ob ishemiji črevesja med operacijo ali po njej. Na SIRS moramo pomisliti, če so prisotni trije od naslednjih simptomov: tahikardija, povišana ali znižana telesna temperatura, tahipnoe, levkocitoza ali levkopenija, zmanjšana diureza, hipotenzija. Za diagnozo sepse moramo dokazati povzročitelja v krvi. Najhujša oblika septičnega stanja je septični šok. Tu sta nujni agresivno večtirno antibiotično zdravljenje po antibiogramih izoliranih kužnin ter ustrezno respiratorno in hemodinamsko podporno zdravljenje.

Stresni ulkus in GIT krvavitev

Operacija, zlasti obsežna, je za bolnika stres in kljub napredku v kirurgiji in anesteziologiji se ne da povsem zavreti stresnega odgovora organizma na operacijo in anestezijo. Bolnik je v stresu tudi še po operaciji, zlasti če se pojavijo pooperativni zapleti. Sproščajo se hormoni stresnega odgovora: kateholamini, kortizol, ADH, glukagon. Zlasti bolniki, ki že imajo v anamnezi ulkusno bolezen, in tisti, ki imajo zapleten pooperativni potek, imajo povečano tveganje za nastanek stresnega ulkusa. Pri teh bolnikih sta umestna antiulkusna profilaksa in zgodnje enteralno hranjenje.

Zaključek

Zaradi krajšanja ležalne dobe v bolnišnici morajo skrb za operiranega bolnika prevzeti splošni in družinski zdravniki že v času, ko so še možni akutni zapleti po kirurškem zdravljenju. Varnost ambulantne operacije bo večja, če bo obstajala dobra povezava med domačim zdravnikom in kirurgom oziroma anesteziostom. Zapletom se skušamo ne da povsem zavreti niti s skrbno preoperativno pripravo, natančno intraoperativno kirurško tehniko, dobro pooperativno analgezijo in čimprejšnjo korekcijo pooperativnih nenormalnosti.

Literatura

1. Moossa AR, Hart ME, Easter DW. Surgical complications. In: Sabiston DC, Lysterly HK, eds. *Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practise*. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 341-59.
2. Postoperative Frühkomplikationen. In: Müller-Lange P, Hasse FM, eds. *Klinik leitfaden Chirurgie*. Ulm: Jungjohann Verlagsgesellschaft, 1995: 79-84.
3. Žgajnar J, Lindtner J. Pazdušni serom. *Onkologija* 1999; 3: 60-2.
4. Frost EAM. Clinical problem solving in the postanesthesia care unit. In: Swartz AJ ed. *ASA refresher courses in anesthesiology* 1997. ASA; 25: 55-68.
5. Hines R, Barash P, Watrous G, O'Connor T. Complications occurring in the postanesthesia care unit: a survey. *Anesth Analg* 1992; 74: 503-9.

6. Lacroix G, Lessard MR, Trepanier CA. Treatment of postoperative nausea and vomiting: comparison of propofol, droperidol and metoclopramide. *Can J Anaesth* 1996; 43: 115-20.
7. Rose DK, Cohen MM, Debold DP. Cardiovascular events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 1996; 84: 772-81.
8. O'Kelly B, Browner WS, Massie B. Ventricular arrhythmias in patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 1992; 268:217-21.
9. Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JR. Postoperative complications after thoracic and major abdominal surgery in patients with and without obstructive lung disease. *Chest* 1993; 104: 1445-51.
10. Murray MJ. Perioperative hypertension: evaluation and management. In: Schwartz AJ. *ASA refresher courses in anesthesiology 1998*. ASA; 26: 125-35.
11. Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management programs in US hospitals and experiences and attitudes among US adults. *Anesthesiology* 1995; 83: 1090-4.

STRANSKI UČINKI ZDRAVLJENJA Z OBSEVANJEM

Uroš Smrdel, Marjan Budihna

Uvod

Obsevanje pomeni pogosto in učinkovito zdravljenje malignih bolezni, so pa z njim pri nekaterih bolnikih seveda povezane tudi težave. Težave pogosto nastanejo že med zdravljenjem in bolnika spremljajo še nekaj časa potem, ko je zdravljenje že končano. Težave se praviloma pojavljajo pri zdravljenju s kurativnim namenom, saj takrat dopuščamo tudi nekoliko hujše stranske učinke, saj je zdravljenje intenzivnejše in pogosto kombinirano z drugimi načini zdravljenja. Se pa po obsevanju težave pojavljajo tudi kasneje, pogosto čez nekaj let. Nekatere izmed njih resno ogrožajo bolnika, vse pa so vsaj neprijetne. Namen tega dela je predstaviti zaplete, ki so posledica zdravljenja z obsevanjem ter tudi obravnavo teh zapletov.

Kaj se godi s celico med obsevanjem

Sevanje poškoduje celico na dva načina. Najprej prek sekundarnih nabitih delcev, pa tudi prek prostih radikalov, ki nastajajo v jedru. Pri obeh načinih sevanje povzroči različne poškodbe dednega materiala. Najpomembnejša poškodba dednega materiala je dvojni prelom DNK dvojne vijačnice. Enojni prelomi in poškodbe baz pa na preživetje ne vplivajo. Poleg tega imajo celice mehanizme, ki odpravljajo poškodbe, povzročene z obsevanjem (ti mehanizmi so seveda nujni za preživetje organizma, pomenijo pa tudi, da za kontrolo tumorja potrebujemo večjo dozo sevanja).

Neposredna poškodba DNK nastane zaradi interakcije med nabitimi delci in molekulo in je odgovorna za celično smrt. Na to kažejo naslednji primeri: jedro potrebuje nižjo dozo sevanja kot citoplazma, da celica odmre; izotopi, ki sevajo na kratko razdaljo in so vključeni v celično DNK, uspešno povzročijo smrt celice; incidenca kromosomskih aberacij po obsevanju je povezana s celično smrtjo; timidinski analogi modificirajo radiosenzitivnost.

Prosti radikali nastanejo z ionizacijo molekul vode. Te molekule v bioloških sistemih reagirajo z esencijskimi makromolekulami v celici, večina teh procesov je nepomembnih, nekaj prostih radikalov pa reagira z molekulo DNK in povzročijo indirektno poškodbo molekule DNK.

Celica se na poškodbo DNK odzove z mutacijo, popraviлом, nekrozo ali apoptozo. Od reakcije celice je seveda odvisna tudi reakcija tkiva.

Kaj se med obsevanjem dogaja s tkivom

Tkiva na obsevalno poškodbo reagirajo na dva načina. Akutna obsevalna poškodba je predvsem izražena v hitro se obnavljajočih tkivih. Za ta tkiva je značilna hitra proliferacija med obsevanjem reagirajo s popraviлом, rekrutacijo

in repopulacijo. Od ravnotežja med nastankom novih celic in njihovim propadom je odvisen odziv teh tkiv na obsevanje. Pozna obsevalna poškodba je dejavnik, ki omejuje dozo v radioterapiji. Ta vključuje nekrozo, fibrozo, fistulacijo, ulceracijo in za organe specifične poškodbe, ki jih obravnavamo v naslednjih odstavkih.

Učinki obsevanja na posamezne organe

Organ je klasična patofiziološka enota. Pri obsevanju tumorja, obvezno obsevamo tudi okoli ležeča tkiva oziroma organe, saj se jim ne moremo izogniti. Organi imajo svojo tolerančno dozo, pri kateri se, če jo presežemo pojavijo klinično zaznavni simptomi in znaki. Ta doza je odvisna od frakcionacije obsevanja, volumna kritičnega organa, ki je bil zajet v obsevanje, ter končno od občutljivost organa na sevanje. National Cancer Institute je uvedel za klasifikacijo stranskih učinkov obsevanja tako imenovano klasifikacijo SOMA (Subjective, Objective, Management, Analytic), ki opredeljuje stranske učinke obsevanja za vsak organ posebej.(1)

Centralni živčni sistem

Možgani

Pri obsevanju tumorja v predelu možgan, se zgodaj pojavijo glavobol, nespečnost, nevrološki izpadi in motnje spomina. Ti simptomi se lahko pojavijo že med zdravljenjem ali kmalu po zaključku zdravljenja, kot zapoznele posledice pa po 6 mesecih. Objektivno ugotavljamo nevrološke izpade odvisno od obsevanega predela možgan, motnje spomina, spremembe osebnosti in lokalizirane do generalizirane krče.

Začetne težave po obsevanju CŽS, so lahko posledica z obsevanjem povzročene edema, lahko pa so povezane s tumorjem in so bile prisotne že pred zdravljenjem. Šele v subaktnem obdobju pa se pojavijo infarkti in gliozna, ki dajejo klinično sliko nekroze možgan. Pri velikih dozah se lahko prej kot v 6 mesecih pojavijo znaki fokalne nekroze z okolnim edemom. Kasneje se pojavi še levkoencefalopatija, za katero so značilni letargija, krči spastičnost pareza in ataksija.

Ocenjevanje osebnostnih motenj je pri bolnikih težko zaradi številnih neznank (bolezen, pridružena patologija, dodatna terapija). Diferencialno diagnostično pa je treba seveda pomisliti tudi na možnost ponovitve bolezni.(1, 2, 3)

Tabela 1: SOMA klasifikacija obsevalnih sprememb možganov

SIMPTOMI	ZNAKI	TERAPIJA	DIAGNOSTIKA
glavobol	nevrološki izpadi	antikonvulzivi	MR
somnolenca	kognitivna funkcija	steroidi	CT
intelektualni deficit	spremembe osebnosti	sedacija	MRS
funkcionalne motnje spomin	krči		magnetni mapping serum likvor

Hrbtenjača

Po zdravljenju z obsevanjem v predelu hrbtenjače, se lahko pojavijo parestezije, hipestezije, motorične motnje in sfinkterske motnje. Akutnih motenj je malo, v subakutnem obdobju se po 2 mesecih lahko pojavi L'Hermittov sindrom, za katerega so značilne električne senzacije v prizadetem segmentu. Po letu dni pa lahko pareze, hipestezije in sfinkterske motnje, ki progredirajo napovedujejo nastanek radijacijskega mielitisa.

Terapija L'Hermittovega sindroma ni potrebna, ker je stanje prehodno, radijacijski mielitis je redka komplikacija, terapija pa ni uspešna.(1)

Tabela 2: SOMA klasifikacija obsevalnih sprememb hrbtenjače

SIMPTOMI	ZNAKI	TERAPIJA	DIAGNOSTIKA
parestezije	hipestezije	steroidi	CT
L'Hermittov sindrom	pareza		MR
senzorni izpadi	Braun-Séquardov sin.		PET
motorični izpadi	inkontinenca		serum likvor

Pljuča

Če so v obsevalni volumen zajeta pljuča, je prvi simptom s strani pljuč običajno radijacijski pnevmonitis, ki se razvije po končanem obsevanju. Zanj so značilni kašelj, rožnat sputum in plevritična bolečina. Pnevmonitis je rentgensko omejen na obsevalno polje. V kroničnem obdobju se pojavi pljučna fibroza, ki zmanjša pljučno funkcijo in lahko privede do srčne odpovedi.

Zdravljenje je predvsem simptomatsko, čeprav lahko steroidi omilijo pnevmonitis, pri napredovali pljučni fibrozi, pa je lahko potrebno trajno zdravljenje s kisikom. Pogosto je potrebno zaradi superinfekcije antibiotsko zdravljenje. (1, 4)

Tabela 3: SOMA klasifikacija obsevalnih sprememb pljuč

SIMPTOMI	ZNAKI	TERAPIJA	DIAGNOSTIKA
kašelj	pljučna fibroza	antitusiki	testi plj. funkcije
dispnea	zmanjšana plj. funkcija	±narkotiki	difuzija CO
bolečina	tihno dihanje	kortikosteroidi kisik	pO ₂ CT/MR perfuzijski scintigram BAL

Srce

Po obsevanju srca, se v akutni fazi lahko pojavi perikarditis, pogostejše pa so prehodne spremembe v EKG. Perikarditis se pojavlja tudi v kronični fazi. V kronični fazi pa je možna tudi okvara koronarnega žilja in miokarda, ki nastopi po prostem intervalu 10 do 15 let. Pojavljajo se še pankarditis, ki pelje v končno

srčno odpoved, in tudi endokarditis, ki prizadene predvsem aortno, mitralno in trikuspidalno zaklopko.

Terapija je enaka kot pri istih boleznih srca druge etiologije.(1)

Tabela 4: SOMA klasifikacija obsevalnih sprememb srca

SIMPTOMI	ZNAKI	TERAPIJA	DIAGNOSTIKA
angina pectoris	edem nog	nitрати	scintigram srca
perikardialna bolečina	kardiomegalija	analgetiki	obremenitveni test
dispnea	aritmije	narkotiki	katetrizacija srca
edem nog	kongestivna odpoved	angioplastika	scintigrafija s Talijem
	ishemija	koronarni obvodi	koronarografija
	perikardialna bolezen		

.Jetra

Ker so hepatociti proti sevanju relativno odporni (opomba za razumevanje: ker imajo dolg mitotični cikel – počasen obrat celic, se lezija pokaže pozno – če je potrebna regeneracija po operativnih posegih pelje lahko do smrti celic, ker pač te propadejo, ko se začno deliti) je akutna faza klinično nema. Vsekakor pa pri obsevanju jeter pride do vaskularne poškodbe, ki se kaže kot venookluzivna bolezen. Simptomi po klasifikaciji SOMA so bolečina v zgornjem abdomnu desno, ki ji sledi povečanje obsega trebuha in povečanje teže zaradi ascitesa. Radiacijska hepatopatija pripelje sekundarno do nekroze, diagnozo pa potrdimo z biopsijo jeter. Učinkovitega zdravljenja ni, zato je potrebna profilaksa, včasih pa za simptomatsko terapijo uporabljamo antikoagulate, paracentezo in diuretike. Občasno je indicirana presaditev jeter.(1)

Ledvice

Po obsevanju ledvic se po 6 mesecih lahko pojavi akutni nefritis, po letu in pol pa kronični nefritis z benigno hipertenzijo. Maligna hipertenzija se pojavi po letu dni, hiperrenična pa po letu in pol. Če je obsevana le ena ledvica se stranski učinki se redkeje pojavijo. V primeru radijacijske okvare ledvic je potrebna nizkobeljakovinska dieta, restrikcija vnosa soli in vode, v posameznih primerih sta potrebni dializa ali presaditev ledvic.(1)

Tabela 5: SOMA klasifikacija obsevalnih sprememb ledvic

SIMPTOMI	ZNAKI	TERAPIJA	DIAGNOSTIKA
glavobol	povišan krvni tlak	dieta	urinaliza
oligurija	hematurija	Fe	ECC
edemi	edemi nog	antihipertenzivi	kreatinin
	zniž. spec. teža urina	dializa	β2 mikroglobulin
		transfuzija	GFR
		transplantacija	renografija

Sečni mehur

Pri obsevanju tumorjev v medenici, je v obsevalnem polju pogosto tudi sečni mehur. Pri obsevanju sečnega mehurja se v akutni fazi pojavijo dizurične težave, ki so posledica radiacijske poškodbe urotela, pogosto pa jih spremlja tudi uroinfekt. Zdravljenje teh težav je enako zdravljenju uroinfekta, ki ni posledica obsevalnega zdravljenja (tekočina, ustrezno antibiotično zdravljenje). V kronični fazi pa se lahko pojavijo funkcijske motnje mehurja, zmanjšanje volumna mehurja in kronični cistitis. Zdravljenje kasnih posledic je dolgo in le delno uspešno. Cistitis lahko malo ublažimo z izpiranjem mehurja, uporabljamo antibiotike, občasno uporabljamo tudi instalacije kortikosteroidov.(5)

Prebavni trakt

Prebavni trakt poteka praktično po vsem območju, kjer je večina tumorjev. Tudi anatomsko in morfološko gastrointestinalni trakt ni enovita struktura, zato so težave v posameznih področjih različne. V ustih in žrelu se že med obsevanjem, običajno 10.do 14.dan pojavi radiomukozitis, kaže se z disfagijo, slabšim okusom, objektivno pa lahko pri pregledu najdemo vse stopnje od blago pordele sluznice do nekroz. Kot simptomatsko terapijo uporabljamo lokalne analgetike, predvsem pa sta pomembni ustna higiena in izpiranje ust. Pogosto moramo poseči tudi po sistemskih analgetih, včasih pa je potrebna prehrana s pomočjo nazogastrične sonde. V kronični fazi se v prizadetem območju pojavi fibroza. Po obsevanju žlez slinavk je običajna posledica kserostomija, ki jo ublažimo z umetno slino. Spremembe na zobovju se pojavijo po koncu obsevalnega zdravljenja, nastaneta nekroza in karies, spremembe so hujše na že prej neurejenem zobovju. Pomembno je, da po končanem zdravljenju še vsaj pol leta ne opravljamo ekstrakcij zob, pred drugimi posegi na zobovju pa je potrebna antibiotična zaščita.

Pri obsevanju požiralnika je najpogostejša disfagija, ki se ravno tako pojavi 10.do 14.dan, v akutni fazi je posledica radiacijske poškodbe mukoze in jo omilimo z analgetiki, antacidi ali sukralfatom, v kronični fazi pa kaže na motnje peristaltike, ki so posledica fibroze ali striktur.

Pri obsevanju želodca lahko pri visokih dozah nastane ulkus ali perforacija, redno pa se pojavlja gastritis.

Ozko črevo je najbolj občutljiv del gastrointestinalnega trakta. Že zgodaj med zdravljenjem se lahko pojavijo sindromi malabsorbcije. Pri nizkih dozah je okrevanje ponavadi popolno ali pa le z manjšimi rezidualnimi težavami, kot so občasni krči. Pri višjih dozah se pojavijo še diareja, malabsorbcija maščob in izguba albuminov v lumen. Pri obliterativnem arteritisu je povečana možnost kasnejših infarktov in ulceracij.

Široko črevo je manj občutljivo na sevanje, težave pa se kažejo kot tenezmi, zaprtje driska in pa občasna rektalna krvavitev. Najresnejše težave pa povzročata segmentalni kolitis in strikture rektuma.(1, 6, 7)

Kostni mozeg

Stopnja prizadetosti kostnega mozga je odvisna od volumna obsevanega kostnega mozga. Po enkratni visoki dozi nastopi latentno obdobje 1 do 2 tednov, ki mu sledijo krvavitve zaradi trombopenije, infekti in nevtropenija, kasneje pa še anemija. Okrevanje je povezano s stopnjo osnovnega odgovora in se prične z regeneracijo zarodnih celic. Frakcionirano obsevanje postopoma v nekaj tednih ali mesecih znižuje število trombocitov in levkocitov. Pri konvencionalnih obsevalnih shemah je redko prizadeta rdeča vrsta.(1)

Pri obsevanju velikega volumna lahko perzistira hipoplastični kostni mozeg, ki lahko postane tudi aplastičen (diferencialno diagnostično lahko tudi posledica infiltracije kostnega mozga).

Koža

Obsevalne spremembe na koži lahko razdelimo v 4 skupine. Najprej se pojavi rdečina, ki ji sledi suhi deskvativni dermatitis, nato vlažni deskvativni dermatitis in končno nekroza. Naš cilj je da se popolnoma izognemo nekrozi. Pri obravnavi obsevalnih sprememb sledimo dermatološkim načelom. Dokler je koža suha, skrbimo, da taka tudi ostane (aplikacija pudra). Če pa se pojavi vlažni dermatitis, pa uporabimo obkladke s fiziološko raztopino ter vazelinsko gazo ali mazilo pri prisotnem ulkusu. Vse nekroze je treba mehansko odstraniti. Med pozne reakcije pa uvrščamo atrofijo kože, teleangiektazije in fibrozo v podkožju.(8)

Stranski učinki obsevanja nekaterih najpogostejših lokalizacij

Čeprav je primarno zdravljenje tumorjev centralnega živčevja primarno kirurško, pa je obsevanje pomembno pri zdravljenju inoperabilnih tumorjev, neradikalno operiranih tumorjev, slabo diferenciranih tumorjev in seveda metastaz. Pri obsevanju teh tumorjev je v obsevalnem volumnu redko kateri izmed drugih kritičnih organov, zato je tudi večina težav s strani centralnega živčnega sistema. Če je v obsevalnem polju hipofiza, se lahko pojavi hipopituitarizem, ki lahko zahteva nadomestno hormonsko zdravljenje.(1, 9)

Obsevanje je pomemben del zdravljenja tumorjev glave in vratu, ali kot samostojno zdravljenje ali pa v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem in kemoterapijo. Pri obsevanju teh tumorjev so prizadeti: hrbtnjača, začetni del prebavnega trakta (usta in žrelo), koža, slinavke, ščitnica, lahko del pljučnega parenhima in možgan. Klinično se obsevalna poškodba pri teh bolnikih kaže kot disfagična težava, bolečina v ustih, vneta koža v predelu obsevalnega polja, občasne hemoptize, redko pa L'Hermittov sindrom. Zdravljenje teh težav so analgetiki (lokalni, sistemski), dobra ustna higiena, antacidi, sukralfat, inhalacije, občasno pa hranjenje po nazogastrični sondi, redko je potrebna gastrostoma. Pri hipotireoidizmu nadomestna hormonska terapija.(1, 10)

Pogosto je obsevanje tumorjev pljuč in mediastinuma, včasih kot edini način, lahko pa tudi v povezavi s kirurškim in kemoterapevtskim zdravljenjem. Tu so kritični organi pljuča, srce, hrbtnjača in požiralnik. Med zdravljenjem se pogo-

sto pojavi ezofagitis (disfagične težave), ki ga zdravimo z antacidi ali sukralfatom in analgetiki. Pojavi se tudi pnevmonitis, ki pa ga običajno ni treba zdraviti. Pljučna fibroza se pojavi kot pozna posledica, zdravljenje zajema kortikosteroide, občasno nastopi pljučna insuficienca, ki zahteva trajno zdravljenje s kisikom. Ker redko obsevamo celotno srce, so pri danih dozah zapleti zaradi radiacijske poškodbe srca redki. V mnogih primerih, pa se ne moremo izogniti obsevanju hrbtenjače vendar so zapleti redki, najpogostejši je L'Hermittov sindrom, ki pa ne potrebuje terapije.(1, 4, 10)

Večino tumorjev dojke zdravimo poleg kirurško in sistemsko, poleg tega pa še z obsevanjem. Kritična organa sta pljuča in koža, pri tumorjih leve dojke pa še srce. Najpogostejši zaplet je radiodermatitis, katerega zdravimo simptomatsko s hladilnimi mazili, včasih tudi s kombinacijo kortikosteroida in antibiotika, pnevmonitis običajno ne povzroča težav, v kombinaciji z kemoterapijo pa lahko nastane radijacijska poškodba srca.(1, 11, 12)

Od tumorjev širokega črevesa zdravimo z obsevanjem tumorje spodnjih dveh tretjin rektuma in tumorje cekuma, običajno v kombinaciji s kirurškim posegom ter kemoterapijo. Glavna kritična organa sta ozko in široko črevo, najpogostejši zapleti pa driska, tenezmi, druge težave so redkejše, zdravljenje pa je simptomatsko.(1, 6, 7)

Zdravljenje tumorjev maternice, materničnega vratu, vagine in vulve vključuje tudi obsevanje, pogosto tudi z brahiterapijo. Predvsem so pogoste težave zaradi ozkega in širokega črevesa, pa tudi zaradi mehurja. Zdravljenje je predvsem simptomatsko, pri poznih posledicah, kot so strikture ali fibroze v širokem črevesu in kronični radiocistitis je zdravljenje razmeroma dolgotrajno, pogosto s hidrokortizonskimi instalacijami.(1, 5-7)

Limfome primarno zdravimo s kemoterapijo. Včasih kemoterapiji priključimo obsevanje težave pri obsevanju pa so predvsem odvisne od lokalizacije.

