

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

in

ZVEZA SLOVENSKIH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

17. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

NOVOSTI V ONKOLOGIJI IN SMERNICE ZA OBRAVNAVO BOLNIC Z RAKOM DOJK IN BOLNIKOV Z MALIGNIM MELANOMOM

Kulturni center Laško
Laško, 4. in 5. junij 2004

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

in

ZVEZA SLOVENSKIH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

17. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

NOVOSTI V ONKOLOGIJI IN SMERNICE ZA OBRAVNAVO BOLNIC Z RAKOM DOJK IN BOLNIKOV Z MALIGNIM MELANOMOM

Kulturni center Laško
Laško, 4. in 5. junij 2004

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

616.006(063)(082)

ONKOLOŠKI vikend (17 ; 2004 ; Laško)

Novosti v onkologiji in smernice za obravnavo bolnic z rakom
dojk in bolnikov z malignim melanomom : zbornik / 17. onkološki
vikend, Laško, 4. in 5. junij 2004 ; [organizatorji] Slovensko
zdravniško društvo, Kancerološko združenje [in] Onkološki inštitut
Ljubljana in Zveza slovenskih društev za boj proti raku ; [uredniki
N. Bešič ... et al.]. - Ljubljana : Kancerološko združenje
Slovenskega zdravniškega društva : Onkološki inštitut : Zveza
slovenskih društev za boj proti raku, 2004

ISBN 961-6377-12-4 (Zveza slovenskih društev za boj proti raku)

1. Gl. stv. nasl. 2. Bešič, Nikola 3. Slovensko zdravniško društvo.
Kancerološko združenje 4. Onkološki inštitut (Ljubljana) 5. Zveza
slovenskih društev za boj proti raku
213788416

VSEBINA

RADIOLOGIJA Maksimiljan Kadivec, Maja Podkrajšek, Maja Mušič, Kristijana Hertl, Simona Jereb, Miha Čavlek	7
NUKLEARNA MEDICINA Barbara Vidergar Kralj	12
NOVOSTI V KIRURŠKI PATOLOGIJI Rastko Golouh	18
NOVOSTI V CITOPATOLOGIJI Margareta Strojan Fležar, Veronika Kloboves Prevodnik	28
NOVOSTI V KIRURŠKI ONKOLOGIJI Nikola Bešič	35
BIOPSIJA VAROVALNE BEZGAVKE PRI RAKU ZUNANJEGA SPOLOVILA Sonja Bebar, Aleš Vakselj	40
VLOGA ANESTEZIologa PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z RAKOM NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU V LJUBLJANI Tatjana Stopar	42
MOLEKULARNA BIOLOGIJA - MIKRO MREŽE Radovan Komel	44
NOVOSTI V RADIOTERAPIJI Primož Strojan	51
NOVA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE MALIGNIH BOLEZNI Branko Zakotnik	57
MESTO ONKOLOGIJE V SODOBNI MEDICINI Hotimir Lešničar	62
PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z MALIGNIM MELANOMOM Zvonimir Rudolf, Marko Snoj, Primož Strojan, Marko Hočevar, Janja Ocvirk, Igor Bartenjev	64
Predstavitev kliničnih primerov	89

SMERNICE ZDRAVLJENJA RAKA DOJK ONKOLOŠKEGA
INŠTITUTA LJUBLJANA

Janez Žgajnar	91
Predstavitev kliničnih primerov	94

DRUGI PRISPEVKI UDELEŽENCEV

Prevenција in epidemiologija	104
Diagnostika	120
Zdravljenje	134
Kvaliteta - kontrola	158

Spoštovani sodelavci,

Tradicija se nadaljuje. Tudi letos smo se spomladi zbrali na Onkološkem vikendu v gostoljubnem in prijaznem Laškem.

Vsi se dobro zavedamo, da je Onkološki inštitut še vedno in kar naprej v izgradnji. Onkologi znamo in zmoremo poiskati rešitev tudi tam, kjer bi drugi odnehali in že zdavnaj vrgli puško v koruzo. Taka je pač narava našega dela. Lansko leto so bili največji osmoljenci "poplavljeni" kirurgi, ginekologi in anesteziologi. Ni preteklo veliko vode in že so ponovno delali s polno paro. Letos potijo križev pot tisti, ki domujejo v stavbi D. Patologi in citologi pridejo v službo kar po kurji gredi in delujejo dobesedno sredi gradbišča. Bolniki, osebe zdravstvene nege in zdravniki se stiskajo na neštetokrat adaptiranih oddelkih v stoletje starih stavbah in čakajo na boljši jutri. Obljubljajo, da bo to že letos. Bo res? S potrebno opremo vred?

Kljub opisanim stiskam delo na Onkološkem inštitutu teče, čeprav z dosti več težavami, kot bi jih imeli ob normalnih bivalnih in delovnih pogojih. Razveseljivo je, da se naše strokovno delo nezadržno razvija in ga ni moč ne ustaviti ne zatreti. Predstavili ga bomo na 17. Onkološkem vikendu. Vabljeni predavatelji nam bodo predstavili novosti v diagnostiki in zdravljenju onkoloških bolnikov.

Dobro poznavanje, medsebojno spoštovanje ter neposredna komunikacija so soliden temelj našega plodnega sodelovanja. Prav tu pa imamo po mojem mnenju v naših krajih še veliko rezerve. Da bi sedanje stanje izboljšali, bomo v prihodnjih dneh prisluhnili našim sodelavcem, ki bodo predstavili svoje raziskave in delo z bolniki. Veseli nas, da bodo predstavljene tudi raziskave, ki potekajo v drugih inštitucijah.

Multidisciplinarni pristop je ključ do uspeha pri zdravljenju bolnikov z malignim melanomom in bolnic z rakom dojke. Na delavnici mamarnega in melanomskega konzilija se bomo zbrali: bolniki in bolnice, medicinske sestre in tehniki, družinski zdravniki, radiologi, dermatologi, ginekologi, kirurgi, onkologi internisti, radioterapevti in še kdo.

Boljše sodelovanje med vsemi nami lahko pripelje do boljšega zdravljenja. Želimo zdraviti bolje in prijazneje.

Laško, junij 2004

Predsednik organizacijskega odbora
17. Onkološkega vikenda
Nikola Bešič

RADIOLOGIJA

Maksimiljan Kadivec, Maja Podkrajšek, Maja Mušič, Kristijana Hertl, Simona Jereb, Miha Čavlek

Začetek slikanja notranjosti človeškega telesa sega v leto 1895, ko je Wilhem Conrad Roentgen naredil prvo sliko roke. Slikanje v medicini (radiologija) je zelo pomembna veja sodobne medicine, veja, ki se je v zadnjih desetletjih skokovito razvijala.

Slikanja v medicini imajo nadvse pomembno vlogo v diagnostičnem postopku, saj so vse intervencijske metode v radiologiji (punkcija, drenaža, ablacija itd) odvisne od dobrih diagnostičnih podatkov.

Na Oddelku za radiologijo Onkološkega inštituta v Ljubljani poleg rutinskih diagnostičnih preiskav in intervencijskih posegov, uporabljamo tudi nove diagnostične postopke, kot so:

- merjenje debeline tunike intime in medije na skupnih karotidnih arterijah pri karcinomih glave in vratu,
- nov pristop k diagnostiki bolnikov s hiperparatiroidizmom,
- ultrazvočne preiskave varovalne bezgavke v pazduhi pri bolnicah z malignom dojke,
- lokalizacija netipnih, le mamografsko vidnih sprememb na dojkah z izotopom pod rentgensko in ultrazvočno kontrolo,
- uporabo ultrazvoka v diagnostiki malignega melanoma,
- uvajanje ultrazvočnih kontrastnih sredstev.

Opremljenost novega Oddelka za radiologijo z moderno tehnologijo bo omogočala hitro in zanesljivo diagnostiko vseh vrst rakov.

Spremembe na arteriji carotis communis po kombiniranem zdravljenju karcinomov glave in vratu

Z ultrazvočnimi preiskavami na arteriji karotis komunis želimo ugotoviti, ali je pri bolnikih po operaciji karcinomov glave in vratu z dodatnim zdravljenjem s kombinacijo obsevanja in kemoterapije (Mitomycin C in Bleomycin) – (skupina B), okvara žilne stene izražena močneje kot pri bolnikih, ki so zdravljeni samo z dodatnim obsevanjem (skupina A).

S pomočjo ultrazvoka je bilo skupno pregledanih 62 bolnikov – 28 v skupini A in 34 v skupini B. Narejen je bil ultrazvočni pregled obeh skupnih karotidnih arterij (ACC) v vzdolžnem in prečnem preseku, na treh mestih skupne karotidne arterije obojestransko. Merili smo skupno debelino intime medije (DIM) na

skupnih karotidnih arterijah obojestransko. Primerjali smo rezultate meritev v skupini A in skupini B.

Povprečna starost ob odkritju diagnoze je v skupini A 51 let, v skupni B 52 let. Glede na spremembe na žilah ni opaznih nobenih značilnih razlik med obema skupinama glede na spol, kajenje, krvni pritisk, kardiovaskularno ali pa sladkorno bolezen. Glede na lokalizacijo tumorjev ni bilo značilne razlike med skupinama A in B, prav tako ne v prejeti dozi obsevanja.

Povprečna debelina intime medije na desni strani vratu pri skupini A je bila 0,83 mm (v razponu od 0,5 – 2,0 mm) in pri skupini B 0,86 mm (v razponu 0,4 – 2,5) – ($p = 0.78$). Povprečna debelina intime medije na levi strani vratu pri skupini A je bila 1,20 mm (v razponu od 0,5 – 2,5 mm) in pri skupini B 0,92 mm (v razponu 0,6 – 1,8 mm) – ($p = 0.28$). Nismo opazili nobene statistično pomembne razlike v debelini intime – medije med skupino A in skupino B (0,83 mm proti 0,86 mm desno, $p = 0,78$; 1,20 mm proti 0,92 levo, $p = 0,28$).

Rezultati študije so pokazali, da ni pomembnih razlik v skupni debelini intime medije na skupnih karotidnih arterijah med bolniki, ki so po operaciji karcinoma glave in vratu zdravljeni s kombinacijo kemoterapije (Mitomycin C in Bleomycin) in obsevanja, in bolniki, ki so po isti operaciji zdravljeni samo z obsevanjem.

Slikovne preiskave pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom

Pri pacientih s primarnim hiperparatiroidizmom preiščemo vrat z UZ preiskovalno metodo.

V primeru paratiroidnega adenoma najdemo za ščitnico (PA) hipoehogeno, okroglasto spremembo, ki je na doplerski UZ preiskavi hipervaskularna glede na ščitnični parenhim. V kolikor je ščitnica difuzno nodularno spremenjena, je postavitev diagnoze PA z UZ preiskavo težka, ker je težko omejiti hipoehogene formacije v ščitnici od PA. Takrat naredimo še CT preiskavo z uporabo kontrastnega sredstva. PA je na nativnih posnetkih oddeljen od ščitničnega parenhima, po KS injiciranju pa se homogeno obarva. Če je PA zelo velik, je lahko centralno nekrotičen, takrat se obarva le periferno. Pri evaluaciji primerjamo slikovne metode med seboj: CT, UZ in sestamibi scintigrafijo.

UZ preiskava varovalne bezgavke v pazduhi pri bolnicah z malignomom dojke

Pri bolnicah s citološko potrjenim malignomom v dojkah naredimo pred operacijo UZ preiskavo pazdušnih bezgavk, maligno spremenjene bezgavke so hipoehogene, okroglaste. Razmerje med vzdolžnim in prečnim premerom je pod 1,2, nimajo vidnega ehogenega centra – hilusa, pri preiskavi po Dopplerju je razvidna robna prekrvavitev ali pa v celoti močnejša prekrvavitev hipervaskularizacija. Benigne bezgavke so sploščene, centralno imajo viden ehogen hilus, korteks je tanek, simetričen, meri pod 3 mm. S preiskavo po Dopplerju je

v teh bezgavkah razvidna hilarna prekrvavitev. Benignih bezgavk v pazduhi ne vidimo vedno, razvidne so v približno 50%. V kolikor uporabljamo sonde visoke ločljivosti npr. 15 MHz, jih opazimo večkrat. Če pa je pazdušna bezgavka sploščena, ima viden ehogen hilus ali pa je korteks bezgavke asimetrično zadebeljen nad 3 mm, je taka bezgavka sumljiva za razsoj. Sumljive bezgavke in tiste, ki so videti kot maligne, citološko punktiramo pod kontrolo UZ.

V kolikor UZ preiskava združena z UZ vodeno citološko punkcijo ugotovi maligno bezgavko, bolnici takoj odstranijo vse vidne bezgavke v pazduhi – aksilarna disekcija pazdušnih bezgavk.

V kolikor pa z UZ preiskavo ne najdemo razsoja v pazduho, bolnici najprej odstranijo eno bezgavko – tako imenovano varovalno bezgavko. V kolikor je ta pozitivna na maligne celice, sledi odstranitev ostalih.

Če UZ najdemo maligno bezgavko v pazduhi, bolnici prihranimo eno operacijo.

ROLL, SNOLL

ROLL je način lokalizacije netipnih, le mamografsko vidnih sprememb na dojkah. V veliki meri je ta način nadomestil še do nedavnega uporabljano lokalizacijo z žico. Pod rentgensko (cytoguide) ali ultrazvočno kontrolo v sumljiv predel z iglo vbrizgamo izotop vezan na makroglobulin, ki zaradi svoje velikosti ostane na mestu aplikacije. Kirurg ob operaciji s sondo poišče mesto največjega sevanja in ta del operativno odstrani. Po naših izkušnjah je ta vrsta lokalizacije zanesljivejša, saj je pri žici večkrat prišlo do premikov žice in s tem do netočne odstranitve lezije.

Pri SNOLL-u gre za podoben postopek, le da je tu na izotop vezan drugačen, manjši globulin, ki omogoča izotopu potovanje po limfnih vodih od mesta aplikacije ob tumorju do prve varovalne bezgavke. Tudi pri tej preiskavi izotop vbrizgamo na enak način kot pri ROLL-u, vodeno z rentgenom (cytoguida) ali pa z ultrazvokom. Pri tem nekaj izotopa ostane na mestu aplikacije, zato je mogoča istočasna odstranitev netipnega tumorja in prve, tako imenovane varovalne bezgavke.

Ultrazvok v diganostiki malignega melanoma

Z linearno sondo visoke ločljivosti (12 – 15 MHz) lahko UZ ocenjujemo debelino primarne lezije. Ultrazvočna ocena debeline tumorja se v visokem odstotku ujema z debelino, ki jo z okularnim mikrometrom izmeri dermatolog.

Pri bolnikih, pri katerih je zaradi debeline primarnega tumorja indicirana resekcija varovalne bezgavke, lahko predhodno z UZ iščemo metastatsko spremenjene bezgavke. V primeru, da so vidne, opravimo še biopsijo s tanko iglo. Če je rezultat preiskave pozitiven, lahko kirurg takoj odstrani limfatično ložo brez predhodne resekcije varovalne bezgavke – bolniku na ta način prihranimo en operativni poseg.

UZ preiskava z uporabo novega UZ kontrastnega sredstva (levovist : sono VUE)

V zadnjih desetih letih se je povečalo število UZ doplerskih preiskav. Vendar visoko ločljive sonde nimajo enake ločljivosti pri B sliki kot pri doplerski sliki. Kljub uvajanju novih preiskav, poleg spektralne analize in barvnega Dopplerja še power doplerskih, ki so bolj občutljive od barvnega Dopplerja, lahko v tumorjih ločimo le večje arterije (feeding), ne moremo pa prikazati malignih, kaotičnih vaskularizacij, ki imajo pretoke nizkih hitrosti. Z uporabo UZ KS- mikromehurčkov, ki imajo stabilizirano membrano, pa je možno prikazati tudi to žilje v premeru do 40 mikrometrov. Najprej smo preiskovali bolnike z KS prve generacije-Levovistom (Schering). Ti mikromehurčki, ki so bili galaktoza in zato niso imeli kontraindikacij razen galaktozemije, so bili vidni v žili le 10 minut, kar pa je za preiskavo prekratek čas.

Ko bo nabavljena ustrezna ultrazvočna aparatura, ki računalniško podpira uporabo novega ultrazvočnega KS druge generacije Sono Vue, pa se bo pregled izboljšal – nov kontrast dalj časa cirkulira v žilju, tudi eno uro ob ustreznem programu z nizkimi akustičnimi pritiski; 0,1-0,3 mehanični index (MI). V multicentričnih raziskavah je že ugotovljen njegov pomen pri razlikovanju jetrnih – fokalnih lezij, lahko definitivno diagnosticira jetrni hemangiom in fokalno nodularno hiperplazijo (FNH), pri spremembah v dojkah lahko stastično občutno zviša občutljivost in specifičnost pri razlikovanju benignih od malignih lezij.

Nov oddelek za radiologijo Onkološkega inštituta v Ljubljani

Konec leta 2004 oziroma v začetku leta 2005 bo na Onkoškem inštitutu v Ljubljani zgrajen nov Oddelek za radiologijo v Ljubljani. Zasnova Oddelka bo popolnoma digitalna, kar pomeni, da bomo uporabljali filme le v redkih primerih, ko bo bolnik potreboval slike za druge ustanove – sicer bo vse preiskave bolnik dobil shranjene na zgoščenci (CD).

Za tak način dela morajo biti vse nabavljene aparature v celoti digitalne s tako imenovanimi izhodi v DICOM 3 formatu – vsa komunikacija bo potekala v opisanem računalniškem formatu, v katerem bodo shranjene digitalne slike v radiologiji. Digitalne slike se bodo shranjevale in izmenjevale v PACS – u (picture archiving communication system). Sestavljen bo iz serverja s trdimi diski (hitro dosegljiv arhiv) in iz serverja s trakovi (odmaknjen arhiv). Ves sistem bo usmerjal radiološki informacijski sistem oziroma RIS (radiological information system). S HL7 protokolom bo RIS povezan z bolnišničnim informacijskim sistemom oziroma HIS – om (hospital information system).

Potek dela

Zdravstveni delavec bo bolnika naročil na preiskavo elektronsko s svojega osebnega računalnika. Pri tem bo sistem avtomatsko zaznal število preiskav, ki bodo naročene in bo glede na to sistem sam rezerviral čas, ki je potreben za

preiskavo oziroma preiskave. Ko se bo bližal čas preiskave, bo RIS priklical iz PACS-a vse dotedanje preiskave, shranjene posnetke, tako da bo v trenutku, ko bo bolnik v preiskovalni sobi, imel radiolog na delovni postaji vse dotedanje podatke – posnetke o predhodnih preiskavah. Končana preiskava se bo nato avtomatsko shranila v PACS-u oziroma na delovni postaji, kjer bo radiolog, ki je delal preiskavo, ocenjeval posnetke – pisal izvid.

Radiologi bodo ocenjevali slike, preiskave, pisali izvide na visoko resolucijskih medicinskih monitorjih, zapisi se bodo shranjevali direktno na trdih diskih računalnikov RIS sistema, ki bodo dosegljivi administrativnim delavcem za pisanje izvidov, ko pa bo izvid napisan, ga bo radiolog avtoriziral na svojem RIS računalniku.

Oprema predvidenega projekta Oddelka za radiologijo je: magnetno rezonačni tomograf (MRI 1,5T), 16 rezinski računalniški tomograf (CT 16), direktni digitalni slikovni aparat, digitalni diaskopski aparat, direktni digitalni mamograf, digitalna ležeča miza za vakumske biopsije dojke, digitalni ultrazvočni aparati (tudi 4D aparat), dodatna digitalizacija s fosforjevimi kasetami (intenziva), C – lok za brahiterapijo oziroma kirurgijo, PACS, RIS.

NUKLEARNA MEDICINA

Barbara Vidergar Kralj

Nuklearna medicina je prav na področju onkologije doživela veliko sprememb in z uvedbo nove tehnologije – pozitronske emisijske tomografije (PET) dosegla svoj največji razcvet. Pomembno vlogo ima tudi pri radionuklidno vodeni kirurgiji, ki se je razvila predvsem v zadnjih letih, z novimi načini radionuklidnega zdravljenja pa prispeva k boljšemu preživetju onkoloških bolnikov.

Pozitronska emisijska tomografija (PET)

Pozitronska emisijska tomografija (PET) je funkcionalna slikovna diagnostična preiskava, kjer bolnikom intravenozno vbrizgamo radiofarmak, katerega sestavni del je pozitronski sevalec (^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{82}Rb). Radiofarmak nato vstopa v procese kot običajna substanca telesa (npr. kot voda, sladkor, protein, kisik), njegovo razporeditev pa zaznamo s pomočjo posebnih naprav (PET/CT skenerja, PET skenerja, koincidenčne kamere gama). Za razliko od druge slikovne diagnostike (MRI, CT, UZ), ki zazna morfološke spremembe, PET prikaže presnovne spremembe, ki se pogosto pojavijo pred morfološkimi. Porušena presnova je značilna za mnoge malignome, zato PET uporabljamo predvsem v onkologiji (približno 90 % vseh indikacij).

Prednosti, ki jih PET omogoča v diagnostiki onkoloških bolnikov so:

- preoperativna ocena razširjenosti bolezni ter na tej podlagi odstop od operacij, ki ne bi vplivale na izboljšanje prognoze bolezni pacienta,
- zgodnejše in natančnejše ugotavljanje ponovitve ali razširjenosti bolezni, kar omogoča pravočasen začetek potrebnega zdravljenja, ki je znano bolj učinkovito pri manj razširjeni bolezni,
- zgodnje ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja in s tem tudi pravočasna zamenjava morebitnega neučinkovitega zdravljenja,
- uporaba PET/CT skenerja omogoča natančnejše določanje obsevalnih polj in s tem učinkovitejšo radioterapijo z manj stranskimi učinki.

Kratkoživost večine pozitronskih sevalcev v PET diagnostiki, zahteva bližino ciklotrona, kjer ti izotopi nastajajo. ^{18}F s svojo relativno dolgo razpolovno dobo (109,8 min) pa omogoča nekoliko daljši transport in s tem PET diagnostiko tudi v predelih brez ciklotrona (kot je to v Sloveniji).

Najpogostejši radiofarmak v PET diagnostiki je z ^{18}F označena fluor deoksiglukoza (^{18}F -FDG). Uporabljamo ga predvsem v diagnostiki raka pljuč, debelega črevesa in rektuma, malignega melanoma, limfoma, raka glave in vratu, dojke,

požiralnika, trebušne slinavke, možganov in ščitnice.

Preiskavo z ^{18}F -FDG omejujejo:

- prostorska ločljivost naprav, ki pri PET/CT skenerju in PET skenerju ne omogoča detekcije lezij, manjših od 5 mm, pri koincidenčni kameri gama pa detekcije lezij manjših od 15 mm,
- slabo ali odsotno kopičenje ^{18}F -FDG v nekaterih malignomih (npr. rak prostate),
- kopičenje ^{18}F -FDG v normalnih strukturah, kjer je visoka presnova glukoze (možgani, srce), in v organih skozi katere se izloča (ledvica in votli sistem sečil),
- kopičenje ^{18}F -FDG v vnetjih, svežih pooperativnih brazgotinah in poškodbah.

Posledice opisanih omejitev so lahko lažno pozitivni ali lažno negativni izvidi. V veliki meri se temu lahko izognemo z uporabo PET/CT skenerja, ki z združenjem PET in CT omogoča natančno lokalizacijo lezij in s tem izboljša specifičnost preiskave.

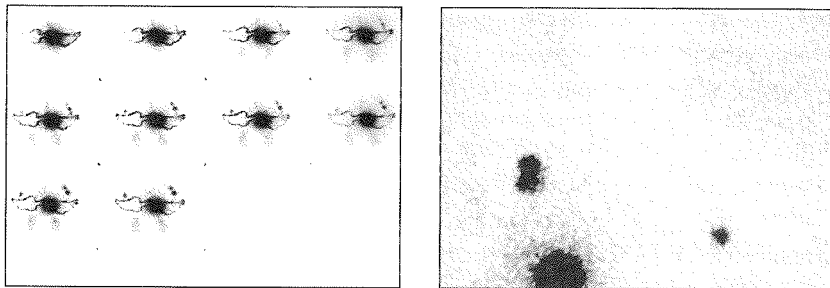
V razvitem svetu že prestavlja PET z uporabo PET/CT skenerja zlati standard v onkološki diagnostiki. V Sloveniji imamo PET v omejenem številu v SB Maribor z uporabo koincidenčne kamere gama, upamo pa, da bo za potrebe onkoloških bolnikov kmalu omogočena nabava PET/CT skenerja.

Nuklearna medicina kot del radionuklidno vodene kirurgije

Radionuklidno vodena kirurgija je nov način diagnosticiranja in zdravljenja, kjer se povezujejo nuklearna medicina, kirurgija, citopatologija, histopatologija in v nekaterih primerih tudi radiologija.

Nuklearno-medicinski del zajema limfoscintigrafijo (predvsem pri bolnikih z rakom dojke, malignim melanomom in rakom vulve), radionuklidno lokalizacijo netipne lezije v dojki in radionuklidno lokalizacijo adenomov obščitnic.

Z **limfoscintigrafijo** ugotavljamo lego varovalne bezgavke, to je bezgavke, ki neposredno drenira limfo iz področja tumorja in je v primeru regionalnih metastaz prva prizadeta. Izvajamo jo tako, da ob tumor ali pooperativno brazgotino vbrizgamo radiokoloid, to je z radionuklidom ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) označen koloid (običajno nanokoloid), ki vstopi v limfni kapilarni sistem in se zaustavi v eni ali več varovalnih bezgavkah, ki so v eni ali več bezgavčnih ložah. To potovanje radiokoloida in njegovo kopičenje v bezgavkah zaznamo s kamero gama, katero namestimo nad mesto vbrizga in nad pripadajoče bezgavčne lože (Primer 1). Snemamo neposredno po aplikaciji radiokoloida in po preteku vsaj dveh ur (po 2-5 urah, včasih tudi po 18-20 urah). Lego varovalnih bezgavk označimo na kožo in s tem olajšamo delo kirurgu, ki bo te bezgavke odstranil. Nadaljnje zdravljenje pa je odvisno od patohistološkega ali citopatološkega izvida.



Primer 1. *Limfoscintigrafija: dinamični scintigram 4 limfnih vodov v PA projekciji, ki vodi-
jo od mesta vbrizga na hrbtu do treh varovalnih bezgavk v aksilah (levo).
Statičen scintigram po 4 urah v AP projekciji pokaže dve varovalni bezgavki v
desni aksili in eno v levi aksili, desno spodaj pa je prikazano mesto vbrizga
radiokoloida (desno).*

Radionuklidno lokalizacijo netipne lezije v dojk opravimo v primeru, ko je indicirana patohistološka preiskava lezije. V lezijo pod kontrolo rentgena ali ultrazvoka vbrizgamo z radionuklidom (^{99m}Tc) označen makroagregat. To so beljakovinski delci, ki zaradi svoje velikosti ostanejo na mestu aplikacije in tako označijo netipno lezijo, v katero so vbrizgani. Zaznamo jih s kamero gama in lego lezije označimo na kožo.

Radionuklidna lokalizacija adenomov obščitnic omogoča minimalno invaziven kirurški poseg. Intravenozno vbrizgamo z radionuklidom (^{99m}Tc) označen MIBI (2-metoksi izobutil izonitril), ki se kopiči v ščitnici in adenomih obščitnic, vendar pa se iz ščitnice hitreje izplavi. Tako nam kasni posnetki (po 1,5 do 2 urah) s kamero gama razkrijejo mesto adenoma, da ga lahko označimo na kožo.

Uporaba rekombinantnega humanega TSH (rhTSH) pri diagnostiki in zdravljenju diferenciranega raka ščitnice z radiojodom

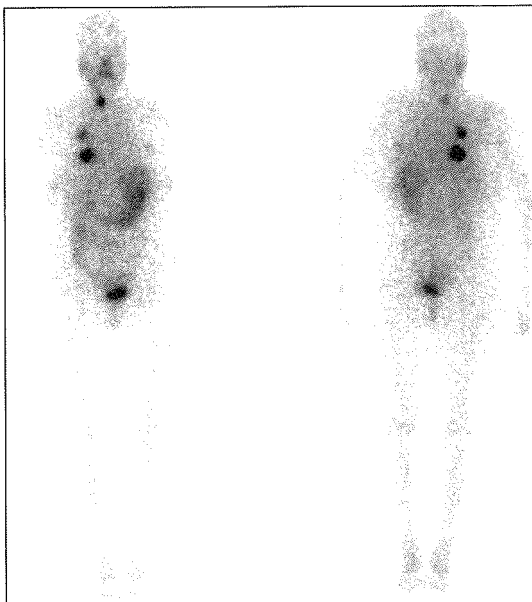
Pri diferenciranemu raku ščitnice pooperativno uporabljamo radiojod za ablacijo ostanka ščitnice, za diagnostiko – testiranje telesa z radiojodom in za zdravljenje inoperabilnih metastaz ali lokalnega recidiva. Testiranje telesa z radiojodom rutinsko izvedemo 6 do 12 mesecev po ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom, da bi ugotovili uspešnost ablacije ostanka ščitnice in prisotnosti morebitnih oddaljenih metastaz ter lokalnega ali regionalnega recidiva. Testiranje telesa z radiojodom ponovno izvedemo pri sumu na ponovitev bolezni. V primeru, da pri testiranju potrdimo razširjeno bolezen, nadaljujemo z zdravljenjem z radiojodom, ki se kopiči selektivno v neoplastičnem ščitničnem tkivu. Učinkovito testiranje telesa, ablacijo ostanka ščitnice in zdravljenje z radiojodom dosežemo le ob vrednosti TSH več kot 30 mE/l. To vrednost lahko pri bolnikih dosežemo s prekinitvijo hormonskega zdravljenja z L-tiroksinom za štiri do šest tednov (in s tem porastom endogenega TSH), v zadnjih letih pa tudi z aplikacijo rekombinantnega humanega TSH (rhTSH).

RhTSH uporabljamo pri bolnikih:

- pri katerih je hipotireoza kontraindicirana (to je pri bolnikih, ki imajo hude spremljajoče bolezni srca in ožilja, imajo metastaze v centralnem živčnem sistemu, imajo v hipotireozi hude psihične motnje in pri bolnikih, pri katerih je ob več tednov zvišanem endogenem TSH zaznaven jasen progres bolezni),
- pri katerih povišanja endogenega TSH ne moremo doseči (to je pri bolnikih, ki imajo tumorje, ki so tako dobro diferencirani, da izločajo ščitnične hormone, pri bolnikih z okvaro hipofize in pri bolnikih, pri katerih je kirurška odstranitev ščitnice kontraindicirana).

Apliciramo ga intramuskularno v dveh zaporednih dneh. Tretji dan apliciramo testno ali terapevtsko dozo radiojoda in nato po dveh do petih dneh skeniramo telo s kamero gama. V primeru testiranja telesa z radiojodom peti dan določimo še serumski tiroglobulin (Tg), specifični tumorski marker, ki je še posebno občutljiv pri povišanem TSH. Stranski učinki rhTSH so redki in blagi (glavobol, slabost, bruhanje, prehodno povečanje bolečine na mestih večjih lezij).

Širša uporaba rhTSH v Sloveniji zaenkrat še ni odobrena. V razvitem svetu ga rutinsko uporabljajo za testiranja telesa z radiojodom po ablaciji ostanka ščitnice, ne pa za zdravljenje metastatske ali recidivne bolezni raka ščitnice, saj zaenkrat še ni bilo opravljenih večjih raziskav, ki bi dokazale učinkovitost zdravljenja z radiojodom ob uporabi rhTSH. Vendar pa so v mednarodni literaturi objavljeni primeri, kjer je bilo zdravljenje ob uporabi rhTSH učinkovito, zato ga v svetu in pri nas uporabljamo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z radiojodom brez uporabe rhTSH ne bi bilo mogoče (Primer 2).



Radioimunoterapija

Radioimunoterapija je zdravljenje s pomočjo radioproteles, to je monoklonskih protiteles, na katere je vezan radionuklid (npr. ^{90}Y , ^{131}I). Monoklonska protitelesa so murinska protitelesa uperjena proti specifičnemu tumorskemu antigenu, na katerega se vežejo in tako pripeljejo radionuklid v tarčno tkivo. Za učinkovito radioimunoterapijo je potrebna dobra perfuzija tumorskega tkiva, tumorske celice morajo izražati specifičen tumorski antigen v čim večji gostoti, v normalnih tkivih pa mora biti kopičenje radioproteles čim manjše. Te zahteve najbolje izpolnjujejo hematopoetski tumorji, zato se radioimunoterapija najpogosteje uporablja za zdravljenje le-teh. Poleg sistemske izvajamo tudi lokalno radioimunoterapijo in sicer pri zdravljenju peritonealnih metastaz raka ovarija, kjer radioprotelesa apliciramo intraperitonealno.

Glavni stranski učinek radioimunoterapije je supresija kostnega mozga. Poleg tega se po uporabi murinskih monoklonskih protiteles lahko pojavijo HAMA (human anti-mouse antibody), kar lahko ob naslednji aplikaciji murinskih monoklonskih protiteles sproži alergične reakcije in zmanjša učinkovitost radioimunoterapije. Zato so vse bolj v uporabi hibridna monoklonska protitelesa, kjer je konstantni (Fc) del murinskega protitelesa zamenjan s človeškim.

Na Onkološkem inštitutu v okviru mednarodne raziskave izvajamo intraperitonealno radioimunoterapijo pri raku ovarija, pričenjamo pa tudi z radioimunoterapijo NeHodgkinovih B-celičnih limfomov, pri katerih je standardno zdravljenje izčrpano.

Literatura

1. Cody III HS. Sentinel lymph node biopsy. London: Martin Dunitz, 2002.
2. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiro G, Luini A. Radioguided occult lesion localization (Roll) and surgical biopsy in breast cancer: technical aspect. *QJ Nucl Med* 2002; 46: 145-51.
3. Haugen BR, Pacini F, Reiners C et al. A comparison of administration of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for detection of thyroid remnant or cancer. *J Endocrinol Metab* 1999; 84: 3877-85.
4. Landeson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 888-96.
5. Luini A, Zurrada S, Galimberri V et al. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998; 34: 204-5.
6. Luini A, Zurrada S, Paganelli G et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999; 86: 522-5.
7. Luster M, Lassmann M, Haenscheid H et al. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3640-5.

8. Mariani G, Gulec SA, Rubello D et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 2003; 44: 1443-58.
9. Meredith RF, Macey DJ. Intraperitoneal radionuclide therapy. In: Khalkhali I, Maublant JC, Goldsmith SJ, eds. *Nuclear oncology: diagnosis and therapy*. Philadelphia: Lippincott, 2001: 449-60.
10. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2001; 11: 865-9.
11. Wahl RH. Monoclonal antibody therapy. In: Khalkhali I, Maublant JC, Goldsmith SJ, eds. *Nuclear oncology: diagnosis and therapy*. Philadelphia: Lippincott, 2001: 493-508.
12. Wahl RH, Buchanan JW, eds. *Principles and practice of positron emission tomography*. Philadelphia: Lippincott, 2002.

NOVOSTI V KIRURŠKI PATOLOGIJ

Rastko Golouh

Vzporedno z eksplozivnim razvojem bioloških ved je začela kirurška patologija v zadnjem desetletju še hitreje napredovati.

Zlasti velja omeniti razvoj imunohistokemije. Verjetno ni doslej nobena od novih tehnoloških metod tako radikalno spremenila vsakdanjega diagnostičnega dela patologa kot prav uporaba protiteles za dokazovanje specifičnih celičnih proteinov .

Danes smo priča novi, morda še pomembnejši preobrazbi. Pri analizi biopličnih tkivnih vzorcev že lahko uporabljamo nove molekularne metode in si pri tem odločilno pomagamo z odkritji v genetiki. Nove tehnologije bodo kmalu za patologe nepogrešljive, čeprav še nimamo opreme v vsakem laboratoriju in čeprav še ne moremo rezultatov teh preiskav uporabiti pri vsakem diagnostično zapletenem primeru.

Ob hitrem tehnološkem napredku kirurške patologije nastajajo povsem novi koncepti o vzrokih in mehanizmih neoplastičnih bolezni. Nova spoznanja vodijo do sprememb in modernejših klasifikacij tumorjev. V tumorskem tkivu odkrivamo vedno več pomembnih značilnosti, ki napovedujejo prognozo bolezni in odziv bolnika na različne vrste zdravljenja. Zaradi klinično pomembnih podatkov, ki so predpogoj za primerno izbiro terapije, se spreminjata tudi vsebina in oblika patologovih izvidov. Klasične, precej individualno formulirane diagnoze opuščamo. Nadomestili so jih bolj obsežni in standardni izvidi z diagnozami in vsemi pomembnimi podatki za posameznega bolnika. Vse več je nadzora kakovosti, tako v laboratorijskem kot v interpretacijskem delu.

Na oddelkih za patologijo že dalj časa uporabljamo elektronske informacijske sisteme. Nova tehnologija zahteva od tehnikov in patologov kar nekaj računalniške pismenosti. Svojega dela brez take podpore danes ne bi mogli več opravljati.

Predstavil bom nekatere novosti, ki smo jih v zadnjih letih uvedli na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta. Nove tehnologije in nov način dela uporabljamo posebej pri nekaterih skupinah malignomov kot so karcinomi dojke, maligni limfomi in sarkomi.

Zaradi razvoja kirurških metod se spreminja tudi delo kirurškega patologa. Z drugačnimi posegi nastajajo tudi drugačni tkivni vzorci, ki zahtevajo navadno bolj kompliciran način obdelave. Tipična primera sta obdelava in interpretacija rezultatov pri totalni mezorektalni eksciziji karcinomov rektuma na eni in varovalne bezgavke na drugi strani.

Kar presenetljivo je, da lahko nekatere nove metode, kot je tehnika tkivnih mrež, ob sicer vse bolj vrtoglavem naraščanju stroškov, patologovo delo celo pocenijo.

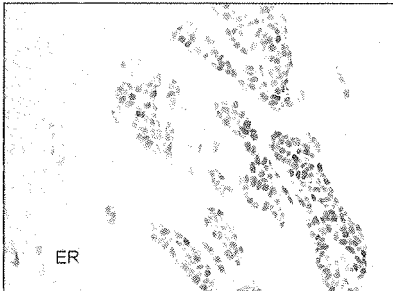
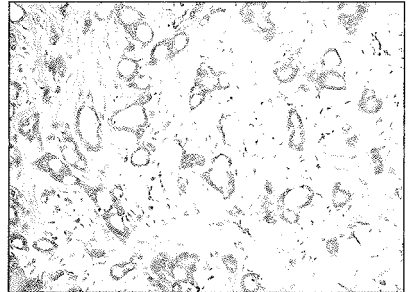
Novosti v kirurški patologiji

Rastko Golouh
2004

- Prognostični in prediktivni faktorji pri karcinomu dojke
- Varovalna bezgavka
- Posodobljeni kirurški posegi
- Novi koncepti, nove metode, nove klasifikacije
- Diferencialna diagnoza histološko podobnih sarkomov
- Nove tehnologije – manjši stroški

Prognostični in prediktivni faktorji pri karcinomu dojke

ER, Her-2, IHC, FISH

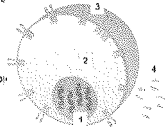


Skladnost med biok. in IHC določanjem receptorjev

- IBCSG IX, 699 pomenopavzalnih bolnic, NO, tamoksifen:CMF+ Tam, (2004)
- IHC se visoko sklada z biokemičnimi rezultati
- Efekt zdravljenja je neodvisen od metode določanja
- Prednosti IHC: parafinski vzorci, majhni tumorji, retrospektivne raziskave, cenejši postopki

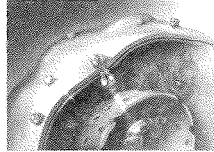
Biologija zvišane ekspresije Her-2 pri karcinomu dojke

Zvišana ekspresija je posledica pomnožitve gena Her-2

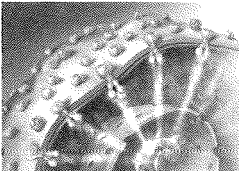


1. Pomnožitev gena zveča število kopij Her-2
2. Zvečana transkripcija mRNA
3. Večje število receptorjev Her-2
– spontana dimerizacija – tirozin kinazna aktivnost
4. Sproščanje ekstracelične domene (ECD, sHER2)

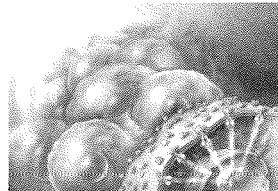
Her-2, običajna ekspresija



Pomnožitev gena Her-2 poveča ekspresijo Her-2

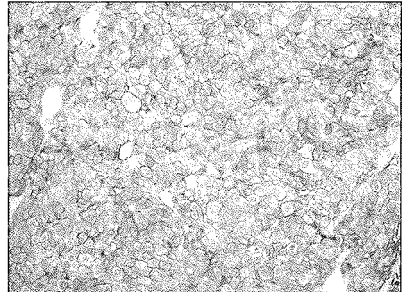


Zvišana ekspresija Her-2 sproži tumorsko proliferacijo



Imunohistokemija Her-2

- 1+: blaga delna membranska reakcija, >10%
- 2+: zmerna popolna membranska reakcija, >10%
- 3+: močna popolna membranska reakcija, >10%



Her-2 FISH

- Dvojna hibridizacija (CEP17-zeleno, Her-2 rdeče)
- 20-60 jeder
- Izračun povprečja razmerja Her-2/CEP
 - >0.8? 1.3 = nepomnožen
 - 1.3? 2.0 = podvojitvev
 - >/=2.0 = pomnožitev



Varovalna bezgavka

Koncept varovalne bezgavke (VB)

- Vzorec dreniranja v regionalne bezgavke je predvidljiv in stalen
- Prva varovalna bezgavka je uspešen filter za tumorske celice

Varovalne bezgavke

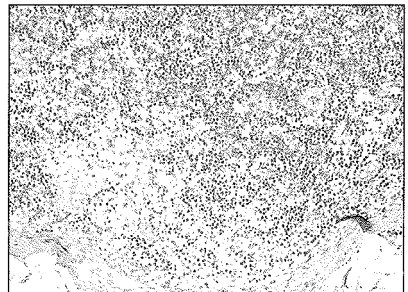
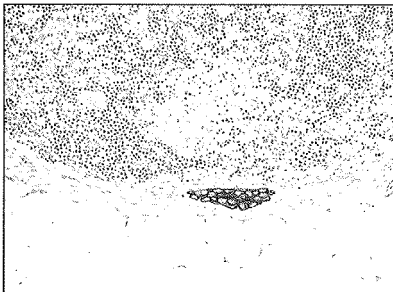
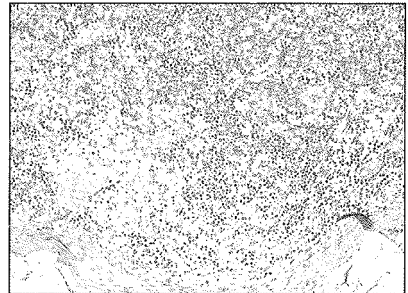
- Karcinom dojke
- Maligni melanom
- Drugi malignomi

Intraoperativna preiskava VB

- Citološki odtis reznih ploskev bezgavke
- Zmrzli rez
- Serijski zmrzli rezi
- Hitra imunohistokemija – citokeratin
- RT-PCR

Obdelava varovalne bezgavke pri karcinomu dojke na OI

- Bezgavko razpolovimo vzdolžno
- Odtis obeh reznih ploskev (intraoperativna citološka preiskava)
- Fiksacija, oba parafinska bloka za pooperativno preiskavo
- 1HE preparat vsake polovice
- Če ni zasevkov – dvojne rezine na vsakih 250 mikrom obarvamo vse pare preparatov, enega s HE in drugega na citokeratin (CKMNF116)



pN0

- pN0 (i-)
V VB histološko ni zasevkov, imunohistokemija (CK) je negativna
- pN0 (i+)
V VB histološko ni zasevkov, imunohistokemija (CK) pozitivna, skupine celic niso večje od 0.2 mm

Odperta vprašanja

- Kakšen je idealen način histološke obdelave VB?
- Ali so ITC in mikrometastaze klinično pomembne?
- Katere bolnice z mikrometastazami v VB bodo pridobile z dodatno aksilarno disekcijo?

