

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

in

ZVEZA SLOVENSKIH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

16. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

DOKTRINI ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z MALIGNIMI LIMFOMI IN BOLNIC Z RAKOM RODIL

Kulturni center Laško
Laško, 22. in 23. november 2002

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

in

ZVEZA SLOVENSKIH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

16. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

DOKTRINI ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z MALIGNIMI LIMFOMI IN BOLNIC Z RAKOM RODIL

Kulturni center Laško
Laško, 22. in 23. november 2002

Recenzenta:

prof. dr. Božo Kralj, dr. med.

prim. Gabrijela Petrič-Grabnar, dr. med.

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

616.006.44(063)

618.1-006(063)

ONKOLOŠKI vikend (16 ; 2002 ; Laško)

Doktrini zdravljenja bolnikov z malignimi limfomi in bolnic z rakom rodil : zbornik / 16. onkološki vikend, Laško, 22. in 23. november 2002 ; [organizatorji] Slovensko zdravniško društvo, Kancerološko združenje [in] Onkološki inštitut Ljubljana in Zveza slovenskih društev za boj proti raku ; [uredniki J. Lindtner ... et al.]. - Ljubljana : Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva : Onkološki inštitut : Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2002

ISBN 961-6377-06-X (Zveza slovenskih društev za boj proti raku)

1. Gl. stv. nasl. 2. Lindtner, Jurij 3. Slovensko zdravniško društvo. Kancerološko združenje 4. Onkološki inštitut (Ljubljana)

5. Zveza slovenskih društev za boj proti raku

120882176

VSEBINA

KLASIFIKACIJA MALIGNIH LIMFOMOV Janez Jančar	7
SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NE-HODGKINOVIMI LIMFOMI IN HODGKINOVO BOLEZNIJO Barbara Jezeršek Novakovič	23
NAJPOGOSTEJŠI ZGODNJI IN POZNI ZAPLETI PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z MALIGNIMI LIMFOMI Bojana Pajk	31
PREDSTAVITEV BOLNIKOV Z MALIGNIMI LIMFOMI	
PRIKAZ PRIMERA BOLNIKA Z AGRESIVNIM NE-HODGKINOVIM LIMFOMOM Barbara Jezeršek Novakovič	44
KLINIČNI PRIMER (Ne-Hodgkinov limfom, difuzni, velikocelični, B celični) Bolnica T. R., 47 let Simona Borštnar	47
EKSTRANODALNI NE – HODGKINOV LIMFOM – prikaz primera (K.M., roj. 1949, št.p.7078/83) Radka Tomšič	50
PRIKAZ PRIMERA PACIENTKE Z NE-HODGKINOVIM LIMFOMOM (NHL), FOLIKULARNIM, GRADUS 1, STADIJ LV B M. E., roj 22.10. 1951 Lorna Zdravec Zaletel	52
DOKTRINA ZDRAVLJENJA GINEKOLOŠKIH MALIGNOMOV NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU IN UNIVERZITETNI GINEKOLOŠKI KLINIKI Marjetka Uršič Vrščaj	54
ZGODNJE ODKRIVANJE PREDRAKAVIH SPREMENB MATERNIČNEGA VRATU – DRŽAVNI PROGRAM ZORA Maja Primic Žakelj	56
ETIOLOGIJA RAKA MATERNIČNEGA VRATU – POMEN ONKOGENIH HUMANIH VIRUSOV PAPILOMA Marjetka Uršič Vrščaj	63
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIC Z RAKOM MATERNIČNEGA VRATU Stelio Rakar	68

OBSEVANJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU Borut Kragelj	73
ZAPLETI PO ZDRAVLJENJU RAKA MATERNIČNEGA VRATU Albert Peter Fras	78
PATOHISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA TUMORJEV JAJČNIKOV Snježana Frković Grazio	88
SMERNICE ZA KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIC Z RAKOM JAJČNIKOV Aleš Vakselj	101
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE TUMORJEV JAJČNIKOV Olga Cerar	103
ODKRIVANJE RAKA JAJČNIKOV IN VLOGA SPLOŠNEGA ZDRAVNIKA Vida Stržinar	105
PRAKTIČNI NAPOTKI ZA GENETSKO SVETOVANJE: RAK JAJČNIKOV IN DOJK Marjetka Uršič Vrščaj, Nikola Bešić, Marko Hočevar, Cvetka Bilban Jakopin, Mateja Krajc, Janez Žgajnar, Katarina Lokar . . .	109

Spoštovana bralka, cenjeni bralec,

po premoru, ki kaže, da se je stari rod prirediteljev onkoloških vikendov izpel v »jeznih viharjih mrzle domačije«, se spet oglašča onkološki vikend – s pomlajeno posadko.

Novi krog vikendov, ki jih imajo v načrtu prireditelji, je posvečen doktrinam posameznih onkoloških bolezni, kot jih sprejema Onkološki inštitut v Ljubljani. Prireditelji jih želijo predstaviti v prikupnejši obliki, ne samo zapisane, pač pa z opisi potekov bolezni (z znanimi »prikazi primerov«) in z manj samogovorov »ex cathedra«.

Tokrat predstavljajo doktrini zdravljenja malignih limfomov in ginekoloških rakov – naslov je jasen! Če komu izraz »doktrina« v tej zvezi ni povsem všeč (tudi sam spadam mednje), pa denimo, da gre za priporočila in nasvete za ravnanje z bolnicami in bolniki, ki jih prizadevajo te bolezni.

Drznem si zapisati nekaj osebnega: sodeloval sem pri pripravi vseh 16 onkoloških vikendov in iskreno želim, da bi se izročilo teh strokovno-družabnih srečanj ohranilo.

V oktobru 2002

Jurij Lindtner

KLASIFIKACIJA MALIGNIH LIMFOMOV

Janez Jančar

*The urge to classify is a fundamental human instinct:
like a predisposition to sin, it accompanies us into
the world at birth and stay with us to the end.*

(Hopwood)

Maligni limfomi, novotvorbe limfoidnih celic, so številna in biološko heterogena skupina bolezni. Kriteriji za njihovo opredelitev kot klinično-patoloških enot, njihovo razvrščanje v sistem (klasifikacija) in terminologija so se razvijali v skladu s historično pogojenimi pogledi na patogenezo teh novotvorb in stopnjo razvoja preiskovalnih metod (1,2). To pomeni, da so sprva definirali bolezni po njihovih kliničnih in/ali makroskopskih značilnostih, kasneje je stopila v ospredje njihova mikroskopska podoba, danes pa imajo pomembno vlogo tudi njihove imunske in genetske značilnosti (imunofenotip, genotip). Klasifikacija bolezni ni le sistem konceptov oz. teoretičnih predpostavk, ki veljajo v določenem obdobju. Bolj kot teoretični razlogi jo narekujejo klinične potrebe: izbor ustreznih oblik zdravljenja, napoved poteka bolezni in primerljivost rezultatov zdravljenja.

Klasifikacije so že po definiciji poenostavljen prikaz realnosti, saj ne zajemajo celotnega spektra patobiološke izraznosti zlasti, če gre za novotvorbe tako kompleksnega sistema, kot je imunski. Meje med bolezenskimi enotami niso ostre ampak se pogosto lahko prekrivajo, kar je pomembno pri njihovem medsebojnem razlikovanju (diferencialni diagnozi). Iz takšnih »vmesnih«, »netipičnih« primerov so z razvojem medicine neredko nastajale nove bolezenske enote.

Pomembnejši historični mejniki razvoja terminologije in klasifikacije limfoidnih novotvorb

1832 Hodgkin: prvi opis primarne novotvorbe bezgavk, ki jo je 1856 Wilks poimenoval Hodgkinova bolezen

1845 Virchow: levkemija

1864 Virchow: maligni limfom (»alevkemična levkemija«)

1865 Conheim: psevdolevkemija (Virchowova alekemična levkemija)

1892 Dreschfeld in Kundrat (1893): limfosarkom

1899 Sternberg in Reed (1902): histološka opredelitev Hodgkinove bolezni in za bolezen značilnih celic-velikank (Reed-Sternbergove diagnostične celice)

- 1925 Brill in sod. ter Symmers (1927): gigantofolikularna hiperplazija, kasneje folikularni limfom
- 1930 Roulet: retikulosarkom
- 1947 Jackson&Parker: Klasifikacija Hodgkinove bolezni (paragranulom, granulom, sarkom)
- 1956 Rappaport in sod.: Klasifikacija maligni ne-Hodgkinovih limfomov (nodularni, difuzni, histiocitni, limfocitni, dobro-, slabo- in nediferencirani) (3).
- 1966 Lukes in sod.: Klasifikacija Hodgkinove bolezni, modificirana kasneje na konferenci v Rye-ju (limfocitna predomanca, mešano celični tip, limfocitna deplecija, nodularna skleroza).
- 1974 Lennert in sod.: Kielska klasifikacija malignih ne-Hodgkinovih limfomov (limfomi B in T, nizke in visoke stopnje malignosti), modificirana leta 1988 (4,5).
- 1974 Lukes & Collins: Klasifikacija malignih ne-Hodgkinovih limfomov (limfomi B in T, limfomi celic z /brez zarezanih jeder) (6).
- A. 1974 Dorfman: Klasifikacija ne-Hodgkinovih malignih limfomov (7).
- 1974 Bennet in sod.: Klasifikacija ne-Hodgkinovih malignih limfomov («Britanska») (8).
- 1976 Mathe in sod.: Klasifikacija novotvorb hematopoetskega in limfatičnega tkiva Svetovne zdravstvene organizacije (9).

»Epidemija« klasifikacij malignih limfomov in delovna formulacija

V sedemdesetih letih preteklega stoletja je prišlo do »epidemije« klasifikacij malignih limfomov (šest klasifikacij – glej zgoraj), ki so izhajale iz različnih teoretičnih predpostavk in uporabljale različno terminologijo. Razlike v konceptualnih zasnovah teh klasifikacij in terminologiji so vnašale tako med klinike kot patologe zmedo in pri nekaterih celo nihilistično odklanjanje kakršnekoli klasifikacije (10,11). Zato je ameriški Nacionalni inštitut za rak (National Cancer Institute) organiziral mednarodno študijo, s katero naj bi preverili klinično vrednost in reproducibilnost (stopnjo diagnostičnega soglasja med dvema ali več patologi) omenjenih šestih klasifikacij. Zaključki študije so bili presenetljivi; izkazalo se je, da so bile vse testirane klasifikacije primerljive, tako po reproducibilnosti kot po klinični uporabnosti. Zato so priporočili tako patologom kot klinikom naj uporabljajo tisto izmed klasifikacij, ki je najbližja njihovim osebnim preferencam. Odprto pa je ostalo vprašanje primerljivosti rezultatov kliničnih študij, ker so se homologne bolezenske enote v različnih klasifikacijah pojavljale z različnimi imeni. Nastalo zagato so skušali rešiti s terminološkim »slovarjem« za prevajanje bolezenskih enot ene v enote druge klasifikacije. Tako je nastala »delovna formulacija ne-Hodgkinovih limfomov za klinično uporabo« (Working formulation of non-Hodgkin's lymphomas for clinical usage) (12). Delovna formulacija (DF) je prvotno predstavljala terminološki kompromis, čeprav je njena terminologija privzeta le od treh klasifikacij, v največji meri od Lukes & Collinsove. DF je predstavljalo deset enot, razvrščenih v tri prognostične kate-

gorije – nizke, vmesne in visoke stopnje malignosti. Enote so opredelili samo na osnovi histoloških značilnosti, brez opredelitve imunofenotipa – difuzna rast in rast s tvorbo vozličkov, velikost celic in oblika jeder neoplastičnih celic. Prognostične kategorije je določalo trajanje preživetja bolnikov, ki so ga omogočale takratne oblike zdravljenja. Kielska klasifikacija, ki smo jo s pridom uporabljali od leta 1982 tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, se je od vseh šestih klasifikacij od DF po svoji teoretični zasnovi in terminologiji najbolj razlikovala. Zaradi vprašljive zanesljivosti »prevodov« med DF in kielsko klasifikacijo smo bili do DF v naši ustanovi upravičeno zadržani. Toliko bolj, ker je žal, DF iz »slovarja« kmalu prerasla v novo (t.j.sedmo) klasifikacijo malignih limfomov – nekateri so jo imenovali kar »mednarodna« – ki je predvsem v ZDA nadomestila Rappaportovo. Kielska klasifikacija se je uveljavila v Evropi, ostale pa so razmeroma hitro izginile v pozabo.

V drugi polovici sedemdesetih let je po odkritju tehnologije hibridomov prišlo do razvoja številnih monoklonskih protiteles in imunohistokemijskih postopkov, ki so omogočili imunološko opredelitev limfoidnih novotvorb na tkivnih rezinah rutinsko obdelanih (fiksiranih in v parafin vklopljenih) bioptičnih vzorcev (13-15). Pozitivni učinki takšnega razvoja so se kmalu pokazali v dvigu diagnostične zanesljivosti in reproducibilnosti diagnostičnih rezultatov. Monoklonska protitelesa specifično reagirajo s celičnimi sestavinami (antigeni / markerji), ki se v ontogenezi limfocitov pojavljajo na različnih stopnjah diferenciacije v območju obeh krakov (t.j. B in T) imunskega sistema, kakor tudi med njihovo aktivacijo. Kmalu pa se je izkazalo, da markerji niso vedno specifični za posamezne vrste limfoidnih celic in da jih lahko dokažemo celo na celicah nasprotnega kraka imunskega sistema. Primer: antigen CD5, ki je eden od markerjev limfocitov T se neredko pojavlja tudi na celicah dveh limfomov B, kronične limfatične levkemije B in limfoma plaščnih limfocitov. Odsotnost specifičnosti markerjev dokazuje, kako naivna so bila pričakovanja, da bomo pri opredelitvi malignih limfomov z imunološkimi metodami učinkovito nadomestili preživelo »čisto« morfologijo. Maligni limfomi so praviloma monoklonske limfoidne lezije, kar pomeni, da imajo po delitvi ene same neoplastične celice njene hčerinske celice in po delitvah, ki sledijo, vse celice potomke enake genetske, funkcionalne in morfološke lastnosti. Izjemoma so monoklonske tudi nekatere benigne lezije (n.pr. benigna monoklonska gamopatija) in zato ne moremo enačiti monoklonalnosti z neoplazijo. Vendar pa je monoklonalnost v diagnostični praksi večinoma le dokaz, da gre za novotvorbo.

K napredku v diagnostiki limfomov je prispeval tudi razvoj molekularne biologije in molekularnih metod (16,17), predvsem metoda polimerazne verižne reakcije (polymerase chain reaction / PCR) (18), s katero lahko prav tako na rutinskem bioptičnem materialu opredelimo klonalnost lezije. Določanje klonalnosti temelji na procesu preureditve genov, ki kodirajo sintezo polipeptidnih verig antigenskih receptorjev limfocitov B in T. Z metodo fluorescentne in situ hibridizacije (FISH) (19) lahko odkrivamo določene citogenetske anomalije (n.pr. translokacije, delecije), ki so značilno povezane z nekaterimi vrstami malignih limfomov.

Imunofenotipizacija limfoidnih novotvorb in molekularna detekcija genetskih sprememb, ki so udeležene pri neoplastični preobrazbi limfoidnih celic, sta omogočili boljše razumevanje njihovih bioloških značilnosti in patogeneze. S tem so nastali pogoji za premik od klasificiranja limfoidnih novotvorb zgolj na osnovi njihovih morfoloških značilnosti h klasifikaciji, ki vključuje poleg morfoloških tudi biološke parametre (imunofenotip, genotip). Na ta način so lahko ponovno opredelili nekatere že uveljavljene enote, n.pr. centrocitni limfom kiel-ske klasifikacije in ga preimenovali v limfom plaščnih celic ter opisali nove bolezni, ki jih v takratnih klasifikacijah še niso poznali. Med temi naj omenim samo nekatere: limfomi marginalne cone (ekstranodalni MALT-om, nodalni monocitoidni limfom B, splenični limfom z vilusnimi limfociti) in anaplastični velikocelični limfom.

Revidirana evropsko-ameriška klasifikacija limfoidnih novotvorb (REAL klasifikacija)

Z uveljavitvijo dveh povsem konceptualno in terminološko različnih klasifikacij, delovne formulacije v ZDA in kielske klasifikacije v Evropi, je nastopilo dolgo obdobje odsotnosti transatlantskega dialoga, tako med kliniki kot med patologi. Pritisk znanstvenega razvoja na eni in kliničnih potreb na drugi strani pa je v začetku devedesetih let združil nekatere najpomembnejše hematopatologe iz obeh strani Atlantika v skupni projekt, s katerim naj bi našli izhod iz takšnega položaja. Najprej so ugotovili, da radikalnih sprememb, ki jih je prinesel čas, ne delovna formulacija in ne kielska klasifikacija ne bi »preživel«. Kljub pomembnim medsebojnim razlikam, gre pri obeh za zaprta sistema bolezenskih enot, ki ju zamejujejo zastarele teoretične predpostavke.

Leta 1994 je skupina v reviji »Blood« (20) predstavila povsem nov pristop h klasifikaciji limfoidnih neoplazem, ki so ga imenovali »Revidirana evropsko-ameriška klasifikacija limfoidnih novotvorb« (REAL klasifikacija). REAL klasifikacija ustreza merilom, po katerih mora biti klasifikacija boleznih klinično relevantna, reproducibilna in zasnovana na sodobnih dognanjih bio-medicinskih znanosti.

REAL klasifikacijo so predstavili kot seznam bolezenskih enot in značilnosti, po katerih jih prepoznamo kot realne bolezni, ne glede na ime in mesto, ki jih vsaka od njih zavzema v delovni formulaciji ali kielski klasifikaciji.

Bolezenske enote so opredeljene z značilno kombinacijo morfoloških (histoloških), imunoloških in molekularnih označevalcev ter kliničnimi parametri, predvsem s primarno lokalizacijo (nodalno, ekstranodalno).

Histološki pregled je za opredelitev malignih limfomov na splošno še vedno dominantna preiskava. V nekaterih primerih (n.pr. pri folikularnem limfomu) lahko brez težav postavimo diagnozo samo na osnovi histološkega pregleda, brez sočasne imunofenotipizacije in molekularne detekcije klonalnosti.

Pri nekaterih drugih enotah pa je imunofenotip pomembnejši od morfologije, n.pr. pri diferenciaciji drobnoceličnih limfomov B (kronične limfatične levkemije B, limfoma plaščnih celic, limfomov marginalne cone, folikularnega limfoma).

Klinične značilnosti (lokalizacija) imajo odločilno vlogo v diagnozi nekaterih limfomov T in mediastinalnega velikoceličnega limfoma B.

Molekularne preiskave uporabljamo za razlikovanje neoplastičnih (monoklonskih) lezij od reaktivnih (poliklonskih) in za detekcijo citogenetskih anomalij, ki so značilne za posamezne enote, n.pr. translokacija t(14;18)(q32;q21) pri folikularnem limfomu.

Klasifikacija limfoidnih novotvorb Svetovne zdravstvene organizacije

REAL klasifikacijo je kljub začetni skepsi (21-29) strokovna javnost dobro sprejela (30-35). Prvič v zgodovini klasifikacij malignih limfomov se je zgodilo, da se je pojavila klasifikacija, ki je skoraj na mah izpodrinila stare klasifikacije in se uveljavila po vsem svetu. Zato je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) že leta 1995 pooblastila najpomembnejši hematopatološki organizaciji, ameriško Society of Hematopathology in European Association for Haematopathology, da razširita sodobne koncepte in metodološki pristop, na katerih temelji REAL klasifikacija še na novotvorbe hematopoetskega tkiva, histiocitov in mastocitov in – skupno z limfoidnimi novotvorbami – oblikujeta novo, skupno klasifikacijo. V projektu je sodelovalo 45 najbolj eminentnih hematopatologov in kasneje, v fazi preverjanja klinične relevantnosti predlagane klasifikacije še 35 onkologov in hematologov. Rezultat projekta so prvič objavili leta 1999 v Journal of Clinical Oncology (36). Predstavil bom samo del poročila, ki se nanaša na klasifikacijo limfoidnih novotvorb (37).

Klasifikacija limfoidnih novotvorb SZO povzema temeljna načela in večino bolezenskih enot njene predhodnice REAL klasifikacije. Razlikujeta se deloma v spremembah terminologije in v nekaterih bolezenskih enotah.

Tako kot REAL klasifikacija je tudi klasifikacija limfoidnih novotvorb SZO **seznam** nodalnih in ekstranodalnih ne-Hodgkinovih limfomov, limfoidnih levkemij, Hodgkinovega limfoma/bolezni in plazmocitoma (Hodgkinov limfom in plazmocitom zato, ker sta tudi limfatičnega porekla).

Na seznam so uvrstili tudi tiste enote, ki jih kielska klasifikacija in delovna formulacija nista vključevali (n.pr. limfomi marginalne cone, MALT-om, ekstranodalni limfom NK/T nazalni in nazalnega tipa).

Seznam je odprt za vključevanje enot, ki se bodo morda izoblikovale v prihodnosti in za druge dopolnitve (n.pr. terminologije), ki jih bodo narekovala nova dognanja.

Novotvorb ne razvrščamo več v skupine po stopnjah malignosti (t.j. med nizko maligne, visoko maligne limfome), ker se razpon stopenj malignosti razodeva v okviru posamezne enote (n.pr. pri folikularnem limfomu).

Klinična agresivnost novotvorbe pa je širši pojem. Poleg histološkega gradusa jo določa še proliferacijski indeks, apoptoza, aktivacija onkogenov, razvoj odpornosti proti citostatikom in aktivnost citokinov. Ukinitve razvrščanja po stop-

nji malignosti se kliniki niso ravno razveselili, ker so protokoli zdravljenja bolj kot posameznim bolezenskim enotam prirejani skupinam limfomov iste stopnje malignosti. Zaradi tega so avtorji klasifikacije odsvetovali tudi združevanje limfoidnih novotvorb v prognostične skupine indolentnih, agresivnih in močno agresivnih limfomov, ker se s tem odvrta pozornost od patoloških in kliničnih značilnosti posameznih bolezenskih enot.

Ne-Hodgkinovi limfomi in limfoidne levkemije so razporejeni v limfoidne novotvorbe **B in T**.

Limfoidne novotvorbe B in T so razdelili na **nezrele** (limfoblastni limfom /levkemijo B ali T) in **zrele** limfoidne novotvorbe (periferne limfome B ali T/NK). NK (natural killer cells) ali naravne celice ubijalke predstavljajo posebno vrsto limfocitov, ki se od limfocitov B in T razlikujejo morfološko, funkcionalno, imunofenotip pa se delno prekriva z imunofenotipom limfocitov T.

Limfoblastni limfom B ali T in akutna limfoblastna levkemija B ali T predstavljata isto bolezen, ki se manifestira lahko ali kot solidni tumor (limfom) ali pa kot diseminirana bolezen (levkemija). Biološki dejavniki, ki so odgovorni za različno klinično prezentacijo bolezni niso znani. Akutna limfoblastna levkemija, ki jo po FAB klasifikaciji akutnih levkemij označujemo z L3 ne predstavlja več posebne bolezni, ampak le levkemično fazo Burkittovega limfoma.

Za **folikularni limfom** je značilen folikularni način rasti, samo difuzno pa raste izjemno redko. V takšnih primerih lahko potrdimo njegov izvor iz celic kličnih centrov limfnih foliklov bezgavke z dokazom antigenov CD10 in bcl-2. Pri folikularnem limfomu določamo histološki gradus (38). Z ozirom na število centroblastov razlikujemo tri graduse (stopnje). Poudariti velja, da je stopnja reproducibilnosti (diagnozičnega soglasja) precej nižja pri razlikovanju med I. in II. stopnjo ali II. in III. stopnjo kot pa med stopnjama I in III. Kljub temu pa avtorji klasifikacije priporočajo še naprej uporabo tristopenjskega sistema, ker naj bi bilo dvostopenjsko stopnjevanje moteče pri klinično-patoloških študijah, ki so že v teku (36). Zdi pa se, da je prognoza folikularnega limfoma bolj kot od histološkega gradusa odvisna od mednarodnega prognostičnega indeksa in bioloških dejavnikov (ekspresija onkogene bcl-2 in mutacije njegovega antagonista p53) (39,40).

Ekstranodalni limfom marginalne cone / MALT-om nastane v limfatičnem tkivu sluznic (MALT= mucosa associated lymphoid tissue) želodca, žlez slinavk, pljuč, ščitnice, priželjca, dojke, konjunktive, ledvic in jeter. V teh organih v normalnih pogojih ni limfatičnega tkiva. Razvije se po kroničnih infekcijah (n.pr. gastritis, ki ga povzroča *Helicobacter pylori*) ali zaradi avtoimunskih bolezni (n.pr. Sjögrenov sindrom, Hashimotov tiroiditis). Neoplastične marginalne (margo=rob) celice vznikajo iz zunanjšega sloja celic limfocitnega plašča sekundarnega limfnega folikla. V to enoto lahko uvrščamo samo primere drobnoceličnega (»nizko malignega«) MALT-oma. Velikocelični (»visoko maligni«)

limfomi B, ki se tudi lahko razvijejo v organih MALT-a sinhrono ali metahrono ob drobnoceličnem MALT-omu, ne predstavljajo njegove transformacije v »visoko maligni »MALT-om, ampak drug limfom, z drugačno patogenezo, najbolj pogosto difuzni velikocelični limfom B, ki se ob MALT-omu razvije povsem slučajno (41-43). Razlikovanje drobnoceličnih limfomov, kamor poleg MALT-oma, nodalnega (44, 45) in spleničnega limfoma marginalne cone (46, 47) sodijo še kronična limfatična levkemija B, limfom plaščnih limfocitov in folikularni limfom, je pomembno zaradi različne prognoze teh novotvorb. Medtem, ko je kronična limfatična levkemija B klinično indolentna bolezen z dolgotrajnim potekom, je limfom plaščnih limfocitov agresivnejše obolenje s krajšim preživetjem. Prognostično zavzema limfom marginalne cone v spektru teh obolenj vmesni položaj.

Kronična limfatična levkemija B in drobnocelični limfocitni limfom sta različni klinični manifestaciji iste bolezni in ju zato uvrščamo v isto kategorijo.

Limfoplazmatični imunocitom je novotvorba limfocitov in plazmatk, s produkcijo imunoglobulina IgM, ki predstavlja morfološki substrat Walden-strömove makroglobulinemije in bolezni težkih verig gama (Franklinove bolezni) (20,48).

Prolimfocitna levkemija B zavzema v klasifikaciji posebno mesto zaradi agresivnega kliničnega poteka, visoke limfocitoze in kratkega preživetja (49). Pri nekaterih bolnikih s kronično limfatično levkemijo B pride lahko terminalno do sekundarne prolimfocitoidne transformacije neoplastičnih celic in do akceleracije procesa.

Limfom plaščnih limfocitov najdemo zaradi morfološke podobnosti centrocitom kot centrocitni limfom v kielski klasifikaciji. Weisenburger ga je opisal kot limfom plaščne cone, Berard pa kot intermediarno diferencirani limfocitni limfom. Kljub različnim imenom in različnim načinom rasti (nodularna, difuzna) gre imunofenotipsko za isto novotvorbo, za katero je značilna (ne pa specifična) translokacija t(11;14) z aktivacijo proto-onkogenega bcl-1. Novotvorba ne vznikata iz centrocitov v kličnih centrih, kot so prvotno mislili, ampak iz limfocitov primarnih foliklov in limfocitov plašča sekundarnih limfnih foliklov. Klinično gre za relativno agresivno obolenje s krajšim preživetjem kot pri drugih drobnoceličnih limfomih B (50-54).

Difuzni velikocelični limfom B (DVBL) je nova enota, ki je nastala s združitvijo naslednjih enot z nizko stopnjo reproducibilnosti (20,55,56):

- velikoceličnih enot kielske klasifikacije (centroblastni, imunoblastni, anaplastični B) (57) in
- nekaterih enot, ki so jih opredelili kasneje in jih kielska klasifikacije ne vključuje – z limfociti T bogati limfom B (58,59), limfom B tip limfomatoidne granulomatoze (60), plazmablastni limfom (61).

S tem se je stopnja reproducibilnosti zvišala za 20% nad stopnjo reproducibilnosti kielske klasifikacije. Biološko je DVLB heterogena enota, iz katere se bodo v prihodnosti verjetno izoblikovale nove enote. Klinični varianti DVLB sta z ozirom na posebno lokalizacijo mediastinalni / timični velikocelični limfom B (62, 63) in intravaskularni (angiotropni) velikocelični limfom B (64, 65).

Najbolj zanesljiv kriterij za opredelitev **Burkittovega limfoma** je translokacija t(8;14)(q24;q32) in aktivacija onkogenega c-myc. Diagnostično pomembna je tudi visoka proliferacijska aktivnost neoplastičnih celic (nad 99% celic), ki jo dokazujemo imnohistokemijsko. Novotvorbe, z visoko proliferacijsko aktivnostjo in podobno vendar ne povsem tipično histološko podobo, klasificiramo kot atipični ali Burkittu podobni limfom. Zaradi kliničnih razlogov (bolezen moramo zdraviti tako agresivno kot pravi Burkittov limfom) jih uvrščamo – s pripombo »atipični ali »Burkittovem limfomu podobni« – v kategorijo Burkittovega limfoma. Citogenetsko in klinično razlikujemo endemični (afriški), sporadični (v Evropi in Ameriki) in s stanji imunske pomankljivosti (AIDS) povezani Burkittov limfom (66,67).

Periferni limfomi T/NK so Evropi redke limfoidne novotvorbe. Pogosteje se srečujemo s kutanimi limfomi T, v manjši meri s sistemskim anaplastičnim velikoceličnim limfomom, perifernim limfomom T brez posebnih oznak in angioimunoblastnim limfomom T. Nekatere enote se pojavljajo le sporadično (n.pr. hepato-splenični gama delta limfom T, intestinalni limfom T z enteropatijo), nekaterih pa v naši diagnostični praksi še ne poznamo (n.pr. subkutanega panikulitisa podobnega limfoma T, nekaterih levkemičnih limfomov T in celic NK. Z ozirom na prevladujoči tip primarne prezentacije delimo periferne limfome T/NK na levkemične, nodalne in ekstranodalne limfome. Za periferne limfome T je značilno: heterogena histološka slika, imunofenotip, ki se med posameznimi enotami prekriva in odsotnost značilnih citogenetskih anomalij. Zato so za diagnozo pomembni predvsem klinični parametri (primarna lokalizacija) (68-71).

Periferni limfom T, brez drugih oznak je enota, ki zajema pleomorfne limfome srednje velikih, srednje velikih in velikih ter velikih celic (kategorije kielske klasifikacije), pri katerih je bila stopnja diagnostičnega soglasja (reproducibilnost) nizka.

Pomembnejša terminološka sprememba je opustitev angiocentričnega limfoma T, kot se imenuje v REAL klasifikaciji, ker angiocentričnost (vraščanje limfomskih celic v stene krvnih žil) ni značilna le za limfome T, ampak jo lahko najdemo tudi pri posameznih limfomih B. Zato uvaja klasifikacija SZO izraz **limfom NK/T, nazalni in nazalnega tipa** (72,73). Za ta tip limfoma, ki se najpogosteje pojavlja na Daljnem vzhodu, je značilna lokalizacija v nosni votlini (limfom NK/T nazalni), primeri enake histološke podobe in imunofenotipa v Evropi in ZDA pa nastajajo v modih, koži in gastrointestinalnem traktu (limfomi NK/T nazalnega tipa).

Anaplastični velikocelični limfom (74-81). Leta 1982 so v Kielu razvili protitelesa, za katere so prvotno mislili, da so specifična za površinske antigene Reed-Sternbergovih celic Hodgkinove bolezni. Kmalu pa so ugotovili, da reagirajo tudi z antigeni nekaterih normalnih limfoidnih celic in neoplastičnih celic različnih ne-Hodgkinovih limfomov. Z enim od protiteles iz te skupine (protiteleso Ki-1) so razkrili in izločili tip limfoma, za katerega so kasneje ugotovili, da se od drugih razlikuje po svojih morfoloških značilnostih in ga imenovali anaplastični velikocelični limfom (AVCL). Antigen, ki ga določamo z protitelesom Ki-1, označujemo danes v CD nomenklaturi levkocitnih antigenov (CD= clusters of differentiation) s CD30. AVCL je heterogena skupina novotvorb, ki se pojavlja v dveh kliničnih oblikah, kot kutani in sistemski AVCL. V kategorijo AVCL uvrščamo le novotvorbe z imunofenotipom T ali primere brez dokazljivih markerjev (»null«/O). V 50% primerov sistemskega AVCL so dokazali translokacijo t(2;5)(p23;q35) in pojav beljakovine ALK (kinaza anaplastičnega limfoma), ki je normalni limfociti ne tvorijo. Skupina predstavlja biološko homogeno enoto z relativno ugodno prognozo. Prognostično še bolj ugodna je kutana oblika AVCL, pri kateri še niso dokazali translokacije t(2;5)(p23;q35) in ne proteina ALK. Kutani AVCL sestavlja skupno z limfomatoidno papulozo, katere narava še ni povsem pojasnjena (benigna ali maligna lezija?) in vmesnimi oblikami (borderline lesions) spekter bolezni, ki ga imenujemo primarna kutana CD30 pozit. limfoproliferativna bolezen. Kutani AVCL in limfomatoidno papulozo neredko ne moremo razlikovati z morfološkimi in imunološkimi kriteriji. V takšnih primerih je odločilna klinična presoja.

Hodgkinova bolezen (82-88) je skoraj v vseh primerih monoklonska proliferacija limfocitov B. Zato je primerneje uporabljati izraz limfom in ne nevtralne oznake bolezen. Ker je izraz bolezen splošno uveljavljen in ker bi utegnil izraz limfom s negativnim prizvokom malignosti vznemirjati bolnike in njihove svojce, lahko (opcijsko) uporabljamo tudi izraz bolezen.

Hodgkinov limfom predstavljata nodularna oblika limfocitne predomance (sinonim: nodularni paraganulom) in klasični Hodgkinov limfom s štirimi podtipi: nodularna skleroza, mešanocelični podtip, podtip limfocitne deplecije in z limfociti bogati Hodgkinov limfom (lymphocyte-rich Hodgkin's lymphoma) katerega klinični pomen še ni povsem jasen.

Nodularno sklerozo klasičnega Hodgkinovega limfoma je britanska skupina za študij malignih limfomov (British National Lymphoma Investigation / BNLI) na osnovi morfoloških kriterijev razdelila na dve prognostično pomembni skupini (BNLI gradus 1 in gradus 2) (89-91). Nekatere študije niso potrdile prognostičnega pomena takšne delitve (92-94), zato takšno stopnjevanje ni več obvezno, ampak le opcijsko.

Nekaterih primerov limfoidnih novotvorb ne moremo ustrezno klasificirati, najpogosteje zaradi tehničnih razlogov (nereprezentativni bioptični vzorci, neustrezna fiksacija in napake v postopku izdelave histoloških preparatov) in – žal neredko – tudi zaradi ekonomske nerazvitosti (dežele tretjega sveta in osi-

romašene države bivšega realsocializma). Uvrščamo jih v skupino **neklasificiranih limfomov**.

Klasifikacija limfoidnih novotvorb SZO (podčrtane enote, ki so pri nas pogostejše)

I. Nezreli limfom B

Limfoblastni limfom B /levkemija B

II. Periferni limfomi B

1. Kronična limfatična levkemija B/ drobnocelični limfocitni limfom
2. Prolimfocitna levkemija B
3. Limfoplazmacitni limfom (klinični sindrom: Waldenstromova makroglobulinemija)
4. Dlakostocelična levkemija
5. Ekstranodalni limfom marginalne cone / MALT-om
6. Splenični limfom marginalne cone z/brez vilusnih limfocitov
7. Nodalni limfom marginalne cone z/brez monocitoidnih celic
8. Plazmocitom
9. Folikularni limfom
10. Limfom plaščnih celic
11. Difuzni velikocelični limfom B
(Klinični varianti: Mediastinalni/timični velikocelični limfom B in intravaskularni velikocelični limfom B)
12. Burkittov limfom/levkemija (FAB L3)

III. Nezreli limfomi T

Limfoblastni limfom T /levkemija T

IV. Zreli (periferni) limfomi T/NK

B. Levkemični

1. Prolimfocitna levkemija T
2. Granularnocelična levkemija T
3. Agresivna levkemija celic NK
4. Limfom T odraslih / levkemija T odraslih (HTLV-1 pozit.)