Zaključek

Zdravljenje malignih bolezni z obsevanjem je pogosto povezano s stranskimi učinki, posebej še če je kombinirano s sistemskim in kirurškim zdravljenjem. Vsem tem stranskim učinkom se ne moremo vedno izogniti, lahko pa jih omilimo. Za to, je potrebno, da jih dobro poznata radioterapevt in tudi bolnikov izbrani zdravnik, saj je veliko teh zapletov pogosto mogoče učinkovito zdraviti tudi ambulantno, kar znatno pripomore h kakovosti življenja.

Literatura

1. Rubin P, Constinte LS, Williams JP. Late Effects of Cancer Treatment, Radiation and Drug Toxicity. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 155- 221.

2. Wara WM, Bauman GS, Sneed PK, Larson DA, Karlson UL. Brain, Brain Stem and Cerebellum. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 777- 828.
3. Constinte LS, Kanski A, Ekholm S, McDonald S, Rubin P. Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. *Int J Radiol Biol Phys*. 1988; 15 (2): 319-30.
4. Behmon E, Graham MV. Lung. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 1181- 414.
5. Parsons JT, Zlotecki RA. Bladder. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 1543- 71.
6. Henriksson R, Franzen L, Littbrand B. Prevention of irradiation- induced bowel discomfort by sucralfate: a double blind, placebo- controlled study when treating localized pelvic cancer. *Am J Med*. 1991, 8; 91 (2A): 151S- 7S.
7. McLaren JR. Sequelae of abdominal radiation and their medical management. *Compr Ther*. 1977, 3 (2): 25-33.
8. Fajardo LFL. Morphology of radiation effects on normal tissues. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 143- 54.
9. Schmiegelow M, Lassen S, Weber L, Poulsen HS, Hertz H, Muller J. Dosimetry and growth hormone deficiency following cranial irradiation of childhood brain tumors. *Med Pediatr Oncol*. 1999, 12; 33 (6): 564- 71.
10. Bohman E. Oral cavity. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 981- 1002.
11. Perez CA, Taylor ME. Breast: Stage Tis, T1 and T2 tumors. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 1269- 1414.
12. Hardenbergh PH, Bentel GC, Prosnitz LR, Marks LB. Postmastectomy radiotherapy: toxicities and techniques to reduce them. *Semin Radiat Oncol*. 1999, 9; (3): 295- 68.

AKUTNI SOPOJAVI PRI ZDRAVLJENJU S CITOSTATIKI

Branko Zakotnik

Uvod

Večina bolnikov z maligno boleznijo prejema kemoterapijo ambulantno. Bolniki pridejo zjutraj v ambulantno, opravijo osnovne krvne preiskave in če so v redu, prejmejo kemoterapijo in odidejo domov. Če pride do sopojavov, se ponavadi obrnejo na svojega, osebnega ali dežurnega zdravnika. Zato je zelo pomembno, da ta zdravnik prepozna sopojave in pravilno ukrepa. Namen tega prispevka je, da opozorim na najpogostejše sopojave - mielosupresijo in infekcije, slabost in bruhanje, okvare sluznic in prebavne motnje - pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo in kako pri tem smiselno ukrepamo. Težave, ki jih pripisujemo sopojavom kemoterapije so lahko tudi posledica osnovne bolezni zato je treba te bolnike pregledati še posebno natančno.

Mielosupresija in infekcije

Mielosupresija je posledica zmanjšanega nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu, in sicer zaradi toksičnega učinka citostatikov. Vse krvne celice v kostnem mozgu nastajajo iz matičnih krvnih celic, ki imajo sposobnost samoobnove, zato je mielotoksičnost reverzibilna. Trajanje mielosupresije je za različne citostatike različno dolgo, običajno je najbolj izražena 7.-14. dan po aplikaciji citostatikov in izzveni po 21-28 dneh. Običajno je zaradi zdravljenja s citostatiki bolj ali manj prizadeto dozorevanje vseh vrst krvnih celic v kostnem mozgu. Največkrat je najbolj in najprej izražena prizadetost levkocitov, zlasti je pomembna prizadetost nevtrofilcev. Posledica okvare v dozorevanju krvnih celic so anemija, trombocitopenija in nevtropenija.

Anemija lahko opredelimo kot stanje, kjer je zmanjšana celotna masa eritrocitov v obtoku. Težave, ki jih povzročata anemija, so posledica zmanjšane sposobnosti krvi za prenos kisika. Običajno nastopijo simptomi počasi nastajajoče anemije pri vrednostih hemoglobina okoli 70 g/l. Najpogostejši simptomi so na srcu in ožilju (palpitacije, dispnoe, stenokardija, hipotenzija, klavdikacije) in centralnem živčnem sistemu (glavobol, vrtoglavica, šumenje v ušesih, zaspčnost). Kadar je anemija simptomatska, jo zdravimo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Obetajoč način zdravljenja anemije nekaterih bolnikov z maligno boleznijo je tudi s humanim rekombinantnim eritropoetinom, ki je rastni dejavnik za celice rdeče krvne vrste.

O trombocitopeniji govorimo, kadar je število trombocitov v krvi manjše od normalnega (manj kot $140 \times 10^9/l$). Posledica trombocitopenije so lahko krvavitve. Krvavitve so v koži (purpura, petehije), sluznicah ali notranjih organih. Lahko so spontane, zaradi poškodb, vnetja, razjed ali ob operacijah. Krvavitve so redke, kadar je število trombocitov večje od $20 \times 10^9/l$. V primeru krvavitve zaradi trombocitopenije bolnike zdravimo s transfuzijami trombocitov. Pri trombocitopenijah, ki so posledica citostatskega zdravljenja, se priporoča profilaktično dajanje transfuzij trombocitov pri vrednostih trombocitov nižjih od $20 \times 10^9/l$.

Levkopenija je zmanjšanje števila levkocitov (granulociti, limfociti, monociti) v krvi pod $4.0 \times 10^9/l$. Pri zdravljenju s citostatiki je zlasti pomembno absolutno število celic granulocitne vrste - nevtrofilcev. Neutropenija je zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev v krvi pod $2.0 \times 10^9/l$. Neutropenija pri bolniku z maligno boleznijo pomeni dodatno tveganje za okužbo. Tveganje je zlasti veliko, če se zniža absolutno število nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9/l$. Če pri takem bolniku enkrat izmerimo temperaturo nad $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ali dva - ali večkrat v 12 urah nad $38 \text{ }^\circ\text{C}$, govorimo o febrilni neutropeniji (FN). To je urgentno stanje zaradi možnih zapletov okužb, kot so septični šok ali sindrom akutne dihalne stiske (ARDS). Pri več kot 60 % bolnikov z FN ne ugotovimo običajnih kliničnih znakov okužbe. Pomembno je, da se tega zavedamo, saj tako lahko preprečimo pozne zaplete okužb, ki so lahko smrtni. Po odvzemu kužnin bolnike zdravimo izkustveno s širokospektralnimi baktericidnimi antibiotiki, usmerjenimi proti povzročiteljem, ki so najverjetnejši povzročitelji okužbe pri nevtropeničnih bolnikih. Bolnike, pri katerih je pričakovani čas trajanja neutropenije krajši od 7 dni in so brez mukozitisa, diareje, spremljajočih bolezni in so hemodinamsko stabilni, lahko zdravimo ambulantno z monoterapijo (ponavadi ciprofloksacin $2 \times 500\text{mg}$). Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje neutropenije daljše od 7 dni ali so hemodinamsko nestabilni, zdravimo v bolnišnici s kombinacijo antibiotikov.

Slabost in bruhanje

Pri bolnikih, ki jih zdravimo s kemoterapijo (KT) slabost in bruhanje (S/B) običajno delimo na:

- **anticipatorna** - pred ali med aplikacijo KT
- **akutna** - 0-24h po KT
- **kasna** - 24h do več dni po KT

Pri bolnikih, ki prejemajo KT opredelimo ali gre za anticipatorno S/B, akutno S/B ali kasno S/B in glede na to ustrezno ukrepamo (Tabela 1). Katere antiemetike bomo uporabljali, je odvisno vrste S/B, od tega kako emetogeno je zdravljenje in od karakteristik bolnika.

Tabela 1: Priporočene kombinacije in odmerki antiemetikov pri odraslem glede na emetogenost KT in vrsto S/B (* emetogenost brez zdravljenja z antiemetiki)

AKUTNA S/B:

HUDO EMETOGENA KT (S/B > 90 %)*	VISOKO EMETOGENA KT (S/B 60-90 %)*	SREDNJE EMETOGENA KT (S/B 30-60 %)*	NIZKO EMETOGENA KT (S/B < 30 %)*
cisplatin (>= 75mg) DTIC (>= 500 mg) ciclofosamid (> 1 g) citarabin (>= 1 g) mechlorethamin (MOPP)	cisplatin (< 75 mg) DTIC (< 500 mg) ciclofosamid (1 g - CMF) citarabin (250 mg - 1 g) metotreksat (> 250 mg) doksorubicin (> 75 mg - CAF,CEF,CHOP) dactinomycin ifosfamid karboplatin	5-FU (> 1000 mg) asparaginaza tenipozid ciclofosamid (< 1 g, CMF,CHOP) mitomicin-C metotreksat (100-250 mg) doksorubicin (20-75 mg)	5-FU (=< 1000 mg) bleomicin melfalan vinblastin etoposide paclitaxel tiotepa metotreksat (< 100 mg) doksorubicin (< 20 mg)
ZDRAVLJENJE			
dex 20 mg iv 15 min ALI metilprednizolon 125 mg iv + ondansetron 3 x 8 mg iv (po) ALI tropisetron 5 mg iv (po) ± lorsilan po ali diazepam po/iv	dex 20 mg iv 15 min ALI metilprednizolon 125 mg iv + ondansetron 3 x 8mg iv (po) ALI tropisetron 5 mg iv (po) ± lorsilan po ali diazepam po/iv	dex 8 mg iv 15min ALI metilprednizolon 60/125 mg iv + ondansetron 8 mg iv (po) ± lorsilan po ali diazepam po	metoklopramid 20 mg iv/po ± 2-3x20mg po ALI domperidon 3x 10-20mg po

KASNA S/B:

metoklopramid 4 x 20-40 mg /dan po
 ali domperidon 3 x 10-20 mg/dan po
 ± metilprednizolon 16 mg/dan
 ± lorsilan po ali diazepam po

Splošni/družinski zdravnik se bo najpogosteje srečeval s kasno S/B, ki jo tudi najtežje obvladamo. Če priporočena kombinacija za kasno S/B ni učinkovita,

bo treba zamenjati antiemetike in jih kombinirati iz različnih skupin v tabeli 2. Zelo pomembno je, da pri takem bolniku oceni hidracijo in se odloči za nadomeščanje tekočine in elektrolitov. Če je to možno na domu ali ambulantno, pri bolnikih kjer to ni mogoče pa v bolnišnici.

Tabela 2: Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju S/B

1. <u>DOPAMINSKI ANTAGONISTI</u>	2. <u>5HT₃ ANTAGONISTI</u>
◇ substituirani benzamidi - metoklopramid	◇ - ondansetron ◇ - tropisetron
◇ butirofenoni - haloperidol - droperidol	3. <u>KORTIKOSTEROIDI</u>
◇ substituirani butirofenoni - domperidone	◇ - deksametazon ◇ - metilprednizolon
◇ fenotiazini	4. <u>ANKSIOLITIKI</u>
◇ derivati fenotiazinov - tietilperazin	◇ - lorazepam ◇ - diazepam

Okvare sluznic (mukozitisi) in prebavne motnje

Citostatiki okvarjajo hitro se deleče celice sluznice prebavnega trakta. Posledica te okvare je najpogosteje okvara ustne sluznice, redkeje pa je prizadeta sluznica požiralnika in preostalega prebavnega trakta. Okvaro ustne sluznice - stomatitis povzročajo številni citostatiki, najpogosteje metotreksat, doksorubicin, epidoksorubicin, 5-FU in ciklofosamid. Stomatitis se pojavi nekaj dni po aplikaciji kemoterapevtika. Prvo znamenje je ponavadi rdečina ustne sluznice, ki pa lahko hitro napreduje v razjede. Razjede predstavljajo razgaljeno mesto, na katerega se rade naselijo bakterije in glive. Okvare ustne sluznice so zlasti nevarne ob nevtropeniji. Za preprečevanje stomatitisa so pomembni skrbna ustna nega, redno čiščenje zob z mehкими ščetkami ter izpiranje ust s solnimi raztopinami ali z adstringensi. Ob razvitem stomatitisu pa je potrebna intenzivna lokalna terapija z adstringensi, antibiotiki in antimikotiki. Ob zvišani telesni temperaturi je umestna sistemska aplikacija antibiotika. Hrana mora biti takšna, da mehanično, kemično ali termično ne draži poškodovane sluznice.

Ezofagitis je manj pogost kot stomatitis. Ponavadi nastane takrat, ko je sluznica ezofagusa še dodatno v obsevalnem polju. V tem primeru moramo že preventivno poskrbeti, da je hrana primerna, da ne povzroči draženja sluznice. Preventivno lahko uporabimo sukralfat, ki naredi zaščitno oblogo na sluznici. Če pride do težav, dodamo še antacide. Na okvarjeno sluznico požiralnika se zelo rade naselijo glivice, zato priporočamo preventivno antimikotično zdravljenje.

Spremembe na sluznici prebavnega trakta lahko zaradi uporabe kemoterapevtikov pripeljejo do drisk. Pogosto povzroča drisko citostatik 5-FU, zlasti če

bolnike zdravimo z dolgotrajnimi infuzijami s tem zdravilom. Pomembno je simptomatsko zdravljenje, ki je povsem enako simptomatskemu zdravljenju diareje iz kateregakoli drugega vzroka.

Driska po citostatskem zdravljenju ne nastane vedno zaradi okvare sluznice prebavnega trakta. Nov citostatik iz skupine topoizomeraznih inhibitorjev irinotekan velikokrat povzroči hude driske takoj po zdravljenju. Ponavadi jo spremljajo trebušne kolike, solzenje, slinjenje in potenje in je posledica akutnega holinergičnega sindroma, ki ga uspešno zdravimo z atropinom. Še nevarnejša pa je kasna driska, ki se pojavi več kot 24 ur po zdravljenju z irinotekanom in je posledica okvare sluznice. Tu pa se zahteva skrben nadzor bolnika ter ob dobri hidraciji zdravljenje z loperamidom.

Citostatiki iz skupine vinka alkaloidov lahko povzročijo okvaro avtonomnega živčevja, ki se izrazi nekaj dni po citostatskem zdravljenju v obliki kolik ter obstipacije, stanje pa se lahko slabša do paralitičnega ileusa. Težave večinoma minejo v dveh tednih ob konzervativnem zdravljenju, omilimo pa jih lahko s preventivnimi blagimi odvajali in mehčalci stolice.

Zaključek

Ker je vedno več bolnikov, ki prejemajo kemoterapijo ambulantno, mora biti splošni/družinski zdravnik seznanjen s tem kako ukrepati pri akutnih sopojavih zaradi teh zdravil. V prispevku so navedeni najpogostejši sopojavi pri zdravilih, ki jih pri teh bolnikih uporabljamo rutinsko. Nekateri bolniki pa sodelujejo v kliničnih raziskavah, ki vključujejo nova zdravila, katerih sopojavi še niso povsem znani. Na to je treba tudi pomisliti, ko pregledujemo te bolnike.

Literatura

1. Vovk M. Febrilna nevtropenija-definicija. In: Beović B, Černelč P, Čižman M, Čufer T eds. Febrilna nevtropenija. Med Razgl 1996; 35: suppl 7 :1-6.
2. Pajk B. Mielosupresija in infekcije. ESMO-EONS Postgraduate Course. CYTOSTATIC AGENTS- DELIVERY AND TOXICITY, Onkološki inštitut, Ljubljana 8-10 April 1999.
3. Čufer T. Stranski učinki citostatskega zdravljenja - gastrointestinalna toksičnost ESMO-EONS Postgraduate Course. CYTOSTATIC AGENTS- DELIVERY AND TOXICITY, Onkološki inštitut, Ljubljana 8-10 April 1999.

NEŽELENI UČINKI HORMONSKIH UČINKOVIN IN CITOKINOV

Borut Štabuc

HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Hormonsko zdravljenje raka je eden od načinov systemskega zdravljenja raka. Že konec 19. stoletja je Beatson ugotovil, da je ovariektomija učinkovita pri zdravljenju bolnic z rakom dojke. Danes uporabljamo hormonske učinkovine pri zdravljenju bolnikov s hormonsko odzivnimi tumorji, za lajšanje neželenih učinkov zdravljenja s citotoksičnimi učinkovinami in obsevanjem ter za lajšanje simptomov v končnem obdobju rakave bolezni. Hormonske učinkovine predpisujemo oralno ali parenteralno. Običajno je zdravljenje dolgotrajno in poteka ambulantno. Čeprav je pri hormonskem zdravljenju manj neželenih učinkov kot ob kemoterapiji, se ob tovrstnem zdravljenju lahko pojavijo neželeni učinki, ki lahko življenjsko ogrozijo bolnika in/ali mu zmanjšajo kakovost življenja. Neželeni učinki velikokrat niso značilni in jih kaj lahko zamenjamo s simptomi rakave bolezni. Če se med hormonskim zdravljenjem pojavijo novi simptomi, vedno najprej pomislimo na neželene učinke zdravljenja in se posvetujemo z onkologom.

1. Kortikosteroidi

Kortikosteroide uporabljamo kot dopolnilne analgetike, saj s tem ko zavirajo nastajanje prostaglandinov, zmanjšujejo vnetje in otekline v okolici tumorja in zasevkov. Pomembno zmanjšajo simptome pri pljučni karcinozi, možganskih zasevkih, bolečih jetrnih zasevkih, kompresiji hrbtenjače in bronhialni obstrukciji zaradi tumorja.

Zaradi učinkov na centralni živčni sistem zmanjšujejo slabost in bruhanje po kemoterapevtikih, izboljšajo splošno počutje in povečajo tek.

Pri bolnikih z limfoproliferativnimi boleznimi in pri nekaterih bolnikih z rakom dojke in prostate imajo protitumorski učinek. Bolnikom največkrat predpisujemo prednisolon, metilprednizolon, deksametazon in hidrokortizon. Enak glukokortikoidni učinek dosežemo s 4 mg deksametazona, 30 mg prednisolona in 120 mg hidrokortizona.

Neželeni učinki so po navadi blagi in so odvisni od velikosti odmerka in trajanja zdravljenja. Najpogostejši so orofaringealna kandidijaza, kušingoidni habitus in dispepsija. Dispepsija je posebej pogosta pri bolnikih, ki ob kortikosteroidih prejemajo še nesteroidne antirevmatike. Pri takih bolnikih je priporočljivo preventivno jemanje blokatorjev protonske črpalke. Pri dolgotrajnem jemanju kortikosteroidov se lahko pojavijo proksimalna miopatija in splošna mišična slabost ter sladkorna bolezen. Retenca tekočin in edemi običajno ne

predstavljajo večjih težav razen pri bolnikih z zvišanim krvnim pritiskom, boleznimi srca in ledvic. Pri takojšnjem prenehanju jemanja kortikosteroidov se lahko pojavijo znaki hipoadrenalizma in pri nekaterih bolnikih hude artralgiije. Čeprav kortikosteroidi običajno izboljšajo splošno počutje, lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo nespečnost, redkeje pa še vznemirjenost, dezorientiranost, depresijo in celo psihozo. Najpomembnejši neželeni učinki kortikosteroidov so opisani v tabeli 1.