Posodoboljeni kirurški posegi

Totalna mezorektalna resekcija karcinoma rektuma

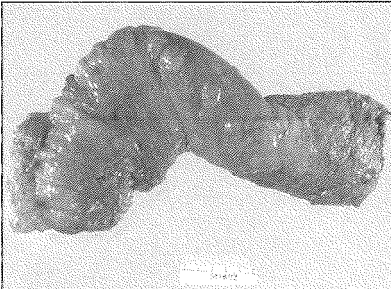
- Modifikacija rektalne resekcije z ekscizijo vsega mezorektoma
- Recidivi pri karcinomu rektuma v 85% pri bolnikih z zajetim radialnim resekcijskim robom.
- Dosedanja obdelava resekcijskih vzorcev ne omogoča natančnejše analize oddaljenosti malignoma od RRR

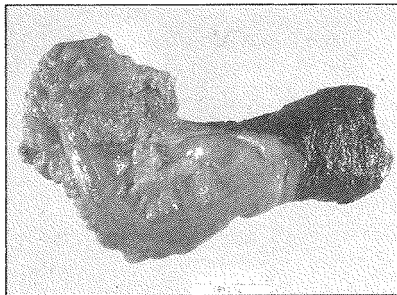
Totalna mezorektalna resekcija karcinoma rektuma

- Modifikacija rektalne resekcije z ekscizijo vsega mezorektoma
- Recidivi pri karcinomu rektuma v 85% pri bolnikih z zajetim radialnim resekcijskim robom.
- Dosedanja obdelava resekcijskih vzorcev ne omogoča natančnejše analize oddaljenosti malignoma od RRR

Protokol za obdelavo resektatov karcinoma rektuma.
P. Quirke (Leeds, UK)

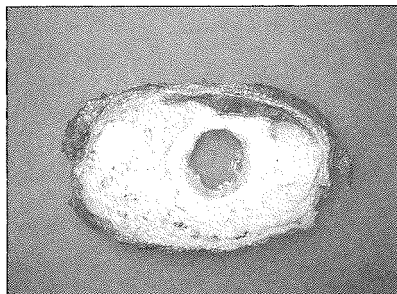
- Po fiksaciji (2 do 3 dni) vzorec prečno narežemo, tako da dobimo multiple prečne rezine skozi tumor in mezorektum. Identificiramo področje, v katerem je tumor najbližje radialnemu robu, iz njega odvzamemo vzorce za mikroskopsko preiskavo in izmerimo razdaljo.
- Če je razdalja od tumorja 1 mm ali manj, štejemo, da je radialni rob prizadet.





Dobra (kompletna) resekcija:

- *mezorektum*: obilen, gladke površine
- *defekti*: niso globlji od 5 mm
- *oblika*: mezorektum v distalnem delu resektata ni stožčasto oblikovan
- *radialni rob (v rezinah)*: gladek, pravilen



Radialni resekcijski rob

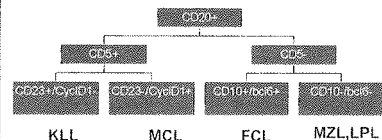
- Oddaljenost resekcijskega roba 1mm ali manj od tumorja = pozitiven; resekcija R1
- Šteje oddaljenost tumorja ali zasevka
- R0: 0.11cm
- R1: 0.10cm
- R1 – dodatna pooperativna terapija

Novi koncepti, nove metode, nove klasifikacije

Maligni limfomi, klasifikacija SZO 2001

- Imunohistokemija
- Molekularna patologija

Imunohistokemični panel, limfomi z majhnimi celicami



Praktična vrednost molekularne patologije pri ML

- Pri dvmu ali je limfoidna proliferacija neoplastična ali ne
- Če pri limfomu ne moremo identificirati vrste limfoidnih celic (T ali B)
- Pomoč pri natančnejši klasifikaciji limfoma

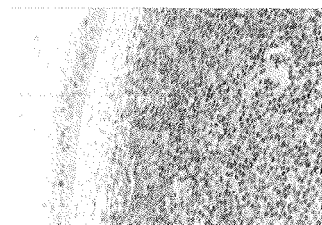
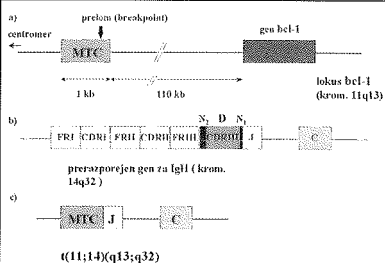
Reakcija verižne polimeraze

- Monoklonske celice B – le ena preureditev z eno/dvema sekvencama specifične dolžine
- Pri monoklonskih celicah T - pomnožen gen receptorja celic T (TCR)

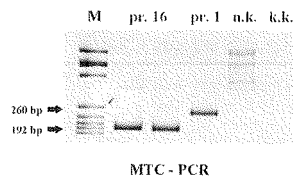
Diferencialna diagnoza histološko podobnih tumorjev

Identifikacija limfoma plaščnih celic

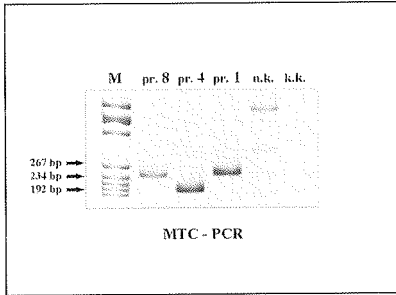
- Translokacija t(11;14)(q13;q32)
- Prekomerna ekspresija ciklina D1
- PCR



ciklin D 1 + (primer 8)

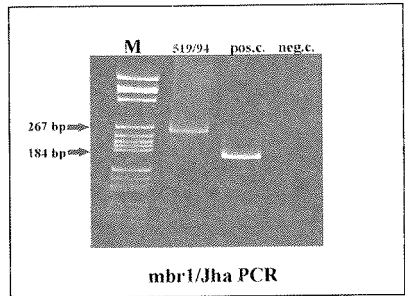
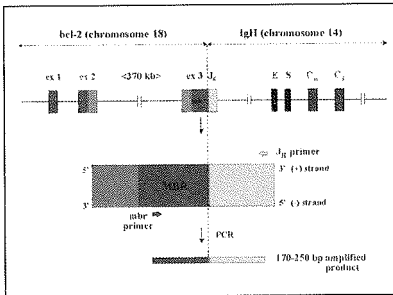


MTC - PCR



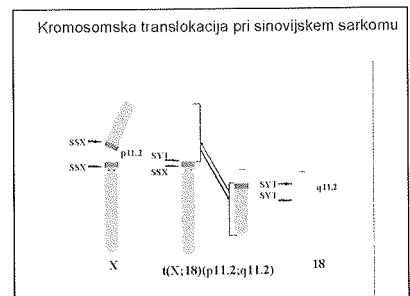
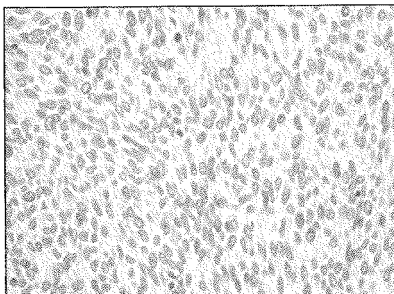
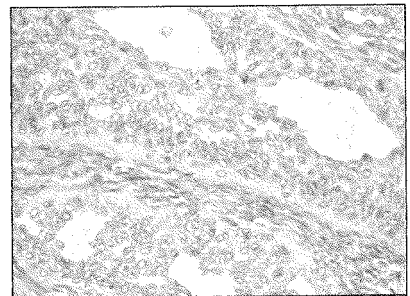
Identifikacija folikularnega limfoma

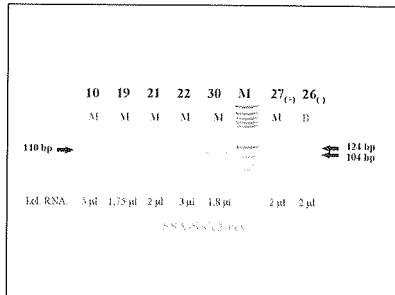
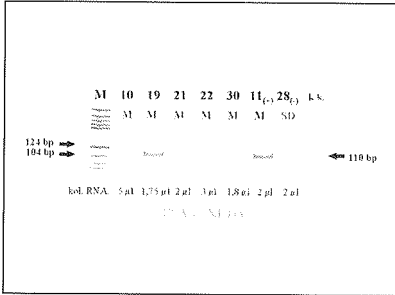
- Translokacija t(14;18)(q32;q21)
- PCR



Sinovijski sarkom

- Molekularna patologija

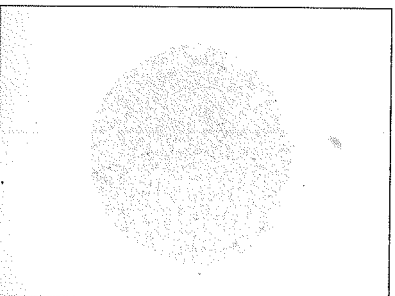
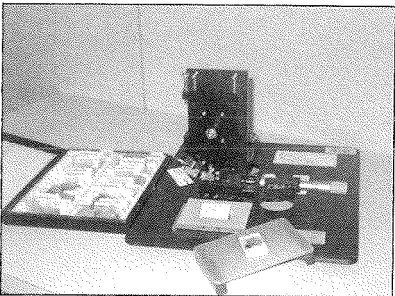




Nove tehnologije – manjši stroški

- Tkivne mreže**
- Nov blok tkivne mreže iz cilindrov velikega števila primarnih (donorskih) standardnih parafinskih blokov
 - Morfološko reprezentativen del preparata identificiramo na donorskem preparatu in bloku
 - Stebričke iz različnih donorskih blokov vložimo v nov parafinski blok (Beecher Instr.)

- Tkivne mreže**
- 100-500 vzorcev različnih tumorjev v enem preparatu
 - Debelina stebrička do 0.6mm
 - Imunohistokemija, imunofluorescenca, hibridizacija in situ (kromogena, FISH)
 - Eno barvanje stotih vzorcev na enem preparatu

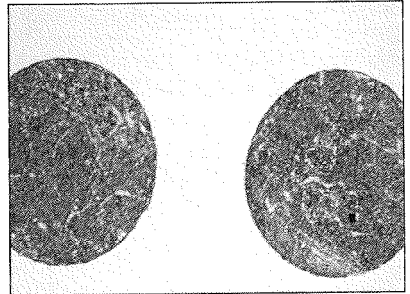
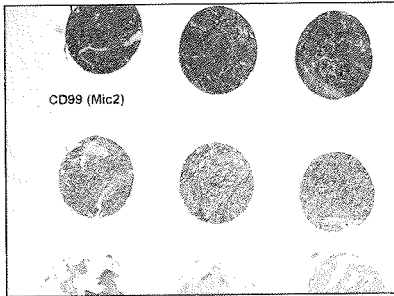


Kakšen je vpliv heterogenosti tumorjev na analizo pri TM?

- Mnoge študije dokazale odlično skladanje med standardnimi preparati in preparati TM (tumorji dojke, prostate, mehurja, fibroblastni tumorji)
- Odvisnost od parametra, ki ga analiziramo (p53, ER...)
- Več cilindrov istega tumorja v TM (posamične rezine cilindrov lahko odpadejo)

Uporaba na Onkološkem inštitutu

- TM vseh karcinomov dojke v enem tednu - Her-2 FISH preiskava
- Imunohistokemične značilnosti zgodnjega karcinoma dojke
- Klinično-patološke značilnosti EWIN/PNET tumorjev



NOVOSTI V CITOPATOLOGIJI

Margareta Strojjan Fležar, Veronika Kloboves Prevodnik

Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) je uveljavljena metoda za predoperativno opredelitev narave tumorjev in tumorjem podobnih sprememb, pri napredovanju rakave bolezni pa za oceno zasevkov (1). Na Onkološkem inštitutu jo uporabljamo v primarni diagnostični obdelavi bolnikov že 40 let. Osnovna opredelitev, ali gre za malignen ali benignen proces je zadoščala za odločitev o nadaljni diagnostični obdelavi ali zdravljenju. Sodobno zdravljenje pa zahteva natančnejšo opredelitev tumorja, kar nam v citopatologiji omogoča uporaba dodatnih tehnik. Najpomembnejša je opredelitev fenotipa in antigenskih značilnosti malignih neoplazem, kar vpliva na izbor terapije. Antigenske značilnosti opredelimo bodisi z imunocitokemičnimi barvanji na objektnih stekelcih, za natančnejšo opredelitev Nehodgkinovih limfomov pa uporabljamo imunofenotipizacijo limfatičnih celic s pretočnim citometrom. Obe tehniki smo na oddelku za citopatologijo priredili posebej za citopatološke vzorce in jih v zadnjem času pomembno izpopolnili predvsem v diagnostiki raka dojke in že omenjenih Nehodgkinovih limfomov.

Rak dojke

Pri enem posegu dobimo v vzorcu ABTI karcinoma dojke povprečno 2 milijona celic. Za osnovni svetlobnomikroskopski pregled napravimo dva razmaza; enega fiksiramo s sušenjem na zraku in barvamo po Giemsi, drugega pa fiksiramo v Delaunayevem fiksativu in ga nato barvamo po Papanicolaou. Preostali celični material v igli in brizgi speremo v celični medij. Iz celične suspenzije po potrebi lahko napravimo s cetrifugiranjem na stekelca dodatne preparate – citospine (običajno do 12) – za imunocitokemična barvanja.

Estrogenski in progesteronski receptorji

Prisotnost hormonskih receptorjev je pomemben napovedni dejavnik za oceno odziva na hormonsko zdravljenje in obdobja brez bolezni pri bolnicah z rakom dojke. Določanje hormonskega statusa raka dojke na tkivnih rezinah operativno odstranjenih tumorjev je uveljavljena metoda v histopatologiji. Predoperativno določanje hormonskih receptorjev na vzorcih ABTI je pomembno predvsem v primeru, ko bolnica ni sposobna za operacijo, ali pa potrebujemo oceno hormonskih receptorjev pred operacijo za načrtovanje zdravljenja.

Na oddelku za citopatologijo Onkološkega inštituta smo začeli uvajati imunocitokemično določanje hormonskih receptorjev na vzorcih ABTI raka dojke leta

2000 (2). Hormonske receptorje lahko imunocitokemično določamo na rutinsko pripravljenih razmazih ali pa na dodatno pripravljenih citospinih. V obeh primerih so preparati fiksirani po običajnem postopku, tj. v Delaunayevem fiksativu in pobarvani po Papanicolaou, za odkrivanje antigenov pa jih moramo pred imunocitokemičnim barvanjem obdelati z mikrovalovi. Ko smo primerjali izraženost hormonskih receptorjev na teh vzorcih z ustreznimi histološkimi vzorci istega tumorja, smo ugotovili, da je izraženost estrogenskih receptorjev na razmazih skladna v 92%, na citospinih pa v 94%. V zadnjem času smo tehniko izpopolnili, imunocitokemično določamo hormonske receptorje na citospinih, fiksiranih v metanolu. Takšen način priprave vzorca omogoča hiter izvid statusa hormonskih receptorjev, saj preparatov pred imunocitokemičnimi reakcijami ne barvamo po Papanicolaou, taki vzorci pa tudi ne potrebujejo predobdelave z mikrovalovi. Bistveno je, da je na tako pripravljenih vzorcih izraženost hormonskih receptorjev popolnoma skladna (100%) s histološkimi izvidi.

V prospektivni študiji, ki smo jo izvedli na Onkološkem inštitutu in je zajela 209 bolnic z rakom dojke, smo določili hormonske receptorje na vzorcih ABTI pred operacijo. Na osnovi citološko določenih hormonskih receptorjev je hormonsko terapijo kot prvo zdravljenje lokalno omejenega raka dojke v obdobju od julija 2002 do aprila 2004 prejelo 49 bolnic. Srednje opazovalno obdobje je bilo 8,3 mesece (razpon 1,8–8,8 mesecev). Srednja starost bolnic je bila 80,5 let (razpon 65,8–95,8 let). Pri 24 bolnicah (49%) je bila v opazovanem obdobju dosežena stagnacija bolezni, pri 13 (26,5%) delni odgovor, pri 8 (16,5%) popoln odgovor. Pri 4 bolnicah (8%) je prišlo do progressa bolezni. Zaradi razširjenega raka dojke je v istem obdobju prejelo hormonsko terapijo na osnovi citološko določenih hormonskih receptorjev 22 bolnic. Srednje opazovalno obdobje je bilo 7,9 mesecev (razpon 1,4–17,5 mesecev). Srednja starost bolnic je bila 68,4 let (razpon 53,4–85,7 let). Lokalizacije metastaz so bile pri 5 bolnicah (23%) v mehkih tkivih, pri 10 (45,5%) v kosteh in mehkih tkivih, pri 7 (32%) pa v visceralnih organih +/- mehkih tkivih ali kosteh. Pri 11 (50%) bolnicah je bila v opazovanem obdobju dosežena stagnacija bolezni, pri 3 (13,6%) pa delni odgovor. Pri 8 bolnicah (36%) je bolezen ob hormonski terapiji napredovala. Srednji čas do progressa bolezni je bil 10 mesecev. Raziskava je potrdila, da bolnice z rakom dojke lahko dobijo hormonsko terapijo na podlagi citološko določenih hormonskih receptorjev.

MIB-1 (Ki-67)

Proliferacijsko aktivnost tumorja ugotavljamo s protitelesi proti jedrnemu antigenu proteinu Ki-67, ki je prisoten v vseh aktivnih fazah celičnega ciklusa (fazi G1, S, G2 in mitoz), zato je odličen označevalec za določanje rastnega deleža v izbrani celični populaciji.

Delež Ki-67 pozitivnih celic je povezan s kliničnim potekom bolezni. Pri raku dojke je neodvisni dejavnik za napoved preživetja bolnic in ponovitve bolezni, nekatere študije poročajo, da napoveduje tudi odgovor na zdravljenje. Morda bo določanje izraženosti Ki-67 (npr. z MIB-1) pred zdravljenjem v prihodnosti

postalo pomembno za oceno agresivnosti tumorja in za izbor primernega zdravljenja (3).

Proliferacijsko aktivnost tumorja lahko opredelimo z imunocitokemičnim barvanjem s protitelesi MIB-1, ki se vežejo na protein Ki-67. V citopatologiji v ta namen uporabimo citospin, fiksiran v metanolu (4). Ugotovili smo, da je izražena Ki-67 na citopatoloških vzorcih primerljiva s histološkimi, kar pomeni da ga lahko zanesljivo določimo že pred operacijo na vzorcih ABTI.

HER-2

Imunocitokemično lahko iz vzorcev ABTI določamo tudi Her-2 (c-erb-B2) onkoprotein (p185). Pomemben je ne le za napovedovanje poteka bolezni, ampak predvsem odgovora na imunsko zdravljenje s trastuzumabom (Hercepti-nom®), tj. protitelesom proti Her-2 proteinu, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke.

HER-2 je transmembranski glikoprotein in ugotovili smo, da so za imunocitokemično določanje najprimernejši citospini, fiksirani v metanolu. Težave pri imunocitokemičnem določanju in ocenjevanju reakcij HER-2 na citoloških vzorcih so podobne kot na histoloških. Zaradi visoke občutljivosti tako imunocitokemičnih kot imunohistokemičnih reakcij odkrijemo protein tudi na celicah brez pomnoženega gena, kar otežuje zanesljivost ocene izražnosti Her-2.

Natančneje kot z imunocitokemičnimi barvanji bi lahko status Her-2 določili z metodo fluorescentne in situ hibridizacije (FISH), kjer analiziramo število kopij gena Her-2. Metoda je na oddelku za patologijo OI že v vsakodnevni uporabi (5). Glede na podatke v literaturi je tehnična izvedba FISH na vzorcih ABTI enostavnejša kot v histologiji. Poleg tega imamo v vzorcih ABTI za analizo na voljo ohranjene cele celice oz. jedra, kar je prav gotovo prednost pri kvantifikaciji (štetju/oceni) signalov v primerjavi s kvantifikacijo na tkivnih rezinah, kjer oceno moti veliko število prerezanih in prekritih celic oz. jeder (6). Obetamo si, da bomo določanje HER-2 z metodo FISH kmalu lahko uvedli tudi na vzorcih ABTI, saj bo pomembno izboljšalo kakovost informacije o Her-2.

Prva bezgavka

V kirurškem zdravljenju raka dojke se je uveljavila biopsija prve (varovalne) bezgavke, ki napoveduje prisotnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Glede na izvid biopsije prve bezgavke se kirurg odloči, ali je potrebno izprazniti pazduho oz. ali pazdušne bezgavke lahko ohrani (7).

Za oceno zasevkov v prvi bezgavki med operacijo smo na OI vpeljali metodo preslikave odtisa prve bezgavke (8). Patolog izolirano bezgavko prereže po daljši osi, rezne ploskve pa 2-4 krat odtisne na objektno stekelce. Preparate takoj obarvamo s Hemacolorjem in pregledamo pod svetlobnim mikroskopom. Negativni ali pozitivni odgovor takoj sporočimo v operacijsko dvorano. Sumljive vzorce obravnavamo kot negativne, zato je v takih primerih odločitev o izpraznitvi pazduhe odvisna od končnega histološkega izvida, ki ga kirurg dobi šele po operaciji, približno v 24 urah.

Izsledki zadnje analize ocene uspešnosti odkrivanja zasevkov v prvi bezgavki med operacijo z metodo preiskave odtisa bezgavke, ki je zajela 413 bolnic z rakom dojke (od junija 2001 do septembra 2003), ki so imele klinično negativne bezgavke, kažejo, da je metoda visoko specifična (99.2%), vendar ima nizko občutljivost (54.7%). Če upoštevamo pri izračunu občutljivosti le makrometastaze (zasevki > od 2 mm) v prvi bezgavki, pa je občutljivost 77%. Kakšni so vzroki, da ne najdemo zasevkov v odtisih prve bezgavke? Deloma krivdo lahko pripišemo tehnično slabim ali nereprezentativnim odtisom. Pri makrometastazah se zasevki pod kapsulo često slabo odtisnejo, ugotovili pa smo tudi, da zelo kohezivne skupine karcinomskih celic lahko v odtisu pustijo na mestu zasevka prazen prostor. Mikrometastaze (zasevki velikosti 0.2-2 mm) so še bolj kočljive, saj smo jih našli in prepoznali v odtisih le izjemoma. Ostaja vprašanje, koliko karcinomskih celic, ki so posamično raztresene med limfatičnimi, ne prepoznamo. Odgovor bi dalo imunocitokemično barvanje na citokeratin, ki označuje epitelijske celice. Ker dodatno barvanje zaenkrat traja skoraj eno uro, še ni primerno za intraoperativno uporabo. Dejstvo pa je, da dokončnega pomena mikrometstaz in predvsem izoliranih karcinomskih celic v pazdušnih bezgavkah za potek bolezni še ne poznamo.

S citopatološkim pregledom odtisa prve bezgavke lahko na enostaven in hiter način ocenimo negativne bezgavke in bolnicam prihranimo nepotrebno izpraznitev pazduhe. Po drugi strani pa najdemo 77% makrometastaz med operacijo. Tem bolnicam prihranimo ponovno operacijo, saj v tem primeru kirurg izprazni pazduho že pri prvi operaciji.

Nehodgkinovi limfomi

Imunofenotipizacija s pretočnim citometrom je pomembna dodatna metoda, ki smo jo začeli uporabljati v rutinski, citološki diagnostiki Nehodgkinovih limfomov (NHL) namesto imunocitokemičnih reakcij v začetku leta 2000. Zanesljivost citološke diagnoze NHL se je z uporabo imunofenotipizacije s pretočnim citometrom povečala.

Imunofenotipizacija s pretočnim citometrom

Zaradi velike morfološke in biološke variabilnosti reaktivnih in neoplastičnih obolenj bezgavk je diagnostika bolezni bezgavk zelo zahtevna in težavna. Zato samo s konvencionalno mikroskopsko analizo citoloških in histoloških vzorcev velikokrat ne moremo ločiti med reaktivnimi in neoplastičnimi boleznimi bezgavk, še težje pa zanesljivo opredelimo vrsto limfoma (9). Za diagnozo NHL je tako v sodobnem histopatološkem in citopatološkem diagnostičnem postopku nujna uporaba dodatnih metod. V zadnji klasifikaciji tumorjev krvotvornega in limfoidnega sistema Svetovne zdravstvene organizacije, je posebej poudarjeno, da je za opredelitev tipa limfoma poleg kliničnih, morfoloških, molekularnih in citogenetskih kriterijev izjemnega pomena imunofenotip limfomskih celic (10-12). Opredelimo ga lahko z imunocitokemično metodo ali z imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom. Z razvojem novih monoklonalnih

protiteles, tehnik za odkrivanje antigenskih determinant in ojačitev signala imunocitokemične reakcije je imunocitokemija v histopatologiji postala standardna metoda za določanje imunofenotipa limfomskih celic. Žal pa s to metodo v citopatologiji pogosto ni možno zanesljivo ločiti med reaktivnimi in neoplastičnimi boleznimi bezgavk, še težje pa je zanesljivo opredeliti imunofenotip limfomskih celic. Zato so v nekaterih citopatoloških laboratorijih po svetu namesto imunocitokemije začeli uporabljati imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom (13,14).

Tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani je bila citopatološka diagnostika bolezni bezgavk kljub uporabi imunocitokemičnih reakcij nezadovoljiva, saj diferenciacija med reaktivnimi in malignimi limfocitnimi proliferacijami pogosto ni bila možna.

Zato smo leta 1998 napravili pilotni preizkus v katerega smo vključili 34 bolnikov z limfadenopatijo, da bi ugotovili s katero dodatno metodo, imunocitokemijo ali imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom, lahko bolj zanesljivo opredelimo reaktivne in neoplastične limfocitne proliferacije bezgavk. Iz vzorca ABTI bezgavke smo pri vseh bolnikih poskušali opredeliti limfadenopatijo z imunocitokemičnimi reakcijami in vzporedno tudi s pretočnim citometrom. Korelacija med rezultati, katere smo dobili z obema metodama je bila dobra, vendar smo z imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom dobili več podatkov o fenotipu tumorskih celic in hkrati bolj zanesljivo ugotovili prevladujoči klon limfomskih celic (15). Pilotni preizkus je pokazal, da se je senzitivnost citopatološke preiskave v citopatološki diagnostiki NHL z uporabo imunofenotipizacije s pretočnim citometrom povečala iz 0.93 na 1.00.

Vzorci za imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom smo najprej pripravljali po standardnem protokolu, ki se v hematologiji uporablja za imunofenotipizacijo periferne krvi in kostnega mozga. Zelo hitro smo ugotovili, da zaradi majhne celularnosti citoloških vzorcev in izgube celic med pripravo vzorcev s to metodo običajno ne moremo dobiti dovolj informacij za zanesljivo diagnozo. Zaradi tega smo izdelali svoj protokol. Spremenili smo pripravo vzorcev, način merjenja s pretočnim citometrom in analizo dobljenih rezultatov.

Primerjava standardnega in našega, izboljšanega protokola za imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom je pokazala, da je naš protokol veliko boljši, saj za uspešno imunofenotipizacijo potrebujemo precej manj celic. Za minimalno informacijo o celični liniji in klonalnosti limfatičnih celic potrebujemo le 3 epruvete z vzorcem in za vsako epruveto le $0,15 \times 10^6$ celic, kar je 7 krat manj kot če bi uporabljali standardni protokol.

Ker z ABTI bezgavk v povprečju dobimo $3,2 \times 10^6$ celic, iz vzorcev izlivov pa še precej več, lahko z našim izboljšanim protokolom za imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom v povprečju določimo 16 različnih antigenskih lastnosti celic. To nam običajno zadošča, da zanesljivo opredelimo celično linijo, klonalnost in zadosti antigenskih lastnosti neoplastičnih limfatičnih celic, da zanesljivo diagnosticiramo in klasificiramo NHL.

Z retrogradno analizo, kjer smo primerjali rezultate imunofenotipizacije s pretočnim citometrom, katere smo dobili s standardno metodo ($N=141$) in z našo

izboljšano metodo (N=261) smo ugotovili, da se je senzitivnost citopatološke diagnoze NHL z uporabo naše modificirane metode povečala iz 0,92 na 0,98 in specifičnost iz 0,94 na 0,95.

Menimo, da je imunofenotipizacija s pretočnim citometrom nujno potrebna dodatna metoda, ki nam v citopatologiji omogoča zanesljivo diferenciacijo med reaktivnimi in neoplastičnimi limfocitnimi proliferacijami in klasifikacijo NHL.

Literatura

1. Us Krašovec M. Aspiracijska biopsija v onkologiji. *Onkologija* 1998; 2: 9-10.
2. Srebotnik Kirbiš I. Določanje estrogenskih receptorjev v vzorcih aspiracijskih biopsij raka dojke. *Onkologija* 2003; 8: 15-7.
3. Scholzen T. The Ki-67 protein; from the known to unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182: 311-22.
4. Srebotnik Kirbiš I, Strojčan Fležar M, Us Krašovec M. MIB-1 immunostaining on cytological samples: a protocol without antigen retrieval. *Cytopathology* 2004; 15: 1-6.
5. Drev P, Golouh R. Določanje onkogenega Her-2 pri karcinomu dojke. *Onkologija* 2002; 6: 14-6.
6. Bofin AM, Ytterhus B, Hagmar BM. TOP2A in HER-2 gene amplification in fine needle aspirates from breast carcinomas. *Cytopathology* 2003; 14: 314-9.
7. Snoj M. Kirurgija varovalne bezgavke. *Onkologija* 1998; 2: 46-7.
8. Žgajnar J, Frković Grazio S, Bešič N, Hočevnar M, Vidregar Kralj B, Gerljevič A. Low sensitivity of the touch imprint cytology of the sentinel lymph node in breast cancer patients – results of a large series. *J Surg Oncol* 2004; 85: 82-6.
9. Frable WJ, Kardos TF. Fine needle aspiration biopsy: applications in the diagnosis of lymphoproliferative diseases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12 (Suppl 1): 62-72.
10. 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.
11. Jančar J. Progress in the classification of myeloid and lymphoid neoplasms. From REAL to WHO concept. *Adv Clin Pathol* 2000; 4: 59-76.
12. Gascoyne RD. Establishing the diagnosis of lymphoma: from initial biopsy to clinical staging. *Oncology* 1998; 12 (10 (Suppl 8): 11-6.
13. Simsir A, Fetsch P, Stetler-Stevenson, Abati A. Immunophenotypic analysis of non-Hodgkin lymphomas in cytologic specimens: a correlative study of immunocytochemical and flow cytometric techniques. *Diagn Cytopathol* 1999; 20: 278-84.
14. Liu K, Stern RC, Rogers RT, Dodd LG, Mann KP. Diagnosis of haematopoietic processes by fine-needle aspiration in conjunction with flow cytometry: a review of 127 cases. *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 1-10.
15. Kloboves Prevodnik V, Pogačnik A, Us Krašovec M, Petrič J, Ihan A, Golouh R, Srebotnik Kirbiš I. Can ancillary methods improve the reliability of fine needle aspi-

ration biopsy (FNAB) in preoperative diagnosis of non-Hodgkin lymphomas (NHL)?
Final programme and abstracts.10th meeting of European Association for Haematopathology, London 2000: P-10.

NOVOSTI V KIRURŠKI ONKOLOGIJI

Nikola Bešić

Kirurški poseg je osnovni način zdravljenja solidnih tumorjev. Žal pri nas še vedno diagnosticiramo večino tumorjev, ko je tumor že tipen. Sodobna preoperativna priprava bolnika, boljše kirurške tehnike, anesteziologija, transfuziologija in podporna terapija (intenzivna terapija in nega, prehranjevanje bolnika, ...) omogočajo, da lahko obsežnejše operativne posege opravimo bolj varno kot nekoč. Pri zapletenih kirurških posegih kirurgu onkologu v posameznih fazah operacije pomagajo drugi kirurgi: torakalni, kardiovaskularni, kirurg plastik, jetrni kirurg, urolog, ginekolog in/ali ortoped. Po obsežnem operativnem posegu plastični kirurg zapolni tkivni defekt z zdravim tkivom in tako omogoči primarno celjenje rane, zgodnjo mobilizacijo in rehabilitacijo bolnika. S tem dosežemo krajši čas pooperativnega zdravljenja, izognemo pa se tudi zapletom, ki so posledica sekundarnega in počasnega celjenja ran.

Klasični program operativnih posegov na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo v zadnjih letih dopolnili z nekaterimi novimi operacijami.

Maligni melanom

Žal se pri malignem melanomu soočamo z dejstvom, da je zelo veliko bolnikov, pri katerih je diagnoza postavljena, v napredovalem stadiju bolezni. Kirurško zdravljenje napredovale bolezni zahteva kompetentnega kirurga, saj gre za obsežne in pogosto tudi zelo mutilantne operacije.

Edini v Sloveniji rutinsko izvajamo **biopsijo prve drenažne bezgavke** po smernicah strokovne literature – bezgavko označimo z izotopom in z modrilom. Kadar so prisotni zasevki v prvi drenažni bezgavki, opravimo elektivno limfadenektomijo obolele bezgavčne lože.

Pri lokalno napredovalem malignem melanomu na okončinah izvajamo v sodelovanju z intervencijskimi rentgenologi **izolirano ekstremitetno hipertermično infuzijo s citostatiki**.

Rak danke

Pri zdravljenju raka danke je razgledan in dobro usposobljen kirurg odločilen (neodvisen prognostični dejavnik za prognozo bolnika) za nadaljnji potek maligne bolezni. Samo s spremenjeno tehniko operiranja, to je s **totalno mezorektalno ekscizijo**, (cena operacije je enaka klasični metodi) kirurg zagotovi mnogo boljše rezultate zdravljenja, kot pri klasični resekciji rektuma. Pri

totalni mezorektalni eksciziji kirurg z ostro in natančno preparacijo vseh struktur hkrati z danko odstrani tudi okolno maščevje z bezgavkami znotraj fascije, ki obdaja mezorektum. V primeru lokoregionalnega recidiva imajo bolniki zelo velike težave zaradi zahtevne nege perianalnega področja, hudih bolečin in smradu. Po klasični resekciji rektuma je lokoregionalna ponovitev bolezni nastopila pri več kot 20% bolnikov, po totalni mezorektalni eksciziji pa se je to zgodilo le pri 5% bolnikov. Dodatna prednost mezorektalne ekscizije je ohranitev sakralnega plexusa bolnika in s tem tudi njegove reproduktivne funkcije.

S preoperativnim obsevanjem in kemoterapijo zmanjšamo tumorje danke T3 in T4 in s tem omogočimo resekcijo tumorja in totalno mezorektalno ekscizijo. Od leta 2000 do 2003 smo opravili totalno mezorektalno ekscizijo pri 96 bolnikih, od katerih je bilo kar 60% preoperativno obsevanih. Pri 73% bolnikov smo uspeli ohraniti odvajanje blata po naravni poti.

Rak dojke

Na kirurškem oddelku Onkološkega inštituta smo v letu 2003 operirali približno polovico vseh na novo zbolelih slovenskih bolnic z rakom dojke. Seveda opravljamo vse onkološke operacije: razširjeno, klasično in modificirano radikalno mastektomijo, kvadrantektomijo, lumpektomijo, lokalizacijo netipne spremembe v dojki, preventivno mastektomijo, aksilarno limfadenektomijo in biopsijo prve drenažne bezgavke. Dobro sodelujemo tudi s plastičnimi kirurgi, ki po resekciji dojke napravijo takojšnjo rekonstrukcijo dojke, bodisi z režnjem ali pa z vstavitvijo proteze.

V zadnjih letih se je povečalo število bolnic z netipno spremembo v dojki, zato smo na tem področju uvedli nekaj novosti.

Lokalizacija netipne spremembe v dojki

Boljše diagnostične metode danes omogočajo diagnozo bolezni že v fazi, ko je klinično še ne moremo ugotoviti. Klasičen kirurški poseg, ko si pri določitvi obsega resekcije zdravega tkiva okoli tumorja pomagamo z otipom, pri teh bolnicah ni mogoč. Da bi odstranili tumor in pas zdravega tkiva okoli njega, ga moramo pred operacijo lokalizirati.

Netipni tumor v dojki lokaliziramo mamografsko ali ultrazvočno vodeno. Kadar je tumor ultrazvočno viden, ga označimo ultrazvočno vodeno, saj je poseg krajši in za bolnico ugodnejši, saj leži, dojke pa ni potrebno stisniti, kot med mamografsko vodeno lokalizacijo. Netipno spremembo lahko lokaliziramo z eno ali več žicami, z ogljem ali z izotopom. Lokalizacija z žico je preizkušena metoda, saj se izvaja že več desetletij, vendar je za rentgenologa postavitve žice na pravo mesto v dojki zamudna in zahtevna. Tudi kirurg ima pri odstranitvi tako lokalizirane lezije zahtevno delo. Danes se za ta način lokalizacije odločimo samo v primeru obsežnega področja mikrokalcinacij. Označimo ga z dvema ali več žicami, da kirurgu omogočimo boljšo predstavo o lokaciji področja v dojki in olajšamo resekcijo tega področja po možnosti v celoti.

ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization)

Z Evropskega Onkološkega inštituta v Milanu je dr. Žgajnar prenesel na naš inštitut metodo lokalizacije netipne spremembe z izotopom. Rentgenolog ultrazvočno ali stereotaktično poišče netipno spremembo in jo lokalizira z injiciranjem izotopa, ki je vezan na makrokolid. Ta zagotovi, da izotop ostane na mestu injiciranja. Med operacijo kirurg s sondo za ugotavljanje radioaktivnosti poišče spremembo in radioaktivno tkivo reseca. Metoda ROLL je za bolnico prijaznejša od metode lokalizacije z žico, saj je postavev žice včasih zelo zamuden in neprijeten postopek. Primerjava obeh metod je pokazala, da je pri ROLL-u volumen odstranjenega tkiva manjši. Tumor leži bolj v sredini tkiva, zato ga večinoma uspemo izrezati v celoti. Ponovna operacija zaradi dodatne odstranitve tkiva dojke ni potrebna tako pogosto kot pri lokalizaciji tumorja z žico.

SNOLL (Sentinel Lymph Node Biopsy Ocult Lesion Localization)

je originalna metoda, katero smo razvili na našem Inštitutu za zdravljenje bolnic z netipnim invazivnim karcinomom dojke. Bolnici, kateri bomo napravili tumorektomijo in sočasno še biopsijo drenažne bezgavke, najprej zjutraj na oddelku za rentgenologijo stereotaktično vodeno injiciramo v tumor izotop vezan na nanokolid, katerega uporabljamo pri biopsiji prve drenažne bezgavke. Pred operacijo na oddelku za nuklearno medicino bolnica opravi limfoscintigrafijo, s katero ugotovimo lokalizacijo in število prvih drenažnih bezgavk ter jih označimo. Kirurg izreže prvo drenažno bezgavko in jo pošlje na imprint citološko preiskavo, kjer ugotovijo morebitne zasevke v bezgavki (v primeru pozitivnega izvida napravimo aksilarno limfadenektomijo). Nato kirurg reseca z izotopom označeni del dojke z okolnim pasom zdravega tkiva in označi tumor za rentgenologa in patologa. Odstranjeno tkivo dojke rentgensko slikamo, rentgenolog kirurgu v operacijsko dvorano sporoči, ali je tumor odstranjen v zdravo ali pa se nahaja v kirurškem robu oziroma v njegovi bližini, da lahko kirurg v tem drugem primeru dodatno reseca del dojke.

Samo v letu 2003 smo na tak način operirali 51 bolnic. Metoda ima številne prednosti, saj lahko bolnica zapusti bolnišnico na dan operacije, ohranimo ji dojko in zmanjšamo verjetnost ponovne operacije, ki bi bila potrebna v primeru, če bi napravili samo kirurško ekscizijo tumorja. V tem primeru bi bilo potrebno ponovno operirati, da bi napravili biopsijo prve drenažne bezgavke. Z našim pristopom smo pri 37 od 51 bolnic, ki niso imele zasevkov v prvi drenažni bezgavki, kirurško zdravljenje zaključili z enim samim operativnim posegom.

Konzilij KRPAN (Klinično, Rentgenološko, Patološki konzilij za Netipne lezije)

Kljub temu, da operativni poseg pri netipnem invazivnem karcinomu dojke povprečno traja samo približno pol ure, zahteva natančno in zahtevno preoperativno in intraoperativno diagnostiko (mamografijo, ciljano slikanje in rentgensko povečavo, stereotaktično vodeno punkcijo z debelo iglo, rentgenogram materiala dobljenega s punkcijo z debelo iglo, histološki pregled materiala, UZ

dojk, UZ pazduhe, stereotaktično lokalizacijo tumorja z izotopom, limfoscintigrafijo, imprint citološko preiskavo, rentgenogram bioptičnega materiala in histološko preiskavo dojke in prve drenažne bezgavke) in na dan operacije zgledno sodelovanje med rentgenologom, specialistom nuklearne medicine, kirurgom, anesteziologom in citologom.

Seveda tako zapletena diagnostika in zdravljenje netipnih sprememb v dojki zahteva drugačen delovni pristop, zato je bil lansko leto ustanovljen klinično, rentgenološko, patološki konzilij za netipne lezije, kjer ustrezni specialisti usmerjajo predoperativno diagnostiko in se s kirurgom dogovorijo o najbolj racionalnem načinu lokalizacije bolezenske spremembe pred operacijo. Kirurg koordinira morebitno dodatno pooperativno diagnostiko in skupaj z rentgenologom in patologom svetuje vrsto in število potrebnih preiskav pri pooperativnem nadzoru bolnice.

Kirurgi onkologi – genetski svetovalci

Kirurgi onkologi sodelujemo pri genetskem svetovanju bolnikom z dednim rakom dojke (BRCA1 in BRCA2), rakom ščitnice (RET-protoonkogen pri medularnem raku ščitnice) in malignem melanomu.

Tudi v Sloveniji že opravljamo preventivne operacije pri nosilcih mutiranega gena, povezanega z nastankom dednega raka.

- Leta 2003 smo napravili prvo bilateralno preventivno mastektomijo pri bolnici, ki je imela mutiran BRCA gen.
- Pri sorodnikih bolnikov z medularnim karcinomom ščitnice smo z genetskim testiranjem doslej ugotovili štirinajst nosilcev mutiranega RET-protoonkogenega za medularni karcinom ščitnice in jih operirali. Pri enajstih je že šlo za medularni rak ščitnice, pri treh pa smo lahko napravili preventivno tiroidektomijo.
- Opravili smo genetsko svetovanje pri desetih družinah z malignim melanomom in pri petih našli mutacijo gena.

Minimalno invazivna paratiroidektomija

V zadnjih dveh letih izvajamo v sodelovanju s specialisti našega oddelka za nuklearno medicino radioizotopno vodeno paratiroidektomijo pri adenomu obščitničnih žlez. Odštevno scintigrafijo z MIBI-jem opravimo tik pred operativnim posegom. Potreben je le majhen rez, skozi katerega kirurg s pomočjo sonde za zaznavanje radioaktivnosti sledi radioaktivnemu signalu, poišče obolelo obščitnico in jo odstrani. Poseg je manj obsežen in krajši od klasične operacije, kjer kirurg eksploriira vse štiri obščitnične žleze.

Literatura

1. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, eds. The M.D. Anderson surgical oncology handbook. Philadelphia: Lippincot, 2003.