B. Ekstranodalni

1. Ekstranodalni limfom NK/T, nazalni in nazalnega tipa
2. Limfom T z enteropatijo
3. Hepato-splenični gama delta limfom T
4. Subkutani panikulitisu podoben limfom T
5. Fungoidna mikoza / Sezary-jev sindrom
6. Primarna kutana CD30 pozit. limfoproliferativna bolezen :
 - a. Primarni kutani anaplastični velikocelični limfom
 - b. Limfomatoidna papuloza
 - c. Vmesne oblike

C. Nodalni

1. Periferni limfom T, brez drugih oznak
2. Angioimunoblastni limfom T
3. Sistemski anaplastični velikocelični limfom

V. Hodgkinov limfom/bolezen

1. Nodularna oblika limfocitne predominance
2. Klasični Hodgkinov limfom/bolezen
 - a. Z limfociti bogati tip
 - b. Mešanocelični tip
 - c. Tip nodularne skleroze
 - d. Tip limfocitne deplecije

VI. Neklasificirani limfomi

Literatura

1. Aisenberg AC. Historical review of lymphomas. Br J Haematol 2000; 109: 466 – 76.
2. Jančar J. Klasifikacija malignih limfomov – razvoj konceptov in terminologije. Onkologija 1997; 2: 40-8.
3. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of tumour pathology, Sect.3, Fasc.8. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1966: 9-357.
4. Gerard-Marchand R, Hamlin I, Lennert K, Rilke F, Stansfeld AG, van Unnik JAM. Classification of non-Hodgkin's lymphomas (letter to the editor). Lancet 1974; 2: 406-8.
5. Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y, et al. Updated Kiel Classification. (letter to the editor). Lancet 1988; 1: 292-3.
6. Lukes RS, Collins RD. A functional approach to the classification of malignant lymphoma. Rec Res Cancer Res 1974; 46: 18-30.
7. Dorfman RF. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. (letter to the editor). Lancet 1974; 1: 1295-6.
8. Bennet MH, Farrer-Brown G, Henry K, Jelliffe AM. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. (letter to the editor). Lancet 1974; 2: 405-6.
9. Mathe G, Rappaport H, O'Connor GT, Torloni H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues. In: International histological classification of tumours No.14. Geneva: World Health Organisation; 1976: 11-42.
10. Kay HEM. Letter to the editor. Lancet 1974; ii: 586.
11. Higby DJ. Letter to the editor. N Engl J Med 1979; 300: 1283.
12. The non-Hodgkin's lymphoma pathological classification project. National Cancer Institute sponsored study of lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 1982; 49: 2112-35.

13. Taylor CR. The status of immunohistochemical studies in lymphoma diagnosis. *Biotech Histochem* 1997; 72: 62-77.
14. Jennings CD, Foon KA. Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood* 1997; 90: 2863-92.
15. Pileri SA, Sabatini E. A rational approach to immunohistochemical analysis of malignant lymphomas on paraffin wax sections. (editorial). *J Clin Pathol* 1997; 50: 2-4.
16. Medeiros LJ, Carr J. Overview of the role of molecular methods in the diagnosis of malignant lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1189-207.
17. Frizzera G, Wu DC, Inghirami G. The usefulness of immunophenotypic and genotypic studies in the diagnosis and classification of hematopoietic and lymphoid neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (Suppl.1): S13-S39.
18. Griesser H. Polymerase chain reaction procedures in the diagnosis of lymphoproliferative disorders. *Radiol Oncol* 1998; 32: 171-85.
19. Chacanti RSK, Nanianud G, Schmidt H, Teruva-Feldstein. Recurring chromosomal abnormalities in non-Hodgkin's lymphoma: biologic and clinical significance. *Sem Hematol* 2000; 37: 396-411.
20. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
21. Rosenberg SA. Classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 1994; 84: 1359-60.
22. Dehner LP. Here we go again: a new classification of malignant lymphomas: a viewpoint from the trenches. *AM J Clin Pathol* 1995; 103: 539-40.
23. Issacson PG. The revised European-American lymphoma (REAL) classification. *Clin Oncol* 1995; 7: 347-8.
24. Lennert K. The proposal for a revised European American lymphoma classification – a new start of transatlantic discussion. *Histopathology* 1995; 26: 481-3.
25. Bonadonna G. Lymphoma. (editorial overview) *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 399-400.
26. Al-Salem T. Classification of lymphoid neoplasms between the hematopathologists and the »common person«. *Blood* 1995; 85: 1974-5.
27. Mason DJ, Gatter KC. Not another lymphoma classification! *Br J Haematol* 1995; 90: 493-497.
28. Ioachim HR. The revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a belated commentary. *Cancer* 1996; 78: 4-9.
29. Mathe G. The last revised »Euro-American classification« of lymphoid leukemias and non-Hodgkin's lymphomas: the same inaccuracies and inconsistencies in a chaotic complexity. *Biomed Pharmacother* 1996; 50: 97-117.
30. Pittaluga S, Bijnens L, Teodorovic I, et al. Clinical analysis of 670 cases in two trials; of the EORTC Lymphoma Cooperative Group subtyped according to the REAL classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 1996; 87: 4358-67.
31. Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabannillas F. Evaluation of the REAL lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 4514-20.

32. The non-Hodgkin's lymphoma classification project: a clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-18.
33. The non-Hodgkin's lymphoma classification project: effect of age on the characteristics and clinical behaviour of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 973-8.
34. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's lymphoma classification project. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2780-95.
35. Isobe K, Tamaru J, Harigaya K, Mikata A, Ito H. Clinicopathological evaluation of the revised European-American classification of lymphoid neoplasms (REAL) in Japan. *Leukemia Lymphoma* 1999; 34: 143-9.
36. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. WHO classification of neoplastic diseases of the hemopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
37. Jančar J. Progress in the classification of myeloid and lymphoid neoplasms. From REAL to WHO concept. *Adv Clin Pathol* 2000; 4: 59-76.
38. Mann R, Berard CW. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. *Hematol Oncol* 1983; 1: 187-92.
39. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.
40. Shipp MA. Can we improve upon the international index? *Ann Oncol* 1997; 8 (Suppl 1): 43-7.
41. Isaacson PG. Primary gastric lymphoma. *Adv Clin Pathol* 1998; 2: 3-13.
42. Banks PM, Isaacson PG. MALT lymphomas in 1997. Where do we stand? *Am J Clin Pathol* 1999; 111(Suppl 1): S75-S83.
43. Harris NL, Isaacson PG. What are the criteria for distinguishing MALT from non-MALT lymphoma at extranodal sites? *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (Suppl 1): S126-S32.
44. Nizze H, Cogliatti SB, von Schilling C, Feller AC, Lennert K. Monocytoid B-cell lymphoma: morphological variants and relationship to low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1991; 18: 403-14.
45. Nathwani BN, Drachenberg MR, Hernandez AM, Levine AM, Scheibani K. Nodal monocytoid B-cell lymphoma (nodal marginal-zone B-cell lymphoma) *Sem Hematol* 1999; 36: 128-38.
46. Isaacson PG, Matutes E, Burke M, Catovsky D. The histopathology of splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Blood* 1994; 84: 3828-34.
47. Hammer RD, Glick AD, Greer JP, Collins RD, Cousar JB. Splenic marginal zone lymphoma: a distinct B-cell neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 613-26.
48. WHO classification of hematopoietic neoplasms. *AM J Surg Pathol* 1997; 21: 114-21.
49. Stone RM. Prolymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4: 457-71.
50. Zucca E, Stein H, Coiffier B. European Lymphoma Task Force (ELTF): report of the workshop on mantle cell lymphoma (MCL). *Ann Oncol* 1994; 5: 507-11.

51. Alkan S, Schnitzer B, Thopson L, Moscinski LC, Ross CW. Cyclin D1 protein expression in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 1995; 6: 567-70.
52. Kaleem Z, Wakoff AR, Smith RP, Hess JL. Blastoid transformation of mantle cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 577-80.
53. Zoldan MC, Inghirami G, Masuda, et al. Large-cell variants of mantle cell lymphoma: cytologic characteristics and p53 anomalies may predict poor outcome. *Br J Haematol* 1996; 93: 475-86.
54. Bosch F, Lopez-Guillermo A, Campo E, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 1998; 82: 567-75.
55. Berard CW, Hutchinson RE. The problem of classifying lymphomas: an orderly prescription for progress. *Ann Oncol* 1997; 8(Suppl 2): S3-S9.
56. Salar A, de Sevilla FA, Romagosa V, Domingo-Claros A, Gonzales-Barca E, Pera J. Diffuse large B-cell lymphoma: is morphologic subdivision useful in clinical management? *Eur J Haematol* 1998; 60: 202-8.
57. I ennert K, Feller AC. *Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas*. Berlin, Heidelberg New York: Springer, 1992.
58. De Wolf Peeters C, Pittaluga S. T-cell rich B-cell lymphoma: a morphologic variant of a variety of non-Hodgkin's lymphomas or a clinicopathological entity? *Histopathology* 1995; 26: 383-5.
59. Delabie J, Vanderberghe E, Kennes C, Verhoef G, Foschini MP, Stul M. Histiocyte-rich B-cell lymphoma. A distinct clinicopathologic entity possibly related to lymphocyte predominant Hodgkin's disease, paragranuloma subtype. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 37-48.
60. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, et al. Lymphomatoid granulomatosis: evidence that some cases represent Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma. *Histopathology* 1996; 29: 317-24.
61. Brown RS, Campbell C, Lishman SC, Spittle MF, Miller RF. Plasmablastic lymphoma: a new subcategory of human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10: 327-9.
62. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2306-13.
63. Fallini B, Venturi S, Martelli M, Santucci A, Pileri S, Pescarmona E. Mediastinal large B-cell lymphoma: Clinical and immunohistological findings in 18 patients treated with different third-generation regimens. *Br J Haematol* 1995; 89: 780-9.
64. Perniciaro C, Winkelmann RK, Daoud MS, Su WP. Malignant angioendotheliomatosis is an angiotropic intravascular lymphoma: immunohistochemical, ultrastructural, and molecular genetics studies. *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 242-8.
65. Roussou P, Ilias I, Fotinou M. Angiotropic lymphoma: a rare hematological malignancy. *Haematologica* 1998; 83: 376.
66. Wright DH. What is Burkitt's lymphoma and when is it endemic [Letter]? *Blood* 1999; 93: 758.
67. Jaffe ES, Diebold J, Harris NL, Muller-Hermelink HK, Flandrin G, Vardiman JW. Burkitt's lymphoma: A single disease with multiple variants [Letter]. *Blood* 1999; 93: 1124.

68. Campo E, Gaulard P, Zucca E, et al. Report on the European Task Force on Lymphomas: workshop on peripheral T-cell lymphomas. *Ann Oncol* 1998; 9: 835-43.
69. Pileri SA, Ascani S, Sabattini E, Falini B. Peripheral T-cell lymphoma: a developing concept. *Ann Oncol* 1998; 9: 797-801.
70. Jaffe ES, Krenacs L, Kumar S, Kingma DW, Raffeld M. Extranodal peripheral T-cell and NK-cell neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(Suppl 1): S46-S55.
71. Kinney MC. The role of morphologic features, phenotype, genotype and anatomic site in defining extranodal T-cell or NK-cell neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(Suppl 1): S104-S18.
72. Jaffe ES. Nasal and nasal-type T/NK-cell lymphoma: a unique form of lymphoma associated with the Epstein-Barr virus. *Histopathology* 1995; 27: 581-3.
73. Jaffe ES, Chan JKM, Su J, et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T / natural killer cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 103-11.
74. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin C, Brugieres L, Terrier-Lacombe. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998; 91: 1076-84.
75. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood* 1999; 93: 2697-706.
76. Falini B, Bigerna B, Fizzotti M, et al. ALK expression defines a distinct group of T/null lymphomas («ALK lymphomas») with a wide morphological spectrum. *Am J Pathol* 1998; 153: 875-86.
77. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93: 3913-21.
78. Zinzani PL, Bendandi M, Martelli M, Falini B, Sabattini E, Amadori S. Anaplastic large cell lymphoma: clinical and prognostic evaluation of 90 adult patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 955-62.
79. Kadin ME. Anaplastic large cell lymphoma and its morphological variants. *Cancer Surv* 1997; 30: 77-86.
80. Paulli M, Berti E, Rosso R, et al. CD30/Ki-1-positive lymphoproliferative disorders of the skin-clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Clin Oncol* 1995; 13:1343-54.
81. Willemze R, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a comparison with the R.E.A.L. classification and proposed WHO classification. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 1): 11-5.
82. Jančar J. Hodgkinov limfom – stara bolezen, nova spoznanja. *Onkologija* 1999; 3: 4-11.
83. Hummel M, Marafioti T, Stein H. Clonality of Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 394-5.
84. Stein H, Hummel M. Hodgkin's disease: biology and origin of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 161-8.

85. Jaffe ES. Introduction: Hodgkin's lymphoma – pathology, pathogenesis, and treatment. *Sem Hematol* 1999; 36: 217-9.
86. Harris NL. Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Sem Hematol* 1999; 36: 220-32.
87. Stein H, Hummel M. Cellular origin and clonality of classic Hodgkin's lymphoma: immunophenotypic and molecular studies. *Sem Hematol* 1999; 36: 233-41.
88. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002; 55: 162-76.
89. Bennet M, MacLennan K, Easterling M. The prognostic significance of cellular subtypes in nodular sclerosing Hodgkin's disease: an analysis of 271 non-laparotomised cases (BNLI report no.22). *Clin Radiol* 1983; 34: 450-97.
90. Haybittle J, Hayhoe FG, Easterling M, et al. Review of British national lymphoma investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet* 1985; 1: 967-72.
91. MacLennan K, Bennet M, Lu A, et al. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Cancer* 1989; 64: 1686-93.
92. Wijnhuisen T, Vrints L, Jairam R. Grades of nodular sclerosis (NSI-NSII) in Hodgkin's disease: are they of the independent prognostic value? *Cancer* 1989; 63: 1150-3.
93. Ferry J, Linggood R, Convery K, et al. Hodgkin's disease, nodular sclerosis type: implications of histologic subclassification. *Cancer* 1993; 71: 457-63.
94. Hess J, Bodis S, Pinkus G, Silver B, Mauch P. Histopathologic grading of nodular sclerosis Hodgkin's disease: lack of prognostic significance in 254 surgically staged patients. *Cancer* 1994; 74: 708-14.

SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NE-HODGKINOVIMI LIMFOMI IN HODGKINOVO BOLEZNIJO

Barbara Jezeršek Novaković

Uvod

Maligni limfomi so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi trajnega nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva. So klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste T ali B. Glede na izvor maligne celice, histološko sliko, klinično sliko, potek in prognozo delimo maligne limfome na:

- Hodgkinovo bolezen (HB)
- NeHodgkinove limfome (NHL)

Maligni limfomi predstavljajo približno 2.5% do 5% vseh malignomov. Nekoliko pogosteje se pojavljajo pri moških. Incidenca NHL variira od 3.7 do 15.5/100000 prebivalcev, incidenca HB pa od 0.4 do 3.7/100000 prebivalcev glede na geografsko razporeditev. Incidenca NHL narašča eksponentno s starostjo med 20. in 79. letom starosti, incidenca HB pa doseže prvi vrh med 15. do 34. letom starosti in drugega po 50. letu starosti. Letno obravnavamo na Onkološkem inštitutu približno 250 bolnikov z novoodkritimi limfomi.

Etiologija ostaja neznana pri večini oblik malignih limfomov, pri nekaterih podtipih obstaja vzročna povezava z virusnimi okužbami (Epstein Barrov virus, humani T limfocitotropni virus 1). Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo.

Primarna diagnostika pri bolniku z malignim limfomom

Primarna diagnostika pri bolniku z malignim limfomom vključuje poleg natančne anamneze in kliničnega pregleda naslednje preiskave:

- **Krvne preiskave:**
 - hemogram z diferencialno belo krvno sliko;
 - hitrost sedimentacije eritrocitov;
 - biokemične preiskave (dušični retenti, jetrni encimi, laktatna dehidrogenaza,...);
 - proteinogram;
 - nekatero mikrobiološke preiskave (serološke preiskave za hepatitis B, C, HIV);

- **Slikovne preiskave:**
rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah (po mednarodnih standardih je obvezna računalniško tomografska preiskava);
rentgenogram obnosnih votlin;
ultrazvočna preiskava trebuha (po mednarodnih standardih je obvezna računalniško tomografska preiskava);
ultrazvočna preiskava perifernih bezgavk – po potrebi;
skeletalna diagnostika – po potrebi *;
- **Izotopne preiskave:**
scintigrafija telesa z galijem *;
scintigrafija skeleta *;
- **Citološke in histološke preiskave** vzorcev bezgavk (obvezna je histološka preiskava celotne bezgavke) oz. obolelih organov ter vzorca kostnega mozga;
- **Pregled pri otologu;**
- **Endoskopske preiskave** glede na lokalizacijo bolezni:
gastro-, entero-, kolonoskopija;
epifaringoskopija;
sinusoskopija;
bronhoskopija;
mediastinoskopija;
endoskopski ultrazvok.*

* preiskava indicirana glede na lokalizacijo in tip bolezni

Po opravljenih preiskavah bolnika zdravimo glede na ugotovljeni tip bolezni, njeno razširjenost (klinični stadij bolezni) in bolnikovo splošno stanje.

Določitev **kliničnega stadija bolezni:**

Stadij I: prizadeto eno področje bezgavk (I) ali omejeno prizadet eden nelimfatičen organ ali tkivo (I.E);

Stadij II: prizadeti sta dve ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II) ali omejeno prizadet eden nelimfatičen organ ali tkivo in ena ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II.E);

Stadij III: obolele so bezgavke nad in pod prepono (III), lahko je sočasno omejeno prizadet eden nelimfatičen organ ali tkivo (III.E) ali vranica (III.S) ali oboje (III.E.S);

Stadij IV: difuzno ali diseminirano prizadet eden ali več nelimfatičnih organov samostojno ali skupaj z bezgavkami.

Dodatne oznake:

A – brez splošnih (B) simptomov

B – prisotni splošni (B) simptomi

X – velika tumorska masa

Ocena **bolnikovega splošnega stanja** (WHO):

- 0 bolnik opravlja vse običajne aktivnosti brez omejitev;
- 1 bolnik ni sposoben težjih fizičnih obremenitev, vendar je pokreten in lahko opravlja lažja dela;
- 2 bolnik je pokreten in lahko skrbi sam zase, vendar ne zmore nikakršnega dela; pokonci je več kot polovico dneva;
- 3 bolnik je le omejeno sposoben skrbeti sam zase; vezan je na stol ali posteljo več kot polovico dneva;
- 4 bolnik je popolnoma nesposoben skrbeti sam zase; v celoti je vezan na stol ali posteljo.

Pri bolnikih z agresivnimi NeHodgkinovimi limfomi ob izboru citostatske sheme za prvo zdravljenje upoštevamo tudi **mednarodni prognostični indeks** za bolnike do 60 let starosti, ki vključuje **klinični stadij bolezni** (stadij I ali II – lokalizirana bolezen proti stadiju III ali IV – razširjena bolezen), **bolnikovo splošno stanje** (0 ali 1 proti ≥ 2), ter **vrednost serumske laktatne dehidrogenaze** (≤ 1 krat povišana vrednost proti >1 krat povišana vrednost).

Smernice prvega zdravljenja bolnika z malignim limfomom

❖ **Bolnik z NeHodgkinovim limfomom**

• **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

Klinični stadij I ali II

operacija in/ali obsevanje

Klinični stadij III ali IV

opazovanje – dokler je bolezen stabilna

monokemoterapija (Levkeran, Fludarabin)

polikemoterapija brez antraciklinov (COP, FC)

polikemoterapija z antraciklini (CHOP, FM)

imunoterapija \pm kemoterapija (Rituximab \pm CHOP)

• **Agresivni limfomi**

- Burkittovi limfomi, Burkittovemu podobni limfomi in T ali B celični limfoblastni limfomi/levkemije

BFM protokol

- velikocelični anaplastični limfomi (neT-neB celični ali T celični), B celični velikocelični limfomi s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni limfomi s sklerozo

ACVBP \pm obsevanje prizadetih regij

- ostali agresivni limfomi

CHOP \pm obsevanje prizadetih regij

Želela bi pojasniti, da v začetnem obdobju uvajanja WHO klasifikacije malignih limfomov v nasprotju s priporočili histopatologov še vedno navajam delitev na indolentne in agresivne limfome, predvsem zaradi bolj poenostavljene in lažje razumljive preglednice ustreznih citostatskih shem. Dejansko pa se o izboru citostatske sheme odločamo pri vsakem bolniku individualno glede na histološki tip bolezni, njeno razširjenost in prognostične dejavnike.

❖ **Bolnik s Hodgkinovo boleznijo**

- Klinični stadij I ali II + ugodni napovedni dejavniki
ABVD x 4 + obsevanje prizadetih regij (24 Gy, če dosežemo popolni odgovor po kemoterapiji ali 30 Gy, če dosežemo delni odgovor po kemoterapiji)
- Klinični stadij I ali II + neugodni napovedni dejavniki
BEACOPP v bazalnih odmerkih x 4 + obsevanje prizadetih regij
- Klinični stadij III ali IV
BEACOPP v eskaliranih odmerkih x 4 in BEACOPP v bazalnih odmerkih x 4 ± obsevanje ostanka bolezni ali prizadetih regij, kjer je bila izhodiščno bolezen zelo obsežna

Učinkovitost zdravljenja ocenjujemo praviloma z istimi preiskavami kot izhodiščno (ponavljamo preiskave, ki so bile izhodiščno patološke), ultrazvočno preiskavo trebuha ponavljamo en- do dvakrat med prvim zdravljenjem in ob zaključku prvega zdravljenja.

Pri določenih podtipih malignih limfomov se (v primeru, da bolnik izpolnjuje splošne pogoje za visokodozno terapijo) odločamo za nadaljevanje konvencionalnega zdravljenja z **visokodozno terapijo s presaditvijo perifernih matičnih celic ali kostnega mozga**:

❖ **NeHodgkinovi limfomi**

- **Difuzni velikocelični B celični limfom**
Anaplastični velikocelični limfom – vsi tipi
Velikocelični B limfom s presežkom T limfocitov
Primarni mediastinalni B celični limfom
 1. Utrditev popolnega ali delnega odgovora pri velikem tveganju za ponovitev – dva ali več neugodnih napovednih dejavnikov (mednarodni prognostični indeks za bolnike do 60 let)
 2. Prvi ali drugi kemosenzitivni relaps
 3. Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen
- **B limfoblastni, Burkittov limfom**
 1. Utrditev popolnega odgovora ali delnega odgovora v primeru neugodnih napovednih dejavnikov: prizadetost centralnega živčnega sistema, kostnega mozga in/ali povišana koncentracija LDH

- **T limfoblastni limfom**
 1. Prva ponovitev bolezn, odzivna na kemoterapijo drugega reda
 - **Limfom plaščnih celic**
 1. Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na prvo ali drugo kemoterapijo pri mlajših bolnikih
 - **Folikularni limfom gradus I, II**
 1. Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na prvo ali drugo kemoterapijo pri mlajših bolnikih
- ❖ **Hodgkinova bolezen**
1. Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen (progres med prvim zdravljenjem ali prehodni odgovor, ki traja manj kot tri mesece po zaključenem zdravljenju)
 2. Prvi zgodnji kemosenzitivni relaps (manj kot eno leto po zaključenem zdravljenju)
 3. Pozni relapsi

Diagnostika in zdravljenje bolnikov s ponovitvami malignih limfomov

Letno ugotovimo ponovitev bolezn pri približno 100 bolnikih, ki so bili pred tem že zdravljeni. Verjetnost ponovitve bolezn je največja v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju.

Bolnika s ponovitvijo limfoma obravnavamo z enakimi diagnostičnimi metodami kot pri primarni diagnostiki, izbor preiskav je odvisen od bolnikovih simptomov in znakov bolezn. Z rutinskimi ultrazvočnimi preiskavami trebuha lahko ugotovimo do **50%** vseh ponovitev.

Smernice zdravljenja ponovitev NeHodgkinovih limfomov

• **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

kemoterapija po shemah:

Levkeran ± kortikosteroidi,
 COP,
 CHOP,
 FC,
 FM,
 VACPE ali
 VIM.

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (glej zgoraj).

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi**

kemoterapija po shemah:

VIM,
VACPE,
CBV,
MVBPP,
DICEP,
ev. reindukcija BFM protokola,
Gemcitabin v monoterapiji ali kombinacijah.

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (glej zgoraj).

- **Hodgkinova bolezen**

kemoterapija po shemah:

CAV,
ABVD,
MOPP,
MOPP/ABV,
ChIVPP,
VIM,
DICEP,
CBV,
Gemcitabin v monoterapiji ali kombinacijah.

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (glej zgoraj).

Sledenje bolnikov

Pogostnost kontrol in preiskave ob kontrolah

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi, Hodgkinova bolezen**

- Prvi dve leti:
kontrolni klinični pregled,
osnovne laboratorijske preiskave,
rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah (občasno računalniška tomografija prsnega koša)
in ultrazvočna preiskava trebuha v štirimesečnih razmikih, pri veliki ver-

jetnosti za zgodnejšo ponovitev bolezni je potrebna prva kontrola že po dveh mesecih.

- Tretje in četrto leto:
kontrolni pregled in omenjene preiskave v šestmesečnih razmikih.
- Peto leto:
kontrolni pregled in omenjene preiskave enkrat letno.

• **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

- Pri majhni verjetnosti za napredovanje bolezni:
kontrolni pregled,
osnovne preiskave krvi,
rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah
in ultrazvočna preiskava trebuha v štiri- do šestmesečnih razmikih.
- Pri bolnikih z obsežno boleznijo, pri katerih pa uvedba zdravljenja še ni potrebna:
kontrole v dvomesečnih razmikih.

Trajanje sledenja

• **Agresivni NeHodgkinovi limfomi, Hodgkinova bolezen**

- Prvih pet let na Onkološkem inštitutu, nato pri izbranem zdravniku po priporočilih tima za limfome.

• **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

- Doživljenjsko na Onkološkem inštitutu.

Letno preneha s kontrolami na Onkološkem inštitutu 40 do 50 bolnikov z agresivnimi NeHodgkinovimi limfomi oz. Hodgkinovimi limfomi, pri katerih vsaj pet let nismo dokazali ponovitve ali poslabšanja osnovne bolezni.

Navodila za sledenje bolnikov z limfomi pri izbranem zdravniku

Priporočamo klinični pregled bolnika enkrat letno z natančno anamnezo o B simptomih, v kliničnem statusu pa s poudarkom na tipnih perifernih bezgavkah, statusu prsnih organov in morebitnih tipnih rezistencah v trebuhu oz. povečanih jetrih ali vranici. Potrebna je kontrola hemograma s trombociti in diferencialne bele krvne slike, od biokemičnih preiskav pa določitev alkalne fosfataze, gamaglutamilne transferaze, laktatne dehidrogenaze, eventuelno kreatinina, sečnine in sečne kisline. Enkrat letno naj bi bolniki opravili tudi ultrazvočno preiskavo trebuha in enkrat na dve leti rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah (10 let po uspešnem zdravljenju limfoma pa naj bi te preiskave opravili le v primeru simptomov in težav).

Pri bolnikih, ki so bili obsevani v predelu vratu, je potrebna letna kontrola ščitničnih hormonov (vključno s tiroglobulinom); pri bolnicah, ki so bile obsevane

na predel mediastinuma ali pazduh, pa priporočamo izhodiščno mamografijo po 30. letu starosti, zatem skrbno samopregledovanje in klinični pregled dojg pri osebnem zdravniku (v dvoletnih razmikih), po 40. letu starosti mamografijo v dvo- ali triletnih razmikih v primeru dodatnih rizičnih dejavnikov za karcinom dojg oz. suspektnega kliničnega pregleda, ter obvezno mamografijo v dvoletnih razmikih po 50. letu starosti. Navedeno priporočamo zaradi možnosti razvoja hipotiroze po obsevanju vratu, ter sekundarnih karcinomov (ščitnice, pljuč, dojg...) po obsevanju vratu, mediastinuma ali pazduh.

Za bolnike, ki so se zdravili zaradi limfoma želodca, poleg že omenjenih preiskav priporočamo tudi določitev folne kisline in vitamina B₁₂ v serumu enkrat letno (in po potrebi nadomeščanje le-teh), v primeru težav pa endoskopske preglede (gastroskopija, ev. kolonoskopija), ter pregled pri otologu zaradi možnosti ponovitve bolezni v predelu prebavil ali v ORL regiji.

Verjetnost ponovitve bolezni

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

Bolezen pri več kot 95% bolnikov odkrijemo, ko je že razširjena (klinični stadij III ali IV). Pri teh bolnikih ne pričakujemo ozdravitve, potek bolezni je zelo nepredvidljiv.

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi (ne glede na primarni klinični stadij in mednarodni prognostični indeks)**

Bolezen se ponovi pri približno 40% tistih bolnikov, pri katerih dosežemo popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10% bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje.

- **Hodgkinova bolezen (ne glede na primarni klinični stadij)**

Bolezen se ponovi pri približno 25% tistih bolnikov, pri katerih dosežemo popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10% bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje.

Literatura

1. Canellos GP, Lister TA, Sklar JL, editors. The lymphomas. Philadelphia: Saunders, 1998.
2. Dalla-Favera R, Gaidano G. Lymphomas. In: Cancer: principles and practice of oncology. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 2215-387.

NAJPOGOSTEJŠI ZGODNJI IN POZNI ZAPLETI PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z MALIGNIMI LIMFOMI

Bojana Pajk

Limfomi sodijo v skupino ozdravljivih rakov in glavni cilj zdravljenja je doseči ozdravitev. Bolnike zdravimo s sistemskim zdravljenjem, kamor sodita citostatiko zdravljenje in monoklonska protitelesa in z obsevanjem. Kljub zdravljenju pa se bolezen pri okoli 40 odstotkih bolnikov ponovi. Ozdravitev ali pa vsaj dolgotrajno remisijo bolezni, zlasti pri nekaterih agresivnih oblikah ne-Hodgkinovih limfomov in Hodgkinovi bolezni, poskušamo pri ponovitvi bolezni doseči z zdravljenjem, ki vključuje visokodozno kemoterapijo in avtologno ali alogeno presaditev kostnega mozga oziroma perifernih matičnih krvnih celic. Vse oblike zdravljenja limfomov spremljajo določeni neželeni učinki zdravljenja, ki so posledica delovanja citotoksičnih zdravil in obsevanja, ne le na maligne celice, ampak tudi na hitro deleče se celice zdravih tkiv. Poleg splošnih učinkov na zdrava tkiva imajo citostatiki tudi specifični učinek na določene organe, ki se kažejo v obliki takojšnjih ali kasnih zapletov zdravljenja. Pri bolnikih zdravljenih s presaditvijo kostnega mozga pa so poleg neželenih učinkov visokih odmerkov citostatikov in/ali obsevanja celega telesa prisotni zapleti, ki so posledica imunoloških dogajanj ob presaditvi kostnega mozga – zavrnitvene reakcije.

Neželeni učinki zdravljenja s citostatiki

Na pojav neželenih učinkov pri določenem bolniku poleg vrste in odmerka citostatikov vplivajo tudi lastnosti bolnika, kot je psihofizična kondicija, starost, razširjenost limfoma, infiltracija kostnega mozga, spremljajoče bolezni, delovanje organov, preko katerih se citostatik metabolizira in izloča in nenazadnje medsebojno delovanje drugih zdravil s citostatiki. Pri odločitvi o vrsti citostatskega zdravljenja upoštevamo vse omenjene dejavnike, poleg tega pa pričnemo z različnimi oblikami podpornega zdravljenja, s katerim nekatere neželene učinke lahko preprečimo ali pa jih vsaj omilimo. Poleg obveščenosti bolnika o možnih neželenih učinkih je zelo pomembno poznavanje in pravilno ukrepanje ob nastopu le-teh tudi s strani osebnega zdravnika, saj nekateri neželeni učinki povzročijo zaplete, ki bolnika živlensko ogrožajo.

Neželene učinke citostatikov razdelimo v tri skupine: 1. akutne, ki nastopijo v nekaj minutah ali urah; 2. subakutne, ki jih opažamo po nekaj dneh in 3. kasne, ki se lahko pojavijo po nekaj tednih, mesecih ali letih (tabela 1). Vse neželene učinke zdravljenja skrbno beležimo in jih pred nadaljevanjem zdravljenja s cito-

Tabela 1: Neželeni učinki citostatikov

Akutni	Subakutni	Kasni
<u>Takojšnji (v minutah)</u>	<i>Po nekaj dneh</i>	<i>Po nekaj tednih, mesecih, letih</i>
- hipersenzitivne reakcije	- vnetje sluznic	- alopecija
- motnje ritma	- driska/zaprteje	- hiperpigmentacija kože
- hipo/hipertenzija	- akutna odpoved ledvic	- okvare nohtov
- ekstrapiracija	- zavora kostnega mozga	- okvara organov
<u>Zgodnji (v nekaj urah)</u>	- periferna neuropatija	- ↓ reproduktivna sposobnost
- slabost/bruhanje	- anoreksija	- teratogenost
- gripozno stanje	- sindrom splošne utrujenosti	- sekundarni malignomi
- sindrom hitrega razpada tumorja		
- flebitis		
- cistitis		
- zmedenost		

statiki ovrednotimo in če je potrebno, največkrat v primeru hudih, življenje ogrožujočih zapletov po predhodni aplikaciji citostatikov, specifično zdravljenje spremenimo. Za vrednotenje neželenih učinkov uporabljamo poenotene kriterije CTC (Common toxicity criteria), na podlagi katerih ločimo več stopenj, od blagih do življenje ogrožujočih (stopnje 0-4).

V nadaljevanju prispevka so po organskih sistemih predstavljeni najpogostejši neželeni učinki in zapleti, s katerimi se srečujemo pri zdravljenju bolnikov z limfomi.

Neželeni učinki na gastrointestinalni trakt

Neželeni učinki citostatskega zdravljenja, ki se odražajo na gastrointestinalnem traktu (GIT) so slabost in bruhanje, izguba apetita, sprememba okusa, stomatitis, ezofagitis, diareja in zaprtje. Nepravilno ukrepanje ob omenjenih neželenih učinkih lahko privede do dehidracije bolnika, elektrolitnih motenj, izgube telesne teže, hude sistemske okužbe in paralitičnega ileusa.

Slabost in bruhanje

Slabost in bruhanje sta posledica delovanja citostatikov na sluznico v predelu GIT in centralnega delovanja na kemoreceptorsko cono in centra za bruhanje v podaljšani hrbtenjači. Poskušamo ju preprečiti ali omiliti z antiemetiki. Z preventivnim zdravljenjem pričnemo že pred aplikacijo citostatikov in nadaljujemo še 2-3 dni, odvisno od vrste in odmerka citostatika, ki ga bolnik prejema. Za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja po citostatikih uporabljamo danes pri močno emetogenih citostatikih (Tabela 2) večinoma serotoninse antagonistne (ondansentron, tropisentron, granisentron, dolasentron), po potre-

bi v kombinaciji z glukokortikoidi (deksametazon, metilprednizolon). V primeru prolongirane slabosti zdravljenje nadaljujemo z dopaminskimi antagonisti, ki jih bolnik jemlje pred obroki hrane. Najpogosteje uporabljamo za zdravljenje kasne slabosti metoklopramid, redkeje droperidol, haloperidol, proklorperazin. Kadar gre za anticipatorno slabost, ki je navadno psihično pogojena, poleg antiemetika zdravimo z anksiolitikom.

Nekateri citostatiki, ki jih pogosto uporabljamo pri zdravljenju limfomov (npr. antraciklini, visoke doze metotreksata) povzročijo okvare sluznic tako v ustih, predelu požiralnika, želodca kot črevesja.