Tabela 1: Neželeni učinki kortikosteroidov

splošni	kušingoidni habitus: lunast obraz, hirsutizem, nabiranje maščobe na vratu in trebuhu
gastrointestinalni	erozije želodčne sluznice, želodčna razjeda, krvavitev, povečan tek, zviševanje telesne teže
metabolni	hiperglikemija, sladkorna bolezen, retenca natrija in tekočin, hipokaliemija, alkalozna, mišična oslabeledost, znaki hipoadrenalizma (pri hitrem prenehanju jemanja)
kardiovaskularni	edemi, hipertenzija, venske tromboze
mišičnoskeletni	proksimalna miopatija, osteoporozna, aseptična nekroza, artralgiija (pri prehitrem znižanju odmerka)
infekcijski	orofaringealna kandidiaza, akneformni izpuščaji, večja dovzetnost za infekcije, znižanje vročine in drugih znamenj infekcije
kožni	slabše celjenje ran, tanjšanje kože in atrofija, strije, purpura, modrice
hematološki	nevtrofilija, limfopenija
očesni	katarakta
nevrolški	euforija, depresija, nespečnost, agitacija, disforija, občutek izboljšanja splošnega stanja, steroidna psihoza

2. Estrogeni

Estrogeni so se včasih veliko uporabljali pri zdravljenju napredovalega raka dojke in prostate. Zaradi številnih hudih neželenih učinkov, predvsem na srce in ožilje, ter vse več novih manj toksičnih hormonskih učinkovin, se danes le še redko uporabljajo pri bolnikih z napredovalim rakom prostate. V nizkih odmerkih se predpisujejo bolnicam z osteoporozo in hudimi pomenopavznimi simptomi. Predpisujemo jih v obliki obližev, tablet in intravenskih ali intramišičnih injekcij. Jemanje je kontraindicirano pri bolnikih s svežo vensko trombozo, z okvaro koronarnih in cerebralnih arterij, pri hujših okvarah jeter in trebušne slinavke. Pri ženskah, ki jemljejo estrogene, so zaradi 3-do 5-krat večje pogostnosti raka endometrija potrebni redni ginekološki pregledi. Najpogosteje se uporabljajo estradiol, premarin, dietilstilbestrol, fosfestrol in klorotriansen. Neželeni učinki estrogenov so opisani v tabeli 2.

Tabela 2: Neželjeni učinki estrogenov

splošni	večanje telesne teže
gastrointestinalni	slabost in bruhanje, zlatenica, patološki jetrni testi
metabolni	retenca natrija in tekočin
endokrini	moški: feminizacija, ginekomastija, impotenca ženske: motnje menstruacijskega cikla, pomenopavzne krvavitve, povečanje dojk, bolečine v dojkah, rak endometrija
kardiovaskularni	edemi, hipertenzija, venska tromboza, trombembolizmi
nevrolški	glavobol, vrtoglavica, depresija
kožni	srbež, kloazma

3. Antiestrogeni

Tamoksifen (Nolvadeks) je ena izmed najučinkovitejših hormonskih učinkovin pri zdravljenju raka dojke. V rakastih celicah se veže na estrogenske receptorje. Tako prepreči vezavo estradiola na estrogenske receptorje in zavre rastno stimulatvni učinek estrogenov na rakasto celico. Tamoksifen ima zelo malo neželenih učinkov in zelo redko je zaradi njih treba zdravljenje prekiniti. Pri ženskah, ki prejemajo tamoksifen, ugotavljajo nekoliko več raka endometrija, zato so potrebni redni ginekološki pregledi. Pri predmenopavznih ženskah so bolj pogoste motnje v menstruacijskem ciklu pri pomenopavznih pa maternične krvavitve. Pri nekaterih bolnicah s kostnimi zasevki se ob začetku zdravljenja pojavijo bolečine tam, kjer so zasevki. Ob tem se lahko pojavita še hiperkalcemija in zvišana telesna temperatura. Ti simptomi spontano izginejo po enem do dveh tednih in običajno kažejo, da gre za dober odgovor na zdravljenje s tamoksifenom. Antiestrogeni zaradi svojega estrogenskega učinka pri pomenopavznih ženskah povečajo mineralizacijo kosti, znižujejo raven serumskega LDL holesterola in nivo antitrombina III. Novi antiestrogeni droloksifen, toremifen in raloksifen imajo podobne neželene učinke kot tamoksifen. Posebej je obetaven raloksifen, ki ima enako protitumorsko učinkovitost kot tamoksifen, vendar ima manj neželenih učinkov in ga lahko varno preventivno dajemo rizičnim ženskam za raka na dojki. Ne vpliva na celice endometrija, zaradi česar rak endometrija ni pogostejši. Najpogostejši neželeni učinki so opisani v tabeli 3.

Tabela 3: Neželjeni učinki tamoksifena

pogosti	vročinski valovi, krvavitve iz maternice, motnje menstruacijskega cikla, blaga in prehodna trombocitopenija
občasni	slabost, bruhanje, tromboflebitis, trombembolizmi, levkopenija, anemija, srbež vulve, blaga alopecija, retinopatija in keratopatija, katarakta, bolečine v kosteh, hiperkalcemija (ob začetku zdravljenja)
zelo redki	glavobol, vrtoglavica, rak endometrija

4. Androgeni

Androgene uporabljajo za vzdrževanje libida pri orhiektomiranih bolnikih in kot anabolike pri bolnikih v končnem obdobju rakave bolezni. Le redko jih uporabljajo pri zdravljenju pomenopavznih bolnic z metastatskim rakom dojke. Najpogosteje uporabljamo testosteron cipionat za parenteralno dajanje in fluksimesteron za oralno dajanje. Androgenov ne smemo predpisovati bolnikom z rakom prostate. Najpogostejši neželeni učinki so opisani v tabeli 4.

Tabela 4: *Neželeni učinki androgenov*

endokrini	amenoreja, motnje menstruacijskega cikla, virilizacija (hirzuitizem, plešavost, rast klitorisa, globok glas), povečanje libida
gastrointestinalni	slabost, holestatska zlatenica, patološki jetrni testi, jetrni tumorji
metabolni	retenca tekočin, hiperkalcemija (pri imobiliziranih bolnikih)
nevrolški	glavobol, depresija, anksioznost

5. Antiandrogeni

Antiandrogene kot so ciproteron acetat (Androkur), flutamid (Flutamin) in bikalutamid (Casodeks) uporabljamo pri zdravljenju raka prostate. So kompetitivni inhibitorji androgenskih receptorjev. V rakastih celicah se vežejo na androgenske receptorje. Tako preprečijo vezavo testosterona in dihidrotestosterona na androgenske receptorje in zavro rastno stimulativen učinek androgenov na rakasto celico. Ciproteron acetat ima tudi majhen progestagenski in kortikosteroidni učinek. Pogosto jih dajemo skupaj z agonisti LHRH. Najpogostejši neželeni učinki so opisani v tabeli 5.

Tabela 5: *Neželeni učinki antiandrogenov*

endokrini	vročinski valovi, zmanjšanje libida, impotenca, atrofija testisov, ginekomastija, galaktoreja, bolečine v prsnih bradavicah
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, driska, obstipacija, patološki jetrni testi, zvišanje telesne teže
nevrolški	glavobol, utrujenost, depresija

6. Progestini

Zaradi njihovega progesteronskega učinka jih uporabljamo pri zdravljenju bolnic z rakom dojke in endometrija. V zadnjem času jih vse več uporabljamo pri bolnikih v končnem obdobju raka, saj izboljšajo tek in kakovost življenja. Najpogosteje uporabljamo megestrol acetat (Megace) in medroksiprogesteron acetat (Provera) v obliki tablet, granul ali injekcij. Neželeni učinki so odvisni od velikosti odmerka. Slabost, bruhanje, večanje telesne teže, retenca tekočin so neželeni učinki, ki preprečujejo dolgotrajno zdravljenje z visokimi odmerki progestinov. Najpogostejši neželeni učinki so opisani v tabeli 6.

Tabela 6: Neželeni učinki progestinov

splošni	večanje telesne teže, vročinski valovi, kušingoidni facies
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, patološki jetrni testi
endokrini	motnje menstruacijskega cikla, amenoreja, pomenopavzna krvavitve iz maternice, ginekomastija, galaktoreja
kardiovaskularni	retenca tekočin, edemi, hipertenzija, tromboflebitis, tromboze
nevrolški	tremor, glavobol, krči v mišicah, nervoja, depresija, somnolenca, glavobol

7. Aromatazni inhibitorji

Aromatazne inhibitorje uporabljamo pri zdravljenju pomenopavznih bolnic z rakom dojke, kjer je po zdravljenju s tamoksifenom prišlo do napredovanja bolezni. Zavirajo nastajanje estrogenov v nadledvičnih žlezah. V perifernih tkivih in tumorju preprečujejo konverzijo androgenskih prekurzorjev v estrogene. Zato pri pomenopavzalnih ali pri ovariektomiranih ženskah znižajo koncentracijo estrogenov. Zdravljenje z aminoglutetimidom, ne pa z drugimi aromataznimi inhibitorji kombiniramo s kortikosteroidi, da preprečimo povišanje koncentracije ACTH in njegov stimulatorni učinek na nadledvični žlezi.

Aromatazne inhibitorje delimo v steroidne aromatazne inhibitorje (formestan, eksemestan) in nesteroidne aromatazne inhibitorje (aminoglutetimid, letrozol, vorozol, anastrozol). Pri nas največ uporabljamo aminoglutetimid. V zadnjem času uvajamo tudi eksemestan in anastrozol (Arimidex). Novejši aromatazni inhibitorji imajo manj neželenih učinkov kot aminoglutetimid. Najpogostejši neželeni učinki novejših aromataznih inhibitorjev so: vročinski valovi, utrujenost, izguba teka, slabost, znojenje in vrtoglavica.

Neželeni učinki aminoglutetimida so opisani v tabeli 7.

Večina neželenih učinkov spontano izgine ob nadaljevanju zdravljenja. Tako makulopapularni izpuščaj, ki se pojavi na začetku zdravljenja pri veliki večini žensk, med nadaljevanim zdravljenjem izgine. Le redko je treba znižati odmerek učinkovine. Zaradi bruhanja in slabosti je treba zdravljenje prekiniti pri redkih bolnicah. Pri odstotku bolnic lahko pride do agranulocitoze in hude pancitopenije, ki pa se popravita, če zdravljenje z aminoglutetimidom prekinemo.

Tabela 7: Neželeni učinki aminoglutetimida

splošni	večanje telesne teže (zaradi dodajanja kortikosteroidov), vročinski valovi, hirzutizem
kožni	makulopapularni eritematozni izpuščaj
nevrolški	letargija, nespečnost, depresija
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, patološki jetrni testi
hematološki	agranulocitoza, pancitopenija

8. Agonisti LHRH

Agoniste LHRH uporabljamo pri zdravljenju raka prostate in pri predmenopavzalnih bolnicah z rakom dojke. Leuprolid, goserilin (Zoladex), buserelin (Suprefact) so sintetični analogi lutenizirajoči hormon sproščajočega hormona (LHRH). Agonisti LHRH znižajo koncentracijo lutenizirajočega in folikel stimulirajočega hormona. Posledica tega je medikamentozna kastracija, saj se po dveh tednih tovrstnega zdravljenja zniža koncentracija testosterona in estradiola na kastracijske serumske vrednosti. Običajno jih dajemo v obliki mazalnega spreja ali v obliki depo intramišičnih injekcij. Pomembnejši neželeni učinki so impotenca, znižanje libida, vročinski valovi in menopavzni simptomi (Tabela 8). Pri moških, kjer obstaja nevarnost kompresije hrbtenjače in urinarne obstrukcije, moramo tri dni pred začetkom zdravljenja in še tri tedne po začetku zdravljenja z agonisti LHRH dajati antiandrogene in jih skrbno nadzorovati.

Tabela 8: Neželeni učinki agonistov LHRH

pogosti	vročinski valovi, zmanjšanje libida, pri ženskah: krvavitve iz maternice, amenoreja pri moških: impotenca, ginekomastija
občasni	hiperholesterolemija, bolečnost na mestu injekcije
zelo redki	kožni izpuščaji, glavobol, depresija, hipertenzija, dispepsija

Zdravljenje s citokini

Med citokine uvrščamo interferone, interlevkine, monoklonska protitelesa in hematopoetske rastne dejavnike. Uporabljamo jih pri zdravljenju levkemij, limfomov, mieloma, melanoma, hipernefroma in Kaposijevega sarkoma ter za preprečevanje oziroma zmanjševanje citopenij, ki jih povzročimo s kemoterapijo.

1. Interferoni

Interferone uporabljamo pri zdravljenju kronične mieloične levkemije, dlakasto celične levkemije, kožnih T-limfomih, nizko malignih limfomov, multiplega mieloma, malignem melanomu, hipernefromu, B-,C-hepatisu. Največ uporabljamo rekombinantne interferone alfa (interferon alfa-2b (Intron) in interferon alfa-2a (Roferon)). Interferon dajemo subkutano 3-krat na teden. Zdravljenje je ambulantno in običajno traja več mesecev. Neželeni učinki so najpogostejši ob začetku zdravljenja, trajajo od 12 do 36 ur in so odvisni od velikosti odmerka interferona. Običajno se pri nadaljnjem zdravljenju že po enem mesecu zmanjšajo ali izginejo. Le redko moramo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekiniti. Neželeni učinki so velikokrat neznačilni in jih lahko zamenjamo s simptomi raka. V takem primeru moramo zdravljenje začasno prekiniti, da izključimo možnost neželenih učinkov interferona. Neželeni učinki interferona alfa so opisani v tabeli 9.

Tabela 9: Neželeni učinki interferona- α

splošni	gripozni sindrom: vročina, mrzlica, glavobol, utrujenost, mialgija artralgijska, mišična slabost, splošna oslabilost, izguba telesne teže
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, anoreksija, driska, kserostomija, spremembe okusa, zvišanje aminotransferz (ALT, AST)
kardiopulmonarni	tahikardija, ortostatska hipotenzija, tahipnoe, bledica, cianoza
nefrološki	proteinurija, zvišana sečnina in kreatinin
hematološki	nevtropenija, trombocitopenija
dermatološki	izpuščaj, srbež, rdečina na mestu injekcije, izpadanje las
nevrolški	glavobol, zmedenost, motnje koncentracije, vrtoglavica, epilepsija, halucinacije, paranoja, psihoza

2. Interlevkini

V okvirih kliničnih raziskav največ uporabljamo rekombinantni interlevkin 2 (IL-2). IL-2 ima pomembno vlogo v imunski regulaciji. Stimulira rast aktiviranih T-limfocitov in celic ubijalk in sodeluje pri sintezi in sproščanju drugih citokinov. Neželeni učinki so odvisni od velikosti odmerka in trajanja zdravljenja. Zaradi kratke razpolovne dobe, kratkotrajnih in prehodnih neželenih učinkov, ga lahko v nizkih odmerkih, v bolusu predpisujemo tudi ambulantnim bolnikom. Kontinuirano zdravljenje z visokimi odmerki se zaradi hudih neželenih učinkov lahko izvaja samo v bolnišnici. Neželeni učinki IL-2 so opisani v tabeli 10.

Tabela 10: Neželeni učinki interlevkina-2

splošni	gripozni sindrom
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, anoreksija, driska, mukozitis, kserostomija, spremembe okusa, patološki jetrni testi
kardiovaskularni	sindrom povečane prepustnosti kapilar, edemi, ascites, aritmije, hipotenzija
respiratorni	dispnea, tahipnoe, pljučni edem, kašelj, kongestija nosne sluznice
nefrološki	oligurija, proteinurija, zvišana sečnina in kreatinin
hematološki	anemija, trombocitopenija
dermatološki	eritematozni izpuščaj, deskvamacija, srbež
nevrolški	glavobol, zmedenost, motnje koncentracije, afazija, nespečnost, halucinacije, paranoja, psihoza

3. Monoklonska protitelesa

Monoklonska protitelesa se selektivno vežejo na specifični antigen na tumorski celici. Celico, na katero se vežejo, lahko uničijo neposredno s pomočjo aktivacije komplementa ali posredno prek učinkovin, ki so vezane nanje. Na monoklonska protitelesa lahko vežemo toksine, komoterapevtike in radiofar-

make. Uporabljamo jih pri radioizotopni diagnostiki, pri čiščenju kostnega mozga pred transplantacijo in pri zdravljenju. Ker so selektivni za posamezne celice ima tovrstno zdravljenje malo neželenih učinkov. Najnevarnejši neželeni učinek, ki preprečuje nadaljnje zdravljenje s tovrstnimi monoklonskimi protitelesi, so akutne, subakutne in kasne alergične reakcije na humana protimišja protitelesa. Neželeni učinki monoklonskih protiteles so opisani v tabeli 11.

Tabela 11: Neželeni učinki monoklonskih protiteles

alergične reakcije	anafilaksija (5 minut po aplikaciji; rdečica, bledica, cianoza, urtikarija, bronhospazem, hipotenzija, nezavest) subakutna reakcija (24 ur do teden po aplikaciji; eritem, urtikarija, srbež) zapoznela reakcija (2 do 4 tedne po aplikaciji; gripozni sindrom, urtikarija, srbež, generalizirana adenopatija, pljučni edem)
splošni	gripozni sindrom
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, driska
kardiovaskularni	hipotenzija
nefrološki	oligurija (imunski kompleksi povzročijo obstrukcijo tubulov)

4. Hematopoetski rastni dejavniki

Granulocite (G-CSF) in granulocite-makrofage (GM-CSF) kolonije stimulirajoče rastne dejavnike uporabljamo pri preprečevanju in zdravljenju granulocitopenij, povzročenih s kemoterapijo. Običajno jih dajemo v obliki dnevnih subkutanih injekcij. Neželeni učinki so redki in so opisani v tabeli 12. Najpogostejši neželeni učinek, ki ga navaja četrtnina bolnikov, je blaga do srednje močna bolečina v kosteh. Preobčutljivostne reakcije so zelo redke. Več jih je po dajanju GM-CSF. Pri uporabi visokih odmerkov GM-CSF (30 mikrog/kg/dan) lahko nastane sindrom prevelike prepustnosti kapilar.

Rekombinantni eritropoetin v obliki subkutanih injekcij dajemo bolnikom z anemijo zaradi kronične bolezni. Neželenih učinkov je malo. Najpomembnejši sta hipertenzija, predvsem pri bolnikih z ledvično insuficienco, in venska tromboza pri redkih bolnikih z okvaro žil.

Na mestu injiciranja rastnih dejavnikov se lahko pojavi blaga rdečina.

Tabela 12: Neželeni učinki hematopoetskih rastnih dejavnikov

alergične reakcije	zelo redke
splošni	gripozni sindrom, bolečine v kosteh, glavobol, rdečica obraza, splenomegalija
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, driska, anoreksija
respiratorni	neredno dihanje
kardiovaskularni*	hipertenzija, venska tromboza

*eritropoetin

Literatura

- 1 DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer Principles and Practise of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Co 1997
- 2 Wood BC. Hormone treatment in the common »hormone dependent« carcinomas. Paliative Med 1993; 7:257-72.
- 3 Woodruff R. Paliative medicine (2nd ed). Asperula Pty Ltd. Melbourne 1996.
- 4 Twycross R. symptom management in advanced cancer. Radcliffe Medical Press Ltd.Abingdon 1997.
- 5 Doyle D, Hanks GW, MacDonald N (eds). Oxford Textbook of Paliative Medicine.Oxford University Press, Oxford 1997: 242-56.
- 6 Casciato DA, Lowitz BB. Manual of Clinical Oncology (3rd ed). Little, Brown and Company, 1995.

BOLEČINSKI SINDROMI, KI SO POSLEDICA ZDRAVLJENJA RAKA, IN NJIHOVO LAJŠANJE

Slavica Lahajnar

Povzetek:

Glede preživetja bolnikov je zdravljenje raka velikokrat uspešno. Metode zdravljenja (kirurgija, obsevanje, sistemsko zdravljenje) so agresivne in pri bolniku lahko pustijo trajne posledice. Med te sodijo tudi kronični bolečinski sindromi, ki so težko ozdravljivi in bolniku zelo poslabšajo kakovost življenja. Ker se vedno bolj zavedamo možnosti njihovega nastanka in posledic, se jim skušamo izogniti z novimi tehnikami zdravljenja, npr. operacijo raka dojke z varovalno bezgavko.

Za iatrogeno poškodbo je najbolj občutljivo živčno tkivo. Večina bolnikov dobi zaradi zdravljenja nevropatsko bolečino, ki jo težko zdravimo. Poleg zdravil po priporočilih WHO so velikokrat potrebne anesteziološke metode zdravljenja bolečine. Blokade živcev in živčnih korenin lahko izvajamo ambulantno, za vstavitve epiduralnega katetra in titracijo analgetikov pa moramo bolnika hospitalizirati. Zdravila, predvsem lidokain, lahko dajemo v trajnih podkožnih infuzijah, za kar potrebujemo črpalke. Ne smemo pozabiti na nefarmakološko lajšanje bolečine. Predvsem moramo bolnika seznaniti z bolečino kot zapletom specifičnega zdravljenja raka potem, ko smo kot vzrok za vedno močnejšo bolečino izključili napredovanje bolezni.

Bolečinski sindromi, ki so posledica kirurškega zdravljenja raka

Kirurško zdravljenje je indicirano pri številnih bolnikih, ki so zboleli za rakom.

Pri nekaterih se, če je ne prepoznamo in zdravimo pravilno, pojavi kot posledica kirurške poškodbe tkiv kronična bolečina, ki poslabša kakovost življenja pri bolniku. Zaradi zdravljenja in prognoze je pomembno, da ob tem izključimo ponovitev in napredovanje osnovne bolezni.

Pogosti bolečinski sindromi, ki so posledica kirurškega zdravljenja, so:

- bolečina po disekciji vratnih bezgavk,
- fantomska bolečina,
- bolečina na krnu,
- postmastektomijska bolečina,
- posttorakotomijska bolečina.

Bolečina po disekciji vratnih bezgavk

Če je bila bolezen odkrita dovolj zgodaj, kirurško zdravljenje rakov glave in vratu z disekcijo vratnih bezgavk bolnikom pogosto omogoči podaljšanje življenja in

tudi ozdravitev, Največja stranska učinka takega zdravljenja sta kozmetičen defekt in bolečina. Bolečina je posledica kirurške poškodbe živcev cervikalnega pleksusa, kranialnih živcev in vratnih simpatičnih živčnih niti. Bolnik jo opiše kot spremenjen občutek za dotik na koži dermatoma, ki ga oživčuje poškodovani živec, navaja napade hudih bolečin na obrazu in vratu. Kadar se bolečina hitro stopnjuje, moramo vedno izključiti napredovanje bolezni.