2. Lindner P, Doubrovsky A, Kam PC, Thompson JF. Prognostic factors after isolated limb infusion with cytotoxic agents for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 127-36.
3. Hočevar M. Novosti pri obravnavi bolnikov z malignim melanomom. *Onkologija* 2001; 5: 8-10.
4. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 20: 457-60.
5. Edhemović I, Snoj R, Snoj M. Totalna mezorektalna ekscizija pri karcinomu rektuma. *Onkologija* 2002; 6: 24-7.
6. Bešić N, Žgajnar J, Hočevar M et al. Breast biopsy with wire localization: factors influencing complete excision of nonpalpable carcinoma. *Eur Radiol* 2002; 12: 2684-9.
7. Žgajnar J, Snoj M, Bešić N et al. Lokalizacija netipnih lezij dojk z radioaktivnim kolidnim albuminom (ROLL-radioguided occult lesions localisation). *Endosk rev* 2001; 6(14): 46.
8. Žgajnar J, Bešić N, Frković Grazio S et al. Radioguided excision of the nonpalpable breast cancer and simultaneous sentinel lymph node biopsy using a single radiopharmaceutical: an original approach to accurate administration of the blue dye. *J Surg Oncol* 2003; 83: 48-50.
9. Hočevar M. Onkološko genetsko svetovanje. *Onkologija* 2000; 4: 77-8.
10. Žgajnar J. Učinkovito genetsko testiranje in svetovanje: genetski rak dojk in jajčnikov. *Delo* 2002; 44; 10-1 (11.marec).
11. Korošec B, Caserman S, Bergant D, Ravnik-Glavač M, Glavač D. Mutational analyses of the RET proto-oncogene in Slovenian MEN2 families. *Virchows Arch* 2003; 443: 363.
12. Avbelj M, Hočevar M, Trebušak K, Kržišnik C, Battelino T. A novel Cdkn2A gene germline mutation in familial melanoma. In: Javornik B, Luthar Z, eds. *Proceedings of Genetika 2003. 3rd congress of the Genetic Society of Slovenia with international participation. Bled, 2003. Ljubljana: Genetic Society of Slovenia 2003: 131-2.*
13. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Donatini G. Minimally invasive video assisted parathyroidectomy (MIVAP). *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 188-90.

BIOPSIJA VAROVALNE BEZGAVKE PRI RAKU ZUNANJEGA SPOLOVILA

Sonja Bebar, Aleš Vakselj

Začetki in razvoj postopka odstranjevanja varovalne bezgavke

Utemeljitelj teze, da so pri raku zunanjega spolovila površinske bezgavke v ingvinalnih predelih varovalne, je bil DiSaia.

Leta 1994 je Levenback objavil prvi članek o postopku odstranjevanja varovalne bezgavke pri devetih bolnicah z rakom zunanjega spolovila; bezgavke je označeval z modrilom. DeCesare je leta 1997 objavil rezultate o intraoperativnem odkrivanju varovalnih bezgavk z gama detektorjem, leto kasneje pa je Hullu opisal kombinirano tehniko označevanja varovalnih bezgavk s preoperativno limfoscintigrafijo in intraoperativno vbrizganim modrilom. Ta metoda se je izkazala kot zelo uspešna in jo uporabljamo tudi pri nas.

Naše delo

V obdobju od marca 2003 do konca januarja 2004 smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani zdravili 14 bolnic s ploščatoceličnim rakom zunanjega spolovila. Glede na podatke iz literature o 100% negativni napovedni vrednosti smo se odločili za novo metodo zdravljenja in sicer za odstranitev le varovalnih bezgavk, kar znatno zmanjša število postoperativnih zapletov in omogoča hitrejšo okrevanje bolnic. Na oddelku za kirurško onkologijo že imamo bogate izkušnje z biopsijami varovalnih bezgavk pri karcinomu dojke in malignem melanomu, kar nam je pomagalo pri uvajanju nove metode zdravljenja v ginekološki onkologiji.

Obravnavali smo 14 bolnic, njihova povprečna starost je bila 63, 5 let (od 46 do 80 let). Histološko so bili vsi raki ploščatoceličnega tipa velikosti T1 in T2. Dve uri pred posegom smo bolnicam vbrizgali ^{99m}Tc nanokoloid v štirih kvadrantih ob zunanjem robu tumorja. Sledila je statična in dinamična limfoscintigrafija, po kateri so bolnicam na kožo narisali prvo prikazano bezgavko in nato še ostale. Pred operativnim posegom smo na enak način vbrizgali še metilensko modrilo. Prvih pet operacij smo opravili s sodelovanjem eksperta. Varovalne bezgavke smo intraoperativno identificirali z ročno gama kamero. V vseh primerih smo najprej odstranili obarvano in aktivno bezgavko, nato pa še ostale neobarvane in aktivne bezgavke. Sledila je odstranitev tumorja na zunanjem spolovilu na konzervativen način, kar pomeni, da smo odstranili le tumor s širokim varnostnim robom in ne celega zunanjega spolovila.

V sedmih primerih smo identificirali in odstranili varovalne bezgavke unilateralno (identificiranih in odstranjenih je bilo 14 bezgavk, prva vedno obarvana in

močno aktivna), v ostalih sedmih primerih pa bilateralno (identificiranih in odstranjenih 23 bezgavk). Pri štirih bolnicah od štirinajstih (28,5%) smo ugotovili sedem metastatskih bezgavk, kar ustreza podatkom v literaturi. Pri treh bolnicah je bila metastatska le varovalna bezgavka, pri eni bilateralno, pri četrti bolnici smo za metastatsko varovalno bezgavko ugotovili še paket klinično metastatskih bezgavk, katere smo odstranili do femoralnega kanala. Pri tej bolnici smo kasneje opravili CT preiskavo, ki je pokazala še metastatske globoke pelvične bezgavke. Pri vseh štirih bolnicah z metastazami v varovalnih bezgavkah je konzilij določil še dodatno pooperativno obsevanje.

Pooperativno zdravljenje je pri vseh bolnicah potekalo brez posebnosti, pooperativnih komplikacij do sedaj še nismo zasledili.

Pri eni od bolnic s pozitivno varovalno bezgavko je prišlo do lokalnega recidiva bolezni na mestu primarnega tumorja v času, ko je čakala na obsevanje. Pri drugi bolnici s pozitivno varovalno bezgavko smo ugotovili hematogeni razsoj bolezni v kosti med obsevanjem, kar je za karcinom zunanjšega spolovila ne navadno. Pri bolnicah z negativnimi varovalnimi bezgavkami v opazovalnem času lokoregionalno ni prišlo do rasti metastatskih bezgavk, kar ustreza podatku o 100% negativni napovedni vrednosti nemetastatskih bezgavk.

Tehniko biopsije varovalne bezgavke smo osvojili in jo bomo uporabljali tudi v bodoče pri bolnicah z rakom zunanjšega spolovila, ki bodo ustrezale kriterijem za uporabo opisane kirurške metode.

VLOGA ANESTEZIOLOGA PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z RAKOM NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU V LJUBLJANI

Tatjana Stopar

Za uspešno zdravljenje onkološkega bolnika je potrebno sodelovanje različnih zdravnikov specialistov, med drugimi tudi anesteziologov. Njihovo področje delovanja so predvsem predoperativna priprava bolnika, anestezija, pooperativna intenzivna terapija in terapija karcinomske bolečine.

Na kirurškem oddelku Onkološkega inštituta v Ljubljani smo specializirani tako za obsežne operacije mehko tkivnih tumorjev (sarkomov) in raka debelega črevesa in danke, kot tudi za minimalno invazivne diagnostične in terapevtske posege na dojki, ščitnici, obščitnicah in pri malignem melanomu. Pri prvih je naše delovanje usmerjeno predvsem v optimalno predoperativno pripravo in pooperativno intenzivno terapijo, pri slednjih pa v uvajanje ambulantne kirurgije, ki za hitrejšo vrnitev operirancev v domače okolje zahteva, poleg pravilne izbire bolnikov, tudi uporabo varnejših anestetikov, minimalnih vzdrževalcev dihalnih poti (laringealna maska, laringealni tubus) ter primernih anestezijskih tehnik.

Ambulantna kirurgija postaja, zaradi manjših stroškov zdravljenja, boljše izrabe operacijskih prostorov, večjega zadovoljstva bolnikov ter manjšega rizika za okužbo, vse pogostejši način kirurškega zdravljenja v tujini in pri nas. (1) Družinski zdravniki se z ambulantnimi kirurškimi bolniki srečujejo predoperativno pri opravljanju laboratorijskih preiskav ter postoperativno v primeru komplikacij, kot so pooperativna bolečina, slabost in bruhanje. Intenziteta postoperativne bolečine je še vedno glavni omejujoči dejavnik pri izvajanju kirurškega posega ambulantno, odsotnost bolečine pa eden od kriterijev za odpust iz bolnišnice. Zato bi morala biti bolečina obvladljiva s peroralnimi nesteroidnimi antirevmatiki s šibkim ali močnim kratkotrajnim analgetičnim učinkom, paracetamolom ter po potrebi z blagimi opioidi kot so kodein, dihidrokodein in tramadol. (1) Glede izvajanja predoperativnih laboratorijskih preiskav obstajajo navodila za pripravo bolnika v osnovnem zdravstvu za operativni poseg v anesteziji, ki so bila objavljena v juljski številki ISIS-a leta 2001 (2).

Večina bolnikov, ki pride v bolnišnico zaradi operacije sarkomov ali raka prebavil, je podhranjenih. Ker je resnost pooperativnih komplikacij (slabše celjenje ran, povečana obolevnost in smrtnost) odvisna od preoperativnega prehranjenega stanja, priporočamo pred večjimi operacijami v trebuhu dohranjevanje bolnika, čeprav na račun odloženega operativnega posega. V pooperativnem obdobju se držimo tako imenovanega multimodalnega pristopa zdrav-

ljenja, ki združuje lajšanje pooperativne bolečine preko torakalnega epiduralnega katetra, posledično hitrejšo mobilizacijo ter zgodnje enteralno hranjenje. S takim načinom zdravljenja bistveno zmanjšamo obolevnost (manj infektov, hitrejša celjenje ran) ter posledično krajše trajanje hospitalizacije.(3)

V protibolečinski ambulanti zdravimo predvsem hudo bolečino zaradi raka. Z invazivnimi metodami zdravljenja, kot so blokade živcev in živčnih pletežev, vstavljanje spinalnih in epiduralnih katetrov ter podkožnih infuzij lajšamo predvsem trdovratno neuropatsko bolečino, zaradi dobrega poznavanja farmakologije analgetikov pa dajemo nasvete tudi ostalim zdravnikom.(4)

Literatura

1. Miller RD. Anesthesia. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000.
2. Anon. Navodila za pripravo bolnika v osnovnem zdravstvu za operativni poseg v anesteziji. ISIS 2001; 10(7): 89-90.
3. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. Arch Surg 2002; 137: 174-80.
4. Lahajnar S. Zdravljenje močne kronične bolečine pri bolniku z rakom: vloga anesteziologa. In: Paver-Eržen V, Monohin A, Habinc-Hribar M eds. 12. tečaj FEEA. Podiplomsko izobraževanje iz anestezilogije – dvanajsti tečaj. Ljubljana: Katedra za anestezilogijo, 2003.

MOLEKULARNA BIOLOGIJA – MIKRO MREŽE

Radovan Komel

Lani, februarja 2003, je preteklo natanko petdeset let, odkar sta James Watson in Francis Crick v znanstveni reviji *Nature* objavila razkritje dvojnoverižne vijajčne strukture DNA, osnovne komponente genomov vseh organizmov na Zemlji, in njene vloge kot informacijske molekule življenja. Malo pred tem, pred tremi leti, sta mednarodni konzorcij 'Projekt človeški genom' in zasebna družba 'Celera Genomics' v revijah *Nature* in *Science* ločeno, vendar istočasno objavila osnutka nukleotidnega zaporedja 3 milijarde nukleotidov velikega človeškega genoma in napovedala začetek obdobja 'funkcijske genomike', ko bomo raziskali vlogo in delovanje vseh 35.000 – 40.000 človeških genov in tako morda razumeli kako deluje celica, kako se je razvilo življenje in kakšne so poti nadaljnje evolucije. Že pred tridesetimi leti so znanstveniki odkrili način rezanja molekul DNA na manjše fragmente in njihovega združevanja v poljubna nova zaporedja in tudi vnašanje omenjenih fragmentov DNA v različne organizme, kjer so se v primeru, ko je šlo za gene, ti lahko izrazili v obliki svojih proteinskih produktov. Z genskim inženirstvom smo do danes pridobili že vrsto rekombinantnih beljakovin, ki jih medicina uporablja za zdravljenje številnih bolezni, pa tudi industrijskih encimov, ki jih uporabljamo v kemični, predelovalni in prehrabeni industriji. Z vnosom novih genov nam je uspelo ustvariti transgenske rastline in živali, na področju medicine je prišlo do prave revolucije v diagnostiki bolezni in pri napovedovanju nagnjenja k nekaterim boleznim, veliki pa so tudi obeti na področju tako imenovanega 'genskega zdravljenja'. Seveda se ob vseh teh uspehih pojavljajo tudi dvomi o možnih zlorabah znanstvenih dognanj, ki jih spremljajo številna etična vprašanja. Rojstvo ovčke Dolly in sedanje polemike o možnostih kloniranja človeka ter o raziskavah izvornih celic za tako imenovano 'terapevtsko kloniranje', ki naj bi medicini prineslo zmagoslavje nad nekaterimi, danes še neozdravljivimi boleznimi, so dogodki, ki močno odmevajo v najširši javnosti.

Rak je brez dvoma bolezen, ki zavzema eno od prvih mest, ko govorimo o svojem zdravju in življenjskih pričakovanjih. Še vedno velja za skrivnostno in neozdravljivo bolezen. Vzbuja vsesplošno zaskrbljenost, kar ni presenetljivo, če vemo, da se vsak tretji prebivalec razvitega sveta slej kot prej sreča z njim in, če se bo sedanji trend nadaljeval, bo vsak četrti za njegovimi posledicami tudi umrl. Že od leta 1914, ko je Theodor Boveri namignil, da bi vzrok lahko bil v poškodbah kromosomov, vemo, da gre za genetsko bolezen, vendar se je znanje o njenih molekularnih osnovah začelo nabirati šele z že omenjenim odkritjem strukture DNA in doseglo vrhunec v zadnjih dveh desetletjih, vzporedno s sistematičnimi raziskavami človekovega genoma. Že pred desetimi leti smo

tako začeli dobivati samozavestno prepričanje, da bolezen ni več skrivnost in da znanost pluje v varen pristan dokončnega spoznanja: rak nastane zaradi kumulativnih mutacij, ki spremenijo specifična mesta v celični DNA, kar ima za posledico navzočnost strukturno in funkcijsko spremenjenih proteinov, ki izhajajo iz spremenjenih genskih zapisov. To se zgodi, če mutacije prizadenejo dve vrsti genov. Prvi so tako imenovani 'tumorje zaviralni geni' (angl. tumor suppressor genes), ki nosijo zapis za proteine, zaviralce delitvenih aktivnosti celice. V tem primeru mutacije povzročijo neaktivnost ali celo odsotnost zaviralnih proteinov. Druga vrsta genov pa so tako imenovani 'onkogeni', ki so z mutacijami aktivirani proto-onkogeni, geni, ki v normalnih razmerah nosijo zapis za proteine medceličnega in znotrajceličnega signaliziranja, proteine celičnega cikla in delitve DNA oz. celice ter proteine, ki uravnavajo izražanje genov. Mutacije v teh genih povzročijo, da so njihovi proteinski produkti tako spremenjeni, da so preveč aktivni, ali pa vplivajo na uravnavanje njihovega izražanja, kar ima za posledico navzočnost (v nepravem času in na nepravem mestu) prevelikih količin sicer normalnih proteinov, spodbujevalcev celičnega metabolizma, rasti in delitve. V telesu mora več kot deset milijonov milijard celic sodelovati v zapleteni mreži medsebojnih komunikacij in uravnavanja delovanja, da bi človek doživel zdrav in čil svojih osemdeset let. Če se v katerikoli celici zgodi mutacija, ki tej celici podeli prednost pri rasti in boljšo prilagodljivost v trenutnih razmerah, potem bo taka celica rastle in se delila hitreje od celic svoje okolice – izoblikuje se klon spremenjenih celic, ki lahko pomeni 'predrakavo stanje'. Če so take celice genetsko bolj labilne od svoje okolice, in navadno zaradi hitrejše delitve tudi so, se lahko zgodi, da bo v neki od njih prišlo do druge mutacije, ki bo tej podelila še hitrejšo rast oziroma delitev in nastal bo subcelični klon. To se lahko v obdobju življenja posameznika nekajkrat ponovi, dokler neka celica popolnoma ne pobegne iz omejitev svoje rasti in ustvari kolonijo v sosednjem tkivu prizadetega organa. V končni fazi svojega razvoja rak lahko izloča skrajno mutirane celice tudi v krvni obtok in te nato ustvarijo nove kolonije v drugih telesnih organih, kjer začnejo ogrožati življensko pomembne funkcije organizma. V celični kulturi se človeške celice prenehajo deliti po 50-70 generacijah, kar bi v telesu zadostovalo, da bi zdravo živeli vsaj sto let. Rakave celice pa nasprotno pridobijo nekakšno 'nesmrtnost', nekatere vsaj deloma z ohranjanjem svojih telomer, saj ne poznajo več omejitev rasti in delitve po izpolnjenem številu celičnih generacij. Lawrence A. Loeb je leta 1974 predpostavil, da med razvojem raka genetsko labilne, hitro deleče se celice doleti ogromno število naključnih mutacij, 10.000 do 100.000 na celico, kar je neprimerljivo večje število od podobnih dogodkov v normalnih celicah okolnega tkiva, v katerih tudi sicer neoporečno delujejo mehanizmi popravljanja poškodb pri delitvi DNA. Večina celic razvijajočega se raka zato umre, vendar se lahko zgodi, da jih nekaj preživi, saj so akumulirale 'prave' mutacije za njihov nadaljnji razvoj v nove in še bolj invazivne subklone. In v resnici večina tumorjev niso masa identičnih klonov, saj njihova natančnejša preiskava razkrije presenetljivo genetsko raznolikost njihovih celic, med katerimi najdemo tudi take, ki bi jih zlahka lahko imenovali ne več človeške, temveč celice nove življenske vrste. Potem, ko je leta 1971 Alfred G. Knudson

ugotovil, da sta za inaktivacijo nekega zaviralnega gena potrebni najmanj dve mutaciji, vsaka na enem od obeh genskih alelov, in s tem postavil hipotezo o 'dveh zadetkih', so znanstveniki, med njimi tudi velik zagovornik hipoteze o 'večih zadetkih' Robert A. Weinberg, prišli do spoznanja, da mora biti prizadetih vsaj pet do šest različnih sistemov nadzora, da celica preide v popolno maligno rast. Med temi sistemi sta tudi člena že omenjene začetne dogme o inaktivaciji zaviralnih genov in aktivaciji onkogenov, ki je doživela popravek z vključitvijo predhodnjih motenj v genih, ki nosijo zapis za proteine popravljanja napak pri delitvi DNA. Če se napake ne popravljajo, se nove mutacije, med njimi tudi tiste v onkogenih in zaviralnih genih, ohranjajo in prenašajo v nove celične generacije. Kmalu se je pridružila še teorija o 'zgodnji genomski nestabilnosti', ki predpostavlja, da nekaj utiša enega ali več še neznanih genov upravljavcev celične delitve, kar naj bi imelo za posledico, da nekatere hčerinske celice pridobijo napačno število kromosomov, nekatere pa kromosome z manjkajočimi ročicami in nekatere druge celice kromosome z dodanimi segmenti. Nepravilnosti se slabšajo iz ene celične generacije v drugo, s tem pa se v posameznih celicah tudi kopiči število nekaterih genov (npr. onkogenov), nekateri drugi geni (npr. zaviralni geni) pa izginjajo. Sčasoma zato koncentracija zaviralnih proteinov pade pod kritično vrednost, koncentracija onkoproteinov pa nevarno naraste. Tej teoriji je v zadnjih letih začela konkurirati teorija o 'vsesplošni aneuploidnosti', ki pravi, da napaka pri celični delitvi povzroči nastanek aneuploidnih celic, to je celic z nenormalnim številom kromosomov, ki zato doživijo velike spremembe v količini tisočerih genov, to pa ima za posledico primanjkljaj celih skupin encimov, ki so v normalnih celicah udeleženi pri podvajanju in popravljanju DNA. Večina aneuploidnih celic zato umre, nekaj pa jih vseeno preživi in njihove hčerinske celice morda lahko pridobijo sicer nenavadno kombinacijo kromosomov, ki jim podeli rastne prednosti glede na normalne celice njihovega neposrednega okolja.

Molekularni biologi so postavili hipotezo, da 4-10 mutacij v 'pravih genih' lahko usodno spremeni katerokoli celico. Seznam ugotovljenih 'rakovornih mutacij' se je do danes razširil na več kot 100 onkogenov in 15 tumorje zaviralnih genov. Kljub temu pa dve desetletji naporov, da bi ugotovili ključne gene ali specifičen vzorec mutacij, ki bi bil splošno značilen za večino oblik raka pri človeku, nista prinesli uspeha. Weinberg in William C. Hahn sta tako v novembrski številki revije *New England Journal of Medicine* iz leta 2002 resignirano ugotovila, da je zelo verjetno, da je vsak tumor edinstven glede vzorca svojega genetskega 'izmreženja'. Celo tega ne vemo, kaj je izvorni dogodek: mutacije ali aneuploidnost? Kakšna je pri tem vloga epigenetskih dejavnikov in časovni izpostavljenosti dejavnikom iz okolja? Vemo, da je rak predvsem bolezen starejših ljudi, vendar kljub temu večina ljudi doživi starost, ne da bi zboleli za to boleznijo. Zagotovo v življenjskem obdobju kar lepo število med desetimi milijoni milijard naših telesnih celic akumulira vzorec mutacij, ki bi jih lahko povedel v razvoj tumorja, pa vendar bo manj od polovice prebivalstva doživelo bolezen, ki bi bila usodna. Tudi pri naših raziskavah adenokarcinoma želodca smo ugotovili, da se v potencialnih predrakavih spremembah kot so kronični

atrofični gastritis, razjeda želodca, želodčna metaplazija in displazija, pojavlja jo spremembe pri izražanju nekaterih onkogenov, ki so sicer značilne za tumor in njegove napredovale oblike. In vendarle je znano, da večina omenjenih sprememb ne preide v maligno rast. Izkazalo se je, da raziskave, ki so se usmerjale na iskanje posameznih 'genov raka', niso prinesle dovolj velikega napredka pri razumevanju te bolezni, da bi jo lahko zanesljivo prepoznavali in tudi obvladali, čeprav smo pri tem odkrivali mutacije in ugotavljali njihov vpliv na mehanizme delovanja nekaterih genov.

Spremembo v razmišljanju je prinesla funkcijska genomika. Njen namen ni samo ugotoviti biokemijsko sestavo in vlogo vseh 35.000 – 40.000 genov človeškega organizma in njihovih proteinskih produktov, temveč tudi, kako ti geni in proteini med seboj komunicirajo v zapleteni mreži soodvisnosti. Začeli smo govoriti o 'transkriptomih', ki pomenijo sliko sočasnega izražanja vseh genov v neki celici v trenutnih fizioloških razmerah, ter o 'proteomih', ki so slika trenutne navzočnosti vseh celičnih proteinov in tudi njihovih interakcij. Zadeva je podobna opazovanju nočnega mesta z ljubljanskega gradu: luči, ki v raznih barvnih odtenkih in z različno močjo svetijo ob osmi uri zvečer, ustvarjajo slikovni vzorec mesta, ki bi mu lahko, če bi namesto njih šlo za 'sijaj' genov, ki se v tem trenutku izražajo, rekli 'transkriptom'. Tako pa imamo pred seboj le 'fiziološko podobo stanja mesta ob osmi uri zvečer'. Ob dveh zjutraj bo vzorec mestnih luči popolnoma drugačen in bo izdajal 'fiziološko stanje' mesta ob tej uri. Če v neki ulici pride do večje okvare nekega releja, se bo vzorec luči v omenjeni ulici in ožji okolici nekoliko spremenil, če bo okvara večja, pa bo to lahko vplivalo na celo mestno četrt ali celo širše. Da bi odpravili napako, se podamo na vid(e)no mesto okvare, poiščemo vzrok in poskusimo vzpostaviti prejšnje stanje.

Enako ravna tudi nova veda, ki jo imenujemo 'transkriptomika'. Njeno orodje so DNA-čipi oziroma mikro-mreže. Na pol do nekaj kvadratnih centimetrov veliko stekleno, silikonsko ali najlonsko ploščico je vezano veliko število različnih nukleotidnih zaporedij, ki jim rečemo 'sonde', 'lovke' ali 'probe'. Ta zaporedja, ki odgovarjajo značilnim delom preiskovanih genov, so urejena kot mikroskopsko gosta mreža točk z natančno določenim položajem na nosilcu. Sonde so navadno enoverižni, nekaj deset nukleotidov dolgi sintetični oligonukleotidi ali s polimerazno verižno reakcijo (PCR) pomnoženi deli preiskovanih genov. Posamezen gen je zastopan z najmanj tremi različnimi sondami, ki odgovarjajo različnim predelom njegovega nukleotidnega zaporedja. Mikromreže z nizko gostoto (angl. low-density microarrays) pripravimo tako, da sonde na nosilec (npr. stekleno ploščico) nanašamo s pomočjo robota, ki nanašalno iglo potopi v raztopino posamezne sonde (ta je navadno pripravljena v enem od 96-ih žepkov mikrotitrne ploščice) in se nato z njo dotakne površine nosilca in s tem nanj, na točno določeno mesto, prenese majhen volumen vzorca. Pred potopom v naslednji žep mikrotitrne ploščice, torej pred postopkom nanosa druge sonde, robot iglo seveda temeljito spere in s tem z nje odstrani sledove prejšnje sonde. Po končanem nanosu vseh sond le-te na nosilec trdno kovalentno vežemo z ultravijolično svetlobo. Na ta način lahko na površini pol kvadratnega centimetra ustvarimo mrežo nekaj tisoč točk, 'zastopnikov' nekaj

tisoč različnih genov. Nekoliko drugačna je priprava mikromrež z visoko gostoto (angl. high-density microarrays), ki so večinoma namenjene analizam celotnega genoma. Na poenostavljen način postopek lahko razložimo takole: Površina nosilca je prevlečena s fotolabilnim zaščitnim premazom, ves čip pa je pokrit z masko, ki ima mikronske okence. Ko skozi to okence posvetimo z ultravijolično svetlobo, ta na površini enega mikrona s površine nosilca odstrani zaščitni premaz in na tem mestu omogoči kemijsko sintezo in pritrditev večjega števila molekul specifičnega oligonukleotida, predstavnika nekega gena. Okence nato robot premakne na sosednji mikronski položaj in postopek se ponovi, tokrat za nek drug programirani oligonukleotid. Vsak gen običajno predstavlja 20 različnih 25-mernih oligonukleotidov, kar močno izboljša specifičnost in zanesljivost analize. Zaradi zapletenega postopka so visokogostotne mikromreže zelo drage, vendar, kot rečeno, omogočajo analize celotnega genoma oziroma transkriptoma, saj so danes že dostopni komercialni visokogostotni bio-čipi, kjer so na samo treh čipih zastopani vsi potencialni geni človeškega genoma, pojavljajo pa se tudi 'tematski čipi' (npr. 'onkočipi') z deset- ali dvajsettisočimi geni, ki so kandidati za različna fizio-patološka stanja.

Analiza transkriptoma temelji na postopku hibridizacije nukleinskih kislin. Iz tkiva, ki ga želimo analizirati, najprej izoliramo celokupno mRNA in nato z reverzno transkriptazo izdelamo stabilnejše enoverižne kopije komplementarnih DNA (cDNA). Pri tem vanje vgrajujemo s fluorescentnim barvilom označene nukleotide. Komplementarne DNA iz tumorskega tkiva bomo npr. označili z rdečim fluorescentnim barvilom, cDNA iz okolnega normalnega tkiva pa zeleno. S tako pripravljenima raztopinama označenih cDNA bomo preplavili mikro-mrežo. Ker je v vsaki točki mikromreže, ki predstavlja sondo za nek gen, veliko število molekul te sonde, bodo zeleno in rdeče označene cDNA tekmovala za vezavo na na nosilcu oz. v eni točki pritrjene molekule sonde. Če se bo vezalo več zeleno označenih sond, se bo točka obarvala zeleno in to bo pomenilo, da se preiskovani gen bolj izraža v zdravem tkivu kot v tumorskem. Obratno bo, če se gen bolj izraža v tumorskem tkivu; v tem primeru se bo točka obarvala rdeče. Po končani analizi dobimo sliko tisočerih točk, ki žarijo v različnih barvnih odtenkih in različnih intenzitetah in računalnik nam bo lahko za vsako točko/gen izračunal stopnjo genskega izražanja v normalnem oziroma tumorskem tkivu in seveda tudi razlike med obema vrstama tkiv.

Vendar se transkriptomika ne ustavi pri informaciji za posamezne gene. Funkcijska genomika je namreč veda, ki celico in dogajanja v njej obravnava sistemsko. Računalnik namreč 've', kakšnim genskim družinam (glede na njihove proteinske produkte) pripadajo posamezni geni, ki so zastopani na mikromreži. Zato bo zelene, rdeče in rumene točke grupiral v ustrezne skupine, imenovane 'grozdi' (angl. clusters) in na računalniškem zaslonu se izriše slika, ki nam že na prvi pogled lahko pove kaj več o fiziološkem stanju celice, v našem primeru npr. o obliki ali stadiju tumorja, saj se tako oblikovane slike razlikujejo od primera do primera. Naloga transkriptomike je sedaj preiskati transkriptome čim večjega števila vzorcev neke bolezni in tako bomo morda že

v bližnji prihodnosti dobili bio-čipe, ki bodo poleg raziskovalne imeli tudi diagnostično in prognostično vrednost.

Transkriptom je lahko zelo informativen o trenutnem sistemskem izražanju genov, lahko nas tudi usmeri v raziskovanja posameznih genov, pri katerih opazimo velika odstopanja njihovega izražanja v različnih fizioloških razmerah in jih zato začnemo obravnavati kot 'ključne gene' za nastanek in razvoj neke patologije. Resnična slika stanja neke celice pa je vendarle proteom, saj so proteini tisti, ki izgrajujejo celično strukturo in v zapleteni mreži interakcij in sporazumevanja opravljajo njene življenske funkcije. 'Transkriptomika' je veda, ki preiskuje navzočnost proteinov v celici, išče razlike v njihovih količinah in navzočnosti in raziskuje njihove medsebojne interakcije – s pogledom na celico kot sistem. Z dvodimenzionalno gelsko elektroforezo in primerjavo elektroferogramov patološko spremenjenega tkiva z normalnim lahko pridobimo diferencialne proteinske karte, ki kažejo razlike v navzočnosti stoterih ali tisočerih proteinov med obema vrstama tkiv. Proteine, ki kažejo te razlike, lahko iz gela izrežemo in jih analiziramo oziroma identificiramo z masno spektrometrijo. Dobimo seznam proteinov, med katerimi so lahko tudi številni 'anonimni', kar pomeni, da nam je računalnik s primerjavo njihove ugotovljene aminokislinske strukture s podatki iz mednarodnih podatkovnih baz, ki temeljijo na spoznanjih in predvidevanjih raziskovanja človeškega genoma, predlagal sorodnost oziroma podobnost s proteini iz omenjenih datotek. Ta seznam proteinov nam lahko pomeni nekakšen 'proteom', ki ga lahko vzporedimo s transkriptomom iz predhodne analize, in koreliranje obeh nam bo verjetno dalo bolj zanesljive podatke o stanju celice kot bi jih sicer dobili samo iz prej opisane analize transkriptoma.

Projekt človeški genom je svojo prvo stopnjo zaključil z ugotovitvijo tri milijarde velikega zaporedja nukleotidov človeškega genoma in predvidel, da ta vsebuje 35.000 – 40.000 različnih genov, ki naj bi nosili zapise za lahko tudi več stotisoč različnih proteinov. Danes bolj podrobno poznamo biokemijsko strukturo in način delovanja samo nekaj sto oziroma nekaj tisoč proteinov, če pri tem upoštevamo njihove tkivne in medvrstne različice. Nobelovi nagrajenci so še pred nekaj leti, pred nastopom funkcijske genomike, predvideli, da bomo za prepoznanje strukture in vloge vseh proteinov človeškega telesa potrebovali nadaljnjih 150 – 300 let. Projekt človeški genom in funkcijska genomika pa sta prinesla visoko zmogljive tehnologije nove generacije, ki bo skupaj z informacijsko tehnologijo močno skrajšale to obdobje. Analize transkriptomov in začetni koraki v proteomiki nam že danes omogočajo razpoznavanja proteinov, ki morda igrajo ključne vloge pri uravnavanju in razvoju nekaterih fizio-patoloških procesov, kar usmerja raziskovanja v 'prioritetne proteine' in naše misli v bodoče proteinske mikromreže, s katerimi bo mogoče raziskovati ne samo celična proteinska stanja temveč tudi interakcije, ki v mreži soodvisnosti oblikujejo življenje neke celice. Na teh osnovah bomo začeli prepoznavati ključna vozlišča uravnavanja življenskih procesov in z modeliranjem struktur morda že v bližnji prihodnosti lahko tudi ustvarjali molekule, s katerimi bomo učinkovito in obenem zelo selektivno, brez stranskih učinkov, vplivali na omenjena dogajanja.

Medicinski center za molekularno biologijo Medicinske fakultete v Ljubljani je vključen v raziskave s področja funkcijske genomike. Ustanovili smo slovenski konzorcij za pripravo in analizo bio-čipov, v katerega je vključenih 13 laboratorijev iz naših univerzitetnih in kliničnih ustanov ter raziskovalnih inštitutov in farmacevtske industrije. Na Medicinski fakulteti je v izgradnji nacionalni infrastrukturni center za bio-čipe, zato v tem trenutku raziskave potekajo v najetih prostorih na Nacionalnem inštitutu za biologijo. Z mikromrežami nizke gostote, ki jih izdelujemo sami, med drugim raziskujemo tudi celične procese, ki bi lahko bili povezani z onkogenezo, že v bližnji prihodnosti pa bomo raziskave nadgradili tudi z uporabo tehnologije visokogostotnih mikromrež, kar smo do sedaj in preliminarno izvajali v sodelovanju s tujimi raziskovalnimi ustanovami. V okviru teh sodelovanj smo pričeli tudi z raziskavami na ravni proteoma in že v tem letu bomo aktivno posegli v snovanje novih tehnologij za izdelavo proteinskih mikromrež. Upamo, da bomo v naslednjih letih prispevali k novim spoznanjem o nastanku in razvoju raka in tudi to, da bomo z našim znanjem lahko izdelovali bio-čipe, ki bodo v pomoč pri natančnejši diagnostiki in prognostiki nekaterih oblik te hude bolezni.

Literatura

1. Hahn C. and Weinberg R.A.: Rules for making human tumor cells. *N. Eng. J. Med.* 347(20) (2002) 1593-1603.
2. Loeb L.A., Loeb K.R. and Anderson J.P.: Multiple mutations in cancer. *Proc. Natl., Acad. Sci. USA* 100(3) (2003) 776-781.
3. Gibbs W.W.: Untangling the roots of cancer. *Sci. Am.* 289(1) (2003) 48-57.
4. Brown S.M., Hay J.G., Ostrer H.: *Essentials of Medical Genomics*. Willey-Liss, Inc., Hoboken, New Jersey, 2003.
5. Hunt S.P. and Livesey F.J.: *Functional Genomics – A Practical Approach*. Oxford University Press, Oxford, 2000.

NOVOSTI V RADIOTERAPIJI

Primož Strojan

Uvod

Več kot 100 let je minilo, odkar je leta 1895 C.W. Roentgen kot prvi opisal t.i. X-žarke in postavil temelje stroki, poznani pod imenom radioterapija. Ta je opredeljena kot medicinska veda, ki se ukvarja z *zdravljenjem malignih in ne-malignih bolezni z ionizirajočim sevanjem*, bodisi samostojno ali v kombinaciji z drugimi načini zdravljenja (kirurgijo, kemoterapijo). Poročilo o prvem bolniku, ozdravljenem z radioterapijo, nosi letnico 1899. Od takrat pa do danes je sledil plaz poročil o rezultatih radiobioloških raziskav učinkov ionizirajočega sevanja in o tehnoloških izboljšavah obsevalnih naprav, kar je privedlo do radioterapije, kot jo poznamo danes. V prispevku želim predstaviti tiste novosti v radioterapiji, ki so že ali pa se zanje upravičeno domneva, da bodo pomembno izboljšale rezultate tovrstnega zdravljenja. Razdelimo jih lahko razdelimo v dve skupini: (1) tehnološke izboljšave in novosti; (2) novosti v kliničnem pristopu k zdravljenju posameznih vrst raka.

Tehnološke izboljšave in novosti

Podobno kot na drugih področjih je računalniška tehnologija privedla do revolucionarnih sprememb tudi v radioterapiji in vzpostavila pogoje za razvoj vseh novejših obsevalnih tehnik. Računalniško krmiljeni linearni pospeševalniki so v veliki meri že izpodrinili tehnološko enostavnejše, zastarele in manj varne obsevalne naprave, npr. telekobalt. Računalniške mrežne povezave so omogočile združevanje posameznih komponent radioterapevtskega zdravljenja v enoten in centralno nadzorovan sistem, kar obsega postopke priprave, načrtovanja, izvedbe in kontrole kakovosti obsevanja. Računalniško vodenje obsevanja zmanjšuje možnost nastanka napak v postopku obsevanja, je osnova velikemu delu postopkov za zagotavljanje kakovosti obsevanja in skrajšuje čas celotnega postopka kot tudi vsakodnevne obsevanja na obsevalni napravi.

Jedro sodobne, računalniško podprte radioterapije lahko strnemo v naslednjih točkah:

- zbirka podatkov o bolnikovi anatomiji na računalniškem (CT), magnetno-rezonančnem (MR) ali pozitronskem emisijskem (PET) tomografu, njihova digitalizacija in vnos v osrednji računalnik za načrtovanje obsevanja;
- grafična določitev tarčnih volumnov (npr. tumor, varnostni rob, anatomske strukture, katerih obsevalna poškodba bi lahko bistveno zmanjšala kakovost bolnikovega življenja ali ga celo ogrozila) na posameznih CT-rezinah (opci-

ja: zaradi boljše ločljivosti superponiranih na odgovarjajočih MR- in/ali PET-posnetkih), prikazanih na računalniškem ekranu in tridimenzionalna (3-D) rekonstrukcija;

- določitev najugodnejše kombinacije žarkovnih snopov oziroma obsevalnih polj, ki zagotavlja takšno razporeditev absorbirane doze, da v kar največji meri posnema 3-D obliko tarče ter zagotavlja čim bolj strm padec doze na robu le-te;
- mrežni prenos podatkov o velikosti, obliki in smeri obsevalnih polj ter trajanju ekspozicije do računalnika obsevalnega aparata, ki služi kot vir informacij za vsakodnevno obsevanje posameznega bolnika in pri izvajanju postopkov zagotavljanja kakovosti obsevanja.

Konformalno obsevanje. Z nazivom »konformalna radioterapija« ali »3-D radioterapija« opredeljujemo obsevanje, pri katerem oblika vsakega izmed uporabljenih obsevalnih snopov oziroma polj natančno posnema 3-D obliko tarče, kot jo je pred tem na posameznih CT-rezinah označil zdravnik-radioterapevt. Za izračun razporeditve doze, absorbirane v obsevanem področju, uporabljamo 3-D računalniške algoritme, za kvalitativno oceno tako izdelanih obsevalnih načrtov pa t.i. histogrami doza-volumen. Polja so oblikovana s pomočjo zaščitnih blokov iz posebne zlitine, vstavljenih v obsevalni snop neposredno pod glavo aparata, ali pa s pomočjo računalniško krmiljenega večlistnega kolimatorskega sistema, ki je sestavni del samega aparata. Prednost konformalne radioterapije pred t.i. konvencionalno 2-D tehniko se kaže v učinkoviti zaščiti pomembno večjega deleža normalnih oziroma kritičnih struktur. Zato je primerena zlasti za prvenstveno radikalno (kurativno) zdravljenje, kjer je na mestu kar najbolj natančno obsevanje z visokimi dozami (obsevalni volumen v neposredni bližini občutljivih zdravih tkiv) to so tumorji pri odrasčajočih otrocih, nepravilno oblikovan, predvsem konkaven tarčni volumen idr.

Obsevanje z modulirano intenziteto je nadgradnja konformalnega 3-D obsevanja, ki združuje zmožnost moduliranja oblike žarkovnega snopa z zmožnostjo modulacije njegove intenzitete v prostoru. Temelji na uporabi računalniško vodenega večlistnega kolimatorskega sistema v glavi obsevalnega aparata. Uporabljamo dve inačici te tehnike: (1) ne-dinamična (angl. step-and-shoot, stop-and-shoot) – žarkovni snop oziroma obsevalno polje je razdeljeno na posamezne segmente, ki se razlikujejo med seboj po obliki in intenziteti žarka. Slednja je znotraj posameznega segmenta unimorfna, med segmenti pa se spreminja nezvezno. Posamezni segmenti so obsevani eden za drugim: obsevanju prvega segmenta sledi izklop obsevalnega aparata, lističi kolimatorskega sistema se ustrezno prerazporedijo, aparat se ponovno vključi, temu sledi obsevanje drugega segmenta in ponovitev postopka; (2) dinamična (angl. sliding window, leaf-chasing) – zvezno spreminjanje intenzitete žarka znotraj obsevalnega polja je doseženo z zveznim spreminjanjem lege posameznih lističev znotraj sicer statičnega polja ali s kontinuiranim kroženjem (okoli bolnika) in sočasnim spreminjanjem oblike žarkovnega snopa (ločna terapija) ob sicer kontinuirani ekspoziciji. V tem primeru se doza, absorbirana znotraj obsevanega volumna tkiva, spreminja zvezno. Obsevanje z modulirano

intenziteto predstavlja klinično pomembno izboljšavo zlasti v primerih, ko tarča ni ostro ločena od okolnih normalnih tkiv (obsevanje tumorjev optičnega sistema, ORL-področja, prostate idr.).

Stereotaktično obsevanje. Stereotaktična radiokirurgija je konformalna 3-D obsevalna tehnika, temelji na stereotaktičnih principih opredelitve tarče v tridimenzionalnem koordinatnem sistemu, ki služi kot izhodišče za izdelavo obsevalnega načrta in izvedbo samega obsevanja. To vključuje eno samo frakcijo in uporabo večjega števila nekoplanarnih žarkov (žarkov, ki ne ležijo v isti ravnini). Bistvena prednost stereotaktičnega obsevanja pred konvencionalnim je njegova natančnost: ta v primeru stereotaktičnega obsevanja znaša nekaj desetink milimetra, medtem ko se v drugem primeru giblje znotraj 5 mm. Prva in še vedno najbolj pogosta indikacija za stereotaktično obsevanje so lezije v možganih. Njihova lega v zaprtem prostoru lobanje s skrajno omejeno možnostjo gibanja zagotavlja ob ustrezni fiksaciji glave dovolj visoko stopnjo rigidnosti, ki je temeljni pogoj za uspešno izvedbo stereotaktičnega obsevanja. Trenutno je veliko naporov usmerjenih v iskanje rešitev, kako ustrezno imobilizirati tudi druge organe oziroma telesne dele. Bodisi zaradi odsotnosti lahko dosegljivih rigidnih kostnih struktur, bodisi zaradi gibanja samih organov je imobilizacija v teh primerih mnogo bolj kompleksna in težje izvedljiva, kot v primeru glave oziroma možgan. Z razvojem novih načinov fiksacije ter sodobnih računalniških programov za načrtovanje in zagotavljanje kakovosti izvajanja obsevanja so bili izpolnjeni pogoji, ki so dovoljevali varno frakcionacijo stereotaktično vodenega obsevanja (t.i. stereotaktična radioterapija) intrakranialnih in ekstrakranialnih lezij. S tem je stereotaktično obsevanje z radiobiološkega gledišča postalo primerljivo s konvencionalnim frakcioniranim obsevanjem.