Tabela 2: Citostatiki po stopnji emetogenosti

<i>močno emetogeni (> 30-90%)</i>	<i>zmerno emetogeni (10-30%)</i>	<i>malo emetogeni (< 10%)</i>
cisplatin (99%)	mitomicin C	bleomicin
dakarbazin	irinotekan	metotreksat
aktinomycin D	mitoksantron	merkaptopurin
citarabin	taksani	tiogvanin
ciklofosfamid	topotekan	vinblastin
visoki odmerki metotreksata	gemcitabin	vinkristin
antraciklini (dauno-, dokso-, epi-, idarubicin)	etopozid	flurouracil
ifosfamid	l-asparaginaza	fludarabin
karboplatin		klorambucil
lomustin, karmustin		melfelan

Okvara ustne sluznice – stomatitis se pojavi nekaj dni po zdravljenju s citostatiki. Sprva se kaže z rdečino ustne sluznice, kasneje pa se največkrat razvijejo razjede, ki se lahko inficirajo z bakterijami in glivami. V primeru pojava stomatitisa v času hude nevtropenije je ta lahko izvor sistemske okužbe, ki bolnika živlensko ogroža. Bolnika že pred začetkom zdravljenja s citostatiki opozorimo na pomembne ukrepe za preprečevanje stomatitisa (sanacija zobovja, skrbna ustna nega z mehko zobno ščetko, izpiranje ust z adstringenci kot je npr žajbljev čaj, uporabo blagih antiseptikov). Ob razvitem stomatitisu pa je poleg teh ukrepov potrebna še intenzivna ustna nega z lokalnim antimikotikom (npr. nistatin-Nistatin sol[®], mikonazol-Daktarin gel[®]) in antibiotikom, zaradi bolečin pa tudi z analgetikom. V času stomatitisa je potrebna prehrana, ki dodatno ne poškoduje ustne sluznice. Bolniki s hudim stomatitisom ne morejo normalno uživati hrane in tekočine. Ogroža jih dehidracija, zato jih zdravimo hospitalno. Poleg hidracije in parenteralne prehrane je največkrat potrebno tudi sistemsko antibiotično zdravljenje. Stomatitis lahko spremlja vnetje sluznice požiralnika-ezofagitis in vnetje črevesne sluznice, ki se kaže z diarejo. Do ezofagitisa pogosto pride tudi pri obsevanju, če je sluznica požiralnika v obsevalnem polju. Bolnik navaja disfagijo pri požiranju hrane in bolečine v poteku

požiralnika. Bolnika že preventivno zdravimo z sukralfatom, ob težavah pa uvedemo še lokalni antimikotik, antacide in analgetik.

Diareja je pri bolniku z limfomom lahko posledica zdravljenja s citostatiki (npr. visoki odmerki metotreksata) ali pa je vzrok diareje okužba, neredko, zlasti pri hospitaliziranih bolnikih zdravljenih z antibiotiki, tudi klostridijski enterokolitis. Nadaljnji postopek in način zdravljenja je odvisen od stopnje diareje in prizadetosti bolnika. V primeru blage diareje bolnika lahko zdravimo doma. Predpišemo dieto, oralno rehidracijsko tekočino (Nelit®) in sintetični opioid loperamid (Seldiar®), 4mg ob začetku jemanja, nato 2 mg po vsakem odvajanju tekočega blata. V primeru, da se stanje poslabša ali gre za diarejo, kjer bolnik odvaža blato več kot sedemkrat dnevno ali da gre za starejšega bolnika ali pa za febrilno stanje, bolnika zdravimo hospitalno. Poleg ustreznih ukrepov za preprečitev dehidracije, bolnika v primeru okužbe zdravimo z antibiotiki glede na povzročitelja. V kolikor je ob diareji in zvišani temperaturi prisotna nevtropenija zdravimo, po odvzemu vseh kužnin, izkustveno po smernicah za febrilno nevtropenijo. V primeru neučinkovitosti loperamida in drugih nesintetičnih opioidov za zdravljenje z citostatiki povzročene diareje lahko uporabimo somatostatinski analog oktreotid acetat.

Zavora delovanja kostnega mozga-mielosupresija

Mielosupresija je posledica zmanjšane tvorbe krvnih celic v kostnem mozgu. Vzrok mielosupresije je lahko zdravljenje s citostatiki ali infiltracija kostnega mozga. Posledica okvare v dozorevanju krvnih celic so anemija, trombocitopenija in nevtropenija. Običajno je v večji ali manjši meri prizadeto dozorevanje vseh vrst krvnih celic v kostnem mozgu. Trajanje mielosupresije je za različne citostatike različno dolgo (navadno 7-14 dni), pri bolnikih z limfomom je odvisno tudi od prizadetosti kostnega mozga z limfomom.

Anemija

Simptomi počasi nastajajoče anemije nastopijo pri vrednostih hemoglobina okoli 70 g/l. Najpogostejši simptomi so s strani srca in ožilja (palpitacije, dispnoe, stenokardija, hipotenzija, klavdikacije) in centralnega živčnega sistema (glavobol, vrtoglavica, šumenje v ušesih, zaspanost). Anemija je pri bolniku z limfomom lahko posledica hemolize, ki je lahko prvi znak bolezni ali njene ponovitve. Ko anemijo opredelimo, jo zdravimo vzročno. Če so prisotni simptomi anemije, zdravimo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Za zdravljenje s humanim rekombinantnim eritropoetinom, ki je rastni dejavnik za celice rdeče krvne vrste, se odločimo, kadar je anemija (Hb < 100 g/l) posledica zdravljenja z citostatiki, in smo izključili druge vzroke anemije.

Trombocitopenija

Zmanjšanje števila trombocitov pod $20 \times 10^9/l$ zaradi zdravljenja s citostatiki, zaradi infiltracije kostnega mozga ali zaradi splenomegalije, je lahko vzrok za krvavitve (v kožo, sluznice, notranje organe). V primeru krvavitve zaradi trombocitopenije bolnike zdravimo s transfuzijami trombocitov. Pri trombocitopeni-

jah, ki so posledica citostatskega zdravljenja, priporočamo profilaktično dajanje transfuzij trombocitov pri vrednostih trombocitov nižjih od $20 \times 10^9/l$.

Nevtropenija in okužbe

Bolnike z limfomi nedvomno najbolj ogrožajo okužbe, ki so zlasti pogoste pri bolnikih z levkopenijo oziroma nevtropenijo. O levkopeniji govorimo pri zmanjšanju števila levkocitov (granulociti, limfociti, monociti) v krvi pod $4 \times 10^9/l$. Zlasti pomembno je pri bolnikih zdravljenih s citostatiki absolutno število nevtrofilnih granulocitov. Pri zmanjšanju števila le-teh pod $2 \times 10^9/l$ govorimo o nevtropeniji. Z naraščanjem stopnje nevtropenije se tveganje za okužbo veča, še posebno je veliko pri znižanju absolutnega števila nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9/l$. Povzročitelji okužbe so ne le eksogene bakterije, ampak tudi endogene bakterije in glive, ki so sicer normalno navzoče v človeškem organizmu. Pri bolnikih zdravljenih z kemoterapijo z zelo visokimi odmerki citostatikov in presaditvijo kostnega mozga so pogoste tudi virusne okužbe, med temi je zelo nevaren zaplet intersticijska pnevmonija povzročena z citomegalovirusom. Če pri bolniku z nevtropenijo enkrat izmerimo temperaturo nad $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ali je temperatura $38 \text{ }^\circ\text{C}$ prisotna več kot eno uro ali jo izmerimo dva ali večkrat v 12 urah govorimo o febrilni nevtropeniji (FN). To je urgentno stanje zaradi možnih zapletov okužbe kot sta septični šok ali sindrom dihalne stiske (ARDS), katerih smrtnost je še vedno, kljub zdravljenju, preko 50-odstotna. Pomembno je, da pri bolniku z limfomom vedno pomislimo na možnost nevtropenije in okužbe, saj le tako preprečimo pozne zaplete okužb, ki so lahko smrtni. Po natančni anamnezi, kliničnem pregledu bolnika in odvzemu kužnin, nevtropenične bolnike zdravimo izkustveno s širokospektralnimi baktericidnimi antibiotiki, usmerjenimi proti najverjetnejšim povzročiteljem okužbe pri teh bolnikih. O načinu zdravljenja febrilne nevtropenije se odločimo po pretehtanju rizičnih faktorjev za nastanek zapletov ob FN. Glede na stopnjo tveganja ločimo tri skupine bolnikov (tabela 3). Tudi bolnike z limfomom, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije krajše od 7 dni in so brez vnetja ustne in drugih sluznic, diareje, spremljajočih bolezni in so hemodinamsko stabilni, lahko zdravimo ambulantno s peroralno dvostrano antibiotično terapijo, vendar ob skrbnem nadzoru. Trenutno priporočena kombinacija peroralnih antibiotikov za zdravljenje febrilne nevtropenije je ciprofloksacin in amoksicilin/klavulanska kislina. Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije daljše od 7 dni in so hemodinamsko nestabilni, ali pa imajo vnetje sluznic ali diarejo, zdravimo v bolnišnici s parenteralnimi antibiotiki, najpogosteje z kombinacijo cefalosporina tretje generacije in aminoglikozidnega antibiotika, le izjemoma pri začetnem zdravljenju uporabimo vankomicin (npr. resna okužba v povezavi z venskim katetrom). Pomembno je seveda, da bolnika med zdravljenjem, tako doma kot v bolnišnici, skrbno nadzorujemo in glede na potek bolezni in izsledke kužnin zamenjamo antibiotike in v kolikor je potrebno uvedemo antimikotik. Z antibiotično terapijo navadno nadaljujemo še 5-7 dni potem, ko absolutno število nevtrofilnih granulocitov poraste nad $0,5 \times 10^9/l$ in je bolnik brez povišane temperature in znakov okužbe. Rastne dejavnike za nevtrofilne granulocite pri zdravljenju FN uporabljamo le izjemoma pri bolnikih z neovladano okužbo (v

Tabela 3: Rizične skupine za razvoj zapletov ob febrilni nevtropeniji:

<i>Majhno tveganje</i>	<i>Zmerno tveganje</i>	<i>Veliko tveganje</i>
solidni tumorji	solidni tumorji	hematološki raki
standardno zdravljenje	avtologna presaditev kostnega mozga/ perifernih krvnih matičnih celic	avtologna presaditev kostnega mozga
nevtropenija < 7 dni	nevtropenija 7-14 dni	nevtropenija > 14 dni
brez spremljajočih bolezni	minimalno izražene spremljajoče bolezni	prisotne spremljajoče bolezni in/ali diareja, hud stomatitis, hipotenzija, dihalna stiska, motnje zavesti ...
klinično stabilni	klinično stabilni hiter odziv na začetno zdravljenje	klinično nestabilni zakasnel odziv na začetno zdravljenje

primeru pnevmonije, hipotenzije, septičnega sindroma), saj do sedaj niso dokazali koristi uporabe ravnih dejavnikov ob že razviti FN. Pri bolnikih z limfomi rastne dejavnike za granulocite (npr. filgrastim-Neupogen®) pogosto uporabljamo preventivno za preprečitev FN, oziroma okužbe ob naslednjih ciklusih citostatskega zdravljenja. Filgrastim navadno pričnemo uporabljati drugi do peti dan po zaključenem zdravljenju s sistemsko kemoterapijo v odmerku 5µg/kg/dan subkutano in ga dajemo do porasta absolutnega števila nevtofilcev nad $10 \times 10^9/l$. Preventivno ravnih dejavnik za granulocite uporabljamo tudi, da bi skrajšali obdobje nevtropenije pri bolnikih zdravljenih z intenzivnejšim citostatskim zdravljenjem, pri starejših bolnikih in po zdravljenju z zelo visokimi odmerki citostatikov. Pomembno v obdobju nevtropenije je tudi preprečevanje okužb. Med t. i. splošne ukrepe za preprečevanje okužb sodijo higiena rok osebja in bolnika, ustna nega, osamitev bolnika, posebna prehrana. Poleg tega poskušamo preprečiti okužbe z antibakterijskimi (ciprofloksacin, trimetoprim-sulfometaksazol), antimikotičnimi (flukonazol, itra-konazol) in antivirnimi zdravili (ačiklovir) v preventivnih odmerkih pri tistih bolnikih z limfomi, ki so za okužbe bolj dovzetni zaradi prolongirane nevtropenije.

Neželeni učinki na sečila

Do poslabšanja funkcije ledvic v času zdravljenja s citostatiki najpogosteje pride v primeru dehidracije bolnika (npr. zaradi bruhanja, diareje), pri bolnikih z prej znanimi ledvičnimi boleznimi, pri starejših bolnikih in ob sočasni uporabi nefrotoksičnih antibiotikov.

Citostatik, ki ga pogosto uporabljamo v visokih odmerkih pri zdravljenju limfomov je metotreksat. Ob nepravilni pripravi bolnika je lahko zelo nefrotoksičen, saj povzroči, zlasti v kislem okolju, obstruktivno uropatijo z kristalizacijo v ledvičnih tubulih in ledvičnih izvodilih. Pred, med in po zdravljenju z metotreksatom je potrebna skrbna hidracija bolnika in alkalizacija urina, s tem zmanjšamo možnost nalaganja kristalov, alopurinol, intenziven nadzor nad vnosom in iznosom tekočin, merjenje nivoja metotreksata v krvi in po določenem času uporaba kalcijevega levkovorina – antidota za metotreksat.

Sindrom hitrega razpada tumorskih celic

Zdravljenje bolnikov z visoko malignimi hitro rastočimi limfomi (kot so limfoblastni limfomi) ali visoko maligni limfomi z obsežnimi limfomskimi masami povzroči masiven razpad tumorskih celic. Ob tem pride do hudih elektrolitskih motenj, ki so lahko vzrok za motnje srčnega ritma in odpoved ledvic. S primerno hidracijo, alkalizacijo urina, alopurinolom, nadomeščanjem kalija in drugih elektrolitov in skrbnim nadzorom vnosa in iznosa tekočin v veliki meri preprečimo omenjene komplikacije. Izjemoma je potrebna hemodializa zaradi akutne odpovedi ledvic ali hiperfosfatemije.

Hemoragični cistitis

Med citostatiki, ki povzročajo hemoragični cistitis sta ifosfamid in ciklofosfamid. Oba pogosto uporabljamo v kemoterapevtskih shemah pri zdravljenju limfomov. Metaboliti obeh citostatikov povzročijo draženje mehurja in s tem hemoragični cistitis. Preprečujemo ga z obilno hidracijo, pogostim uriniranjem in s sočasnim zdravljenjem z mesno, ki ščiti sluznico mehurja tako, da spremeni škodljiv metabolit citostatikov (akrolein) v neškodljivega.

Neželeni učinki na srce

Toksični učinek citostatikov na srce je lahko akuten (motnje ritma, ishemična bolečina, hipotenzija) ali kroničen in se pojavi več tednov ali celo let po zdravljenju. Med citostatiki imajo najbolj izraženo toksičnost na srce antraciklini, citostatiki, ki se zaradi jasnega in širokega antitumorskega učinka veliko uporabljajo pri zdravljenju malignih limfomov, kot tudi drugih hematoloških neoplazem in solidnih rakov. Medtem, ko so akutni neželeni učinki ob pravilnem ukrepanju navadno reverzibilni, pa je kronična okvara, ki se kaže z znaki srčnega popuščanja največkrat ireverzibilna. Tveganje za pojav kronične okvare je odvisno od kumulativnega odmerka citostatika, tako se na primer za doksorubicin močno poveča po presegu kumulativnega odmerka 550 mg/m^2 in za epidoksorubicin 1000 mg/m^2 . Tveganje dodatno zvečujejo dejavniki, kot je obsevanje na predel mediastinuma, starost, arterijska hipertenzija in druge bolezni srca. Za zdravljenje z antraciklini se odločamo individualno za vsakega bolnika posebej glede na zgoraj omenjene dejavnike in korist, ki jo pričakujemo od zdravljenja. Pred pričetkom zdravljenja z antraciklini ocenimo funkcijo srca z ultrazvočno preiskavo srca ali izotopno ventrikulografijo. Z preiskavama v primeru mejnih vrednosti tudi nadziramo funkcijo srca med zdravljenjem. V primeru razvoja antraciklinske kardiomiopatije in posledičnega popuščanja srca bolnika zdravimo po smernicah za srčno popuščanje.

Neželeni učinki na pljuča

Najpogostejša neželena učinka citostatikov na pljuča sta pnevmonitis in pljučna fibroza. Med najbolj pulmotoksične citostatike sodi bleomicin, ki je pomemben citostatik v shemah za zdravljenje Hodgkinove bolezni. Rizični dejavniki za nastanek pljučne fibroze so, poleg kumulativnega odmerka bleomicina

(>250 mg/m²) in načina aplikacije, še starost bolnika, predhodno obsevanje pljuč, kajenje, izpostavljenost visokim koncentracijam kisika po zdravljenju z bleomicinom. V času zdravljenja z bleomicinom spremljamo pljučno funkcijo s testi pljučne funkcije in v primeru poslabšanja le-te zdravljenje z bleomicinom prenehamo. Zgodnji klinični znaki pljučne toksičnosti so suh kašelj in dispnea ob naporu, ob tem pa ugotavljamo zmanjšanje difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid (DLCO) in minimalne retikulonodularne rentgenske spremembe pljuč. Z napredovanjem fibroze se pojavi dispnea v mirovanju, tahipnea, temperatura. Poleg tega je v krvi prisotna hipoksemija, DLCO je močno zmanjšana, rentgensko pa so na sliki pljuč vidni infiltrati. V zgodnji fazi je bolezen reverzibilna. Največkrat jo zdravimo z glukokortikoidi, čeprav vloga glukokortikoidov v zdravljenju ni zanesljivo potrjena. Vedno pa diferencialno diagnostično pomislimo na okužbo in možno napredovanje limfoma.

Neželeni učinki na jetra

Jetra so organ, kjer se metabolizira večina citostatikov in številni od teh so hepatotoksični. Toksičnost je akutna ali kronična. Najpogosteje se toksični učinek na jetra kaže z porastom jetrnih transaminaz, bilirubina, alkalne fosfataze in LDH. Okvara je lahko le prehodna, lahko pa napreduje vse do ciroze jeter. Spremljanje zgoraj omenjenih parametrov je nujno tudi ob prolongiranem zdravljenju s citostatiki kot sta pri zdravljenju bolnikov z limfoproliferativnimi boleznimi 6-merkaptopurin in metotreksat. Glede na stopnjo jetrne okvare prilagodimo odmerek citostatika ali pa zdravljenje prekinemo. Hepatotoksičen učinek citostatikov je večji ob uporabi drugih hepatotoksičnih zdravil, pri aktivnem hepatitisu, sočasnem obsevanju, pri starejših bolnikih in etilskih. Venookluzivna bolezen jeter (netrombotična obliteracija malih in srednje velikih jetrnih ven) je zaplet zdravljenja z zelo visokimi odmerki citostatikov in presaditvi kostnega mozga ali obsevanja jeter. Kaže se z akutno bolečino v zgornjem delu trebuha, povečanjem jeter, ascitesom, porastom teže, ikterusom in lahko vodi v multiorgansko odpoved. Najpogostejša je prvi mesec po presaditvi kostnega mozga. Zdravljenje je simptomatsko.

Neželeni učinki na živčevje

Neželeni učinki citostatikov na živčevje se kažejo tako z prizadetostjo centralnega živčnega sistema (akutna ali kronična encefalopatija), kot z učinki na periferno živčevje (polinevropatija). Citostatiki iz skupine vinka alkaloidov so poleg cisplatina in taksanov najpogostejši povzročitelji polinevropatije. Citostatik vincristin, iz skupine vinka alkaloidov, pogosto uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z limfomi. Neželeni učinek zdravljenja z vincristinom je distalna aksonska senzomotorna nevropatija. Znaki periferne nevropatije so parastezije rok in nog, lahko tudi mišične bolečine, težave pri hoji, senzorične motnje. Ob nevrološkem pregledu ugotovimo izgubo globokih kitnih refleksov. Polinevropatija je reverzibilna v nekaj mesecih, če zdravljenje z vinkristinom začasno prekinemo, ko ugotovimo izgubo refleksov.

Neželene učinki na gonade

Ali bo neželena posledica zdravljenja z citostatiki tudi ireverzibilna sterilnost, ne moremo povsem predvideti. Poleg odmerka citostatika, trajanja zdravljenja, specifične kemoterapevtske sheme in starosti je pomembno poznati tudi delovanje gonad pred začetkom citostatskega zdravljenja. Ne le bolniki z testikularnimi raki, ampak tudi bolniki z Hodgkinovo boleznijo imajo nemalokrat že pred začetkom zdravljenja impotenco in oligospermijo v spermioogramu. Zato je potrebna pred začetkom zdravljenja tudi seksualna in reproduktivna anamneza, klinični pregled in analiza semena. Če uporabljeni citostatiki povzročajo dolgotrajno azoospermijo, je verjetnost povrnitve normalne spermatogeneze zmanjšana. Zato mladim bolnikom, ki načrtujejo družino, vedno pred začetkom takega zdravljenja predlagamo kriokonzervacijo sperme. Pri ženskah funkcionalno stanje jajčnikov pred terapijo ocenimo z ginekološko anamnezo in, v kolikor je potrebno, s hormonskimi preiskavami. Kemoterapija pri ženskah mlajših od 35 let navadno povzroči začasno amenorejo. Če je citotoksično zdravljenje takšno, da poškoduje primordialne folikle, je to vzrok trajne okvare jajčnikov in prezgodnje menopauze. Današnje reproduktivne tehnike pa že omogočajo tudi tem ženskam možnost zanositve.

Poleg fertilitnosti je za kvaliteto življenja bolnikov, kjer zaradi zdravljenja pride do trajne ali začasne okvare gonad nedvomno pomembno tudi zdravljenje simptomov prezgodnje menopavze pri ženskah in impotence pri moških.

Zaradi teratogenosti citostatikov priporočamo uporabo zaščitnih kontracepcijskih sredstev med zdravljenjem s citostatiki, prav tako odsvetujemo zanositev v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju s citostatiki. Če v času nosečnosti ugotovimo limfom, ki zahteva takojšnje zdravljenje, v prvem trimesečju zaradi teratogenosti citostatikov, priporočamo prekinitev nosečnosti. Uporaba vsaj nekaterih citostatikov pa je relativno varna v zadnjih dveh tromesečjih nosečnosti, zato limfom v tem obdobju nosečnosti ni nujno indikacija za prekinitev nosečnosti.

Neželene učinki na kožo

Kožne spremembe, ki so posledica citostatskega zdravljenja so: preočutljivostni izpuščaji, hiperpigmentacija, fotosenzitivnost, spremembe nohtov, alopecija, sindrom roka-noga in preobčutljivost predhodno obsevanih predelov kože.

Nekoliko podrobneje sta v nadaljevanju omenjeni le preočutljivostna reakcija in alopecija.

Praktično vsak citostatik lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo, ki se kaže največkrat tudi z hipersenzitivnim ali urtikarjelnim izpuščajem. Hipersenzitivna reakcija je še posebej pogosta pri zdravljenju z L-asparaginazo, bleomicinom, takساني in monoklonskimi protitelesi. V času aplikacije zdravila je potreben skrben nadzor in takojšnje prenehanje z aplikacijo in zdravljenje preobčutljivostne reakcije, da preprečimo anafilaktični šok. V primeru preobčutljivostne reakcije doma nekaj ur po aplikaciji zdravila ali po nekaj dneh zaradi citostatika, ki ga

bolnik prejema v obliki tablet ali zaradi podpornega zdravljenja, je nujno zdravljenje preobčutljivostne reakcije s strani osebnega zdravnika z antihistaminikom in glukokortikoidom, kot tudi obvestilo lečečemu onkologu o preobčutljivostni reakciji (čas nastopa, znaki, zdravljenje).

Alopecija je nedvomno neželen učinek, ki mnoge bolnike najbolj psihično prizadene. Pojavi se dva do štiri tedne po uporabi za lasne folikle toksičnega citostatika. Alopecija je začasna, odvisna je od vrste citostatika, odmerka in načina aplikacije. Ohlajanje lasišča (ledena kapa) povzroči vazokonstrikcijo in tako zmanjša dotok citostatika v lasne folikle, kar zmanjša možnost nastanka alopecije. Pri bolnikih z limfoproliferativnimi boleznimi ohlajanje lasišča ni priporočljivo, saj lokalna hipotermija zmanjša dotok citostatika tudi v predele z možno lokalizacijo limfoma.

Med kožnimi spremembami, ki se pojavijo na mestu aplikacije citostatika, so možne: ekstravazacija citostatika, flebitis, lokalna urtika, pekoča bolečina v poteku vene, oteklina, hiperpigmentacija v poteku vene. Posebna navodila veljajo za primer ekstravazacije citostatika ob aplikaciji, ki sicer živlensko ne ogroža bolnika, lahko pa povzroči hudo tkivno nekrozo na mestu ekstravazacije (npr. antraciklini).

Sindrom splošne utrujenosti

Poleg vseh prej omenjenih neželenih učinkov na različne organske sisteme je v času zdravljenja pogost tudi sindrom splošne utrujenosti takoimenovan »fatigue«. Znaki so: utrujenost, motnje spanja, pomanjkanje energije, depresija, zmanjšana potrežljivost, slabo počutje, pomanjkanje apetita. Navadno ni le posledica specifičnega zdravljenja ali napredovanja bolezni, ampak so temu pridruženi še psihični in socialni vzroki. Tak bolnik poleg zdravljenja depresije, anemije in drugih simptomov potrebuje tudi pogovor, bližino in pomoč svojcev, poučitev, da potrebuje lažja vsakodnevna opravila in fizično aktivnost kot so npr. sprehodi v naravi, ob tem pa tudi čez dan pogostejši počitek.

Neželeni učinki obsevanja

Akutna toksičnost obsevanja je odvisna od obsevalnega polja. Pri t.i. plaščnem polju so znaki blag faringitis, izguba ali sprememba okusa, suha usta, blag eritem kože v obsevalnem polju, splošna utrujenost, slabost. Pri obsevanju paraaortnih bezgavk sta pogosto prisotna slabost in bruhanje, pri obsevanju predela male medenice pa lahko nastopi diareja, dizurija. Vsi neželeni učinki so prehodni. Zdravimo jih simptomatsko, slabost in bruhanje preprečujemo z antiemetiki pred obsevanjem.

Pozni zapleti zdravljenja z obsevanjem se lahko pokažejo v motenem delovanju organov, ki so bili v obsevalnem polju: pljuč (radiacijski pneumonitis), srca (redko perikarditis, bolezen koronarnih žil), ščitnice (hipotiroidizem, tiroiditis, redkeje hipertiroidizem), gonad (sterilnost), oči (katarakta) in večjim tveganjem za nov primarni rak.

Neželeni učinki po presaditvi kostnega mozga

Zdravljenje z zelo visokimi odmerki citostatikov in presaditvijo kostnega mozga oziroma perifernih krvnih matičnih celic je izbor zdravljenja za nekatere bolnike z ponovitvijo limfoma. Poleg zapletov, ki spremljajo standardno zdravljenje limfomov, pa se po presaditvi kostnega mozga (zlasti alogeni), srečamo še z drugimi za popresaditveno obdobje značilnimi zapleti, ki so prikazani na sliki 1.

Slika 1: Pogosti zapleti po alogeni presaditvi kostnega mozga

ZGODNJI (do 100 dni po presaditvi)	ZAPLETI	KASNI
krvavitve mukozitis virusne okužbe (HSV) bakterijske in glivične okužbe venookluzivna bolezen jeter ledvična odpoved akutna zavrnitvena reakcija intersticijska pnevmonija	okužbe – virusi (CMV), bakterije, glive kronična zavrnitvena reakcija autoimune bolezni restriktivno, obstruktivna bolezen pljuč	endokrinološke motnje – hipotirodizem, sterilnost katarakta aseptična nekroza kosti sekundarni raki

Zaplet alogene presaditve kostnega mozga je tudi zavrnitvena reakcija presadka (graft versus host disease-GVHD), ki je posledica imunsko povzročene reakcije dajalčevih T limfocitov na tkiva prejemnika. Če se pojavi v prvih 100 dneh po presaditvi, govorimo o akutni zavrnitveni reakciji, po tem času pa o kronični. Akutna zavrnitvena reakcija se kaže z prizadetostjo kože, gastrointestinalnega trakta (ulceracije v ustih, diareja) in jeter. Stopnja prizadetosti organov je lahko zelo različna, od zelo blage do življenje ogrožujoče. Kronična zavrnitvena reakcija se kaže z znaki, ki spominjajo na sistemske vezivno-tkivne bolezni. Prizadeta je koža, vezivno tkivo, lakrimalne žleze, jetra, prebavni trakt in pljuča. Potrdimo jo z biopsijo prizadetega organa, zdravimo pa z imunosupresivnimi zdravili.

Zelo pomembno je spremljanje bolnika po presaditvi in prilagajanje odmerkov profilaktičnih imunosupresivnih zdravil, da bi preprečili hudo zavrnitveno reakcijo, ki je kljub intenzivnemu imunosupresivnemu zdravljenju smrtna v visokem odstotku.

Sekundarni raki

Vzrokov za nastanek novega primarnega raka pri bolniku zdravljenem zaradi Hodgkinove bolezni ali Ne-Hodgkinovih limfomov (NHL) je nedvomno več in

eden od njih je predhodno zdravljenje s citostatiki in/ali obsevanjem. Med tako imenovane sekundarne rake pri bolnikih, zdravljenih zaradi Hodgkinove bolezni in NHL sodi akutna levkemija, ki je posledica zdravljenja z alkilirajočimi agensi. Rizično obdobje za nastanek levkemije je prvih 10 let po zdravljenju limfoma. Pred razvojem akutne levkemije je pri bolniku pogosto daljše ali krajše obdobje mielodisplazije. Poleg akutne levkemije bolniki zdravljeni zaradi Hodgkinove bolezni zbolevajo za NHL in tisti, zdravljeni z obsevanjem ali kombinacijo obsevanja in kemoterapije za solidnimi raki. Pri ženskah je pogost rak dojke. Relativno tveganje za rak dojke je največje približno 15 let po zdravljenju Hodgkinove bolezni. Zlasti so ogrožene ženske, ki so bile ob zdravljenju Hodgkinove bolezni z obsevanjem ali kombinacijo kemoterapije in obsevanja mlajše od 25 let. Za vse te ženske priporočamo redne preventivne preglede dojk in mamografijo 10 let po zaključenem zdravljenju Hodgkinove bolezni. Med drugimi sekundarnimi solidnimi raki so še rak pljuč, želodca, ščitnice, melanom, sarkomi mehkih tkiv in kosti. Bolniki zdravljeni zaradi NHL pa pogosteje zbolevajo za rakom sečnega mehurja.

Zaključek

Zdravljenje malignih limfomov je intenzivno in povezano s številnimi neželenimi učinki in zapleti. Vendar pa poznavanje neželenih učinkov, možnosti njihovega preprečevanja, pravočasega in pravilnega zdravljenja in medsebojno sodelovanje zdravnikov in drugega zdravstvenega osebja na vseh ravneh zdravstvene oskrbe bolnika, lahko prepreči razvoj nekaterih zapletov in bolniku omogoči kvalitetno življenje v času zdravljenja in po njem.

Literatura

1. Berger AM, Clark-Snow RA. Adverse effects of treatments. In: DeVitta VT, Hellman S, Rosenberg SA editors. *Cancer – principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincot, 1997: 2705–806.
2. Valagussa P. Complications of therapy: long-term side effects. In: Cavall F, Hansen HH, Kaye SB, editors. *Textbook of medical oncology*. 2nd ed. London: Martin Dunitz, 2000: 583-96.
3. Hughes W, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002, 3: 730-51.
4. Jezeršek-Novaković B, Pajk B, Seme K. Smernice za obravnavo bolnika s febrilno nevtropenijo. *Onkologija*; 2002(6): 38-39.
5. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirbride P et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2971-94.

6. Ozer H, Armitage J, Bennet CL, Crawford J et al. 2000 update recommendation for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18(20): 3558-85.
7. Bronchud MH. Care of the patient treated with intensive chemotherapy. Gardiner-Caldwell communications LTD; 1994.
8. Canellos GP, Lister TA, Sklar JL. The lymphomas. Philadelphia: Saunders, 1998.

PREDSTAVITEV BOLNIKOV Z MALIGNIMI LIMFOMI

Prikaz primera bolnika z agresivnim Ne-Hodgkinovim limfomom

Barbara Jezeršek Novaković

Anamneza

- 1 leto se slabo počuti, v 6 mesecih je izgubil skoraj 10% telesne teže, 3 mesece se je močno znojil ponoči in imel zlasti v večernih urah temperaturo preko 38 °C
- 2 meseca pred sprejemom so mu ugotovili začetno ledvično odpoved nepojasnjene etiologije (vrednost serumskega urata ob tem ni bila določena), opravil je cikloergometrično testiranje, gastroskopijo, rentgensko slikanje prsnih organov – preiskave niso pojasnile bolnikovih težav
- 3 mesece je opazal oteklino v ustih na alveolarnem grebenu zgornje čeljusti levo, ki je segala tudi na nebo, 3 tedne pred sprejemom so mu izpulili zadnji zgornji kočnik levo (brez predhodnega rentgenskega posnetka), oteklina se je od tedaj naglo povečevala, na tem mestu je iztekal gnojavo krvav izcedek
- 1 mesec je opazal krvavitve v veznici obojestransko in očalni hematom obojestransko

Status

- Bolnikovo splošno stanje (performans status) 2-3 po WHO
- Rumenkasto-bleda koža
- Povečane periferne bezgavke: levo submandibularno 2 cm, desno submandibularno 1 cm, desna pazduha 0.5 cm
- Očalni hematom obojestransko, krvavitve v obeh veznicah
- Oteklina na alveolarnem grebenu zgornje čeljusti levo zadaj vsaj 3 cm, sega na nebo

Izvidi opravljenih preiskav

- Laboratorijski:
 - trombociti $139 \times 10^9/l$
 - kreatinin $133 \mu\text{mol}/l$; sečnina $9.8 \text{ mmol}/l$; urat $914 \mu\text{mol}/l$
 - anorganski fosfat $1.7 \text{ mmol}/l$
 - laktatna dehidrogenaza (LDH) $106.02 \mu\text{kat}/l$
 - C reaktivni protein (CRP) $139 \text{ mg}/l$
- Serološke preiskave:
 - reaktivacija Epstein Barrovega virusa (pozitivni IgM, IgG, ter IgG anti EBNA)
 - stanje po prebolelem hepatitisu B (HB_s Ag že negativen)
- Rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah:
 - razširjen mediastinum, policiklično oblikovan levi pljučni hilus
- Rentgenogram obnosnih votlin:
 - v celoti zasenčen levi maksilarni sinus
- Računalniška tomografija obnosnih votlin in orbit:
 - mehko tkivna formacija, ki destruiira levi alveolarni greben zgornje čeljusti, steno levega maksilarnega sinusa in se širi v infratemporalno kotanjo, mehko tkivne formacije v obeh orbitah
- Ultrazvočna preiskava trebuha:
 - povečane paraaortalne bezgavke (največja $2 \times 5 \text{ cm}$), iliakalne bezgavke levo in desno, ter mezenterialne bezgavke
- Histološka preiskava odvzemka z mesta tumorja na alveolarnem grebenu levo:
 - Burkittov limfom
- Histološka preiskava kostnega mozga:
 - Minimalna infiltracija kostnega mozga

Diagnoza

Burkittov limfom, klinični stadij IV.B

Lokalizacije: periferne bezgavke, alveolarni greben zgornje čeljusti levo s širjenjem v levi maksilarni sinus in v infratemporalno kotanjo, obe orbiti, mediastinum, levi pljučni hilus, paraaortalne in iliakalne bezgavke, mezenterialne bezgavke, kostni mozeg, B simptomi – hujšanje, potenje, temperatura

Mednarodni prognostični indeks 3 (klinični stadij, performans status, LDH)

Zdravljenje

Citoredukcija s kortikosteroidi in nizkimi odmerki Ciklofosfamida, nato 6 krogov intenzivne citostatske terapije z visokimi odmerki Metotreksata ter intratekalne aplikacije citostatikov ob vsakem krogu terapije.

Po drugem krogu citostatikov smo dosegli popolno remisijo na vseh lokalizacijah (vključno s kostnim mozgom) z izjemo 9 mm ostanka mehko tkivne formacije za alveolarnim nastavkom leve zgornje čeljusti v infratemporalni kotanji.

Po šestem krogu citostatikov je bilo stanje nespremenjeno, kar smo ocenili kot delno remisijo v predelu infratemporalne kotanje levo. Zaradi rizičnih dejavnikov (neugoden mednarodni prognostični indeks) in ostanka bolezni smo se pri bolniku odločili za utrditev prvega nepopolnega odgovora z visokodozno kemoterapijo.