Bolečina je torej posledica poškodbe živcev, govorimo o nevropatski bolečini, ki je rezistentna na opioide. Potrebni so višji odmerki, predvsem pa moramo bolniku predpisati dodatna zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine. Med te sodijo triciklični antidepresivi (amitriptilin), antikonvulzivi (klonazepam, karbamazepin), kortikosteroidi. Pri predpisovanju zdravil upoštevamo priporočila Svetovne zdravstvene organizacije (WHO), to je tristopenjsko lestvico glede na moč bolečine. Če ti ukrepi ne zadoščajo, bolnika pošljemo na specialistično zdravljenje bolečine, kjer dobi blokade perifernih živcev ali živčnih korenin, injekcijo v bolečo točko... Blokade so pri nekaterih bolnikih težko izvedljive, in sicer zaradi močno spremenjenih anatomskih razmer po operaciji, in če je bil bolnik po operaciji obsevan. Takrat se specialist anesteziolog odloči za vstavev epiduralnega katetra, po katerem bolnik dobiva morfinski analgetik in lokalni anestetik. Težko obvladljivo nevropatsko bolečino lahko zdravimo z lidokainom, morfinskim analgetikom in ketanestom v trajni podkožni infuziji, vendar bolnik za to potrebuje pripomoček -črpalko-, ki ni dosegljiv vsem. Pri lajšanju bolečine pomagajo tudi nefarmakološki ukrepi, npr. transkutana električna stimulacija živca (TENS).

Fantomska bolečina

Kirurško zdravljenje tumorjev zgornjih in spodnjih okončin včasih zahteva njihovo amputacijo. Pogostost in moč fantomske bolečine sta odvisni od tega, kako močna je bila bolečina v bolni okončini pred operacijo. Zato moramo bolečino dobro zdraviti pred predvidenim posegom, kar naredimo najbolj uspešno z epiduralnim dajanjem analgetika in lokalnega anestetika. S tem prekinemo bolečinski krog in preprečimo senzitivizacijo centralnega živčnega sistema.

Fantomska bolečina je nevropatska bolečina, ki jo bolnik čuti v predelu okončine, ki je nima več, je izredno močna in jo je težko obvladati. Bolniku predpišemo morfinske analgetike, triciklične antidepresive, antikonvulzive, TENS, ki pa so lahko brez uspeha. Včasih pomagajo blokade. Ker je fantomska bolečina težko obvladljiva, poskušamo preprečiti njen nastanek s preemp-tiv analgezijo.

Bolečina, ki je podobna fantomski, se lahko pojavi po odstranitvi ali resekciji kakega drugega organa v telesu – jezika, dojke, penisa, zoba, črevesa, rektuma in sečnega mehurja.

Bolečina na krnu

Lahko se pojavi po amputaciji okončine in se loči od fantomske bolečine. Največkrat je vzrok nevrinom na mestu prerezanega živca. Pri obremenitvah je

bolečina hujša in v obliki električnih sunkov. Pomagajo blokade najbolj boleče točke na krnu.

Postmastektomijska bolečina

Ta bolečinski sindrom se lahko pojavi pri 10% bolnic po operaciji dojke in odstranitvi bezgavk iz pazduhe. Mesto bolečine je zunanja stran prsnega koša, notranja stran nadlehti in pazduha na strani operirane dojke. Včasih se bolečina širi v ramo in na sprednjo stran prsnega koša. Bolnica jo opiše kot pekočo bolečino, v pazduhi lahko pri palpaciji izzovemo ostro bolečino, kar govori za nastanek nevrinoma. Zaradi fleksorne drže roke, ki bolnici zmanjša bolečino, postane rama slabše gibljiva.

Vzrok za postmastektomijsko bolečino je iatrogena okvara interkostobrahialnega živca pri odstranitvi bezgavk iz pazduhe. Pojavnost je večja pri bolnicah s kooperativnimi zapletmi, to je vnetjem v rani, dehiscenco rane ali hematomom in pri tistih, ki so bile po operaciji obsevane.

Pomembno je, da ločimo to bolečino od bolečine zaradi tumorske infiltracije brahialnega pleteža zaradi drugačnega pristopa k zdravljenju in prognoze.

Kadar je bolečina zelo močna, jo zdravimo z blokadami na mestu nevrinoma, blokadami simpatičnega živčnega nitja na vratu, interkostobrahialnega živca in brahialnaga pleteža. Bolečino blaži tudi fizikalna terapija in topična aplikacija kapsaicina. Bolnici predpišemo analgetike po priporočilih WHO, predvsem pa dodatna zdravila za nevropatsko bolečino, in sicer antidepressive in antikonvulzive.

Bolečina po torakotomiji

Po torakotomiji zaradi resekcije pljuč se lahko pojavi bolečina, ki je posledica poškodbe interkostalnega živca, zloma reber ali poškodbe tkiva med rebri. Zdravimo jo z blokadami interkostalnega živca, intrapleuralnimi blokadami, transkutanimi elektro stimulacijami in dodatnimi zdravili za nevropatsko bolečino. Če to ne zadošča, damo bolniku lidokain intravenozno ali subkutano.

Bolečinski sindromi zaradi obsevanja

Čeprav je tehnika obsevanja postala bolj tkivno selektivna, obstaja še vedno možnost okvare tkiv, ki so v bližini tumorja. Najbolj občutljivo je živčno tkivo in radiacijski nevritis je možen zaplet po obsevalnem zdravljenju raka. Kadar so poškodovani večji živčni snopi, se pojavijo značilni bolečinski sindromi: lumbalna, brahialna pleksopatija, radiacijska mielopatija.

Zaradi obsevanja tumorjev na vratu in glavi se lahko pojavi boleč orofaringealni mukozitis.

Najbolj boleč zaplet je osteoradionekroza, če ji sledi vnetje, patološki zlom kosti ali nastanek fistule. Bolj pogosto je prizadeta mandibula, ker je slabše prekrvljena. Bolnik toži za hudimi bolečinami v čeljusti in obrazu na prizadeti strani. Zaradi bolečin in trizmusa ne more uživati hrane in telesno propada.

Potrebna je kirurška odstranitev kostnih delcev ali večjega dela kosti. Bolečino zdravimo glede na njeno moč z opiodi. Kadar bolnik ne more zaužiti tablet, uporabimo kapljice, suspenzijo ali pelete (tramadol kaplice, morfinske kapljice, morfinsko suspenzijo z nadzorovanim sproščanjem, Kapanol kapsule, katerih vsebino stresemo v tekočino). Primerno je tudi dajanje analgetikov transdermalno (fentanilski obliž) ali subkutano (kontinuirane infuzije opioda). Če je somatski bolečini pridružena še nevropatska, jo zdravimo s selektivnimi blokadami živcev (n. mandibularis, n. glosofaringicus...) in dodatnimi zdravili.

Tudi pri bolečinskih sindromih, ki nastanejo zaradi obsevanaja, moramo izključiti napredovanje bolezni.

Bolečinski sindromi po sistemskem zdravljenju raka

Nekateri zapleti po kemoterapiji so lahko vzrok za kronično bolečino.

Postherpetična nevralgija

Herpes zoster je akutna virusna bolezen, ki je bolj pogosta pri imuno- kompromitiranih bolnikih z rakom, predvsem pri tistih po kemoterapiji. V akutni fazi bolezni zdravimo bolečino z blokadami simpatičnega živčnega nitja in s tem preprečujemo nastanek kronične bolečine.

Pri nekaterih bolnikih je bolečina v prizadetem dermatomu prisotna več kot tri mesece po prebolelem herpes zostru. Govorimo o postherpetični nevralgiji, katere pogostnost je 9-34 %. Vzrok za deafferentno bolečino je demielinizacija živčnih niti in posledična senzitivizacija centralnega živčevja zaradi virusnega vnetja. Pojavnost je večja pri starejših bolnikih in pri tistih, ki so imeli več kožnih izpuščajev ter močnejše bolečine v akutni fazi bolezni. Zato je zelo pomembno čimprejshje dobro zdravljenje bolezni in bolečine, ker s tem preprečimo nastanek kronične bolečine, ki bolniku zelo poslabša kakovost življenja. Zdravljenje kronične bolečine je velikokrat težavno. Simpatične blokade so neuspešne, kadar bolečina traja več kot tri mesece, enako velja za epiduralno analgezijo. Napade hudih bolečin in pekočo bolečino lajšamo z antikonvulzivi in tricikličnimi antidepressivi, nekateri članki poročajo o dobrem učinku lokalno danega kapsaicina. Blažilno deluja TENS, bolniku predpišemo morfinske analgetike. Pogosto se odločamo za periferne blokade prizadetih živcev. V tujih člankih poročajo o zelo dobrem učinku lokalno danega 5 % lidokaina v obliki nalepk, ki pri nas še niso dosegljive.

Periferna nevropatija

Nekatera zdravila za sistemsko zdravljenje raka (vinkristin, cisplatin ..) povzročajo okvaro živčnih celic, kar ima za posledico bolečino, parestezije, hiperrefleksijo, avtonomno disfunkcijo ter motorično in senzorično disfunkcijo. Prizadeti so predvsem periferni deli okončin v obliki nogavic oziroma rokavic. Bolečino zdravimo z dodatnimi zdravili za nevropatsko bolečino, s selektivnimi blokadami živcev, TENS-om in analgetiki po priporočilih WHO.

Zaključek

Pri specifičnem zdravljenju raka je bil dosežen velik napredek. Načini zdravljenja so agresivni in lahko povzročijo nezaželene posledice, ki bolnikom, kljub ozdravitvi, poslabšajo kakovost življenja. Bolečino, ki je posledica takega zdravljenja, poskušamo preprečiti. Kadar nam to ne uspe, jo moramo znati zdraviti.

Kadar se bolečina hitro stopnjuje, moramo vedno poiskati vzrok in pomisliti na napredovanje raka.

Literatura

1. Winston C.V.Parris Cancer Pain Syndromes and Their Management. In: Winston C.V Parris Cancer Pain Management. Butterworth-Heinemann. 1997: 279-293.
2. S. Lahajnar, O. Mavrič, Bolečina pri raku dojke. In: Marko Snoj, Rak dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut. 1998: 100-104
3. Robert H. Dworkin, Russell K. Portenoy. Pain and its persistence in herpes zoster. Pain. 1996; 67: 241-251
4. Kazuo Higa, Mayumi Mori, Kazuhiko Hirata et al. Severity of skin lesions of herpes zoster most influences the duration of acute herpetic pain. Pain. 1997; 69: 245-253
5. Stefan Knecht, Peter Soros, Sebastian Gurtler et al. Phantom sensation following acute pain. Pain. 1998; 77: 209-213
6. Jonathan Richardson. Cronic pain after thoracic surgery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2000; 44:220
7. Neil Ellison, Charles L. Loprinzi, John Kugler et al. Phase III Placebo-Controlled Trial of Capsaicin Cream in the Management of Surgical Neuropathic Pain in Cancer Patients. Journal of Clinical Oncology. 1997; 15: 2974-2980
8. Michael C. Rowbotham, Pamela S. Davies, Christina Verkempinck et al. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. Pain. 1996; 65: 39-44

KASNE POSLEDICE OBSEVANJA SLINAVK

Boris Jančar

Povzetek

Slina je potrebna za normalno žvečenje, požiranje in prebavo ter govor. Z vlaženjem sluznice ustne votline in žrela zagotavlja normalno delovanje sluznice in obrambo pred bakterijami.

Slinavke so zelo občutljive za radioaktivno sevanje. Pri obsevanju tumorjev v predelu glave in vratu, zlasti pri tumorjih ustne votline in žrela, je pogosto v obsevalno polje vključen večji del žlez slinavk. Odmerek sevanja, večji od 45-50 Gy, uniči tkivo žlez, tako da se količina sline močno zmanjša ali pa je sploh ni.

Pomanjkanje sline ima zelo resne posledice za kakovost življenja prizadetega bolnika. Pri bolnikih se pojavi zobna gniloba, ki hitro napreduje in kmalu povsem uniči zobe. Sluznica ustne votline je suha, pogosto razpokana, tako da ni več ovira bakterijam; zmanjšana je obrambna sposobnost ustne sluznice, zato so infekcije zelo pogoste. Okušanje, žvečenje in požiranje hrane postanejo zelo naporni. Tudi govor je pogosto prizadet, tako, da so bolniki prizadeti tudi v socialnem pogledu.

Zdravila za uničene slinavke nimamo, zato je preventiva edini učinkovit ukrep.

Nadomestilo za uničene slinavke so preparati, ki vsebujejo glicerin in vodo in jih imenujemo »umetna slina«. Od kemičnih stimulatorjev sline je najbolj proučen pilokarpin. Dokazano je, da je pilokarpin učinkovit pri zdravljenju kserostomije po obsevanju. Nasveti, ki pomagajo k subjektivnemu izboljšanju počutja bolnikov in lažjemu prenašanju težav so pogosto presenetljivo učinkoviti.

Slina je izloček vseh žlez slinavk v ustni votlini. Žleze slinavke pri človeku naredijo v enem dnevu več kot liter sline. Normalno, nestimulirano izločanje sline da povprečno 0,3 ml /min. V 3 parih velikih žlez slinavk nastane 90 % vse sline, ostanek pa v številnih drobnih žlezah, ki so posejane po celotni ustni votlini in žrelu. 60-65 % sline prispeva obušesna slinavka, podjezična žleza prispeva samo 2-5 % celotnega pretoka sline. Obušesno slinavko grade samo serozne celice zato izloča bister izcedek, ki je brez mucina. Drugi par velikih žlez sestavljajo serozne in mucinozne celice, zato izločajo gostejšo slino z mucinom. Male žleze slinavke izločajo predvsem mucin, njihova slina je gosta in lepljiva.

Več kot 99 % sline sestavlja voda. V slini se izločajo različni elektroliti, sečnina, sečna kislina, amonijak in tiocianat, vsebuje pa tudi več encimov, kot so amilaza, lizocim, lipaze, peroksidaze ter različni imunski proteini.

Celice žlez slinavk in kanalčkov se v normalnih okoliščinah ne delijo vendar pa so sposobne delitve in s tem regeneracije. Izločanje sline nadzira avtonomni živčni sistem, ki ga stimulirajo različni dražljaji, kot so vonj, okus, žvečenje, ter dražljaji iz drugih organov.

Slina je potrebna za normalno žvečenje, požiranje in prebavo ter govor. Z vlaženjem sluznice ustne votline in žrela zagotavlja pogoje za normalno delovanje sluznice in obrambo pred bakterijami. Slina preprečuje dekalifikacijo emajla zob.

Slinavke so zelo občutljive za radioaktivno sevanje, saj včasih bolniki že nekaj ur po prvem obsevanju opazijo boleče in otekle žleze slinavke. Zgodnja reakcija se pokaže samo v seroznih žlezah, mucinozne žleze ne kažejo nobenih sprememb. Vnetna reakcija po nekaj dneh mine brez posledic.

Po 1 tednu obsevanja do odmerka 10 Gy se pretok sline zmanjša celo za 50 %. Za sevanje so najbolj občutljive serozne celice, zato že zgodaj med obsevanjem slina postane gosta in lepljiva. Pretok sline se nato z nadaljevanjem obsevanja manjša in je ob koncu obsevanja zelo zmanjšan, tako da ga pogosto ne moremo več izmeriti. Takšno pomanjkanje sline imenujemo kserostomija. Slovenski prevod »suha usta« se mi ne zdi dovolj natančen oziroma ne opiše dovolj vseh posledic, ki nastanejo zaradi pomanjkanja sline v ustni votlini

Pri obsevanju tumorjev v predelu glave in vratu, zlasti pri tumorjih ustne votline in žrela je pogosto v obsevalno polje vključen večji del žlez slinavk. Običajni kurativni omerki sevanja za karcinome so 60-70 Gy. Odmerek večji od 45-50 Gy uniči tkivo žlez, tako da je količina sline močno zmanjšana ali pa je sploh ni. Pretok sline v obušesni žlezi slinavki, ki je povprečno 78 ml/min pri neobsevanih ljudeh, se zmanjša na 6 ml/min pri obsevanih. Šest mesecev po obsevanju z odmerkom 60Gy žleze postanejo atrofične in fibrozirane.

Tako hude posledice poškodbe slinavk so redke, ker si prizadevamo, da pri obsevanju, če je le mogoče zaščitimo del slinavk. Zmanjšanje izločanja sline je odvisno tudi od volumna žlez, ki so vključene v obsevalno polje. Če nam s skrbnim planiranjem uspe zaščititi vsaj polovico obušesnih slinavk, bolnik skoraj nima hujših težav zaradi pomanjkanja sline.

Pri bolnikih lahko ločimo klinično več stopenj:

1. količina sline je nekoliko zmanjšana, a še prisotna, običajno je gostejša,
2. količina sline je močno močno zmanjšana, slina je gosta, lepljiva
3. sline skoraj ni več, sluznica ust je stalno pordela, pri palpaciji suha, pergamentna

V tabeli 1 je bolj natančna klasifikacija, imenovana SOMA (**S**ubjective, **O**bjective, **M**anagement, **A**nalytical), ki jo je sprejela EORTC.

Odziv bolnika na obsevanje je močno individualen. Če je ohranjeno vsaj nekaj pretoka sline, se pri nekaterih bolnikih po več mesecih ali letih količina sline poveča, pri drugih pa nikoli. Izboljšanje je včasih tudi povsem subjektiven občutek, ker se je bolnik privadil na težave. Težave so lahko komaj zaznavne,

Tabela 1: SOMA klasifikacija: Slinavke

	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
Subjektivno				
xerostomija	občasno suha usta	ne popolnoma, toda stalno suha usta	popolnoma, stalno suha usta, bolnik ne hira	popolnoma, stalno suha usta, bolnik hira
Objektivno				
slina	normalna vlažnost	redka slina	gosta, lepljiva slina, ni vlage	ni vlage, obložena sluznica
Ukrepi				
xerostomija		občasno potrebni nadomestki sline, sialogogi	pogosto nadomeščanje sline, izpiranje z vodo, sialogogi	potrebuje umetno slino ali vodo, da se lahko hrani, sialogogi
Analično				
količine	76 -95% količine pred zdravljenjem	51 -75% količine pred zdravljenjem	26-50 % količine pred zdravljenjem	0-25 % pretok sline pred zdravljenjem

lahko pa se stopnjujejo do prav hudo motečih občutkov kot so suha usta, kar zahteva pogosto vlaženje s tekočino.

Prizadetost oziroma intenzivnost sta odvisni od tega kolikšen del ustne votline in žlez slinavk je bil obsevan, kakšen je bil odmerek sevanja ter tudi od osebne občutljivosti bolnika.

Pomanjkanje sline ima zelo resne posledice za kakovost življenja prizadetega bolnika. Razen manjše količine sline se močno zmanjša tudi izločanje elektrolitov in imunoproteinov, običajno ustno floro nadomesti bolj kariogena. Posledica tega je razvoj patogenih bakterij ustne flore, ki povzročajo zobno gnilobo. Pri bolnikih se pojavi zobna gniloba, ki hitro napreduje in kmalu povsem uniči zobe. Zaradi pomanjkanja sline ima bolnik kasneje tudi težave s protezo. Pogosta so tudi vnetja ustne votline. Sluznica ustne votline je suha, pogosto razpokana, tako, da ni več ovira bakterijam; zmanjšana je obrambna sposobnost ustne sluznice, zato so infekcije zelo pogoste.

Okušanje, žvečenje in požiranje hrane postane zelo težavno, tako da se bolniki, ki imajo takšne poškodbe, hranijo večinoma samo s tekočo ali pasirano hrano, kar jim še dodatno zmanjšuje splošno kondicijo. Tudi govor je pogosto prizadet, tako da so bolniki prizadeti tudi v socialnem pogledu. Bolniki pogosto opazijo tudi črn jezik, kar sicer ne moti njegovega delovanja, je pa za bolnika še dodaten stres, ki še poslabša njegovo že tako slabo psihično počutje.

Pravega zdravila za uničene slinavke nimamo, zato je preventiva edini učinkovit ukrep. Preventiva je mogoča samo, če lahko del žleze izključimo iz obsevalnega polja, kot je omenjeno zgoraj.

Nadomestilo za uničene slinavke so preparati, ki vsebujejo glicerin, vodo ter carboximetilcelulozo in jih imenujemo »umetna slina«. Bolniki jih uporabljajo med jedjo za lažje žvečenje in požiranje hrane, ne morejo pa nadomestiti delovanja sline v celoti.

Od kemičnih stimulatorjev sline je najbolj proučen pilokarpin. Je holinergični stimulator in deluje na postganglionarne celice, ki oživčujejo gladke mišice in eksokrine žleze, torej slinavke in znojnice. Z več prospektivnimi, randomiziranimi študijami je bilo dokazano, da je pilokarpin bolj učinkovit kot placebo pri zdravljenju kserostomije po obsevanju.

Zobno gnilobo povsem preprečimo z vsakodnevno uporabo fluoridne želatine, ki jo bolnik nanese na zobe. Bolnik mora redno uporabljati želatino in fluorirano tekočino za izpiranje zob.

Okus, ki je pogosto prizadet ali pa povsem izgine zaradi obsevanja ustne votline in pomanjkanja sline, se povrne po nekaj mesecih, najkasneje pa po 6 mesecih. Zelo redko ostanejo stalne blage motnje okusa.

Bolniki so pogosto povsem brezvoljni in resignirani ter prenašajo težave zaradi pomanjkanja sline povsem pasivno. Nasveti, ki pomagajo k subjektivnemu izboljšanju počutja in s tem lažjemu prenašanju težav, so pogosto presenetljivo učinkoviti in vspodbujajo bolnike, da tudi sami iščejo razne učinkovine. Z različnimi ukrepi skušamo omiliti težave bolnika čez dan, še zlasti pa ponoči, ko so težave hujše in pogosto motijo spanec.

Med takšnimi tolažilnimi ukrepi so:

Pogosto izpiranje ust z različnimi tekočinami in čaji. Po izkušnjah bolnikov je najbolj priljubljen žajbljev čaj.

Pitje tekočin v majhnih požirkih, zlasti gazirane pijače so pogosto zelo osvežilne.

Sesanje ledenih kock, ki jih bolniki naredijo lahko tudi iz sadnih sokov. Žvečenje koščkov sadja, zlasti ananasa pospešuje izločanje sline. Podobno deluje tudi žvečilni gumi brez sladkorja. Košček masla, ki ga bolnik pusti, da se stopi na jeziku za dalj časa olajša občutek suhih ust.

Izpiranje ust z oljnim oljem je po izkušnjah večjega števila bolnikov zelo učinkovito

Črn jezik lahko bolnik očisti z raztopino sode bikarbone.

Inhalacije vodnih par ter vlaženje zraka še posebej ponoči omogočijo miren spanec.