Novosti v kliničnem pristopu k zdravljenju posameznih vrst raka

Poskusi, da bi izboljšali učinkovitost konvencionalne radioterapije, katero opredeljuje obsevanje z dnevnim doznim odmerkom 1.8-2 Gy, apliciranim 1-krat dnevno, oziroma pet zaporednih dni v tednu, temeljijo tako na empiričnih spoznanjih, kot na rezultatih kompleksnih radiobioloških in farmakokinetičnih raziskav. Razvrstimo jih lahko v tri skupine:

1. Spremenjeni načini frakcioniranja. Z aplikacijo dveh ali več dnevniških frakcij (t.i. hiperfrakcionacija), manjših od konvencionalnih 1.8-2 Gy, povečamo razliko v ravni obsevalne poškodbe med tumorskim in zdravim tkivom (večja poškodba tumorja, manjša poškodba zdravih tkiv), kar omogoča obsevanje tumorja z višjo dozo ob nespremenjeni ravni poškodbe normalnih tkiv. Drugi način spremenjenega frakcioniranja predstavljajo obsevalni režimi s skrajšanim celokupnim trajanjem obsevanja, pri čemer ostajata dnevni in končni odmerki doze nespremenjena glede na konvencionalno obsevanje (t.i. akceleracija). Bolniki prejmejo šest frakcij tedensko, kar pomeni, da so en dan v tednu obsevani dvakrat oziroma so obsevani tudi ob sobotah. Na ta način poskušamo preseči učinek pospešene repopulacije tumorskih celic, ki nastopi med obsevanjem kot odgovor na uničenje dela tumorja in posledično

izboljšanje življenjskih pogojev preživelih tumorskih celic, ki so ohranile delitveno sposobnost (tj. klonogenih celic).

2. Dodatek kemoterapevtikov. Z različnimi kombinacijami obsevanja in citostatikov poskušamo v prvi vrsti povečati intenziteto zdravljenja v določeni časovni enoti. Vrsta citostatikov, način njihove aplikacije in doza na eni strani ter način frakcionacije radioterapije na drugi pa opredeljujejo mehanizme, s katerimi dosegamo ta cilj. Ker vsako tako zdravljenje povečuje intenziteto stranskih učinkov, je zlasti v primerih sočasne (konkomitantne) radiokemoterapije izbor citostatikov usmerjen k povečanju radiosenzibilnosti tkiv v obsevanem področju, oziroma večji lokalni/področni kontroli bolezni. Uničenje morebitnih mikrometastaz v drugih delih telesa je cilj ne-konkomitantnih režimov, tj. kombinacij neoadjuvantne oziroma adjuvantne kemoterapije in obsevanja.

3. Spremenjeno sosledje različnih terapevtskih načinov. Z boljšim poznavanjem naravnega poteka bolezni in njenih bioloških značilnosti na eni strani ter izpopolnitvijo postopkov v okviru posameznih terapevtskih načinov, oziroma pojavom vedno novih zdravil na drugi, se pojavljajo vznemirljive možnosti za ponovno ovrednotenje ustaljenih terapevtskih kombinacij. Cilj preureditve sosledja posameznih terapevtskih načinov (po možnosti tudi z njihovimi kvalitativnimi modifikacijami) je doseganje optimalnega učinka posameznih komponent kombiniranega zdravljenja ob upoštevanju najnovejših spoznanj s področja biologije posamezne vrste raka in tako izboljšati obstoječe rezultate zdravljenja.

V nadaljevanju so navedeni trije primeri spremenjenega kliničnega pristopa k zdravljenju, ki so se v zadnjem obdobju uspešno uveljavili in postali del rutinske obravnave bolnikov z izbranimi vrstami raka tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Pljučni tumorji. Rezultati zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč s konvencionalno radioterapijo so frustrirajoči, ne samo z gledišča lokalne in področne kontrole bolezni temveč tudi zaradi oddaljenih mikrozasjevov, ki so prisotni pri najmanj 70 % bolnikov. S kombinacijo hiperfrakcionirane radioterapije in kemoterapije z gemcitabinom, ki je vključevala tako indukcijsko fazo (4 krogi, pred radioterapijo), konkomitantno fazo (citostatik apliciran v nižjem odmerku, kot radiosenzibilizator, 2-krat tedensko med obsevanjem) in konsolidacijsko fazo (3-6 krogov, po zaključku obsevanja), smo zdravili 38 bolnikov. Dosegli smo 33% triletno celokupno preživetje teh bolnikov ter 14% preživetje brez ponovitve bolezni, kar je za tako razširjeno obliko te vrste bolezni več kot spodbuden uspeh.

Tumorji glave in vratu. Že od sredine prejšnjega desetletja uspešno uporabljamo konkomitantno kemoradioterapijo z mitomycinom C in bleomycinom pri zdravljenju neoperabilnega raka ustnega žrela. Oba citostatika smo izbrali, da bi povečali učinkovitost obsevanja tako na hipoksično kot tudi dobro oksigenirano populacijo tumorskih celic. Uvrstitev tega zdravljenja v doktrinarno smer-nice je temeljila na rezultatih randomizirane klinične raziskave, izpeljene v naši

ustanovi. Ti so pokazali statistično pomembno razliko v preživetju brez bolezní in celokupnem preživetju med samo obsevanimi bolniki (po petih letih opazovanja, oboje 10 %) in bolniki, zdravljenimi s kemoradioterapijo (48 % oz. 38%). Za skupino bolnikov, kjer se tovrstno zdravljenje ni izkazalo za uspešno (tumorji izven področja ustnega žrela in tumorjih stadija N3), je bila pred dve-ma letoma v okviru raziskave faze I-II uvedena kombinacija konvencionalne radioterapije in sočasne kemoterapije z Mitomycinom C in cisplatinom. V skupini bolnikov z neoperabilnimi tumorji in skrajno neugodnimi napovednimi kazalci so bili rezultati več kot spodbudni: po 12 mesecih sledenja sta preživetje brez ponovitve bolezní in celokupno preživetje znašala 36 oziroma 45 %. Enako kombinacijo, kot v primeru neoperabilnih tumorjev ustnega žrela (konvencionalna radioterapija, mitomycin C, bleomycin), smo v randomizirani klinični raziskavi testirali tudi pri bolnikih z operabilnimi tumorji. Dodatek kemoterapije k kooperativnemu obsevanju je – v primerjavi s samo obsevanimi bolniki – izboljšal preživetje brez ponovitve bolezní (po dveh letih opazovanja, 76 % oz. 60 %) in celokupno preživetje (74 % oz. 64 %). Razlika je bila zabeležena prvenstveno v podskupini bolnikov z neugodnimi napovednimi kazalci.

Tumorji danke. Kombinacija preoperativne radioterapije (z ali brez sočasne kemoterapije) in totalne mezorektalne ekscizije, v zadnjem času vpeljane kirurške tehnike, je statistično pomembno znižala delež lokalnih ponovitev bolezní (v primerjavi s samo operacijo). Tak pristop k zdravljenju je pogojen z lego tumorja, saj naj bi distalni kirurški rob v primeru totalne mezorektalne ekscizije potekal vsaj 2 cm distalno od tumorja. Tako sosledje terapevtskih načinov omogoča operacijo, ki bo ohranila analni sfinkter, in zmanjšuje raven poznih posledic obsevanja. Še posebej pomembno mesto ima pri bolnikih s tumorji v bližini analnega sfinktra in pri bolnikih z lokalno napredovalimi, ob postavitvi diagnoze neoperabilnimi tumorji, saj omogoča operacijo pri velikem delu tako zdravljenih bolnikov. Na našem Inštitutu je bila kombinacija preoperativne radioterapije in totalne mezorektalne ekscizije uvedena v rutinsko zdravljenje leta 2002.

Zaključek

Z danes poznanimi načini zdravljenja uspemo ozdraviti manj kot polovico bolnikov: z operacijo 22 %, z obsevanjem 18 % in s kemoterapijo do 5 % bolnikov. V skupini bolnikov, ki preživijo pet let ali več, je to v 40 % zasluga radioterapije. Cilj prizadevanj razvitih držav, ob upoštevanju podatkov o uspešnosti in ceni tovrstnega zdravljenja, je zagotoviti take pogoje, da bo kar 50-55 % na novo zbolelih za rakom v času svoje bolezní zdravljenih (tudi) z obsevanjem. Lahko pričakujemo, da se bo zaradi ugodnega razmerja med ceno radioterapije in učinkovitostjo ta delež še povečal.

Literatura

1. Khan FM. The physics of radiation therapy. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003: 467-520.
2. Khan FM, Potish RA. Treatment planning in radiation oncology. Baltimore: Williams & Wilkins 1998: 147-241.
3. Casar B, Strojanc P. Stereotaktična tehnika v radioterapiji. Okno 2003; 7: 12-4.
4. Nguyen L, Ang KK. Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens. Lancet Oncol 2002; 3: 693-701.
5. Milas L, Mason KA, Liao Z, Ang KK. Chemoradiotherapy: emerging treatment improvement strategies. Head Neck 2003; 25: 152-67.
6. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001; 345: 638-46.

NOVA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE MALIGNIH BOLEZNI

Branko Zakotnik

Uvod

Ko danes raka odkrijemo, je ta že pri večini bolnikov razširjen po celem telesu, bodisi kot metastaze, ugotovljene z različnimi slikovnimi prikazi, še pogosteje pa kot mikrometastaze. Zato danes večino bolnikov zdravimo še dodatno z zdravili, kajti lokalno zdravljenje zagotavlja le začasno ozdravitev, žal velikokrat na račun hujše mutilacije (npr. zdravljenje osteosarkoma z amputacijo pred ero kemoterapije).

Sodobni trendi v boju proti malignim obolenjem so:

- **primarna preventiva**, ki bo verjetno poleg zdravega načina življenja, kot sta prehrana in gibanje, vključevala tudi preventivno zdravljenje z zdravili (rak dojke, rak debelega črevesa in danke, ...),
- **presejanje** (rak materničnega vratu, dojke, debelega črevesa in danke) omogoča, da ugotovimo raka v zelo zgodnjem stadiju razvoja, ko rak še ni razsejan in bolniki zato ne potrebujejo dodatne sistemske terapije in
- **zdravljenje** malignih bolezni, ki danes vključuje pri večini kombinacijo lokalnega zdravljenja (kirurgija, radioterapija) in zdravljenja z zdravili. Ker do danes zdravljenje malignih bolezni z zdravili, razen nekaterih izjem, ni bilo dovolj specifično in učinkovito je število bolnikov, pri katerih se bolezen ponovi, še vedno previsoko. Zaradi majhne specifičnosti, predvsem kemoterapije, pa so bili pogosto tudi sopojavi pred ero sodobnih antiemetikov precej neprijetni. Z razvojem molekularne biologije in razvojem novih zdravil, ki so večinoma usmerjena samo proti maligno spremenjeni celici, pa lahko upamo, da se bosta tako učinkovitost kot specifičnost (manj sopojavov) močno izboljšala.

Če so bili še pred kratkim v razvojnih oddelkih farmacevtskih podjetij v glavnem citostatiki, so le-ti danes bolj izjema. Nadomestila so jih predvsem zdravila, ki temeljijo na sodobnih dognanjih molekularne biologije maligne celice.

S tem prispevkom želim na enostaven način podati nekaj osnov molekularne biologije celice, nujno potrebnih za razumevanje delovanja novih zdravil pri zdravljenju raka. Na kratko bom prikazal primere, kjer ta zdravila v praksi že uporabljajo, kakšni so njihovi uspehi in nova dognanja, ki se v zvezi s tem porajajo.

Molekularna biologija maligno transformirane celice – osnova za razumevanje delovanja novih zdravil

Usklajenost med rastjo in odmiranjem celic v telesu je nujna za zdravje posameznika. Ravno v tem procesu pa prihaja do napak zaradi izredne zapletenosti mehanizmov kot posledice evolucije. Če so te mutacije takšne narave, da spremenjena celica lahko preživi in se razlikuje od matične celice tako, da se nekontrolirano deli in lahko raste tudi v drugih organskih sistemih (metastazira), govorimo o maligni celici. V tem procesu sodeluje seveda cela vrsta molekularnih mehanizmov, ki močno presegajo obseg tega prispevka, vendar se želim zaradi lažjega razumevanja omejiti na tiste, o katerih danes največ vemo in so že pomembni tudi v kliniki. V praksi še vedno predstavljajo pretežni del zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka, citostatiki, katerih glavna tarča je navadno DNA v jedru celice, včasih tudi delitveno vreteno. Možnih tarč je seveda več. Vzporedno s spoznanjem teh tarč poteka tudi razvoj novih zdravil, katerih je v predkliniki cela vrsta, veliko jih je tudi že v kliničnih raziskavah faz I, II in III, nekaj pa tudi že v vsakodnevni klinični praksi. Tako predklinični modeli kakor tudi klinične raziskave kažejo, da je učinek novih zdravil v kombinaciji s citostatiki ali hormonskimi zdravili lahko aditiven ali celo sinergističen. Verjetno bo potrebno uporabljati za obvladovanje določenega raka več zdravil hkrati, ki bodo delovala na različne tarče, ki so pa za preživetje celice seveda medsebojno povezane. Na katere tarče bo potrebno pri posameznemu bolniku ciljati, bo verjetno določeno z genskim podpisom raka pri posameznem bolniku.

Nova zdravila so usmerjena na naslednje tarče:

- rastni dejavniki (zdravila: monoklonalna protitelesa proti ravnim dejavnikom),
- receptorji za rastne dejavnike na celični membrani maligne celice (zdravila: monoklonalna protitelesa proti receptorjem za rastne dejavnike),
- intracelularne signalne poti (zdravila: tirozin kinazni inhibitorji, farnesil transferazni inhibitorji, COX2 inhibitorji, ...),
- angigeneza (zdravila: monoklonalna protitelesa proti vaskularnim ravnim faktorjem),
- celični matriks (zdravila: inhibitorji matriks metaloprotease),
- apoptoza (zdravila: antisense oligonukleotidi, proteasomski inhibitorji),
- kontrola celičnega ciklusa.

Podrobneje bi želel omeniti mehanizme in nova zdravila, ki so se v praksi že uveljavila (in so že registrirana bodisi v ZDA ali EU). Obsegajo dve farmakološki skupini: monoklonalna protitelesa in inhibitorje tirozin kinaze (tako imenovane male molekule).

Nova zdravila v praksi

Monoklonalna protitelesa

V kliniki so se uveljavila monoklonalna protitelesa (MoPt) proti ravnim faktorjem družine c-erb2 (trastuzumab) in proti receptorjem na membrani B celičnih limfomov (rituksimab, Ibritumomab tiuxetan vezan na izotop, tositumomab vezan na izotop). Pred kratkim je FDA registrirala tudi MoPt proti EGFR – epidermal growth factor receptor (cetuximab) in VEGF – vascular epidermal growth factor (bevacizumab) pri razsejanem kolorektalnem raku.

Monoklonalni protitelesi s katerima imamo v praksi (tudi pri nas) dejanske izkušnje sta rituksimab pri zdravljenju limfomov, bodisi sam ali še bolje v kombinaciji z že uveljavljeno kemoterapijo, in trastuzumab pri zdravljenju c-erb2 pozitivnega razsejanega raka dojke, sam ali v kombinaciji s kemoterapijo.

V prospektivni randomizirani klinični raziskavi Coiffier s sod. ugotavlja za 0.64 [0.45- 0.89] zmanjšano umrljivost po 2 letnem srednjem času opazovanja pri bolnikih z difuznim velikoceličnim B-limfomom v prvem zdravljenju. Prav tako je trastuzumab učinkovit pri zdravljenju indolentnih limfomov, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s standardnimi citostatiki.

V prospektivni randomizirani raziskavi je uporaba trastuzumaba v kombinaciji z docetakselom pri bolnicah s c-erb2 pozitivnim razsejanem rakom dojke pokazala podaljšanje srednjega preživetja za 9,4 mesecev v primerjavi s tistimi, ki so prejemale sam docetaksel, kljub temu, da so bolnice, ki so pričele s samim docetakselom ob progresu nadaljevale zdravljenje s kombinacijo trastuzumaba in docetaksela. Odgovor na zdravljenje je bil v skupini, ki je prejela kombinacijo 61% in v skupini z docetakselom 34%. O podobnih odstotkih odgovorov poročajo pri kombinaciji trastuzumaba z vinorelbinom, capecitabinom in gemcitabinom. Kje je mesto trastuzumaba v adjuvantnem zdravljenju raka dojke, kakšne so optimalne kombinacije pri zdravljenju hormonsko odvisnem raku dojke in kombinacije z drugimi novimi zdravili, ki delujejo na signalne poti v celici (cross talk) bo znano, ko bodo na voljo rezultati številnih kliničnih raziskav, ki v svetu potekajo in v katere se vključujejo tudi slovenske bolnice.

Inhibitorji tirozin kinaze

Kot magična krogla v boju proti raku se je pojavil inhibitor tirozin kinaze (TK) imatinib mesilat, ki inhibira TK bcr-abl pri kronični mieloični levkemiji, TK c-kit pri gastrointestinalnem stromalnem tumorju in TK PDGFR (platelet derived growth factor receptor) pri nekaterih gastrointestinalnih tumorjih in dermatofibrosarkoma protuberans.

V prospektivni klinični raziskavi pri kronični mieloični levkemiji, ki je primerjala standardno zdravljenje z interferonom in citarabinom z imatinib mesilatom so ugotavljali za 0.183 (0.117-0.285) manjšo verjetnost progressa pri bolnikih, ki so prejeli imatinib mesilat.

V moderni medicini je izjemna redkost, da je neko zdravilo registrirano, če ni opravljena prospektivna randomizirana klinična raziskava. Izboljšanje zdravljenja je ponavadi tako majhno, da ga moramo dokazovati z raziskavami, ki vključujejo izredno veliko število bolnikov. Ravno to se je zgodilo na primeru imatinib mesilata pri zdravljenju razsejanega gastrointestinalnega stromalnega tumorja (GIST). Odgovor na zdravljenje, pri tej sicer neozdravljivi bolezni opažamo v 80%. Mediani čas do progressa bolezni trenutno še ni zanesljivo znan, saj je zdravilo v uporabi v klinični praksi komaj nekaj let.

Takšnega uspeha pa niso dosegli z TK inhibitorjem EGFR gefitinibom, saj sta bili veliki prospektivni klinični raziskavi pri nemikrocelularnem raku pljuč v kombinaciji s kemoterapijo veliko razočaranje. Dodatek gefitiniba namreč ni izboljšal izhoda zdravljenja. Gefitinib je registriran v ZDA v monoterapiji za zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč, ko je zdravljenje s kemoterapijo že izčrpano.

V razvoju je še veliko novih TK inhibitorjev, usmerjenih tudi proti več vrstam TK hkrati. Velika prednost teh zdravil je enostavno peroralno jemanje in blagi sopojava.

Zaključek

Ker je tudi rast tumorjev podvržena Darwinovim zakonom naravnih selekcij, je zdravljenje tumorjev z zdravili lahko uspešno toliko časa, dokler se ne razvije rezistenca kot posledica mutacij. Verjetno bo potrebno planirati izbor zdravil, ki delujejo na izražene tarče (mutirane konstitutivno aktivne gene) pri vsakem tipu tumorja in za vsakega bolnika posebej, in na ta način preloščiti naravne zakone selekcije. Tehnike molekularne patologije, ki to omogočajo, že prihajajo v prakso, kot je bilo prikazano v predhodnih prispevkih. Na osnovi genskega zapisa tumorja si bomo izbrali zdravila, ki bodo pri posameznem bolniku najbolj primerna.

Literatura

1. Mazieres J, Pradines A, Favre G. Perspectives on farnesyl transferase inhibitors in cancer therapy.
2. Hojilla CV, Mohammed FF, Khokha R. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors direct cell fate during cancer development. *Br J Cancer* 2003; 89: 1817-21.
3. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
4. Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R et al. A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER2-overexpressing advanced breast cancer. *Oncology* 2004; 66: 38-45.
5. Drucker B. ST1571 (Imatinib) versus interferon (IFN) + cytarabine as initial therapy for patients with CML: results of a randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 1a.

6. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3: 655-64.
7. Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther* 1999; 82: 241-50.
8. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353-64.
9. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000; 19: 6550-65.

MESTO ONKOLOGIJE V SODOBNI MEDICINI

Hotimir Lešničar

Namen

Definicija onkologije kot dejavnosti, določitev napovednih kazalcev njene pomembnosti in oris njenih možnosti razvoja in organiziranosti v Sloveniji.

Material in metode

Onkologija je medicinska dejavnost, ki zajema obsežno področje različnih rakavih obolenj, lahko jo opredelimo s sledečimi kriteriji:

- zajemanje podatkov in spremljanje epidemioloških trendov,
- uveljavljanje detekcijskih metod,
- izdelovanje in izvajanje smernic za sodobno diagnostiko in terapijo,
- timski in multidisciplinarni pristopi,
- spremljanje in objavljanje lastnih rezultatov,
- izvajanje bazičnih, translacijskih in kliničnih raziskav v lastnem okolju in v okviru mednarodnih skupin,
- vključevanje v organizirano izvajanje paliativne medicine in
- izvajanje pedagoškega dela v strokovnih in laičnih krogih.

Obolevnost in smrtnost zaradi raka že zdaj kažeta značilnosti epidemije, tren-di pa nakazujejo še dodatno povečevanje bremena rakavih bolezni v prihod-nje. Poiskali bomo merila, s katerimi je možno opredeliti zanimanje zdravstvene in zavarovalniške politike za takšna dogajanja pri nas in v svetu. Skušali bomo raziskati uspešnost trenutnih načel, ki nas vodijo pri organizaciji, oprem-ljanju institucij in strokovnem usposabljanju na področju onkologije.

Rezultati

Uspešnost onkologije kot stroke je možno ocenjevati na ravni usta-nov, regij ali držav s pomočjo primerjav različnih obdobj ali pa z medsebojnimi primerjavami v določenem obdobju. Prikazali bomo trende lastnih rezultatov in jih primerjali z ugotovitvami mednarodnih raziskav. Objektivnost primerjav je od-visna od stop-nje osveščenosti in razvitosti ter od načinov zajemanja podatkov. Rezultati nakazujejo tudi pomen centralizacije in/ali razpršene organizacije onkološke dejavnosti v posameznih okoljih. Po možnosti bomo tudi opredelili vpliv stopnje finančnih obremenitev na uspešnost onkološke dejavnosti. Prika-zali bomo trenutni položaj in možnosti pri izvajanju preventivnih in presejevalnih pro-

gramov, diagnostike, terapije in paliativne medicine ter pedagoških procesov na področju onkologije v Sloveniji.

Zaključki

Zavest o pomenu onkološke dejavnosti je izražena v skupnem evropskem programu boja proti raku (European Cancer Control Plan), katerega podpisnica je tudi Slovenija. Za doseganje zastavljenih ciljev bo tudi slovenska zdravstvena politika v najkrajšem času morala izdelati celovit in hkrati do podrobnosti razčlenjen nacionalni program.

PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z MALIGNIM MELANOMOM

Zvonimir Rudolf, Marko Snoj, Primož Strojan, Marko Hočevar,
Janja Ocvirk, Igor Bartenjev

Povzetek

Incidenca malignega melanoma v svetu in Sloveniji strmo narašča, z njo vred žal tudi umrljivost. V zadnjem desetletju se je incidenca podvojila. Preživetje se je v zadnjih 20 letih izboljšalo, predvsem na račun zgodnejšega odkrivanja in enotnih pristopov v primarnem zdravljenju.

Ker je nastanek povezan z delovanjem UV žarkov (predvsem pri brutalnem sončenju in sončnih opeklinah), je pomembna fizična zaščita pred sončnimi žarki (predvsem v mladosti!) in uporaba protektivnih krem.

Samopregledovanje pigmentnih lezij je pomembno, posebej še pri ljudeh s številnimi znamenji, pri svetlolasih in pegastih rdečelascih. Sicer je potrebna kontrola ljudi s srednje velikimi in velikimi kongenitalnimi nevusi (pri le-teh je tveganje za nastanek melanoma 2 – 30%).

Zgodnejše prepoznavanje melanoma je možno ob uporabi ABCDE (asimetrija, nepravilni robovi, nepravilna pigmentacija, premer, elevacija) sistema opažanja nepravilnosti pigmentirane kožne lezije.

Melanom klasificiramo po revidirani TNM klasifikaciji, pri kateri sta najpomembnejša prognostična dejavnika primarnega tumorja debelina in ulceracija. Prognoza bolnikov s T1a tumorji (debelina <1 mm) je zelo dobra (odstotek 5-letnega preživetja – 95%).

Zdravljenje primarnega melanoma je kirurško. Biopsijo opravimo pri sumljivih pigmentnih lezijah z varnostnim robom 2 – 5 mm. Zdravljenje primarnega melanoma je kirurško – ekscizija celotne lezije z varnostnim robom, ki je odvisen od debeline primarnega melanoma. Standardiziran patološki izvid je obvezen, saj s tem določimo najpomembnejše prognostične dejavnike.

Zdravljenje klinično prizadetih bezgavk, ki jih verificiramo s citološko preiskavo ob uporabi tankoigelnih biopsije, je prav tako kirurško. Terapevtska disekcija pomeni odstranitev bezgavčne lože v bloku, ekstirpacija posameznih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko ocenimo glede na število izoliranih bezgavk (minimalno 5 pri ingvinalnih, 10 pri pazdušnih in 15 pri vratnih bezgavkah).

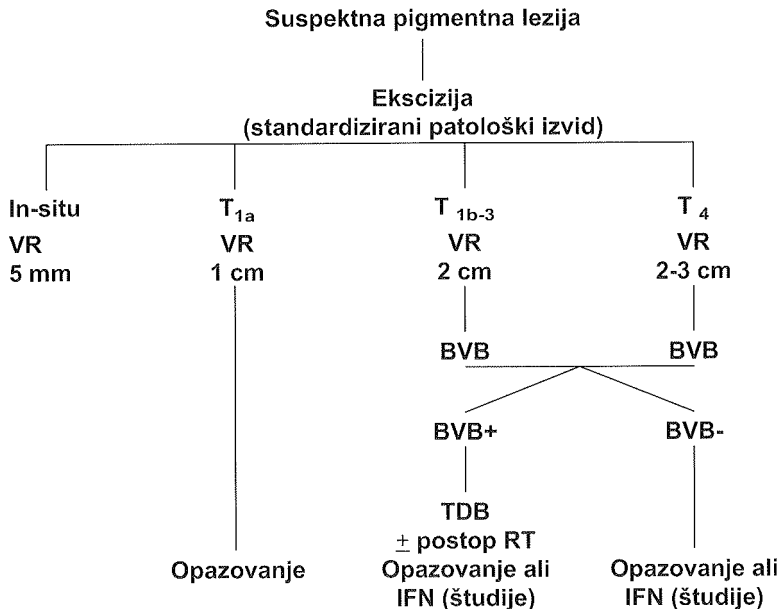
Biopsijo varovalne bezgavke napravimo pri bolnikih z melanomom debeline več kot 1 mm. Zaradi zahtevnosti metode, ki je možna ob sodelovanju različnih strokovnjakov, se biopsija varovalne bezgavke izvaja samo na specializiranih institucijah.

Postoperativno obsevamo področje primarnega tumorja v primerih, ko radikalni posegi niso možni ali v primerih posebnih entitet (mukozni, neurotropni melanom). Področja bezgavčnih lož postoperativno obsevamo, kadar obstaja sum na mikroskopski ostanek (število prizadetih bezgavk, preraščanje ovojnice). Paliativno obsevanje (zasevkov) je prav tako pomembno, saj je odgovor na sistemsko zdravljenje zelo nizek.

Sistemsko zdravljenje je danes še vedno nezadovoljivo, s kemoterapijo dosežemo odgovor pri največ 25% bolnikov (popolni 5%).

Standardnega adjuvantnega zdravljenja melanoma ni, priporočljivo pa je zdravljenje z interferonom v srednjih in nizkih dozah, ki podaljša bolezniprosti interval. Vsem bolnikom z vmesnim in visokim tveganjem se zato priporoča sodelovanje v kliničnih študijah.

Bolnike z melanomi debeline manj kot 1 mm spremljamo 5 let, bolnike z vmesnim in visokim tveganjem za ponovitev bolezni pa doživljenjsko.



Slika 1. Smernice za zdravljenje primarnega melanoma.

VR – varnostni rob, BVB – biopsija varovalne bezgavke, TDB – terapevtska disekcija bezgavk, RT – radioterapija, IFN – interferon

Uvod

Maligni melanom kože (MM) je vse do osemdesetih let veljal v svetu in Sloveniji za relativno redko bolezen (cca 1% vseh rakavih bolnikov). V zadnjih

dvajsetih letih pa se stanje spreminja. Incidenca v svetu raste, s podvojitvijo vsakih 6 do 10 let, vzporedno z njo pa žal tudi umrljivost. V Sloveniji letna incidenca MM kože po spolu narašča, pri ženskah nekoliko bolj kot pri moških. Leta 1988 je bila incidenca za moške 5.3, za ženske pa 4.7 (na 100.000), z največjo pogostnostjo v srednjem starostnem obdobju. V letu 1999 pa je bila incidenca pri moških 11 in pri ženskah 13. V otroški dobi in adolescenci je relativno redka bolezen. Leta 1988 je bilo število novoodkritih melanomov pri moških 50 in pri ženskah 47; v letu 1999 pa je bilo 106 novoodkritih melanomov pri moških in 134 pri ženskah.

Preventiva

Razvoj melanoma je povezan z izpostavljenostjo sončnim žarkom. Kar dve tretjini melanomov lahko specifično povežemo z vplivom ultravijoličnih žarkov iz sončnega spektra. Pomemben je način izpostavljanja sončnim žarkom, melanom je pogostejši pri t.i. »brutalnem« sončenju, ko gre za sicer kratkotrajnejšo ekspozicijo brez zaščite s posledičnimi opeklinami. Kateri del ultravijoličnega spektra (UV-A in UV-B) je najnevarnejši, še ni znano, nekatere raziskave pa kažejo na pomen UV-A žarkov, kar je pomembno zaradi uporabe solarijev. Avstralska zveza za boj proti raku priporoča:

- Najpomembnejša je fizična zaščita pred direktnim vplivom sončnih žarkov, predvsem 2 uri pred in 2 uri po sončnem poldnevu. Zaščito predstavljajo oblačila, klobuki, senčila (sončniki), ipd.
- Zaščitne kreme so samo dodatna zaščita in ne morejo nadomestiti fizičnega ščitenja pred soncem. Smiselna je uporaba mazil z zaščitnim faktorjem najmanj 15 v širokem delu sončnega spektra (UV-A!). Pri kopanju je potrebno uporabljati vodoodporne kreme, zaščitne sloje pa je tudi potrebno obnavljati.
- Potrebno je opozoriti na potencialno tveganje umetnega sončenja.

Samopregledovanje

Z ozirom na hitro naraščanje incidence malignega melanoma, kot tudi zaradi dejstva, da je za ozdravitev potrebno ukrepanje v zgodnji fazi bolezni, postaja vse bolj pomembno samopregledovanje. V nekaterih razvitih državah si bolniki sami postavijo pravilno diagnozo v 60 – 70% primerov. Na zgodnjo detekcijo kožnega malignega melanoma močno vpliva stopnja osveščenosti in zaskrbljenosti posameznika.

Osveščen človek bi moral vedeti, da načelno velja vsaka pigmentna sprememba, ki se večja, spreminja barvo ali obliko, ki krvavi ali se na enem delu dvigne nad nivo ostale lezije, kot sumljiva za maligni melanom. Tem bolj to velja za pigmentne spremembe, pri katerih se na površini pojavi erozija ali ulceracija.

Ljudje s številnimi pigmentnimi nevusi (> 50) bi se morali vsaj enkrat letno pregledati pri strokovnjaku.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MALIGNEGA MELANOMA

Vzroki za nastanek malignega melanoma so verjetno številni, tako kot velja za večino rakavih bolezni. Genetski in biološki defekti, ki so odgovorni za transformacijo melanocitov v melanomske celice so še neznani. Kot dejavnike tveganja ocenjujemo:

Genska dispozicija (famiarni maligni melanom)

Čeprav je etiologija še pomankljivo pojasnjena, lahko odkrijemo pri 5 – 8% bolnikov takoimenovano famiarno obliko malignega melanoma, za katero je značilno:

- bolezen se pojavlja pri več posameznikih znotraj družine in v povprečju 10–20 let prej kot pri sporadičnih primerih,
- posamezniki imajo večkrat sinhrono/metahrono multiple maligne melanome.

Za nastanek bolezni je največkrat odgovoren (odvisno glede na različne populacije) avtosomno dominantni gen p16 (CMM2 -9p21), ki ima okoli 70% penetranco. V redkih primerih je za nastanek bolezni odgovoren gen CMM1 (1p36) ali pa drugi še neodkriti geni.

Pri vseh bolnikih, pri katerih sumimo na osnovi družinske anamneze (melanom pri več družinskih članih, običajno zelo zgodaj in multipli primarni melanomi) na famiarno obliko, je možno onkološko genetsko svetovanje in genetsko testiranje na mutiran gen p16.

Pigmentni nevusi

Večina kožnih melanomov nastane v zdravi koži, vendar se pogosteje pojavljajo pri ljudeh z velikim številom pigmentnih znamenj. Tveganje za nastanek melanoma je pri tistih, ki imajo v srednjih letih na koži več kot 50 pigmentnih znamenj 4.8-krat večje, kot pa pri tistih, ki imajo na koži manj kot 10 pigmentnih znamenj.

Posebna vrsta melanocitnih pigmentnih znamenj so atipični pigmentni nevusi (displastični nevusi). Ti so večji od 6 mm v premeru, nehomogeno pigmentirani, neostro ali policiklično omejeni, nesimetrični in nepravilne oblike. Prvi jih je opisal Clark leta 1978 v okviru B – K mole sindroma. Mnogi menijo, da so pomemben dejavnik tveganja za razvoj kožnega malignega melanoma.

Kot dejavnik tveganja za razvoj malignega melanoma so pomembni še kongenitalni pigmentni nevusi, ki so opazni že ob rojstvu ali pa se pojavijo v prvih tednih življenja.

Rastejo skladno z rastjo organizma. Najdemo jih v koži pri 1 – 2% novorojenčkov. Po velikosti kongenitalne nevuse delimo v tri podskupine:

- male kongenitalne nevuse (premer do 1.5 cm),
- srednje kongenitalne nevuse (premer 1.5 – 20 cm),
- velike kongenitalne nevuse (premer nad 20 cm).

Malih kongenitalnih nevusov klinično ni mogoče ločiti od drugih pigmentnih nevusov, večji pa so navadno verukoidne površine, nepravilno oblikovani in

porasli z dlakami. Življenjsko tveganje za nastanek malignega melanoma v velikem kongenitalnem nevusu je 2 – 30%, v srednje velikem kongenitalnem nevusu pa <4%.

Melanom nastane v srednje velikem kongenitalnem nevusu navadno po puberteti, v velikem kongenitalnem nevusu pa lahko že v zgodnjem otroštvu.

Bolnike s srednjimi in velikimi kongenitalnimi nevusi je potrebno redno kontrolirati, v primeru sumljivih sprememb pa svetujemo odstranitev spremenjenega dela nevusa. Dermoabrazije ne delamo več, saj večina melanomov v teh nevusih vznikne v globljih plasteh kože, ki jih dermoabrazija ne doseže.

Sončni žarki

Epidemiološke raziskave kažejo, da sta incidenca in umrljivost za malignim melanomom večji pri tistih belcih, ki imajo malo kožnega pigmenta (kožni tip I in II) in živijo v krajih z velikim številom sončnih dni v letu in z močno intenzivnostjo ultravijoličnih žarkov (UV). Razvoj malignega melanoma je verjetno povezan z večkratnimi sončnimi opeklinami v mladosti in ne toliko s kumulativno dozo ultravijoličnih žarkov.

Kožni tip

Glede na sposobnost pigmentiranja ločimo pri belcih štiri klinične tipe kože. Na podlagi kožnega tipa (polti) je mogoče oceniti tveganje za pojav primarnega kožnega malignega melanoma. Svetla koža (tip I in II), ki je na soncu hitro opečena in malo porjavi, predstavlja pomemben dejavnik tveganja.

Tveganje za nastanek melanoma je pri pegastih rdečelascih (kožni tip I) 4.7x večje kot pri tistih s kožnim tipom III in IV.

Lentigo maligna

Lentigo maligna (preblastomatosus melanotica, melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh, Hutchinsonova pega) je pigmentna sprememba v nivoju kože, ki nastane običajno na soncu izpostavljenih delih kože po 40. letu starosti, pogosto pri starejših ljudeh. Največkrat se pojavi na obrazu. Je do otroške dlani velika, nepravilno oblikovana, neenakomerno pigmentirana, ostro omejena lisa, ki se počasi veča.

Prominenca v predelu te spremembe je znak razvoja malignega melanoma (lentigo maligna melanom), kar se z leti pogosto zgodi.

Diagnozo postavimo s kliničnim pregledom ali dermatoskopsko.

Potrebna je operativna odstranitev z varnostnim robom 5 mm.

Maligni melanom

Pomemben dejavnik tveganja je tudi maligni melanom sam. Tveganje za nastanek novega primarnega tumorja v prvih dveh letih po odstranitvi malignega melanoma je mnogo večje kot pri zdravih ljudeh.

KLINIČNA DELITEV

V preteklosti se je pojavilo več sistemov klasifikacije v posamezne stadije, ki pa niso upoštevali globine invazije. Izkazalo se je, da sta najpomembnejša globina invazije po Clarku in kasneje še pomembnejša debelina tumorja. Sistem klasifikacije tako upošteva kot najbolj pomemben prognostični dejavnik debelino melanoma po Breslowu kot opredelitev T, sicer pa vključuje standardne elemente TNM klasifikacije. V novi reviziji sta upoštevani debelina tumorja (Clarkovi nivoji samo pri T₁ tumorjih) in ulceracije za primarni tumor (T kategorija). Pri N sta upoštevani število pozitivnih bezgavk (in ne velikost) in razmejitev med mikro in makrozasevki. Za oddaljene zasevke (M) pa sta pomembni umestitev zasevkov in zvišana serumska koncentracija laktatne dehidrogenaze (LDH).

Tabela 1. TNM klasifikacija malignega melanoma

T klasifikacija	Debelina	Ulceracija
T ₁ a	< 1.0 mm	ne , Clark II/III
b		da ali Clark IV/V
T ₂ a	1.01 – 2.0 mm	ne
b		da
T ₃ a	2.01 – 4.0 mm	ne
b		da
T ₄ a	> 4.0 mm	ne
b		da

N klasifikacija	Št. prizadetih bezgavk	Mikro/makro
N ₁ a	1 bezgavka	mikrozasevek
b		makrozasevek
N ₂ a	2 – 3 bezgavke	mikrozasevek
b		makrozasevek
c	-	in transit zasevki/sateliti brez prizadetih bezgavk
N ₃	4 ali več bezgavk ali N ₁ + N _{2c}	

M klasifikacija	Mesto metastaz	Serumska LDH
M _{1a}	koža, podkožje, bezgavke	normalna
M _{1b}	pljuča	normalna
M _{1c}	vse druge lokalizacije	normalna
	katerakoli lokalizacija	zvišana

Bolnike z malignim melanomom glede na TNM klasifikacijo uvrstimo v stadije kot je navedeno v tabeli 4.

Tabela 2. Stadiji malignega melanoma

Klinični				Patološki		
	T	N	M	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀	T _{is}	N ₀	M ₀
IA	T _{1a}	N ₀	M ₀	T _{1a}	N ₀	M ₀
IB	T _{1b}	N ₀	M ₀	T _{1b}	N ₀	M ₀
	T _{2a}	N ₀	M ₀	T _{2a}	N ₀	M ₀
IIA	T _{2b}	N ₀	M ₀	T _{2b}	N ₀	M ₀
	T _{3a}	N ₀	M ₀	T _{3a}	N ₀	M ₀
IIB	T _{3b}	N ₀	M ₀	T _{3b}	N ₀	M ₀
	T _{4a}	N ₀	M ₀	T _{4a}	N ₀	M ₀
IIC	T _{4b}	N ₀	M ₀	T _{4b}	N ₀	M ₀

Klinični				Patološki		
	T	N	M	T	N	M
III*	T _{1a} – T _{4b}	N ₁	M ₀			
		N ₂	M ₀			
		N ₃	M ₀			
IIIA				T _{1-4a}	N _{1a}	M ₀
				T _{1-4a}	N _{2a}	M ₀
IIIB				T _{1-4b}	N _{1a}	M ₀
				T _{1-4b}	N _{2a}	M ₀
				T _{1-4a}	N _{1b}	M ₀
				T _{1-4a}	N _{2b}	M ₀
				T _{1-4a/b}	N _{2c}	M ₀
IIIC				T _{1-4b}	N _{1b}	M ₀
				T _{1-4b}	N _{2b}	M ₀
				T ₁₋₄	N ₃	M ₀
IV	T ₁₋₄	N ₁₋₃	M _{1a-c}	T ₁₋₄	N ₁₋₃	M _{1a-c}

* v III. stadiju ni kliničnih podskupin

PROGNOZA

Preživetje bolnikov v Avstraliji je visoko, relativno petletno preživetje je 89%. Relativno petletno preživetje v Sloveniji je za obdobje 1993-97 nekoliko nižje (76%), pri ženskah 79% in pri moških 73%. Prognoza se je v Sloveniji izboljševala, kot kaže primerjava obdobj, prikazana v tabeli 5.

Tabela 3. Odstotek preživetja bolnikov z melanomom v Sloveniji

	1978-82	1983-87	1988-92	1993-97
Moški	40 %	42 %	49 %	73 %
Ženske	61 %	60 %	67 %	79 %

Izboljšanje preživetja lahko po obdobjih razložimo s poenotenjem pristopov pri zdravljenju, zgodnejšim odkrivanjem, zdravstveno prosveto prebivalstva.

Visoko preživetje v Avstraliji lahko povežemo z zgodnjim odkrivanjem in učinkovitim zdravljenjem. Podatki kažejo, da je mediana debelina tumorjev ob diagnozi v Avstraliji nizka (0.75 mm). V Sloveniji je relativno visok odstotek nodularnega melanoma, prav tako je globina invazije praviloma višja.

Preživetje bolnikov glede na prognostične dejavnike in stadij je predstavljeno v naslednji tabeli (prirejeno po Balch et al, 2001)

Tabela 4. Odstotek preživetja glede na stadij ($T_{1-4} N_0 M_0$) malignega melanoma – primarni tumor

Stadij	T ($N_0 M_0$)	Število bolnikov	5-letno preživetje % (\pm SE)	10-letno preživetj % (\pm SE)
I A	T_{1a}	4.510	95.3 \pm 0.4	87.9 \pm 1.0
I B	T_{1b}	1.380	90.9 \pm 1.0	83.1 \pm 1.5
	T_{2a}	3.285	89.0 \pm 0.7	79.2 \pm 1.1
II A	T_{2b}	958	77.4 \pm 1.7	64.4 \pm 2.2
	T_{3a}	1.717	78.7 \pm 1.2	63.8 \pm 1.7
II B	T_{3b}	1.523	63.0 \pm 1.5	50.8 \pm 1.7
	T_{4a}	563	67.4 \pm 2.4	53.9 \pm 3.3
II C	T_{4b}	978	45.1 \pm 1.9	32.3 \pm 2.1

Bolnike s primarnim malignim melanomom tako lahko razvrstimo v 3 skupine :

- **LR** (low risk) skupina : bolniki z dobro prognozo (stadij IA),
- **IR** (intermediate risk) skupina : bolniki z vmesno prognozo (stadij IB, IIA),
- **HR** (high risk) skupina : bolniki s slabo prognozo (stadij IIB, IIC in III).