Bolnik je za stimulacijo pred odvzemom perifernih matičnih celic prejel visok odmerek Ciklofosfamida, sledila je stimulacija s Filgrastimom, vendar je bilo možno zbrati le četrtno potrebnih matičnih celic (s citaferezo perifernih matičnih celic in klasičnim odvzemom kostnega mozga). Glede na neuspešno zbiranje matičnih celic je bolnik zdravljenje nadaljeval s **ciljanim obsevanjem ostanka tumorja**. Sledila je ponovna stimulacija za odvzem perifernih matičnih celic – tokrat le s Filgrastimom, ki je omogočila zadostno zbiranje perifernih matičnih celic.

Sedem mesecev po začetku zdravljenja Burkittovega limfoma je bolnik prejel **visokodozno kemoterapijo po shemi BEAM s podporo avtolognih perifernih matičnih celic**. Zaradi slabega delovanja presadka in posledičnih potreb po transfuzijah koncentriranih eritrocitov in trombocitne plazme, je bolnik 8 mesecev po visokodozni kemoterapiji prejel tudi reinfuzijo preostalih perifernih matičnih celic.

Sedanje stanje

Bolnik je brez kakršnihkoli znakov bolezni 27 mesecev po visokodozni terapiji oz. 34 mesecev po začetku zdravljenja razširjenega agresivnega limfoma. Nadomeščanja s krvnimi derivati ne potrebuje od reinfuzije perifernih matičnih celic dalje.

Klinični primer (Ne-Hodgkinov limfom, difuzni, velikocelični, B celični)

Bolnica T. R., 47 let

Simona Borštnar

Pri 47-letni bolnici z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa II, sicer svetovni popotnici, so se marca 2001 pojavile bolečine v spodnjem desnem delu trebuha in so izžarevale pod desni reborni lok. Ne glede na kratkotrajne napade bolečine, povezane s subfebrilnimi temperaturami, se je počutila slabše kot sicer.

SIMPTOMI:

- *slabo počutje*
- *subfebrilnost*
- *bolečine v spodnjem desnem kvadrantu trebuha z izžarevanjem pod desni reborni lok*

Ob nastopu težav je opravila ultrazvočno preiskavo trebuha, ki je pokazala cisto na jetrih in maščobno infiltracijo tega organa, drugih patoloških sprememb trebušnih organov pa ni bilo videti. Izključena je bila ehinokokoza, kakor tudi druge parazitarne okužbe ali pa morebitni septični proces.

Ker opisane težave niso minile, je junija 2001 opravila računalniško tomografijo trebuha, s katero je bila ugotovljena ekspanzivna tvorba v desni nadledvičnici velikosti 6x9 cm. Hormonska aktivnost tega tumorja je bila izključena.

Julija 2001 so bolnico operirali na Urološki kliniki, opravili so desnostransko nefroadrenalektomijo in regionalno limfadenektomijo; tumor je vraščal v ledveno mišico in prepono. Histološki pregled odstranjenega tumorja je pokazal, da gre za ne-Hodgkinov limfom, difuzni velikocelični, B-celični (CD 20+, CD 30-, CD3-). V odstranjenih bezgavkah ni bilo limfomskih infiltratov.

DIAGNOZA:

- *Ne-Hodgkinov limfom, difuzni velikocelični, B celični (CD 20+, CD 30-, CD3), stadij I.A.E*

Avgusta 2001 je bila bolnica prvič sprejeta na Onkološki inštitut na sistemsko citostatsko zdravljenje. Ob sprejemu je zanikala bolečine, kakor tudi zvišano telesno temperaturo in potenje. V kliničnem statusu razen brazgotine po nefroadrenalektomiji nismo ugotovili drugih posebnosti. Preiskave za določitev razširjenosti bolezni niso pokazale limfoma v nobenem drugem organu. Glede

na laboratorijske izvide smo ugotavljali zvišano aktivnost laktatne dehidrogenaze (LDH), tuberkulinski test je bil pozitiven.

Od avgusta do novembra 2001 je prejela šest ciklusov sistemske kemoterapije (KT) po shemi CHOP (ciklofosfamid + epidokсорubicin + vinkristin + prednizolon) hkrati z intratekalno KT (metotreksat + arabinozin C + deksametazon). Ciklusi so potekali v zaporedju dveh tednov. Ves čas zdravljenja s KT je prejela alopurinol za preprečevanje hiperurikemije, ranitidin za zaščito želodčne sluznice ter antituberkulotik izoniazid (Eutizon [®]B₆). Nato je bila decembra 2001 obsevana na področju desne ledvične in nadledvične lože ter bezgavk ob aorti v dozi 2150 cGy.

PRVO ZDRAVLJENJE:

- 6 ciklusov sistemske KT po shemi CHOP
- intratekalna KT ob vsakem ciklusu sistemske KT
- RT desne ledvične in nadledvične lože ter bezgavk ob aorti v dozi 2150 cGy

Ob zaključku obsevanja smo, zaradi ponovne zvišane vrednosti laktatne dehidrogenaze, predčasno naredili kontrolni UZ trebuha. Ta je pokazal tumor velikosti 13x10 cm za mehurjem in maternico ter povečane bezgavke ob aorti.

PONOVITEV LIMFOMA:

- 13x 10 cm velika limfomska masa za sečnim mehurjem in maternico
- bezgavke ob aorti

Januarja 2002 smo ponovili sistemsko zdravljenje in sicer s KT po shemi VACPE (vinkristin + adriamicin + ciklofosfamid + prednizolon + etopozid) v kombinaciji z imunoterapijo z rituksimabom. Pred začetkom terapije smo bolnici operativno vstavili centralni venski kateter s podkožnim rezervoarjem, da bi zdravila lažje aplicirali. Ob vsakem ciklusu KT na vsake tri tedne, je tudi tokrat prejela citostatike intratekalno (metotreksat + arabinozin C + deksametazon). Tudi med imuno-kemoterapijo je bolnica dobivala alopurinol, ranitidin in izoniazid z vitaminom B₆, dodatno pa še podkožne injekcije rastnega faktorja za nevtrofilce (filgrastim). Po treh ciklusih smo dosegli popoln odgovor bolezni. Skupno je prejela 6 ciklusov imuno-kemoterapije, nato pa po doseženem največjem dovoljenem odmerku antraciklinov še dva ciklusa imunoterapije. Junija 2002 smo zaključili s sistemskim zdravljenjem.

ZDRAVLJENJE PONOVIŠNE BOLEZNI:

- 6 ciklusov sistemske imuno-kemoterapije (rituksimab + KT po shemi VACPE), nato še 2 ciklusa imunoterapije

Med zdravljenjem z imuno-kemoterapijo so nastopili številni zapleti. Bolnica je po prvem ciklusu zbolela za febrilno nevtropenijo in stomatistisom, po drugem ciklusu imuno-kemoterapije pa se je razvil hud hemoragični cistitis. Najverjet-

nejši vzrok krvavitve iz sečil je bil citostatik ciklofosamid, zato smo ga zamenjali z nitrogen mustardom, ki ima podoben mehanizem delovanja, vendar pa manj izraženo toksično delovanje na sluznico sečnega mehurja. Krvavitve se po zamenjavi zdravil niso ponovile. Po četrtem ciklusu se je na področju pooperativne brazgotine razvil pasovec, zato smo bolnico zdravili z virostatikom. V obdobju akutne okužbe ga je prejela v terapevtskih odmerkih, nato pa v preventivnih odmerkih. Po petem ciklusu imuno-kemoterapije pa je nastopila sepsa. V hemokulturi odvzeti tako iz centralnega venskega katetra, kot tudi iz periferne krvi, smo izolirali bakterijo *Staphylococcus epidermidis*. Okužba je izvirala iz centralnega venskega katetra s podkožnim rezervoarjem. Sepsa smo pozdravili z antibiotikom vankomicinom, centralnega venskega katetra pa nismo odstranili.

ZAPLETI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA:

- *stomatitis*
- *febrilna nevtropenija*
- *hemoragični cistitis*
- *pasovec*
- *kateterska sepsa*

Glede na zaplet s hemoragičnim cistitisom se nismo odločili za dodatno obsevanje mehurja in bezgavk ob aorti. Bolnica je bila na zadnjem pregledu septembra 2002, morebitnih znakov bolezni takrat nismo ugotovili. Enkrat mesečno ji prebrizgamo centralni venski kateter, še vedno pa je na terapiji z Eutizonom B6.

Ekstranodalni Ne-Hodgkinov limfom – prikaz primera (K.M., roj. 1949, št.p.7078/83)

Radka Tomšič

Februarja 1995 je prišel, takrat 46 letni K.M., na pregled v kirurško ambulanto zaradi turu podobne spremembe na koži levo glutealno, ki jo je opazoval približno 3 tedne. Kirurg je opisoval na omenjenem mestu 4 x 5 cm veliko, tršo rezistenco z nekrozo kože in z znaki kroničnega vnetja.

Napravil je ekscizijo in nekrektomijo. Histološki izvid: anaplastični velikocelični limfom, CD 30 pozitiven – T tip.

Bolnika so na podlagi tega izvida poslali na Onkološki inštitut **marca 1995**.

Ob pregledu pri nas je bil na koži glutealno levo viden infiltrat velikosti 7 x 4 cm, v sredini eksulceriran, lividno rdeče barve, trde konsistence, debeline približno 1 cm.

Opravil je še dodatne preiskave za zamejitev bolezni (Rtg p.c., UZ trebuha, biopsija kostnega mozga), ki niso pokazale obolelih bezgavk. Limfom je bil tako ugotovljen le na koži glutealno levo – primarni klinični stadij IAE.

Od **marca 1995 do junija 1995** je bil zdravljen s kemoterapijo po shemi CHOP, nato pa še z obsevanjem prizadete regije v skupni dozi 20 Gy. Dosežen je bil popolni odgovor.

Bolnik je **septembra 1997** opazil rdečino v predelu desnega stegna spredaj. Sprva smo spremembo samo opazovali, **oktobra 1997** je bil že opisan infiltrat v tem predelu, zato je bila na tem mestu opravljena aspiracijska biopsija s tanko iglo. Ker citološko ni bilo mogoče opredeliti procesa, klinično pa je bilo sumljivo za ponovitev limfoma, je bila sprememba odstranjena. Histološki izvid je bil enak kot leta 1995 in je govoril za ponovitev limfoma. Ker makroskopskega ostanka ni bilo, mikroskopski pa ni bil potrjen, je bil bolnik od **decembra 1997 do januarja 1998** zdravljen le z dodatno kemoterapijo po shemi CHOP.

Na redne kontrole je hodil do oktobra 1999, nato pa na naročeno kontrolo ni več prišel.

Ponovno se je zglasil na pregled **januarja 2002**. Povedal je, da je pred približno sedmimi meseci opazil ranico, ki se ni zacelila in se je postopoma večala, zlasti zadnje mesece.

Lokalno spredaj je bila v zgornji tretjini desnega stegna vidna 10 x 10 cm velika in vsaj 2 cm globoka gnojna rana, z infiltracijo mehkih delov stegna v tem predelu.

Aspiracijska biopsija s tanko iglo je potrdila drugo ponovitev ne-Hodgkinovega limfoma kože.

Preiskave za zamejitev bolezní so tudi tokrat pokazale, da je to edino obolelo področje.

Uvedena je bila kemoterapija po shemi CHOP, prejemal jo je od **januarja 2002 do aprila 2002**. Zdravljenje je zaključil z obsevanjem prizadete regije s skupno dozo 30 Gy.

Ob pregledu julija 2002 se je počutil zdrav. V obsevanem predelu desnega stegna je bila koža še vedno svetlo rdeča, rana pa je bila zaceljena.

Prikaz primera pacientke z Ne-Hodgkinovim limfomom (NHL), folikularnim, gradus 1, stadij IV B M. E., roj 22.10. 1951

Lorna Zadavec Zaletel

Pri 42 letni bolnici so junija 1994 na Ginekološki kliniki pred laparaskopsko sterilizacijo s CT in UZ trebuha našli povečane retroperitonealne bezgavke paraaortalno (PAO) in desno iliakoingvinalno do velikosti 3 cm.

Julija 1994 je bila napotena na Onkološki inštitut pod sumom na maligni limfom retroperitonealno. Ob prvem pregledu je bila bolnica v dobri splošni kondiciji, asimptomatska, imela je obojestransko ingvinalno povečane bezgavke do 3 cm v premeru. Opravljene so bile naslednje diagnostične preiskave:

- KKS, DKS, biokemija bp
- aspiracijska biopsija (AB) bezgavk ingvinalno – reaktivni limfadenitis
- AB bezgavke PAO pod kontrolo UZ – verjetno reaktivni limfadenitis (Dd: NHL, nizke stopnje malignosti).
- Rtg p.c. bp, ORL pregled bp

Septembra 1994 je bil ponovno napravljen UZ trebuha, ki ni pokazal napredovnja boleznih v trebušni votlini. Narejena je bila AB ingvinalnih in retroperitonealnih bezgavk, bile so citološko suspektne za NHL, nizke stopnje malignosti (Dd: reaktivni limfadenitis), zato je bila oktobra narejena biopsija bezgavke desno ingvinalno. Histološki izvid: **NHL, nodularnega tipa CB-CC (centroblastno-centrocitni)** (Kielska klasifikacija).

Bolnica je takrat tožila o nočnem znojenju in utrujenosti. V somatskem statusu so bile poleg ingvinalnih bezgavk tipljive tudi povečane bezgavke levo na vratu do 2 cm velikosti in v obeh pazduhah do 4 cm velikosti. V tem času je naredovala tudi bolezen v retroperitoneju (ultrazvočno konglomerat bezgavk paraaortalno premera 9 cm), biopsija kostnega mozga pa je pokazala nodularno infiltracijo z NHL nizke stopnje malignosti. Bolnica je imela tako NHL, CB-CC, stadij IV B (znojenje) z lokalizacijo boleznih v kostnem mozgu, perifernih bezgavkah nad in pod prepono ter v retroperitonealnih bezgavkah.

Novembra 1994 je začela zdravljenje s kemoterapijo v sestavi Leukeran in Pronison. Zaradi stranskih pojavov (adipoznost, zvišan RR ob kardiomiopatiji, diabetes mellitus) je prejela le 2 ciklusa Pronisona in nadaljevala terapijo z Leukeranom (9 ciklusov) do julija 1995. Ob tem je bolezen v celoti regresirala (somatski status in UZ).

Januarja 1996 se je bolezen ponovila s pojavom povečanih bezgavk v retroperitoneju PAO in iliakalno obojestransko do velikosti 4 cm in levo na vratu (5×7cm). Rtg p.c. in krvne preiskave so bile v mejah normale. Bolnica je začela prejemati kemoterapijo z vinkristinom in ciklofosamidom. Po 5 ciklusih kemoterapije so se bezgavke na vratu levo zmanjšale za polovico, retroperitonealne bezgavke pa so ostale po velikosti nespremenjene. Zato je bila v juniju 1996 zdravljena z obsevanjem prizadetih bezgavčnih lož v retroperitoneju in na vratu levo z odmerkom 2100 cGy, povečane bezgavke so po obsevanju popolnoma izginile. Po kemoterapiji je dobila periferno polinevropatijo (vinkristin) in zgodnjo menopavzo (ciklofosamid).

Po prostem intervalu dveh let je prišlo julija 1998 do ponovitve bolezni v bezgavkah na vratu desno (velikosti do 3 cm – citološko NHL, CB-CC). Ostale preiskave (krvne, rtg p.c., ORL, UZ trebuha) so bile v mejah normale, zato je bila zdravljena le z obsevanjem desne polovice vratu (odmerek 2500 cGy).

Eno leto se je dobro počutila in bila brez znakov bolezni, junija 1999 pa se je pojavilo nočno znojenje, do 2 cm velike bezgavke levo ingvinalno, povečana vranica ter paketi povečanih bezgavk PAO in iliakoingvinalno (do 6×2 cm). Tedaj je bolnica svetovano zdravljenje odklonila. Septembra so se pojavile tudi povečane bezgavke v pazduhah do velikosti 3 cm, bolezen v trebuhu pa je ostajala nespremenjena. Bolnica je bila še naprej brez terapije.

Junija 2000 UZ trebuha ni več pokazal bolezni v trebuhu (SPONTANA REMISIJA), pazdušne bezgavke so bile še vedno povečane (do 3 cm). Bolnica se je dobro počutila.

Na kontroli novembra 2001 je bolnica tožila zaradi bolečin v levi pazduhi. Ob pregledu je bil v levi pazduhi tipljiv 4 cm velik paket bezgavk in v desni pazduhi 2 cm (citološko NHL, folikularni, nizke stopnje malignosti). UZ trebuha, rtg p.c. in krvne preiskave so bile bp. Zdravljena je bila z obsevanjem leve pazduhe (odmerek 2500 cGy).

Julija 2002 je bilo počutje bolnice dobro, v somatskem statusu tipljiva 2.5 cm velika bezgavka levo femoralno. Ponovno, po 2 letih, so se pojavile povečane retroperitonealne bezgavke PAO in iliakalno do velikosti 4.5 × 2 cm. Sicer je bil rtg p.c. in krvne preiskave bp.

DOKTRINA ZDRAVLJENJA GINEKOLOŠKIH MALIGNOMOV NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU IN UNIVERZITETNI GINEKOLOŠKI KLINIKI

Marjetka Uršič Vrščaj

16. Onkološki vikend namenjamo predstavitvi tretje, revidirane izdaje Doktrina zdravljanja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki. Nemogoče je na kratko do podrobnosti predstaviti doktrino ali smernice zdravljenja vseh številnih rakov rodil. In nemogoče je nameniti dovolj časa predstavitvi vseh oblik zdravljenja posameznih rakov, kot bi seveda bilo prav. Odločitev kako in kaj odbrati ni niti lahka niti enostavna.

Zato smo se odločili, da na tokratnem, 16. Onkološkem vikendu podrobneje predstavimo samo dve, še vedno zelo pomembni področji: smernice zdravljenja raka materničnega vratu in raka jajčnikov. Zakaj in čemu prav rak materničnega vratu in rak jajčnikov?

Zaradi neuspešnega odkrivanja predrakavih sprememb in s tem naraščajoče incidence invazivnega raka smo glede števila bolnic z rakom materničnega vratu na vrhu evropske lestvice. Zato rak materničnega vratu ponovno zasluži posebno pozornost vsakega slovenskega zdravnika.

Kljub nekaterim učinkovitejšim metodam pri odkrivanju novih bolnic in nadzoru po zdravljenju je rak jajčnikov, kot vemo, še vedno tisti rak rodil, zaradi katerega umre največ bolnic. Uspešnejše odkrivanje bolnic z začetnim rakom jajčnikov zagotovo vodi k večjemu in boljšemu preživetju bolnic in je v veliki meri odvisno tudi od pravičnega in hitrega ukrepanja ne le ginekologov pač pa tudi splošnih in drugih zdravnikov.

Prva knjižica z naslovom Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov je bila izdana pred desetimi leti, leta 1992. V desetih letih, odkar so bile objavljene prve smernice o zdravljenju raka rodil, se je na strokovnem področju veliko spremenilo, nekje več, drugje manj. Spremenjena kirurška tehnika in nove metode, novi pristopi k sistemskemu zdravljenju in novi citostatiki, nove obsevalne naprave in novi načini obsevanja, vse to je vodilo k nujnosti oblikovanja novih, sodobnih smernic zdravljenja.

Smernice zdravljenja rakov rodil oblikuje konzilij, to je skupina strokovnjakov, ki sodelujejo pri zdravljenju z največjim deležem: ginekologi, internisti in radio-terapevti, upoštevajoč najnovejša dognanja na tem področju. Vendar pa ne smemo prezreti dejstva, da so smernice nekega zdravljenja le splošna priporočila in, da nobile, že vnaprej določene smernice zdravljenja, ne morejo odvzeti bremena odgovornosti vsakega posameznega zdravnika do svojega bolnika. Ali kot je že v prvi izdaji Doktrine zdravljenja ginekoloških malignomov

leta 1992 zapisal doc. dr. Fras: »Ne pozabimo, da bolnik ni stranka, in da še tako izdelana doktrina ne odvezuje zdravnika, da ne bi vselej ravnal kot zdravnik!«

Nova, tretja revidirana izdaja knjižice Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki. obsega zdravljenje raka materničnega vratu, materničnega telesa, jajčnikov in jajcevodov, zunanlega spolovila in nožnice. Pri vsakem od naštetih rakov najdemo odgovor na pet osnovnih vprašanj:

- kakšen je delež raka pri nas in kakšna so opozorilna znamenja bolezni,
- kateri so diagnostični ukrepi, ki omogočajo hitro in pravilno diagnozo,
- kako opredelimo posamezne stadije in podstadije bolezni,
- katere oblike zdravljenja so najprimernejše glede na prisotne prognostične dejavnike,
- kateri ukrepi so najprimernejši pri nadzoru bolnic po zdravljenju.

Vsi, ki smo pripravili to knjižico bomo vedeli, da smo dosegli svoj namen, če bo odkrivanje in zdravljenje naših bolnic učinkovitejše, informacije o zdravljenju, morebitnih komplikacijah in nadzoru bolnic po zdravljenju, posredovane drugim zdravnikom, bolj razumljive. In nenazadnje, če bo skupno sodelovanje vseh, ki pri zdravljenju naših bolnic v najširšem pomenu besede sodelujemo, lažje in boljše.

Avtorji izrekamo iskreno zahvalo vsem, ki so nam kakorkoli pomagali pri nastajanju naših treh knjižic.

Literatura

1. Fras P, Baškovič M, Cerar O et al. Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1992
2. Stržinar V, Baškovič M, Bebar S et al. Ginekološki malignomi: doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki. 2. rev. izd. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2001.

ZGODNJE ODKRIVANJE PREDRAKAVIH SPREMEMB MATERNIČNEGA VRATU – DRŽAVNI PROGRAM ZORA

Maja Primic Žakelj

Zbolevnost in umrljivost za rakom materničnega vratu v Sloveniji

Epidemiološki podatki kažejo, da se kljub priporočenim letnim preventivnim pregledom brisa materničnega vratu (BMV), ki so ena od pravic iz obveznega zbiravstvenega zavarovanja, zbolevanje za rakom materničnega vratu od leta 1994 v Sloveniji povečuje, kar pomeni, da dosedanji preventivni program ni dovolj učinkovit.

Po podatkih Registra raka za Slovenijo se je incidenca tega raka zmanjšala od 34/100.000 žensk v letu 1962 na 14/100.000 v letu 1979, do leta 1994 je bila nato pretežno ustaljena, od tedaj pa se spet povečuje in je bila leta 1997 23,1/100.000, torej večja kot leta 1974 (22,2/100.000), leta 1999 pa 19,8/100.000. Leta 1997 je bilo registriranih 236 novih primerov, umrlo je 63 žensk s tem rakom; leta 1999 so bili registrirani 203 novi primeri, umrlo pa je 52 bolnic. V primerjavi z osemdesetimi leti se je incidenca invazivnega karcinoma izrazito povečala v starostnih skupinah 30-39 let in 45-54 let.

Osnovne razloge za neučinkovitost presejalnih programov so v tujini opredelili že pred več kot 15 leti (Chamberlain J. 1986). Ti so:

- nesposobnost pritegniti zadosten delež ogrožene skupine žensk na preventivni pregled BMV;
- neustrezna obravnava žensk s spremembami v BMV;
- predolgo obdobje med pregledi (več kot 5 let);
- napačno negativni izvidi.

Izkušnje iz evropskih držav kažejo, da je nadzorovanje raka materničnega vratu mogoče izboljšati z organiziranim programom; ženske v kritični starosti vabijo na pregled BMV z osebnimi vabili, tako povečajo delež pregledanih, ki naj bi dosegel vsaj 70 odstotkov ciljnega prebivalstva v določenem časovnem intervalu. Poleg tega pa so potrebne smernice za zagotavljanje kakovosti vseh postopkov in nadzor nad njimi. Organiziran program omogoča racionalnejšo porabo sredstev, namenjenih preventivnemu zdravstvenemu varstvu žensk, saj ob primerni kakovosti postopka za preventivo zadošča pregled brisa žensko tretje leto, ženskam pa zagotavlja poenoteno strokovno obravnavo na vseh ravneh, od presejalnega postopka, sledenja, do morebitne intervencije.

Bistveni elementi organiziranih presejalnih programov so poleg kakovostnega dela z izdelanimi smernicami tudi vzpostavitev in vodenje centralnega informacijskega sistema o izvidih citoloških brisov, povezava izvidov s seznamom ciljne populacije, pošiljanje vabil na pregled tistim ženskam, ki jim bris ni bil pregledan v izbranem preteklem obdobju, ter sprotno spremljanje kratkoročnih in dolgoročnih kazalnikov učinkovitosti programa.

Razloge za neučinkovitost preventive raka materničnega vratu v Sloveniji in možnosti za izboljšanje stanja smo v Sloveniji iskali s projektom ZORA (1998-2002), na Ginekološki kliniki pa tudi s posebno raziskavo med bolnicami z rakom materničnega vratu.

Projekt ZORA je imel več ciljev:

- vzpostavitev centralnega informacijskega sistema za identifikacijo žensk, ki ne prihajajo na redne preventivne preglede, za spremljanje deleža pregledanih žensk in za spremljanje izvidov BMV in nadaljnje obravnave (histološki izvidi, povezava z Registrom raka);
- oceno odziva na pisna vabila vzorcu žensk iz ljubljanske in obalne regije, ki ne prihajajo same na redne preglede BMV;
- spodbujanje izdelave smernic za zagotavljanje in nadziranje kakovosti vseh postopkov v zvezi z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb in raka materničnega vratu in s tem celostne obravnave raka materničnega vratu v Sloveniji (nekatere od njih so bile že narejene).

Razlogi za neugoden trend zbolewnosti za rakom materničnega vratu v Sloveniji – ugotovitve projekta ZORA

- **Slabša dostopnost do preventivnih pregledov.** Podatki registra brisov materničnega vratu (Register organiziranega odkrivanja raka materničnega vratu, ki je v fazi pilotnega projekta registriral brise materničnega vratu prebivalk ljubljanske zdravstvene regije, po uveljavitvi novega Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva – Uradni list RS, št. 65, 21. 7. 2000 – še iz drugih slovenskih laboratorijev, čeprav ne vseh) kažejo, da enkrat na leto pride na preventivni ginekološki pregled danes okrog 30 odstotkov žensk v starosti 20-64 let, na tri leta pa manj kot 50 odstotkov (po izkušnjah in priporočilih Evropske skupnosti bi jih moralo priti vsaj 70 odstotkov v treh letih).

Razlog za premajhen obisk in dejstvo, da je trenutno priporočenih letnih pregledov deležna samo tretjina žensk ciljne skupine, ni samo slaba zdravstvena osveščenost žensk ob uveljavljeni praksi, da se naročajo na preventivne preglede na lastno pobudo. Razlog je tudi neenakomerna razporejenost ginekologov in priporočena pogostnost preventivnih pregledov BMV (enkrat letno). Šele z uvajanjem glavarine v poskusnem obdobju se je razporejenost ginekologov izboljšala, vendar samo v nekaterih področjih (Štajerska, Koroška), na Dolenjskem pa še ne.

V ljubljanski regiji se je vabilu na pregled odzvala približno polovica povabljenih žensk, od katerih večina ni bila na pregledu brisa več kot tri leta. Ta rezultat kaže, da bomo z vabili lahko povečali pregeldanost ciljne skupine žensk na najmanj 70 odstotkov v treh letih.

- **Kakovost presejalnega postopka.** V Sloveniji, do začetka uvajanja Registra organiziranega presejanja za raka materničnega vratu, ni bilo celovitega vpogleda glede števila pregledov BMV v določenem časovnem obdobju, glede rezultatov izvidov BMV, pa tudi smernic za enotno vsebino izvida nismo imeli.

V okviru projekta ZORA smo izdelali enotno napotnico s citološkim izvidom, dogovorili smo se za enoten nabor podatkov, ki jih mora vsebovati napotnica z izvidom, uvedli smo računalniško spremljanje rezultatov izvidov v nekaterih laboratorijih in njihovo povezovanje v centralni informacijski sistem.

Analiza več kot 500.000 izvidov iz 9 laboratorijev, zbranih v obdobju 1998 do 2001, kaže precejšnje razlike v deležu brisov, ocenjenih kot manj kakovostni in nekovostni med laboratoriji (pa tudi med ginekologi). Najpogosteje kot razlog navajajo, da ni endocervikalnih/metaplastičnih celic, kar pomeni, da BMV ni vzet s pravega mesta.

Tabela 1: Kakovost BMV – 511.313 BMV iz 9 laboratorijev; 1998-2001.

Ocena kakovosti BMV	% – povprečje	% v laboratoriju z najmanjšo vrednostjo	% v laboratoriju z največjo vrednostjo
<i>Uporaben</i>	80,5	65,0	98,7
<i>Manj uporaben</i>	17,7	1,1	33,1
<i>Neuporaben</i>	1,0	0,1	1,9
<i>Ni podatka</i>	2,0	0,1	3,8

Tabela 2: Razlogi za manj uporabne ali neuporabne BMV: 511.313 BMV iz 9 laboratorijev; 1998-2001.

Razlog	% – povprečje	% v laboratoriju z najmanjšo vrednostjo	% v laboratoriju z največjo vrednostjo
<i>Majhno št. celic</i>	2,8	0,2	4,9
<i>Slabo fiksiran BMV</i>	1,0	0,0	1,7
<i>Nepregleden: vnetje</i>	1,1	0,0	4,1
<i>Nepregleden: kri</i>	0,8	0,1	1,7
<i>Ni endoc./metapl. celic</i>	12,3	0,4	29,1
<i>Citoliza</i>	0,5	0,0	3,8
<i>Drugo</i>	1,6	0,0	5,0

Porazdelitev BMV glede na razred PAP kaže, da je v celoti okrog 15 odstotkov BMV ocenjenih s PAP II in več več (pri katerih so potrebni pogostejši pregledi kot na 3 leta) (Tabela 3). Največ je blagih diskarioz, ki sodijo v razred PAP II (preostale »dvojke« so pretežno posledice vnetja) (Tabela 4). Tudi tu so razlike med laboratoriji, katere pripisujemo tudi različnim značilnostim žensk iz raznih področij Slovenije.

Tabela 3: Citološki izvid – razred PAP : 511.313 BMV iz 9 laboratorijev; 1998-2001.

Razred PAP	% – povprečje	% v laboratoriju z najmanjšo vrednostjo	% v laboratoriju z največjo vrednostjo
I	83,5	67,4	95,0
II	13,6	4,1	25,6
III	1,2	0,6	1,9
IV, V	0,1	0,02	0,3
Ni podatka	1,7	0,1	5,0

Tabela 4: Citološki izvid – neoplastične spremembe celic (vrsta diskarioz): 511.313 BMV iz 9 laboratorijev; 1998-2001.

Razlog	% – povprečje	% v laboratoriju z najmanjšo vrednostjo	% v laboratoriju z največjo vrednostjo
Abnormne ploščate c.	3,6	0,1	5,8
Abnormne žlezne c.	0,9	0,1	1,4
Blaga diskarioza pl. c.	7,0	1,2	17,6
Zmerna diskarioza pl. c.	0,9	0,2	1,6
Huda diskarioza žleznihi c.	0,2	0,1	0,5
Huda diskarioza žl. c.	0,02	0,0	0,1
Ploščate karcinomske c.	0,05	0,0	0,2
Žlezne karcinomske c.	0,03	0,0	0,2

- Povezava podatkov o novih primerih invazijskega RMV, prijavljenih v Registru raka za Slovenijo (s stalnim bivališem v ljubljanski zdravstveni regiji) v letih 1998 in 1999 je pokazala, da je od 120 novih primerov imelo 64 primerov registriran vsaj en BMV v registru brisov (od leta 1998 – to seveda ne pomeni, da jih preostalih 56 ni imelo pregledanega brisa, saj registracija v teh dveh letih ni bila popolna); 19 bolnic je v letu pred diagnozo imelo vsaj en BMV ocenjen kot PAP I ali PAP II (Tabela 5). Za natančnejšo razjasnitev bi potrebovali ponovni pregled teh brisov.

Tabela 5: Citološke diagnoze in stadij ob diagnozi RMV. Bolnice iz ljubljanske zdravstvene regije z rakom materničnega vratu, odkritim v letih 1998-1999.

PAP	Stadij					Skupaj
	I	II	III	IV	Neznano	
	82	15	17	3	3	120
IV, V	12	1	0	0	0	13
III	27	1	1	0	0	29
II	9	1	1	0	0	11
I	5	2	1	0	0	8
neznano	0	2	1	0	0	3
BMV ni registriran	29	8	13	3	3	56

- Raziskava Ginekološke klinike kaže na nekatere pomanjkljivosti v postopkih pred diagnozo RMV.
- V okviru projekta ZORA se je izkazalo, da je premalo učinkovita tudi organiziranost ginekološke citopatologije; diagnostika poteka v laboratorijih, pa tudi pri posameznikih z različno izobrazbo. Verjetno bi tej stroki lahko že na Medicinski fakulteti posvetili več pozornosti..

To področje naj bi med ostalim urejal Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu (Uradni list RS, št. 68-3652/2001). Ministrstvo za zdravje je že imenovalo skupino, ki naj bi ocenila, ali laboratoriji ustrezajo zapisanim smernicam.

Državni program ZORA – cilji in vpeljava

Nova Navodila za izvajanje reproduktivnega zdravstvenega varstva – (Uradni list RS, št. 33-3122/2002) so pomemben korak k vzpostavitvi organiziranega presejalnega programa, saj v zvezi s preventivnim pregledom za preprečevanje raka materničnega vratu določajo:

- **ciljno skupino žensk**, starih 20-64 let, ki bo zajeta v aktivno presejanje; če teh v določenem intervalu na preventivni pregled ne bo, bodo nanj pisno povabljeni. Opredelem ženskam bo vabilo poslal izbrani ginekolog, neopredeljene bodo dobile vabilo iz Registra, če jim bris ne bo registriran v obdobju treh let. Pri neodzivnicah je predvideno sodelovanje s patronažno službo,
- **interval med pregledi**: 3 leta po negativnem izvidu (izvid PAP, ocenjen kot uporaben) na začetku in po prvem letu (pri čemer se upošteva koledarsko leto in ne natančen datum zadnjega pregleda),

- **delež žensk, ki naj bo pregledan po smernicah programa:** najmanj 70 odstotkov žensk v starosti 20-64 let v treh letih (ciljno skupino je treba pregledati v treh in ne enem letu),
- **koordinacijo preventivnega delovanja ginekoloških timov:** območni odgovorni ginekologi, območni koordinatorji preventivnega reproduktivnega zdravstvenega varstva žensk in nacionalni koordinator bodo usklajevali celotno področje preventivnega reproduktivnega zdravstvenega varstva žensk,
- **spremljanje poteka in učinkovitosti državnega programa ZORA:** vodja državnega programa s strokovnimi skupinami za ginekologijo, citopatologijo in informatiko z organizacijo, združeni v programskem svetu so zadolženi za koordinacijo, spremljanje poteka in rezultatov DP ZORA.

Za uspeh programa so pomembne tudi smernice za zagotavljanje kakovosti vseh postopkov, ne le ob preventivnem pregledu, ampak tudi nadaljnjih postopkov pri brisih, ki odstopajo od normale, do diagnostike in zdravljenja patoloških sprememb in pregled predhodnih postopkov pri bolnicah z rakom, da se ugotovi, ali gre morda za pomanjkljivosti v presejalnem programu.

Poleg smernic, ki so v novih navodilih, so že bile pripravljene tudi druge, ki so jih potrdili ustrezni državni strokovni organi, kot npr.:

- Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu,
- Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu.

Za celotno obravnavo področja potrebujemo še dodatne smernice, pobude vseh strokovnih skupin za njihovo izdelavo, predvsem pa njihovo upoštevanje v praksi. Le tako bomo prispevali k skupnemu cilju – manjšemu številu žensk z invazijskim rakom materničnega vratu. K večjemu obisku preventivnih pregledov pa bo gotovo prispevala tudi spodbuda in razlaga družinskega zdravnika.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1976, 1982, 1990, 1997, 1998, 1999. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo: 1979, 1985, 1993, 2000, 2001, 2002.
2. Coleman D, Day N, Douglas D et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Eur J Cancer 1993; 29A (Suppl 4): S1-S38. (Europe Against Cancer Programme).
3. Franco E, Monsonego J, editors. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell, 1997.
4. Hakama M et al. Evaluation of screening programmes for gynaecological cancer. Br J Cancer 1985; 52: 669-73.