Literatura

1. Cooper J S, Fu K, Marks J, Silverman S. : Late effects of radiation therapy in the head and neck region. Int Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics. 1995; 31: 1151-1164

2. Dreizen S, Dally T E, Drane J B, Brown L R. Oral complications of cancer raditherapy. *Postgraduate Medecine*. 1977;Vol. 61: 85-92
3. Kashima H K, Kirkham W R , Andrews J R. Postirradiation sialoadenitis. *Am. J. Roentgen. Radiat. Ther. Nucl. Med.* 1965; 94: 271-291
4. Joensuu H, Bostrom P, Makkonen T. Pilocarpine and carbaholine in treatment of radiation-induced xerostomia. *Radiotherapy and Oncology*. 1993; 26: 33-37
5. Greenspan D. Management of salivary dysfunction. *NCI monogr.* 1990; 9: 159-161

LIMFEDEM- ZDRAVLJENJE IN REHABILITACIJA OSEB Z LIMFEDEMOM

Hermína Damjan

Izveček

Limfedem je posledica zmanjšane sposobnosti limfnega sistema, ki ima nalogo da odplakuje odvečno tekočino in v njej prisotne snovi iz medceličnega prostora. Bolezen je navadno kronična in brez ustreznega zdravljenja progresivna, kar lahko pelje v bistveno poslabšanje kakovosti življenja. Nujno je zato potrebno, da se osebam z limfedemom zagotovi celovito obravnavo z ustreznimi postopki fizikalne terapije, opreme s pripomočki, navodili za samopomoč, psihološko podporo in poklicnim svetovanjem.

Uvod

Limfedem je posledica motenj v odvajanju limfne tekočine prek limfnega sistema, ki je del cirkulatornega sistema. Limfni sistem opravlja odplakovanja in filtriranje visokoproteinske tekočine – limfe – iz medceličnega prostora in vračanje prečiščene tekočine v cirkulatorni sistem. Zdrav limfni sistem predela na dan en do dva litra limfe. Kadar je zaradi prirojenih ali pridobljenih motenj limfni sistem okvarjen, prihaja do zastajanja tekočine v tkivu in otekanja, najpogosteje zgornjih in spodnjih udov.

Limfedem pomeni zmanjšanje transportne kapacitete (zmožnosti) limfnega sistema ob normalnem volumnu snovi v medceličnem prostoru. Za limfedem je značilno kopičenje z beljakovinami bogate tekočine v medceličnem prostoru. Beljakovine delujejo kot tujki in povzročajo kronično vnetje. Zaradi tega pride do proliferacije vezivnega tkiva in razvoja fibroskleroze, ki je tipična za limfedem. Cilj terapije je normalizirati volumen in konsistenco otekelega uda. S terapijo moramo doseči hitrejši pretok limfe in znižanje vsebnosti beljakovin v medceličnem prostoru.

Limfedem delimo po nastanku na dve skupini:

- primarni
- sekundarni

Primarni limfedem je posledica prirojenih nenormalnosti limfnega sistema. Te v 90 % nastanejo sporadično, le v 10 % so dedno pogojene. Limfedem lahko spremlja druge prirojene sindrome (npr.: Klippel-Trenaunay). Izrazi se lahko že v otroštvu, najpogosteje pri deklicah v puberteti. Lahko pa posledice prirojene okvare povzročijo izrazitejšo otekanje, predvsem udov, šele v zrelem ali poznem življenjskem obdobju. Sekundarni limfedem je posledica okvare limfnih poti zaradi poškodbe, vnetja, operativnega posega, obsežnih brazgotin, opeklin, primarnih malignih bolezni in njihovih recidivov ter drugih vzrokov. Otekanje

lahko nastopi takoj po okvari ali pa postane evidentno in moteče za osebo šele več mesecev ali celo let po enem od navedenih dogodkov.

Zgodnja manifestacija limfedema je vidno ali izmerljivo otekanje dela telesa, navadno roke ali noge. Otekanje spremljajo občutek težkega uda, napetosti in bolečine v otečenem predelu. V začetku je oteklina mehka. Za limfedem je značilna velika vsebnost beljakovin, ki delujejo kot tujek in povzročajo kronično vnetje. Zaradi njega pride do tvorbe vezivnega tkiva in razvoja fibroskleroze, ki je tipična za limfedem. Tak potek dodatno ogroža zmožnost limfnega sistema, da izvaja drenažo, kar povzroči še večje otekanje. Koža in podkožje postajata trda, neelastična, občutljiva za okužbe ob najmanjši poškodbi.

Limfedem je kronično obolenje, ki ga ne moremo pozdraviti, z ustreznimi in pravočasnimi ukrepi pa lahko stanje bistveno izboljšamo in naučimo osebo pravih ukrepov samoterapije. S tem izboljšamo kakovost življenja in zmanjšamo pogostost in težo komplikacij.

Klasifikacija limfedema:

I. stopnja: v to skupino sodijo posamezniki, pri katerih še ne ugotovimo otekanja oz. limfedema, so pa navzoči dejavniki tveganja, kot na primer: prirojene anomalije limfnega sistema, malignom, operativni poseg, obsevanje, kronična venska insuficienca, negibnost, poškodba, vnetja kože in podkožja; terapevtski program ni potreben, bolnika je treba poučiti o ukrepih nege o gibanju oz. ustreznih vajah in položajih ter o preprečevanju infekcij.

II. stopnja: blag oz. nekomplikiran limfedem – oteklina je blaga, otečeni ud je za manj kot 20 % obsežnejši od neotečenega (kadar gre za en ud), oteklina se ne širi na trup, glavo, vrat ali genitalije, zunanja oblikovanost udov ni bistveno spremenjena, podkožje je še mehko in ga je možno nagubati, koža ima normalen videz, ni znamenj arterijske insuficience ali malignega procesa v predelu otekanja: osebe s to stopnjo potrebujejo terapevtski program ročne ali aparaturne limfne drenaže z edukacijo o potrebnih preventivnih ukrepih z vajami, samomasažo, položaji v počitku, negi, spremljanje stanja in po potrebi ponovitev terapevtskega programa.

III. stopnja: blag do hud ali kompliciran limfedem, obseg uda je za več kot 20 % večji od neoteklega, oteklina se širi na trup, glavo, vrat ali genitalije; subkutano tkivo se ne guba, je fibrozirano, oblika uda je spremenjena, koža je po kakovosti in barvi spremenjena, pojavlja se limforeja, pogoste vnetne epizode, prisotna so znamenja motene arterijske in venske cirkulacije ter aktivna kontrolirana maligna bolezen v oteklem predelu; oseba potrebuje pojasnilo o bolezni, terapevtski program, opremo s kompresijskim povojem ali oblačilom, pouk o dnevni ukrepih in negi za vzdrževanje stanja in preprečevanje komplikacij.

IV. stopnja: hud, kompliciran limfedem; otekel predel je fizionomsko spremenjen, tkivo je napeto, prisotni so limforeja, ulceracije, vnetje, bolečina, težave pri gibanju, oteklina z uda sega na trup in druge predele; terapevtski program je usmerjen v zmanjšanje edema s fizikalno terapijo, medikamentozno terapijo

komplikacij, opremo s pripomočki, edukacijo, optimizacijo kakovosti življenja in psihološko podporo.

Obravnava bolnika:

1. natančen pogovor z bolnikom, pregled, meritve
2. načrtovanje in izvedba terapije
3. oprema s pripomočki
4. edukacija
5. medikamentozna in operativna terapija
6. ocena sposobnosti za delo in poklicna rehabilitacija oz. usmerjanje

1. Natančen pogovor, pregled, meritve

Diagnozo limfedema na okončinah lahko večinoma postavimo z osnovnimi diagnostičnimi postopki (anamnezo, inspekcijo, palpacijo).

V pogovoru je treba natančno proučiti zgodovino bolezni, opravljene preiskave in poprejšnje terapevtske postopke. Če diagnostični postopek še ni končan, ga mora bolnik nadaljevati, vendar to ni nujno ovira za začetek terapevtskega programa. Vsekakor pa je treba upoštevati previdnostne ukrepe in kontraindikacije za posamezne postopke terapije.

S pregledom ugotavljamo lokalizacijo, stopnjo in konsistenco edema. Ocenimo debelino kožne gube, z gubanjem kože ocenimo prisotnost strukturnih sprememb podkožja (gubanje kože po Stenmerju), vdajanje kože in podkožja na pritisk. Pomembni so barva kože, stanje na površini kože, prisotnost brazgotin, eventualne limforeje in limfokutanih fistul. Otekanje lahko povzročijo tudi motnja venskega obtoka, deformacije lokomotorne aparata in posturalne anomalije. Obsežnost otekline in primerjavo po zdravljenju preprosteje spremljamo z merjenjem obsegov na vedno istih mestih.

Laboratorijske tehnike so pomembne predvsem, kadar sumimo, da so otekline posledica kakšne od sistemskih bolezni.

Slikovne tehnike uporabljamo, kadar funkcionalna motnja ni jasna ali želimo imeti natančno diagnozo. V zadnjem času se največ uporabljajo radioizotopske preskave limfnega sistema.

2. Načrtovanje in izvedba terapije

Cilj terapije:

- izplavljanje limfedema
- preprečevanje vnovične akumulacije
- preprečevanje in zmanjšanje fibrozacije

S terapijo moramo zato zagotoviti:

- povečanje hitrosti limfnega pretoka
- vzpostavljanje novih poti za odtekanje limfe
- fragmentacijo kolagenih vlaken
- povečanje aktivnosti makrofagov v medceličnem prostoru

Izbira fizikalnih agensov in terapevtskih postopkov je odvisna od splošnega stanja bolnika, obsežnosti in mesta otekline, njene konsistence in stanja kože. Terapevtski postopek, ki je bil razvit posebej za zmanjševanje limfedema je ročna limfna drenaža, v novejšem obdobju pa se uporablja kot dodatna oblika tudi aparaturna kompresijska terapija.

Nemški avtorji govorijo o kombinirani fizikalni dekongestivni terapiji. Blagi manualni pritisk med ročno limfno drenažo omogoča boljše vsrkavanje medcelične tekočine v limfne vode. Zvišan pritisk v limfnih žilah izboljša funkcijo aksiloksilarni, aksilo-ingvinalnih in ingvino-ingvinalnih anastomoz. Poleg tega pride do razvoja novih limfnih kolektorjev in kompenzatorne dilatacije kožnih limfnih vodov. Eksperimentalne raziskave so pokazale, da ročno limfno drenažo spremlja povečana aktivnost makrofagov.

Ročna limfna drenaža

Ročna limfna drenaža je ročna masažna tehnika, ki jo je utemeljil dr. Vodder, njegovi nasledniki pa so tehniko še dopolnili. Velja za najuspešnejšo metodo pri odpravljanju edemov. Izvaja se ročno. Z njo dosežemo drenažo z beljakovinami bogate intersticijske tekočine v limfni sistem. To dosežemo tako, da s posebno tehniko masažnih gibov vtiskamo tekočino iz tkiva v limfno ožilje. Limfna pota moramo poprej sprostiti, da lahko vsrkavajo in prenašajo vtisnjeno tekočino.

Osnovno načelo in začetni del terapije sta zato namenjena sproščanju poti za odtok limfe. Terapevtski postopek se začne na kontralateralnem kvadrantu trupa in vratu, na tistem delu, kjer ni limfostaze. Sledi sproščanje odtoka na homolateralnem delu telesa, nato mobilizacija edemske tekočine iz proksimalnega dela okončine in na koncu še iz distalnega dela. Premik tekočine je možen le, če se poprej izprazni proksimalni del limfnih vodov. Posebni gibi masaže mehanično raztezajo superficialne limfne vode. To spodbudi kontrakcijo gladke miškulature v limfnih vodih in vsrkavanje tekočine in beljakovin v limfni obtok. Poleg pravilnega zaporedja izvajanja masaže po telesu, so izredno pomembni pravilni masažni gibi: krožni gib na mestu, gib črpanja, zagrabni gib, obračalni gib. Pritisk mora biti rahel in ne sme presežati 30-40 mmHg. Masaža ne sme povzročati hiperemije in gretja tkiva. Pri masaži ne smemo nikoli uporabljati naprav za masiranje in masažnih sredstev.

Za terapevta, ki izvaja ročno limfno drenažo, ni dovolj, da se nauči specifičnih gibov. Vedeti mora, zakaj in kje jih uporablja. Učenje mora biti praktično, voditi pa ga mora izkušeni inštruktor. Le tako lahko dobi terapevt ustrezen občutek za izvajanje pravilno odmerjenih pritiskov in gibov.

Učinek ročne limfne drenaže

- izboljšanje limfokinetične aktivnosti limfnega sistema
- mobilizacija tekočine in beljakovin iz tkiva - poveča količino limfne tekočine, ki jo prenašajo normalni in spremenjeni limfni vodi

Indikacije niso vezane le na limfedem, temveč tudi na različna druga patološka stanja:

- generalizirani primarni in sekundarni limfedem
- lokalizirani limfedem po poškodbi ali operaciji
- hematoma po poškodbi
- oteklina po poškodbi
- oteklina v zvezi z algodistrofičnim sindromom
- otekline po obsevanju
- brazgotine
- generalizirana obolenja veziva
- otekline v zvezi z nevrološkiimi in internističnimi obolenji

Kontraindikacije

Kontraindikacije delimo na absolutne in relativne.

Absolutne kontraindikacije:

- maligni tumorji v področju limfne drenaže s tendenco metastaziranja, še ne popolnoma opredeljeni ali zdravljeni
- akutno vnetje v področju limfne drenaže
- akutna generalizirana vnetja
- aktivna tuberkuloza
- sveža venska tromboza
- srčna dekompenzacija

Relativne kontraindikacije:

(primeri, ko je ročna limfna drenaža indicirana ob ustreznih merah opreznosti; tudi nekatere bolezni, naštetje med absolutnimi kontraindikacijami, lahko predstavljajo relativno kontraindikacijo, če od terapije pričakujemo posebno dober učinek in upoštevamo previdnostne ukrepe, terapija je praviloma manj intenzivna)

- zdravljen maligno obolenje (zlasti, če je limfedem posledica zdravljenja malignoma)
- prekancerозна stanja kože
- kronično vnetje
- motnje funkcije ščitnice
- bronhialna astma
- hipotonija in distonija

Terapevtski program

Pri tej terapiji je treba zagotoviti ustrezne pogoje. Bolnik mora biti udobno nameščen, sproščen, prostor mora biti primerno topel in miren. Zdravnik mora ob pregledu in predpisu terapije bolniku razložiti postopek in učinek terapije.

Terapevt, ki jo izvaja, mora s svojim pristopom doseči zaupanje bolnika. Če je le mogoče, izvaja terapijo vedno isti terapevt. Terapevtski program je navadno daljši, zato je odnos med bolnikom in terapevtom izredno pomemben. Terapijo v začetku izvajamo vsak dan deset- do petnajstkrat, nato se terapevtski program skrči na dva- do trikrat na teden tri do pet tednov in nato še pet tednov enkrat na teden. Posamezna terapija traja 45 do 60 minut, je strogo individualna in se ne prekinja, če to ni nujno potrebno. Seveda ni splošnega vzorca za trajanje terapevtskega programa in pogostost posameznih terapij. Vodilo pri načrtovanju programa sta klinična slika in učinek terapije.

Presoterapija

Presoterapija ali natančneje intermitentna zunanja kompresija je oblika aparaturne terapije, ki z aplikacijo pozitivnega pritiska na posamezne dele telesa, vpliva na izplavljanje tekočine iz medceličnih prostorov.

Naprave, ki jih za to uporabljamo, so sestavljene iz:

- elektronsko vodene zračne črpalke
- sistema manšet

Manšete so lahko iz ene same komore, novejša naprava pa imajo manšete za posamezne dele telesa sestavljene iz več manjših komor, ki se med seboj delno prekrivajo. Polnjenje in praznjenje manšet lahko vnaprej programiramo. Programirajo se lahko zaporedje polnjenja manšet, hitrost polnjenja posamezne komore, najvišji pritisk v posamezni komori, čas vzdrževanja predvidenega pritiska v posamezni komori ter zaporedje in hitrost popuščenja pritiska v njih. Možen razpon pritiska je v večini aparatov od 0 do 100 mmHg. Indicirana je uporaba tlaka od 20 do 40 mmHg kadar gre za mehkejši limfedem, in 40 do 60 mmHg, kadar gre za čvrst edem starejšega izvora. Prve naprave so imele nastavke in manšete za presoterapijo le za zgornje in spodnje okončine. Novejša naprava imajo poleg tega posebno izdelane masažne manšete za telo, predvsem za trebuh, boke in zadnjico. Možnost programiranja zaporednega polnjenja posameznih komor in manšet omogoča približevanje presoterapevtske metode načelom limfne drenaže, kar pomembneje izboljša njeno učinkovitost.

Učinek presoterapije

Z zaporednim polnjenjem manšet ter intermitentnim naraščanjem in znižanjem tlaka v njih se izvaja pritisk na tkivo, kar pospeši pretok po venah in iztiska tekočino iz medceličnih prostorov. Zadostuje uporaba tlaka med 30 in 40mmHg. Z zmanjšanjem oteklina, npr. po operaciji, se zmanjša bolečina in pospeši celjenje rane. Pri varikoznem ulkusu zmanjša oz. normalnejši intersticijski pritisk izboljša cirkulacijo in oksigenacijo ter s tem pospeši celjenje. Študije so pokazale, da se že po eni sami terapiji pomembno zviša parcialni pritisk kisika v okolici ulkusa. Vpliv na pospešen venski pretok je ugoden tudi pri ležečem bolniku, npr. po operaciji; nekatere študije so potrdile redkejša nastajanja globoke

venske tromboze ob vsakodnevni uporabi intermitentne zunanje kompresije pri bolnikih, ki morajo po operativnem posegu mirovati.

Nekateri avtorji menijo, da intermitentna kompresijska terapija iztiska iz tkiva le tekočino, ne pa tudi beljakovin, kar zmanjša končni učinek terapije in ga uvršča po uspešnosti za ročno limfno drenažo. Za manšete tudi niso dostopni vsi deli trupa, zato ni možen celovit tretma po načelih ročne limfne drenaže, ki zagotavlja sprostitev poti za izplavljanje tekočine iz tkiv in se je doslej pokazala kot najbolj učinkovita. Aparaturno limfno drenažo zato pri bolezenskih stanjih uporabljamo navadno kot nadaljevanje ali dopolnitev programa ročne limfne drenaže. Pri trdih oteklinah starejšega izvora je poseben program presoterapije lahko oblika priprave na ročno drenažo. Z izmenično veriženim izvajanjem pritiska dosežemo zmeščanje oteklina, kar olajša kasnejše izplavljanje tekočine z ročnimi drenažnimi gibi.

Prednost aparaturne terapije je, da ne zahteva nenehne prisotnosti terapevta in s tem omogoči obravnavo več bolnikov. Posamezna terapija navadno traja eno uro, pogostost in število terapij pa sta odvisna od obolenja in učinka terapije. Zahteva nadzor izkušenega terapevta.

Na trgu so poleg večjih in bolj zahtevnih aparatov za klinično uporabo na voljo tudi manjše, ki jih lahko bolniki uporabljajo doma. Programi so vnaprej določeni in bolnik nima možnosti spreminjanja, zlasti ne prekomernega zviševanja terapevtskega pritiska v manšetah. Večina strokovnjakov, ki se ukvarjajo z limfedemom, ne priporoča doma te terapije brez nadzora strokovnjaka.

Indikacije za uporabo presoterapije:

- posttravmatska oteklina
- kronična venska staza - posttrombotični sindrom
- preventiva globoke venske tromboze
- postoperativna oteklina
- primarni in sekundarni limfedem (nadaljevanje terapije)
- celulit (kozmetično)

Kontraindikacije:

- splošna izčrpanost
- srčna dekompenzacija
- nefrotični edemi
- akutna vnetja kože
- akutna globoka venska tromboza
- lokalni malignom
- tromboflebitis

Velika previdnost je potrebna pri uporabi aparaturne intermitentne kompresijske terapije na spodnjih okončinah, kadar gre za limfedem po operativni odstranitvi ingvinalnih bezgavk, motnje cirkulacije zaradi diabetične angiopatije,

že prisotni edem genitalnega predela, na zgornjih okončinah pa pri otekanju po obojestranski mastektomiji.

Spremljanje učinka terapije

Pri ročni limfni drenaži kot presoterapiji se poleg zmanjšanja oteklin ugotavlja sprememba v subjektivnem počutju bolnikov. Bolniki navajajo manjše bolečine in manjšo napetost v tkivu, posredno pa to vpliva na izboljšano gibljivost, kadar gre za prizadetost uda.

Učinek terapije spremljamo navadno z merjenjem obsega okončin na točno določenih mestih. Izdelan je poseben obrazec z narisanim telesom oz. okončinami ter označenimi mesti za meritev. Meritve je treba opraviti pred začetkom terapevtskega programa. Vrednost meritev se vpiše na ustrezna mesta. Meritve prvič ponovimo po desetih terapijah in glede na dobljeni rezultat načrtujemo nadaljnji program. Čeprav ta oblika ni vedno najbolj natančna, je klinično najbolj uporabna in je dovolj zanesljiv podatek za klinično spremljanje ustreznosti in učinkovitosti terapije. Za študijske analize se uporabljajo druge metode (merjenje spremembe volumna otekle obravnane okončine po metodi ugotavljanja količine izpodrinjenega volumna vode, v katero potopimo okončino). Te so za vsakdanjo uporabo preveč zapletene in zahtevajo posebne naprave in več časa.

Druge metode fizikalne terapije za zmanjšanje oteklin

Limfna drenaža z elektrostimulacijo

Z električno stimulacijo spodbujamo kontrakcije gladkih mišic v steni mezgornic in pospešimo izplavljanje medcelične tekočine po njih. Tako lahko delujemo na delno ohranjen mezgovni sistem. Najbolj učinkovita in ciljana je stimulacija z igelnimi elektrodami, ki jih vstavimo v podkožje v območje regionalnih limfnih poti. Uporabljajo se tudi povrhnje elektrode, s katerimi izvajamo le nakazano krčenje mišic v območju delovanja tokov.