Tabela 5. Odstotek preživetja glede na stadij (T₁₋₄ N₁₋₂ M₀) malignega melanoma – zasevki v področnih bezgavkah

Stadij	N	Število bolnikov	5-letno preživetje % (\pm SE)	10-letno preživetje % (\pm SE)
IIIA	N _{1a}	252	69.5 \pm 3.7	63.0 \pm 4.4
	N _{2a}	130	63.3 \pm 5.6	56.9 \pm 6.8
IIIB *	N _{1a}	217	52.8 \pm 4.1	37.8 \pm 4.8
	N _{2a}	111	49.6 \pm 5.7	35.9 \pm 7.2
	N _{1b}	122	59.0 \pm 4.8	47.7 \pm 5.8
	N _{2b}	93	46.3 \pm 5.5	39.2 \pm 5.8
	N _{1b}	98	29.0 \pm 5.1	24.4 \pm 5.3
IIIC *	N _{2b}	109	24.0 \pm 4.4	15.0 \pm 3.9
	N ₃	396	26.7 \pm 2.7	18.4 \pm 2.5

* z ulceracijo primarnega melanoma

Tabela 6. Odstotek preživetja glede na stadij (T₁₋₄ N₁₋₂ M₁) malignega melanoma – oddaljene metastaze

Stadij	M	Število bolnikov	5-letno preživetje % (\pm SE)	10-letno preživetje % (\pm SE)
IV	M 1a	179	18.8 \pm 3.0	15.7 \pm 2.9
	M 1b	186	6.7 \pm 2.0	2.5 \pm 1.5
	M 1c	793	9.5 \pm 1.1	6.0 \pm 0.9

Ker sta prognoza in morebitno dodatno zdravljenje odvisni (predvsem) od prognostičnih dejavnikov primarnega tumorja, je izredno pomemben korektni patohistološki izvid. Standardni izvid, ki mora biti obvezen za vse ustanove, ki zdravijo maligni melanom, je predstavljen v tabeli 7.

Tabela 7. Kirurška patologija – standardizirani izvid

	PRIMARNI MELANOM
	Ni rezidualnega malignega melanoma
	Tip tumorja
	Maligni melanom ...
	Nivo in globina
	Clark ...
	Debelina ... mm
	...
	Površinska rast
	Ni radialne rasti
	Prisotna je radialna rast SSM tipa

Tabela 7. Kirurška patologija – standardizirani izvid

	Prisotna je radialna rast LMM tipa
	Prisotna je radialna rast ALM tipa
	Prisotna je radialna rast neopredeljenega tipa
	Radialne rasti ni mogoče oceniti
	Vertikalna rast
	Ni vertikalne rasti
	Prisotna je vertikalna rast epiteloidnoceličnega tipa
	Prisotna je vertikalna rast vretenastoceličnega tipa
	Prisotna je vertikalna rast mešanoceličnega tipa
	Vertikalne rasti ni mogoče oceniti
	Ulceracija
	Ni ulceracije
	Prisotna je ulceracija, široka ... mm
	Ulceracije ni mogoče oceniti
	Pigmentacija
	Tumor ni pigmentiran
	Pigmentacija je blaga do zmerna
	Tumor je močno pigmentiran
	Limfocitni infiltrat na bazi
	V bazi tumorja ni limfocitne infiltracije
	V bazi tumorja je blaga limfocitna infiltracija
	V bazi tumorja je znatna limfocitna infiltracija
	Limfocitne infiltracije v bazi tumorja ni mogoče oceniti
	Znaki regresije
	Ni znakov regresije tumorja
	Prisotni so znaki regresije tumorja
	Znakov regresije tumorja ni mogoče oceniti
	Spremljajoči melanocitni nevus
	Ni znakov spremljajočega nevusa
	Prisoten je spremljajoči melanocitni ... nevus
	Vaskularna invazija
	Ni vaskularne invazije
	Prisotna je vaskularna invazija
	Vaskularne invazije ni mogoče oceniti ...

Tabela 7. Kirurška patologija – standardizirani izvid

	Satelitski infiltrati
	Ni satelitskih infiltratov
	Prisotni so satelitski infiltrati
	Satelitskih infiltratov ni mogoče oceniti ...
	Stranski ekscizijski robovi
	Stranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani
	Tumor vrašča v stranski kirurški rob
	Stranskih kirurških robov ni mogoče oceniti
	Kirurški rob v globini
	Kirurški rob v globini ni tumorsko infiltriran
	Tumor vrašča v kirurški rob v globini
	Kirurškega roba v globini ni mogoče oceniti ...
	Koža zunaj tumorja
	Koža zunaj tumorja je brez posebnosti
	Na koži zunaj tumorja je
	– aktinična keratoza
	– melanocitna hiperplazija
	– ločeni melanocitni ... nevus
	...
	BEZGAVKE
	Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgav in številom vseh izoliranih bezgavk)
	Največja metastatska bezgavka meri ...
	Tumor ne vrašča v perinodalno tkivo
	Tumor vrašča v perinodalno tkivo
	...

Klinična diagnoza kožnega melanoma

Ob postavljanju diagnoze malignega melanoma (posebno kadar gre za začetne spremembe) upoštevamo poleg kliničnega pregleda še anamnestične podatke, ki naj zajemajo zgodovino pregledovane spremembe, morebitnih prejšnjih sprememb in družinsko anamnezo.

Bolniki navadno nekaj mesecev pred obiskom zdravnika opažajo spreminjanje barve, velikosti in površine pigmentne lezije, redkeje tudi spremembo obli-

ke in omejenosti. Spreminjanje velikokrat spremlja občutek srbenja v predelu pigmentacije, kar pa je opozorilni znak samo ob sočasnih odgovarjajočih kliničnih kriterijih za maligni melanom.

Običajni pigmentni nevusi, od katerih moramo razlikovati začetni maligni melanom, so pigmentni tumorji, premera 2 – 5 mm. So homogene rjave barve, ki lahko variira od svetlo rjave, do skoraj črne, pravilne okrogle ali ovalne oblike in so ostro omejeni od okolice. Velikokrat so v nivoju kože, neredko pa se enakomerno bočijo nad kožni nivo.

Osnovno vodilo pri klinični diagnozi začetnega malignega melanoma so nepravilnosti pigmentne spremembe. Tako je maligni melanom nehomogeno pigmentiran, neostro ali policiklično omejen, nesimetričen in nepravilne oblike. Premer ponavadi presega 5 mm.

V klinični diagnostiki kožnega malignega melanoma je splošno sprejet t.i. **A** (asymetry), **B** (borders), **C** (colour), **D** (diameter), **E** (elevation) sistem.

- A** (nesimetričnost): pigmentna sprememba je nesimetrične in nepravilne oblike.
- B** (omejitev): omejitev malignega melanoma je nepravilna, odsekana ali zabrasana.
- C** (barva): nehomogeno obarvanje pigmentacije, ki je večbarvna (lividna, modra, siva, rjava, rdeča), vsaj na enem mestu pa skoraj vedno črna, je zelo pomemben klinični diagnostični kriterij.
- D** (premer): povrhnje se raztezajoči kožni maligni melanom je v premeru navadno večji od 6 mm, kar pa ne velja za nodularni maligni melanom. Večji od 6 mm so velikokrat tudi navadni pigmentni nevusi, predvsem pa kongenitalni pigmentni nevusi, ki so benigni, tako da premer pigmentacije ne zadošča za postavitve ali zavrnitev diagnoze malignega melanoma.
- E** (dvig dela tumorja nad nivo kože): melanom se v določeni fazi invazije ponavadi na enem delu pigmentacije dvigne nad nivo ostale lezije. Kriterij nekateri opuščajo, ker lahko zdravnika zavede, saj se številni benigni papilomatozni nevusi bočijo nad kožni nivo.

Splošno sprejeti **ABCDE** sistem klinične diagnostike malignega melanoma ni primeren za postavitve diagnoze amelanotičnega malignega melanoma, ki se največkrat izrazi le kot gladka, rožnata papula ali plak.

V diferencialni diagnozi moramo poleg navadnega pigmentnega nevusa upoštevati še: Clarkov nevus, Spitz nevus, pigmentirani bazaliom, hemangiom, nevus coeruleus (plavi nevus), pigmentirano seboroično veruko in nekatere redke tumorje kožnih priveskov.

Dermatoskopija

Dermatoskopija (dermoskopija, epiluminescenčna mikroskopija, površinska mikroskopija) je dokaj nova, vendar uveljavljena klinična diagnostična metoda, ki

omogoča natančnejšo diagnostiko, predvsem začetnih kožnih malignih melanomov in drugih pigmentnih sprememb kože. Pri tej ne-invazivni metodi gre za uporabo leče (sistema leč), imerzijskega olja in močne vpadne svetlobe. Izkušenemu dermatologu omogoča natančen pregled posameznih delov pigmentne spremembe do globine dermoepidermalne meje.

Slabost dermatoskopije je v tem, da je za ustrezno vrednotenje strukturnih značilnosti v pigmentni spremembi potrebno usmerjeno dermatoskopsko znanje in veliko izkušenj. Zbrani strokovnjaki iz vsega sveta vsako leto dopolnjujejo diagnostične kriterije. Zadnje dve leti uporabljamo predvsem tri analizne sheme (analiza vzorcev, Stolz-ov index in Menzies-ov index).

Metoda je uporabna samo pri diagnostiki pigmentnih in vaskularnih sprememb kože in ne more nadomestiti patohistološke diagnoze.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Biopsija pigmentne lezije

Biopsijo napravimo samo pri sumljivih pigmentnih lezijah. Profilaktične ekscizije klinično benignih pigmentnih lezij ne delamo. Pri dvomljivih pigmentnih lezijah lahko lezijo nekaj časa tudi opazujemo, vendar samo v primeru ko lezija ni zelo sumljiva za maligni melanom, sicer je varnejša takojšna biopsija in histološka verifikacija.

Pri klinično jasnih malignih melanomih je indicirana terapevtska ekscizija in sočasna biopsija varovalne bezgavke. Biopsija pigmentne lezije naj bo ekscizija celotne lezije z lateralnim varnostnim robom 2 – 5 mm in v globino do podkožnega maščevja. Večji varnostni rob ni potreben, saj je 2 – 5 mm dovolj za benigne lezije (in 5 mm tudi za melanoma in situ), hkrati pa ne moti biopsije varovalne bezgavke, ki je indicirana pri malignem melanomu.

Samo izjemoma lahko napravimo »punch« biopsijo pri velikih suspektnih pigmentnih lezijah, kjer bi ekscizija povzročila nepotrebno mutilacijo (obraz). Pri tem moramo biti pozorni, da napravimo biopsijo najbolj sumljivega predela.

Kirurško zdravljenje primarnega melanoma

Zdravljenje primarnega melanoma je kirurško – ekscizija celotne lezije z varnostnim robom, ki je odvisen od debeline malignega melanoma. Minimalni varnostni rob je pri vseh invazivnih melanomih 1 cm (določen na osnovi 3 randomiziranih kliničnih študij). Maksimalni varnostni rob ni določen tako natančno, saj o tem nimamo zanesljivih podatkov randomiziranih študij. Priporočila so zato samo okvirna:

Tabela 8. Varnostni rob pri eksciziji melanoma

T	Debelina	Varnostni rob
pTis	melanoma in situ	5 mm
pT1	0 – 1 mm	1 cm
pT2 – 3	1 – 4 mm	2 cm
pT4	> 4 mm	2 – 3 cm

Varnostni rob v globino mora biti enak minimalnemu varnostnemu robu, ekscizija pod globoko fascijo pa ni potrebna. Pri vseh melanomih, pri katerih ni dosežen vsaj minimalni priporočen varnostni rob, je indicirana reekscizija. Primarno ekscizijo in eventualno reekscizijo napravimo običajno v lokalni infiltrativni anesteziji.

Zdravljenje primarnega melanoma je vedno združeno z biopsijo varovalne bezgavke, kadar pa gre za klinično prizadete bezgavke tudi s terapevtsko disekcijo bezgavčnih lož.

Kirurško zdravljenje bezgavk

Pri vseh bolnikih z invazivnim melanomom obstoja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Klinično delimo bezgavke na prizadete in neprizadete, patološko pa na mikro in makrozasevke. Makrozasevke diagnosticiramo klinično s palpacijo ali UZ in potrdimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Mikrozasevke lahko diagnosticiramo samo s histološko preiskavo klinično neprizadetih bezgavk. Debelejši ko je primarni melanom, večja je verjetnost zasevkov v področnih bezgavkah. Tako ima vsaj 25% bolnikov z melanomom debeline 1,5 – 4 mm mikrozasevke v področnih bezgavkah že ob postavitvi primarne diagnoze.

Biopsija bezgavke

Pri vseh bolnikih z malignim melanomom in klinično prizadetimi bezgavkami je potrebna biopsija bezgavke. Napravimo aspiracijsko biopsijo s tanko iglo in citološko preiskavo dobljenega materiala. Samo izjemoma lahko napravimo kirurško biopsijo in histološko preiskavo, vendar pri tem vedno tvegamo tumorsko kontaminacijo in s tem lokalno ponovitev. V vseh primerih, ko ni možna aspiracijska biopsija s tanko iglo, kirurško biopsijo kombiniramo s histološko preiskavo po metodi zaledenelega reza in (v primeru pozitivnega rezultata) takojšnje terapevtske disekcije. Negativna citološka preiskava ne izključuje področnih zasevkov v klinično sumljivih bezgavkah in jo zato vedno ponovimo (lahko tudi po intervalu nekaj tednov).

Pri bolnikih s klinično neprizadetimi bezgavkami opravimo biopsijo varovalne bezgavke.

Disekcija področnih bezgavčnih lož

Delimo jo na izbirno (elektivno) in terapevtsko. Pri izbirni disekciji odstranimo klinično neprizadete bezgavke, pri terapevtski pa citološko potrjene metastatske bezgavke.

Izbirna odstranitev bezgavk (elektivna disekcija)

Razlog za izbirne disekcije področnih bezgavk pri bolnikih z malignim melanomom je bil že prej omenjeni visok odstotek mikrozasevkov. Pričakovanja, da bomo s tem dosegli izboljšanje preživetja pa so na osnovi rezultatov prospektivnih randomiziranih študij potrdili le pri zelo majhni podskupini bolnikov mlajših od 60 let z neulceriranim melanomom debeline 1 – 2 mm. Pri vseh drugih bolnikih preživetja ne izboljšamo ob tem, da operacije povzročajo precejšno trajno morbiditeto.

Izbirnih disekcij zato ne delamo več. Predvsem pa imamo danes na voljo biopsijo varovalne bezgavke, s pomočjo katere lahko zanesljivo določimo prisotnost mikrozasevkov v področnih bezgavkah. Tako napravimo (terapevtsko) disekcijo samo pri bolnikih s pozitivnim rezultatom po biopsiji varovalne bezgavke, pri vseh drugih pa se izognemo nepotrebnim operacijam in s tem posledični morbiditeti.

Terapevtska disekcija bezgavk

To je radikalna odstranitev metastatskih bezgavk v posameznih področnih bezgavčnih ložah (vrat, pazduha, dimlje). Pri tem moramo upoštevati vsa načela onkološke kirurgije. Te vrste operacije naj izvaja le v to področje usmerjen kirurg z ustreznimi izkušnjami.

Vedno odstranimo celotno bezgavčno ložo v bloku. Ekstirpacija posameznih povečanih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko približno ocenimo iz števila odstranjenih bezgavk. Tako število odstranjenih bezgavk ne sme biti manjše od 15 pri vratnih disekcijah, 10 pri disekciji pazduhe in 5 pri ingvinalni disekciji.

Ingvinalno disekcijo razen izjemoma (starejši bolniki s spremljajočimi boleznimi in negativni UZ ali CT iliakalne regije) vedno kombiniramo z disekcijo iliakalnih in obturatornih bezgavk. Tudi po primerno opravljenem kirurškem posegu so možne ponovitve, še zlasti pogosto v področju vratu.

Biopsija varovalne bezgavke

To je poseg, pri katerem tesno sodelujejo kirurg, specialist nuklearne medicine in patolog, ki je posebej usmerjen v patologijo malignega melanoma. Najprej s pomočjo limfoscintigrafije določimo v katere bezgavčne lože drenira limfa iz področja primarnega melanoma in koliko je v posameznih ložah drenažnih (varovalnih) bezgavk.

V ta namen uporabljamo s Tc99m markiran nanokoloid, ki ga injiciramo ob primarni melanom ali ob brazgotino po diagnostični eksciziji. Mesta bezgavk na limfoscintigrafiji markiramo na kožo. Tik pred samo operacijo nato na ista mesta, kamor smo injicirali Tc99m nanokoloid, injiciramo še Patent Blue modrilo. To nam omogoči, da so varovalne bezgavke tudi modro obarvane. Varovalno bezgavko ločimo od ostalih bezgavk in maščevja s pomočjo posebne sonde, ki zaznava radioaktivnost in s pomočjo njene modre obarvanosti.

Vsako varovalno bezgavko natančno preišče patolog. Vedno se napravi serijsko rezanje bezgavke in v primeru negativnega izvida še imunohistokemija. Intraoperativna histološka preiskava po metodi zaledenelega reza je premalo zanesljiva in se je zato ne opravlja. Biopsija varovalne bezgavke je zanesljiva metoda, ki z več kot 95% natančnostjo napove status celotne bezgavčne lože.

Lažno negativnih rezultatov (negativna varovalna bezgavka in mikrozasavki v drugih bezgavkah iste lože) je manj kot 5%. Napravimo jo pri vseh bolnikih z melanomom debelejšim od 1 mm in klinično negativnimi bezgavkami. Pri tanjših melanomih je verjetnost mikrozasavkov v področnih bezgavkah manjša kot 2% in zato biopsija varovalne bezgavke ni indicirana. Pri vseh bolnikih s pozitivno varovalno bezgavko je indicirana disekcija celotne bezgavčne lože (kot pri terapevtski disekciji).

Glede na tehnično zahtevnost metode, ki zahteva natančno sodelovanje različnih zgoraj naštetih strokovnjakov, se metoda izvaja samo na specializiranih institucijah.

Neznan primarni melanom

Pri približno 4 – 12% melanomov odkrijemo zasevke v bezgavkah (ali zelo redko sistemsko) brez prisotnosti sočasnega primarnega melanoma, prav tako pa tudi ni anamnestičnih podatkov o predhodnem primarnem melanomu. Zdravljenje je enako kot v primeru področnih zasevkov ob znanem primarnem melanomu – to je terapevtska disekcija celotne bezgavčne lože. Preživetje teh bolnikov se ne razlikuje od preživetja bolnikov z znanim primarnim melanomom (in enakim številom prizadetih bezgavk).

Lokoregionarna ponovitev

Pri določenem odstotku bolnikov z debelim primarnim melanomom bo prišlo do lokalne ponovitve in transit zasevkov ali zasevkov v področnih bezgavkah. Diagnozo potrdimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Prvi lokalni recidiv ali in transit zasevke odstranimo s tako širokim varnostnim robom, da je možno rano primarno zašiti. Pri ponovitvi v področnih bezgavčnih ložah napravimo terapevtsko disekcijo bezgavčne lože. Pri ponovnih recidivih na ekstremitetah je možna izolirana perfuzija ali infuzija uda z visokimi dozami citotoksičnih agensov. Če je le možno, te bolnike vključimo v različne klinične študije. Pri vseh bolnikih s kožnimi metastazami je indicirano skrbno spremljanje, saj je verjetnost multiplih sistemskih zasevkov velika.

RADIOTERAPIJA

Nekdaj uveljavljeno mnenje, da melanom spada med radiorezistentne bolezni, danes ne velja več. Dejstva, ki opredeljujejo vlogo in izvedbo radioterapije (XRT) pri zdravljenju melanoma so naslednja:

- 50-85 % odgovor na obsevanje, kar je mnogo več kot pri katerikoli drugi nekirurški metodi;
- jasen odnos velikost tumorja-učinek;
- večja učinkovitost višjih dnevni odmerkov doze, vendar le v retrospektivnih raziskavah;
- glede občutljivosti na obsevanje se posamezni tumorji med seboj precej razlikujejo, kar se odraža v širokem intervalu zaupanja ob sicer nizkem razmerju α/β .

1. Indikacije za XRT

1.1. Primarni tumor

Po eksciziji – adjuvantna XRT:

- neradikalna ekscizija (R1 ali R2) oz. reseksijski rob ≤ 5 mm od roba tumorja (ko dodatna ekscizija ni več možna);
- steliški nodusi v okolici primarnega tumorja;
- zgodnji ali multipli recidivni tumorji oz. lokalni recidiv s perinevralno invazijo;
- neurotropni dezmozoplastični melanom;
- mukozni melanom.

Brez ekscizije – terapevtska XRT:

- neresektabilne lezije (npr. obsežen lentigo maligna melanom obraza, mukozni melanom);
- bolniki, ki odklonijo operacijo.

1.2. Regionalno razširjena bolezen

Po kirurški disekciji področnih bezgavk – adjuvantna XRT:

- neradikalna disekcija;
- multiple (≥ 2) pozitivne bezgavke;
- premer prizadete bezgavke ≥ 3 cm;
- preraščanje bezgavčne kapsule;
- vraščanje v okolne structure (npr. obušesno slinavko, mišico obračalko);
- prizadete parotidna(e) bezgavka(e);
- po operaciji recidiva.

Brez disekcije regionalnih bezgavk – terapevtska XRT:

- bolniki, ki odklonijo operacijo;
- medicinske kontraindikacije za operacijo.

1.3. Sistemsko razširjena bolezen

- primarna radikalna terapija obsežnih kožnih zasevkov;
- adjuvantna XRT po operaciji solitarnih zasevkov (možganske in pljučne metastaze);
- paliativno zdravljenje zasevkov, ki povzročajo simptome.

2. Tumorska doza (TD)

2.1. Režim obsevanja

Obsevamo z dnevnimi odmerki med 2.5 Gy (pazduha, dimlje) in 6 Gy (XRT primarnega tumorja, kožnih zasevkov oz. v ORL področju; paliativna XRT) oz. do 10 Gy (paliativna XRT).

Z nižjimi dnevnimi odmerki (2.5 – 4 Gy) obsevamo 5-krat/teden, z višjimi (>4 Gy) pa 1 – 3-krat/teden. Režim obsevanja je individualno prilagojen dani klinični situaciji.

2.2. Ravni TD

V vseh izračunih ekvivalentnih TD se uporablja α/β 2 Gy in zanemari časovni faktor.

Terapevtska XRT

Ekvivalentna TD = 70 Gy (priporočeni odmerek doze [doza na frakcijo, d/fr] = 6 Gy)

Adjuvantna XRT

- ORL področje: TD = 60 Gy (priporočena d/fr = 6 Gy)
- + boost doza ob preraščanju bezgavčne kapsule do 64 Gy
- pazduha, dimlje: TD = 50 Gy (priporočena d/fr = 2.5 Gy)
- + boost doza na ležišče bezgavk, do 56 Gy
- + ob preraščanju bezgavčne kapsule boost doza na ležišče bezgavk do 64 Gy
- možgani (po operaciji solitarne metastaze): TD = 36 Gy (priporočena d/fr = 3 Gy)
- + boost na ležišče metastaze do 50 Gy
- pljuča (po resekciji solitarne metastaze): TD = 50 Gy (R0-resekcija) oz. 60 Gy (R1/2- resekcija) na ležišče tumorja (priporočena d/fr = 3 Gy)

Paliativna XRT

TD = 24 – 50 Gy (priporočena d/fr = 4 – 10 Gy)

Tehnike obsevanja

Izbor tehnike obsevanja (tj. lega bolnika, orientacija obsevalnih polj in težkajne, energije oz. vrste žarka) je prilagojen posamezni klinični situaciji.

Adjuvantno zdravljenje

Standardnega adjuvantnega zdravljenja bolnikov z melanomom ni. Te bolnike zdravijo različno, največ z imunoterapijo. Zdravljenje z visokimi dozami interferona podaljša preživetje brez bolezni in celokupno preživetje, a ima zelo veliko stranskih učinkov, zato se ne uporablja standardno. Opravljene so bile tudi številne raziskave z interferonom v srednjih in nizkih dozah, ki so pokazale, da tovrstno zdravljenje podaljša preživetje brez bolezni, ne pa celokupno preživetje.

Glede na slabe prognostične dejavnike bolnikov z melanomom stadija IIB,C in III, takim bolnikom ponudim zdravljenje s srednjimi dozami interferona vsaj dve leti v okviru kliničnih študij.

Sistemska razširjena bolezen

Kemoterapija

Bolniki s sistemsko razširjenim melanomom imajo zelo slabo prognozo. Petletno preživetje je manjše od 5%. Standardno zdravljenje s kemoterapijo omogoča popolne odgovore pri manj kot 5% bolnikov in delne odgovore pri 25% bolnikov. V monoterapiji se uporablja DTIC (dimetil-triazeno-imidazol-karbonsamid).

Z njim dosežemo odgovore pri 20% bolnikov. Ob rezistenci na DTIC je lahko učinkovita terapija s cisplatinom oz. njegovimi analogi. V zadnjem desetletju mnogo uporabljajo tudi kombinacije kemo- in imunoterapije. Tovrstne kombinacije sicer nimajo značilno višjih celokupnih odgovorov, vendar pa z njimi dosežemo več popolnih odgovorov.

Kot kemoterapijo uporabljamo:

- DTIC sam ali v kombinaciji z interferonom;
- Kombinirano kemoimunoterapijo, ki vsebuje cisplatin in interferon;
- Zdravljenje z drugimi zdravili oz. novimi zdravili poteka le v okviru kliničnih raziskav.

Glede na nizek odstotek odgovorov na sistemsko kemoterapijo, bolnikom s solitarnimi zasevki predlagamo operativne posege, saj jim le-ti lahko zagotovijo dobro paliacijo, nekaterim pa tudi podaljšano preživetje.

Resekcije so smiselne pri bolnikih s solitarnimi zasevki v možganih, pljučih, tankem črevesu in nekatere solitarne intraperitonealne ponovitve bolezni.

Ko je specifična terapija izčrpana, potrebujejo bolniki z razširjeno boleznijo dobro simptomatsko terapijo v okviru paliativne medicine.

Priporočila za spremljanje bolnikov

Spremljanje bolnikov s primarnim melanomom

Pregled bolnika, ki naj vsebuje palpacijo za ugotavljanje lokalne ponovitve, in-transit zasevkov, morebitne prizadetosti bezgavk in vsesplošni pregled kože za

odkrievanje novih primarnih melanomov in drugih tumorjev kože. Spremljanje naj bo:

- pri bolnikih v grupi **LR** (IA stadij) 3m + 3m + 6m + 1leto + 1leto + 1leto,
- pri bolnikih v grupi **IR** in **HR** pa prvi 2 leti na 3 mesece, nadaljnja 3 leta na 6m, nakar 1 x letno.

Preiskave za odkrievanje sistemskih metastaz (Rtg, UZ, CT, MRI) pri bolnikih s primarnim melanomom ne priporočamo rutinsko. Omenjene preiskave naj bi opravljali le, ko se pojavijo simptomi, ki govorijo za prisotnost zasevkov.

Diagnostika

1. anamneza, status
2. hemogram, DKS, testi jetrne in ledvične funkcije, LDH
3. Rtg pc, UZ abdomna
4. druge preiskave glede na simptome in anamnezo

Spremljanje bolnikov z metastatsko boleznijo

Ni podatkov, da bi redno spremljanje bolnikov z metastatskim melanomom po sistemski kemoterapiji ali obsevanju kakorkoli izboljšalo preživetje, zato priporočamo preglede ob pojavljanju simptomov.

SPECIFIČNA MESTA IN TIPI MELANOMA

Mukozni melanom

Mukozni melanom je redek (< 1%), pojavlja se v ustih, nosu, požiralniku, žolčniku, sečnici, zadnjiku, vulvi in nožnici; običajno brez posebnih simptomov. Zato ga na splošno odkrijemo pozno in je prognoza slaba. Razen izjemoma so pigmentne lezije na sluznicah redke, zato je vedno potrebno pomisliti na melanom pri odkritju le-teh, posebej v primeru (lažje dostopnih) sprememb na ustni sluznici.

Akralni lentiginozni melanom

Akralni lentiginozni melanom se pojavi na zadebeljeni koži podplatov in dlani, pri temnopoltih ljudeh je to predominantna lokalizacija melanoma. Diagnostika in zdravljenje se ne razlikujeta od postopkov pri drugih tipih melanoma. Zaradi lokalizacije so bolj priporočljivi lokalni režnji za pokrivanje defektov na podplatih ali kožni presadki iz iste lokacije drugega uda.

Subungualni melanom

Subungualni melanom je često težko odkriti zgodaj, zato je potrebna pozornost pri katerikoli pigmentaciji v področju nohtov. Prognoza je praviloma slab-

ša, ker je invazija ob odkritju že globoka. Diferencialno diagnostično prideta v poštev hematoma in glivična infekcija nohta.

Posebni problem so amelanotične lezije, zato je potrebna pozornost pri vseh procesih na nohtih. Najčešče sta prizadeta palca (rok in nog).

Dezmoplastični melanom

Dezmoplastični melanom je redka varianta melanoma, ki jo karakterizirajo vretenaste celice, skleroza dermisa (dezmoplazija) in nevrotropizem. Pri dezmoplastični in nevrotropnih lezijah je velika nevarnost ponovitve, ker so slabo omejeni, infiltrirajo živce in često amelanotični. Priporočeno je dodati vsaj 1 cm k siceršnjem varnostnem robu glede na debelino tumorja.

Multipli primarni melanom

Multipli primarni melanomi so relativno pogosti. Sočasni vznik 2 ali več primarnih tumorjev je sicer bolj izjemen, metahrono pa vzniknejo novi primarni tumorji pri 5% bolnikov. Multipli (metahroni) melanomi so sicer pogostejši pri bolnikih s številnimi atipičnimi nevusi, vendar lahko nastanejo pri kateremkoli bolniku z melanomom. Zdravljenje je odvisno od debeline vsakega posamičnega melanoma. Nobeno sistemsko zdravljenje do sedaj ni vplivalo na nastanek drugega (ali naslednjega) melanoma.

Melanom v otroštvu

Melanom je sicer redek pri otrocih mlajših od 12 let, vendar se klinične značilnosti ujemajo s tistimi pri odraslih. Diferencialno diagnostično pride v poštev pigmentirani Spitzev nevus. Klinično je obe entiteti težko ločiti, zato je priporočljiva ekscizijska biopsija. V primeru diagnoze melanom je smiselno še dodatno mnenje ali revizija histologije. Ko je melanom tako potrjen, se zdravljenje praviloma ne razlikuje od zdravljenja odraslih.

Melanom v nosečnosti

Raziskave niso mogle potrditi vpliva nosečnosti na prognozo. Čeprav so melanomi v nosečnosti običajno debelejši, nosečnost ne poslabša prognoze, ki je bistveno odvisna od invazije primarnega tumorja. Obstajajo podatki, da prehajajo melanomske celice skozi placento, vendar je to možno v primerih visoko napredovale bolezni. V primerih metastaz pri preživelih novorojenčkih so metastaze spontano izginile kmalu po rojstvu.

Čeprav nosečnost ne vpliva na prognozo, pa obstaja soglasno mnenje, da pri ženskah z debelejšimi melanomi (>1.5 mm) odsvetujemo zanositev vsaj dve leti po odstranitvi primarnega tumorja. Pri bolnicah, pri katerih je prišlo do področnega razsoja v bezgavke, pa odsvetujemo zanositev vsaj 5 let po disekciji bezgavk, saj je nevarnost sistemskega razsoja še mnogo večja (> 50%).

Zdravljenje primarnega melanoma in bezgavk se pri nosečnici ne razlikuje od siceršnjega zdravljenja, le v visoki nosečnosti je bolje ali počakati z disekcijo bezgavk oziroma inducirati zgodnejši porod zaradi predvidenega posega. V primeru diseminiranega melanoma je seveda potrebno upoštevati morebitni vpliv radioterapije in/ali sistemskega zdravljenja na plod.

Hormonska nadomestna terapija in oralna kontracepcija

Ni podatkov, da bi nadomestno zdravljenje s hormoni ali uporaba hormonske kontracepcije vplivala na vznik ali potek malignega melanoma.

Literatura

Alper JO. Congenital Nevi. Arch Dermatol 1985; 121: 734-5.

Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Frankenthaler RA, Garden AS, Goepfert H, Ha CS, Byers RM. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 795-8.

Anonymous. NIH Consensus Conference. Diagnosis and Treatment of Early Melanoma. JAMA 1992; 268: 1314-19.

Baer SJ, Schultz D, Synnestvedt M, et al. Desmoplasia and neurotropism. Cancer 1995; 76: 2242-7.

Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001; 19(16): 3635-48.

Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate thickness melanomas 1 to 4mm. Results of a multi-institutional randomized surgical trial. Ann Surg 1993; 218: 262-9.

Bartenjev I. Površinska mikroskopija kože. V: Zbornik predavanj - 4. Kogojevi dnevi. Ljubljana: Dermatološka klinika, 1996: 175-80.

Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. Vloga dermatologa v preventivi malignih tumorjev kože. Radiol Oncol 1999; 33 (Suppl 1): S80-5.

Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. Epidemiologija, etiopatogenetski vplivi in možnosti preprečevanja malignih tumorjev kože. Zdr. Vestn., 1999; 68 (Suppl. 2): 25-8.

Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, Overgaard M, Hansen PV, Vondermaase H, Meder J. Clinical radiobiology of Malignant melanoma. Radiother Oncol 1989; 16: 169-82.

Burg G, Nestle F, Dummer R. Neue Erkenntnisse zum malignen Melanom. Dt Arztebl 1997; 94: A-1191-6.

Calabro A, Singletary SE and Balch CM. Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. Arch Surg 1989; 124: 1051-5.

Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. Cancer 1995; 75: 478-94.

Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R and Mihm MC. Melanoma in children. N Engl J Med 1995; 332: 656-62.

Coates AS, Ingvar CI, Petersen-Schaefer K, et al. Elective lymph node dissection in patients with primary melanoma of the trunk and limbs treated at the Sydney Melanoma Unit from 1960 to 1991. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 402-9.

Crowley NJ. Lymph node dissection in malignant melanoma. The case against elective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am* 1992; 1: 223-46.

Drepper H, Kohler CO, Bastian B, et al. Benefit of elective lymph node dissection in subgroups of melanoma patients. Results of a multicenter study of 3616 patients. *Cancer* 1993; 72: 741-9.

Giles G, Staples M, McCredie M, et al. Multiple primary melanomas: an analysis of cancer registry data from Victoria and New South Wales. *Melanoma Res* 1995; 5: 433-8.

Golouh R, Bračko M, Frković Grazio S, Jančar J, Lamovec J, Noč G, Zidar V. Standardizirani izvidi s področja kirurške patologije. Ljubljana, Onkološki inštitut 1994.

Güven K, Kittler H, Wolff K, Pehamberger H. Cisplatin and carboplatin as secondline chemotherapy in dacarabazine resistant melanoma patients. *Melanoma Res* 2001; 11: 411-5.

Heaton KM, El-Naggar A, Ensign LG, et al. Surgical management and prognostic factors in patients with subungual melanoma. *Ann Surg* 1994; 219: 197-204.

Hill D, White V, Marks R, et al. Changes in sun-related attitudes and behaviours, and reduced sunburn prevalence in a population at high risk of melanoma. *Eur J Ca Prevent* 1993; 2: 447-56.

Holly EA and Cress RD. Melanoma and pregnancy. In: Gallagher RP and Elwood JM, eds. *Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma*. Kluwer, Boston 1994.

Holly EA, Cress RD and Ahn DK. Cutaneous melanoma in women: ovulatory life, menopause, and use of exogenous estrogens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 661-8.

Holly EA, Cress RD and Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. III Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 943-50.

Illig L, Weidner F, Hundeiker M, et al. Congenital Naevi < 10 cm as Precursors to Melanoma. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1274-81.

Incidenca raka v Sloveniji. Register raka Slovenije, Onkološki inštitut 2002.

Jonk A, Kroon BBR, Mooi WJ, et al. Value of therapeutic neck dissection in patients with melanoma. *Diagn Oncol* 1993; 3: 268-70.

Karakousis CP and Driscoll DL. Groin dissection in malignant melanoma. *Br J Surg* 1994; 81: 1771-4.

Khayat D, Coeffic D, Antroine EC. Overview of medical treatments of metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 414-27.

Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High and low dose interferon alfa 2b in high risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-58.

Kreusch J, Rassner G. Standardisierte aufflichtmikroskopische Unterscheidung melanozytischer und nichtmelanozytischer Pigmentmale. *Hautarzt* 1991; 42: 77-83.

Lyons JH and Cockerell CJ. Elective lymph node dissection for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 467-80.

- Mackie RM. *Skin Cancer*. 2nd ed. London: Martin Dunitz Ltd, 1996: 178-82.
- McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N, et al. Elective lymph node dissection: two perspectives. *World J Surg* 1992; 16: 203-13.
- Morton DL, Wen DR and Cochran AJ. Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am* 1992; 1: 247-59.
- Milton GW, Shaw HM and McCarthy WH. Occult primary malignant melanoma: factors influencing survival. *Br J Surg* 1977; 64: 805-8.
- Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1751-6.
- Norman J, Cruse CW, Wells KE, et al. Metastatic melanoma with an unknown primary. *Ann Plast Surg* 1992; 28: 81-4.
- O'Brien CJ, Gianoutsos MP and Morgan MJ. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 1992; 16: 222-6.
- O'Rourke MG and Altmann CR. Melanoma recurrence after excision. Is a wide margin justified? *Ann Surg* 1993; 217: 2-5.
- Peters LJ, Byers RM, Ang KK. Radiotherapy for melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma*. Lippincott: Philadelphia, 1992.
- Piepkorn M. On the nature of histologic observations: the case of the Spitz nevus. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 248-54.
- Punt CJA, Eggermont AMM. Adjuvant interferon alpha for melanoma revisited: News from old and new studies. *Ann Oncol* 2001; 12: 1663-6.
- Rassner G. Früherkennung des Melanoms der Haut. *Hautarzt* 1988; 39: 396-401.
- Reintgen DS, Cox EB, McCarty KS, et al. Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness melanoma. *Ann Surg* 1993; 198: 379-85.
- Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG, et al. Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg* 1995; 130: 88-92.
- Ringborg U, Andersson R, Eldh J, et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm. *Cancer* 1996; 77: 1809-14.
- Rompel R, Garbe C, Buttner P, et al. Elective lymph node dissection in primary malignant melanoma: a matched-pair analysis. *Melanoma Res* 1995; 5: 189-94.
- Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996; 224: 255-66.
- Rudolf Z. Adjuvantno zdravljenje malignega melanoma. Bartenjev I, Rudolf Z (ured): *Simpozij o malignem melanomu in kožnem raku*. *Radiol Oncol* 1999; 33 (Suppl 1): S55-63.
- Rudolf Z. Maligni melanom kože. *Onkologija* 1997; 1(1): 19-23.
- Rudolf Z, Strojani P. DTIV vs IFN-alpha plus DTIC in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *Neoplasma* 1996; 43: 93-7.

Slingluff CL, Stidham KR, Ricci WM, et al. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 1994; 219: 120-30.

South Australian Cancer Registry. *Epidemiology of Cancer in South Australia.*

Incidence, mortality and survival 1977–1995. Incidence and mortality 1995. South Australian Cancer Registry 1996, Adelaide.

Smithers BM, McLeod GR and Little JH. Desmoplastic melanoma: patterns of recurrence. *World J Surg* 1992; 16: 186-90.

Sterne GD, Murray DS and Grimley RP. Ilioinguinal block dissection for malignant melanoma. *Br J Surg* 1995; 82: 1057-9.

Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; 88: 88-94.

Strojan P, Rudolf Z. Immunochemotherapy with recombinant interferon alpha 2b plus dacarbazine in the treatment of advanced malignant melanoma. *Melanoma Res* 1997; 7: 420-7.

Strojan P, Lamovec J. Prepubertal malignant melanoma: report of three cases. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 163-9.

Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995; 5: 255-60.

Westerdahl J, Olsson H, Masback A, et al. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 691-9.

Wong JH and Morton DL. Management of primary mucosal melanoma In: Lejeune FJ, Chaudhuri PK and Das Gupta TK., eds. *Malignant Melanoma*. McGraw Hill, New York, 1994, 337-42.

Velez A, Walsh D and Karakousis CP. Treatment of unknown primary melanoma. *Cancer* 1991; 68: 2579-81.

Veronesi U and Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 438-41.

PRIMER 1

N Glumac, M Hočevar

21-letna bolnica z malignim melanomom, ki je nastal z maligno alteracijo kongenitalnega nevusa na obrazu.

Bolnica je imela od rojstva znamenje pred levim uhljem, ki se je v 20. letu pričelo spreminjati. Eno leto po začetku spreminjanja opravljena diagnostična ekscizija, ki pokaže MM SSM tip Breslow 5,2 mm, Clark IV in ulceracijo. Sledi reoperacija in "biopsija" prve bezgavke samo z modrilom. Histološki izvid pokaže samo modro obarvano maščevje. Čez 2 meseca pojav tipnih metastaz L na vratu. Po citološki verifikaciji opravljena superficialna parotidektomija in modificirana radikalna vratna disekcija, ki pokaže metastaze v 10/61 bezgavk. Pooperativno obsevana in zdravljena z Interferonom. Po 6 mesecih sistemski razsoj v podkožje dojke, pljuča in abdomen. Neuspešen poskus zdravljenja s kemoterapijo.

PRIMER 2

B Perić, M Hočevar

61-letna bolnica z multiplimi primarnimi melanomi in pozitivno družinsko anamnezo.

Bolnica z normalnim številom nevusov in brez atipičnih nevusov pride na pregled zaradi 4 spreminjajočih se nevusov. V družinski anamnezi nečak, ki imel MM v starosti 30 let. Opravljena diagnostična ekscizija, ki pokaže 4 sinhrono MM (Breslow 0,5 – 2,8 mm). Sledi reoperacija z radikalnim varnostnim robom in biopsijo prvih bezgavk, ki vse histološko negativne. Bolnici predlagano genetsko testiranje, ki pokaže mutacijo CDKN2A gena. Testirani še ostali družinski člani. Pri nečaku, ki že zbolel in pri treh še zdravih družinskih članih odkrita ista mutacija. Pri bolnici med sledenjem pojav še 5. primarnega MM (Breslow 0,75 mm). 3 leta po začetku zdravljenja razsoj v jetra. Po kemoterapiji dosežena začasna stagnacija bolezni.

PRIMER 3

R Petrič, M Hočevar

54-letni bolnik 4 leta po operaciji MM (Breslow 0,8 mm) in pojavom zatrdline supraklavikularno.

Bolnik 4 leta po odstranitvi MM (Breslow 0,8 mm) na hrbtu zatipa zatrdlino desno supraklavikularno. Opravljena citološka punkcija, ki pokaže metastazo v bezgavki. Pri bolniku nato opravljena "ekstirpacija" metastatske bezgavke v 4 kosih. Histologija potrdi metastazo MM. Patolog oceni operacijo kot neradikalno, ker bezgavka odstranjena po kosih. Sledi reoperacija – modificirana vratna

disekcija (v bloku odstranjene vratne bezgavke nivojev II – V). Histološki izvid ne pokaže rezidualnega melanoma. Sledi obsevanje vratu in sistemsko zdravljenje z Interferonom. Po prostem intervalu dveh let pojav centralne nevrološke simptomatike. CT potrdi razsoj v možgane. Napravljena metastazektomija in dodatno obsevanje glave. Po 1 letu recidiv v možganih, ki je bil ponovno kirurško odstranjen. Bolnik nato zdravljen samo še simptomatsko.