5. Hakama M, Miller AB, Day NE, editors. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Sci Publ 76. Lyon: IARC, 1986.
6. IARC. Human papillomaviruses. IARC Monogr 64. Lyon: IARC, 1995.
7. Linos A, Riza E, Ballegooijen M, editors. Cervical cancer screening in European Union. Eur J Cancer 2000; 36: 2175-272.
8. Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC, editors. Cancer screening: theory and practice. New York: Marcel Dekker, 1999.
9. Miller AB et al. Report on a workshop of the UICC project on evaluation of screening for cancer. Int J Cancer 1990; 46: 761-9.
10. Nanda K et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann Int Med 2000; 132: 810-9.
11. Nieminen P et al. Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: a case-control study. Int J Cancer 1999; 83: 55-8.
12. O'Sullivan JP. Observer variation in gynaecological cytopathology. Cytopathology 1998; 9: 6-14.
13. Pompe Kirn V, Kovačič J, Primic Žakelj M. Epidemiological evaluation of cervical cancer screening in Slovenia up to 1986. Eur J Gynaecol Oncol 1992; 13:75-82.
14. Pompe Kirn V, Volk N. Epidemiological features of cervical carcinoma in young women of Slovenia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994; 55: 23.
15. Pompe Kirn V, Japelj B, Primic Žakelj M. Future trends in breast, cervical, lung, mouth and pharyngeal cancer incidence in Slovenia. Cancer Causes Control 2000; 11:309-18.
16. Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M. ZORA: državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu. Onkologija 1997; 2: 51-3.
17. Primic Žakelj M et al. Poročilo o dosedanjem poteku projekta ZORA. Onkologija 1999; 3(2): 82-6.
18. Primic Žakelj M, Pompe Kirn V, Škrlec F, Šelb J. Can we rely on cancer mortality data? Checking the validity of cervical cancer mortality data for Slovenia. Radiol Oncol 2001; 35: 243-7.
19. Pritchard J et al. Quality assurance guidelines for cervical cancer screening programme. NHSCSP, Sheffield, 1996.
20. Sankila R, Demaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. European Commission, Europe Against Cancer Programme. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
21. Sasieni PD et al. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cancer. Br J Cancer 1996; 73: 1001-5.
22. Yobs AR et al. Retrospective evaluation of gynecologic cytodiagnosis. II. Interlaboratory reproducibility as shown in rescreening large consecutive samples of reported cases. Acta Cytol 1987; 31: 900-10.

ETIOLOGIJA RAKA MATERNIČNEGA VRATU – POMEN ONKOGENIH HUMANIH VIRUSOV PAPILOMA

Marjetka Uršič Vrščaj

Okužbe s humanimi virusi papiloma

Med najpogostejše spolno prenosljive bolezni štejemo okužbe s humanimi virusi papiloma (HPV). Okužena je približno tretjina žensk mlajših od petintrideset let, število okuženih moških pa je popolna neznanka. Večina žensk bo, zahvaljujoč usklajenemu delovanju imunskega sistema, okužbo preživela brez kakršnihkoli resnejših posledic.

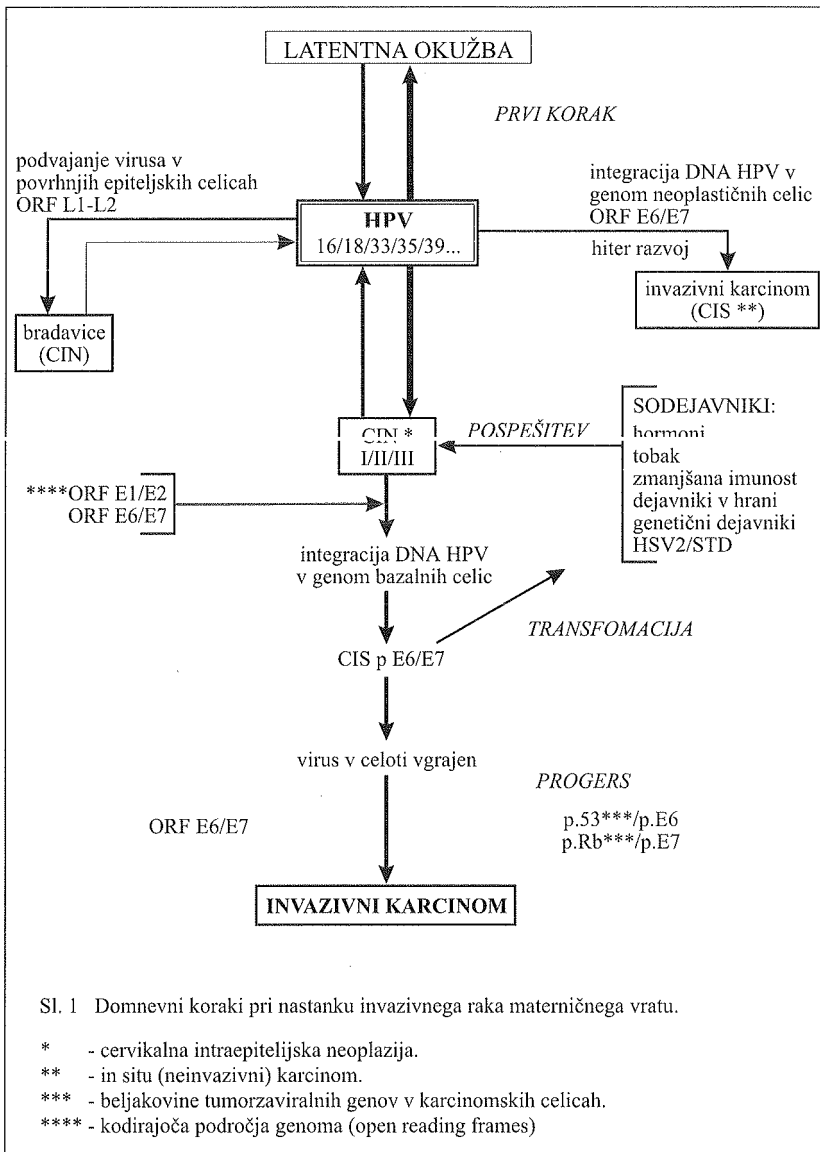
Onkogeni HPV

HPV sodijo v obsežno skupino papova virusov. Do sedaj je bilo pri ljudeh odkritih že več kot sto podtipov HPV. Le nekateri od njih, imenujemo jih tudi visoko rizični ali onkogeni HPV, so povezani z večjim tveganjem za nastanek predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (RMV), npr. visoko rizična HPV 16 in 18 pa tudi HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 in 68. Relativno tveganje za nastanek RMV ob prisotnosti HPV je – odvisno od tipa HPV – med 2.5 in 30.

Domneva o vzročni povezavi med HPV in nastankom RMV je stara že več kot dvajset let. Onkogeni HPV so ključnega pomena pri nastanku več kot 99% raka materničnega vratu. Te ugotovitve temeljijo na visokem odstotku ugotovljenih visoko rizičnih HPV pri bolnicah s ploščatoceličnim RMV in skoraj vedno prisotnih tudi pri predrakavih spremembah, sorazmerno s stopnjo displastičnih sprememb.

Čeprav se prenekatera mlada ženska okuži s HPV, pa je še vedno nemogoče napovedati pri kateri od teh žensk bo prišlo do patoloških sprememb vratu maternice. Učinkovitega zdravila za preprečevanje ali zdravljenje okužb s HPV nimamo, zato so redni ginekološki pregledi in odvzemi citoloških brisov, pri katerih bomo še pravočasno odkrili morebitne začetne patološke spremembe, največ, kar lahko storimo.

Podrobni podatki o tem, kako visoko rizični HPV vplivajo na vznik RMV in predrakavih oblik, niso znani. Domnevamo, da je ključnega pomena delovanje na celični genom in vpliv nekaterih drugih (notranjih in/ali zunanjih) dejavnikov, ki ta vpliv omogočajo ali celo pospešujejo (slika 1).



Metode za določanje HPV

Uspešnost ugotavljanja prisotnosti visoko rizičnih HPV v materničnem vratu je odvisna predvsem od uporabljene metode za določanje. Premalo občutljive in

specifične metode v preteklosti so bile vzrok relativno počasnemu razvoju na tem področju. Sodobni in danes najpogosteje uporabljeni metodi sta t.i. metoda tekočinske hibridizacije ali Hybride Capture II metoda (HC II) in polimerna verižna reakcija (PCR). S HC II metodo odkrijemo prisotnost za štirinajst onkogenih HPV. Odgovor glede posameznih tipov HPV nam omogoča metoda PCR (n.pr. prisotni HPV 16, 18, 33 itd), uporabljamo jo predvsem pri raziskavah. Najprimernejša diagnostična metoda pri rednem kliničnem delu je HC II, novi obetavni metodi v prihodnosti pa sta HC III in t.im. Rapid Capture metoda.

Test PAP in test HPV

Čeprav pomen presejanja s citološkim brisom ali testom PAP ni bil nikoli preverjen v randomiziranih raziskavah, pa je splošno sprejeto dejstvo, da se v razvitih deželah zbolewnost in smrtnost zaradi RMV v zadnjih desetletjih bistveno zmanjšala prav zaradi uspešnega presejanja z enostavnim, nebolečim in cenenim odvzemom citološkega brisa. Citološki pregled brisa materničnega vratu je v svetu še vedno najbolj učinkovita oblika organiziranega presejanja.

Kljub temu pa upadanje števila novih bolnic z RMV ob uporabi testa PAP ni bilo tolikšno, kot bi to pričakovali glede na teoretična izhodišča. Tudi v deželah z najbolje vodenim organiziranim presejanjem je upadanje števila bolnic z RMV v zadnjih 20 letih manjše, ponekod pa število celo narašča, predvsem pri mlajših ženskah. Dejstvo je, da zaradi invazivnega raka zbolijo tudi ženske, ki redno sodelujejo v programih presejanja in pri katerih so citološki brisi odvzeti po vseh sprejetih kriterijih. Izpopolnjevanje starih metod (t.i. tekočinska citologija ali liquid-based cytology) in iskanje novih (test HPV) za uspešnejše odkrivanje predrakavih sprememb in neinvazivnega RMV, je zato toliko bolj razumljivo.

Kdaj, zakaj in čemu določati onkogene HPV?

- **Določanje onkogenih HPV v okviru organiziranega presejanja.** Določanje onkogenih HPV pri zdravih, asimptomatskih ženskah, starejših od 35-40 let temelji na večji občutljivosti testov HPV v primerjavi s citološkimi brisi. Uvajanje HPV testiranja v presejanje ni splošno sprejeto. Zagovorniki testa HPV pri organiziranem presejanju priporočajo, v primeru negativnih onkogenih HPV, podaljševanje intervala med posameznimi odvzemi citoloških brisov na več kot pet let. Za dokončne spremembe bodo, po mnenju večine, potrebne dodatne, dobro načrtovane, prospektivne epidemiološke raziskave.
- **Odbira bolj rizičnih žensk z blago patološkim izvidom testa PAP (PAP II, brez vnetja).** Največji pomen določanja onkogenih HPV se kaže predvsem pri ženskah s prisotnimi abnormnimi ploščatimi in blago diskariotičnimi celicami (PAP II). Glede na podatke prospektivnih raziskav je postalo očitno, da imajo te bolnice, pri katerih ugotovimo onkogene HPV, veliko večje tve-

ganje za že prisotne hujše predrakave spremembe materničnega vratu (CIN 2,3) kot pa ženske, pri katerih onkogenih HPV ne ugotovimo. Glede na izsledke raziskav odkrijejo pozitivni onkogeni HPV, določeni s HC II metodo, CIN 2,3 z 90 odstotno občutljivostjo, v primerjavi s 75 odstotki, kolikor je občutljivost PAP testa. Negativna napovedna vrednost, ki pomeni verjetnost, da bolnica nima predrakavih sprememb ali celo RMV je 97 – 100 odstotna. Poleg tega je pri bolnicah z blagimi intraepitelijskimi spremembami (CIN 1) in prisotnimi onkogenimi HPV veliko večja nevarnost, da spremembe preidejo v hujšo obliko (CIN 3) ali celo v invazivni RMV. Odbira manj rizičnih žensk s PAP II, pri katerih onkogenih HPV ne ugotovimo, nam torej omogoča manj pogoste kontrolne odvzeme citoloških brisov in manjše število kolposkopij, kar zmanjšuje strah bolnic, obremenjenost ginekoloških ambulant in stroške. S HPV testiranjem se kažejo tudi nekatere druge prednosti: preprosto odvzemanje vzorca za preiskavo, visoka možnost zagotavljanja enotnih standardov glede tehnične opreme za odzjem vzorca, visoka povprečna raven kakovosti standardov izsledkov, relativno enostavno izobraževanje osebja, ki sodeluje pri HPV testiranju in možnost preverjanja kakovosti.

- **Določanje onkogenih HPV pri bolnicah s CIN 2,3 ali RMV.** Določanje onkogenih HPV pri bolnicah s CIN 2,3 ali RMV, zaradi že vnaprej predvidenega zdravljenja, razen v raziskovalne namene, naj ne bi bilo smiselno.
- **Določanja visoko rizičnih HPV pri bolnicah, zdravljenih zaradi CIN.** Raziskave potekajo tudi v smeri iskanja odgovora glede pomena določanja visoko rizičnih HPV pri bolnicah, zdravljenih zaradi CIN. Glede na ugotovitve nekaterih raziskav naj bi prisotnost onkogenih HPV, šest oziroma dvanajst mesecev po zdravljenju, po vsej verjetnosti pomenila neradikalno odstranitev spremembe oz. obnovitev bolezni.

Zaključek

Zgodnji začetki raziskav o HPV, ki segajo v leto 1989 potrjujejo, da tudi v Sloveniji sledimo raziskavam o novih diagnostičnih postopkih pri odkrivanju RMV. Dobljeni rezultati se ujemajo z izsledki tujih raziskav in dovoljujejo umestitev določanja onkogenih HPV tudi pri našem vsakodnevnem kliničnem delu. Dopolnitev doslej veljavnih priporočil o odkrivanju, zdravljenju in nadzoru bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu z določanjem onkogenih HPV pri bolnicah z abnormnimi in blago diskariotičnimi celicami (PAP II) pripravljamo, tako kot v nekaterih drugih evropskih državah, tudi v Sloveniji.

Literatura

1. Poljak M, Avšič-Županc T, Seme K. Verižna reakcija s polimerazo – nova raziskovalna in diagnostična metoda v virologiji. Med Razgl 1994; 33: 379-400.

2. Uršič-Vrščaj M. Pomen HPV 16 in 18 pri odkrivanju zgodnjega raka materničnega vratu. Disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1995.
3. Kovačič J. Rana diagnostika zločudnih tumorov i njezine mogućnosti. In: Kurjak A et al, editors. Ginekologija i perinatologija. Zagreb: Naprijed, 1989:127-34.
4. Wallin KL et al. Type specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cancer. N Engl J Med 1999;341:1633-8.
5. Manos M. et al. Utility of HPV DNA testing and liquid-based cytology in the triage of women with mild pap abnormalities. JAMA 1999; 281:1605-10.
6. Nobbenhuis MAE et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. Lancet 1999;354:20-5.
7. Monsonego J, editor. Human papillomavirus and cervical cancer: new concepts and challenges.. Book of proceedings. Congress EUROGIN 2000. Paris: Monduzzi, 2000.
8. Monsonego J. Global challenges of cervical cancer prevention. Eur J Gynaec Oncol 2000; 21(6): 533- 41.
9. Human Papillomaviruses. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
10. Wright CT et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002; 287: 2120-9.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIC Z RAKOM MATERNIČNEGA VRATU

Stelio Rakar

Uvod

Po podatkih Registra raka za Slovenijo se incidenca invazivnega raka materničnega vratu (RMV) v zadnjih desetih letih povečuje in je štela leta 1999 že 19,9/100.000 primerov; posebno izrazit je porast bolezni v starostnem obdobju od 30. do 40. leta (1). Obenem se je v zadnjih dveh desetletjih delež cervikalnega adenokarcinoma zvišal od 4-6 odstotkov na 22 odstotkov vseh primerov RMV. Tako pri mlajših ženskah z lokalizirano boleznijo, kot pri bolnicah z adenokarcinomom, je primarna kirurgija naustreznejši način zdravljenja. Ginekološka klinika v Ljubljani ima dolgotrajno tradicijo in izkušnje v radikalni kirurgiji. Po zaslugi modifikacij prof. Franca Novaka je odstotek ureterovaginalnih fistul po Wertheimovi operaciji padel od 10-12 na komaj 2 odstotka, vključno z nezmanjšani radikalnostjo in preoperativnemu obsevanju (2). V zadnjih desetletjih so se indikacije za radikalno vaginalno histerektomijo po Schauti zmanjšale, čeprav je bila v preteklosti glavna indikacija za to operacijo cervikalni mikrokarcinom. Danes je z uvedbo laparoskopske limfadenektomije operacija po Schauti postala v nekaterih centrih bolj aktualna pri zdravljenju zgodnjih primerov RMV (3).

Ne le preživetje, temveč tudi kvaliteta preživetja je danes zelo pomemben dejavnik pri odločanju o radikalnosti operativnega posega pri bolnicah z RMV. Več pozornosti posvečamo ohranitvi ovarijske funkcije, kozmetičnemu učinku in reproduktivni sposobnosti, posebno ker danes ženske rojevajo kasneje, v svojih tridesetih letih. Približno 15-20 odstotkov zgodnjih oblik RMV vznikne pri ženskah v reproduktivnem obdobju, zato je pomembno zaslediti tiste primere zgodnjih oblik RMV, kjer obstaja minimalna možnost širjenja izven cerviksa in metastaziranja. Te ženske lahko zdravimo z manj radikalnim posegom. Dargent (4) je opisal tehniko radikalne trahelektomije, ki je modifikacija operacije po Schauti-Stoecklu, in kjer odstranimo le maternični vrat in parametrije, medtem ko ohranimo maternično telo in s tem tudi možnost zanositve. Pionirja te zamisli sta bila Aburel (5) iz Bukarešte in Novak (6) iz Ljubljane, ki sta predlagala t.i. »subfundično razširjeno histerektomijo« kot možnost pri mladih ženskah, ki še niso rodile. Pristop posega ni bil vaginalen temveč abdominalen. Zagovorniki priporočajo radikalno trahelektomijo pri zdravljenju bolnic z RMV stadija IA1 s prisotno limfovaskularno invazijo, stadija IA2 in stadija IB1 (velikost tumorja < 2 cm) (7, 8).

Mikroinvazivni RMV (stadij IA)

Leta 1981 smo na Ginekološki kliniki pri odločanju glede radikalnosti kirurškega posega uvedli način točkovanja – »scoring system«, ki sloni na vrednotenju morfoloških parametrov (9). Upoštevamo morfološke značilnosti, kot so tip celice (veliko, malocelični, poroženevajoči), mitotično aktivnost (več ali manj kot 10 mitoz na polje velike povečave), stromalno invazijo (odrivajoča ali posamezni brstiči, kapljasta, mrežasta), obrambno reakcijo – limfoplazmocitsko infiltracijo, limfovaskularno invazijo in globino stromalne invazije (več ali manj od 3 do 5 mm). Glede na omenjeno točkovanje (modificirano dodatno še po letu 1994), tudi v primerih stadija IA2 (10), radikalna histerektomija, tako vaginalna (Schauta) kot abdominalna (Wertheim), ni bila več indicirana (tabela 1).

Tabela 1. Zdravljenje mikroinvazivnega RMV

Operacija	1981-1988		1989-1993		1994-1999		Skupaj	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%
Konizacija	30	36,1	38	51,3	97	72,36	165	56,7
Navadna histerektomija	28	33,7	20	27,2	29	21,6	77	26,4
Navadna histerektomija z limfadenektomijo	0	0,0	11	14,9	8	5,9	19	6,5
Schauta	13	15,7	0	0,0	0	0,0	13	4,4
Wertheim	12	14,5	5	6,8	0	0,0	17	5,8
Skupaj	83	100,0	74	100,0	134	100,0	291	100,0

V zadnjem obdobju smo kar 72 odstotkov vseh primerov stadija IA zdravili s konizacijo. Glede na naše vrednotenje je le pri 6 odstotkih mikroinvazivnih karcinomov (prisotna limfovaskularna invazija) potrebno ugotoviti stanje pelvičnih bezgavk, kar pa lahko danes opravimo z laparoskopijo.

Pri vseh operacijah zaradi mikroinvazivnega karcinoma, ki so vključevale tudi pelvično limfadenektomijo (214 primerov, od teh 75 stadija IA2) so bile bezgavke negativne. To je šele v zadnjem času ugotovila tudi raziskava ameriškega ginekološkega združenja (GOG) (11). Zato bomo verjetno v bodoče stanje pelvičnih bezgavk ugotavljali samo z laparoskopsko odstranitvijo t.i. varovalne bezgavke (sentinel node) (12). Glede na naše izkušnje menimo, da je radikalna histerektomija, katero GOG še vedno priporoča pri zdravljenju stadija IA1 s prisotno limfovaskularno invazijo in stadija IA 2 (13), prevelik in nepotreben poseg, t.i. 'overtreatment'.

RMV stadija IB in IIA

Radikalna abdominalna histerektomija po Wertheimu s pelvično limfadenektomijo je metoda izbora pri zdravljenju bolnic z lokaliziranim invazivnim RMV in

sicer v stadiju IB in IIA, izjemoma v začetnem stadiju IIB (zlasti, če gre za adenokarcinom), če so bolnice v dobrem splošnem stanju, internistično ne preveč rizične in niso starejše od 65-70 let. V preteklosti smo opravljali vaginalno radikalno histerektomijo po Schauti tudi pri nekaterih primerih stadija IB, če je bila bolnica zelo debela in internistično rizična. Glavna pomanjkljivost omenjene operacije je bila nezmožnost ugotavljanja stanja pelvičnih bezgavk, kar lahko danes premostimo z laparoskopsko limfadenektomijo. Preživetje bolnic, zdravljenih primarno z operacijo, je zelo dobro (tabela 2) (14).

Table 2. Odstotek preživetja bolnic z RMV (1988-95)

Stadij	PREŽIVETJE	
	3-letno	5-letno
I B	93,4 % (255/273)	91,1 % (175/192)
ii A	82,3 % (14/17)	66,7 % (6/9)
Skupaj	92,8 % (269/290)	90,0 % (181/201)

Danes poleg preživetja upoštevamo tudi dolgotrajno postoperativno obolevnost in kvaliteto življenja. Radikalna operacija po Wertheimu (novi Wertheim, Piver III) ima namreč precejšen odstotek postoperativne obolevnosti, predvsem v zvezi s sečnim mehurjem (izguba občutka polnosti mehurja, težave z izpraznitvijo). Te težave so posledica radikalne resekcije zadnjega stranskega in sprednjega parametrija in s tem tudi poškodbe avtonomnega živčnega sistema (n. hypogastricus inferior vsebuje simpatično nitje, plexus pelvicus pa simpatično in parasimpatično nitje). Simpatično živčevje je odgovorno za občutek polnosti, parasimpatično pa za krčenje mehurja. S posebno kirurško tehniko »nerve sparing hysterectomy« (15) lahko znižamo delež teh neprijetnih komplikacij. Pri t.i. »starem – klasičnem« Wertheimu (Piver II), kjer ne reseciramo sprednjega parametrija, temveč le površinski in medialni del zadnjega parametrija in le medialni proksimalni del lateralnega parametrija, ni težav z mehurjem in ne z ureterovaginalnimi fistulami (motena vaskularizacija distalnega dela uretra).

Zato se dandanes lahko na podlagi naših izkušenj in izkušenj podobnih onkoloških ustanov (16) odločimo za modifikacijo radikalnosti resekcije parametrijev in pelvičnih bezgavk: pri tumorjih premera do 1 cm (volumen do 1 cm³) je stari Wertheim ustrezna operacija. Zadnje desetletje smo v glavnem opustili preoperativno obsevanje večjih tumorjev stadijev IB2 in IIA, z neoadjuvantno kemoterapijo pa še nimamo izkušenj. Recidivi RMV se večinoma pojavijo v prvih treh letih po zdravljenju. Naši podatki (14) kažejo, da ni posebne razlike v preživetju pri bolnicah s ploščatoceličnim karcinomom (91 odstotkov) in adenokarcinomom (83 odstotkov), najslabši prognostični faktor so (glede na velikost tumorja) metastaze v bezgavkah.

V prvem stadiju bolezni so bile v 14 odstotkih primerov prisotne metastaze v bezgavkah, preživetje je bilo le 75 odstotno, pri negativnih bezgavkah pa 92,4

odstotno. Postoperativno smo obsevali kar 39 odstotkov bolnic s slabim napovedanimi dejavniki; preživetje je bilo 80 odstotno, medtem ko so neobsevane bolnice z dobro prognozo preživele v 96 odstotkih. Danes postoperativno obsevamo, tudi s sočasno kemoterapijo, rizične primere bolnic: pozitivne bezgavke, prizadeti parametri, maligne infiltracije do operativnega reza, velikost tumorja nad 4 cm, in vraščanje tumorja v več kot polovico debeline cerviksa.

Pri 544 bolnicah, operiranih v obdobju 1988-98, nismo imeli nobenega primera primarne smrtnosti, pri dveh odstotkih bolnic so bila pelvična vnetja in pri enem odstotku ureterovaginalne fistule (14).

Kirurgija ima svoje mesto tudi pri bolnicah po kompletni radiokemoterapiji v primeru rezidualnega tumorja ali recidiva, vendar mora biti odločitev o radikalnosti posega sprejeta za vsako bolnico posebej.

Zaključki

Upoštevajoč morfološke kriterije, lahko večino primerov stadija IA zdravimo konzervativno in to s konizacijo. Približno pri 6-10 odstotkih je potrebna še dodatna limfadenektomija, po možnosti laparoskopska.

Po doktrini zdravljenja ginekoloških malignomov, sprejeti 2001 in revidirani 2002 leta (Onkološki inštitut, Ginekološka klinika v Ljubljani), je Wertheimova operacija terapija izbire za bolnice s ploščatoceličnim karcinomom vratu maternice stadija I b1 in II a z majhno tumorsko maso in za bolnice z adenokarcinomom stadijev I b1, I b2, II a in začetnega stadija II b. Pri tem upoštevamo splošno kondicijo in starost bolnice. Bolnice s ploščatoceličnim karcinomom stadija I b2 (premer tumorja vratu maternice večji kot 4 cm) primarno zdravimo z obsevanjem, pri nekaterih bolnicah pa se konzilij odloči za Wertheimovo operacijo.

Pri majhnih invazivnih RMV je lahko resekcija parametrijev manj radikalna oziroma modificirana z namenom znižanja postoperativne morbidnosti.

Podatki o preživetju so povzeti iz Registru raka za Slovenijo.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1999. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za RS Slovenijo, 2002 (Poročilo RR št. 41).
2. Novak F. Procedure for the reduction of the number of ureterovaginal fistulas after Wertheim's operation. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 72: 506.
3. Dargent D. Laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical cancer. In: Benedetti Panici P et al, editors. *Wertheim's radical hysterectomy*. Roma: Societa Editrice Universo, 1996: 175-82.

4. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A et al. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000; 88: 1877-82.
5. Aburel E. Colpohisterectomia largita subfundica (1956). In: Sirbu P, Pandele A, Kirkuta I, Sedlacek D, editors. *Chirurgia gynecologica*. Bucarest: Editura Medical Pub, 1981: 714-21.
6. Novak F. Radical abdominal sub-corporeal extirpation of the cervix with bilateral pelvic lymph nodes dissection in cancer in situ of the cervix. *Acta Med Yugosl* 1952; 6: 59-71.
7. Dargent D. Laparoscopic assisted vaginal radical hysterectomy – evolution of the concept. *CME J Gynecol Oncol* 2001; 6: 102-9.
8. Plante M, Roy M. New approaches in the surgical management of early stage cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 41-6.
9. Rainer S, Eržen M, Kališnik M. L'epithelioma microinvasif du col uterin. Extrait des actualites avnecologiques. Quatorzieme serie. Paris: Masson 1983: 165-70
10. Rakar S, Eržen M. Conservative surgical management of early stage cervical cancer. In: Testa R, Jakob CA, Huguet JO, editors. *Proceedings of the 10th World congress of cervical pathology and colposcopy*, Buenos Aires. Roma: Monduzzi Editore, 1999: 31-7.
11. Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ et al. Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis: a Gynaecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 62-5.
12. Dargent D, Martin X, Roy M et al. Identification of a sentinel node with laparoscopy in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 241.
13. Shingleton HM, Orr JW. *Cancer of the cervix*. Philadelphia: Lippincott 1995; 65-6.
14. Rakar S, Kous-Skalič N. Mesto radikalne histerektomije pri zdravljenju raka materničnega vratu. In: Kralj B, Denona V, editors. *Zbornik. II. Kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije z mednarodno udeležbo*. Portorož, 19-22 nov. 2000. Ljubljana: Združenje ginekologov in porodničarjev Slovenije, 2000: 158-9.
15. Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC, Peters AA, Kenter GG. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 180-6.
16. Winter R. Stage IB-IIA-IIB cervical cancer: which kind of radical hysterectomy? In: Benedetti Panici P et al, editors. *Wertheim's radical hysterectomy*. Roma: Societa Editrice Universo, 1996: 15-8.

OBSEVANJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Borut Kragelj

Zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu (RMV) je vedno skupinsko delo. Med zdravniki različnih specilizacij, ki so v določenem trenutku udeleženi v zdravljenju so tudi radioterapevti. Tradicija radioterapije pri zdravljenju karcinomov materničnega vratu je bogata in sega v začetek 20. stoletja. Od takrat se je tehnika obsevanja vedno bolj izpopolnjevala, vedno jasnejše so postajale tudi možnosti in omejitve obsevalnega zdravljenja. Tudi indikacije za zdravljenje z obsevanjem so postajale vedno bolj določene, samo obsevanje, kot tudi sicer zdravljenje bolnic z rakom rodil lahko pa vedno bolj ukrojeno različnim vrstam in obsegu bolezni.

Obsevanje je lahko edini način zdravljenja raka materničnega vratu, lahko pa je zgolj dopolnilno zdravljenje običajno kirurškemu zdravljenju. Z ozirom na cilje zdravljenja je tako obsevanje lahko radikalno, ko je cilj obsevanja ozdravitev, oziroma paliativno, ko je cilj obsevanja zgolj lajšanje težav. Običajno sicer s pojmom radikalnega obsevanja opredelimo tisto obsevanje, ki je edini način sicer radikalnega zdravljenja in s postoperativnim obsevanjem tisto obsevanje, ki je dopolnilno operativni terapiji, in ki ima, kot radikalno obsevanje v ožjem pomenu besede, tudi cilj ozdravitev bolnic.

Obsevanje bolnic z RMV rodil lahko poteka kot zunanje ali kot notranje obsevanje. Zunanje obsevanje (telerradioterapija) -vir sevanja je izven telesa- poteka na linearnem pospeševalniku s fotoni visokih energij. Področje obsevanje je večinoma področje medenice – tumorja in področnih bezgavk. Klinični tarčni volumen (CTV-ICRU 50) vključuje področje vidnega tumorja (ocenjenega z klinično in slikovnimi preiskavami) z vsaj 3 cm varnostnim robom (radikalno obsevanje) oziroma ležišče tumorja (postoperativno obsevanje), celoten parametrij in sakrouterini ligament ter regionalne bezgavke (parauterine, paravaginalne ter bezgavke ob iliakalnem žilju). Ob prisotnih zasevkih v skupnih ilakalnih bezgavkah so v obsevalno polje lahko zajete tudi paraaortne bezgavke. To področje običajno zajamemo s 4 obsevalnimi polji kar skupaj z visoko energijo fotonov (10 Mev) omogoča kar najbolj enakomerno obsevanje celotnega tarčnega področja. Dozimetrija temelji na opredelitvi CTV na preseku skozi centre obsevalnih polj. Notranje obsevanje (brahiradioterapija) poteka z vstavitvijo virov sevanja v nožnično in maternično votlino (intrakavitarna brahiradioterapija) ali v sam tumor (intersticijska brahiradioterapija). V nasprotju z zunanjim obsevanjem je energija sevalcev nizka (662 KeV -¹³⁷Cs; 380 KeV ¹⁹²Ir). Vstavitve virov sevanja v ali v bližino tumorja ter nižja energija sevanja omogočata brahiradioterapiji, da je predana doza sevanja visoka v samem tumorju ter izrazito nižja v področju okolnih tkiv in organov. To omogoča, da je

doza sevanja, ki jo prejme tumor ob še sprejemljivi dozi obsevanja okolnih organov, izrazito večja, kot je to možno pri zunanem obsevanju. Klinični tarčni volumen brahiradioterapije je običajno opredeljen s področjem klinično vidnega tumorja s približno 3 cm varnostnim robom. Tehnika intrakavitarne brahiradioterapije je nekoliko prilagojena Manchesterska metoda. Uporabljen izotop je ^{137}Cs in počasno obsevanje (low dose rate). Dozimetrija je standardizirana, velikost doze pa le nekoliko prilagojena še maksimalno sprejemljivim dozam v področju sprednje stene danke oziroma zadnje stene sečnega mehurja.

Obsevanje RMV spremlja vrsta akutnih in kroničnih zapletov, ki so posledica obsevanja še tudi sosednjih organov in poškodb, ki jih na teh organih povzročimo z obsevanjem.

Akutni zapleti nastanejo že ob samem obsevanju in nastopajo kot vnetja sluznic sečnega mehurja, črevesja, nožnice in pri nekaterih vrstah obsevanj tudi vnetja kože. Težave le redko trajajo dlje kot tri tedne po obsevanju. Zgolj izjemoma in le kadar so akutni zapleti zelo izraziti, lahko te težave preidejo v kronične. Zdravljenje je povezano z ustrežno dieto, analgetiki, spazmolitiki, anti-diaroiki.

Kronični zapleti so: skrčen mehur, stenoza tankega črevesa, rektuma in redkeje ureterjev, kronično vnetje sluznic sečnega mehurja, nožnice in črevesa – občasno z nekrozo, ki jo lahko spremljajo tudi ulceracije in fistule. Kot posledice obsevanja so lahko tudi brazgotinjenja (fibroze) medeničnega prostora. Pojavljati se začnejo v enem do treh let po zaključenem obsevanju – novi zapleti se nato lahko pojavljajo kadarkoli, tudi po dolgoletnem spremljanju bolnice. Zdravljenje je večinoma z dieto in zdravili; ob izrazitih okvarah so nujni tudi kirurški posegi, transfuzije krvi ali vstavev katetrov.

Stopnja in izrazitost zapletov je odvisna od zahtevnosti (intenzivnosti) obsevanja. Zahtevnost obsevanja je zato na eni strani prilagojena cilju zdravljenja in po drugi strani dodatnim zdravljenjem. (Tabela 1)

Radikalno obsevanje RMV je intenzivno z dozami, ki so tako glede akutnih kot kroničnih zapletov ravno še na meji sprejemljivega. Sestavljeno je praviloma iz zunanjega in notranjega obsevanja. Aktualna ocena verjetnosti resnih kroničnih zapletov – zapletov, ki že izrazito vplivajo na kvaliteto življenja je v desetletnem obdobju med 10 in 20 odstotki.

Dodatno dopolnilno obsevanje je omejeno na zunanje obsevanje. Akutni zapleti obsevanja so zaradi nižjih doz redkejši in manj izraziti kot pri radikalnem obsevanju. Vendar pa je zaradi dodatnega operativnega zdravljenja verjetnost resnih kroničnih zapletov podobna (ali nekoliko večja) kot pri radikalnem obsevanju.

Paliativno obsevanje je praviloma kratkotrajno, doze obsevanja so nizke in še povsem v mejah sprejemljivosti sosednjih tkiv in organov. Akutni in kronični zapleti so neizraziti in v nobenem primeru ne smejo ogrožati življenja. Resnih zapletov s slabšo kvaliteto življenja ob tem ne pričakujemo.