Vakuumska terapija

Pri tej terapiji delujemo na telo izmenično z negativnim in pozitivnim pritiskom. Delujemo lahko na celo telo ali na posamezne dele. Študija te metode je pokazala, da učinkuje predvsem na arterijsko in vensko cirkulacijo. Morda gre tudi za povečanje sesalne moči limfnega sistema, vendar prevladuje mnenje, da se edem zmanjša predvsem zaradi izboljšanja prekrvitve tkiva z vplivom na mikrocirkulacijo.

Kineziterapija.

Bolnik izvaja pod nadzorom terapevta vaje za izboljšanje krvnega obtoka in razgibavanje sklepov. Preden začnemo z vajami, bolnika pripravimo. Med vajami mora biti sproščen, naučiti ga moramo pravilnega dihanja. Pravilen položaj trupa in dihanje omogočata boljši odtok tekočine s periferije v centralni venski obtok. Med vajami je otekli del telesa nekoliko nad ravnijo prsnega

koša, telo mora biti v sproščeni legi. Ker gre navadno za oteklino udov, najprej postopno razgibamo vse sklepe od distalnih do proksimalnih, gibe končamo z rahlim raztezanjem sklepnih struktur. Če je ud boleč in okoren, pomaga pri vajah terapevt, sicer jih le vodi in nadzira. Sledijo aktivne vaje izometričnih in izotoničnih kontrakcij mišic za izboljšanje pretoka. Vaje tudi tu najprej zajamejo distalne mišice, nato pa postopno vedno bolj proksimalne. Mišične vaje krepijo mišice in izboljšajo venski in limfni obtok. Pri načrtovanju in izvajanju vaj je treba upoštevati kontraindikacije, ki so: akutna vnetja kože, podkožja in sklepov, akutna globoka venska tromboza, hujša vročinska stanja in splošna slabost.

Hidrogimnastika

Vodo lahko izkoriščamo pri razgibavanju za razbremenitev. Bolnik izvaja vaje v vodi. Zaradi vzgona so gibi lažji, morebitne bolečine manjše, bolnik se v vodi sprosti. Temperatura vode ne sme biti previsoka. Če je v vodi celo telo, je dovoljena temperatura 33 stopinj. Višja temperatura ni priporočljiva, prav tako pa ne izmenične kopeli.

3. Oprema s pripomočki

Že pri zgodnjem zdravljenju je povijanje oteklih udov z elastičnim povojem pomembno za zadrževanje s terapijo doseženih učinkov in preprečevanje večjih težav. Bolnik mora zjutraj pred vstajanjem poviti predel telesa, ki oteka. Povoj lahko odstrani le med terapijo, po terapiji ga mora ponovno namestiti. Ko se stanje postopno izboljšuje in obseg uda ustali, naredimo kompresijsko elastično oblačilo za otekajoči predel. Oblačilo je izdelano iz posebnega materiala iz krožnega tkanja, individualno po meri in distalno izvaja večji pritisk kot proksimalno. Pri limfedemu navadno uporabljamo kompresijo druge ali tretje stopnje, redko četrte, odvisno od vrste in stopnje otekline. Oblačilo ne sme povzročati zažemkov, treba je poznati pravilno nameščanje in nego. Ker se po določenem času kompresijska moč zmanjša, moramo oblačilo pravočasno zamenjati.

Močan limfedem povzroča deformacijo stopal, ki onemogoča uporabo serijsko izdelanih čevljev, zato jih je treba izdelati po meri.

Na trgu so na voljo tudi aparature za izvajanje presoterapije na domu. Program terapije se določi individualno, bolnik ne more spreminjati programa in višine tlaka v terapiji. Mnenja o uporabi teh naprav na domu so različna, zlasti je problem, kako doseči sproščanje odtočnih poti centralno. Indicirane so le pri dobro poučenem vestnem bolniku, ki opravi tudi proces samomasaže in dobro opazuje stanje svoje kože.

4. Vzgoja bolnika

Terapevtski program je bistveno bolj učinkovit, če bolnik v njem dejavno sodeluje. To dosežemo le, če ga seznanimo z naravo njegove boleznin in ga naučimo postopkov, ki jih lahko in mora izvajati sam. Zavedati se mora, da s

pravilnim ravnanjem zmanjša potrebo po ponovnih terapijah in verjetnost zapletov ter izboljša sposobnost za opravljanje vsakodnevnih aktivnosti.

Bolnika naučimo:

- terapevtskih vaj, ki jih izvaja vsak dan ob uporabi kompresijskega oblačila
- samomasaže, ki obsega poenostavljene gibe ročne limfne drenaže in se izvaja predvsem na mejnih predelih limfnega sistema
- pravilnega položaja za otekli predel ob počitku
- skrbi za kožo
- skrbi za pravilno prehrano
- pravilnega načina pri izvajanju vsakodnevnih opravil
- uporabe in nameščanja elastičnega povoja ali kompresijskega oblačila
- načel zdravega življenja

5. Medikamentozna in operativna terapija

O medikamentozni terapiji so stališča različna. Večina avtorjev meni, da učinkovite terapije z zdravili ni, predvsem pa, da ta ne more nadomestiti zdravljenja z ročno limfno drenažo. Zdravila se zato uporabljajo predvsem kot dodatna možnost za boljše obvladovanje limfedema. V svetu potekajo študije o uporabi zdravil v oralni obliki in obliki mazil. To so zdravila iz skupine flavonoidov, ki so na voljo tudi že pri nas. Objavljene študije kažejo, da ta zdravila delujejo limfokinetično, povečajo število delujočih mezigovnic, povečata se število makrofagov in njihova proteolitična aktivnost. Učinek je boljši pri hujših oblikah limfedema. Pripisujejo jim zaščitno delovanje na endotelne celice limfne žilne stene – pospešujejo obnavljanje okvarjene stene mezigovnic, utrjujejo povezave med endotelnimi celicami, povečajo krčljivost gladkih mišičnih vlaken in ugoden učinek na mikrocirkulacijo. Vsi ti učinki se pri limfedemu pokažejo po daljši terapiji – potrebno jih je namreč jemati več mesecev, tudi doze zdravil so višje kot pri ostalih indikacijah. Stranski pojavi so redki, opisujejo predvsem gastrointestinalne motnje (slabost, dispepsija, gastralgija), redkeje glavobol, nespečnost, mišične krče in astenijo. Avtorji ne omenjajo kontraindikacije pri osebah z zdravljenimi malignomi.

Rezultati modernih postopkov kirurških posegov s presaditvijo limfnih žlez in žil so spodbudni in so morda jamstvo za prihodnje učinkovitejše kavzalno zdravljenje limfedema. Po operativnem posegu je nujna redna (vsakodnevna) ročna limfna drenaža, in sicer za daljše obdobje zaradi vzpostavljanja funkcije presajenih mezigovnic v sistemu limfnega obtoka.

6. Ocena zmožnosti za delo in poklicna rehabilitacija

Bolniku smo celovito pomagali takrat, ko kljub bolezni zaživi polno, čim bolj samostojno in ekonomsko neodvisno življenje. Hujše otekline zgornjih in spodnjih udov in težave, ki so s tem povezane, bolniku ne dovoljujejo vseh aktivnosti. Nekatera dela, ki jih je opravljal do bolezni, zanj niso več primerna, saj slabšajo stanje ali pa jih sploh ni več sposoben opravljati. Tu gre predvsem za dela, ki so povezana z večjimi fizičnimi naporji, zahtevajo intenzivno dolgotraj-

no delo z rokami, daljše stanje ali večurno sedenje na enem mestu ter dela, pri katerih je delavec izpostavljen vročini in vlagi. Treba je natančno analizirati delovno mesto, njegove zahteve in pogoje v delovnem okolju. Če za bolnika pomenijo nevarnost slabšanja zdravja, je potrebno urediti delo s skrajšanim delavnikom ali najti drugo delo ter zagotoviti prekvalifikacijo.

Zaključek

Rehabilitacija oseb z limfedemom pomeni celovito vodenje osebe s tem kroničnim obolenjem s ciljem izboljšati kakovost življenja in omogočiti čim boljše vključitev v življenjsko okolje in poklicno delo. Posamezni postopki, kot je ročna limfna drenaža, so sicer nujen in pomemben segment obravnave, a se njihov dober učinek pokaže šele v kontekstu celovite obravnave. Zdravimo osebo z limfedemom z vsemi njenimi značilnostmi in ne le limfedema kot patofiziološko entiteto.

Literatura

1. Stone EJ, Hugo NE. Lymphedema. *Surg Gynecol Obstet.* 1972; 135: 625-31.
2. Konforta D. Tečaj ročne limfne drenaže po dr. Vodderju. Interna skripta. Zagreb: Centar za ručno limfnu drenažo po dr. Vodderu, /1997/.
3. Tribe K. Treatment of lymphoedema: the central importance of manual lymph drainage. *Physiotherapy.* 1995; 81(3): 154-6.
4. Foeldi E, Foeldi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. *Angiology.* 1985; 36(3): 171-80.
5. Hutzschenreuter PO, Wittlinger H, Wittlinger G, Kurz I. Post-mastectomy arm lymphedema: treated by manual lymph drainage and compression bandage therapy. *Eur J Phys Med Rehabil.* 1991; 1(6): 166-70.
6. Airaksinen O, Kolari PJ, Pekański K. Intermittent pneumatic compression therapy. *Crit Rev Phys Rehabil Med.* 1992; 3(3): 219-37.
7. Araksinen O, Partanen K, Kolari PJ, Soimakallio S. Intermittent pneumatic compression therapy in posttraumatic lower limb edema: computed tomography and clinical measurements. *Arch Phys Med Rehabil.* 1991; 72(8): 667-70.
8. Megens A, Harris SR. Physical therapist management of lymphedema following treatment for breast cancer: a critical review of its effectiveness. *Phys Ther.* 1998; 78(12): 1302-1311.
9. Todd JE. A study of lymphoedema patients over their first six month of treatment. *Physiotherapy.* 1999; 85(2): 65-76.
10. Bunta S. Kompresijsko zdravljenje venskih in mezgovnih odtočnih motenj. *Zdrav Vestn.* 1993; 62(10): 461-465.
11. Damjan H. Rehabilitacija bolnikov z limfedemom in kronično vensko insufienco. In: Poredoš P, Prešern-Štrukelj M, ur. Fizikalna terapija pri motnjah prekrvitve udov. Simpozij, Ljubljana, 22. oktobra 1994. Ljubljana: Inštitut Republike Slovenije za rehabilitacijo in Angiološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva. 1994: 49-55.

12. Kozak M, Poredoš P. Zdravljenje limfedema z zdravili. In: Poredoš P. (ed.) limfedem. 1991: 54-7.
13. Kasseroller R. *Compendium of dr. Vodder's manual lymph drainage*. Heidelberg: Karl F. Haug Verlag, 1998. Prevod dela: Kompendium der manuellen Lymphdrainage nach Dr.Vodder.
14. Weissleder H, Schuchhardt C. *Lymphedema: diagnosis and therapy*. Bonn: Kagerer Kommunikation, 1997. Prevod dela: Erkrankungen des Lymphgefasssystems.

LAJŠANJE KASNIH GASTROINTESTINALNIH TEŽAV ZARADI RAKA IN ZDRAVLJENJA

Borut Štabuc

Uvod

Bolniki z rakom imajo pogosto gastrointestinalne simptome, ki nastanejo zaradi onkološkega zdravljenja, napredovalega raka ali neželenega delovanja učinkovin, ki jih predpisujemo pri simptomatskem zdravljenju raka. Doživljanje simptomov je individualno in ni vedno samo posledica napredovale bolezni, ampak tudi bolnikove stiske, ki je odsev njegove osebnosti, duševnega stanja in njegove ozaveščenosti. Pogosto so bolniki zaradi nepravilne ocene, kaj jim povzroča težave, in zaradi še vedno pogostega prepričanja številnih zdravnikov, da se ne da narediti nič ob napredovali bolezni, tudi neprimerno zdravljeni.

S paliativnim zdravljenjem preprečujemo simptome bolezni. Cilj zdravljenja je preprečiti ali odložiti pojav simptomov, za katere lahko predvidevamo, da bodo nastali kot kasna posledica onkološkega zdravljenja ali zaradi napredovanja raka. Paliativna zdravljenja so lahko kirurška, interventni endoskopski ali radiološki posegi, obsevanje in zdravljenje z zdravili. Simptomatsko zdravljenje je namenjeno blažitvi simptomov, ko se že pojavijo, in zvišuje kakovost življenja bolnikov. Simptomatsko zdravljenje gastrointestinalnih težav je zelo zahtevno za zdravnika, saj terja široko poznavanje diferencialne diagnoze, diagnostičnih možnosti posameznih preiskav in možnosti zdravljenja. Zavedati se moramo, da gastrointestinalni simptomi pri bolniku z rakom niso vedno samo posledica maligne bolezni. Vzroki so lahko tudi zdravljenje in sočasne druge bolezni. Vsakega simptoma ni mogoče odstraniti, možno pa ga je ublažiti do znosnosti. Običajno moramo zdraviti postopoma, simptom za simptomom, in ne vseh hkrati. Simptomatsko zdravljenje je intenzivna nega, ki zahteva sprotno nadziranje učinka in vsakodnevnih odmerkov zdravil.

Najpogostejši gastrointestinalni simptomi, ki nastanejo zaradi raka ali zdravljenja, so: kserostomija, stomatitis, spremembe okusa, slabost in bruhanje, kolcanje, dispepsija, anoreksija, disfagija, krvavitev iz zgornjih prebavil, hemohezije, zaprtje, driska, zapora črevesa, flatulenca, srbež zadnjika, ascites, jetrna odpoved in encefalopatija, zlatenica.

Kolcanje

Kolcanje nastane zaradi refleksnega krčenja trebušne prepone in pomožnih inspiratornih dihalnih mišic, kar povzroči inspiracijo ob zaprtem glotisu. Daljši napadi kolcanja so zelo moteči in preprečujejo hranjenje, počitek in spanje.

Kolcanje lahko povzroči ali poveča intenzivnost slabosti in poveča bolečino, ki je posledica zasevkov v kosteh.

Kolcanje običajno ni posledica zdravljenja s kemoterapijo ali obsevanjem. Najpogosteje nastane zaradi draženja diafragme zaradi tumorske infiltracije, vnetnih procesov in obilnega ascitesa ter zaradi prekomernega raztezanja želodca. Prekomerno raztezanje želodca je najpogosteje posledica zdravljenja z novjšimi antiemetiki, opiatnimi analgetiki in nesteroidnimi antirevmatikami. Manj pogosti vzroki kolcanja so: ezofagitis, draženje freničnega živca (mediastinalni tumor), možganski tumorji in uremija.

Tabela 1: Zdravljenje kolcanja

Stimulacija žrela in vagusa	pitje iz zgornjega roba kozarca, pitje ledene tekočine masaža zunanega sluhovoda
Zvišanje pCO ₂	Valsalvini manevri, kihanje, nazogastrična sukcija zadrževanje diha, vdihavanje iz vrečke
Relaksacija ezofagealnega sfinktra	gazirane pijače, pepermint
Preprečevanje želodčne distenzije	metoklopramid, cisaprid
Medikamentozno zdravljenje	klorpromazin 25-50 mg IV, PO
Preprečevanje	klorpromazin 25-50 mg PO /6 ur haloperidol 1-4 mg PO/8 ur baklofen 5-10 mg PO /8-12 ur nifedipin 10 –20 mg Po /8 ur

Če je kolcanje posledica intrakranialne bolezni, se priporoča zdravljenje s fenitoinom ali karbamazepinom v polnih terapevtskih odmerkih. Ob hepatomegaliji, ki je vzrok kolcanja, se priporoča poskusiti z deksametazonom.

Disfagija

Disfagija je oteženo požiranje. Odinofagija je oteženo, boleče požiranje. Požiranje poteka v treh fazah, in sicer v bukalni, faringealni in ezofagealni.

Najpogostejši vzroki disfagije so: stenoza zaradi tumorja, okvare sluznice zaradi obsevanja, kemoterapije in operacij, vnetja (stomatitis, faringitis), nevromišična disfunkcija, funkcionalne motnje peristaltike, refluksna bolezen požiralnika, splošna oslabeledost in nekatera zdravila.

Značilnost organske disfagije je stopnjevanje težav. Najprej se pojavi disfagija pri trdi hrani, nato pa še pri tekočini. Pri funkcionalni disfagiji se pojavita oba simptoma hkrati. Nazalna regurgitacija nas opozarja na bulbarno parezo, kašljanje ob požiranju na ezofagotrahealno fistulo, retrosternalna bolečina pa na ezofagealni spazem.

Zdravljenje je odvisno od mesta in vzroka obstrukcije, kot tudi od stadija bolezni. Če pravilno ukrepamo, lahko ublažimo težave pri več kot polovici bolnikov. Vsem bolnikom priporočamo, da hrano dobro prežvečijo, uživajo sesekljano, kašasto in tekočo hrano in pijejo veliko tekočine med hranjenjem. Pri hranjenju naj bolnik sedi tako, da zravnava zgornji del telesa. Ob odinofagiji se priporoča ksilokain gel 15 do 20 minut pred hranjenjem.

Pri bolnikih z hujšo orofaringealno disfagijo je nujen alternativni način hranjenja po nazogastrični sondi ali pa se naredi perkutana faringostoma, gastrostoma ali jejunostoma. Perkutano gastrostomo lahko vstavimo endoskopsko. To je hiter in enostaven poseg, ki ga lahko naredimo pri ambulantnem bolniku.

Za endoskopsko lasersko bužiranje se odločamo pri intrinzičnih tumorjih. Kortikosteroidi so skupaj z obsevanjem zdravilo izbora pri disfagijah, ki so posledica ekstrinzičnega pritiska tumorja. Včasih je potrebno vstaviti samoekspanibilne metalne stente.

Pri refluksnem ezofagitisu dajemo cisaprid 10 mg pred obrokom in omeprazol 20 do 40 mg 2 krat dnevno. Pri popolnih obstrukcijah se priporoča dodajanje antiholinergikov, ki zmanjšajo produkcijo sline in tako zmanjšujejo možnost aspiracije.

Krvavitve iz zgornjih prebavil

Krvavitve iz zgornjih prebavil lahko nastanejo zaradi lokalnega učinka kemoterapevtikov in lokalnega obsevanja na želodčno sluznico. Pogosteje pa nastanejo zaradi škodljivega učinka številnih učinkovin, ki jih predpisujemo pri simptomatskem zdravljenju raka. Pri nastanku razjede na želodcu in dvanajstniku in posledične krvavitve je še posebej nevarno uživanje nesteroidnih antirevmatikov, aspirina, kortikosteroidov in učinkovin proti strjevanju krvi. Krvavitve v požiralniku so posledica maligne infiltracije, specifičnega onkološkega zdravljenja in drugih bolezni. Zelo nevarne so krvavitve iz ezofagealnih varic, ki nastanejo zaradi venske obstrukcije portalnih, hepatičnih in vraničnih ven, in krvavitve iz razpoke Mallory Weiss.

Akutne krvavitve ustavljamo endoskopsko z lokalno skleroterapijo, elektrokoagulacijo ali lasersko fotokoagulacijo, včasih pa je potreben tudi kirurški poseg. Pri krvavitvah iz varic sta učinkovita tudi vazopresin in oktreotid. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z obsevanjem zgornjega trebuha in ki prejemajo nesteroidne antirevmatike, kortikosteroide ali aspirin, preventivno predpisujemo zaviralce protonske črpalke (omeprazol). Zdravljenje z antacidi in antagonisti H-2 receptorjev je neučinkovito.

Dispepsija

Dispepsija pomeni občutek nelagodja, napihnjenosti, zgodnje sitosti, slabosti in pekoče bolečine v zgornjem delu trebuha po zaužitju hrane. Največkrat so vzrok tem težavam premajhna zmogljivost želodca, motnje pri praznjenju želodca, preveliko izločanje kisline, zatekanje kisline v požiralnik in požiranje

zraka. Dispepsija je pogosta pri bolnikih z resekcijo želodca, pri bolnikih z linitis plastiko in pri obilnem ascitesu. Lahko je posledica gastropareze zaradi paraneoplastične visceralne nevropatije, obsevanja lumbalne hrbtenice ali epigastrija. Nekatera zdravila, kot so železo, metronidazol, nesteroidni antirevmatiki, kortikosteroidi, lahko povzročijo gastritis in sluznične razjede in so tako posredni vzrok za dispepsijo. Cisplatin, antiholinergiki, serotoninški antagonisti in opiodi upočasnijo praznjenje želodca. Anksioznost povzroča dispepsijo zaradi aerofagije.

Vzrok za organsko dispepsijo so peptična razjeda, refluksni ezofagitis, holelitiza, odpoved ledvic in pankreatitis.

Dispeptične težave zdravimo z zdravili, ki že izločeno kislino nevtralizirajo (antacidi), z zdravili, ki zavirajo izločanje kisline (ranitidin, omeprazol) in z zdravili, ki pospešujejo praznjenje želodca (metoklopramid, domperidon, cisaprid). Infekcijo z bakterijo *Helikobakter pilori* moramo ustrezno zdraviti. Starejšim bolnikom, ki so v preteklosti bili zdravljeni zaradi peptične razjede in prejemajo nesteroidne antirevmatike, moramo preventivno predpisati omeprazol. Bolnikom z dispepsijo pa priporočamo pet ne preveč obilnih obrokov lažje hrane na dan, opustijo naj kavo, čaj, gazirane nealkoholne pijače, alkohol in naj ne uživajo mastne in začinjene hrane.

Driska

Drisko ima 5 do 10 % bolnikov z rakom. Patofiziologija driske je kompleksna. Mehanizmi driske so enaki kot pri bolnikih, ki nimajo raka. Tako je driska lahko po nastanku ozmotska, sekretorna ali hipermotilitetna ali pa posledica malabsorpcije ali maldigestije. Lahko nastane zaradi krvavitve v prebavila in zaradi prevelikega nastajanja sluzi pri delnih črevesnih zaporah zaradi tumorja, kirurškega zdravljenja ali obsevanja. Po obsevanju trebuha lahko zaradi fibroze sluznice in podsluznice nastane kronični radiacijski enteritis ali proktitis. Driska pri takih bolnikih je posledica malabsorpcije, delne obstrukcije črevesa, sekundarnih vnetij in fistul. Najpogostejši vzroki za drisko pri bolnikih z rakom so opisani v tabeli 2.