PRIMER 4

A Pavlović, M Hočevnar

54-letni bolnik z MM leve goleni in in-transit metastazami leve spodnje ekstremitete.

Pri bolniku leta 1999 radikalno odstranjen MM (Breslow 4,6 mm) na levi goleni. V prvih dveh letih po operaciji 3 krat reoperiran zaradi lokalnega recidiva. Po tretji reoperaciji pojav številnih in-transit metastaz po levi goleni. Največja meri 5 cm. Bolnik zdravljen z hipertermično izolirano ekstremitetni infuzijo z Melfalanom in Aktinomycinom D. Po dveh zdravljenjih le še 2 cm ostanek na mestu največje metastaze. Ob tem pri bolniku pojav metastaz v ingvinalnih bezgavkah levo. Napravljena ingvinoiliakalna disekcija, ki pokaže metastaze v 4 bezgavkah. Metastaza na goleni zdravljena z elektrokemoterapijo. Dosežen dodaten regres (tumor ob zadnji kontroli meril < 1 cm). Dve leti po začetku zdravljenja z hipertermično izolirano ekstremitetno infuzijo pojav masivnih možganskih metastaz. Bolnik zdravljen simptomatsko.

SMERNICE ZDRAVLJENJA RAKA DOJK ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA

Janez Žgajnar

Letos po daljšem času objavlja Onkološki inštitut v Ljubljani Smernice zdravljenja raka dojk. Nove Smernice se od svojih predhodnic razlikujejo tako vsebinsko kot oblikovno. Dodano je nekaj novih poglavij tako, da smernice pokrivajo celostno obravnavo dojk. Oblikovane so kot priročnik v dveh delih. V prvem delu je besedilo zaradi preglednosti kratko in urejeno po odstavkih. V drugem delu so grafični algoritmi, namenjeni hitremu iskanju pravih kliničnih odločitev.

Na kratko si oglejmo Smernice po poglavjih.

- 1. Detekcija raka dojk** je novo poglavje, namenjeno zdravnikom pri odločitvi glede preiskav pri ženskih dojkah brez znakov bolezni. Prav pri preventivnih pregledih smo namreč ugotovili med bolniki velike razlike pri odločanju o indikacijah za mamografsko slikanje in pri intervalih naročanja bolnic brez znakov bolezni, zato je bila uvrstitev tega poglavja v priročnik nujno potrebna.
- 2. Onkološko genetsko svetovanje pri raku dojk in jajčnikov** je nova dejavnost Onkološkega inštituta. Z odkritjem dveh genov, BRCA 1 in BRCA 2, katerih mutacije so povezane z visoko ogroženostjo za raka dojk in jajčnikov, se je obravnavna visoko ogroženih družin spremenila. Posameznikom in njihovim svojcem nudimo svetovanje in, kadar je to potrebno, tudi testiranje na mutacije omenjenih dveh genov. Namen poglavja je predvsem opomniti zdravnika na indikacije za genetsko svetovanje in testiranje.
- 3. TNM klasifikacija** je prav tako novo poglavje, ki vsekakor sodi v vsake smernice. Samo z dosledno uporabo TNM klasifikacije lahko bolnike razvrščamo v primerljive skupine, pomembne tako za prognozo kot za izbiro zdravljenja. Uporaba TNM je nujna tudi zaradi podatkov, ki jih zbira Register raka na Onkološkem inštitutu. V predstavljeni zadnji, 6. reviziji TNM sistema iz leta 2002 je več novosti; predvsem ne smemo spregledati spremenjene razdelitve zasevkov v bezgavke (zasevki v supraklavikularne bezgavke so N3 in ne več M1!), ter še posebej uvedba nove kategorije prve (sentinel) bezgavke, ki se označuje z pN(sn).
- 4. Redke maligne bolezni dojk** je tudi novo poglavje Smernic. Čeprav se zdravniki, ki zdravimo bolezni dojk, s temi boleznimi ne srečujemo pogosto, pa je vsekakor nujno, da smo jih uvrstili v priročnik, tako zaradi diferencialne diagnoze, kot tudi zaradi včasih drugačnih diagnostičnih postopkov in zdravljenja.

5. **Slikovne metode** so ob kliničnem pregledu prvi diagnostični postopek pri obravnavi bolezni dojč. V tem poglavju so zelo natančno navedene indikacije in zaporedje preiskav. Zelo pomemben odstavek obravnava pri nas prvič uporabljeno modificirano EUSOMA/NHSBSP klasifikacijo za razvrščanje lezij v pet kategorij, od očitno benignih do očitno malignih (R/U1-R/U5).
6. **Slikovna diagnostika tipljivih lezij** ter
7. **Slikovna diagnostika netipljivih lezij** sta spremno besedilo grafičnemu algoritmu obravnave, ki sta prikazana kasneje v knjižici. Vedno pomembnejša postaja predvsem obravnava netipnih lezij, saj jih je s širjenjem zgodnje diagnostike vedno več.
8. **Citopatologija** predstavlja pri nas najpogosteje prvo diagnostično invazivno metodo, z izjemo pri netipnih lezijah. V poglavju so vsi postopki in indikacije zelo natančno navedeni. Na koncu sledi še novost – razvrščanje izvidov v diagnostične kategorije od C1-C5.
9. **Histopatologija** ima ob sicer natančno navedenih vseh postopkih obdelave vzorcev več pomembnih novosti: histopatološka obdelava prve bezgavke, ki je mnogo zahtevnejša od doslej rutinskega pregleda pazdušnih bezgavk, določanje nekaterih novih receptorjev (c-erb-B2) in razvrstitev v diagnostične kategorije pri pregledu debeloigelnih biopsij od B1-B5.
10. **Zamejitev bolezni** se je od zadnjih Smernic spremenila. V stadijih I in II smo opustili rutinsko scintigrafijo skeleta in ultrazvok trebuha. Omenjeni preiskavi sta le izjemoma spremenili potek zdravljenja, obenem pa sta močno obremenjevali Oddelek za nuklearno medicino in Oddelek za radiologijo. Omenjeni preiskavi še vedno opravljamo, če so za to indikacije in pa pri stadijih III in IV.
11. **Kirurgija raka dojč** ostaja na prvem mestu med načini zdravljenja, saj pri večini bolnic z rakom dojč predstavlja tudi začetek zdravljenja. Kirurško zdravljenje postaja vedno manj obsežno, na voljo imamo celo vrsto postopkov, zato je še zlasti pomembna postavitev prave indikacije za izbiro določenega posega. Med najpomembnejšimi novostmi je vsekakor uvedba novih kirurških metod vodenih z radioizotopi. To sta biopsija prve bezgavke in kirurgija netipnih lezij dojč s pomočjo označevanja z izotopom (ROLL).
12. **Sistemsko zdravljenje raka dojč** je prav tako področje, ki je doživelo izjemen razvoj v zadnjem desetletju. Poglavje na zelo pregleden način predstavlja vse možnosti zdravljenja z zdravili. Izbira zdravljenja postaja zahtevnejša, saj je prilagojena vsaki bolnici posebej. Ne spreglejmo tudi številnih novih citotoksičnih zdravil in zdravil za hormonsko zdravljenje (inhibitorji aromataze), ki so si v zadnjem času utrli pot v vsakdanje zdravljenje. Pri zdravljenju bolnikov z metastazami že uporabljamo tudi biološka zdravila, od katerih v prihodnosti veliko pričakujemo.
13. **Obsevanje raka dojč** ostaja nepogrešljiv način zdravljenja, tako zgodnjega kot napredovalega in metastatskega raka dojč. Indicirano je skoraj vedno po ohranitveni kirurgiji zaradi invazivnega ali neinvazivnega raka dojč (izjeme so v priločniku navedene). V zadnjih letih se indikacije za

obsevanje širijo: pri bolnicah z prizadetimi več kot 4 bezgavkami obsevamo tudi supraklavikularno kotanjo, pri bolnicah s tumorji večjimi od 5 cm pa tudi mamarno regijo po mastektomiji.

- 14. Neinvazivni rak dojk** postaja s uvajanjem mamografskega presejanja vedno pogostejša bolezen. Kot uspešno zdravljenje še vedno velja radikalna kirurška odstanitev (velja za DCIS) in obsevanje pri ohranitvi dojke. Hormonsko zdravljenje z tamoksifenom se v Evropi uporablja le izjemoma.
- 15. Grafični algoritmi** razvrščeni v zadnjem delu knjižice so novost, za katero pa upamo, da se bo obdržala. Prav s pomočjo grafičnih shem se lahko najlažje in najhitreje odločimo za pravo izbiro diagnostičnih in terapevtskih postopkov.
- 16. Priporočila za nadzor** so spremenjena za bolnice s stadijem I i II. Skladno z smerjo razvoja v svetu smo opustili nekaj kontrolnih pregledov in preiskav. Bolnicam s tem ne bomo škodovali, razbremenjeno osebje in aparature pa bodo lahko na voljo v koristnejše namene.

Tako kot vsake druge, so tudi naše Smernice svojevrsten kompromis. Morda bi jih lahko primerjali s fotografskim posnetkom dogajanja na igrišču s številnimi igralci; že prvi trenutek po posnetku je položaj na igrišču spremenjen. Zato Smernice niso in ne morejo ostati rigidni zakonik diagnostičnih in terapevtskih postopkov. Zdravnik ali skupina zdravnikov se lahko ob posameznem bolniku odloča tudi drugače, seveda samo ob visoko strokovni argumentaciji za drugačno odločitev. Vsekakor pa Smernice predstavljajo tisti okvir, ki glede na današnje znanje zagotavlja varno in pravilno obravnavo bolnic z rakom dojk.

Skupina sodelavcev, ki je sodelovala pri teh Smernicah, pripravlja po naročilu RSK za Onkologijo tudi državne smernice.

Pri pisanju Smernic zdravljenja raka dojk Onkološkega inštituta Ljubljana so sodelovali:

Cvetka Bilban-Jakopin, Jožica Červek, Tanja Čufer, Darja Eržen, Rastko Golouh, Kristijana Hertl, Janez Lamovec, Jurij Lindtner, Elga Majdič, Bojana Pajk, Ana Pogačnik, Miljeva Rener, Barbara Vidergar, Maja Žakelj, Janez Žgajnar

KLINIČNI PRIMER BOLNICE Z RAZŠIRJENIM RAKOM DOJKE

S Borštnar, B Pajk

Bolnica S. Č. je zbolela za rakom desne dojke konec leta 1995. Ob postavitvi diagnoze je bila v pomenopavzi, stara 53 let, brez spremljajočih bolezni in z negativno družinsko anamnezo malignih bolezni. Diagnoza je bila postavljena s tankoigelnno biopsijo (karcinom dojke, aneuploiden, 2,5 % celic v fazi S).

Tumor velikosti 2 cm je ležal v spodnjem zunanjenem kvadrantu desne dojke. Pazdušne bezgavke niso bile tipno povečane. Z rentgenogramom pljuč, scintigrafijo skeleta in UZ trebuha je bil izključen razsoj bolezni v oddaljene organe. Stadij bolezni po TNM je bil T1 N0 M0.

Bolnica je bila operirana februarja 1996. Narejena je bila modificirana radikalna mastektomija. Histološki pregled tumorja in pazdušnih bezgavk je pokazal: invazivni duktalni karcinom, velikosti 1.7 x 1.2 cm, GII, negativne pazdušne bezgavke. Hormonski receptorji so bili določeni v tumorskem citosolu. Tako estrogenski kot progesteronski receptorji v tumorju so bili pozitivni. Dopolnilne sistemske terapije bolnica ni prejela.

Po prostem intervalu bolezni 4.5 let je v juniju 2000 zbolela s suhim kašljem, občutkom težkega dihanja in zbadajočimi bolečinami v prsnem košu. Ni imela bolečin v kosteh. Ugotovljen je bil plevralni izliv desno ter zadebelitve plevre desno. Citološka preiskava plevralnega ponktata je pokazala celice adenokarcinoma. Scintigram skeleta je pokazal nova kopičenja v primerjavi z letom 1995 (Th 11, L5 in S1, v desnem kolkcu), z rentgenskim slikanjem nismo potrdili metastaz. Uz trebuha je pokazal tumorsko maso na plevri desno bazalno, ki je bočila konturo jeter, ter dve majhni hiperehogeni formaciji v desnem jetrnem režnju, velikosti 0.8 in 0.4 cm, ki pri predhodnih preiskavah niso bile opisane.

Zaradi prvega razsoja raka dojke na plevro in sumom na razsoj v jetra, smo bolnico zdravili s sistemsko kemoterapijo po shemi CMF (ciklofosamid + metotreksat + 5- fluorouracil). S kemoterapijo smo dosegli izboljšanje počutja, prenehanje kašlja in bolečin v prsnem košu. Bolnica je KT odlično prenašala, neželeni učinki se niso razvili. Objektivno nismo dokazali zmanjšanje tumorske mase na plevri in zmanjšanje vrednosti tumorskega markerja Ca 15-3. Skupno je od julija 2000 do januarja 2001 prejela 10 ciklusov .

Po desetem ciklusu KT smo ob sicer dobrem bolničinem počutju in odsotnosti simptomov bolezni, ugotovili progres bolezni s povečanjem tumorske mase na plevri desno bazalno ter porast tumorskega markerja. Hiperehogeni formaciji sta bili nespremenjene velikosti in naknadno ocenjene kot hemangioma in ne metastaze.

V februarju 2001 smo uvedli hormonsko terapijo z antiestrogenom tamoksifenom. Bolezen je bila v stagnaciji 1 leto in 10 mesecev.

V novembru 2002 je bolnica navajala občasne bolečine v ledveni hrbtenici, desni rami in rebrih. Vrednost tumorskega markerja je zrasla. Scintigram skeleta je pokazal nova kopičaja v L5, sakrumu, rebrih, prsnici in v medialnem kondilju desnega femurja. Rentgensko slikamje lumbosakralne hrbtenice, desnega kolena, sternuma in reber ni pokazalo jasnih metastaz v kosteh. Metastaze na plevri so bile v stagnaciji.

Glede na pojav bolečin v kosteh, izvid scintigrarama in glede na naraščajočo vrednost tumorskega markerja smo bolnici zamenjali hormonsko terapijo- uvedli smo zaviralce aromataz- anastrozol. Mesec dni po zamenjavi hormonske terapije je ob udarcu na desno roko prišlo do patološkega zloma v diafizi desne nadlaktnice. Rentgenska slika je pokazala osteolizo v področju zloma. Bolnica je bila operirana na Kliničnem oddelku za travmatologijo. Narejena je bila stabilizacija desne nadlaktnice z intramedularnim žebeljem.

Mesec dni po operaciji oziroma dva meseca po uvedbi anastrozola, je bila bolnica brez težav. Zanikala je bolečine v operirani roki ali drugje v kosteh. Težav z dihanjem ni imela. Ni kašljala. Nadaljevali smo z anastrozolum ter hormonskemu zdravljenju pridružili še bisfosfonate (Aredia 90 mg enkrat mesečno). Ob tej terapiji je bila bolnica vseskozi brez bolečin v kosteh. V novembru 2003 je prebolela pljučnico. Kontrolna slika po preboleli pljučnici je pokazala nadaljno stagnacijo metastaz na plevri. Tumorski marker je v stalnem upadanju, rentgensko je dokazana remineralizacija osteolize v desni nadlaktnici.

Bolnica je bila na zadnji kontroli maja 2004, po 1 letu in 6 mesecih zdravljenja z anastrozolum in bisfosfonati. Tudi na tej kontroli je zanikala kakršnekoli simptome bolezní.

PREDSTAVITEV PRIMERA 47 LETNE BOLNICE S KARCINOMOM LEVE DOJKE IN KLINIČNO TIPNIM ZASEVKOM V PAZDUŠNE BEZGAVKE

N Glumac, J Žgajnar

47-letna premenopavzalna bolnica je bila pregledana zaradi zatrdline v levi dojki in pazduhi. V družinski anamnezi ni bilo rakov. Bolnica sicer zdrava, brez kroničnih bolezni, zdravil ni jemala.

Ob prvem pregledu smo tipali v zunanjem zgornjem kvadrantu leve dojke 2 cm veliko zatrdlino, v levi pazduhi 3x3 cm veliko, gladko, okroglo in na pritisk bolečo zatrdlino. Citološka punkcija zatrdline v levi dojki je bila pozitivna za karcinom dojke, punkcija v levi pazduhi pa za zasevek adenokarcinoma. Mamografija je pokazala 2 cm veliko, neostro razmejeno in sumljivo jedro v zunanjem zgornjem kvadrantu leve dojke, ter sumljivo bezgavko v pazduhi.

Septembra 2003 je bila opravljena kvadrantektomija z disekcijo leve pazduhe. Histološki izvid je pokazal invazivni duktalni karcinom, gradus II, velik 20 mm, najbližji resekcijski rob 4 mm od tumorja v proksimalni smeri, ER 90%, PR 80%, pregledanih 17 pazdušnih bezgavk, 2 pozitivni (največja meri 35 mm in ne vrašča v perinodalno tkivo), Her-2 gen ni pomnožen. Mamarni konzilij je določil nadaljevanje zdravljenja s sistemsko KT, RT in hormonsko terapijo.

Bolnica je prejela 6 ciklusov sistemske KT (antraciklini po shemi EC). Od decembra 2003 amenoreja. Leva dojka je bila obsevana. Bolnica trenutno prejema hormonsko terapijo (Nolvadex tbl. 2x1) in hodi na redne kontrole. Je brez znakov lokalnega recidiva ali razsoja bolezni.

PREDSTAVITEV PRIMERA 65 LETNE BOLNICE Z NETIPNIM IN SITU KARCINOMOM LEVE DOJKE

K Hertl, M Renner

65-letna postmenopausalna bolnica z negativno družinsko anamnezo je prišla na Onkološki inštitut iz perifernega Centra za bolezni dojke za opredelitev mikrokalcinacij v zgornjem notranjem kvadrantu leve dojke. Bolnica je bila sicer zdrava, brez kroničnih bolezni, zdravil ni jemala.

Klinično v levi dojki ni bilo tipnih sprememb. V zgornjem zunanem kvadrantu desne dojke je bila tipna omejena displazija. Opravljena je bila prosta citološka punkcija, ki ni bila diagnostična. Mamografsko v desni dojki ni bilo vidnih patoloških sprememb. V zgornjem notranjem kvadrantu leve dojke je bila vidna 2x2 cm velika skupina sumljivih polimorfnih mikrokalcinacij.

Opravljena je bila stereotaktična histološka punkcija pod rentgenom (cytguide). Mikrokalcinacije so se nahajale tudi v odvzetih stebričkih tkiva. Histološki izvid je pokazal duktalni karcinom in situ, visokega nuklearnega gradusa.

Januarja 2004 je bila na oddelku za radiologijo opravljena predoperativna lokalizacija netipnih mikrokalcinacij z izotopom (ROLL). Vse kalcinacije so bile odstranjene kar je potrdil tudi rentgenski posnetek odstranjenega tkiva. Končni histološki izvid je pokazal duktalni karcinom in situ, komedo in kribriformni tip z širjenjem v lobule (kancerizacija lobulov), visokega nuklearnega gradusa. Premer karcinoma in situ je bil 18 mm, izrezan v zdravo.

Mnenje konzilija KRPAN je, da je kirurško zdravljenje končano. Bolnica bo predstavljena radioterapevtu zaradi odločitve o obsevanju dojke.

MIKROKALCINACIJE NA VEČIH MESTIH V DOJKI

K Hertl, M Rener, N Bešić

47-letna premenopavzalna bolnica z negativno družinsko anamnezo je bila na radiološki oddelek OI napotena iz Centra za bolezni dojke za stereotaktično histološko punkcijo drobne skupine mikrokalcinacij v spodnjem notranjem kvadrantu leve dojke (R3).

12. 2. 04 je bila napravljena stereotaktična histološka punkcija gruče mikrokalcinacij. Histološka preiskava je pokazala DCIS visokega nuklearnega gradusa.

23. 2. 04 je konzilij KRPAN pred odločitvijo o obsegu operacije priporočal še UZ dojke in pazduhe ter ciljano povečavo mikrokalcinacij.

3. 3. 04 je bila bolnica predstavljena kirurgu zaradi dogovora o operaciji. V dojkah ni bilo tipnih sprememb. Bolnica je s seboj prinesla stare mamograme. Radiolog je ocenil prinesene mamograme: poleg že verificiranih mikrokalcinacij v spodnjem notranjem kvadrantu je bila približno 3 cm od punktiranih mikrokalcinacij v smeri proti mamili vidna še ena skupina, ki je bila prav tako sumljiva. Nekaj kalcinacij je bilo vidnih tudi v zgornjih kvadrantih, vendar ocena brez ciljane povečave ni bila mogoča.

10. 3. 04: Rentgenska povečava mikrokalcinacij je pokazala bistveno večji obseg mikrokalcinacij, kot je bil viden na osnovni mamografiji. Razen v celotnem spodnjem notranjem kvadrantu so ležale mikrokalcinacije podobnega izgleda tudi v zgornjih kvadrantih leve dojke. Spremembe so bile rentgenološko sumljive za difuzen patološki proces v levi dojki.

15. 3. 04 je konzilij KRPAN priporočil ablacijo leve dojke in biopsijo prve drenažne bezgavke.

8. 4. 04: Bolnica se s predlagano odstranitvijo dojke ni strinjala, zato smo mikrokalcinacije v notranjem spodnjem kvadrantu označili z žico in napravili kvadrantektomijo. Histološka preiskava je pokazala masivni DCIS (visokega nuklearnega gradusa, komedo tip), diskontinuitetne rasti, premera 4 do 5 cm, s fokusi mikroinvazije. DCIS je segal v kirurški rob, zato smo bolnici ponovno predlagali ablacijo dojke.

6. 5. 04 smo napravili biopsijo prve drenažne bezgavke, saj je bolnica še vedno odklanjala ablacijo dojke (in eventualno takojšnjo rekonstrukcijo).

PREDSTAVITEV PRIMERA: 29-LETNA BOLNICA S HITRO RASTOČIM RAKOM DESNE DOJKE

B Pajk, S Borštnar

29-letna predmenopavzna bolnica si je mesec dni pred pregledom na Onkološkem Inštitutu zatipala bolečo hitro rastočo zatrdlino v desni dojki. Ob kliničnem pregledu v zdravstvenem domu so tipali 3 cm veliko bolečo rezistenco v spodnjem notranjem kvadrantu. Opravljena je bila tankoigelna biopsija tipne zatrdline. Izvid citologije: benigna cistična displazija in vnetje v cisti. Tudi mamografsko je bila 4,5 cm velika formacija vidna v spodnjem notranjem kvadrantu, ocenjena kot benigni tumor ali cista, priporočen pa je bil še ultrazvok dojke. Ob sumu, da gre za vneto cisto je bila bolnica najprej zdravljena z antibiotikom. Ker ni bilo izboljšanja in se je rezistenca večala, je bila nato bolnica napotena za nadaljno diagnostiko na Onkološki Inštitut. Ob kliničnem pregledu sta bili dojki enako veliki, v levi dojki je bila tipna okoli 5 centimetrov velika zatrdlina, lokoregionalne bezgavke niso bile tipne. Ultrazvočno je bil v dojki viden 5 cm velik delno tekočinski, delno soliden tumor. Ultrazvočno vodena tankoigelna biopsija solidnega dela tumorja je potrdila karcinom dojke. Družinska anamneza v smislu rakavih bolezni je bila negativna. Bolnica razen pogostih respiratornih okužb ni imela drugih bolezni. Zaradi nerednih menstruacij je 7 let jemala hormonske tablete.

Štirinajst dni po zgoraj omenjeni punkciji je bila bolnica predstavljena na mamarnem konziliju. V statusu tedaj desna dojka večja od leve, tipen je bil 10 cm velik pomičen tumor, jasno omejen le v spodnjem notranjem kvadrantu. Koža ni bila pordela, bila pa je edematozna in pomarančasta v predelu spodnjih kvadrantov. V desni pazduhi je bila tipna 1,5 cm velika boleča bezgavka, ki se je glede na anamnezo pojavila po punkciji tumorja v dojki, ob pojavu je bila bolnica tudi 3 dni febrilna. Preostali somatski status je bil v mejah normale. Z opravljenimi preiskavami (rentgenogram pljuč, ultrazvok trebuha in scintigrafija okostja) smo izključili oddaljene zasevke. Klinični stadij bolezni smo ocenili kot T4bN1M0.

Glede na velikost in hitro rast tumorja smo priporočali zdravljenje z **predoperativno (neoadjuvantno) kemoterapijo**. Pred pričetkom zdravljenja smo opravili še ultrazvočno vodeno histološko biopsijo solidnega dela tumorja in tankoigelno biopsijo boleče bezgavke v aksili. Histologija tumorja: invazivni duktalni karcinom, slabo diferenciran, hormonski receptorji negativni, HER2 negativen. Citologija punktirane bezgavke: reaktivni limfadenitis.

V okviru predoperativne kemoterapije smo bolnici predlagali možnost sodelovanja v mednarodni klinični raziskavi, vendar se zanjo ni odločila, zato je pre-

jemala standardno zdravljenje s sistemsko kemoterapijo, ki je vključevala antracikline (shema FEC100). Po prvem ciklu kemoterapije, je pri bolnici prišlo do febrilne nevtropenije, zaradi katere je bila hospitalizirana in zdravljena z antibiotiki, nekaj dni parenteralno in nato peroralno. V nadaljevanju zdravljenja s kemoterapijo, ki jo je prejela v polnih odmerkih, je po kemoterapiji profilaktično prejela rastni dejavnik za granulocite (filgrastim) in ponovnih okužb z vročino ni več prebolevala. Prejela je šest ciklov kemoterapije. Ves čas zdravljenja s kemoterapijo je imela bolnica redno menstruacijo. Že po prvem ciklu smo ugotavljali, da se je tumor v dojki zmanjšal skoraj za polovico, prav tako nismo več tipali bezgavke v pazduhi. Po treh cikli kemoterapije smo odgovor na zdravljenje ocenili kot delno remisijo, po šestih ciklih pa tumor klinično ni bil več tipen (kompletna remisija). Ultrazvočno in mamografsko je bilo stanje ocenjeno kot dobra delna remisija z vidnimi le še ostanki tumorja. Po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo je bila bolnica operirana. Narejena je bila modificirana radikalna mastektomija in takojšnja rekonstrukcija dojke. Histološko so bili v odstranjeni dojki vidni še trije mikrofokusi invazivnega duktalnega karcinoma velikosti 3 – 4 mm, v nobeni od 23 odstranjenih pazdušnih bezgavkah ni bilo rakavih zasevkov. V nadaljevanju zdravljenja je pri bolnici predvideno še obsevanje rekonstruirane dojke.

PRIMER BOLNICE Z NETIPNIM INVAZIVNIM KARCINOMOM DOJKE

F Pompe, J Žgajnar, R Petrič

52-letna postmenopavzalna bolnica s pozitivno družinsko anamnezo raka dojke je redno hodila na preventivne kontrole v Center za bolezni dojke od leta 1992.

Do februarja letos, opravljene preiskave niso pokazale posebnosti. Februarja letos v lokalnem statusu razen drobne vozličavosti ni bilo posebnosti, mamografija pa je pokazala sumljivo, 1 cm veliko solitarno spremembo v zunanjem zgornjem kvadrantu leve dojke. Izvid rentgensko vodene punkcije z debelo iglo, opravljen marca 2004 na OI, pokaže invazivni duktalni karcinom, gradus 2. Indicirana je bila odstranitev tumorja po predhodni lokalizaciji in biopsija prve bezgavke. Rutinske preoperativne preiskave so bile v mejah normale. Pred operacijo je bil opravljen tudi UZ leve pazduhe, ki ni pokazal sumljivih bezgavk.

Preoperativno je bila opravljena UZ vodena lokalizacija tumorja leve dojke z žico, ob tumor pa je bil injiciran izotop za limfoscintigrafijo in identifikacijo prve bezgavke. Med limfoscintigrafijo se prva bezgavka ne prikaže. Tik pred operacijo je bilo v področje ob tumor injicirano modrilo Patent blue®.

Med operacijo smo najprej odstranili modro bezgavko, v katero je tekel modro obarvan limfatični vod. Bezgavka ni bila radioaktivna. Nato smo s sondo našli pod malo prsno mišico še dve nizko radioaktivni bezgavki, ki nista bili modro obarvani. Bezgavke pošljemo na imprint citologijo, ki ni pokazala zasevkov v bezgavkah. Nato je bila napravljena odstranitev tumorja in kontrolno RTG slikanje preparata.

Definitivni histološki izvid je pokazal invazivni duktalni karcinom, velik 9 mm, gradus 2, ER 80, Pr 100, Her2 neg, najbližji (kranialni) kirurški rob v polju velike povečave. V eni od odstranjenih bezgavk je bil mikrozasevek velikosti 0,5 mm.

Bolnica je bila randomizirana v IBCS023 raziskavo v roko za disekcijo pazdušnih bezgavk. Pri reoperaciji je bila opravljena reekcizija ležišča tumorja in disekcija aksile. V odstranjenih 12 bezgavkah ni bilo zasevkov.

PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMĚRA BOLNICE Z RAKOM DOJKE, OPERACIJO IN REKONSTRUKCIJO DOJKE TER POOPERATIVNIM ZDRAVLJENJEM S KEMOTERAPIJO IN OBSEVANJEM

C Bilban Jakopin, E Majdič, S Paulin Košir, HB Zobec Logar

45-letna premenopavzalna bolnica z negativno anamnezo glede raka dojke, je bila konec leta 2003 prvič napotena na OI iz Centra za bolezni dojk Kranj, zaradi sumljivega tumorja v desni dojki. Opravljena mamografija je pokazala v zunanem kvadrantu desne dojke najmanj 3 cm velik karcinom. Klinično je bila velikost tumorja ocenjena na 4 x 4 cm, brez tipno povečanih bezgavk v pazduhah in supraklavikularno, T2N0MX. Citološka punkcija zatrdline v desni dojki je bila karcinom. Glede na velikost in lego tumorja je bila bolnici predlagana mastektomija z disekcijo pazdušnih bezgavk. Bolnica se je odločila tudi za rekonstrukcijo dojke s TRAM režnjem, ki je bila opravljena sočasno z mastektomijo.

Histološki izvid je pokazal invazivni duktalni karcinom v največjem premeru 3,2 cm, gradus 2, tumorsko tkivo je bilo v 15 od 17 pregledanih pazdušnih bezgavkah, največja, ki je merila 1,5 cm, je vraščala v perinodalno tkivo. Estrogenski receptorji so bili pozitivni v 70 %, progesteronski receptorji v 80 %, Her-2 je bil negativen (FISH). Glede na veliko število pozitivnih bezgavk, je bila po operaciji opravljena še scintigrafija skeleta in ultrazvok trebuha. Oba izvida sta bila v mejah normale. Na mamarnem konziliju je bila indicirana pooperativna kemoterapija, obsevanje in hormonska terapija. Bolnica je prejela 6 ciklov kemoterapije po shemi CEF 100. Bolnica si trenutno obseva rekonstruirano desno dojko in desno supraklavikularno lože in prejema hormonsko terapijo (Nolvadex).

PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA BOLNICE Z RAKOM DOJKE, OPERACIJO IN POOPERATIVNIM OBSEVANJEM

C Bilban Jakopin, E Majdič, S Paulin Košir, HB Zobec Logar

55-letna postmenopavzalna bolnica z negativno družinsko anamnezo, je bila prvič pregledana na 01 decembra 2003, zaradi zatrdline v desni dojki. Zatrdlino je opažala približno 1 mesec. Ob kliničnem pregledu je bila na meji zgornjih kvadrantov desne dojke tipna nejasno omejena zatrdlina premera približno 1 cm. Pazduhi in supraklavikularni loži sta bili prosti, klinično T1N0MX. Mamografija in UZ desne dojke sta pokazala 1,2 x 1 cm veliko malignomsko jedro na meji zgornjih kvadrantov desne dojke. UZ desne pazduhe je pokazal več bezgavk velikosti do 1,2 x 0,8 cm. Napravljena je bila resekcija dojke z biopsijo prve bezgavke. Histološki izvid je pokazal invazivni duktalni karcinom velikosti 1,3 cm, gradus 2, negativne bezgavke, 100 % pozitivne estrogenske in progesteronske receptorje, Her-2 je bil negativen (FISH). Mnenje mamarnega konzilija je bilo, da je indicirano obsevanje dojke in hormonska terapija. Bolnica si trenutno obseva desno dojko in prejema hormonsko terapijo.

PREVENCIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

IZVAJANJE DRŽAVNEGA PROGRAMA ZORA IN KAZALCI ORGANIZIRANEGA PRESEJANJA RAKA MATERNIČNEGA VRATU V SLOVENIJI

I Kirar Fazarinc, M Primic Žakelj; Register in program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana

KOŽNI MELANOM V SLOVENIJI IN POTREBA PO PREVENTIVI

A Benedičič Pilih¹, V Pompe Kirn², P Kokol³, P Povalej³;

¹Splošna bolnišnica Celje, ²Onkološki inštitut Ljubljana,

³Univerza v Mariboru, FERI

SONCE JE NEVARNO: ZAŠČITI SE DANES, DA BOŠ TUDI JUTRI ZDRAV IN MLADOSTEN!

A Benedičič Pilih¹, K Voda²; ¹Splošna bolnišnica Celje, ²Vichy Slovenija in Hrvaška

CENTER PREVENTIVNE ZAŠČITE PRED SONCEM IN ŠOLA O SONCU

K Voda¹, A Benedičič Pilih²; ¹Vichy Slovenija in Hrvaška,

²Splošna bolnišnica Celje

VPLIV DEJAVNIKOV TVEGANJA IN GENETSKE NAGNjenosti NA POJAVLJANJE RAKA DOJK PRI MLADIH ŽENSKAH

V Zadnik, M Primic Žakelj; Onkološki inštitut Ljubljana

BRCA2 FOUNDER MUTACIJA PRI SLOVENSКИH DRUŽINAH Z RAKOM DOJKE

M Krajc¹, J De Greve², G Goelen², E Teugels²;

¹Onkološki inštitut Ljubljana, ²Vrije Universiteit Brussel, Bruselj

ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE ZA DEDNI RAK DOJK IN/ALI JAJČNIKOV – 4 LETNE IZKUŠNJE SKUPINE ZA ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE

M Krajc, N Bešič, M Hočevar, C Bilban Jakopin, K Lokar, S Novakovič, M Renar, A Vakselj, J Žgajnar; Onkološki inštitut Ljubljana

Izvajanje Državnega programa ZORA in kazalci organiziranega presejanja raka materničnega vratu v Sloveniji

I Kirar Fazarinc, M Primic Žakelj

Register in program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana

Namen: V Sloveniji po letu 1994 pasivno presejanje raka materničnega vratu ni bilo več učinkovito, kar kažejo tudi podatki o incidenci raka materničnega vratu po tem obdobju. Na preventivne preglede z odvzemom brisa materničnega vratu je v treh letih prišlo premalo žensk (manj kot 50%), mreža dostopnih dispanzerjev za ženske je bila ponekod pomanjkljiva, kar je seveda pomenilo, da so tudi osveščene ženske ponekod težko prišle na preventivni pregled. Za izvajanje učinkovitega programa ni bilo enotnih strokovnih smernic za preventivno obravnavo in standardiziranih postopkov v zvezi s presejanjem, kar je pomenilo, da so bile ženske z negativnimi in pozitivnimi izvidi deležne obravnave različne kakovosti. Organizirani presejalni program za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu teče v Sloveniji že drugo leto.

Material: V Registru ZORA je registriranih skoraj milijon izvidov brisov materničnega vratu (BMV), ki jih pošiljajo laboratoriji. Podatki o izvidih so potrebni za pošiljanje vabil ženskam na preventivni pregled, hkrati pa so pomembni za analize dejavnosti, oceno uspešnosti programa ter spremljanja kakovosti postopkov v zvezi s presejanjem.

Metode: S povezovanjem podatkov Registra ZORA z drugimi registri (Register raka za Slovenijo, Centralni register prebivalstva, podatki o izbranem osebnem ginekologu) smo izračunali različne kazalnike, ki omogočajo ocene izvajanja programa ZORA (odzivnost na vabila, pokritost področja s preventivnimi pregledi, deleži žensk z najmanj enim izvidom, kakovost presejalnih postopkov).

Zaključki: Podatki Registra ZORA kažejo, da je v ljubljanski regiji že dosežen minimalni delež žensk, ki so imele vsaj enkrat v treh letih pregledan BMV, v vsaj dveh zdravstvenih regijah pa so temu cilju zelo blizu. Opredeljenost žensk za ginekologa se je po sprejetju Navodil ter do zadnje ocene novembra 2003 povečala za 20% v ciljni skupini za program ZORA (20-64 let). V letu 2003 se je izboljšala tudi kakovost podatkov po laboratorijih, vendar še obstajajo velike razlike med posameznimi izvajalci. Odzivnost na vabila, ki so jih v prvem letu delovanja organiziranega programa ZORA poslali osebni ginekologi svojim opredeljenim ženskam, je precej boljša od odzivnosti na vabila, ki jih je poslal koordinacijski center. Potrebno pa je upoštevati, da so odzivi teh še neopre-

deljenih žensk zelo pozitivni, saj skoraj 70% žensk odgovarja, da bodo na ginekološki pregled šle. Problem nekoliko slabše odzivnosti v skupini za ginekologa še neopredeljenih žensk so predvsem ovire, na katere ženske ponekod trčijo, ko se želijo z vabilom prijaviti na preventivni pregled (doplačila za preventivne preglede, otežena dostopnost, neprijaznost osebja). Povezava podatkov Registra ZORA z Registrom raka za Slovenijo kaže, da smo na ta način pridobili kredibilen sistem preverjanja kakovosti vseh postopkov v zvezi s presejanjem. Rezultati povezave primerov bolnic z RMV v letih 2002 in 2003 pa so dobra ponazoritev zakaj je bilo potrebno uvesti organiziran program presejanja raka materničnega vratu. Strokovno vrednotenje teh ugotovitev pa mora upoštevati dejstvo, da so se vsi strokovni postopki poenotili šele leta 2002, zato bo teoretično potrebno vsaj še leto dni, da se bodo vzpostavili enotni pogoji za vrednotenje tovrstnih strokovnih rezultatov.

Kožni melanom v Sloveniji in potreba po preventivi

A Benedičič Pilih¹, V Pompe Kirn², P Kokol³, P Povalej³

¹ Splošna bolnišnica Celje

² Register raka za Slovenijo, Onkološki inštitut Ljubljana

³ Univerza v Mariboru, FERI

Namen: Z namenom opredelitve potrebe po sekundarni preventivi melanoma v Sloveniji bomo:

- predstavili časovni trend mediane in aritmetične sredine največje vertikalne debeline primarnega tumorja po Breslowu (debeline po Breslowu) ter preživetje bolnikov z melanomom različnih razredov debeline po Breslowu;
- primerjali mediano in aritmetično sredino največje debeline tumorja po Breslowu slovenskih bolnikov s podatki z nemško govorečega območja Evrope in Avstralije.

Material in metode: V retrospektivno analizo smo vključili 2716 bolnikov z invazivnim kožnim melanomom, ki so zboleli v Sloveniji v obdobju 1980–1999. Kot gradivo smo uporabili podatke Registra raka za Slovenijo, dopolnjene z informacijami iz ustanov primarne (kirurške) obravnave bolnikov in z Onkološkega inštituta v Ljubljani. Podatke iz baze o uradnem vzroku smrti Inštituta za varovanje zdravja RS smo po zgledu škotskih raziskovalcev po posebnem ključu uporabili za definicijo vzroka smrti zaradi melanoma, ki je služil za raziskavo vzročno specifičnega preživetja bolnikov z melanomom v Sloveniji.

Za statistično analizo smo uporabili računalniško statistično orodje SPSS (verzija SPSS 11.0 for Windows, 2002). Izračunali smo mediano in aritmetično sredino debeline primarnega tumorja po Breslowu za posamična leta analiziranega obdobja. V univariatni analizi preživetja bolnikov z melanomom v Sloveniji glede na stadij in najpomembnejši napovedni dejavnik preživetja bolnikov z melanomom, debelino po Breslowu, ki smo jo izrazili v doslej veljavni razdelitvi po razredih debeline do 0,75 mm, 0,76-1,50 mm, 1,51-3,0 mm, 0,31-4,0 mm, več kot 4,0 mm, smo uporabili logrank test za vrednotenje statistične značilnosti razlik v preživetju bolnikov. Za mejo statistične značilnosti smo vzeli $p < 0,05$.

Rezultati: Obe srednji vrednosti debeline po Breslowu sta se skozi obdobje 1980-1999 manjšali pri vseh bolnikih z melanomom in pri bolnikih v omejenem stadiju bolezni. Vrednost aritmetične sredine debeline primarnih tumorjev se je manjšala bolj neenakomerno in na višjem nivoju zaradi vpliva velikih tumorjev pri posameznih bolnikih. Mediana debelina po Breslowu se je v skupini vseh

bolnikov z melanomom zmanjšala z okrog 3,0 mm v prvi polovici 80. let na 1,9 mm v letu 1999 in v skupini bolnikov v omejenem stadiju bolezni na 1,6 mm.

Po rezultatih univariatne analize preživetja vseh 2716 bolnikov z melanomom so imeli statistično značilno slabše preživetje moški in bolniki v napredovanih stadijih bolezni. V omejenem stadiju bolezni pa so imeli v Sloveniji v letih 1980–1999 med 2065 bolniki z melanomom statistično značilno slabše preživetje moški in bolniki z bolj debelimi melanomi.

Tabela 1. Preživetje vseh bolnikov z melanomom glede na stadij in bolnikov v omejenem stadiju bolezni glede na razred debeline tumorja po Breslowu; Slovenija, 1980–1999.

OBDOBJE	1980–1999	Preživetje					
		5 let			10 let		
Delež bolnikov / Leta preživetja	%						
Spol (%): n= 2716	100	0,65			0,57		
m ¹ (n=1197)	44,1	0,58			0,49		
ž ² (n=1519)	55,9	0,70			0,63		
Stadij (%): n= 2716	m + ž	m	m + ž	ž	m	m+ž	ž
Omejeni ³ (n=870m+1195ž =2065)	76,0	0,69	0,75	0,79	0,57	0,66	0,72
Razširjeni (n=468)	17,2		0,40			0,36	
Oddaljeni (n=163)	6,0		0,11			0,06	
Neznani (n=20)	0,7		0,50			0,42	
Debelina - Breslow (%): n= 2065	m + ž	m	m+ž	ž	m	m+ž	m
0,00–0,75 mm (n= 111m+191ž)	14,6	0,96	0,97	0,97	0,89	0,95	0,97
0,76–1,50 mm (n= 165m+257ž)	20,4	0,83	0,89	0,92	0,69	0,80	0,86
1,51–3,00 mm (n= 201m+251ž)	21,9	0,67	0,75	0,82	0,53	0,66	0,75
3,01–4,00 mm (n= 71m+85ž)	7,6	0,61	0,66	0,70	0,52	0,60	0,62
>4,00 mm (n= 128m+148ž)	13,4	0,47	0,54	0,61	0,41	0,46	0,50
Neznani (n= 194m+263ž)	22,1	0,61	0,63	0,64	0,49	0,52	0,54

¹m - moški, ²ž - ženske; ³ Razlika v preživetju glede na spol je statistično značilna le v omejenem stadiju ($\chi^2 = 36,18$; $p < 0,0001$).