Tabela 1: Značilnosti dopolnilnega, radikalnega in paliativnega obsevanja

Vrsta obsevanja	doza (BED)*	področje obsevanja	način obsevanja
postoperativno	46-54 Gy	medenica	zunanje
radikalno zunanje + notranje zunanje	70-85 Gy 45-50 Gy		tumor medenica
paliativno	20-30 Gy	tumor	zunanje

* BED: Biological Equivalent Dose

Zato je pri odločitvi za obsevanje nujna pravilna presoja radioterapevta, da so predvidene koristi obsevanja večje od verjetnih zapletov. Akutni in kronični zapleti radikalnega in dopolnilnega obsevanja so opravičljivi le, če je cilj zdravljenja ozdravitev. Prav tako je odločitev o radikalnem ali dopolnilnem obsevanjem zato sprejeta le, če so s kar največjo verjetnostjo izključeni oddaljeni zasevki. Zaradi zahtevnosti v prvi vrsti radikalnega, lahko pa tudi paliativnega obsevanja, je nujna tudi jasna presoja, da bo bolnik predvideno zdravljenje lahko tudi sprejel – radikalno obsevanje je le redko sprejemljivo ob okrnjeni zmogljivosti (ECOG 2 ali manj oziroma Karnofsky 70 ali manj). Prav tako pa morajo biti izpolnjeni splošni pogoji za obsevanja medeničnega prostora (tabela 2).

Tabela 2: Splošni pogoji za radikalno obsevalno zdravljenje:

- odsotnost vnetne bolezni črevesa (ulcerozni koltis, regionalni enetritis)
- odsotnost obsežne divertikuloze črevesa
- odsotnost kolagenoz z prizadetostjo žilja
- odsotnost kroničnega intersticijskega cistitisa
- odsotnost pelvične ledvice
- odsotnost predhodnih operacij v medeničnem prostoru

Vrsta obsevanja raka materničnega vratu je glede na obseg bolezni in histološko sliko prikazana v tabeli 3

Tabela 3: Vrsta obsevanj raka materničnega vratu z ozirom na obseg bolezni in histološko sliko.

stadij (FIGO)	planocelični karcinomi	adenokarcinom
Ia, Ib1	postoperativno	postoperativno
Ib2	radikalno	postoperativno
II	radikalno	postoperativno/radikalno
III	radikalno	radikalna
IVa	radikalno/paliativno	radikalno/paliativno
IVb	paliativno	paliativno

Zdravljenje začetnih stadijev (Ia) raka materničnega vratu je kirurško. Radioterapija ima vlogo dopolnilnega zdravljenja najpogosteje zaradi neradikalne operacije ali regionalnih zasevkov (1). Izjemoma, v primeru, da so bolnice inoperabilne zaradi slabega splošnega stanja, so lahko, z dobrimi rezultati zdravljenja, tudi radikalno obsevane (2).

Tudi začetno zdravljenje bolnic stadija Ib1 je kirurško. Z dopolnilnim obsevanjem rizičnih bolnic (tabela 3) izboljšamo lokalni nadzor nad boleznijo (3). V primerih, ko operacija ni radikalna ali ob ugotovljenih področnih zasevkih poteka obsevanje, zaradi boljšega lokalnega nadzora in preživetja bolnic, s sočasno kemoterapijo s cisplatinom (4). Ob kontraindikacijah za radikalno kirurško zdravljenje so bolnice v stadiju Ib1 lahko enako uspešno zdravljene tudi z radikalnim obsevanjem (5,6,7).

Začetno zdravljenje bolnic stadija Ib2 in IIa je radikalno obsevanje ter sočasna kemoterapija s cisplatinom. Kemoradioterapija s cisplatinom v primerjavi s samim obsevanjem omogoča boljši lokalni nadzor nad boleznijo in tudi boljše preživetje (8,10). Ob pomislekih ali kontraindikacijah za radikalno obsevanje so te bolnice lahko uspešno zdravljene tudi z začetnim radikalnim kirurškim posegom in dopolnilnim obsevanjem (9) ali kemoradioterapijo in dopolnilno histerektomijo (8).

Bolnice v stadiju IIb,III, IVa so zdravljene z radikalnim obsevanjem. Tudi pri teh bolnicah sočasna kemoterapija izboljša lokalni nadzor in preživetje (10, 11). Pri bolnicah z obojestranskim prerasčanjem tumorja do sten medenice ali vraščanjem v sosednje organe moramo odločitev za radikalno obsevanje še posebej pretehtati – zaradi velike verjetnosti oddaljenih zasevkov, slabe prognoze bolnic, zahtevnega zdravljenja in tudi zaradi, ob morebitnem daljšem preživetju, velike verjetnosti resnih kroničnih zapletov.

Ob slabi splošni zmogljivosti in oddaljenih zasevkih je obsevanje lahko zgolj paliativno.

Zaključek

Zdravljenje raka materničnega vratu postaja z leti tudi tehnološko vedno bolj dovršeno. Sodobne slikovne preiskave (magnetna resonanca) omogočajo natančno opredelitev tumorja in s tem tarčnega volumna obsevanja. Z natančnejšim obsevanjem, ki ga omogoča 3D tehnika in tehnika IMRT, z boljšim nadzorom obsevanja in z novimi tehnikami brahiradioterapije, ki omogočajo, da se obsevanje prilagodi različnim tumorjem in anatomskim pogojem, obsevanje postaja z ozirom na akutne predvsem pa na pozne posledice, vedno bolj varno. Standarden del obsevalnega zdravljenja je v zadnjih petih letih postala z obsevanjem sočasna kemoterapija. Osnovni cilj te t.i. kemoradioterapije je izboljšati lokalno učinkovitost zdravljenja. Poleg že sprejetih citostatikov – cisplatina, 5 fluorouracila prihaja vrsta novih učinkovitih radiosenzibilizatorjev. V kolikšni meri bodo ti spremenili zdravljenje, je predmet raziskav. Natančnejše in poenoteno ocenjevanje posledic obsevanja bo še dodaten dejavnik, ki bo omogočal natančnejšo opredelitev mesta obsevanja pri zdravljenju bolnic z rakom ma-

termičnega vratu. Nenazadnje se način obsevanja spreminja tudi zaradi novih kirurških tehnik, ki ne povzročajo adhezivnih procesov v trebušni votlini. Laparoskopna kirurgija, ekstraperitonealna retroperitonealna limfadenektomija zato omogočata varnejše obsevanje in možnost učinkovitega zdravljenja tudi para-aortnih zasevkov. Obsevanje, kot tudi sicer celotno zdravljenje raka materničnega vratu, postaja vedno bolj teamsko delo, pri čemer je sodelovanje različnih strok pogoj za uspešno zdravljenje.

Literatura

1. Morley GW, Seski JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of the microinvasion). *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 785-94.
2. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 375-8.
3. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ. A randomized trial of pelvic radiation therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177-83.
4. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 8: 1606-13.
5. Newton M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer: a prospective comparison with 5 and 10 year follow up. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 535-9.
6. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Preatreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973-1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 667-76.
7. Kim RY, Trotti A, Wu C-J, Soong SJ, Salter MM. Radiation alone in the treatment of cancer of the uterine cervix: analysis of pelvic failure and dose response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 972-8.
8. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.
9. Bloss JD, Berman ML, Mukherjee J. Bulky stage IB cervical carcinoma managed by primary hysterectomy followed by tailored radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 21-7.
10. Moris M, Eifel PJ, Jiandong LU. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
11. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.

ZAPLETI PO ZDRAVLJENJU RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Albert Peter Fras

Uvod

Osnovna zahteva pri diagnosticiranem raku materničnega vratu je ugotovljen stadij bolezni. Šele takrat se lahko odločimo o ustreznem načinu zdravljenja, seveda ob upoštevanju ocene splošnega stanja pacientke (performance status), zdravljenje je lahko kurativno, paliativno ali pa simptomatsko.

Največ zapletov po zdravljenju raka materničnega vratu je med ali po kurativnem (radikalnem) zdravljenju. Kurativno zdravljenje obsega radikalno kirurško zdravljenje, radikalno ali kurativno zdravljenje z radioterapijo ter kombinacijo obeh načinov zdravljenja, v zadnjem času pa tudi kemoterapijo.

Leta 1992 je mednarodna skupina izvedencev s področja ginekološke onkologije (francosko-italijanska skupina) pripravila pregled zapletov, ki se pojavljajo med zdravljenjem ginekoloških rakov in seveda tudi raka materničnega vratu (1).

Pri ocenjevanju zapletov upoštevamo sledeče dejavnike:

- (1) Različna normalna tkiva in kritični organi v mali medenici;
- (2) Različnost terapevtskih postopkov, ki se uporabljajo tudi v kombinacijah;
- (3) Možnost večjih zapletov, s tem da hujši zapleti prikrijejo manjše;
- (4) Razvoj zapletov: nekateri izginejo po zdravljenju, drugi trajajo dalj časa in se med opazovanjem spreminjajo.

Pri ocenjevanju nevarnosti zapletov upoštevamo naslednje stopnje:

- G0: Odsotnost zapletov ali akutni reverzibilni simptomi ali znaki, ki ne vplivajo na potek načrtovanega zdravljenja.
- G1: Blagi zapleti so tisti, ki povzročijo blago okvaro in lahko povzročijo funkcionalne motnje.
- G2: Zmerno izraženi zapleti so tisti očitni simptomi in znaki, ki s svojo prisotnostjo občasno ali trajno motijo normalno funkcijo.
- G3: Hudi zapleti:
- (1) so akutni ali kronični simptomi ali znaki, ki že sami zase ogrožajo življenje ali pa so nastali zaradi zahtevanega zdravljenja.
 - (2) katerakoli trajna in huda okvara tkiva in/ali organa.
- G4: Očitna smrt kot posledica primarnega zdravljenja, zaradi zapletov zdravljenja ali pa nastopi kot zaplet pri zdravljenju komplikacij.

Med zdravljenjem raka materničnega vratu se zapleti pojavljajo na koži, prebavnem traktu, sečilnih ter spolnih organih. Na koži in rodilih le redko zahtevajo prekinitev zdravljenja, na sečilnih in prebavilih pa so pogostejši in večkrat zahtevajo ustrezen način zdravljenja.

Zapleti na žilah, perifernih živcih in hematopoetskem tkivu so večinoma manj izraženi ali jih celo ne prepoznamo. Običajno jih prekrivajo hujše izraženi zapleti drugih tkiv in organov. Občasno diagnosticiramo tudi spremembe na kosteh kot posledico zdravljenja, največkrat skupaj z napredujočo recidivno boleznijo ali v sklopu drugih zapletov. Najhujši zaplet je radionekroza kosti s sekvestracijo.

Kot dokaj pogost zaplet zdravljenja raka materničnega vratu opisujejo tudi limfedem spodnjih ekstremitet. Nekateri podatki ga navajajo celo v 23,4 odstotkih (2).

Zapleti na prebavnem traktu po zdravljenju RMV

Na debelem črevesu se zapleti pojavljajo glede na zdravljenje, na kombinacije načina zdravljenja, pa tudi glede na stadij bolezni. Najpogosteje se pojavijo zapleti v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju (3).

Po samo kirurškem zdravljenju raka materničnega vratu je zapletov na debelem črevesu malo. Po sami radioterapiji jih je 3 – 5 odstotkov za stadija I in IIA in 10 – 15 odstotkov za stadija IIB in III. Pri kombinaciji kirurškega zdravljenja in obsevanja pa je število zapletov odvisno od zaporedja načinov zdravljenja in odmerkov sevanja. Tako je pri kombinaciji preoperativnega obsevanja in operaciji 11,6 odstotkov zapletov, pri ustrezni kombinaciji, upoštevajoč vsak način zase, pa se je število zapletov zmanjšalo na štiri odstotke (4).

Po radikalnem kirurškem posegu z nadaljnjim pooperativnim obsevanjem je zapletov še več, saj jih v literaturi navajajo med 24 odstotkov (5) in 30 odstotkov (6). Po kombinaciji kurativnega obsevanja in nato še kirurškega zdravljenja navajajo do 18,6 odstotkov zapletov na danki (7).

Stopnjevanje zapletov zdravljenja RMV na prebavilih

1. Zapleti na danki

- G1: (a) Katerikoli simptom akutnega proktitisa, ki prekine zdravljenje za več kot 10 odstotkov celotnega načrtovanega časa zdravljenja ali traja več kot dva tedna po zaključenem zdravljenju.
- (b) Blaga ali občasna krvavitav iz danke z ali brez hiperemije sluznice in/ali s pronicanjem krvi in/ali teleangiektazijami.
- (c) Rektokela, ki ne potrebuje zdravljenja.
- (d) Takojšnja medoperativna poprava poškodbe.
- (e) Pojav hemoroidov nastalih med zdravljenjem raka.

- G2: (a) Krvavitev iz danke, ki zahteva nadomeščanje krvi in/ali hospitalizacijo.
(b) Bolečine ali tenezme združene z nekrotično ulceracijo danke.
(c) Rektokela, ki jo je treba kirurško zdraviti.
(d) Ozko, trakasto blato, združeno s stenozo danke, dokazano z rektoskopijo ali irigografijo.
(e) Trajajoči simptomi ali znaki okvare danke, ki zahtevajo načrtovano in/ali dietetično zdravljenje.

- G3: (a) Rekto-vaginalna fistula.
(b) Krvavitev iz danke, ki zahteva kirurški poseg.
(c) Stenoza danke, ki zahteva kirurško zdravljenje.

G4: Smrt kot posledica zapletov.

2. Zapleti na sigmoidnem kolonu

- G1: (a) Zožitev svetline z blagim zaprtjem.
(b) Blaga ali občasna krvavitev, za katero predpostavljamo, da izhaja iz sigmoidnega kolona.
(c) Takojšnja medoperativna popravljiva poškodba.

- G2: (a) Občasne menjajoče se diareje in zaprtje s predpostavko vzroka v sigmoidnem kolonu z ali brez trakastega blata.
(b) Krvavitev, za katero predpostavljamo, da je iz sigmoidnega kolona, in zahteva nadomeščanje krvi ali hospitalizacijo.
(c) Nekrotična ulceracija.

- G3: (a) Sigmoidna fistula.
(b) Krvavitev iz sigmoidnega kolona, ki zahteva kirurški poseg.
(c) Obstrukcija sigmoidnega kolona, ki zahteva kirurški poseg.

G4: Smrt kot posledica zapletov zdravljenja.

Podobno stopnjevanje zapletov je tudi pri ostalih delih kolona. Med zdravljenjem raka materničnega vratu se izrazijo podobni zapleti predvsem na ascendentnem delu kolona ter cekumu, vendar jih le redko diagnosticiramo. Tudi sicer se simptomi kolona prekrivajo običajno s hujše izraženimi znaki prizadetosti danke ali sečil.

3. Zapleti na tankem črevesu

Možne so medoperativne poškodbe, poškodbe predvsem zaključnega dela ozkega črevesa med obsevanjem ali pa kot posledica kombinacije obeh načinov zdravljenja.

- G1: (a) Pooperativna stenoza, zdravljenje je konzervativno.
 (b) Takojšnja medoperativna popravljiva poškodba.
 (c) Simptomi in znaki morebitne pozne poškodbe brez znakov okvarjene resorpcije.
- G2: (a) Simptomi in znaki motene absorpcije, dokazane radiološko in/ali biokemično in ne zahtevajo kirurškega posega.
 (b) Klinična in/ali radiološko dokazana prisotnost kronične obstrukcije, ki pa ne zahteva kirurškega posega,
 (c) Katerikoli simptom ali znak, ki zahteva kirurški poseg, s posledično normalno funkcijo črevesa in normalno aktivnostjo.
- G3: (a) Kronična obstrukcija in/ali motena absorpcija, ki se odraža z znižanjem »performanse status-a« po Karnofskem na 40 odstotov ali manj (WHO 3,4) in/ali z izgubo telesne teže več kot za četrtno normalne.
 (b) Katerikoli simptom ali znak, ki zahteva kirurški poseg, ki pa ne privede do normalne funkcije in/ali normalne aktivnosti.
- G4: Smrt kot posledica zapletov.

Zapleti na rodilih

Med najpogostejšimi zapleti zdravljenja RMV na rodilih opazimo zlepljenje ali celo zarastlo nožnico. V prvem letu je običajno še možno nožnico razlepiti, v drugem in tretjem letu po zaključenem zdravljenju, če se je bolnica obsevala in po zdravljenju ni imela spolnih odnosov, nožnica zaraste. Popolnoma zarastla nožnica ovira ginekološki pregled pri sledenju teh pacientk, onemogoča pregled materničnega vratu in tudi onemogoča ocenjevanja stanja notranjih rodil. Prav zaradi tega pozno odkrijemo povečanje maternice kot posledico serometre (nabiranje tekočine v maternični votlini), hematometre (nabiranje krvi v maternični votlini) ali celo piometro, če jo ne spremljajo splošni simptomi (zvišana telesna temperatura, mrzlica). Za preprečevanje zožitve, zlepljenja ali celo zaraščanje nožnice je treba pacientkam svetovati, da so možni normalni spolni odnosi, če je proces zazdravljen.

Francosko-italijanska priporočila za ocenjevanje zapletov po zdravljenju RMV obravnavajo zaplete na maternici, nožnici in zunanjem spolovilu.

Stopnjevanje zapletov na rodilih

- G1: (a) Katerikoli simptom vulvo-vaginitisa, ki prekine zdravljenje za več kot 10 odstotkov načrtovanega časa zdravljenja ter traja več kot dva tedna po končanem zdravljenju.
 (b) Zožitev nožnice in/ali skrajšanje za polovico ali manj.
 (c) Blaga dispareunia.

- (d) Asimptomatski edem nožnice in zunanjšega spolovila z ali brez teleangiektazij.
- (e) Perforacija maternice ali piometra ali hematometra, ki ne zahtevajo kirurškega posega.
- (f) Raztrganina nožnice, ki se da takoj popraviti.

G2: (a) Zožitev nožnice in/ali skrajšanje za več kot polovico.

- (b) Zmerna dispareunia.
- (c) Edem zunanjšega spolovila in/ali teleangiektazije in/ali fibroza.
- (d) Perforacija maternice ali piometra ali hematometra, ki zahtevajo eksplorativno laparotomijo ali kirurško drenažo.
- (e) Ponavljajoče se okužbe nožnice (infekcijski vaginitisi).

G3: (a) Popolna stenoza nožnice.

- (b) Huda dispareunia.
- (c) Nekroza zunanjšega spolovila in/ali nožnice in/ali maternice.
- (d) Peritonitis po zdravljenju ali perforacija uterusa, kar zahteva večji kirurški poseg.

G4: Smrt zaradi zapletov.

Mehka tkiva v medenici

Najbolj poznan zaplet na mehkih tkivih v mali medenici je fibroza oziroma brazgotinjenje. Če fibroza ne povzroča drugih zapletov (na mehurju, sečevodih), pacientkam po navadi ne povzroča hujših težav. Večinoma se pojavlja v drugem do tretjem letu po zaključenem zdravljenju RMV, če se pacientke obsevajo ali zdravijo s kombinacijo kirurškega zdravljenja in obsevanja. Pravočasna ugotovitev fibroze lahko ob ustreznih diagnostičnih postopkih odvrne hude ireverzibilne zaplete na sečilih.

Stopnjevanje fibrotičnih procesov v mali medenici

G1: (a) Fibroza, ki je omejena na notranjo polovico enega ali obeh parametrov.

- (b) Absces v mali medenici ali hematoma, ki se je spontano dreniral.

Fibroza predstavlja verjetno najpogostejši zaplet, ki ga neredko srečujemo predvsem po kurativni in kombinirani radioterapiji RMV.

G2: (a) Fibroza, ki zajema najmanj en parametrij do medenične stene in/ali asimptomatsko »zmrznjeno medenico (frozen pelvis)«.

- (b) Medenični absces ali hematoma, ki zahteva kirurško drenažo.

- G3: (a) Zmrznjena medenica (frozen pelvis) s simptomi.
(b) Peritonitis ali hematoma, ki zahteva laparotomijo.

G4: Smrt kot posledica zapletov.

Zapleti na sečilih po zdravljenju RMV

Med najpogostejše zaplete na sečilih po zdravljenju RMV uvrščamo radiocistitis ter stenoze sečevodov.

Radiocistitis je radiacijski odgovor mehurja na ionizirajoče sevanje. Dejansko gre za akutne ali kronične spremembe, ki jih opazujemo na vseh strukturah obsevanega mehurja. Akutne spremembe so najbolj izražene na sluznici, kronične pa tudi na ostalih strukturah stene mehurja.

Akutna reakcija, akutni radiocistitis se pojavi med obsevanjem ali takoj po zaključenem obsevanju. Stopnja akutne reakcije je odvisna od lokacije in razširjenosti primarnega tumorja pri rakah mehurja, prav tako pa tudi od tehnike obsevanja, kar zlasti velja za obsevanja rakov rodil pri ženskah ter danke pri obeh spolih.

Reakcija na sluznici mehurja se pojavi po dozi 20 do 30Gy. Sluznica je hipereimična, pacient ima lahko dizurične težave (8). Pri nepravilnem režimu prehrane (začinjene jedi, alkohol, kajenje) je reakcija hujša ter se med nadaljevanjem obsevanja stopnjuje. Pri pravilni negi in higiensko dietetičnem režimu se reakcija ne stopnjuje do take mere, da bi bilo treba obsevanja prekiniti, kar bi imelo neugodne radiobiološke posledice (9). Pred radikalno radioterapijo pa priporočajo sanacijo uroinfekta (10).

Kronični radiocistitis je lahko zgodnji ali pozni. Nekateri predpostavljajo, da se pozni radiocistitis, kar je že kronična oblika, pojavi po dveh do treh letih in je odvisen od stanja mehurja in okoliških tkiv pred radioterapijo, velikosti obsevalnega polja, tkiv in organov, zajetih v to polje ali polja, doze in frakcioniranja doze ter celotnega časa obsevanja (11,12).

Pri kroničnem radiocistitisu je sluznica mehurja atrofična, ranljiva, z vidnimi posameznimi teleangiektazijami, stena mehurja je fibrozirana. Tako je tudi kapaciteta mehurja zmanjšana (vesica retracta).

Bolezni znaki so izraženi s hematurijo, pogostim uriniranjem, v najhujši obliki pa s trajnim krvavenjem. Sami opažamo, da se hujše hematurije manifestirajo s skrčenim mehurjem z vsemi posledicami (stenoze sečevodov) šele po več letih. Kot pozni kronični zaplet obravnavamo tudi nekrozantni radiocistitis, ki se največkrat konča s fistulo (veziko-vaginalna, rekto-vezikalna fistula).

Zelo hudi zapleti zaradi radioterapije se z uporabo modernih radioterapevtskih tehnik pojavljajo bolj redko. Viri navajajo signifikantno izražene pozne kronične radiocistitise pri petih odstotkih pacientk, ki so jih obsevali s 60 – 65 Gy v 6 – 7 tednih na ves mehur, kar v 50 odstotkih pa pri pacientih, ki so prejeli na področje mehurja 75 Gy v 7,5 do 8 tednih, vendar pri obsevanju RMV redko dose-

žemo tako velike obsevalne odmerke (13). Ugotovili so, da je tveganje za nastanek najhujših zapletov na urotraktu po 20 letih po obsevanju v 14,4 odstotkih (14).

Po zaključnem zdravljenju RMV je pomembno sledenje pacientk zaradi posledic obsevanja mehurja, ker je pomembnejša prevalenca zapletov za kvaliteto življenja kot sama incidenca. Objavljeni podatki o kvaliteti življenja po radioterapiji nakazujejo ohranjenost funkcije mehurja pacientov in pacientk ob ohranjeni spolni funkciji v 40 odstotkih (15,16).

Stopnjevanje zapletov na mehurju in sečnici

- G1: (a) Katerikoli akutni simptomi cistitisa, ki prekinajo zdravljenje za več kot 10 odstotkov načrtovanega časa obsevanja ali trajajo več kot 2 tedna po zaključnem zdravljenju.
- (b) Blaga ali občasna hematurija z ali brez hiperemije sluznice in/ali teleangiektazijami.
- (c) Stresna inkontinenca, blaga in/ali občasna inkontinenca.
- (d) Katerikoli simptomi ali znaki nenormalne funkcije mehurja, ki trajajo več kot dva tedna in manj kot šest mesecev z rezidualnim volumnom manj kot 100 ml in brez bakteriurije (>10) in/ali štiri ali manj epizodami akutnega cistitisa letno.
- (e) Cistokela, ki je ni treba zdraviti.
- (f) Poškodba med operacijo, ki se takoj popravi.
- G2: (a) Hematurija, ki zahteva transfuzijo krvi in/ali hospitalizacijo in/ali intravezikalno zdravljenje.
- (b) Inkontinenca
- (c) Katerikoli simptom ali znak nenormalne funkcije mehurja, ki traja več kot šest mesecev, ali rezidualni volumn, 100 ml ali več z ali brez bakteriurije in/ali štiri ali več epizodami akutnega cistitisa letno.
- (d) Takojšnja ali zgodnja pooperativna veziko-vaginalna fistula, ki se popolnoma pozdravi, z normalno funkcijo po zdravljenju.
- (e) Stenoza sečnice, ki zahteva ponavljajoče se dilatacije.
- (f) Cistokela, ki zahteva kirurški poseg.
- (g) Trajna retenca urina, vzrok je v mehurju ali sečnici in zahteva občasne kateterizacije, ki trajajo najmanj en dan, ali manjši kirurški poseg.
- G3: (a) Hematurija, ki zahteva večji kirurški poseg ali embolizacijo.
- (b) Popolna inkontinenca.
- (c) Trajna retenca urina, ki zahteva dolgotrajno kateterizacijo ali večji kirurški poseg.

- (d) Zgodnja ali pozna veziko-vaginalna fistula s trajno anatomsko in/ali funkcionalno okvaro.
- (e) Stenoza sečnice, ki zahteva kirurški poseg.

G4: Smrt kot posledica zapleta.

Zapleti na sečevodih po zdravljenju RMV

Zapleti na sečevodih po zdravljenju RMV se pojavijo po kirurškem zdravljenju, po obsevanju, najbolj pogosto pa po kombinaciji obeh načinov zdravljenja. Najpogostejša je predvsem zožitev (stenoza), ki je lahko enostranska ali pa na obeh sečevodih.

Fistule na sečevodih so največkrat posledica neprepoznane okvare sečevoda med kirurškim posegom.

Najhitrejšo in zanesljivo informacijo o morebitni prizadetosti sečevoda dobimo z izotopsko preiskavo (nefrografija). Spremembe na sečevodih, ugotovljene z nefrografijo, podrobneje diagnosticiramo še z intravenozno ter retrogradno pielografijo, z ultrazvočno preiskavo ter računalniško tomografijo. Slednji sta pomembni predvsem zaradi tega, ker lahko prikažeta naravo procesa v mali medenici, ki je vzrok za zožitev ali celo popolno zaporo sečevoda z vsemi spremljajočimi posledicami.

Zdravljenje sprememb na sečevodih je bilo v glavnem kirurško, danes pa je pomembna pri reševanju zapletov na sečevodih interventna radiologija. Z minimalnimi invazivskimi posegi je mogoče razrešiti zožitve ter tako bistveno izboljšati kvaliteto življenja.

Stopnjevanje zapletov na sečevodih

G1: (a) Simptomi sečil, združeni z radiološko potrjeno razširitvijo sečevoda v odsotnosti hidronefroze in ki traja več kot šest mesecev.

(b) Takojšnja medoperativna poprava poškodbe sečevoda.

G2: (a) Takojšnja ali pozna pooperativna uretero-vaginalna fistula s še ohranjeno funkcijo ledvice in zahteva takojšen kirurški poseg.

(b) Stenoza sečevoda, ki zahteva takojšen kirurški poseg in ohrani nepri-zadeto ledvično funkcijo.

G3: Uretero-vaginalna fistula (ali kombinirana uretero-vesiko-vaginalna fistula) in/ali stenoza sečevoda s posledično okvarjeno funkcijo ledvice, ali privede do afunkcionalne ledvice, ki zahteva nefrektomijo ali pa trajno nefrostomo.

G4: Smrt kot posledica zapletov zdravljenja RMV.

Sekundarni malignomi kot posledica zdravljenja RMV

Podatki o vzniku drugega primarnega malignoma kot posledico obsevanja me-
denice so nasprotujoči (17). Tako so po podatkih danskega registra raka opa-
žali med 24 970 pacientkami, zdravljenimi zaradi RMV v letih 1943 – 1982 le
minimalni porast drugih primarnih rakov na pljučih, želodcu, trebušni slinavki,
danki in mehurju (18). V obsežni študiji, izvedeni na Onkološkem inštitutu Ljub-
ljana, ki je spremljala pojav drugih primarnih rakov pri bolnicah, obsevanih
zaradi RMV v Sloveniji v obdobju 1950-1990 in je zajela v študijo 11.867 bolnic,
so prav tako potrdili domnevo, da v daljšem obdobju opazovanja lahko ugotovimo
značilno večje tveganje pojava drugega primarnega raka (19). Po podat-
kih drugih avtorjev (20) pa niso opažali pomembnega povečanja števila drugih
primarnih rakov po zdravljenju RMV in endometrija z radioterapijo.

Literatura

1. Chassagne D, Sismondi P, Horiot JC et al. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. *Radiother Oncol* 1993; 26: 195.
2. Martinbeau PW, Kjørstad KE, Kolstad P. Stage IB carcinoma of the cervix: the Norwegian Radium Hospital, 1968-1970: results of treatment and major complications. I. Lymphedema. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:389.
3. Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ. The time course and incidence of late complications in patients treated with radiotherapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 3(Suppl):212.
4. O' Quinn AG, Fletcher GH, Wharton JT. Guidelines for conservative hysterectomy after irradiation. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 68.
5. Fiorica JV, Roberts WS, Greenberg H, et al. Morbidity and survival patterns after radical hysterectomy and postoperative adjuvant pelvic radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1990;36:343.
6. Barter JF, Soong SJ, Shingleton HM, et al Complications of combined radical hysterectomy-postoperative radiation in women with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989;32:292.
7. Fras A.P. High rate of complications in patients with carcinoma of the cervix surgically treated after radical radiotherapy. *Radiol Oncol* 1995;29:218.
8. Bomford CK, Sherriff SB, Kunkler IH. Walter and Miller's textbook of radiotherapy. 5th ed., Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.
9. Šobat H, Čepulić E, Lojić P: Ženski spolni organi. In: Šamija M, Z Krajina, Purišić A, editors. Radioterapija. Zagreb:Globus, 1996:159.
10. Bialas I, Bessel E, Sokal M, Slack R. A prospective study of urinary tract infections during pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1989; 16:305.
11. Jahson S, Pedersen J, Westman G. Bladder carcinoma – a 20 year review of radical irradiation therapy. *Radiother Oncol* 1991; 22: 111.

12. Gospodarowicz MK, Warde P. The role of radiation therapy in the management of transitional cell carcinoma of the bladder (Review). *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 147.
13. Perez CA, Breaux S, Bedwinek JM, et al. Radiation therapy alone in the treatment of uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer* 1984;54:235.
14. Eifel PJ, Levenback C, Oswald MJ. The time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(Suppl):212.
15. Lynch WJ, Jenkins BJ, Fowler CG, Hope-Stone HF, Blandy JP. The quality of life after radical radiotherapy for bladder cancer. *Br J Urol* 1992;70:519.
16. Mommsen S, Jacobsen A, Sell A. Quality of life in patients with advanced bladder cancer: a randomized study comparing cystectomy and irradiation – the Danish Bladder Cancer Study Group (DAVECA protocol 8201). *Scand J Urol Nephrol* 1989;125(Suppl):115.
17. Arneson AN, Schellhas HF. Multiple primary cancers in patients treated for carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:1155.
18. Storm HH. Second primary cancer after treatment for cervical cancer: late effects after radiotherapy. *Cancer* 1988;61:679.
19. Volk N. Pojav drugih primarnih rakov pri bolnicah obsevanih zaradi raka materničnega vratu v Sloveniji v obdobju 1950-1990. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1995
20. Lee Jy, Perez CA, Ettinger N, Fineberg BB. The risk of second primaries subsequent to irradiation for cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:207.

PATOHISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA TUMORJEV JAJČNIKOV

Snježana Frković Grazio

Približno dve tretjini vseh ovarijskih tumorjev zasledimo pri v ženskah v reproduktivni dobi; 80-90% v obdobju med 20 in 65 letom starosti. Večina (80 %) vseh ovarijskih tumorjev je benignih in 60% od teh se pojavlja pri ženskah, mlajših od 40 let. Nasprotno pa 80-90% malignih in mejno malignih epitelijjskih tumorjev (ki so najpogostejši maligni tumorji jajčnika) diagnosticiramo pri ženskah, starejših od 40 let. Medtem ko je pri ženski, mlajši od 40 let, verjetnost malignosti tumorja jajčnika približno 1:10, je ta verjetnost po 40. letu približno 1:3.

Klasifikacija in terminologija, ki ju uporabljamo v patologiji ovarijskih tumorjev, sta dokaj zapleteni, za kar sta krivi predvsem dejstvi, da nam embriologija gonad še zmeraj ni povsem znana in da se histološke značilnosti številnih tumorjev jajčnikov pogosto prekrivajo.

Danes uporabljamo standardno patohistološko klasifikacijo tumorjev jajčnika, ki sta jo oblikovali in sprejeli Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in Mednarodno združenje ginekoloških patologov (tabela 1). V tej klasifikaciji so tumorje, kadarkoli je bilo to mogoče, poimenovali na osnovi tipa celic in njihovega načina rasti. Kontroverznim histogenetskim nazivom so se izogibali, izbrali so jih le v primerih, ko je bilo takšno poimenovanje najbolj sprejemljivo. Zaradi kompleksnosti in heterogenosti narave tumorjev jajčnika je pomembno, da iz imena tumorja razberemo njegovo sestavo. To je še posebej pomembno npr. v skupini germinativnih tumorjev.

Tabela 1. Patohistološka klasifikacija tumorjev jajčnika (SZO, 1973)

1. Tumorji povrhnjega epitelija-strome
 - 1.1. Serozni
 - 1.2. Mucinozni
 - 1.3. Endometrioidni
 - 1.4. Svetlocelični
 - 1.5. Prehodnocelični
 - 1.6. Ploščatocelični
 - 1.7. Mešani
 - 1.8. Nediferencirani
2. Tumorji spolnega poveзка in gonadne strome
 - 2.1. Tumorji celic granuloze
 - 2.2. Tumorji iz skupine tekoma/fibroma

- 2.3. Tumorji Sertolijevih in stromalnih celic; androblastomi
- 2.4. Tumor spolnega povezka z anularnimi tubuli
- 2.5. Ginandroblastom
- 2.6. Neklasificirani tumorji
3. Tumorji germinalnih celic
 - 3.1. Disgerminom
 - 3.2. Tumor rumenjakeve vrečke
 - 3.3. Embrionalni karcinom
 - 3.4. Poliembriom
 - 3.5. Horiokarcinom
 - 3.6. Teratomi
 - 3.7. Mešani
4. Gonadoblastom
5. Tumorji rete ovarii
6. Mezotelijski tumorji
7. Tumorji nejasnega izvora in drugi tumorji

Razen natančne določitve histološkega tipa tumorja naj bi patohistološki izvid pri večini malignih epiteljskih tumorjev jajčnika vseboval še gradus oz. stopnjo diferenciacije tumorja. Čeprav je dokazano, da gradus korelira s prognozo in ima njegovo določanje včasih terapevtske implikacije, jasno definiranih in splošno sprejetih kriterijev za gradiranje karcinomov jajčnika ni. Ob tipu in gradusu so dejavniki, ki so se v različnih študijah izkazali kot možni napovedni dejavniki in ki jih lahko določamo iz histoloških vzorcev tumorja še: DNA ploidi-ja, delež celic v S-fazi, različne morfološke značilnosti tumorja (mitotski indeks, volumski odstotek tumorskih celic, gostota, površina in oblika jeder tumorskih celic), status hormonskih receptorjev, kariotip tumorskih celic ter spremembe v ekspresiji različnih onkogenov in tumorskih supresorskih genov, kot so HER-2/neu, erbB-1, ras, myc, fms in p53. Rezultati študij, ki so raziskovale napovedni pomen teh dejavnikov, so nekonkluzivni ali celo nasprotujoči, to pa je razlog, da – z izjemo DNA ploidi-je – njihovo določanje ni del rutinske patohistološke preiskave.

Ker bi natančen prikaz vseh histoloških tipov ovarijskih tumorjev presegal okvir pričujočega prispevka, se bomo v nadaljevanju omejili le na najpogostejše.

Med tumorji jajčnika so najpogostejši tumorji povrhnjega epitelija: v to skupino sodi 50-55% vseh tumorjev in kar 90% vseh malignih tumorjev.