Tabela 2: Vzroki driske

Infekcijske bolezni	virusi, glive, bakterije, paraziti (pseudomembranozni kolitis)
Vnetne bolezni črevesa	ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen
Rak	tumorska infiltracija črevesa, gastrokolična, enterokolična, retrovezikalna fistula, atrofija sluznice v končnem obdobju raka
Paradokсна driska	stenoza črevesa, fekalna impakcija
Prehrana	preveč balastna hrana, enteralna in parenteralna prehrana
Zdravila	odvajala, sorbitol, nesteroidna protivnetna zdravila, Mg antacidi, antibiotiki (pseudomembranozni kolitis), kemoterapevtiki (irinotekan, 5-FU, dakarbazin, metotreksat)

Operacije	gastrektomija, vagotomija, ileostomija, slepe vijuge, črevesne anastomoze, premostitvene operacije
Obsevanje	radiacijski enteritis
Krvavitve	razjede želodca in dvanajstnika, divertikulitis, tumor
Steatoreja	pankreatitis, biliarna obstrukcija
Malabsorbcija og. hidratov	resekcije črevesa, anastomoze, fistule
Malabsorbcija žolčnih kislin	resekcije ileuma, premostitvene operacije
Hormoni	karcinoid, Zollinger-Ellisonov sindrom, VIPomi, medularni rak ščitnice
Psihogeni dejavniki	anksioznost

Zdravljenje driske je vzročno in simptomatsko in odvisno od stopnje in trajanja driske ter bolnikovega splošnega stanja in prognoze. Pri vseh bolnikih je potrebna dobra hidracija, lajšanje bolečin, modifikacija prehrane in zaščita kože okoli anusa ali anus pretra. Ne priporoča se pitje že pripravljenih dietnih napitkov ali negaziranih pijač. Taki napitki pogosto vsebujejo kafein, ki pospešuje peristaltiko ali sorbitol, ki je laksativ.

Drisko zdravimo simptomatsko z adsorbensi, kot so dietni izdelki, ki vsebujejo kaolin ali pektin, ali absorbensi, kot je metilceluloza, ki vežejo črevesno tekočino. Inhibitorji sinteze prostaglandinov (aspirin, nesteroidni antirevmatiki), sulfasalazin in kortikosteroidi učinkujejo pri zdravljenju driske zaradi akutnega radiacijskega enteritisa. Opioidi zmanjšujejo peristaltiko in upočasnijo prehodni čas črevesne vsebine. Največ uporabljamo loperamid, opioidni agonist, ki nima centralne opioidne aktivnosti. Ima majhen analgetični učinek. V črevesju se slabo absorbira. Po začetnem odmerku 4 mg ga dajemo v 2-4 mg odmerkih vsakih 6-8 ur, vendar skupni dnevni odmerek naj ne presega 16 mg. Neželeni učinki loperamida so krči v trebuhu, utrujenost, suha usta, vrtoglavica in včasih srbež kože. Zaradi centralnih analgetskih učinkov morfin in kodein le redko uporabljamo pri zdravljenju driske.

Pri hormonsko povzročenih driskah izberemo oktreetid. Antiholinergiki (skopolamin, atropin) so učinkovito zdravilo pri driskah, ki so posledica povečane sekrecije sluzi zaradi zapore črevesa.

Med zdravljenjem z antibiotiki (klindamicin, ampicilini, cefalosporini, ciprofloksacin) kemoterapevtiki in obsevanjem lahko nastane driska zaradi psevdomembranoznega kolitisa. V tem primeru se priporoča zdravljenje z metronidazolom 400 mg/8ur ali z vankomicinom 125 mg/6ur in sicer deset dni.

Zaprte

Zaprte pomeni redkejšo odvajanje trdega blata kot običajno. Ta simptom je pogost, posebej še pri bolnikih, ki jemljejo morfinske analgetike. Tri četrtine zdravih ljudi odvaja blato enkrat na dan, nekateri trikrat, nekateri pa vsak drugi ali tretji dan. Zaprtje lahko povzroči črevesno obstrukcijo, paradokсно drisko,

retenco urina in druge simptome. Najpogostejši vzroki za zaprtje so opisani v tabeli 3.

Tabela 3: Vzroki za zaprtje

Splošni	nepremičnost, telesna nedejavnost, mišična oslabeledost, nezmožnost uporabe stranišča
Prehrana	premalo vlaknin, premalo tekočin, stradanje
Metabolni	dehidracija (bruhanje, vročina, poliurija, diuretiki), hiperkalcemija, hipokaliemija, uremija
Nevrološki	tumorji v možganih in hrbtenjači, poškodbe hrbtenjače, infiltracija sakralnih živcev
Psihogeni	depresija, strah pred drisko in inkontinenco
Črevesni	tumorska obstrukcija, zasevki v trebušni votlini, strikture in fibroza po kirurškem zdravljenju in obsevanju, hemeroidi, perinealni absces, analne fistule
Zdravila	opioidni analgetiki, nesteroidni antirevmatiki, antiholinergiki, spazmolitiki, antidepressivi, fenotiazini, haloperidol, antacidi, diuretiki, železo, barij, prekomerna uporaba laksativov, antiemetiki (ondansetron, tropisetron), kemoterapevtiki (vinka alkaloidi)

Namen zdravljenja je, da se stolica vzpostavi vsaj dvakrat na teden. Če je mogoče, poskušamo odstraniti vzrok za zaprtje. Prenehamo z zdravili, za katera vemo, da povzročajo zaprtje, in jih zamenjajmo z drugimi. Bolnik naj pije dovolj tekočine in vsak dan zaužije čim več balastne hrane. Pri hipokaliemiji poskusimo najprej z veliko svežega sadja ali pa kalij nadomestimo v tabletah ali intravensko. Hiperkalcemijo je ob zadostni hidraciji treba zdraviti z bifosfanati.

Pri preprečevanju zaprtja imajo osrednjo vlogo odvajala. Glede na delovanje poznamo več vrst odvajal. Ker jih bolniki različno prenašajo, moramo biti, ko jih predpisujemo, previdni. Odvajalo, ki pri posameznemu bolniku učinkuje kljub dolgotrajnemu jemanju ne moremo zamenjati z drugim razen zaradi zdravstvenih razlogov. Še posebej moramo biti pozorni na zaprtje pri bolnikih, ki prejemajo opioidne analgetike razen pri tistih z gastrektomijo in premostitvenimi operacijami črevesa. Takim bolnikom moramo poleg drugih splošnih ukrepov velikokrat preventivno predpisovati odvajala.

1. Voluminozna odvajala: Tovrstna odvajala nabreknejo v črevesu ob stiku z tekočino. Ker se poveča volumen črevesne vsebine, se poveča gibnost črevesa in pride do defekacije. Ker ne povzročajo flatulence, so priporočljiva pri tistih bolnikih, ki ne morejo oziroma ne želijo uživati hrane, ki vsebuje veliko vlaknin. Ob uporabi voluminoznih odvajal, kot je metilceluloza, morajo bolniki vsak dan uživati več tekočine, zato ta odvajala niso primerna pri starejših in tistih z motnjami pri delovanju srca in ledvic.

2. Lubrikatna odvajala: tekoči parafin deluje kot mazivo in mehčalec blata. Pri dolgotrajni uporabi lahko nastanejo poškodbe črevesne sluznice.

3. Kontaktna odvajala: Zaradi učinka na črevesno sluznico se poveča izločanje tekočine, posredno se poveča volumen in zmanjša trdota črevesne vsebine. Zvečan volumen črevesne vsebine sproži peristaltiko in defekacijo. Večina tovrstnih odvajal učinkuje v debelem črevesu, dokusati in ricinus pa v tanem in debelem črevesu. Delovati začne 12-14 ur po zaužitju. Pri nas se največ uporabljajo bisakodil (Dulcolax, Novolax), ekstrakt senne (X-preb) in senozid A in B (Coloklens). Pri dolgotrajni uporabi lahko pride do okvare mienteričnih živčnih pletežev in melanoze sluznice debelega črevesa.

4. Ozmotska odvajala: Magnezijeve soli (Mg hidrokسيد, citrat ali sulfat) in sladkorji, ki se v črevesu ne absorbirajo (laktuloza, sorbitol, manitol), vežejo vodo, zaradi česar se stolica zmešča, ob tem pa se poveča volumen in pospeši peristaltika. Mg soli učinkujejo po 3 do 6 urah, laktuloza po dveh do treh dneh. Če primanjkuje laktaze, lahko povzroči laktuloza hude driske in črevesne krče.

5. Supozitoriji: Z njimi sprožimo evakuacijo črevesne vsebine iz spodnjega dela širokega črevesa in danke, medtem ko čakamo na učinek oralno danih odvajal. Kontinuirano dajanje svečk običajno ni potrebno razen pri nevrogenem črevesu. Glicerinske svečke mehčajo trdoto blata in jih lahko vstavimo neposredno v črevesno vsebino, medtem ko svečke bisakodil učinkujejo le v stiku s črevesno sluznico. Ko bolnik ne more zaužiti odvajal ali ko svečke niso učinkovite, si pomagamo z mikroklimzami ali s klizmami.

Okvare jeter in zlatenica

Po obsevanju jeter s TD, večjo od 20 Gy, lahko pride do akutnega ali kroničnega hepatitisa. Nekateri kemoterapevtiki (metotreksat, merkaptopurin in nitrozourea) lahko povzročijo okvaro jeter in holestazo. Povečini so te spremembe prehodne in le redko nastane jetrna ciroza. Okvare jeter zaradi obsevanja in kemoterapije so redke, in sicer zaradi skrbnega načrtovanja obsevanja in prilagoditve odmerkov kemoterapevtikov. Jetrna odpoved je največkrat posledica jetrnih zasevkov ali kronične biliarne obstrukcije. Po končanem uspešnem zdravljenju, predvsem malignih lifomov, lahko pride do reaktivacije virusov hepatitisa in jetrne odpovedi. Lahko pa je jetrna odpoved posledica prekomernega uživanja alkohola, sistemske infekcije ali tromboze hepatičnih ven. Zdravljenje je odvisno od razširjenosti raka in od prognoze. Vedno težimo za tem, da odstranimo vzrok za jetrno okvaro in preprečimo jetrno encefalopatijo.

Zlatenica je zelo pogosta pri bolnikih z napredovalim rakom. Nastane zaradi parenhimske okvare jeter, holestatične reakcije na zdravila, žolčnih kamnov, hemolitične anemije, ali zaradi pritiska tumorjev ali zasevkov na žolčna izvodišča. Zaradi pravičnega simptomatskega zdravljenja moramo ločiti med intra in ekstrahepatalno pogojeno zlatenico. Če je zlatenica posledica parenhimske jetrne okvare, simptomatsko zdravljenje ni uspešno in taki bolniki kmalu po nastanku zlatenice zapadejo v jetrno komo. Pri zaporni zlatenici je simptomatsko zdravljenje običajno uspešno, zmanjša nadležno srbež in tudi podaljša preživetje bolnika. Če so razširjeni intrahepatalni žolčni vodi, naredimo perku-

tano zunanjo, zunanje-notranjo ali notranjo biliarno drenažo ali vstavimo stent. Transendoskopska vstavitev stenta je le redko mogoča. Če so razširjeni holecistitis in intrahepatalni vodji, lahko naredimo bilodigestivne anastomoze, biliarno drenažo ali transendoskopsko vstavimo endoprotezo ali stent. Na zlatenico zaradi parenhimske jetrne okvare ne moremo vplivati. Z antihistaminiki, kortikosteroidi, anionskimi izmenjevalci (holestiramin) in pomirjevali poskušamo le oblažiti srbež kože. V zadnjem času poročajo, da srbež kože pri takih bolnikih lahko zmanjšamo z ondansetronom ali anabolnimi steroidi (mesterolom).

Literatura

1. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Co 1997
2. Woodruff R. *Palliative medicine* (2nd ed). Asperula Pty Ltd. Melbourne 1996.
3. Twycross R. *Symptom management in advanced cancer*. Radcliffe Medical Press Ltd. Abingdon 1997.
4. Twycross R, Regnard C. Dysphagia, dyspepsia and hiccup. In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N (eds). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press, Oxford 1997: 242-56.
5. Casciato DA, Lowitz BB. *Manual of Clinical Oncology* (3rd ed). Little, Brown and Company. 1995.
6. Rothenberg ML, Abbruzzese JL, Moore M, et al. A rationale for expanding the endpoints for clinical trials in advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996;78:627-32.

LAJŠANJE POSLEDIC ZDRAVLJENJA RAKA RODIL

Marjetka Uršič-Vrščaj

Povzetek

V Sloveniji zbolijo zaradi raka rodil vsako leto prek 700 žensk, najpogosteje zaradi raka maternične sluznice, raka materničnega vratu in jajčnikov. Najmanj žensk, domala vsako leto enako, zbolijo zaradi raka nožnice in zunanjšega spolovila. Nasilne oblike zdravljenja, ki jih uporabljamo, obsežni kirurški posegi, obsevanje in kemoterapija, pogosto povzročijo bolj ali manj hude posledice. Če je treba uporabiti več različnih načinov zdravljenja, so težave toliko večje. Posledice, ki jih lahko pričakujemo po zdravljenju, so v veliki meri odvisne od izbranega načina zdravljenja in so, ne glede na način zdravljenja, lahko oddaljene oziroma splošne ali lokalne in zgodnje ali pozne. Najpogostejše težave so: bolečine v spodnjem delu trebuha, dizurične težave, izcedek in pekoče bolečine kot posledica pogostih vnetij nožnice, zunanjšega spolovila in mehurja, bolj ali manj izraženo nehotno uhajanje urina, otekanje ene ali obeh spodnjih okončin, odvajanje krvavega seča in/ali blata ter obstipacija. Z ustreznimi preiskavami je vedno treba najprej izključiti obnovitev raka rodil. Ustrezna dieta, protivnetna zdravila v obliki tablet ali vaginalnih vložkov, mazila z dodanim ksilokainom ter fizioterapija težave pogosto znatno omilijo. Ustrezna priporočila bolnicam, takojšnje lajšanje težav z ustreznimi zdravili, predvsem pa preventivna uporaba blagih antiseptičnih mazil in občasna uporaba uroantiseptikov uspešno preprečijo ali vsaj zmanjšajo neprijetna ponavljanja nekaterih od težav.

Rak rodil – nekaj epidemioloških podatkov

Vprašanja o lajšanju posledic zdravljenja raka rodil zajemajo tudi nekatere pomembne epidemiološke podatke, kot so število in starost bolnic, pri katerih se posledice zdravljenja raka rodil lahko pojavijo, ter pričakovano število novih bolnic v prihodnjih letih. Po podatkih Registra raka zbolijo v Sloveniji zaradi raka rodil vsako leto prek 700 žensk, najpogosteje zaradi raka maternične sluznice, raka materničnega vratu in jajčnikov. Najmanj žensk, domala vsako leto enako, zbolijo zaradi raka nožnice in zunanjšega spolovila. Leta 1997 je zaradi raka rodil v Sloveniji zbolelo 753 žensk, zaradi raka maternične sluznice 272 žensk, 236 žensk zaradi raka materničnega vratu in 175 zaradi raka jajčnikov. Zaradi raka nožnice in zunanjšega spolovila je leta 1997 zbolelo 34 žensk. Najpogosteje zbolevalo ženske po 50. letu, starejše od 60. let so predvsem bolnice z rakom maternične sluznice, nožnice in zunanjšega spolovila. Že nekaj let opažamo enakomerno povečevanje števila novih bolnic z rakom maternič-

ne sluznice in jajčnikov, po letu 1990 pa vnovič tudi bolnic z rakom materničnega vratu.

Načini zdravljenja

Posledice, ki jih lahko pričakujemo po zdravljenju, so v veliki meri odvisne od izbranega načina zdravljenja. Res je, da zdravljenje raka maternične sluznice ali na primer raka materničnega vratu poteka različno, pa kljub temu lahko trdimo, da bolnice z zgodnjim rakom rodil največkrat operiramo, bolnice z razširjenim rakom pa največkrat obsevamo ali zdravimo s citostatiki. Pri razširjenem raku maternične sluznice, raku materničnega vratu in tudi raku nožnice je obsevanje tista oblika zdravljenja, ki jo uporabljamo najpogosteje. Pri razširjenem raku jajčnikov se najpogosteje odločamo za zdravljenje s citostatiki, bolnice obsevamo zelo redko. Le pri raku zunanjega spolovila se odločamo med citostatskim zdravljenjem in obsevanjem. Pri tem upoštevamo predvsem splošno stanje bolnice.

Posledice zdravljenja in ključno vprašanje

Nasilne oblike zdravljenja, ki jih uporabljamo pri zdravljenju raka, pogosto povzročijo bolj ali manj hude posledice ne glede na to, ali govorimo o obsežnem kirurškem zdravljenju, obsevanju ali kemoterapiji. Razumljivo je, da so posledice zdravljenja, če je treba uporabiti več različnih načinov zdravljenja, toliko večje. Pred ugotovitvijo, da so težave neke bolnice zgolj posledica zdravljenja, pa je nujno potrebno, dolgoletne izkušnje temu samo pritrjujejo, z ustreznimi preiskavami najprej izključiti obnovev raka rodil ali vznik neke nove, druge bolezni. Posledice zdravljenja raka rodil so ne glede na način zdravljenja, lahko oddaljene oziroma splošne ali lokalne in zgodnje ali pozne.

Lajšanje posledic kirurškega zdravljenja

Posledice kirurškega zdravljenja raka rodil so najpogosteje lokalne, izrazijo pa se največkrat šele nekaj mesecev po operaciji. Nastanejo predvsem zaradi spremenjenih anatomskih razmer, in sicer kot posledica operativnega posega, spremenjene prekrvavitve in limfnega obtoka. Pri premenopavzalnih bolnicah, pri katerih se zaradi kirurške odstranitve jajčnikov razvijejo znamenja nenadnega pomanjkanja spolnih hormonov, so posledice mnogokrat izrazitejše. Obsevanje, ki nemalokrat sledi operaciji, lokalne težave bistveno poveča. Najpogostejše težave so: bolečine v spodnjem delu trebuha vsled zarastlin, dizurične težave in pekoče bolečine kot posledica pogostih vnetij nožnice, zunanjega spolovila in mehurja, bolj ali manj izraženo nehotno uhajanje urina, otekanje ene ali obeh spodnjih okončin in obstipacija. Ustrezna dieta, protivnetna zdravila in mazila z dodanim ksilokainom ter fizioterapija težave pogosto znatno omilijo. Nadomestno hormonsko zdravljenje v različnih oblikah pri bolnicah z akutnimi klimakteričnimi težavami pogosto deluje čudežno.

Lajšanje posledic obsevanja

Posledice obsevanja raka rodil so predvsem lokalne, zgodnje ali pozne in nastanejo zaradi zunanjega obsevanja oziroma teleradioterapije ali lokalnega obsevanja oziroma brahiterapije.

Sevanje radioaktivnega izvora, ki ga uporabimo za lokalno zdravljenje, najpogosteje pri raku maternične sluznice in nožnice, sega le nekaj mm v globino in največkrat ne povzroča večjih trajnih sprememb. Le pri redkih bolnicah se nekaj tednov po zdravljenju, lahko pa tudi leta zatem, pojavijo neprijetni, močnejši izcedki iz nožnice, ki jih spremljata srbenje in pekoča bolečina. Če se razvije vnetje nožnice, ga z ustreznimi vaginalnimi vložki ali kremami, hitro pozdravimo. Vendar pa se težave pogosto ponavljajo. Kar pogosto omenjene težave spremljajo tudi težave zaradi vnetja mehurja. Preventivna uporaba blagih antiseptičnih mazil in občasna uporaba uroantiseptikov neprijetna ponavljanja težav uspešno preprečijo ali vsaj zmanjšajo.

Posledice zunanjega obsevanja se lahko pojavijo že med zdravljenjem ali tudi nekaj tednov zatem, odvisno tudi od površine telesa, ki je bila zajeta v obsevalno polje. Pekoče bolečine po koži, občasne slabosti, driske ali pekoče uriniranje so najpogostejše težave. Z ustrezno dieto, uroantiseptiki, blagimi spazmolitiki, lokalnimi antiseptičnimi posipi omenjene nezaželene težave uspešno preprečimo ali vsaj omilimo. Nekaterim bolnicam še mnogo let po obsevanju lahko povzročajo veliko težav ponavljajoča se vnetja mehurja, nožnice in zunanega spolovila, odvajanje krvavega seča in blata ter obstipacija, ki pa jih, s primerno preventivno nego, uporabo uroantiseptikov in dieto vsaj nekoliko omilimo.

Lajšanje posledic zdravljenja s citostatiki

Posledice zdravljenja s citostatiki so v nasprotju z lokalnimi posledicami kirurških posegov ali obsevanja predvsem splošne. Najpogosteje težave ostajajo le nekaj dni po zdravljenju, le redko so spremembe trajne. Odkar poznamo izredno učinkovita zdravila proti slabosti in bruhanju, je zdravljenje s citostatiki mnogo manj neprijetno, kot pa je bilo nekoč. Ustrezni antiemetiki v obliki tablet uspešno preprečujejo občutek slabosti ali celo bruhanje - tudi po končanem zdravljenju. Pogosto bolnice vznemirja izpadanje las, kar je posledica citostatskega zdravljenja. Izrazitejše izpadanje las se pojavi le pri zelo redkih citostatikih, ki jih pri zdravljenju ginekološkega raka, praviloma ne uporabljamo več. Neprijetni učinek citostatikov izzveni v nekaj tednih po končanem zdravljenju. Trajne posledice zdravljenja s citostatiki se redke, največkrat se izrazijo kot senzibilitetne motnje na koži rok in nog. Učinkovitega zdravila ni, fizioterapija in dodajanje vitamina B v obliki injekcij ali tablet težave vendarle nekoliko omilita.

Zaključek

Neprijetnim posledicam zdravljenja raka rodil se ni mogoče povsem izogniti. Ustrezna priporočila bolnicam, takojšnje lajšanje težav z ustreznimi zdravili,

predvsem pa preventivni ukrepi, pogostost ponavljajočih se težav kljub vsemu dokaj uspešno zmanjšajo ali vsaj omilijo.