Zaključki: V Sloveniji se je v letih 1980–1999 zmanjševala tako aritmetična sredina kot mediana debelina melanomov po Breslowu. Slednja je dosegla 1,9 mm v letu 1999 pri bolnikih ne glede na stadij bolezni. V tej skupini tudi ni bilo izrazitejših razlik med spoloma v končni vrednosti, medtem ko se je v omejenem stadiju bolezni pri ženskah končna vrednost mediane zmanjšala že pod 1,5 mm, pri moških pa še ne. V vseh primerih so bile vrednosti mediane debeline primarnih melanomov v Sloveniji precej večje, kot so jih ugotavljali v gospodarsko razvitih državah, kjer beležijo tudi boljše preživetje bolnikov z melanomom. V letih 1980–1997 se je na nemško govorečem območju mediana zmanjšala z 1,7 mm na 0,8 mm, v Avstraliji (Queensland) pa je v letih 1986–1996 nihala med 0,5 mm in 0,6 mm.

Preživetje slovenskih bolnikov z melanomom se je v obdobju 1980-1999 izboljševalo, vendar je še vedno zaostajalo za preživetjem na območjih, kjer so z intenzivno sekundarno preventivo dosegli, da melanom odkrivajo v zgodnejših fazah bolezni, tj. pri manjši debelini primarnega tumorja po Breslowu. Pri

debelini primarnega tumorja manj kot 1 mm je namreč verjetnost zasevanja manjša in zato preživetje bolnikov boljše. Zato trdimo, da je v Sloveniji poleg intenzivne primarne (izobraževanje o škodljivih učinkih sončnega sevanja in možnosti učinkovite zaščite) potrebna tudi sekundarna preventiva melanoma (seznanjanje s tehniko samopregleda in zgodnjimi znaki melanoma ter ozaveščanje o pomenu zgodnjega pregleda pri zdravniku).

Sonce je nevarno: zaščititi se danes, da boš tudi jutri zdrav in mladosten!

A Benedičič Pilih¹, K Voda²

¹Splošna bolnišnica Celje

²Vichy Slovenija in Hrvaška

Namen:

1. Izobraževanje o učinkovitih načinih zaščite pred soncem, ki veljajo za vse ljudi, še posebej pa so pomembni in potrebni za bolj občutljive skupine prebivalstva, npr. otroke, mladostnike in ljudi z zelo svetlo in na sonce občutljivo poltjo.
2. Promocija primarne preventive kožnega raka in preventive drugih škodljivih učinkov nenadzorovanega in pretiranega izpostavljanja soncu.

Material in metode: Osnovna priporočila o zaščiti pred soncem zbrana v izobraževalno-vzgojnem plakatu za osnovne šole, čakalnice otroških in šolskih dispanzerjev, bazene in letna kopališča v Sloveniji.

Rezultati: Zgodnje in pozne poškodbe kože ob izpostavljanju soncu lahko preprečimo, če se zaščitimo:

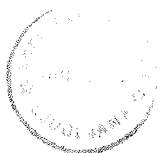
1. KOT OSNOVO ZAŠČITE PRED SONCEM IZBEREMO SREDSTVA MEHANSKE ZAŠČITE: lahko, a gosto tkano neprosojno obleko z dolgimi rokavi in hlačnicami, pokrivalo s širokimi kraji ali čepico s ščitnikom v legionarskem kroju in kakovostna sončna očala z zaščito pred UV-B in UV-A žarki.
2. Omejimo izpostavljanje soncu med 10. in 16. uro. Za gibanje na soncu izkoristimo zgodnje dopoldanske in pozne popoldanske ure. Ravnamo se po pravilu sence:
KO JE MOJA SENCA KRAJŠA OD TELESA, POIŠČEM SENCO.
3. Na predelih telesa, ki jih ni mogoče zaščititi z obleko, uporabljamo širokopspektralna kemična zaščitna sredstva, ki ščitijo pred UV-A in UV-B žarki in imajo sončni zaščitni faktor (angl. Sun Protection Factor – SPF) najmanj 15. Nanesemo dovolj velike količine kemičnih pripravkov pred izpostavljanjem in nato vsaj vsaki dve uri izpostavljanja, po intenzivnem znojenju in plavanju. Posebej zaščitimo nos, uhlje in ustnice ter veke. UPORABA PRIPRAVKOV Z ZAŠČITNIM FAKTORJEM NI NAMENJENA NADOMEŠČANJU NARAVNE ZAŠČITE IN PODALJŠEVANJU IZPOSTAVLJANJA!
4. Zaščitimo se pred odbojem sončnih žarkov od peska, vode, snega, betona ipd! Ker del UV žarkov prodira skozi vodo, se zaščitimo tudi pri plavanju z

vodoodpornim zaščitnim pripravkom ali ustreznim oblačilom. V gorah in na morju se zaščitimo tudi ob oblačnih dneh.

5. Ne uporabljamo solarijev in se ne sončimo! Zagorelost kože ni znak zdravlja in lepote, temveč napoveduje zgodnejše staranje in zveča možnost razvoja kožnega raka v kasnejših letih.
6. Sončne opekline in kasnejše izražanje poškodb kože zaradi izpostavljanja soncu preprečimo, če zaščito prilagodimo dnevnim vrednostim UV-indeksa.

Zaključek: Varno izpostavljanje soncu je možno z upoštevanjem nekaj preprostih priporočil, zahteva pa precejšnje spremembe v stališčih in vedenjskih vzorcih, zato se le počasi uveljavlja.

Informiranje o možnostih učinkovite zaščite pred škodljivimi učinki sonca je vezano na tiskan material, objave v tiskanih in drugih medijih, osebno svetovanje ipd. Vzgoja za varno izpostavljanje soncu pa je v veliki meri odvisna od pravih zglede pomembnih oseb: staršev, vzgojiteljev, trenerjev, popularnih oseb in drugih vzornikov, tudi zdravnikov.



Center preventivne zaščite pred soncem in šola o soncu

K Voda¹, A Benedičič Pilič²

¹Vichy Slovenija in Hrvaška

²Splošna bolnišnica Celje

Namen:

- 1) Spoznati vedenje prebivalstva v odnosu do sonca, ocena zavedanja pomembnosti zaščite pred soncem, na osnovi katerih bo mogoče načrtovati učinkovite preventivne projekte v prihodnosti.
- 2) Izboljšanje poznavanja škodljivih učinkov izpostavljanja soncu brez zaščite ter posredno preprečevanje števila poškodb kože kot posledice izpostavljanja soncu v prihodnosti.

Material in metode: Laboratoriji Vichy so v sodelovanju z Združenjem slovenskih dermatovenerologov leta 2003 drugič organizirali javnoizobraževalni projekt o zaščiti pred soncem »Center preventivne zaščite pred soncem« (Center) ter projekt izobraževanja otrok »Šola o soncu« (Šola).

Center je informiral o škodljivih učinkih solarnega ultravijoličnega sevanja, omogočil individualno dermatološko svetovanje obiskovalcem o fototipu kože, potrebi in možnostih učinkovite zaščite pri izpostavljanju soncu in anketiral o navadah pri izpostavljanju soncu.

Šola je otroke informirala skozi interaktivno gledališko predstavo ter utrjevala in preverjala njihovo novo znanje ob slikovnem materialu.

Rezultati: V okviru anketiranja je bilo v letu 2003 zbranih 1344 izpolnenih vprašalnikov naključnih obiskovalcev Centra v več mestih Slovenije in Hrvaške. Večina obiskovalcev Centra so bile osebe svetle polti in temnih las, ki so trdile, da jih sonce redko opeče (fototip kože II oz. III v 39,1 % oz. 32,8 %). Večina jih pozna pomen zaščitnih faktorjev (82 %) in uporablja zaščitne pripravke v poletnih mesecih (82 %), vendar jih 35 % preneha z zaščito zadnje dni počitnikovanja. Zelo malo anketirancev uporablja zaščitne pripravke tudi zunaj poletnih počitnic, npr. skozi vse poletje (7 %), spomladi in jeseni pri dejavnostih na prostem (5 %) in pozimi na smučanju (12 %). Več kot 60 % se jih izpostavlja soncu med 11. in 16. uro, uporabljajo pa najčesče zaščitne pripravke z zaščitnim faktorjem med 10 in 18 (35 %), ki jih pogosto nanašajo na kožo v premajhni količini ali šele takrat, ko jih sonce opeče. Od naravnih načinov zaščite pred soncem anketiranci največkrat uporabijo pokrivalo za glavo in sončna očala (39 %) ali poiščejo senco (38 %). Samo 9 % se jih zaščiti tudi z obleko, kar 28,8 % pa jih je že imelo sončne opekline kože z mehurji. Med anketiranci solarij največkrat obiskujejo ljudje iz starostne skupine od 18 do 35 let (v povprečju 9,5 %) - zlasti ljudje z zelo svetlo kožo uporabijo solarij enkrat tedensko

v pomladnih in poletnih mesecih z namenom predpriprave kože na dopustniško sončenje. Kar 93 % anketirancev ve, da UV-žarki povzročajo kožnega raka in 85 %, da povzročajo opekline kože, vendar le 29 %, da povzročajo tudi zmanjšanje obrambnih sposobnosti organizma. Za slovensko populacijo anketirancev je zanimiv podatek, da je pri 4,8 % anketirancev nekdo v družini že zbolel za kožnim rakom. Slednji je najpogostejši pri svetlopoltih anketirancih (12,1 % fototip kože I), ki imajo več kot 50 pigmentnih znamenj po telesu (6,6 %). Izsledki kažejo, da zaščita pred soncem zanima zlasti ženske med 18. in 27. letom starosti (najpogostejše obiskovalke Centra). Hkrati je ta starostna skupina med bolj »problematičnimi«: značilen je nadpovprečno velik delež tistih, ki ne uporabljajo zaščitnih pripravkov; prenehajo z uporabo zaščitnih pripravkov zadnje dni počitnikovanja, da bi čim bolj porjaveli; ne uporabljajo naravnih načinov zaščite pred soncem (obleka, pokrivalo, sončna očala) in se zaščitijo šele, ko jih sonce že opeče; porabijo v času počitnic manj kot en 100-mililitrski izdelek na teden, kar je premalo za doseganje zaščitnega faktorja na koži, ki bi bil enak tistemu, navedenemu na embalaži izdelka; hodijo v solarij.

Zaključki: Izpostavljanje soncu je v Sloveniji in na Hrvaškem še vedno nenadzorovano in pretirano, čemur je pogosto vzrok tudi pomanjkanje znanja o škodljivosti UV-žarkov. Zato bi preventivni projekti na temo zaščite pred soncem v prihodnosti morali postati tradicija. Izkušnje kažejo, da je osveščanje o škodljivih učinkih UV-žarkov in o ustreznih načinih zaščite uspešnejše ob sodelovanju različnih strokovnjakov (zdravnikov, farmacevtov, vzgojiteljev, učiteljev, zaposlenih v medijih, ipd.).

Vpliv dejavnikov tveganja in genetske nagnjenosti na pojavljanje raka dojk pri mladih ženskah

V Zadnik, M Primic Žakelj

Onkološki inštitut Ljubljana

Namen: Analiza vpliva dejavnikov tveganja in genetske nagnjenosti na pojavljanje raka dojk pri mladih ženskah v Sloveniji je del mednarodne raziskave *Case Only Study on the Interaction of Diet and Gentic Predisposition in the Occurrence of Breast Cancer in Young Women - Skupen vpliv prehrane in genetske nagnjenosti na pojavljanje raka dojk pri mladih ženskah. Raziskava samo med bolnicami (COS)*. Z evropsko raziskavo COS, ki jo koordinira Oddelek za epidemiologijo na milanskem Državnem onkološkem inštitutu, želimo opredeliti dejavnike iz prehrane in načina življenja, ki vplivajo zaviralno ali pospeševalno na probojnost BRCA mutacije. Prepoznavna omenjenih dejavnikov bo prispevala k vedenju o nastanku raka, lažje pa bomo tudi oblikovali osnovne napotke o priporočljivi prehrani in vsakdanjih življenjskih navadah ogroženih žensk iz družin, ki so obremenjene z rakom dojk.

Materiali in metode: V raziskavi sodeluje sedem centrov iz sedmih evropskih držav, med njimi tudi Onkološki inštitut Ljubljana. V raziskavo naj bi v Evropi pritegnili okrog 5000 žensk, ki so pred svojim 40. letom zbolele za rakom dojk. Seznam bolnic za slovenski del raziskave smo pridobili iz Registra raka za Slovenijo ter tekočih prijav rakavih bolezni. Omejili smo se na bolnice, ki so zbolele med leti 1995 in 2002. Izmed vseh bolnic zbolelih za rakom dojk pred 40. letom v Sloveniji smo izločili tiste, ki niso nobenega dela zdravljenja opravile na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Podatke o življenjskih navadah izbranih bolnic, družinskem rodovniku ter znanih rakavih obolenjih pri sorodnikih smo pridobili s posebej za to študijo sestavljenim vprašalnikom. Podatke o značilnostih bolezni smo pridobili iz popisov bolezni.

Za analizo z vprašalniki pridobljenih podatkov bomo uporabili *case-only* metodologijo. Gre za način obdelave podatkov, ki je identičen obdelavi podatkov v študijah primerov s kontrolami, le da v našem primeru raziskava poteka samo med bolnicami, primere pa razdelimo v dve skupini: predvidoma gensko pogojeni raki dojk ter sporadični raki dojk. Osebe, katere verjetnost za BRCA1/2 mutacijo je na podlagi programskega izračuna večja od 30 %, bomo v analizi uvrstili med genetsko pogojene primere raka. Te bolnice predstavljajo primere, ostale, sporadične, pa kontrole.

Za oceno genetske ogroženosti v naši raziskavi je bila izdelana posebna programska oprema – COS software. Program metodološko temelji na Parmigianijevi metodi, v primerjavi s splošno uporabljenim programom BRCAPRO, pa

omogoča dodaten vnos populacijsko specifičnih vhodnih spremenljivk. Bistvena pridobitev je predvsem možnost uporabe populacijskih generacijsko specifičnih incidenc, ki jih poprej izračunamo iz APC (*age-period-cohort*) modelov.

Rezultati in zaključki: Med 397 incidenčnimi primeri v Sloveniji med letoma 1995 in 2002 smo v študijo vključili 299 bolnic, 234 med njimi nam je zadovoljivo izpolnilo vprašalnik. Podatki so trenutno v obdelavi, rezultati in zaključki bodo predstavljeni v okviru Onkološkega vikenda.

BRCA2 founder mutacija pri slovenskih družinah z rakom dojke

M Krajc¹, J De Greve², G Goelen², E Teugels²

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Vrije Universiteit Brussel, Bruselj

Namen: Dedni rak dojke in/ali jajčnikov največkrat povzročata mutirana tumorska supresorska gena BRCA1 in BRCA2. Ogroženost za nastanek raka dojke je pri nosilcih mutiranih genov BRCA1 ali BRCA2 (pri slednjem tudi pri moških) zelo velika, saj do 70. leta starosti znaša 60 – 80 odstotkov. Od prve identifikacije in kloniranja obeh genov so znanstveniki vpisali v bazo podatkov BIC (Breast Cancer Information Core) že več kot 3700 različnih predispozirajočih mutacij, ki se pojavljajo po vsej dolžini obeh genov. Največkrat se določen tip mutacije pojavlja le v neki družini, pri nekaterih populacijah pa se specifična mutacija lahko pojavlja večkrat. Imenujemo jo mutacija founder. Namen tega pilotskega projekta je bila analiza mutacij pri slovenskih družinah z rakom dojke in/ali jajčnika ter identifikacija mutacije founder, ki bi bila značilna za slovensko populacijo, kar bi poenostavilo in pocenilo genetsko svetovanje in testiranje v prihodnosti.

Material: Indikacije za napotitev žensk, ki so bile na začetku pilotskega projekta aktivno vabljene preko Centra za bolezni dojke na Onkološkem inštitutu, so bile naslednje: vsaj dve sorodnici v prvem/drugem kolenu, ki sta imeli raka na dojkah/jajčnikih, kadar je šlo za rak dojke pred 40. letom, bilateralni rak dojke ali rak dojke in jajčnikov pri isti bolnici, moški z rakom dojke. Testiranje smo opravili pri prvih osmih družinah, kjer smo ugotavljali več kot 10 % verjetnost, da bomo mutacijo našli.

Metode: Za analizo mutacij na genih BRCA1/2 iščemo z različnimi presejalnimi testi. Tako uporabljamo na velikih eksonih obeh genov (ekson 11 na BRCA1 in eksona 10 in 11 na BRCA2) PTT – test (Protein Truncation Test), druge manjše eksone obeh genov in konca 5' in 3' velikih eksonov pa analiziramo s F-CSGE – testom (Flourescence based Conformation Sensitive Gel Elektro-phoresis). Dobljene PCR fragmente nato analiziramo na sekvencionerju (ALF express automatic sequencer – Pharmacia). Vzorce, ki pokažejo nenormalne vrhove (mutacija ali polimorfizem), pozneje sekvencioniramo (Sequenase Version 2.0 DNA sequencing kit – USB) in ugotavljamo tip mutacij. Mutacijo founder pa testiramo s hitro metodo za ugotavljanje ponavljajoče se mutacije, ki temelji na PCR. Uporabljamo poseben modificiran primer, ki ustvari specifično restrikcijsko mesto v divjem tipu fragmenta, ne pa v mutiranem PCR-fragmentu.

Rezultati: Pri prvih osmih testiranih družinah, smo pri treh družinah našli mutacijo na genu BRCA2. Pri vseh bolnikih je šlo za isto mutacijo IVS 16-2 A>G, za katero se je izkazalo, da gre za mutacijo founder. Vse družine so imele bremenilno družinsko anamnezo in so ustrezale našim kriterijem za testiranje. Zanimivo je, da se je pri teh treh družinah pojavljal le rak dojke, kar je v skladu z opisano literaturo, bolnice pa so v povpečju zbolele okoli 50. leta starosti.

Zaključki: Našo hipotezo, da je mutacija IVS 16-2 A>G predispozirajoča izključno za rak dojke je potrebno potrditi z analizo večjega števila družin. Ta informacija nam bo v veliko pomoč pri onkološkem genetskem svetovanju, predvsem pri razporedu in tipu kontrolnih pregledov bolnikov in tudi njihovih zdravih sorodnikov, ki so mutacijo podedovali, zboleli pa niso.

Onkološko genetsko svetovanje za dedni rak dojk in/ali jajčnikov – 4 letne izkušnje Skupine za Onkološko genetsko svetovanje

M Krajc, N Bešič, M Hočevar, C Bilban Jakopin, K Lokar, S Novakovič, M Renner, A Vakselj, J Žgajnar

Onkološki inštitut Ljubljana

Namen: Pri 5 – 7 odstotkih vseh rakov dojk in/ ali jajčnika ugotavljamo mutacije na genih BRCA1 in BRCA2. Ogroženost za nastanek raka dojk je pri nosilcih mutiranih genov BRCA1 ali BRCA2 (pri slednjem tudi pri moških) zelo velika, saj do 70. leta starosti znaša 60 – 80 odstotkov. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo pričeli z onkološkim genetskim svetovanjem in testiranjem leta 2000. Naš namen je bil identifikacija ogroženih družin in ugotavljanje pogostosti in tipa mutacij, ki se pojavljajo pri slovenski populaciji.

Material: Indikacije za napotitev žensk v ambulanto za onkološko genetsko svetovanje so bile naslednje: vsaj dve sorodnici v prvem/drugem kolenu, ki sta imeli raka na dojkah/jajčnikih, kadar je šlo za rak dojk pred 40. letom, bilateralni rak dojk ali rak dojk in jajčnikov pri isti bolnici, moški z rakom dojk. Testiranje smo opravili pri vseh družinah, kjer smo ugotavljali več kot 10 % verjetnost, da bomo mutacijo našli.

Metode: Mutacije na genih BRCA1/2 iščemo z različnimi presejalnimi testi. Tako uporabljamo na velikih eksonih obeh genov (ekson 11 na BRCA1 in eksona 10 in 11 na BRCA2) PTT – test (Protein Truncation Test), druge manjše eksone obeh genov in konca 5' in 3' velikih eksonov pa analiziramo s F-CSGE – testom (Flourescence based Conformation Sensitive Gel Elektrophoresis). Dobljene PCR fragmente nato analiziramo na sekvencionerju (ALF express automatic sequencer – Pharmacia). Vzorce, ki pokažejo nenormalne vrhove (mutacija ali polimorfizem), pozneje sekvencioniramo (Sequenase Version 2.0 DNA sequencing kit – USB) in ugotavljamo tip mutacij. Mutacijo founder pa testiramo s hitro metodo za ugotavljanje ponavljajoče se mutacije, ki temelji na PCR. Uporabljamo poseben modificiran primer, ki ustvari specifično restrikcijsko mesto v divjem tipu fragmenta, ne pa v mutiranem PCR-fragmentu.

Rezultati: Do januarja 2004 je prišlo na svetovanje 245 posameznikov. Več kot 10 odstotno verjetnost za ugotavljanje mutacije smo izračunali pri 103 posameznikih, ki so izhajali iz dvajsetih družin. Mutacije na genih BRCA1 in BRCA2 smo identificirali pri 37 posameznikih. Na genu BRCA1 smo pri štirih družinah (10 posameznikov) ugotavljali 1806 C>G mutacijo, pri dveh družinah (dva posameznika) mutacijo 300 T>G, ter pri treh posameznikih še mutacije

5382insC, 962del4 in 962ins7. Na genu BRCA2 pa smo pri osmih družinah (16 posameznikov) našli slovensko founder mutacijo IVS 16-2A>G, ter še pri treh družinah tri različne mutacije: 3493C>T (2 posameznika), 5579insA (1 testiranec) ter 4206ins4 pri treh članih iste družine.

Zaključki: Na našem populacijskem področju smo tako do sedaj našli devet različnih mutacij, od teh se dve pojavljata bolj pogosto. Mutacijo founder IVS 16-2A>G na genu BRCA2 smo identificirali pri 43 odstotkih vseh testiranih, 1806 C>G mutacijo na genu BRCA1 pa pri 27 odstotkih vseh testiranih. Potrebno je analizirati še večje število krvnih vzorcev, da bi lahko iz teh rezultatov skleпали, da bi že samo s testiranjem teh dveh mutacij odkrili 70 odstotkov vseh mutacij, ki se pojavljajo pri nas. Vsekakor pa nam bo ta informacija v veliko pomoč pri onkološkem genetskem testiranju in svetovanju, saj lahko na ta način hitreje, lažje in ceneje pridemo do zelenih rezultatov.

DIAGNOSTIKA

PODOBNE MAC SPREMEMBE NA BUKALNI SLUZNICI BOLNIC
Z RAKOM DOJKE IN BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM
M Us Krašovec¹, M Strojjan Fležar¹, J Eržen², M Žganec¹,
J Lavrenčak¹, A Doudkine³, D Garner³, B Palcic³;
¹Onkološki inštitut Ljubljana, ²Klinični center Ljubljana,
³BC Cancer Agency, Vancouver, Kanada

MALIGNI LIMFOM ŽELODCA S SOČASNIM POJAVOM
INFLAMATORNEGA MIOFIBROBLASTIČNEGA TUMORJA
V VRANICI. PRIKAZ PRIMERA
G Gašljivić, J Lamovec; Onkološki inštitut Ljubljana

DETEKCIJA TELOMERAZNE mRNA V PLAZMI BOLNIC
S KARCINOMOM DOJKE
V Stegel, J Žgajnar, S Novaković; Onkološki inštitut Ljubljana

ALI JE MOŽNO NAPOVEDATI ZASEVKE V BEZGAVKE PRED
OPERATIVNIM POSEGOM PRI BOLNICAH Z RAKOM JAJČNIKOV?
F Mujezinović, I Takač, D Arko, B Gorišek, R Bali, N Čas Sikošek,
D Zukanović; Splošna bolnišnica Maribor

VLOGA PREDOPERATIVNIH SLIKOVNIH PREISKAV
(UZ, CT IN SESTAMIBI-SPECT SCINTIGRAFIJE) PRI PRIMARNEM
HIPERPARATIREOIDIZMU
M Podkrajšek, M Hočevar, I Žagar, M Music, M Kadivec;
Onkološki inštitut Ljubljana

PRIMERJAVA POSTOPKOV PREOPERATIVNE LOKALIZACIJE
OBŠČITNIC PRI PACIENTIH S PRIMARNIM HIPERPARATIREOIDIZMOM
I Žagar, M Hočevar, B Vidergar Kralj, A Schwarzbartl Pevec, M Podkrajšek,
D Bergant, F Pompe, N Bešić; Onkološki inštitut Ljubljana

PREOPERATIVNA ULTRAZVOČNA PREISKAVA PAZDUŠNIH
BEZGAVK ODPRVI VERJETNOST MAKROMETASTAZ
V PAZDUŠNIH BEZGAVKAH PRI BOLNICAH Z RAKOM DOJK
IN MIKROMETASTAZAMI V PRVI BEZGAVKI
J Žgajnar, N Bešić, M Podkrajšek, K Hertl, S Frković Grazio, M Hočevar;
Onkološki inštitut Ljubljana

POMEN UZ IN UZ VODENE TANKO IGELNE BIOPSIJE PRI ZAMEJITVI
BOLEZNI PRI BOLNIKIHZ MALIGNIM MELANOMOM
M Marolt Mušič, M Hočevnar, M Podkrajšek, M Kadivec
Onkološki inštitut Ljubljana

UZ PREISKAVA IN UZ-VODENA TANKO-IGELNA ASPIRACIJSKA
CITOLOGIJA PAZDUŠNIH BEZGAVK PRI BOLNICAH Z MALIGNOMOM
DOJK

M Podkrajšek, M Hočevnar, A Pogačnik, M Mušič, M Kadivec, K Hertl,
J Žgajnar, N Bešič; Onkološki inštitut Ljubljana

Podobne MAC spremembe na bukalni sluznici bolnic z rakom dojke in bolnikov s pljučnim rakom

M Us-Krašovec¹, M Strojan Fležar¹, J Eržen², M Žganec¹,
J Lavrenčak¹, A Doudkine³, D Garner³, B Palcic³

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Klinični center Ljubljana

³BC Cancer Agency, Vancouver, Kanada

Ozadje: Komaj vidne spremembe v strukturi in organizaciji kromatina, ki so jih našli v normalnih celicah pri bolnikih z različnimi vrstami raka so raziskovalci poimenovali MAC (angl. malignancy associated changes). V zadnjem času so se pojavile zamisli, da bi MAC lahko uporabili za izdelavo presejalnih testov za odkrivanje zgodnjih oblik raka. Ugotoviti pa moramo, ali različni raki sprožijo enako ali različno izražanje MAC.

Namen raziskave: Primerjati MAC spremembe, ki smo jih našli s slikovnocitometrično analizo, pri bolnicah z rakom dojke in bolnikih s pljučnim rakom.

Materiali in metode: V raziskavo smo vključili 106 bolnikov s pljučnim rakom in ustrezno kontrolno skupino 89 zdravih ljudi, ter 100 bolnic z rakom dojke in kontrolno skupino 93 zdravih žensk. Lično sluznico smo nežno postrgali z lesenim loparčkom, ki smo ga nato sprali v transportno tekočino. S filtracijo smo napravili enoslojne celične preparate in jih pobarvali po Feulgnu s tioninom. Z napravo Cyto-Savant smo naredili slikovnocitometrično analizo vzorcev. Na podlagi jedrnih značilik, izmerjenih na vzorcih bolnikov s pljučnim rakom in njihovih kontrol smo naredili razpoznavalnik in ga testirali na vzorcih bolnic z rakom dojke in njihovih kontrolah. Preiskus smo ponovili tudi v drugo smer, ko smo napravili razpoznavalnik na vzorcih bolnic z rakom dojke in njihovih kontrolah in ga testirali na bolnikih s pljučnim rakom.

Rezultati: Razpoznavalnik z optimalno kombinacijo treh jedrnih značilik, ki predstavljajo MAC, napravljen na vzorcih bolnikov s pljučnim rakom, je pravilno prepoznal 74% bolnic z rakom dojke, medtem ko je isti razpoznavalnik pravilno prepoznal 87% bolnikov s pljučnim rakom. Ko smo uporabili razpoznavalnik narejen na vzorcih bolnic z rakom dojke, je ta pravilno prepoznal 78% bolnikov s pljučnim rakom in 81% bolnic z rakom dojke.

Zaključki: Izsledki naše raziskave kažejo, da so MAC spremembe v bukalni sluznici bolnic z rakom dojke in bolnikov s pljučnim rakom podobne. Zato menimo, da različni raki (vsaj epiteljskega izvora) sprožijo podobne MAC spremembe, kar bi morda omogočilo razvoj univerzalnega testa za odkrivanje zgodnjih oblik raka.

Maligni limfom želodca s sočasnim pojavom inflamatornega miofibroblastičnega tumorja v vranici-prikaz primera

G Gašljević, J Lamovec

Onkološki inštitut Ljubljana

Izhodišče: Sočasnost ekstrapulmonalnih inflamatornih tumorjev (IMT) z drugimi malignimi ali benignimi neoplazmami je redek pojav, ki je pomemben iz vsaj dveh razlogov. Prvi se nanaša na možno etiološko zvezo (npr. občasno vlogo EBV v patogenezi dveh različnih tumorjev), drugi pa je kliničnopatološki: IMT lahko napačno interpretiramo kot metastazo drugega primarnega tumorja, kateremu se na ta način določi lažno višji stadij.

Prikaz primera: Prikazujemo primer 40-letnega bolnika, ki je bil operiran zaradi velikoceličnega B limfoma želodca. Pri operaciji so mu odkrili še en solitarni tumor v vranici, ki so jo skupaj z želodcem resecirali.

Rezultati: Mikroskopsko in imunohistokemijsko smo tumor želodca opredelili kot difuzni B-velikocelični limfom z zasevkom v eni od devetnajstih perigastričnih bezgavkah. Limfomske celice so bile pozitivne za CD 20 in CD 10 ter negativne za CD 3, CD 5, CD 23, CD 30, bcl-2, κ in λ lahke verige. Vranični tumor smo histološko in imunohistokemijsko opredelili za inflamatorni miofibroblastični tumor. Tumorske celice so bile pozitivne za vimentin, KP 1, PGM 1, delno pozitivne za α -gladkomišični aktin in negativne za CD 21, ALK, S-100, CD 20, CD 10, CD 30, CD23, CD 34Q, CD 31, dezmin 33, mišično-specifični aktin in CKMNF 116. In situ hibridizacija za dokazovanje prisotnosti EBV genoma je bila negativna v obeh tumorjih.

Zaključek: Sočasnost malignega limfoma in IMT je zelo redek, če ne izjemno redek pojav. Med njima lahko obstaja etio-patogenetska zveza, npr. EBV infekt, kar v našem primeru in situ hibridizacija za dokazovanje EBV genoma ni potrdila. Poudarjamo tudi drugi pomemben aspekt sočasnega pojava dveh različnih tumorjev, t.j. možno zvišanje stadija maligne bolezni zaradi možne napačne interpretacije drugega tumorja kot metastaze prvega.

Detekcija telomerazne mRNA v plazmi bolnic s karcinomom dojke

V Stegel, J Žgajnar, S Novaković

Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod: Pravočasno odkrivanje tumorskih celic v cirkulatornih sistemih bi lahko prispevalo k uspešnejšemu zdravljenju bolnic s karcinomom dojke. Klasični tumorski označevalci, ki so sedaj v uporabi (CA 15-3, MCA, CEA), nam tega zaradi svoje premajhne specifičnosti ne omogočajo. Uporaba PCR in sorodnih metod, s katerimi lahko pomnožimo izredno majhne količine za tumorske celice značilne DNA in cDNA, postavlja molekularne označevalce v ospredje dokazovanja in odkrivanja prisotnosti tumorskih celic. Eden od obetavnih molekularnih označevalcev za tumorske celice je telomeraza, ki deluje kot reverzna transkriptaza pri podvojevanju telomernih regij na koncih kromosomov. Na ta način telomeraza stabilizira kromosome. V normalnih diferenciranih celicah je gen za telomerazo neaktiven, kar pomeni, da se konci kromosomov ne obnavljajo in so ob vsaki delitvi celice krajši za nekaj baznih parov. Po določenem številu delitev je popolna podvojitev kromosomov onemogočena (zaradi prekratkih koncev kromosomov), kar celico preusmeri v proliferativno senescenco (celica se ne deli več) ali v apoptozo. Potencialno nesmrtno celice (med katere prištevamo tudi tumorske celice) normalno izražajo telomerazni gen in tvorijo telomerazo. Na ta način preprečijo krajšanje kromosomov in omogočajo neskončno število celičnih delitev. Telomeraza je protein sestavljen iz vsaj dveh aktivnih podenot: RNA podenote (TR), ki služi kot matrica za dodajanje ponavljajočih se nukleotidov v telomerah in katalitske podenote (TERT), ki deluje kot reverzna transkriptaza. Ker sta za delovanje encima pomembni obe podenoti, smo v naših študijah ugotavljali prisotnost mRNA za TR in TERT. Namen je bil dokazati prisotnost telomeraznih mRNA v plazmi bolnic s karcinomom, ter oceniti uporabno vrednost teh molekularnih označevalcev za zgodnje odkrivanje tumorskih celic in prognozo bolezni.

Materiali in metode:

Bolniki: V študijo je bilo vključenih 25 bolnic s karcinomom dojke in 7 zdravih oseb.

Zbiranje vzorcev: Deset ml krvi v epruvetah z EDTA smo centrifugirali pri 880xg 10 min. Supernatant smo ponovno centrifugirali na 880xg za 10 min. Iz tako dobljene plazme smo izolirali celotno RNA s Trizol LS reagentom.

RT-PCR: V prvem delu smo celotno RNA prepisali v cDNA. Nato pa smo s PCR pomnožili fragmente GAPDH (308bp)-kontrola, hTR (111bp) in hTERT

(95bp). PCR produkte smo analizirali z agarozno ali poliakrilamidno gelsko elektroforezo.

Rezultati: V plazmi zdravih oseb je bil kontrolni GAPDH pozitiven pri vseh, hTR pri treh, hTERT pa v nobenem primeru. Med 25 bolniki s karcinomom dojke je bilo 23 hTR pozitivnih, 12 je hTERT pozitivnih. Dva bolnika, ki sta bila negativna za hTR in hTERT sta negativna tudi za GAPDH, ki je bil sicer pozitiven pri vseh ostalih bolnikih.

Zaključek: Rezultati naše študije kažejo, da hTR ni uporaben kot tumorski marker, ker je prisoten pri vseh bolnikih s karcinomom dojke in pri 40% zdravih testiranih oseb. hTERT pa bi lahko bil uporaben za detekcijo specifične RNA, ki izvira iz tumorskih celic. Nekateri prekurzorji limfocitov imajo aktivno telomerozo, zato lahko detekcija njihove RNA vodi do lažno pozitivnih rezultatov. Zato bi bilo ustrezneje hTERT kvantitativno določati.

Ali je možno napovedati zasevke v bezgavke pred operativnim posegom pri bolnicah z rakom jajčnikov?

F Mujezinović, I Takač, D Arko, B Gorišek, R Bali, N Čas
Sikošek, D Zukanović

Splošna bolnišnica Maribor

Uvod: Sistematična limfadenektomija povečuje obseg operacije in vpliva na stopnjo obolevnosti bolnic z rakom jajčnikov po posegu. Zanesljiva opredelitev skupine bolnic z rakom jajčnikov pri katerih ta poseg ne bi bil potreben, bi omogočila resen premik v procesu predoperativne priprave teh bolnic. Tudi za operaterja bi bila informacija o stanju bezgavk pri bolnicah z rakom jajčnikov zelo pomembna in bi vplivala na način in organizacijo potrebnega operativnega posega.

Namen raziskave: Želeli smo ugotoviti, ali je možno napovedati zasevke v bezgavke pred operativnim posegom pri bolnicah z rakom jajčnikov na osnovi predoperativne vrednosti CA 125 v serumu in ehografske ocene tumorja s pomočjo transvaginalnega ultrazvoka.

Bolnice in metode: Na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk Splošne bolnišnice Maribor smo v obdobju od januarja 1993 do decembra 2000 pri 47 bolnicah z rakom jajčnikov naredili pelvično limfadenektomijo v sklopu določanja stadija in zdravljenja bolezni. Pred operativnim posegom smo vsaki bolnici odvzeli kri za določitev serumske vrednosti tumorskega označevalca CA 125. S pomočjo transvaginalnega ultrazvoka smo ocenili velikost in ehografsko strukturo tumorja ter prisotnost ascitesa. Kriterij za prisotnost zasevkov je bil histopatološki izvid bezgavk.

Razlike med skupinami s pozitivnimi in negativnimi bezgavkami smo ocenjevali s testom χ^2 in Mann-Whitneyevim U-testom. Izračunali smo senzitivnost, specifičnost, pozitivno in negativno napovedno vrednost ter zanesljivost testa.

Rezultati: Vrednost serumskega tumorskega označevalca CA 125 se ni statistično značilno razlikovala med skupinami s pozitivnimi in negativnimi bezgavkami. Ne velikost tumorjev, ne ehografska struktura ali prisotnost ascitesa niso statistično značilno izstopali kot dejavniki, na osnovi katerih bi lahko pri bolnicah z rakom jajčnikov napovedali zasevke v bezgavke. Izračunana senzitivnost, specifičnost, pozitivna in negativna napovedna vrednost ter zanesljivost na osnovi predoperativnega določanja CA 125 in transvaginalne ultrazvočne preiskave niso zadostni za predvidevanje prizadetosti bezgavk pri bolnicah z rakom jajčnikov.

Zaključek: V procesu odločanja glede obsega operacije pri bolnicah z rakom jajčnikov se operater ne more zanesati na vrednosti tumorskega označevalca

CA 125 pred operacijo. Tudi ehografske morfološke lastnosti raka jajčnikov se niso pokazale kot zadosten kriterij, na osnovi katerega bi lahko pri bolnicah z rakom jajčnikov napovedovali prisotnost zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah.

Vloga predoperativnih slikovnih preiskav (UZ, CT in sestamibi-SPECT scintigrafije) pri primarnem hiperparatiroidizmu

M Podkrajšek, M Hočevar, I Žagar, M Music, M Kadivec

Onkološki inštitut Ljubljana

Izkušeni kirurgi lokalizirajo paratiroidni adenom (PA), ki v 85-90 % povzroča sporadični primarni hiperparatiroidizem, najbolj točno. Pravilna preoperativna lokalizacija PA pa omogoča minimalen invaziven enostranski namesto standardnega obojestranskega pristopa.

Namen naše raziskave je bilo ugotoviti diagnostično vrednost slikovnih preiskav (UZ, CT in sestamibi-SPECT scintigrafije) pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom.

Bolniki in metode: Od januarja do decembra 2003 je bilo napotenih na Oddelek za radiologijo Onkološkega inštituta 23 bolnikov (22 žensk in 1 moški, starih od 32-82 let) zaradi simptomatskega primarnega hiperparatiroidizma. Vsi bolniki so imeli opravljeno UZ preiskavo vratu (tudi z barvnim doplerskim prikazom), 17 bolnikov je imelo opravljeno CT preiskavo vratu (vedno z uporabo kontrastnega sredstva), 22 bolnikov je bilo napotenih na sestamibi-SPECT scintigrafijo. Diagnozo paratiroidnega adenoma smo pri vseh bolnikih primerjali s histološkimi in operativnimi izvidi.

Rezultati: Izotopno vodena paraidektomija je bila narejena pri 21 bolnikih, minimalna invazivna paraidektomija (skozi 2-3 cm veliko incizijo) pa pri 17 bolnikih. Histološko je šlo 21 krat za solitaren in 2 krat za dvojni PA. Rezultat UZ in histološke preiskave so bili enaki pri 18 bolnikih (78% občutljivost), pri 3 bolnikih je bila UZ preiskava lažno negativna, ker je bila spremenjena tudi ščitnica. Histološki izvid je potrdil izvid CT preiskave pri 15 bolnikih (88% občutljivost) in sestamibi-SPECT scintigrafije pri 19 bolnikih (86% občutljivost).

Zaključek: Predoperativne slikovne metode omogočajo minimalen invaziven pristop pri večini bolnikov (73%) s primarnim hiperparatiroidizmom. V naši raziskavi je bila UZ preiskava lažno negativna pri 5 bolnikih (78% občutljivost), sestamibi SPECT scintigrafija pri treh (87% občutljivost) in CT preiskava pri 2 (88% občutljivost). Sedem PA je bilo manjših od enega centimetra. V nobenem primeru ni bila diagnostična le CT preiskava, vedno je bila pozitivna tudi ali UZ ali scintigrafska preiskava.

Primerjava postopkov preoperativne lokalizacije obščitnic pri pacientih s primarnim hiperparatiroidizmom

I Žagar, M Hočevar, B Vidergar Kralj, A Schwarzbartl Pevec, M Podkrajšek, D Bergant, F Pompe, N Bešić

Onkološki inštitut Ljubljana

Namen: Ugotavljanje in primerjava občutljivosti ultrazvoka (UZ), scintigrafije z ^{99m}Tc -MIBI in računalniške tomografije (CT) za preoperativno lokalizacijo adenomov ali hiperplazije obščitnic pri pacientih s primarnim hiperparatiroidizmom (PHPT).

Metode dela: V letu 2003/2004 smo lokalizacijo povečanih obščitnic ugotavljali pri 36 pacientih (35 žensk, 1 moški, starih 32-82 let) s primarnim hiperparatiroidizmom in sicer: ultrazvočno pri 32 bolnikih, z CT pri 18 pacientih, scintigrafsko preiskavo z ^{99m}Tc -MIBI pa je imelo 35 bolnikov. Od teh jih je 9 imelo 2 preiskavi: dvofazni scintigram (DFS) z ^{99m}Tc -MIBI in odštevni scintigram (OS) z ^{99m}Tc -MIBI in pertehnetatom, 22 je imelo samo OS, 4 pa samo DFS (15 minut in uro in pol po injiciranju ^{99m}Tc -MIBI). Pri obdelavi poznih posnetkov smo uporabljali posebni računalniški program, ki omogoča hitro lokalizacijo drobnih fokalnih kopičenj radiofarmaka in njihovo označevanje na kožo pacienta s točkastim virom ^{57}Co . Pri 31 pacientih je bila po končanih lokalizacijskih preiskavah opravljena minimalno invazivna paratiroidektomija (MIPT) skozi 2-3 cm dolg rez na koži: le-ta je bila pri 30/31 pacientov radioizotopno vodena s pomočjo scintilacijske sonde, 2-3 ure po aplikaciji ^{99m}Tc -MIBI povprečne aktivnosti 225.7 MBq. Pri eni pacientki, ki je bila v času lokalizacije noseča, je MIPT bila izvedena le po UZ lokalizaciji obščitničnega adenoma. Pri 1 pacientu je bila opravljena obojestranska eksploracija vratu, pri 4 pa tudi odstranitev enega lobusa ščitnice.

Rezultati: Histološka preiskava je pri 30 pacientih dokazala solitarne adenome obščitnic (3 od teh so bili vsaj delno v tkivu ščitnice), pri 3 dvojne adenome obščitnic, pri 3 pacientih pa je bila negativna. Občutljivost scintigrafije z ^{99m}Tc -MIBI (OS in/ali DFS) za lokalizacijo adenomov obščitnic je bila 93.6%, CT 81.2%, UZ pa 82.7%. Odštevni scintigram je bil resnično pozitiven pri 21/30, leženo pozitiven pri 3 in lažno negativen pri 6 pacientih. Dvofazni scintigram je korektno pokazal mesto adenoma pri 12/13 pacientih (vključno s 3 intratiroidnimi obščitničnimi adenomi). Zanimivo je, da so bili izvidi OS in DFS neskladni pri 4/9 pacientih, ki so imeli obe preiskavi: pri 3 s solitarnim in 1 z dvojnimi adenomom, ki so bili resnično pozitivni na DFS, je bil OS negativen. Pri vseh 27 solitarnih in 3 dvojnih adenomih, ki so bili korektno lokalizirani z ^{99m}Tc -MIBI,

je izmerjena aktivnost lezije med MIPT znašala več kot 20% (50-400%) osnovne aktivnosti po njeni odstranitvi. Vsi lažno pozitivni izvidi scintigramov z ^{99m}Tc -MIBI so verjetno posledica spremljajoče nodozne golše.