Pri natančnejši subklasifikaciji epiteljskih tumorjev, ki jo prikazuje tabela 2, upoštevamo:

- tip celic (serozni, mucinozni, endometrioidni, svetlocelični, prehodnocelični in skvamozni);
- relativno količino epiteljske in stromalne komponente (cistadenom, adenofibrom, cistadenofibrom);

- lokacijo epitelijskih elementov (povrhnji, cistični ali oboje);
- histološki vzorec rašče in jedrne značilnosti tumorskih celic, na osnovi katerih opredelimo tumor kot benignen, mejno malignen ali malignen, tj. karcinom.

Tabela 2.

1. Tumorji povrhnjega epitelijskega strome

1.1. Serozni

1.1.1. benigni

1.1.1.1. cistadenom in papilarni cistadenom

1.1.1.2. povrhni papilom

1.1.1.3. adenofibrom in cistadenofibrom

1.1.2. mejno maligni

1.1.2.1. cistični tumor in papilarni cistični tumor

1.1.2.2. povrhni papilarni tumor

1.1.2.3. adenofibrom in cistadenofibrom

1.1.3. maligni

1.1.3.1. adenokarcinom in cistadenokarcinom

1.1.3.2. povrhni papilarni adenokarcinom

1.1.3.3. maligni adenofibrom in cistadenofibrom (adenokarcinofibrom in cistadenokarcinofibrom)

1.2. Mucinozni (endocervikalni in intestinalni tip)

1.2.1. benigni

1.2.1.1. cistadenom

1.2.1.2. adenofibrom in cistadenofibrom

1.2.2. mejno maligni

1.2.2.1. cistični tumor

1.2.2.2. adenofibrom in cistadenofibrom

1.2.3. maligni

1.2.3.1. adenokarcinom in cistadenokarcinom

1.2.3.2. maligni adenofibrom in cistadenofibrom (adenokarcinofibrom in cistadenokarcinofibrom)

1.3. Endometrioidni

1.3.1. benigni

1.3.1.1. cistadenom

1.3.1.2. cistadenom s skvamozno diferenciacijo

1.3.1.3. adenofibrom in cistadenofibrom

1.3.1.4. adenofibrom in cistadenofibrom s skvamozno diferenciacijo

1.3.2. mejno maligni

1.3.2.1. cistični tumor

1.3.2.2. cistični tumor s skvamozno diferenciacijo

1.3.2.3. adenofibrom in cistadenofibrom

1.3.2.4. adenofibrom in cistadenofibrom s skvamozno diferenciacijo

- 1.3.3. maligni
 - 1.3.3.1. adenokarcinom in cistadenokarcinom
 - 1.3.3.2. adenokarcinom in cistadenokarcinom s skvamozno diferenciacijo
 - 1.3.3.3. maligni adenofibrom in cistadenofibrom (adenokarcinofibrom in cistadenokarcinofibrom)
 - 1.3.3.4. maligni adenofibrom in cistadenofibrom s skvamozno diferenciacijo
- 1.3.4. epitelijsko-stromalni in stromalni
 - 1.3.4.1. adenosarkom, homologni in heterologni
 - 1.3.4.2. mezodermalni (Müllerjev) mešani tumor (karcinosarkom), homologni in heterologni
 - 1.3.4.3. stromalni sarkom
- 1.4. Svetlocelični
 - 1.4.1.1. cistadenom
 - 1.4.1.2. adenofibrom in cistadenofibrom
 - 1.4.2. mejno maligni
 - 1.4.2.1. cistični tumor
 - 1.4.2.2. adenofibrom in cistadenofibrom
 - 1.4.3. maligni
 - 1.4.3.1. adenokarcinom in cistadenokarcinom
 - 1.4.3.2. maligni adenofibrom in cistadenofibrom (adenokarcinofibrom in cistadenokarcinofibrom)
- 1.5. Prehodnocelični
 - 1.5.1. Brennerjev tumor
 - 1.5.2. mejno maligni Brennerjev tumor
 - 1.5.3. maligni Brennerjev tumor
 - 1.5.4. prehodnocelični karcinom (ne-Brennerjevega tipa)
- 1.6. Ploščatocelični
- 1.7. Mešani
 - 1.7.1. benigni
 - 1.7.2. mejno maligni
 - 1.7.3. maligni
- 1.8. Nediferencirani karcinom

Najpogostejši med epitelijskimi tumorji jajčnika so serozni (mednje sodi okrog 30 % vseh tumorjev), sledijo jim mucinozni (12-15 % vseh tumorjev). Drugi tipi so razmeroma redki. Endometrioidni tumorji predstavljajo skupno 2-4% vseh tumorjev jajčnika; manj od 1% vseh benignih, okrog 2-3% vseh mejno malignih in le 10-20 % karcinomov je tega tipa. Svetlocelični tumorji so izredno redki – tega histološkega tipa je manj kot 1% mejno malignih in le 6% malignih epiteljskih tumorjev. Velika večina prehodnoceličnih tumorjev, ki jih je med vsemi

epitelijskimi tumorji samo 1-2%, je benignih; mejno malignih ali malignih je med njimi le 3-5%.

Subklasifikacija, ki je pri epitelijskih tumorjih s kliničnega stališča najpomembnejša, je delitev tumorjev na benigne, mejno maligne in maligne.

Prav na področju mejno malignih tumorjev jajčnika je največ nasprotujočih si mnenj in nerešenih vprašanj glede diagnostičnih kriterijev, napovednega pomena njihovih morfoloških značilnosti in njihove terapije.

Mejno maligni tumorji so namreč tumorji, ki jih po morfoloških značilnostih uvrščamo med jasno benigne in jasno maligne epitelijske tumorje določenega tipa – kažejo izrazitejšo proliferacijo kot benigni tumorji (epitelijska hiperplazija, nuklearna atipija in mitotska aktivnost), ne kažejo pa destruktivne invazivne rasti v stromo. Tudi po svojem biološkem obnašanju sodijo ti tumorji nekam vmes med benigne in maligne – v primerjavi z benignimi tumorji so agresivnejši, vendar manj agresivni kot karcinomi: ob diagnozi jih je večji delež v nižjih stadijih, preživetje bolnic z karcinomi jajčnika istega stadija. Medtem ko je v času diagnoze v stadiju I 68% mejno malignih seroznih tumorjev in le 16% karcinomov, je v stadiju III oz. IV le 21% oz. <1% mejno malignih in 55% oz. 18% seroznih karcinomov. Podobno je tudi pri mucinoznih tumorjih – v stadiju I je ob diagnozi 82% mejno malignih in 49% malignih, v stadiju III oz. IV pa 10% oz. 2% mejno malignih in 29% oz. 10% mucinoznih karcinomov. Izrazite so tudi za razlike v preživetju; medtem ko je petletno preživetje bolnic s seroznim karcinomom jajčnika v stadiju I 76% in v stadiju III le 25%, je preživetje z mejno malignim seroznim tumorjem stadija I ali III 90-95%. Nekoliko manjše so razlike v skupini mucinoznih tumorjev – medtem, ko je petletno preživetje bolnic z mejno malignim mucinoznim tumorjem intestinalnega tipa stadija I 92% in stadija III 51%, je preživetje bolnic z mucinoznim karcinomom istih stadijev 83% oz. 21%.

Serozni tumorji

Med seroznimi tumorji je 60% benignih, 10% mejno malignih in 30% malignih, tj. karcinomov.

Največje težave v patohistološki klasifikaciji se pojavljajo v skupini mejno malignih seroznih tumorjev in to predvsem pri oceni invazije (mikroinvazija, mejno maligni tumor z mikroinvazivnim karcinomom, psevdoinvazija in/ali avtoimplantat) in oceni tipa peritonealnih implantatov.

Za serozne mejno maligne tumorje je značilna proliferacija kompleksnih žlez in papilarnih struktur, ki se pogosto invaginirajo ali avtoimplantirajo v stromo. Nadvse pomembno je, da te spremembe ločimo od invazivne komponente malignega tumorja. Važno je tudi, da mejno maligne serozne tumorje s fokalno mikroinvazijo (diskretni fokusi tumorskih celic ali posamične atipične epitelijske celice v stromi, katerih površina ne presega 10 mm², ponavadi brez stromalne reakcije), pri katerih je prognoza podobna kot pri seroznih mejno malignih

tumorjih brez mikroinvazije, razlikujemo od mejno malignih seroznih tumorjev, znotraj katerih je vzniknil mikroinvazivni karcinom. Zanj je značilna destruktivna invazija strome z malignimi celicami, ki jo spremlja dezmozoplastična reakcija.

Mejno maligni serozni tumorji se lahko – za razliko od benignih seroznih tumorjev – kljub neinvazivni rašči v tkivu jajčnika implantirajo na peritonej, oziroma so povezani z obstojem neodvisnih fokusov primarne peritonealne neoplazije. V obeh primerih je lahko ta peritonealna komponenta tumorja invazivne narave, izjemno redko pa se mejno maligni serozni tumorji širijo limfogeno ali hematogeno. Lahko rečemo, da je pri mejno malignih tumorjih jajčnika v stadiju II in III histološka analiza peritonealnih implantatov tumorja pomembnejša kot analiza primarnega tumorja.

Peritonealne implantate najdemo pri seroznih mejno malignih tumorjih jajčnika v 30-40%. Delimo jih na neinvazivne (pri katerih ločimo epitelijske in dezmozoplastične) ter invazivne (okrog 12% vseh primerov). Kriteriji za določanje tipa implantatov so zapleteni, njihove morfološke značilnosti pa se deloma prekrivajo, zato je včasih diferencialna diagnoza teh lezij zelo težavna. Več študij seroznih mejno malignih tumorjev s peritonealnimi implantati je pokazalo, da je razlikovanje med invazivnimi in neinvazivnimi implantati klinično pomembno, saj so tumorji s smrtnim izidom večinoma povezani z obstojem invazivnih peritonealnih implantatov (tabela 3):

Tabela 3.

		umrli / neinvazivni	umrli / invazivni
McCaughey	1984	2/13	4/5
Bell	1988	3/50	4/6
De Nictolis	1992	0/10	4/9
Seidman in Kurman	1996	1/51	2/3
Eichhorn	1999	0/15	2/3

V zadnjem času so se pojavile študije, ki so pokazale, da obstaja znotraj skupine seroznih mejno malignih tumorjev morfološko definirana skupina tumorjev, ki je kljub neinvazivni rašči povezana z agresivnejšim potekom bolezni. Za to manjšo podskupino mejno malignih tumorjev je značilna mikropapilarna proliferacija epitelija, ki mora po definiciji zajemati področje velikosti vsaj 5 mm², zanjo pa se je uveljavilo ime mikropapilarni serozni karcinomi. Obstajajo pa tudi mnenja, da teh tumorjev kljub agresivnejši naravi ne smemo enačiti z invazivnimi karcinomi, ker je dosedaj objavljeno število primerov majhno. Vse bolnice s tem tipom tumorja v stadiju I so preživele, bolezen se je večinoma ponovila le pri bolnicah z invazivnimi peritonealnimi implantati, ki so že sami po sebi neugoden napovedni dejavnik. Po drugi strani je res tudi to, da je v skupini mikropapilarnih seroznih karcinomov delež tumorjev z invazivnimi perito-

nealnimi implantati in delež primerov, v katerih najdemo invazijo v stromo, višji kot pri drugih mejno malignih seroznih tumorjih.

Na osnovi rezultatov obsežne klinične študije napredovalih mejno malignih seroznih tumorjev jajčnika sta Seidman in Kurman celo predlagala, naj bi skupino mejno malignih tumorjev razdelili na benigne in maligne. V benigno skupino, ki sta jo poimenovala atipični proliferativni serozni tumorji, naj bi uvrstili tipične mejno maligne tumorje, tudi če imajo neinvazivne peritonealne implantate. V maligno skupino, za katero menita, da bi jo bilo treba klasificirati in zdraviti kot karcinome, naj bi uvrstili mejno maligne tumorje z invazivnimi peritonealnimi implantati in/ali mikropapilarnim vzorcem rasti.

Mucinozni tumorji

Med mucinoznimi tumorji jajčnika je 75% benignih, 10% mejno malignih in 15% malignih.

Mucinozne mejno maligne in maligne tumorje delimo glede na histološki tip celic na intestinalni in endocervikalni tip. Tumorji intestinalnega tipa so pogostejši.

Čeprav se mejno maligni in maligni mucinozni tumorji, podobno kot serozni, najpogosteje pojavljajo pri starejših ženskah (povprečna starost 51-54 let), so, v primerjavi z analognimi seroznimi tumorji, pogostejši pri mlajših ženskah. Mucinozni tumorji so lahko združeni z dermoidno cisto, Brennerjevim tumorjem ali mucinoznim tumorjem v drugem organu (vrat maternice ali slepič). To so tumorji, ki so med ne-endokrinimi tumorji jajčnika najpogosteje povezani s hormonskimi manifestacijami.

Za razliko od mejno malignih seroznih tumorjev so mucinozni mejno maligni tumorji makroskopsko povsem podobni benignim tumorjem. Ponavadi so veliki (povprečna velikost je 19 cm), zato jih je treba izdatno vzorčiti, saj so lahko fokusi epiteljske proliferacije in invazije omejeni le na redka mikroskopska žarišča.

Histološko razlikovanje med mejno malignimi in malignimi mucinoznimi tumorji jajčnika je težavno in vse od uvedbe kategorije mejno malignih tumorjev v zgodnjih sedemdesetih letih je na tem področju veliko nasprotujočih si mnenj. Klasifikacija SZO kot edini kriterij za razlikovanje mejno malignih od malignih mucinoznih tumorjev navaja odsotnost destruktivne infiltrativne tumorske rasti (stromalne invazije), ob tem pa natančnih kriterijev za diagnozo invazije ne podaja, čeprav ni dvoma, da je opredelitev, ali gre za invazijo ali ne, pri mucinoznih tumorjih še težja kot pri seroznih. Da bi razrešili ta problem, sta Hart in Norris predlagala, da neinvazivni karcinom diagnosticiramo takrat, ko epiteljska stratifikacija presega štiri sloje celic, kasneje pa je temu je Hart dodal še citološke in arhitekturne kriterije, ki podpirajo diagnozo neinvazivnega karcinoma (citološke atipije, kribriformni vzorec, solidne celularne papile brez fibrovaskularne srediце). Z upoštevanjem teh kriterijev naj bi uspešno razlikovali

med mejno malignimi mucinoznimi tumorji intestinalnega tipa, ki imajo izredno ugodno prognozo (96% 10-letno preživetje pri tumorjih v stadiju I), in mucinoznimi karcinomi, katerih preživetje v istem stadiju je bilo 67%. Hartovi in Norrisovi kriteriji so se uveljavili predvsem v ZDA, v Evropi pa so še zmeraj upoštevali le kriterije klasifikacije SZO. Primerjalne študije uporabnosti obeh klasifikacij kliničnega pomena Hartovih in Norrisovih kriterijev niso potrdile, termin intraepitelijski karcinom (tumor brez invazije, z izrazito epitelijsko proliferacijo in citološkimi atipijami) pa je bil v klasifikaciji mucinoznih tumorjev dodan kot podtip mejno malignega tumorja.

V mucinoznih mejno malignih tumorjih lahko najdemo fokuse mikroinvazije, ki so definirani kot fokusi ali skupine atipičnih celic v reaktivni stromi, ki ne presegajo velikosti 10 mm². Njihov pomen ni povsem jasen, saj je število takšnih tumorjev, ki so bili vključeni v kliničnopatološke študije, majhno.

Neenotnost v subklasifikaciji mucinoznih tumorjev je verjetno najpomembnejši razlog za to, da podatki o petletnem preživetju bolnic z mucinoznimi tumorji v različnih študijah izrazito variirajo: za mejno maligne mucinozne tumorje stadija I od 86% do 100%, za napredovale tumorje istega tipa od 40% do 50%, za mucinozne karcinome stadija I od 60% do 72%, za napredovale karcinome pa manj kot 10%.

Večina mejno malignih mucinoznih tumorjev jajčnika je omejenih na en ali oba jajčnika (82%), v stadiju II, III ali IV jih je le 6%, 10% in 2%. Obratno velja za mucinozne karcinome, med katerimi jih je v stadiju I le 49%, v stadiju II, III ali IV pa 11%, 29% in 10%. Večina mejno malignih mucinoznih tumorjev jajčnika v napredovalem stadiju je povezanih s prevdomiksomom peritoneja – gre za stanje, ko najdemo v abdomnu bolnic obilne gelatinozne mukoidne mase, pomešane z redkimi epitelijskimi celicami. Zanimivo je, da v vsaj 60% teh primerov najdemo podobno mucinozno lezijo tudi v slepiču. Medtem, ko je včasih za sinhrono mucinozno tumorje jajčnika in slepiča veljalo prepričanje, da gre za dve medsebojno neodvisni primarni neoplazmi, danes prevladuje mnenje, da so v teh primerih tumorji jajčnika – čeprav so praviloma dosti večji kot tumorji slepiča – sekundarni. Avtorji, ki zagovarjajo teorijo o sekundarni naravi mucinoznih tumorjev jajčnika, menijo, da lahko sekundarno naravo mucinoznega tumorja jajčnika, ki ga spremlja psevdomiksom peritoneja, izključimo le takrat, ko v reseciranem in histološko adekvatno pregledanem slepiču ne najdemo tumorja.

Če najdemo v jajčniku jasen invazivni mucinozni karcinom, je treba ugotoviti, ali gre za primarni tumor jajčnika ali za metastatski tumor, katerega izvor je najpogosteje v gastrointestinalnem traktu. V diferencialni diagnostiki, ki je lahko težavna, nam poleg histoloških značilnosti pomagata tudi dejstva, da so metastatski tumorji pogosteje bilateralni in običajno manjši kot primarni.

Čeprav na številna vprašanja s področja mucinoznih tumorjev jajčnika še ne poznamo dokončnih odgovorov, lahko sodobna spoznanja strnemo v naslednjih ugotovitvah (Hoerl & Hart, Riopel et al):

- Unilateralni tumorji, omejeni na jajčnik, so skoraj vedno benigni ali mejno maligni; tudi če v slednjih najdemo področja neinvazivnega ali mikroinvazivnega karcinoma, je njihova prognoza še vedno odlična (preživetje nad 95%).
- Pri bilateralnih tumorjih je verjetnost, da gre za metastatski ali primarni karcinom, bistveno večja, zato je treba natančno določiti razširjenost bolezni in tumor izdatno vzorčiti. Na možnost metastatskega tumorja je treba misliti zlasti pri tumorjih, manjših od 10 cm.
- Tumorji, ki so se razširili zunaj jajčnika, niso mejno maligni mucinozni tumorji, temveč karcinomi. Prisotnost mucinoznega ascitesa oz. psevdomiksoma peritoneja govori za možnost primarnega mucinoznega tumorja slepiča, ki ga je treba odstraniti in v celoti histološko pregledati.
- Primarni mucinozni karcinomi jajčnika so redki, njihova prognoza je v stadiju I odlična (preživetje okrog 90%), v napredovalih stadijih pa bistveno slabša.

Literatura

1. Anonymous. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50:1-7.
2. Bakshi N, Rajwanshi A, Patel F, Ganguly NK. Prognostic significance of DNA ploidy and S-phase fraction in malignant serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Anal Quant Cytol Histol* 1998; 20:215-20.
3. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13:2752-6.
4. Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 1990; 21:397-403.
5. Berezowski K, Stastny JF, Kornstein MJ. Cytokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9:426-9.
6. Befe T, Kosebay D, Kaleli S, Oz AU, Demirkiran F, Gezer A. Appendectomy in the surgical staging of ovarian carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53:249-52.
7. Bostwick DG, Tazelaar HD, Ballon SC, Hendrickson MR, Kempson RL. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy: a clinical and pathologic study of 109 cases. *Cancer* 1986; 58:2052-65.
8. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary: a distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1319-30.
9. Cathro HP, Stoler MH. Expression of cytokeratins 7 and 20 in ovarian neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:944-51.
10. Chao TM, Yen MS, Chao KC, Ng HT. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1996; 58:97-102.

11. Chuaqui RF, Zhuang Z, Emmert B, et al. Genetic analysis of synchronous mucinous tumors of the ovary and appendix. *Hum Pathol* 1996; 27:165-171.
12. Costa MJ. Pseudomyxoma peritonei: histologic predictors of patient survival. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:1215-9.
13. Costa MJ. Pseudomyxoma peritonei: histologic predictors of patient survival. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:1215-9.
14. Cuatrecasas M, Matias G, Prat J. Synchronous mucinous tumors of the appendix and the ovary associated with pseudomyxoma peritonei: a clinicopathologic study of six cases with comparative analysis of c-Ki-ras mutations. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:739-46.
15. Darai E, Teboul J, Walker F, et al. Epithelial ovarian carcinoma of low malignant potential. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66:141-45.
16. De Nictolis M, Montironi R, Tommasoni S, et al. Benign, borderline, and well-differentiated malignant intestinal mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and nuclear quantitative study of 57 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13:10-21.
17. de Nictolis M, Montironi R, Tommasoni S, et al. Serous borderline tumors of the ovary. A clinicopathologic, immunohistochemical, and quantitative study of 44 cases. *Cancer* 1992; 70:152-60.
18. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:397-409.
19. Eifel P, Hendrickson M, Ross J, Ballon S, Martinez A, Kempson R. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. *Cancer* 1982; 50:163-70.
20. Gershenson DM, Silva EG, Tortolero L, Levenback C, Morris M, Tornos C. Serous borderline tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 83:2157-63.
21. Gershenson DM, Silva EG, Levy L, Burke TW, Wolf JK, Tornos C. Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 82:1096-103.
22. Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer* 1973; 31:1031-45.
23. Hassan E, Koumantaki Y, Stefanaki K, Matalliotakis I, Koumantakis E. Low-malignant potential epithelial tumors of the ovary: a clinicopathological study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19:170-72.
24. Hoerl HD, Hart WR. Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas: a clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1449-62.
25. Houck K, Nikrui N, Duska L, et al. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95:839-43.
26. Katabuchi H, Tashiro H, Cho KR, Kurman RJ, Hedrick E. Micropapillary serous carcinoma of the ovary: an immunohistochemical and mutational analysis of p53. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17:54-60.

27. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors): a long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996; 78:278-86.
28. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol* 1989; 74:921-6.
29. Kupryjanczyk J, Thor AD, Beauchamp R, Poremba C, Scully RE, Yandell DW. Ovarian, peritoneal, and endometrial serous carcinoma: clonal origin of multifocal disease. *Mod Pathol* 1996; 9:166-73.
30. Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12:120-7.
31. Lai CH, Hsueh S, Chang TC, et al. The role of DNA flow cytometry in borderline malignant ovarian tumors. *Cancer* 1996; 78:794-802.
32. Lai CH, Hsueh S, Tsao KC, Chen HM. DNA aneuploidy in benign tumors and normal tissues of the female genital tract. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:63-8.
33. Lawrence WD. The borderland between benign and malignant surface epithelial ovarian tumors: current controversy over the nature and nomenclature of »borderline« ovarian tumors. *Cancer* 1995; 76:2138-42.
34. Le T, Adolph A, Krepart GV, Lotocki R, Heywood MS. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 85:351-5.
35. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992; 47:150-8.
36. Lee KR, Castrillon DH, Nucci MR. Pathologic findings in eight cases of ovarian serous borderline tumors, three with foci of serous carcinoma, that preceded death or morbidity from invasive carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20:329-34.
37. Liapis A, Condi P, Pyrgiotis E, Zourlas PA. Ovarian surface serous papillary carcinomas: a clinicopathologic study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17:79-82.
38. Link CJ, Reed E, Sarosy G, Kohn EC. Borderline ovarian tumors. *Am J Med* 1996; 101:217-25.
39. Link CJ, Reed E, Sarosy G, Kohn EC. Borderline ovarian tumors. *Am J Med* 1996; 101:217-25.
40. Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Well-differentiated serous neoplasms of the ovary. *Pathology (Phila)* 1993; 1:255-306.
41. Lu KH, Bell DA, Welch WR, Berkowitz RS, Mok SC. Evidence for the multifocal origin of bilateral and advanced human serous borderline ovarian tumors. *Cancer Res* 1998; 58:2328-30.
42. Mulholland TJ, Silva EG, Tornos C, Guerrieri C, Fromm GL, Gershenson D. Ovarian involvement by serous surface papillary carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13:120-26.
43. Nayar R, Siriaunkgul S, Robbins KM, McGowan L, Ginzan S, Silverberg SG. Microinvasion in low malignant potential tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1996; 27:521-27.

44. Powell DE, Puls L, van N. Current concepts in epithelial ovarian tumors: does benign to malignant transformation occur? *Hum Pathol* 1992; 23:846-7.
45. Prat J, Scully RE. Sarcomas in ovarian mucinous tumors: a report of two cases. *Cancer* 1979; 44:1327-31.
46. Prat J, de N. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1111-28.
47. Prayson RA, Hart WR, Petras RE. Pseudomyxoma peritonei: a clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:591-603.
48. Risch HA, Marrett LD, Jain M, Howe GR. Differences in risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic type: results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144:363-72.
49. Ronnett BM, Kurman RJ, Zahn CM, et al. Pseudomyxoma peritonei in women: a clinicopathologic analysis of 30 cases with emphasis on site of origin, prognosis, and relationship to ovarian mucinous tumors of low malignant potential. *Hum Pathol* 1995; 26:509-24.
50. Ronnett BM, Shmookler BM, Diener W, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16:1-9.
51. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, Fallopian tube and broad ligament. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1998.
52. Seidman JD, Elsayed AM, Sobin LH, Tavassoli FA. Association of mucinous tumors of the ovary and appendix: a clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:22-34.
53. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types: a clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1331-45.
54. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types: a clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1331-45.
55. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. Histologic typing of ovarian tumors. Geneva: World Health Organization, 1973.
56. Silva EG, Kurman RJ, Russell P, Scully RE. Symposium: ovarian tumors of borderline malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:281-302.
57. Siriaunkgul S, Robbins KM, McGowan L, Silverberg SG. Ovarian mucinous tumors of low malignant potential: a clinicopathologic study of 54 tumors of intestinal and m+llerian type. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14:198-208.
58. Staebler A, Heselmeyer H, Bell K, et al. Micropapillary serous carcinoma of the ovary has distinct patterns of chromosomal imbalances by comparative genomic hybridization compared with atypical proliferative serous tumors and serous carcinomas. *Hum Pathol* 2002; 33:47-59.
59. Tavassoli FA. Serous tumor of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion). *Mod Pathol* 1988; 1:407-14.

60. Van N, Ramaekers FC, Hanselaar AG, Aldeweireldt J, Poels LG. Changes in expression of differentiation markers between normal ovarian cells and derived tumors. *Am J Pathol* 1993; 142:157-77.
61. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:415-29.
62. Zeimet AG, Muller H, Marth C, Daxenbichler G. Immunocytochemical versus biochemical receptor determination in normal and tumorous tissues of the female reproductive tract and the breast. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49:365-72.
63. Zheng W, Wolf S, Kramer EE, Cox KA, Hoda SA. Borderline papillary serous tumour of the fallopian tube. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:30-5.
64. Zhou J, Iwasa Y, Konishi I, et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum in women. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1995; 76:429-36.

SMERNICE ZA KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIC Z RAKOM JAJČNIKOV

Aleš Vakselj

Pri bolnicah z rakom jajčnikov je kirurški poseg temelj vsem nadaljnim postopkom pri zdravljenju raka jajčnikov.

Pri zgodnjih stadijih bolezni je namen posega poleg odstranitve tumorsko spremenjenega enega ali obeh jajčnikov tudi točna postavitev stadija bolezni (staging). Če ocenjujemo stadij bolezni le makroskopsko, je ocena napačna v eni tretjini primerov, zato so predpisani točno določeni diagnostični postopki.

Pri napredovalih stadijih bolezni je osnovni namen kirurškega posega, poleg točne histološke diagnoze, predvsem citoreduktivna operacija, to je kirurško zmanjšanje tumorske mase na minimum, s tem dosežemo boljši odgovor na postoperativno kemoterapijo in večje možnosti za preživetje bolnic.

Pravila za klasifikacijo in postavitev stadija (**staging operativni poseg**):

- spodnja in srednja mediana laparotomija
- histološka potrditev bolezni (obvezna intraoperativna diagnoza po metodi zaledenelega reza)
- citološki pregled proste tekočine v abdomnu, ascitesa ali izpirka trebušne votline, če prosta tekočina ni prisotna
- ekstraparacjalna histerektomija z obojnimi adneksi
- infrakolična omentektomija
- biopsija vseh suspektnih mest parietalnega ali visceralnega peritoneja
- bris diafragme za citološki pregled
- slepe biopsije peritoneja v Retzijeve in Douglasovem prostoru, levo in desno parakolično (vsaj dve na vsaki strani)
- selektivna ali sampling pelvična limfadenektomija na strani tumorja in selektivna paraaortna limfadenektomija (odstranimo tipno povečane bezgavke)

Kirurški postopki pri napredovali bolezni (**debulking operativni poseg**):

- spodnja in srednja laparotomija, ki jo lahko podaljšamo
- histerektomija z obojnimi adneksi
- odstranitev v karcinomsko ploščo spremenjenega omentuma, po potrebi tudi gastrokoličnega ligamenta

- odstranitev vseh večjih metastaz po trebuhu, premer največjega tumorja, ki ostane naj ne bi bil večji od 1 cm, možne so tudi resekcije črevesja in delne odstranitve peritoneja

Pri načrtovanju kirurškega posega so bistveni klinični podatki, po katerih lahko predvidevamo, da gre za sumljivo maligno bolezen:

- starost bolnice
- eventuelna bilateralnost tumorjev
- izvid vaginalnega UZ pregleda
- prisotnost proste tekočine v Douglasovem prostoru
- tumorski marker (negativen ne izključuje maligne bolezni)
- fiksirana ali solidna masa v mali medenici

Pri klinično evidentni maligni bolezni, potrjenem masivnem malignem ascitesu in fiksirani masi v mali medenici se raje izognemo laparotomiji, ki bi imela le diagnostičen namen (eksplozivni laparotomiji), pri takih bolnicah naredimo diagnostično laparoskopijo, z njo dobimo tudi material za histološko preiskavo in postavimo stadij bolezni.

Zdravljenje začnemo z neoadjuvantno kemoterapijo, po 2 do 4 ciklusih kemoterapije sledi kirurški poseg kot pri napredovali bolezni, imenujemo ga **inter-valni citoreduktivni kirurški poseg**. Temu nato sledi nadaljevanje zdravljenja s kemoterapijo.

Rutinsko second look operativnih posegov pri zdravljenju karcinomov jajčnikov ne delamo več. To so bili kirurški posegi po končanem primarnem zdravljenju (kirurgiji in kemoterapiji) ovarijskih karcinomov, lahko laparoskopski ali z odprtimi pristopom z namenom ugotavljanja učinka primarnega zdravljenja.

Second look posegi se lahko še uporabljajo, vendar izključno v študijske namene.

Pri ponovitvah bolezni se lahko izjemoma odločimo tudi za kirurško odstranitev recidiva bolezni, takrat, ko z neinvazivnimi diagnostičnimi postopki ugotovimo ponovitev bolezni le na eni lokaciji.

V terminalnih stadijih bolezni pridejo v poštev **palativni kirurški posegi**, predvsem reševanje zapor črevesja, v prvi vrsti prednaravni anus ali entero-enteroanastomoze za premostitev mehanskih zapor črevesja. Pri recidivih bolezni, kjer je v ospredju stalno nabiranje ascitesa, pa naredimo trajno drenažo ascitesa z fiksacijo drena v trebušno votlino in s tem nemoteno odtokanje ascitesa.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE TUMORJEV JAJČNIKOV

Olga Cerar

Uvod

Epitelijski ovarijski karcinomi predstavljajo drugi najpogostejši ginekološki rak. Še vedno ni primerne screeninga in tako v svetu kot pri nas, večino primerov (več ko dve tretjini) odkrivamo v napredovalem stadiju FIGO III. in IV.

Večino epitelijskih rakov jajčnikov danes zdravimo s kombiniranim zdravljenjem – s kirurgijo in kemoterapijo; standardno je začetno zdravljenje s kirurgijo, kateri sledi sistemsko zdravljenje.

Po podatkih FIGO Annual Report, se je petletno preživetje glede na obdobje 1958 do 1962 – 26.8 odstotka zvišalo na 48,4 odstotka v primerjavi z obdobjem 1993 do 1995.

Ti odstotki zvišanja petletnega preživetja so bili možni z razvojem kirurgije in seveda z uvajanjem citostatikov v primarno zdravljenje tumorjev jajčnikov.

Po dosedanjih izkušnjah je kemoterapija, ki vsebuje preparate platine boljša od kemoterapija brez teh preparatov. Kombinacije, ki vsebujejo cisplatin, so zaenkrat pokazale boljše rezultate od monokemoterapije. Pri zdravljenju ovarijskih karcinomov sta cisplatin in karboplatin enako učinkovita.

V zadnjih letih je odkrit nov citostatik paclitaxel. Uveden je v primarno zdravljenje tumorjev jajčnikov potem, ko so študije pokazale njegovo učinkovitost pri recidivnem ovarijskem karcinomu. Po prvi študiji GOG-111, je sledila evropsko-kanadska študija, ki je potrdila, da z uporabo paclitaxela v primarnem zdravljenju, pri stadiju obolenja III. in IV podaljša preživetje za približno 12 mesecev.

Smernice za zdravljenje ovarijskih karcinomov (ESMO GUIDELINES)

ZGODNJI STADIJI:

- stadij FIGO I.A.B., dobro diferenciran; samo kirurgija
- stadij FIGO I.A.B., slabo diferenciran, svetlocelični in FIGO stadij I.C.; kirurgiji sledi adjuvantna kemoterapija
- stadij FIGO II.A.; kirurgiji sledi kemoterapija
- Kemoterapija – dve opciji: karboplatin (ali cisplatin) + paclitaxel na tri tedne šest ciklusov ali karboplatin AUC 5 ali 6, na 3 tedne 6 ciklusov.

NAPREDOVALI STADIJI:

- stadij FIGO II.B., II.C., III.; kirurgiji z namenom čimboljše citoredukcije ali čimmanjšega ostanka sledi kemoterapija.
- karboplatin + paclitaxel na tri tedne šest ciklusov, oz. cisplatin + paclitaxel na tri tedne šest ciklusov. Če ni možna maksimalna citoredukcija, priporočamo intervalno kirurgijo, ki sledi kemoterapiji. Predvideni so trije do štiri ciklusi pred definitivnim kirurškim posegom,
- stadij FIGO IV.; bolnice z dobrim stanjem zmogljivosti, s plevralnim izlivom ali volumsko majhno metastazo izven abdomna, se zdravijo s sistemsko kemoterapijo kot FIGO III. obolenja.

Sistemsko zdravljenje recidivnih ovarijskih tumorjev

Epitelijski rak jajčnikov je kemosenzibilna bolezen. Na primarno zdravljenje je odgovor praktično skoraj 85 odstoten, pri manjšem številu bolnic opazimo napredovanje bolezni med primarnim zdravljenjem. Žal pa je to tudi bolezen, kjer zelo pogosto beležimo recidiv. Recidivni ovarijski tumor je po pravilu neozdravljiva bolezen, v poštev pride sistemsko zdravljenje, ker lahko še vedno s citostatiki dosežemo pogosto delne pa tudi popolne odgovore.

Izbor citostatikov, trajanje in način zdravljenja je v teh primerih odvisen od stanja zmogljivosti bolnic, intervala med primarnim zdravljenjem in ponovitvijo bolezni in od simptomov, ki jih ima bolnica zaradi ponovljene bolezni.

Zaljuček

Kljub izboljšanju petletnega preživetja zaradi boljših diagnostičnih postopkov, razvoja kirurgije in sistemskega zdravljenja v zadnjih tridesetih letih, ostaja ovarijski karcinom še vedno najpogostejši vzrok smrtnosti pri ginekoloških rakih.

Pri sistemskem zdravljenju so trajanje, intenziteta zdravljenja ter vključevanje še drugih citostatikov, ne le karboplatina in paclitaxela, predmet študijske obdelave, prav tako pa je vloga intraperitonealnega zdravljenja s citostatiki in tako imenovanega konsolidacijskega zdravljenja po kemoterapiji I. reda vprašljiva.