Literatura

1. Shepherd JH, Monaghan JM ed. Clinical gynecological oncology. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1985: 64-97.
2. Knapp RC, Berkowitz RS ed. Gynecologic oncology. New York: Macmillan Publishing Company, 1986: 225-73.
3. Shepherd JH, Crowther ME. Complications of gynaecological cancer surgery; a review . J Roy Soc Med 1986; 79: 289-93.

PROFILAKSA IN ZDRAVLJENJE POSLEDIC ZDRAVLJENJA PRI RAKAVIH KRVNIH BOLEZNIH

Dušan Andoljšek

Izvleček

Problemi v zvezi s specifičnim zdravljenjem rakavih krvnih bolezni so podobni kot pri drugih oblikah in lokalizacijah raka, pa tudi različni.

Anemija in nagnjenost h krvavitvam zaradi trombocitopenije sta posledica bolezni in zdravljenja. Pravočasno in pravilno substitucijsko zdravljenje anemije in trombocitopenije zagotavlja, da ne bo znakov in posledic anemije, zlasti pri starostnikih, in krvavitv. Krvavitve zaradi trombocitopenije so lahko usodne. Število trombocitov, pri katerem začnemo profilaktično zdravljenje s transfuzijo trombocitov, je verjetno manjše od tistega, ki velja ta čas v klinični praksi.

V obdobju aplazije se kljub preventivnim ukrepom okužbam zaradi nevtropenije ni mogoče izogniti. Zdraviti začnemo takoj s kombinacijo antibiotikov, če nismo uspešni dodamo antimikotik. Zdravljenje kasneje lahko spremenimo skladno in sicer z izidi bakterioloških preiskav.

Podporno zdravljenje z enteralno in parenteralno prehrano individualno prilagodimo stanju in potrebam bolnika. Dobro telesno stanje bolnika olajša zdravljenje in izboljša možnost za ugoden izid, seveda pa tudi skrajša čas rehabilitacije.

Ključne besede

Zdravljenje rakavih krvnih bolezni, posledice zdravljenja raka, zapleti zdravljenja rakavih krvnih bolezni

Uvod

Nekateri problemi v zvezi s specifičnim zdravljenjem rakavih krvnih bolezni so po eni strani podobni kot pri drugem raku, npr. navzea in bruhanje po citostatikih, bolečina. Po drugi strani pa so pri rakavih krvnih boleznih nekatere posebnosti.

Okužbe in krvavitve so, tudi pri naravnem poteku bolezni, kar pogoste in lahko že ob samem odkritju bolezni. Zdravljenje, če prištejemo tudi presaditev kostnega mozga, je intenzivno in zato povezano z zapleti, npr. z okužbo zaradi nevtropenije in motene imunske odzivnosti in s krvavitvami, zaradi trombocitopenije. Zdravljenja v bolnišnici so pogosta in se izmenjujejo z ambulantnim zdravljenjem. Večine kroničnih rakavih krvnih bolezni, npr. plazmocitom, prava policitemija, esencialna trombocitemija, z današnjimi načini zdravljenja ne moremo pozdraviti. Zdravljenje traja do konca življenja. Številne bolezni, npr.

plazmocitom, mielodisplastični sindrom, so v drugi polovici življenja in zato so poleg ostarelosti tudi druge hkratne bolezni. Te omejujejo intenzivnost zdravljenja in so neizčrpen vir zapletov. Pogosto so vzrok za neugoden ali celo smrtni izid krvne bolezni. Razen z rakavo krvno boleznijo in onkološkim zdravljenjem imamo opravka tudi z drugimi stanji, kot so srčno popuščanje in motnje srčnega ritma, poslabšanje sladkorne bolezni, ledvična insuficienca, okužbe, posledice dolgotrajnega ležanja.

Preprečevanje in zdravljenje posledic specifičnega zdravljenja sta sestavni in nujni del zdravljenja, dajeta večjo kakovost življenju in večata bolnikove izgleda za izboljšanje in ozdravljenje.

Anemija in krvavitve

Anemija nastane že v začetku kot posledica bolezni in zdravljenja, redko pa šele v izteku rakavih krvnih bolezni. Anemija se izboljša, če je zdravljenje osnovne bolezni uspešno. Transfuzija je vedno simptomatsko zdravljenje, kadar ni drugega zdravljenja ali kadar bolnik čaka na izboljšanje zaradi specifičnega zdravljenja rakave krvne bolezni. Takojšnje izboljšanje, ki je pri hudi anemiji potrebno, dosežemo le s transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Odgovor, tj. zvečanje koncentracije hemoglobina, je od bolnika do bolnika različen. V povprečju zveča 1 enota krvi koncentracijo hemoglobina za 10 g/l oziroma hematokrit za 3%. To zvečanje lahko izmerimo šele po 24 urah, ko se prostornina plazme vrne na normalno. Če ni lastne produkcije eritrocitov, porabi povprečna odrasla oseba 24 ml/dan koncentriranih eritrocitov, kar znese približno 2 enoti/2 tedna. Učinek transfuzije je lahko krajši, če so eritrociti mehanično ali imunsko poškodovani (1).

Mladi bolniki imajo malo simptomov in znamenj, tudi če je anemija huda. Drugače pa je pri starostniku, ko zaradi že zmerne anemije postane vrtoglav, pada in ima poškodbe, pojavi se srčno popuščanje, stenokardije (2). Transfuzije koncentriranih eritrocitov damo, preden se pojavijo znaki hude anemije. Zatem vzdržujemo posameznemu bolniku prilagojeno koncentracijo hemoglobina (stopnjo anemije). Transfuzijo eritrocitov damo ambulantno, če je tudi drugo zdravljenje ambulantno.

Krvavitve zaradi trombocitopenije so lahko že ob ugotovitvi bolezni, npr. pri akutnih levkemijah, ali pa ves čas bolezni, npr. pri nekaterih oblikah mielodisplastičnih sindromov, ali pa šele v izteku rakave krvne bolezni, npr. blastna preobrazba kronične mieloične levkemije. Zdravljenje s citostatiki poslabša trombocitopenijo ali pa jo v obdobju pocitostatske aplazije kostnega mozga povzroči. Trombocitopenija se, tako kot anemija, izboljša, če je specifično zdravljenje bolezni učinkovito.

Transfuzije trombocitov damo za ustavljanje krvavitve ali pa da jo preprečimo. Znani so podatki o uporabi transfuzije trombocitov v bolnišnicah in klinikah Univerze Minnesota, ZDA: 86% vse količine porabijo onkohematološki bolniki, tretjina tega se porabi za ustavljanje krvavitve in dve tretjini za preprečevanje (3). Domnevamo lahko, da je podobno pri nas, podatkov o tem pa ni.

Ni znano število trombocitov, pri katerem pride do krvavitve. Obstaja premil odnos med številom trombocitov in tveganjem za krvavitve. Krvavitve so lahko pri kateremkoli številu trombocitov. V klinični praksi damo transfuzijo trombocitov profilaktično, in sicer ko se število trombocitov zmanjša na $20 \cdot 10^9/L$. Verjetno pa je število trombocitov, ko začnemo s transfuzijami profilaktično, lahko še manjše, $10 \cdot 10^9/L$ (3, 4). Ugotovili so, da to ne zveča število krvavitev in smrti, prihrani pa krvni pripravek. Da bi vzdrževali število trombocitov $10 \cdot 10^9/L$, damo povprečni osebi $3 \cdot 10^{11}$ trombocitov ali 6 enot trombocitov (3).

Okužbe zaradi nevtropenije

Pri zdravljenju rakavih boleznih s citostatiki ali s presaditvijo kostnega mozga pride v obdobju aplazije do okužb, do katerih pride zaradi nevtropenije. Nastanejo kljub vsem preventivnim ukrepom in to pri večini bolnikov. Klinična slika in diagnostični postopki so enaki kot pri drugih febrilnih stanjih, le da izkustveno zdravljenje z antibiotiki začnemo takoj po odvzemu kužnin. Večinoma začnemo s kombinacijo cefalosporina tretje generacije z učinkom na pseuđomonas in aminoglikozidom oziroma vankomicinom, če je bolnik pred tem dobival kinolone ali če ugotovimo v kužninah stafilokok. Če vankomicina nismo dali spočetka, ga damo po 48 do 72 urah, če začetna kombinacija antibiotikov ni bila uspešna. Zatem sledi zdravljenje z antimikotikom, še vedno je najbolj učinkovit amfotericin B. Izkustveno zdravljenje nadaljujemo do ozdravljenja okužbe (5, 6, 7).

Znano je, da so po zdravljenju levkemij in limfomov s citostatiki in s presaditvijo kostnega mozga hude in pogosto dolgotrajne nevtropenije. Zaradi same bolezni in zaradi zdravljenja pa je motena tudi imunska odzivnost. Dani so pogoji za okužbe. Hude okužbe pri nevtropeničnih bolnikih skrajšajo življenje, zmanjšajo njegovo kakovost in so še vedno pogost vzrok smrti. Preprečevanje okužb zvečuje kakovost življenja, lahko podaljša preživetje in bistveno zmanjša stroške pri zdravljenju okužb, ki običajno poteka v bolnišnici.

Za preprečevanje bakterijskih okužb pri bolnikih z nevtropenijo rabimo kinolone. Bolniki jih dobro prenašajo, so pa relativno neučinkoviti na streptokoke in koagulaza negativne stafilokoke. Namen dajanja je, da zavremo aerobne organizme v črevesju, medtem ko anaerobna flora ostane in preprečuje kolonizacijo s patogenimi klicami. Pri večini nevtropeničnih bolnikov okužbe nastanejo s klicami, ki so v telesu, zlasti v prebavilih. Po profilaktični rabi kinolonov se lahko zveča delež okužb z rezistentnimi stafilokoki in kolonizacija črevesja z rezistentnimi po Gramu negativnimi bakterijami. Za preprečevanje sistemskih glivičnih okužb rabimo v zadnjih letih, tako kot večina hematookoloških centrov, flukonazol. Dobro se absorbira v prebavilih tudi ob prisotnosti drugih zdravil in prehaja tudi v likvor (8,9).

Podporno zdravljenje s prehrano

Izguba apetita, zmanjšan vnos hrane, malabsorpcija in izguba telesne teže skoraj vedno spremljajo bolnika z rakavo krvno boleznijo. Zmanjšan vnos hrane je posledica občutka hitre sitosti, odpora do hrane in slabosti, k temu pa

prispeva tudi zmanjšanje vonja in okusa. To je najbrž delno posledica vpliva citokinov na osrednje živčevje (10). Antraciklini, ki so ključna zdravila za zdravljenje številnih rakavih krvnih bolezni, povzročijo poškodbo sluznic prebavil. Pogosto obsevamo prizadete dele telesa z ionizirajočimi žarki, celo telo pa pred avtologno in alogenično presaditvijo matičnih celic. Posledica so vnetje sluznic žrela, požiralnika in preostalih prebavil. Zato je požiranje boleče, nastanejo slabost, bruhanje, driske in malabsorpcija. Že dolgo je znano zvečanje bazalnega metabolizma pri bolnikih z rakavo krvno boleznijo. Ta se zveča pri bolnikih z akutno mieloblastno levkemijo za do 40%, temu pa ne sledi zvečan vnos hrane. Tega niso ugotovili pri malignih limfomih. Če je zdravljenje boleznij uspešno, postane bazalni metabolizem zopet normalen (11, 12). Pogosta je hiperglikemija, ki je posledica odpornosti tkiv na delovanje inzulina, poteka glukoneogeneza iz aminokislin, hipermetabolizem maščob ima za posledico hiperlipidemijo in zmanjšanje maščevja v telesu. Zmanjša se masa mišic (12). Na podhranjenost pomislimo, če je neprimeren vnos hrane 1-2 tedna, če je izguba telesne teže za 5-10% prejšnje, če se indeks telesne mase (telesna teža v kg/ telesna višina v m) zmanjša pod normalnega (moški manj kot 20 kg/m², ženske manj kot 18,7 kg/m²) (13).

Osnovno je, da pri podpornem zdravljenju s prehrano uporabimo prebavila, če le gre. Prehrana prek prebavil je cenejša kot parenteralna prehrana, sodelujejo prebavila. Ohranila naj bi se sluznica prebavil, posredno naj bi delovanje prebavil preprečevalo vdor bakterij iz črevesja v kri (12). Prehrano prilagodimo posameznemu bolniku. Za nazogastrično sondo se zaradi trombocitopenije ne odločimo. Če je pri bolniku z rakavo krvno boleznijo akutna odpoved prebavil kot posledica delovanja citostatikov in obsevanja z ionizirajočimi žarki, začnemo s popolno parenteralno prehrano. Sestavimo jo glede na trenutne potrebe bolnika iz ogljikovih hidratov, beljakovin, maščob, z dodatki vitaminov, elektrolitov in oligoelementov. Za infuzije raztopin uporabimo centralni venski kateter, prek katerega dajemo zdravila. Pri bolniku s srčnim popuščanjem in motenim delovanjem ledvic prilagodimo vnos tekočine izgubi, da ne pride do hipervoolemije in akutnega pljučnega edema.

Zaključek

Zdravljenje in preprečevanje posledic specifičnega zdravljenja rakavih krvnih bolezni je podobno kot pri drugih oblikah in lokalizacijah raka. Obstajajo pa nekatere posebnosti.

Glavni problem je insuficienca kostnega mozga z anemijo, trombocitopenijo in nagnjenostjo h krvavitvam in nevtropenijo z okužbami. Preprečevanje in zdravljenje posledic specifičnega zdravljenja rakavih krvnih bolezni izboljša kakovost življenja in izgleda za daljše preživetje in ozdravljenje.

Literatura

1. Ness PM, Rothko K. Principles of red cell transfusion. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Hematology: basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone; 2000: 2241-2246.

2. Mlakar U. Patofiziologija in razvrstitev anemij. In: Kocijančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. Ljubljana: EWO DZS; 1988:1054-56.
3. Kickler ThS. Principles of platelet transfusion therapy. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. *Hematology: basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone. 2000: 2248-2251.
4. Rebullà P, Finazzi G, Marangoni A. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with AML. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1870.
5. Mlakar U. Zdravljenje okužb pri hematološkem bolniku s hudo nevtropenijo. In: Beović B, Černelč P, Čižman M, Čufer T eds. *Febrilna nevtropenija*. Ljubljana: Medicinski razgledi. 1996: 35: suppl 7: 63-9.
6. Pretnar J. Preprečevanje in zdravljenje okužb pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic. In: Beović B, Černelč P, Čižman M, Čufer T eds. *Febrilna nevtropenija*. Ljubljana: Medicinski razgledi. 1996: 35: suppl 7:123-29.
7. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1323-32.
8. Černelč P. Preprečevanje okužb pri bolnikih s hudo nevtropenijo. In: Beović B, Černelč P, Čižman M, Čufer T eds. *Febrilna nevtropenija*. Ljubljana: Medicinski razgledi. 1996: 35: suppl 7: 101-108.
9. Beović B. Glivične okužbe pri nevtropeničnih bolnikih. In: Beović B, Černelč P, Čižman M, Čufer T eds. *Febrilna nevtropenija*. Ljubljana: Medicinski razgledi. 1996: 35: suppl 7: 49-61.
10. Cederholm T, Wretling B, Hellstrom B. Enhanced generation of interleukins 1 and 6 may contribute to the cachexia of chronic disease. *Am J clin Nutr*. 1997; 65: 876-82.
11. Hansell DT, Davies JW, Burns HJG. The relationship between restin energy expenditure and weight loss in benign and malignant disease. *Ann Surg*. 1984; 199: 292-300.
12. Aker SN, Lenssen P. Nutritional support of patients with hematologic malignancies. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. *Hematology: basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone. 2000: 1501-1502.
13. Joint FAO/WHO/UNU expert consultation report. Energy and protein requirements. *Techn Report Ser 724*. Geneva: WHO. 1985:13.

SODELAVCI 15. ONKOLOŠKEGA VIKENDA

doc. dr. Dušan Andoljšek, dr. med., internist,
Klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za hematologijo

as. dr. Nikola Bešič, dr. med., kirurg,
Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Marjan Budihna, dr. med., radioterapevt,
Onkološki inštitut Ljubljana

Hermína Damjan, dr. med., fiziatrinja,
Inštitut RS za rehabilitacijo invalidov Ljubljana

doc. dr. Damjan Glavač, univ. dipl. ing. kemije
Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana

prim. Boris Jaučar, dr. med., radioterapevt,
Onkološki inštitut Ljubljana

Metka Klevišar, dr. med., radioterapevtka,

Slavica Lahajnar, dr. med., anesteziologinja,
Onkološki inštitut Ljubljana

Ksenija Mahkovic-Hergouth, dr. med., anesteziologinja,
Onkološki inštitut Ljubljana

prim. Franc Marolt, dr. med., radioterapevt,
Onkološki inštitut Ljubljana

p. **Marko Novak**, teolog,
Župnijski urad Ljubljana - Bežigrad

dr. Srdjan Novakovič, univ. dipl. biolog,
Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Maja Primic-Žakej, dr. med., epidemiologinja,
Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Metka Ravnik-Glavač, univ. dipl. ing. kemije
Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana

Uroš Smrdel, dr. med., specializant radioterapevt,
Onkološki inštitut Ljubljana

Marja Strojín, univ. dipl. psihologinja,

doc. dr. Borut Štabuc, dr. med., internist,
Klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo

doc. dr. Marjetka Uršič-Vrščaj, dr. med., ginekologinja,
Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Branko Zakotnik, dr. med., internist,
Onkološki inštitut Ljubljana

Janez Zupančič, dr. med., specialist splošne medicine,
ZD Ivančna gorica

ŠTIRINAJST ONKOLOŠKIH VIKENDOV

I.
ONKOLOŠKI DIAGNOSTIČNI MOZAIK
ZDRAVLJENJE OPERABILNEGA RAKA DOJK
ŠMARJEŠKE TOPLICE
6. IN 7. MAREC 1992

II.
RAK MATERNIČNEGA TELESA
MALIGNI TUMORJI MEHKIH TKIV
ŠMARJEŠKE TOPLICE
20. IN 21. NOVEMBER 1992

III.
MALIGNI EPITELNI TUMORJI KOŽE
HODGKINOVA BOLEZEN
ŠMARJEŠKE TOPLICE
2. IN 3. APRIL 1993

IV.
POKLICNE BOLEZNI IN RAK
ZDRAVLJENJE BOLEČINE
ŠMARJEŠKE TOPLICE
22. IN 23. OKTOBER 1993

V.
NE-HODGKINOV LIMFOM
MALIGNI TUMORJI NA MODIH
ŠMARJEŠKE TOPLICE
8. IN 9. APRIL 1994

VI.
KOLOREKTALNI RAK
SPREMLJANJE UMIRAJOČEGA BOLNIKA
ŠMARJEŠKE TOPLICE
21. IN 22. OKTOBER 1994

VII.
RAK GLAVE IN VRATU
ŠMARJEŠKE TOPLICE
31. MAREC IN 1. APRIL 1995

VIII.
Okrogli mizi
DETEKCIJA RAKA DOJK
DETEKCIJA GINEKOLOŠKEGA RAKA
ŠMARJEŠKE TOPLICE
24. IN 25. NOVEMBER 1995

IX.
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA
V AMBULANTI SPLOŠNE PRAKSE
LAŠKO
12. IN 13. APRIL 1996

X.
MEDICINA IN ALTERNATIVA V ONKOLOGIJI
LAŠKO
25. IN 26. OKTOBER 1996

XI.
RAK PREBAVIL
LAJŠANJE KRONIČNE BOLEČINE
BLED
18. IN 19. APRIL 1997

XII.
RAK PROSTATE
PARAPAREZA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA
LAŠKO
21. IN 22. NOVEMBER 1997

XIII.
RAK PRI OTROCIH
POSTOJNA
17. IN 18. APRIL 1998

XIV.
PLJUČNI RAK
RAK ŠČITNICE
LAŠKO
(odpovedano 6. in 7. november 1998)
12. IN 13. APRIL 1999

SPONZORJI

XV. onkološki vikend so gmotno podpri:

ASTA Medica

ELI LILLY (Suisse) S.A.

FONDACIJA »DOCENT DR. J. CHOLEWA«

GLAXO WELLCOME EXPORT LTD.

HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

JANSSEN-CILAG

LEK d.d.

MEDIS

ZENECA International Ltd.

ZZZS Zavod z zdravstveno zavarovanje Slovenije

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

Lilly

Ni pomembno zgolj preživetje

GEMZAR[®]
(gemcitabin)

Meaningful Survival[™]

Zdravilo prvega izbora za:

- karcinom pankreasa*
- nemikrocelični pljučni karcinom (NSCLC)*
- karcinom sečnega mehurja

Drugi terapevtski učinki opaženi pri karcinomih dojke in ovarijev.

* Odobreno po priporočilih FDA in v večini evropskih držav.

Oblike in pakiranje

- Injekcijska steklenička z 200 mg gemcitabina
- Injekcijska steklenička z 1 g gemcitabina

Sestavine

aktivna učinkovina (gemcitabin hidroklorid),
manitol, natrijev acetat, natrijev hidroklorid

Lilly Onkologija

Eli Lilly (Suisse) S. A., Podružnica v Ljubljani
WTC, Dunajska 156, 1113 Ljubljana
Telefon: (01) 5688 280, faks: (01) 5691 705
www.lilly.com

Dodatne informacije o zdravilu so na voljo v strokovnih publikacijah, ki jih dobite na našem naslovu.

15. ONKOLOŠKI VIKEND
(Zbornik)

Uredniki:

J. Lindtner, B. Štabuc, N. Bešič, M. Budihna, S. Frkovič-Grazio, F. Marolt,
E. Matos, S. Novakovič, J. Škrk, B. Zakotnik, J. Žgajnar

Izdala:

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva in
Zveza slovenskih društev za boj proti raku

Lektor:

Jože Marovt

Naklada:

400 izvodov

Računalniški prelom:

Studio Špela

Natisnil:

Nejc d.o.o., Ljubljana, september 2000

ISBN 961-6377-00-0



9 789616 377003