ODKRIVANJE RAKA JAJČNIKOV IN VLOGA SPLOŠNEGA ZDRAVNIKA

Vida Stržinar

Čeprav je delež raka jajčnikov le štiri odstoten in incidenca 17/100 000, je kot vzrok smrti zaradi raka pri ženskah na četrtem mestu. Ta bolezen je med ginekološkimi raki najbolj smrtonosna.

Za tako malignen potek bolezní sta dva vzroka:

1. Prvi vzrok je prepozno odkrita bolezen saj tri četrtine bolnic pride prvič k zdravniku, ko je rak v III. ali IV. stadiju bolezní. Te bolnice imajo manj kot 20 odstotkov možnosti, da preživijo pet let.

Ženske prepozno obišejejo ginekologa iz dveh razlogov:

- Prvič, zgodnja faza bolezní je atipična. Jajčniki ležijo na dnu medenice in zato ostane povečanje njihovega volumna precej časa neopaženo. Ženski v večini primerov ne povzročajo težav.
 - Drugič, razsoj bolezní je zelo hiter. Po sinhroni teoriji rak sočasno vznikne na jajčnikih in na peritoneju. Epitelij jajčnikov je mezodermalnega izvora, kot mezotelij peritoneja, in ista noxa povzroči maligno transformacijo genoma epiteljskih celic jajčnikov in peritoneja. Druga teorija je implantacijska in po njej se maligne celice s površine jajčnikov razsujejo v prsto trebušno votlino in tumorji zrastejo po implantaciji.
2. Drugi vzrok visoke smrtnosti je zelo zahtevna kirurgija. Danes vemo, da imajo bolnice z razširjenim rakom jajčnikov več kot 50 odstotkov možnosti za petletno preživetje, če je kirurg uspel odstraniti praktično vso tumorsko maso in je skupni ostanek bolezní manjši od 1 g (1 cm³). Pri ostanku več kot 2 cm so možnosti preživetja okrog 15 odstotkov. V stadiju III in IV je rak razsut po trebušni votlini, zato je kirurški poseg obsežen. Poleg ginekoloških organov je potrebno resecirati dele črevesja in retroperitonealne bezgavke. Bolnice z rakom jajčnikov zato napotimo v center, ki je usposobljen za takšno kirurško zdravljenje.

Po operaciji sledi citostatko zdravljenje (kemoterapija). Obseg zdravljenja je odvisen od stadija bolezní in uspešnosti kirurške resekcije ali t.im. citoredukcije.

Kakšne so možnosti za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov?

Redni ginekološki pregledi so pomemben del presejanja raka na materničnem vratu, k zgodnjemu odkrivanju raka jajčnikov pa ne prispevajo.

V letu dni zboli ena od 2500 žensk; 80 odstotkov teh žensk je v pomenopavzalnem obdobju. Presejanje bi torej bilo umestno po 50. letu starosti.

V Angliji poteka trenutno najboljšežnejša študija presejanja karcinoma jajčnikov, ki zajema 200.000 žensk po menopavzi, asimptomatskih prostovoljk. Presejanje je zasnovano multimodalno, z upoštevanjem izvida vaginalne ultrazvočne preiskave in vrednotenjem Ca 125. Po dosedanjih rezultatih takšno presejanje omogoča znižanje umrljivosti bolnic za 30 odstotkov. Študija bo pojasnila, katero ciljno populacijo je treba zajeti in ali je presejanje z vidika javnega zdravstva upravičeno glede ekonomičnosti, morbiditete in sprejemljivosti za ženske.

Kaj lahko danes storimo pri nas?

V Sloveniji smo omejeni na odkrivanje raka pri ženskah, ki imajo simptome te bolezni. K zgodnejšemu odkrivanju bi pripomogla že večja obveščенost žensk, zato je Društvo za boj proti raku izdalo zloženko *Kaj moram vedeti o raku jajčnikov*. Te zloženske so na voljo vsem in bi sodile v čakalnice zdravniških ordinacij. Opozarjajo na nespecifične simptome, kot so:

1. dolgotrajno nelagodje v spodnjem delu trebuha
2. občutek napetosti in napihnjenost trebuha
3. nejasne bolečine, ki trajajo daljše obdobje
4. motnje pri odvajanju urina (pogoste mikcije, občutek pritiska na mehur)
5. motnje pri odvajanja blata (zaprtje, driske)

Kasni simptomi so močno povečanje obsega trebuha zaradi ascitisa ali tumorske mase in / ali hujšanje, bruhanje, ileus.

Kakšna je vloga izbranega splošnega zdravnika pri odkrivanju zgodnjih oblik raka jajčnikov?

Naš cilj je odkriti bolezen v čim zgodnejši fazi. Prvi pogoj je, da ženska z nespecifičnimi simptomi poišče pomoč, drugi pa, da izbrani zdravnik pomisli na možnost, da ima bolnica rak jajčnikov.

Bolnici je treba prisluhniti in nato narediti usmerjeno anamnezo, saj le dobra anamneza vodi do prave diagnoze.

Po splošnem pregledu je bolnico treba poslati h ginekologu, tudi če bolnica pove, da je bila nedavno pregledana. Ginekolog poleg ginekološkega pregleda, ki je pogosto v mejah normale, naredi vaginalno ultrazvočno preiskavo in odvzame kri za tumorski označevalec Ca 125, ki ima diagnostično vrednost le v pomenopavzalnem obdobju. Nizka vrednost označevalca ne izključuje raka jajčnikov, saj je Ca 125 pri 40 odstotkih bolnic v zgodnjem stadiju raka pod referenčno vrednostjo.

Pri mlajših ženskah je Ca 125 zaradi ovulacij lahko povišan. Pri teh ženskah je rodbinska anamneza, poleg ultrazvoka, pomemben napovedni dejavnik pri odkrivanju familiarnega raka jajčnikov. Ta rak je povezan z geni BRCA-1 in BRCA-2 in prizadene največkrat mlajše ženske pred menopavzo.

Njegov delež med raki jajčnikov je 4-7 odstoten; pri nas zbolijo približno deset bolnic letno. Na familiarni rak jajčnikov pomislimo, če je več sorodnic prve linije zbolelo za rakom dojke ali rakom jajčnikov. Tudi v Sloveniji že imamo genetsko svetovanje in izdelana pravila, kdaj je treba sorodnice obolelih napotiti v ambulanto za genetsko svetovanje.

Zaključki

1. Rak jajčnikov zdravimo uspešno le v zgodnji fazi.
2. Dobrega presejanja še nimamo, model presejanja je v poskusni fazi.
3. V zgodnji fazi bolezni imajo bolnice zelo neznačilne in slabo razpoznavne simptome, zato je glavna naloga zdravstvene službe poučiti ženske o raku jajčnikov.
4. Splošni zdravniki naj bi prepoznavali visoko ogroženo populacijo s familiarnim rakom jajčnikov in te ženske napotili v genetsko posvetovalnico.
5. Ženske z neznačilnimi trebušnimi težavami je treba obvezno poslati na ginekološki pregled z napotno diagnozo: *Sum na rak jajčnikov* in oznako *Nujno!*
6. Določanje tumorskega označevalca Ca 125 brez ginekološkega pregleda in brez vaginalne ultrazvočne preiskave je neumestno in škodljivo, ker povzroča nepotrebno paniko.

Literatura

1. Anon. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. J Epidemiol Biostat 2001; 6 (1): 107-38.
2. Uršič-Vrščaj M. Rak jajčnika. In: Fras AP. Onkologija. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1994: 305-8.
3. Incidenca raka v Sloveniji 1994 – 1998. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka, 1997 – 2001.
4. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynecological cancer. Br J Obstet Gynecol 1989; 96 (8): 889-92.
5. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage-III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol, 1992;47 (2): 159-166.
6. Schueler JA, Cornelisse CJ, Hermans J, et al. Prognostic factors in well-differentiated early-stage epithelial ovarian cancer. Cancer 1993; 71(3): 787-95.

7. Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71:4 (Suppl): 1534-40.
8. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4): 974-80.
9. Menon U, Jacobs I. Ovarian cancer screening in the general population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(5):350-3.

PRAKTIČNI NAPOTKI ZA GENETSKO SVETOVANJE: RAK JAJČNIKOV IN DOJK

Marjetka Uršič Vrščaj, Nikola Bešić, Marko Hočevar, Cvetka Bilban Jakopin, Mateja Krajc, Janez Žgajnar, Katarina Lokar

Uvod

Že dolgo je znano, da je v nekaterih družinah pogostejše zbolevanje zaradi določenih vrst raka. Onkološka genetika je v zadnjem desetletju doživela velik razvoj, predvsem na področju dednega raka dojk in jajčnikov. Po dosedanjih podatkih povezujemo z nastankom dednega raka dojk in jajčnikov prirojene mutacije genov BRCA 1 in 2.

Gen BRCA 1 je bil odkrit prvi, leta 1995 in leto dni kasneje drugi gen, BRCA 2. Kratice BRCA so začetnice angleškega izraza »breast cancer gene«. Gen BRCA 1 leži na kromosomu 17 in BRCA 2 na kromosomu 13. Oba gena sodita v skupino t.i. tumorskih zaviralcev ali supresorskih genov. Najpomembnejša naloga genov BRCA 1 in 2 je preprečevati okvare genoma, saj domnevamo, da je prav obsežnejša okvara genoma vzrok za nastanek karcinomske celice. Pri dedno že okvarjenih, mutiranih genih – zaradi okvarjene ene kopije, podedovane od očeta ali matere – je zato nastanek karcinomsko spremenjenih celic jajčnikov ali dojke verjetnejši (pogostejši) in hitrejši (pri mlajših bolnicah). Ker je vzrok za nastanek raka dojk in jajčnikov mutacija istih genov, BRCA 1 in 2, in čeprav želimo poudariti dedni rak jajčnikov, pa obeh bolezni ne smemo obravnavati ločeno.

Dedni rak jajčnikov

Ogroženost za rak jajčnikov je med ženskami v splošni populaciji en do dva odstotka, kar pomeni, da bosta od stotih žensk zboleli zaradi raka jajčnikov ena do dve ženski. Družinska obremenjenost z rakom jajčnikov je eden od najpomembnejših dejavnikov tveganja (slika 1). Pri ženski, pri kateri je ena od sorodnic prvega reda (mati, sestra, hči) imela raka jajčnikov, je tveganje za nastanek raka jajčnikov trikrat večje. V kolikor je teh bližnjih sorodnic z rakom jajčnikov več pa je tveganje še večje. Podatek, da je v določeni družini za rakom jajčnikov zbolelo več žensk, predvsem sorodnic prvega reda, kaže na veliko verjetnost genetske okvare – mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2. Vendar pa družinska obremenjenost z rakom jajčnikov sama po sebi še ne pomeni

prisotnosti mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 v določeni družini. Mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 so redke, odkrijemo jih le pri približno petih odstotkih bolnic. Vsi ostali primeri so, ali povezani z mutacijami danes neznanih genov, najverjetneje pa sporadični. Tovrstna vprašanja so vse pogostejša, pravilna razlaga in podajanje podatkov, ustrezni nasveti in napotitev v genetsko posvetovalnico pa toliko bolj pomembni.

Ogroženost, da bo ženska, nosilka mutiranega gena BRCA 1 ali BRCA 2, do sedmdesetega leta starosti zbolela zaradi raka jajčnikov je med 16-65 odstotkov: v primeru mutiranega gena BRCA 1 30-40 odstotkov in BRCA 2 – 20 odstotkov. Kako velika je ogroženost za rak jajčnikov v primeru mutacije genov BRCA 1 ali BRCA 2, najbolje ponazori podatek, ki smo ga že omenili – le en do dva odstotka med ženskami v splošni populaciji.

Dedni rak dojk in drugi dedni raki

Domnevamo, da je dednih rakov dojke le okoli 5-10 odstotkov, ki so največkrat posledica mutacij genov BRCA1 in BRCA 2 in le redko drugih genov v sklopu nekaterih sindromov (Li-Fraumeni, Cowden, Muir Torre in še nekaterih). Verjetnost, da bo ženska, nosilka genov BRCA 1 ali 2 v svojem življenju zbolela za rakom dojke je 60-85 odstotna, v splošni populaciji med 6-10 odstotna. Mutacija BRCA 2 močno poveča ogroženost za rak dojke tudi pri moških, ki je sicer med moškimi zelo redka bolezen in predstavlja manj kot en odstotek rakov dojke, med nosilci mutacije BRCA 2 pa jih zbolijo kar 15 odstotkov.

Mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 so povezane z večjo ogroženostjo tudi za nekatere druge rake. Pri nosilcih mutacije gena BRCA 1 je ogroženost za raka širokega črevesa dva- do trikrat večja in štirikrat večja za rak prostate kot pri nenosilcih. Pri nosilcih mutacije gena BRCA 2 se kaže povečana ogroženost za raka trebušne slinavke, želodca in ustne votline.

Onkološko genetsko svetovanje – kdaj in za koga?

Člani družin, katerih sorodniki pogosto zbolevali za rakom dojke in/ali jajčnikov so zaradi tega pogosto zelo prestrašeni. Glede na številne podatke, ki vedno bolj poudarjajo pomen genetike pri nastanku raka in po zgledu drugih držav, smo z onkološko genetskim svetovanjem pričeli tudi pri nas, da bi ugotavljali dednost raka v ogroženih družinah. V primeru dednega raka je osnovni namen svetovanje o primernih ukrepih. Večinoma pa kljub navidez pogostemu zbolevanju v družini, dednega raka ne odkrijemo, takrat je svetovanje primernih in pravih ukrepov zelo pomembno in za bolnico/bolnika pomirjujoče.

Za svetovanje pri dednem raku dojke in jajčnikov se odločimo pri osebah, ki ustrezajo vsaj enemu od naštetih pogojev:

- rak dojke pred štiridesetim letom starosti
- obojestranski rak dojke
- rak dojke in jajčnikov

- moški z rakom dojk
- pozitivna družinska anamneza
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred štiridesetim letom starosti
 - sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk
 - sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojk
 - dve sorodnici v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk pred šestdesetim letom starosti ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost
 - tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk ali jajčnikov, ne glede na starost

Kako poteka genetsko svetovanje in kdaj se odločimo za testiranje?

Prvi korak je ocena verjetnosti, da je pogosto zbolevanje v družini posledica dedovanja mutiranih genov BRCA1 ali BRCA 2; oceno določimo z natančno družinsko anamnezo. Preiskovano osebo prosimo, da točno izpolni vprašalnik s podatki o svojih krvnih sorodnikih do tretjega kolena – glede raka pri vsakem od krvnih sorodnikov, starosti ob diagnozi in morebitni smrti. Verjetnost mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 izračunamo šele po pogovoru. V izčrpnem pogovoru smo preiskovano osebo dolžni opozoriti na vse koristne in hkrati obremenjujoče strani genetskega svetovanja in testiranja. Za izračun verjetnosti mutacij uporabljamo poseben računalniški program (CaGene 3.3).

Kadar je verjetnost, da je preiskovana oseba nosilec mutacij BRCA 1 ali BRCA 2 nad deset odstotkov svetujemo genetsko testiranje saj le tako lahko potrdimo ali ovržemo prisotnost mutacij BRCA 1 ali 2.

Pred testiranjem se moramo s preiskovano osebo podrobno pogovoriti o možnih izidih testiranja in o posledicah. Spoznanje, da smo nosilci mutacij genov BRCA 1 ali 2 lahko za nekoga pomeni le opozorilo in potrebo po preventivnem ukrepanju, pri drugem pa lahko izzove velik občutek krivde, predvsem do svojih potomcev.

Po podpisu soglasja, preiskovana oseba odda kri za testiranje, iz levkocitov izoliramo in analiziramo dedni zapis za ugotovitev morebitne mutacije BRCA1 ali BRCA 2 genov.

Pri preiskovani osebi lahko:

1. *Najdemo okvaro gena BRCA1 ali BRCA 2 (pozitiven izvid).* V tem primeru je preiskovana oseba bolj ogrožena za rak dojk in jajčnikov
2. *Okvare gena BRCA1 ali BRCA 2 ne najdemo (negativen izvid).* Razlogi za to so lahko trije:
 - a./ preiskovana oseba nima mutacije genov BRCA1 ali BRCA 2
 - b./ mutacije nismo našli zaradi tehničnih omejitev testa (v 15-20 odstotkih primerov)
 - c./ vzrok za povečano zbolevanje v družini je kak drug, še neodkrit gen.
3. *Odkrijemo mutacijo gena BRCA1 ali BRCA2, katere pomen je še neznan.*

O izidih testiranja se ponovno skrbno pogovorimo s preiskovanko in svetujemo ukrepe. Osnovno vodilo pri pogovoru je dejstvo, da negativen izvid testiranja ne pomeni, da preiskovana oseba ne more zboleti za rakom dojke in/ali jajčnikov; ogroženost je enaka, kot velja v povprečju za vse prebivalstvo. V primeru pozitivnega izida testiranja pa moramo ob pogovoru poudariti, da prisotnost mutacij gena BRCA 1 ali 2 ne pomeni zanesljive bolezni, pač pa le povečano verjetnost zanj.

Kaj svetovati nosilkam mutacij BRCA 1 ali BRCA 2?

Ko ugotovimo mutacijo genov BRCA 1 ali BRCA2 predlagamo ustrezne ukrepe. Iskanje močno ogroženih družin in posameznikov je smiselno samo takrat, ko lahko ponudimo sprejemljiv ukrep. O možnostih različnih ukrepov, ki pa tudi niso brez pomanjkljivosti, se natančno pogovorimo in prizadeti osebi prepustimo izbiro, ki ji najbolj ustreza.

1. Pogosti kontrolni pregledi

Jajčnik:

klinični pregled enkrat letno od 30-35 leta starosti

transvaginalni ultrazvok enkrat letno od 30-35 leta starosti

CA 125 enkrat letno od 30-35 leta starosti (prvih 10 dni od začetka menstruacije)

Zgodnje odkrivanje raka jajčnikov je manj uspešno, kljub temu pa ostaja ena od možnih izbir.

Dojka:

redno mesečno samopregledovanje (10. dan od začetka zadnje menstruacije) od 18 leta starosti

klinični pregled vsakih 6 mesecev od 25 leta starosti

mamografija enkrat letno od 25-35 leta starosti

ultrazvo enkrat letno od 25-35 leta starosti

Namen pogostih kontrolnih pregledov je odkriti bolezen dovolj zgodaj, da bo še ozdravljiva. V oporo so nam podatki nekaterih raziskav, ki kažejo, da aktivno mamografsko presejanje za rak dojke lahko zmanjša smrtnost za to boleznijo tudi do 30 odstotkov. Ti izidi seveda ne veljajo samoumevno tudi za nosilce mutacij genov BRCA 1 ali BRCA2, vendar rezultatov raziskav samo na tej skupini še ni. Za ta ukrep se, vsaj v Evropi, odloči največ žensk.

2. Preprečevanje nastanka bolezni z zdravili

Pri ženskah z družinsko obremenjenostjo z rakom jajčnikov naj bi desetletno jemanje kontracepcijskih tablet zmanjšalo tveganje za raka jajčnikov pod povprečje, ki sicer velja za splošno populacijo žensk. Pri ženskah z mutiranimi geni BRCA 1 in 2 naj bi petletna uporaba kontracepcijskih tablet znižala tveganje za nastanek raka jajčnikov za 60 odstotkov. Vendar pa je prav pri teh

ženskah pomembno povečana tudi ogroženost za raka dojk. Ker vprašanje o vplivu kontracepcijskih tablet na večje tveganje za nastanek raka dojk prav v tej skupini žensk še ni rešeno, pravkar zapisanih ugotovitev o protektivnem vplivu kontracepcijskih tablet pri ženskah z družinsko obremenjenostjo ali z mutiranimi geni BRCA 1 ali 2 ne smemo razumeti kot priporočilo za uspešno in enostavno preprečevanje raka jajčnikov

Nekatere raziskave so namreč dokazale uspešno preprečevanje raka dojk pri določenih skupinah žensk z uporabo zdravil, t.i. blokatorji hormonskih receptorjev. Zanesljivih podatkov o uspešnosti kemopreventive raka dojk pri nosilkah mutacij BRCA1 ali BRCA2 nimamo. Še zlasti uspešna naj bi postala kemopreventiva raka dojk v primeru mutacije gena BRCA 2, zaradi tumorjev, ki so večinoma hormonsko odvisni. Kemopreventivo raka dojk zaenkrat predlagamo le v okviru kliničnih raziskav.

3. Kirurgija

Jajčnik – bilateralna adneksektomija (salpingo-ooforektomija)

Pri ženskah, starejših od 35. let veljajo priporočila za profilaktično adneksektomijo, po zaključenem rojevanju. Ob tem je potrebno poudariti, da je povprečna starost zbolevanja zaradi raka jajčnikov v splošni populaciji 59 let, pri bolnicah z Lynch sindromom 45 let pri mutaciji genov BRCA 52 let. Pri bolnicah z mutiranimi geni BRCA 1 ali 2 so ugotovili patohistološke spremembe epitelijskega tkiva jajčnikov – inkluzijske ciste, fisure, metaplazijo in papilarne spremembe. Podobne spremembe so bile odkrite tudi v jajcevodih, zato najnovejša priporočila poleg bilateralne ooforektomije vključujejo tudi profilaktično odstanitev obeh jajcevodov.

Pri profilaktični adneksektomiji (salpingo-ooforektomija) upoštevamo možnost že prisotnega karcinoma jajčnikov in ukrepamo v skladu s priporočili (natančen pregled abdominalne votline, citološki pregled proste intraperitonealne tekočine, ev. radikalna operacija v primeru ugotovljenega karcinoma jajčnikov). V primeru laparoskopske profilaktične adneksektomije in odkritega karcinoma jajčnikov čim prej naredimo laparatomijo in ustrezen operativni poseg. Histerektomija ni sama po sebi del preventivne adneksektomije. Za histerektomijo se, po dogovoru z bolnico, odločamo v primeru: Lynch sindroma, zdravljenja s tamoksifenom, v primeru že prisotnih benignih bolezni maternice in ev. zaradi lažjega hormonskega nadomestnega zdravljenja

Unilateralna ooforektomija ne zmanjšuje tveganja za rak jajčnikov, kar tretjina bolnic ima po operativnem posegu izrazite menopavzalne simptome že po enem do dveh letih, kasneje pa tudi osteoporozo. Po ameriških statističnih podatkih ima kar 18.2 odstotka bolnic z rakom jajčnikov pred tem operacijo v mali medenici: 50 odstotkov po štirideset letu starosti.

Profilaktična odstranitev jajčnikov pri premenopavzalnih ženskah nujno vodi k akutnemu pomankanju estrogenov in androgenov, s tem pa do akutnih klimakteričnih težav in osteoporoze. Vprašanje upravičenosti hormonskega nadomestnega zdravljenja pri bolnicah z največjim tveganjem za raka dojk je zato

umestno. Vendar pa glede na rezultate raziskav, preventivna ooforektomija zmanjšuje tveganje za rak dojk za več kot 50 odstotkov, hormonsko nadomestno zdravljenje pa naj ne bi zmanjševalo tega zaželenega učinka. Alternativa za preprečevanje nastanka osteoporoze so selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM) in fitoestrogeni.

Dojka – bilateralna mastektomija

Obojestranska odstranitev dojk in takojšnja rekonstrukcija (z umetnimi vsadki ali z lastnim tkivom – režnji) ali obojestranska podkožna odstranitev dojk z ohranitvijo bradavice in kožnega kolobarja in takojšnja rekonstrukcija

Onkološko genetsko svetovanje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani

Skupina za onkološko genetsko svetovanje deluje na Onkološkem inštitutu od januarja 2001. V skupini so zdravniki vseh strok Onkološkega inštituta, raziskovalna medicinska sestra in po potrebi klinični psiholog.

V prvem letu smo povabili na svetovanje 87 oseb in večina med njimi se je, v nasprotju s podatki iz tujih virov, svetovanja udeležila. Že med prvimi sedmimi testiranimi slovenskimi družinami so kolegi iz Bruslja v treh družinah našli mutacijo gena BRCA 2 (pri skupaj osmih osebah). Poleg tega je bila odkrita mutacija, ki bi lahko bila specifična za prebivalce Slovenije, kar bi nam v prihodnosti lahko močno olajšalo iskanje novih nosilcev. Zadnja poročila kažejo, da so tudi v nekaterih drugih, kasneje testiranih družinah odkrili enako, za Slovence morda značilno mutacijo gena BRCA1.

Slika 1: Dejavniki tveganja za nastanek raka jajčnikov in izračunano absolutno ter relativno tveganje

Dejavniki tveganja	Absolutno tveganje (%)	relativno tveganje (RR)
Brez dejavnikov tveganja	1.4-1.8	1
družinska obremenjenost	9.4	5-7
mutacije BRCA 1	30-40	18-29
mutacije BRCA 2	27	16-19
Lynch II (HPNCC)	10	6-7
infertilitnost		2-5
nerodnost		2-3
pozna menopavza		1.5-2
zgodnje menarhe		1-1.5

Literatura

1. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 3-10.
2. Gotlieb WH et al. Prophylactic oophorectomy: clinical considerations. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 20-7.
3. Krajc M. Mutational analysis of the BRCA 1 and BRCA 2 genes in Slovenian families with a high incidence of breast and/or ovarian cancer and investigation of feasibility and the moral implications of counseling of these families in Slovenian. Magistersko delo. Brussels, 2000.
4. Li JA, Cass I, Karlan BY. Brca 1 and 2: genetic testing and intervetion strategies. *Contemporary OB/GYN Archive*, July 2, 2001.
5. Helzlsouer KJ. Bad news/good news: information about breast cancer risk following prophylactic oophorectomy. *JNCI* 1999; 91: 1442-43.
6. Watson P, Butzow R, Lynch HT, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynec Oncol* 2001; 82: 223-8.
7. Emery J, Lucassen A, Murphy M. Common hereditary cancers and implications for primary care. *Lancet* 2001; 358(9175): 56-63.
8. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with inherited predisposition to cancer. *JAMA* 1999; 277: 997-1003.
9. Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BAJ, Lynch HT, Tucker MA. Prophylactic oophorectomy in inhereted breast/ovarian cancer families. *Monogr Natl Cancer Inst* 1995; 17: 33-5.
10. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, et al. Does oral contraceptives use increase the risk of breast cancer in women with BRCA 1/BRCA 2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997; 57: 3678-81.
11. Eeles RA, Powles TJ. Chemoprevention options for BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 935-95.
12. Casado E, Nettelbeck DM, Gomez-Navarro J , et al. Transcriptional targeting for ovarian cancer gene therapy. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 229-37.
13. Hensley ML, Castiel M, Robson ME. Screening for ovariancancer: what we know, what we need to know. *Oncology* 2000; 11:1601-7.

SODELAVCI 16. ONKOLOŠKEGA VIKENDA

mag. Simona Borštnar, dr. med., internistka,
Onkološki inštitut Ljubljana

Olga Cerar, dr. med., internistka,
Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Albert Peter Fras, dr. med., ginekolog in radioterapevt,
Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Snježana Frković Grazio, dr. med., patologinja,
Onkološki inštitut Ljubljana

Janez Jančar, dr. med., patolog,
Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med., internistka,
Onkološki inštitut Ljubljana

mag. Borut Kragelj, dr. med., radioterapevt,
Onkološki inštitut Ljubljana

asist. Andrej Omahen, dr. med., ginekolog,
Ginekološka klinika, Klinični center Ljubljana

mag. Bojana Pajk, dr. med., internistka,
Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med., epidemiologinja,
Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Stelio Rakar, dr. med., ginekolog,
Ginekološka klinika, Klinični center Ljubljana

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

mag. Vida Stržinar, dr. med., ginekologinja,
Onkološki inštitut Ljubljana

mag. Radka Tomšič, dr. med., radioterapevtka,
Onkološki inštitut Ljubljana

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

Aleš Vakselj, dr. med., ginekolog
Onkološki inštitut Ljubljana

mag. Lorna Zdravec Zaletel, dr. med., radioterapevtka,
Onkološki inštitut Ljubljana

PETNAJST 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

XV.
DRUŽINSKI ZDRAVNIK IN RAK
LJUBLJANA
6. IN 7. OKTOBER 2000

SPONZORJI

XVI. onkološki vikend so gmotno podpri:

ASTRAZENECA LIMITED

ALKALOID d.o.o.

BAYER PHARMA d.o.o.

FUNDACIJA »DOCENT DR. J. CHOLEWA«

HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

JANSSEN-CILAG

KRKA, d.d., Novo mesto

KULTURNI CENTER LAŠKO

LEK d.d.

NOVARTIS PHARMA SERVICES INC.

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

PFIZER H.C.P. CORPORATION

PHARMASWISS d.o.o.

PIVOVARNA LAŠKO

SCHERING-PLOUGH CE AG

VALENCIA Stoma-Medical d.o.o.


ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

Fraxiparine®

nadroparin



- optimalni antitrombotični učinek ob minimalnem tveganju za krvavitve
- enotno in enostavno odmerjanje
- največ kliničnih izkušenj med nizkomolekularnimi heparini
- zaščita za medicinsko osebje

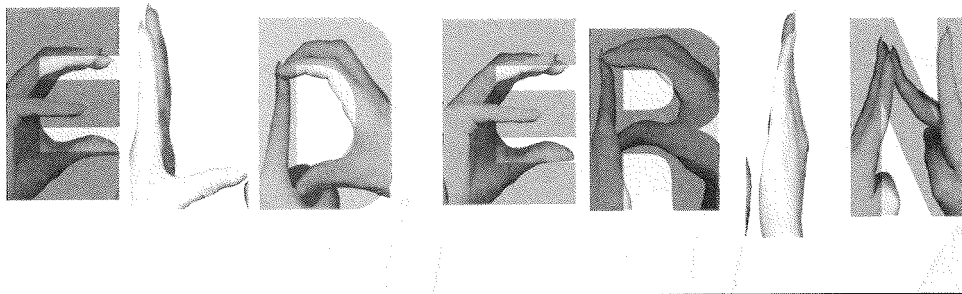
sanofi~synthelabo
 lek

Sanofi-Synthelabo-tek d.o.o.
Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija
Telefon: (01) 580 20 88

Podrobnejše informacije o zdravilu
so na voljo pri podjetju Lek d.d.,
Verovškova 57, Ljubljana

Moč pretoka
za življenje!

Indikacije za uporabo



selektiven za COX-2 * varen * dober analgetik * Elderin SR® - enkrat na dan

ELDERIN®

ELDERIN * etodolak * **Sestava:** V tabletah po 300 mg je 300 mg etodolaka, v SR tabletah po 600 mg je 600 mg etodolaka. * **Indikacije:** vnetne revmatične bolezni, artritis pri vezivotkivnih boleznih, s kristali povzročeni artritis, osteoartrza, zunajsklepní revmatizem, blage in srednje hude bolečine. * **Odmerjanje in način uporabe:** Elderin, tablete po 300 mg: Bolnikom navadno predpišemo po 1 tableto zjutraj in zvečer. Lahko vzamejo tudi 1 do 2 tableti zjutraj in 1 do 2 tableti zvečer. Elderin SR, tablete po 600 mg: Navadno predpišemo 1 tableto na dan, lahko tudi 1 tableto zjutraj in 1 tableto zvečer. Tablete je treba vzeti med jedjo. * **Neželeni škodljivi učinki:** dispepsija (10 %), slabost, driska, vetrovi, bolečina v žilici, gastritis, melena, bruhanje, vrtoglavica, glavobol. * **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** krvavitve iz prebavil v anamnezi, Chronova bolezen, ulcerozni kolitis, hujša jetrna ali ledvična okvara, visoka starost, oslabeledost, astma, hudo srčno popuščanje, bolniki na antikoagulacijski ali kortikosteroidni terapiji, alkoholiki; lahko prikríje znake infekcijskih bolezni. * **Kontraindikacije:** preobčutljivost za etodolak ali pomožne sestavine zdravila, salicilate in druge nesteroidne antirevmatike, razjeda želodca ali dvanajstnika, krvavitve iz prebavil, hude motnje v delovanju jeter ali ledvic, nagnjenost h krvavitvam, nosečnost ali dojenje, uporaba pri otrocih. * **Izdajanje zdravila:** samo na zdravniški recept. * **Imetnik dovoljenja za za promet:** Lek, tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov, d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, www.lek.si * Informacija pripravljena: januarja 2002.

 lek

Tadol

tramadol

peroralne kapljice,
raztopina (100 mg/ml), 96 ml

Tadol

tramadol

raztopina za injiciranje,
kapsule,
svečke

Počne mik življenja!



Tadol

tramadol

retard

tablete s podaljšanim
sproščanjem po
100, 150 in 200 mg

■ Opioidni analgetik z dvojnimi mehanizmom delovanja

■ Učinkovito in varno lajša kronične bolečine

Doziranje: Odrasli in otroci, starejši od 14 let: 50 do 100 mg 3- do 4-krat na dan. Tablete Tadol retard dajemo v 12-urnih presledkih, običajno zjutraj in zvečer. Največji dnevni odmerek za vse oblike skupaj naj ne bi presegel 400 mg. Za lajšanje bolečin pri bolnikih z rakom in pri hudih pooperativnih bolečinah lahko dnevni odmerek Tadola retarda povečamo do 600 mg na dan. Otrokom od 1. do 14. leta dajemo peroralno raztopino ali raztopino za injiciranje v odmerku 1 mg do 2 mg na kilogram telesne mase 3- do 4-krat na dan. **Kontraindikacije:** Otroci do 1. leta starosti, akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, analgetiki in drugimi zdravili, ki vplivajo na ČZS, zdravljenje z zaviralci MAO. Tablete s podaljšanim sproščanjem ne smemo dajati otrokom, mlajšim od 14 let. **Interakcije:** Pri sočasni uporabi zdravil, ki delujejo na osrednje živčevje, je možno sinergistično delovanje v obliki sedacije pa tudi močnejšega analgetičnega delovanja. Sočasno zdravljenje s karbamazepinom poveča presnavljanje tramadola, zato so potrebni večji odmerki tramadola. **Previdnostni ukrepi:** Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so preobčutljivi za opiate, in pri starejših osebah. Pri okvari jeter in ledvic je treba odmerek zmanjšati. Izogibamo se dajanju tramadola bolnikom, ki so nagnjeni k odvisnosti. Bolniki med zdravljenjem ne smejo upravljati strojev in motornih vozil. Med nosečnostjo predpišemo tramadol le pri nujni indikaciji, enako v obdobju laktacije. Bolnike s krči centralnega izvora skrbno nadzorujemo. **Stranski učinki:** Znojenje, vrtoglavica, slabost, bruhanje, suha usta in utrujenost. Redko lahko pride do palpitacij, hipertenzije, ortostatske hipotenzije ali srčno-žilnega kolapsa. Izjemoma se lahko pojavijo znaki stimulacije osrednjega živčnega sistema, zmedenost, toleranca, odtegnitveni sindrom pri nagli prekinitvi dolgotrajnega zdravljenja. Kadar so odmerki tramadola bistveno večji od priporočenih, lahko pride do dihalne depresije in izjemoma do krčev. **Oprema in način izdajanja:** 5 ampul po 1 ml (50 mg/ml), 5 ampul po 2 ml (100 mg/2 ml), uporaba je dovoljena samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pravnim in fizičnim osebam, ki opravljajo zdravstveno dejavnost. 30 tablet s podaljšanim sproščanjem po 100 mg, 150 mg in 200 mg, 20 kapsul po 50 mg, 10 ml peroralne raztopine (100 mg/ml), 96 ml peroralne raztopine (100 mg/ml) z odmernim črpalko, 5 svečk po 100 mg; te oblike zdravila se izdajajo samo na zdravniški recept.

Datum priprave besedila: september 2002.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

 KRKA

Krka, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
www.krka.si

16. ONKOLOŠKI VIKEND
(Zbornik)

Uredniki:

J. Lindtner, N. Bešić, M. Budihna, S. Frkovič Grazio, F. Marolt, S. Novaković,
P. Strojjan, J. Škrk, B. Štabuc, B. Zakotnik, J. Žgajnar

Izdali:

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva,
Onkološki inštitut Ljubljana in Zveza slovenskih društev za boj proti raku

Lektor:

Milena Podgoršek

Naklada:

300 izvodov

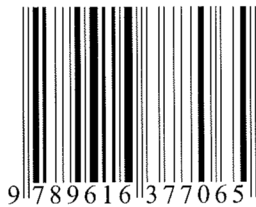
Računalniški prelom:

Zdenko Jilek

Natisnil:

Nejc d.o.o., Ljubljana, oktober 2002

ISBN 961-6377-06-X



9 789616 377065