Zaključek: Ker je pri 85-90% pacientih primarni hiperparatireoidizem (PHPT) posledica solitarnega adenoma obščitnic, omogočajo občutljivi in specifični, neinvazivni postopki lokalizacije hiperfunkcijsko spremenjenih obščitnic pri večini pacientov s PHPT minimalno invaziven kirurški pristop. Od vseh primerjanih postopkov se je scintigrafija z ^{99m}Tc -MIBI pokazala kot najbolj občutljiva.

Preoperativna ultrazvočna preiskava pazdušnih bezgavk odpravi verjetnost makrometastaz v pazdušnih bezgavkah pri bolnicah z rakom dojk in mikrometastazami v prvi bezgavki

J Žgajnar, N Bešić, M Podkrajšek, K Hertl, S Frković Grazio, M Hočevar

Onkološki inštitut Ljubljana

Namen: Pri mikrometastazah v prvi (sentinel) bezgavki bolnic z rakom dojk je zaradi visoke verjetnosti makrometastaz v ostalih pazdušnih bezgavkah indicirana disekcija vseh pazdušnih bezgavk.

Preoperativna ultrazvočna preiskava pazdušnih bezgavk združena s tankoigelnjo biopsijo sumljivih bezgavk uspešno odkriva zasevke v pazdušnih bezgavkah.

Namen naše raziskave je bil ugotoviti, kakšna je verjetnost makrometastaz v pazdušnih bezgavkah pri bolnicah z mikrometastatsko prvo bezgavko, če je bil preoperativno opravljen UZ pregled pazdušnih bezgavk.

Bolnice in metode: V našo raziskavo smo vključili 36 bolnic z mikrometastatsko prvo bezgavko, pri katerih je bila opravljena preoperativna UZ preiskava pazdušnih bezgavk in disekcija vseh pazdušnih bezgavk.

Rezultati: Pri nobeni od 36 bolnic nismo odkrili makrometastaz v odstranjenih pazdušnih bezgavkah. Pri štirih bolnicah smo odkrili dodatne mikrometastaze.

Zaključek: Pri bolnicah z mikrometastatsko prvo bezgavko s preoperativno UZ preiskavo pazdušnih bezgavk odpravimo verjetnost makrometastaz v ostalih pazdušnih bezgavkah.

Pomen UZ in UZ vodene tanko igelne biopsije pri zamejitvi boleznih pri bolnikih z malignim melanomom

M Marolt Mušič, M Hočevar, M Podkrajšek, M Kadivec

Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod: Incidenca malignega melanoma (MM) je tako v Sloveniji, kot tudi v svetu v hitrem porastu. Najpomembnejši napovedni dejavnik je poleg debeline primarnega tumorja tudi status regionalnih bezgavk. Biopsija varovalne bezgavke je metoda izbora za oceno prizadetosti lokalnih bezgavk. V kolikor je le histološko pozitivna, sledi ponovna kirurška resekcija regionalne bezgavčne lože.

Namen: Namen naše študije je bil opredeliti pomen ultrazvočne preiskave (UZ) in UZ vodene tanko igelne aspiracijske biopsije (TIAB) pri oceni prizadetosti regionalne bezgavčne lože pri bolnikih z MM.

Materiali in metode: V študijo je bilo vključenih 48 bolnikov (19 moških, 26 žensk, v starosti 29 – 93 let) z MM, pri katerih je bila predvidena biopsija varovalne bezgavke. Bolnikom smo predhodno opravili UZ pregled regionalne bezgavčne lože. UZ vidne bezgavke smo ocenjevali kot benigne, suspektne in patološko spremenjene. Kriteriji za oceno so bili postavljeni na osnovi razmerja med dolžino in širino bezgavke, izgleda centralnega ehogenega hilusnega kompleksa in tipa prekrvavitve v bezgavki.

Pri bolnikih s suspektnim ali patološkim izgledom bezgavke smo opravili UZ vodeno TIAB.

Rezultati: Štirinajst bolnikov (29 %) je imelo metastaze v regionalnih bezgavkah. Pri 12/15 sumljivih/ patološko spremenjenih UZ izvidih smo opravili UZ vodeno TIAB. Pri 2 TIAB je bil izvid lažno negativen, lažno pozitivnih izvidov TIAB ni bilo. Občutljivost UZ preiskave je bila 71%, PNV 67%, specifičnost 85% in NNV 88%.

Najpogostejši UZ viden znak maligno spremenjenih bezgavk je bilo spremenjeno razmerje med dolžino in širino.

Zaključek: UZ preiskava regionalnih bezgavčnih lož je zanesljiva diagnostična metoda za oceno stanja lokalnih bezgavk pri bolnikih z MM pred biopsijo varovalne bezgavke. Omogoča, da z minimalno invazivno preiskavo izločimo skupino bolnikov, ki potrebuje disekcijo regionalnih bezgavk. S tem načinom lahko kirurg pristopi k operativnemu posegu, bolniku je prihranjen en operativni poseg.

UZ preiskava in UZ-vodena tanko-igelna aspiracijska citologija pazdušnih bezgavk pri bolnicah z malignomom dojk

M Podkrajšek, M Hočevnar, A Pogačnik, M Mušič, M Kadivec, K Hertl, J Žgajnar, N Bešič

Onkološki inštitut Ljubljana

Prizadetost pazdušnih bezgavk je najpomembnejši napovedni dejavnik pri bolnicah z malignomom dojke, ugotavljanje prizadetosti pa je pomembno tudi za izbiro dodatnega zdravljenja. V kolikor se z UZ preiskavo ne ugotovi prizadetosti pazdušnih bezgavk, se pri bolnici odstrani le varovalna bezgavka in pri drugi operaciji vse bezgavke, če se histološko ugotovi, da je varovalna bezgavka prizadeta. V kolikor pa UZ preiskava najde prizadeto pazdušno bezgavko in se z UZ vodeno tanko-igelno citološko punkcijo (TIAC) najde maligne celice, pa se pri bolnici le pri eni operaciji odstranijo vse pazdušne bezgavke.

Namen naše raziskave je bilo ugotavljati sposobnost UZ preiskave in UZ vodene TIAC razlikovati prizadeto in normalno bezgavko v pazduhi.

Bolniki in metode: UZ smo preiskali pazduhe 165 bolnic, ki so imele citološko potrjen malignom dojke, v pazduhi pa ni bilo tipnih bezgavk. Pri 49 bolnicah so bile bezgavke sumljive, zato smo jih punktirali.

Rezultati: Incidenca razsoja v pazduho je bila 65/165-39%. 22% malignomov ni bilo tipnih. Od 49 bolnikov, ki so bili punktirani, smo pri 33 dokazali razsoj v pazduho, zato so te bolnice imele le eno operacijo, le odstranitev vseh bezgavk v pazduhi. Pri vseh drugih bolnicah je bila najprej narejena odstranitev le varovalne bezgavke in v kolikor je bila ta histološko prizadeta, kasneje še odstranitev vseh pazdušnih bezgavk. Pri 11/49 punktiranih bolnicah so bile bezgavke citološko negativne (4 lažno negativne) in pri 5/49 so bili vzorci neuporabni (2 bolnici sta imeli histološko prizadete bezgavke).

Zaključek: Glede na naše podatke smatramo, da je potrebno narediti UZ preiskavo pri vseh bolnicah z malignomom dojke in netipnimi bezgavkami v pazduhi. V naši raziskavi je imelo 33 bolnic, 51% vseh, ki so imele histološko prizadete pazdušne bezgavke, le eno operacijo, le odstranitev vseh bezgavk v pazduhi.

ZDRAVLJENJE

PRIPRAVA HIBRIDOMOV IZ MONOCITOV IN TUMORSKIH CELIC
V Stegel¹, A Kopitar², S Novaković¹; ¹Onkološki inštitut Ljubljana,
²Inštitut za imunologijo in mikrobiologijo, Ljubljana

VPLIV TOTALNE MEZOREKTALNE EKSCIZIJE NA PROGNOZO
BOLNIKOV Z RAKOM DANKE NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU
V LJUBLJANI
I Edhemović, R Snoj; Onkološki inštitut Ljubljana

RETROPERITONEALNI SARKOMI; 25 LET IZKUŠENJ NA
ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA
D Eržen, J Novak, M Senčar; Onkološki inštitut Ljubljana

ZNAČILNOSTI OPERACIJ Z MASIVNO TRANSFUZIJO NA OI
K Mahkovic Hergouth; Onkološki inštitut Ljubljana

VPLIV KONCENTRACIJE HEMOGLOBINA V KRVI NA IZID
ZDRAVLJENJA NEOPERABILNIH KARCINOMOV USTNEGA ŽRELA
I Oblak¹, P Strojani¹, B Zakotnik¹, M Budihna¹, L Šmid²;
¹Onkološki Inštitut Ljubljana, ²Klinika za otorinolaringologijo
in cervikofacialno kirurgijo, Klinični center Ljubljana

UČINEK EPOETINA ALFA NA VREDNOST HEMOGLOBINA PRI
BOLNIKI PO RADIKALNI OPERACIJI KARCINOMA REKTUMA,
KI SE ZDRAVIJO Z RADIOKEMOTERAPIJO
I Oblak¹, V Velenik¹, V Kodre²; ¹Onkološki inštitut Ljubljana,
²Janssen-Cilag, Division of Johnson&Johnson S. E. Ljubljana

METABOLNE SPREMEMBE PRI RAKASTI KAHEKSIJI IN NOVI
TRENDI V PREHRANSKI PODPORI RAKASTEGA BOLNIKA
N Rotovnik Kozjek; Onkološki Inštitut Ljubljana

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PROTUBERANTNEGA
DERMATOFIBROSARKOMA
M Špiler, J Novak; Onkološki inštitut Ljubljana

PIGMENTNE TVORBE NA KOŽI, KI JIH TAKOJ POKAŽEM ZDRAVNIKU
A Vučinič Dugonik¹, A Benedičič Pilih²; ¹Splošna bolnišnica Maribor, ²Splošna
bolnišnica Celje

OBSEVANJE KARCINOMA V NOTRANJEM OČESNEM KOTU
B Jančar; Onkološki inštitut Ljubljana

NAPREDOVALI RAK KOŽE
B Jančar; Onkološki inštitut Ljubljana

PROGNOSTIČNA VLOGA TIROZINAZNE mRNK V KRVI BOLNIKOV
Z MALIGNIM MELANOMOM
N Glumac, M Snoj, M Hočevar, S Novaković; Onkološki inštitut Ljubljana

TUMORSKE ZNAČILNOSTI IN PREŽIVETJE BREZ ZNAMENJ
BOLEZNI (PBZB) BOLNIC Z RAKOM DOJKE STAREJŠIH OD 70 LET
V PRIMERJAVI Z MLAJŠIMI BOLNICAMI
B Pajk, S Borštnar, N Snoj, T Čufer; Onkološki inštitut Ljubljana

ALI JE BOLNIKOVA STAROST PRI FOLIKULARNEM RAKU ŠČITNICE
NAPOVEDNI DEJAVNIK V TNM KLASIFIKACIJSKEM SISTEMU?
R Petrič, N Bešič, J Žgajnar, M Hočevar, S Frković Grazio;
Onkološki inštitut Ljubljana

TERAPIJA METASTATSKEGA DIFERENCIRANEGA RAKA ŠČITNICE
Z RADIOJODOM (131-I) OB UPORABI REKOMBINANTNEGA
HUMANEGA TSH
A Schwarzbartl Pevec, B Vidergar Kralj, I Žagar, N Bešič;
Onkološki inštitut Ljubljana

DELOVANJE SPOLNIH ŽLEZ PO ZDRAVLJENJU LEVKEMIJE
V OTROŠTVU
L Zadavec Zaletel¹, N Bratanič², B Jereb¹; ¹Onkološki inštitut Ljubljana,
²Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana

KROMOSOMSKE SPREMEMBE V SOMATSKIH CELICAH PO
RAZLIČNIH NAČINIH ZDRAVLJENJA
C Bilban Jakopin; Onkološki inštitut Ljubljana

STANJE PREHRANJENOSTI BOLNIKA Z RAKASTO BOLEZNIJO,
KI JE PREDVIDEN ZA OPERATIVEN POSEG
N Rotovnik Kozjek, R Petrič; Onkološki inštitut Ljubljana

Prilava hibridomov iz monocitov in tumorskih celic

V Stegel¹, A Kopitar², S Novaković¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Inštitut za imunologijo in mikrobiologijo, Ljubljana

Uvod: Tumorske vakcine predstavljajo velik izziv pri zdravljenju tumorjev in preprečevanju ponovitev bolezni. Ker od tumorskih vakcin pričakujemo terapevtsko delovanje in ne le profilaktičnega, je nujno potrebno čim bolj specifično spodbuditi osnovne efektorske mehanizme imunskega sistema, da le-ti takoj prepoznajo tumorske celice. V tej verigi medsebojnega sodelovanja imunske zmožnih celic imajo izredno pomembno vlogo za aktivacijo specifičnega delovanja citotoksičnih T limfocitov (CTL) predstavljene celice. To so celice, ki edine na svoji površini konstitutivno izražajo kostimulatorne molekule (CD80-B7.1, CD86-B7.2) nujno potrebne za uspešno aktivacijo CTL. Od predstavitev celic za prilavo tumorskih vakcin največkrat uporabljamo dendritske celice. To je heterogena skupina celic, ki nastaja iz mieloidnih in limfoidnih prekurzorov celic. V monocitni populaciji se prekurzorske dendritske celice razlikujejo od ostalih s fenotipskim izražanjem CD14, CD11c in CD13. Prilava vakcin na osnovi dendritskih celic temelji na treh osnovnih principih: (i) in vitro gojenje dendritskih celic skupaj s tumorskimi celicami ali njihovimi specifičnimi antigeni, (ii) prilava gensko spremenjenih dendritskih celic z vnosom genov, ki kodirajo specifične tumorske antigenske strukture in (iii) s prilavo hibridomov iz dendritskih in tumorskih celic. Namen našega dela je bil: (i) optimizacija pogojev za izolacijo značilne monocitne populacije, (ii) optimizacija pogojev postopka prilave hibridomov (elektrofuzije), (iii) prilava hibridomov ter (iv) uvedba metode za dokazovanje pripravljanih hibridomov.

Metode: Monocite smo gojili tri dni v gojišču RPMI z 10% FCS in 800 U/ml hGCSF. B16F1 pa smo gojili v gojišču EMEM z 10% FCS. Pred fuzijo smo celice obarvali z lipofilnimi barvili Dil in DiO. Koncentracija celic v fuzijski kamri je bila 2×10^7 celic/ml pri monocitih in 3×10^6 celic/ml. Volumen elektrofuzijske kamre je bil 250 μ l z 0,2 mm veliko režo med elektrodama. Elektrofuzijo smo izvedli z Multiporatorjem Eppendorf (Nemčija) v 25%, 50% in 75% hipoozmolarnem pufru z nizko prevodnostjo (120-180 μ S/cm). Celice smo najprej za 30s izpostavili sinusno nihajoči napetosti z jakostjo 500 V/cm in frekvenco 2 MHz (pre-alignment). Nato smo jih pulzirali z dvema zaporednima pulzoma kvadratne oblike z jakostjo električnega polja 2000V/cm. Dolžina pulzov je bila 30 μ s za monocite in 50 μ s za B16F1 celice. Po tretiranju celic z fuzogenimi pulzi smo celice ponovno za 30s izpostavili sinusno nihajoči napetosti z jakostjo 500V/cm (post-alignment). Delež fuziranih celic in delež živih celic smo

določili s pretočnim citometrom. Za določanje deleža živih celic smo uporabili propidijev jodid.

Rezultati: Delež živih monocitov pred fuzijo je bil 85%. Delež živih celic po fuziji v 25% hipoozmolarnem pufru je bil 80% in delež fuziranih celic 1%.

Delež živih monocitov po fuziji v 50% hipoozmolarnem pufru je bil 53% in delež fuzije pri istih pogojih 24%. Delež živih monocitov v 75% hipoozmolarnem pufru ni bil določen, delež fuzije pa je bil 15%.

Celice B16F1 so bile fuzirane v 50% hipoozmolarnem pufru. Delež fuzije je bil 25% in delež živih celic 40%.

Zaključek: Rezultati kažejo, da je elektrofuzija najbolj uspešna v 50% hipoozmolarnem pufru. Kljub opisanim rezultatom bi bilo v primeru zahteve po večji produkciji hibridomov potrebno dodatno optimizirati tako postopke pridobivanja dendritskih celic, kot tudi same pogoje priprave hibridomov.

Vpliv totalne mezorektalne ekscizije na prognozo bolnikov z rakom danke na Onkološkem inštitutu v Ljubljani

I Edhemović, R Snoj

Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod: Incidenca raka danke v Sloveniji je v stalnem porastu. Po podatkih Registra raka Slovenije je bilo bolnikov z rakom danke v letu 1993 dvakrat več, kot jih je bilo v letu 1953. Število novih primerov leta 1999 je bilo 269 pri moških in 198 pri ženskah. Opazovano 5-letno preživetje v Sloveniji v obdobju 1963-1967 je bilo pri moških 17% oz. pri ženskah 28%. 30 let kasneje, v obdobju 1993-1997 je bilo 5-letno preživetje pri moških 31%, pri ženskah pa 35; 30% bolnikov je dobilo lokalni recidiv. V zadnjih letih so v nekaterih evropskih državah objavljeni podatki o signifikantno boljšem preživetju, nižjem številu lokalnih recidivov in boljši kvaliteti življenja. Ta izboljšanja so predvsem posledica izboljšanja kirurške tehnike oz. uvajanja totalne mezorektalne ekscizije (TME), predoperativnega obsevanja in natančnega predoperativnega staginga.

Bolniki in metode: Januarja 2000 smo na Oddelku za onkološko kirurgijo Onkološkega inštituta v Ljubljani uvedli tehniko operiranja po metodi TME, ki nam jo je na našem oddelku demonstriral njen avtor, profesor J.R. Heald iz Basingstokea v Veliki Britaniji. Od januarja 2000 do aprila 2003 smo operirali 96 bolnikov (T1-T4) s karcinom danke. Po principih TME je bilo operiranih 92 bolnikov, pri 4 pa zaradi stadija ali lokalizacije ni bil upoštevan princip TME. 58 bolnikov (60%) je bilo predoperativno obsevanih.

Rezultati: Do zdaj je 10 od 96 bolnikov umrlo. Analiza preživetja v primerjavi s preživetjem iz obdobja 1991-1995 je pokazala signifikantno izboljšanje (Log Rank test $p > 0,001$). V istem obdobju je število lokalnih recidivov padlo z 21% na 4,8%, medtem ko je število operacij z ohranitvijo sfinktra poraslo s 33% na 73%.

Diskusija: Tehnika operiranja po metodi TME na Onkološkem inštitutu v Ljubljani je bistveno izboljšala prognozo in kvaliteto življenja bolnikov. Število predoperativno obsevanih bolnikov pred uvajanjem TME in po tem je bilo podobno (50% : 60%), zato je očitno, da so boljši rezultati posledica operiranja po metodi TME. Iz prikazanih podatkov je razvidno, da neoadjuvanto in adjuvativno zdravljenje lahko spremeni dobre rezultate v odlične, v nobenem primeru pa ne moreta biti nadomestilo za slabo kirurgijo.

Retroperitonealni sarkomi; 25 let izkušenj na Onkološkem inštitutu Ljubljana

D Eržen, J Novak, M Senčar

Onkološki inštitut Ljubljana

Izhodišča: Retroperitonealni sarkomi so redke bolezni in s pogostimi lokalnimi recidivi. Lokalna bolezen je glavni vzrok smrti pri teh bolnikih. Da bi ugotovili vpliv agresivne kirurgije na preživetje bolnikov s primarnimi in recidivnimi retroperitonealnimi sarkomi, smo opravili retrospektivno analizo.

155 bolnikov z retroperitonealnimi sarkomi je bilo operiranih na Onkološkem inštitutu v Ljubljani med leti 1975 in 2000. Od teh 155 je 108 bolnikov imelo lokaliziran retroperitonealni sarkom, 10 fibromatozo in 37 retroperitonealni sarkom z oddaljenimi zasevki (24 ob diagnozi in 13 ob prvi operaciji na Onkološkem inštitutu). Leiomiosarkom je bil najpogostejši histološki tip, sledil je liposarkom, nato schwanom.

Le 81 od 155-ih bolnikov je bilo na Onkološkem inštitutu operiranih prvič, vsi ostali so bili vsaj enkrat operirani drugje. Naš pristop k bolezni je bil agresiven; operirali smo primarne tumorje, recidive in metastaze, če je bilo le mogoče. Tako je bilo več bolnikov deležnih več kot ene operacije zaradi sarkoma (38 bolnikov dveh, 10 bolnikov treh, 5 štirih, 3 petih in po en bolnik 7-ih in 8-ih operacij).

Rezultati: Kompletna resekcija je bila možna pri 102 od 108 bolnikih z lokaliziranim sarkomom (94% resektabilnost); pri 59-ih bolnikih je bila narejena R0 resekcija, pri 43-ih R1, pri 4-ih zmajševalna operacija in pri dveh le biopsija. Da v resekcijskih robovih ne bi bilo malignih celic, je bilo potrebno odstraniti tumor en bloc z delom okolišnjih zdravih struktur kot so dorzalna miškulatura, diafragma in sosednji organi. Tako je bil pri 127-ih bolnikih v bloku s tumorjem odstranjen v celoti ali delno vsaj en organ.

5, 10 in 15-letno preživetje pri bolnikih z lokaliziranim sarkomom je bilo 52%, 37% in 28%. 5-letno preživetje bolnikov z metastazami ob diagnozi je bilo 12% ($p=0,0007$). 5 in 10-letno preživetje bolnikov z R0 resekcijo je bilo 75% in 65%, medtem ko je bilo 5 in 10-letno preživetje bolnikov z R1 resekcijo le 28% in 8% ($p=0,00001$). Bolniki z visoko malignimi sarkomi so imeli slabo preživetje. 5-letni lokalni relaps pri bolnikih s primarnimi sarkomi je bil 35%, medtem ko je bil 5-letni lokalni relaps pri bolnikih z že recidivnimi sarkomi kar 72% ($p=0,016$).

5 in 10-letno preživetje bolnikov po prvem lokalnem relapsu je bilo 42% in 25%, po drugem lokalnem relapsu 42% in 20%, po tretjem 43% in 11% in po četrtem 51% in 17%.

Zaključek: Le kompletna kirurška odstranitev tumorja brez mikroskopskega ostanka in kontaminacije omogoča bolnikom z retroperitonealnimi sarkomi dolgotrajno preživetje. Dokler ni znanega drugega uspešnega zdravljenja priporočamo agresivne resekcije pri recidivnih sarkomih.

Značilnosti operacij z masivno transfuzijo na OI

K Mahkovic-Hergouth

Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod: Operacije velikih tumorjev v retroperitonealnem prostoru in medenici so pogosto združene z velikimi izgubami krvi in masivno transfuzijo. To pomeni poleg operacije dodatni velik stres za organizem, saj povzroči motnje strjevanja krvi in sicer različne oblike dilucijske koagulopatije ter ima imunosupresivni učinek.

Z retrospektivno analizo operacij retroperitonealnih tumorjev v 2-letnem obdobju od oktobra 1999 do 2001 smo želeli ugotoviti, kakšen je bil delež operacij retroperitonealnih tumorjev, pri katerih je prišlo do masivne krvavitve in transfuzije in ali so bili to predvsem bolniki, ki so bili že predhodno onkološko zdravljeni s KT ali RT. Na naključno izbranem vzorcu bolnikov z masivno transfuzijo (to je izgubo in nadomeščanjem > polovice celotnega volumna krvi) pa smo analizirali kakšne so bile motnje strjevanja krvi po masivni transfuziji in ali so imeli ti bolniki pooperativno več komplikacij, še posebej okužb glede na imunosupresivni učinek transfuzije.

Rezultati: V obdobju oktober 1999 - november 2001 je bilo na OI 88 bolnikov operiranih zaradi retroperitonealnih tumorjev. Le 15 bolnikov (17 %) je dobilo predoperativno KT, nihče pa ni bil obsevan. Od 88 bolnikov je 31 bolnikov (35,2%) imelo masivno krvavitev in masivno transfuzijo (izguba več kot polovico svojega krvnega volumna), a med njimi so le 3 bolniki (9,6%) predhodno dobili KT.

34 bolnikov (38,6%) je imelo izgubo < 1500 ml krvi in niso potrebovali transfuzije. 23 bolnikov (28,4%) je izgubilo do polovice krvnega volumna in so dobili v povprečju 4 vrečke KE.

Večja izguba krvi je pozitivno korelirala tudi s povprečno dolžino operacije. Najkrajše so bile operacije brez transfuzije: 4,8h; 6,2 h tiste s transfuzijo do 4 vrečke KE, pri masivnih krvavitvah pa od 6.9h (ena eksangvina transfuzija – 15 bolnikov), 7,8h (izguba 1-2 volumna krvi - 9 bolnikov) do 10,4h (izguba > 2 volumna krvi – 7 bolnikov).

V vzorcu 11 bolnikov od vseh 31 bolnikov z masivno transfuzijo je bila povprečna izguba krvi 7,7l. 4 bolniki (36,3%) so imeli predoperativno KT. Ugotavljali smo naslednje parametre strjevanja krvi: trombociti 91 (mediana vrednost, ker je razpon 40-382), INR 1,21-1,55; PČ 0,54 – 0,73. 9 bolnikov (81,8%) je imelo pooperativno okužbo, 2 bolnika (18,1%) je imelo pooperativno ledvično insuficenco, 5 bolnikov (45,4%) pa različne druge pooperativne komplikacije.

Zaključek: Dobra tretjina bolnikov operiranih zaradi retroperitonealnega tumorja je imela masivno krvavitev in transfuzijo, manjši delež teh bolnikov (<10 %) je imelo predhodno onkološko zdravljenih z KT, kar ne kaže na pomemben vpliv predhodnega zdravljenja na krvavitev. Testi strjevanja krvi po masivni transfuziji so bili le malo do zmerno patološki, verjetno zaradi dobrega sprotnega nadomeščanja plazme in trombocitov ter vzdrževanja čim bolj normalne telesne temperature bolnika. Večina bolnikov po masivni transfuziji pa je imela pooperativno okužbo, kar potrjuje imunosupresivni učinek transfuzije. Polovica bolnikov z masivno transfuzijo je imela poleg okužbe še nek drug pooperativni zaplet, kar kaže na težji pooperativni potek pri bolnikih z masivno transfuzijo. Ugotovili smo tudi, da so pri bolnikih z masivno krvavitvijo in transfuzijo operacije v povprečju daljše.

Vpliv koncentracije hemoglobina v krvi na izid zdravljenja neoperabilnega karcinoma ustnega žrela

I Oblak¹, P Strojan¹, B Zakotnik¹, M Budihna¹, L Šmid²

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Klinični center Ljubljana, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo

Namen raziskave: Ugotoviti, ali je bil izhod zdravljenja z obsevanjem (RT) in sočasno kemoterapijo (KT) pri bolnikih z neoperabilnim ploščatoceličnim karcinomom ustnega žrela odvisen od koncentracije hemoglobina (Hb) v krvi.

Bolniki in metode: Sedemdeset bolnikov z napredovalim, tehnično neoperabilnim ploščatoceličnim karcinomom ustnega dela žrela smo zdravili z RT in hkratio KT z Mitomycinom C in Bleomycinom.

Proučevali smo preživetje brez lokalne in/ali regionalne ponovitve bolezni (PBPB) ter bolezensko specifično preživetje (BSP) glede na koncentracijo Hb v krvi pred, med in ob koncu zdravljenja. Mediano sledenje preživelih bolnikov je 5,7 let (od 4 – 10,5 let).

Rezultati: Vrednost Hb je statistično pomembno padala v prvih treh tednih zdravljenja; kasneje je dosegla plato in v zadnjem tednu zdravljenja celo malenkostno porastle.

Hb pred pričetkom zdravljenja je statistično pomembno določal tako povprečno vrednost Hb, kot tudi vrednost Hb ob koncu zdravljenja ($p < 0.0001$).

Daljše PBPB in BSP je bilo povezano z višjimi vrednostmi Hb ob pričetku zdravljenja ($p = 0.0005$, $p = 0.008$) in Hb ob zaključku zdravljenja ($p = 0.02$, $p = 0.002$), medtem ko je višja vrednost povprečnega Hb korelirala le z daljšim PBPB ($p = 0.004$), ne pa tudi z dolžino BSP ($p > 0.05$).

Največja razlika v preživetju med bolniki z nizko in visoko vrednostjo Hb se je pokazala pri razmejitvenih vrednostih Hb 122 (Hb ob pričetku zdravljenja), 116 (Hb ob zaključku zdravljenja) in 120 (povprečni Hb) g/L.

Hb ob pričetku zdravljenja smo testirali tudi v multivariatnem modelu, kjer se je izkazal kot neodvisen prognostični dejavnik tako za PBPB ($p = 0.002$; RR 3,6) kot tudi za BSP ($p = 0.01$; RR 2,9).

Zaključek: V naši skupini bolnikov se je Hb ob pričetku zdravljenja izkazal kot samostojen, statistično pomemben dejavnik tveganja za PBPB kot tudi BSP.

Učinek epoetina alfa na vrednost hemoglobina pri bolnikih po radikalni operaciji karcinoma rektuma, ki se zdravijo z radiokemoterapijo

V Velenik¹, I Oblak¹, V Kodre²

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Janssen-Cilag, Division of Johnson&Johnson S.E.

Namen: Ugotoviti učinkovitost zdravljenja anemije in vzdrževanja normalne vrednosti Hb z epoetinom alfa tekom pooperativne radiokemoterapije (RT-KT) pri bolnikih s karcinomom rektuma.

Bolniki in metode: Vključili smo šestdeset bolnikov z adenokarcinomom rektuma, radikalno operiranih (patohist. st. II in III), ki so imeli pred pričetkom ali tekom adjuvantne RT-KT vrednost Hb pod 120-130 g/L.

Epoetin alfa so prejeli v odmerku 10.000 IE/ s.c./ 3 x tedensko. Odmerke epoetina alfa smo prilagajali glede na doseženo vrednost Hb in prekinili zdravljenje ob Hb nad 140 g/L. V primeru nizkih vrednosti zaloga železa v telesu so bolniki prejeli železov sulfat, 3 x 100 mg p.o./dan. Ob padcu Hb pod 100 g/L so bolniki prejeli transfuzijo koncentriranih eritrocitov.

Rezultati: 70% bolnikov je prejelo epoetin alfa od pričetka pooperativnega zdravljenja. Pri vseh smo opazili statistično pomemben porast Hb že po 4 tednih ($p < 0,0001$), v povprečju za $19,7 \text{ g/L} \pm 9,1$. Kljub nihanju povprečne vrednosti Hb je bila le ta ves čas statistično pomembno višja kot ob začetku raziskave ($p = 0,0017$). Pri ostalih bolnikih, ki so imeli pred pričetkom adjuvantne RT-KT Hb nad 130 g/L smo opazili v prvih treh tednih raziskave postopen padec vrednosti Hb, ki je dosegel v 3 tednu statistično pomembno nižjo koncentracijo glede na vrednosti ob vključitvi ($p = 0,006$). Ob uvedbi epoetina alfa (Hb pod 120-130 g/L) smo tudi pri teh bolnikih opazili normalizacijo vrednosti Hb in ustalitev med 120 in 130 g/L.

Ob zdravljenju z epoetinom alfa je povprečna koncentracija Hb od drugega do zadnjega cikla kemoterapije statistično značilno višja kot ob prvem ciklu ($p < 0,001$).

Kljub mielotoksičnosti RT-KT nihče od bolnikov ni potreboval transfuzije.

Zaključki: Epoetin alfa je učinkovit v preprečevanju padca in vzdrževanju normalne vrednosti Hb pri bolnikih s karcinomom rektuma, ki so pooperativno zdravljeni z radiokemoterapijo. Hkrati je učinkovit pri zmanjševanju bolnikovih potreb po transfuziji. Epoetin alfa se je izkazal kot varno zdravilo, saj nismo zabeležili z njim povezanih neželenih učinkov.

Metabolne spremembe pri rakasti kaheksiji in novi trendi v prehranski podpori rakastega bolnika

N Rotovnik Kozjek

Onkološki inštitut Ljubljana

Rak je biološko heterogena bolezen. Sindrom rakaste kaheksije spada med osnovne značilnosti bolezenske slike bolnika z rakom. Ob diagnozi rakastega obolenja simptomi in znaki rakaste kaheksije praviloma še niso vidni. Razvoj kaheksije vpliva na potek rakaste bolezni in njeno zdravljenje.

Ljudje, ki zbolijo za rakasto boleznijo in izgubijo 10% telesne teže ne živijo enako dolgo kot tisti z enakimi raki, v podobnem stadiju, ki ostanejo dobro prehranjeni.

Jasne opredelitve kaheksije ali »slabega stanja« ni ena od pogosto uporabljenih opredelitev; je nenamerna izguba telesne teže za 5-10% glede na telesno težo pred boleznijo, ob tem da vzrok izgube telesne teže ni očitno prisoten. Stanje lahko opredelimo tudi kot »anoreksija-kaheksija sindrom«, ki razen izgube telesne teže vključuje tudi anoreksijo, propadanje funkcionalnih tkiv, slabo kondicijo bolnika in končno smrt zaradi kaheksije. Ta opredelitev je praktična, vendar je predvsem opisna in ne upošteva patogeneze razvoja rakaste kaheksije kot patofiziološkega stanja proteinsko energetske malnutricije (PEM). Izguba telesne teže je le ena izmed komponent tega sindroma. Bistvo razvoja sindroma kaheksije je na eni strani vpliv rasti tumorja na bolnikov organizem in na drugi strani prizadetost organizma zaradi katabolnega vpliva protirakave terapije. Oba dejavnika skupaj vplivata na metabolizem bolnika preko:

1. sprememb v nevroendokrinem sistemu,
2. razvoja SIRS (sistemskega vnetnega odziva),
3. snovi, ki jih tvorijo tumorske celice.

Vse te spremembe hkrati vplivajo na zmanjšan vnos hrane (anoreksijo) in neposredno na spremembe metabolnih procesov.

Dokazano je, da povečanje funkcionalne telesne mase bolniku omogoči zmanjšanje zapletov med zdravljenjem in skrajša čas zdravljenja.

Najpomembnejša ukrepa za podporo funkcionalne telesne mase pri rakastem bolniku sta preprečevanje podhranjenosti bolnikov z ustrežno prehransko podporo in zdravljenje rakaste kaheksije.

Zato je strokovno nujna pravočasna identifikacija podhranjenosti in ustrežna prehranska podpora bolnikov z rakom. V Sloveniji je tovrstna obravna bolnika relativno slaba, predvsem zaradi slabega znanja klinične prehrane in presnovnih procesov rakaste kaheksije, nespoznavne podhranjenosti, neučinko-

vite organizacije prehrane in nezadostnega presnovnega spremljanja bolnikov z rakom. Prehrabena podpora rakastemu bolniku mora biti zagotovljena dovolj zgodaj in v bolniku najbolj primerni obliki, da preprečimo razvoj podhranjenosti.

Potrebno je znanje substratne presnovne podpore in farmakonutricije. S kombinacijo prehrabene podpore bolnika in uporabo protivnetnih farmakonutrientov in zdravil lahko upočasnimo razvoj rakaste kaheksije in tako preprečimo in/ali zmanjšamo propadanje funkcionalnih tkiv. Na ta način bistveno izboljšamo kvaliteto bolnikovega življenja.

Obravnava bolnika mora biti individualna in pri procesu prehrabene podpore mora sodelovati celoten terapevtski team. Uspeh prehrabene terapije je počasen in tudi zato kahektičen bolnik potrebuje podporo celotnega zdravstvenega osebja in svojcev, da zmore poleg normalne hrane pojesti znatno količino zdravilnih prehrabnih dodatkov.

Kirurško zdravljenje dermatofibrosarkoma

M Špiler, J Novak

Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod: Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) je redka kožna oblika mehko tkivnega zločestega mezenhimskega tumorja z lokalnim ponavljanjem bolezni po neustrezni kirurški resekciji. V retrospektivni študiji smo analizirali izid kirurškega zdravljenja naših bolnic in bolnikov s to boleznijo.

Bolniki in metode: Od 1980 do 2002 leta smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani kirurško zdravili 33 bolnikov z DFSP. Primarno je bilo zdravljenih v naši ustanovi 9 bolnikov, 24 pa drugje. Pri 24 bolnikih, ki so bili zdravljeni v drugih zdravstvenih ustanovah nismo imeli podatka o kirurških robovih ampak le histološko diagnozo. 12 jih je prišlo z lokalnim recidivom, drugih 12 pa takoj po kirurškem posegu z rezidualnim tumorjem v sedmih primerih. Pri vseh 33 bolnikih je bil srednji opazovalni čas 83 mesecev (od 14 do 261 mesecev). Starost bolnikov je bila od 19 do 80 let (srednja vrednost 42 let). 16 je bilo žensk in 17 moških. Anatomska razporeditev tumorjev je bila: glava in vrat pri 5, trup pri 15 in okončine pri 13 bolnikih. Široke resekcije je bilo pri nas deležnih 29 bolnikov, pri štirih smo dosegli v prvo le marginalno resekcijo. Med temi štirimi bolniki smo dva operirali radikalno takoj, ko smo izvedeli za histološki izvid in dva šele potem, ko sta doživela lokalni recidiv. Radioterapije ni bil deležen noben od bolnikov s to diagnozo.

Rezultati: Devetindvajset bolnikov je še živih brez bolezni. Štirje so umrli zaradi drugih neonkoloških bolezni. Noben bolnik z DFSP in histološko izkazanimi ustreznimi kirurškimi robovi ni doživel lokalnega recidiva bolezni. Dva bolnika z neustreznimi robovi (1-3 mm) pa sta doživela lokalno ponovitev bolezni (6%). Oba bolnika sta bila nato adekvatno kirurško operirana in sta brez bolezni. Noben bolnik ni imel bolezensko prizadete področne bezgavke ali oddaljenih zasevkov.

Zaključek: Po naših izkušnjah je protuberantni dermatofibrosarkom nizko maligni tumor, ki je ozdravljiv ob ustreznem kirurškem zdravljenju.

Pigmentne tvorbe na koži, ki jih takoj pokažem zdravniku

A Vučinič Dugonik¹, A Benedičič Pilih²

¹Splošna bolnišnica Maribor

²Splošna bolnišnica Celje

Namen: Predstavitev osnutka edukacijske publikacije za laično populacijo v Sloveniji. Predstavitev zgodnjih znakov na koži sumljivih na razvoj kožnega melanoma in opozorilo na potrebo samopregledovanja kože.

Material: Fotografije kliničnih znakov kožnega melanoma po kriterijih ABCDE(F) lestvice.

Rezultati: Zgodnji klinični znaki kožnega melanoma so preprosti, a žal neopaženi, ker bolnikom ne povzročajo težav:

- **A Asymmetry:** asimetrija oziroma nesomernost v obliki in/ali barvi.
- **B Border:** nepravilnost omejitve: nasekane, neostre, izginjajoče meje ipd.
- **C Colours:** neenakomerna obarvanost, več odtenkov rjave-črne barve, izginjanje / spreminjanje / pojavljanje novih barv.
- **D Diameter:** premer več kot 6mm oziroma večji kot velikost radirke na svinčniku.

Bolniki pridejo najpogosteje na pregled zaradi klinično motečih sprememb, ki so žal že odraz napredovanja bolezni:

- **E Enlargement / Elevation:** povečanje in/ali dvigovanje pigmentne tvorbe.
- **F Feeling:** moteči občutki kot srbež, pikanje, krvavitev ipd.

Samopregled vse kože vsaka dva meseca omogoča poznavanje lastne topografije in prepoznavanje zgodnjih sprememb na koži.

Zaključki: Preživetje bolnikov z melanomom v Sloveniji zaostaja za evropskim povprečjem. Vzroke lahko iščemo tudi v zakasneli detekciji s strani bolnikov in posledični zakasneli diagnostiki in zdravljenju. Napredovane faze bolezni imajo zaradi razsoja bolezni slabše preživetje.

Redni samopregledi kože vsaka dva meseca, poznavanje ter aktivno iskanje zgodnjih kliničnih znakov kožnega melanoma, bi pri številnih bolnikih omogočili odkritje kožnega melanoma v fazi manjše invazije.

Zdravstveni kader je dolžan na različne načine izvajati izobraževanje laične populacije v smislu odkrivanja sumljivih pigmentnih tvorb na koži oz. zgodnjih faz malignega melanoma.

Obsevanje karcinoma v notranjem očesnem kotu

B Jančar

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek: Karcinom kože je v večini dežel zahodnega sveta na prvem mestu po incidenci. Ker se 80% vseh karcinomov kože nahaja na obrazu, so posledice zdravljenja tako funkcionalne kot estetske in za bolnika zelo pomembne. Načinov zdravljenja je več, glavna sta kirurško in obsevalno. Namen zdravljenja je ozdravitev s čim manjšimi funkcionalnimi in estetskimi posledicami. Anatomske posebnosti področja pogosto omejujejo možnost radikalne odstranitve tumorja brez posledic. Verjetnost ozdravitve z obsevanjem je enaka kot z operacijo, funkcionalne in estetske posledice so običajno manjše. Menim, da je obsevanje zdravljenje prve izbire pri tumorjih na koži v notranjem očesnem kotu.

Napredovali rak kože

B Jančar

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek: Incidenca kožnega raka narašča, tako v svetu kot v Sloveniji, kjer je po pogostosti na 2. mestu. Karcinom kože je bolezen kasnih desetletij življenja, najbolj pogost je v 6. in 7. desetletju življenja. V starosti je splošna kondicija bolnikov zmanjšana. V tem obdobju so bolj pogosta tudi srčnožilna, krvna in druga obolenja, zaradi katerih je operativno zdravljenje tvegano ali celo nemogoče. Veliki tumorji so že zaradi samega obsega težavni za operacijo, pogosto se razraščajo preko več anatomskih predelov, kar še dodatno omejuje možnosti za operativno zdravljenje. Pri velikih, napredovanih tumorjih kože je zato obsevanje pogosto edini način zdravljenja. Kljub visoki starosti in slabemu splošnemu stanju bolnika, obsevanje pogosto uporabljamo s kurativnim namenom. Tudi s paliativnim obsevanjem lahko dosežemo zmanjšanje težav, ki jih povzročata rast tumorja ter dolgotrajno zazdravitev bolnika.

Prognostična vloga tirozinazne mRNK v krvi bolnikov z malignim melanomom

N Glumac, M Snoj, M Hočevnar, S Novaković

Onkološki inštitut Ljubljana

Namen: Natančna določitev stadija bolezni bolnikov z malignim melanomom (MM) je pomembna za ugotavljanje prognoze in za načrtovanje adjuvantnega zdravljenja. Kljub temu trenutno ni metode za določanje sistemskih mikro-metastaz pri bolnikih v stadiju III. Namen naše raziskave je bil oceniti vlogo določanja tirozinazne mRNK v krvi bolnikov z napredovalim MM pri napovedi napredovanja bolezni in končnega preživetja.

Bolniki in metode: Tirozinazno mRNK smo določali z nested RT-PCR metodo v periferni venski krvi 86 bolnikov z večinoma napredovalim MM (53 moških, 33 žensk, starost 7-84 let, povprečno 58) od julija 2000 do marca 2002. Bolnike smo spremljali povprečno 21 mesecev (razpon 1-40 mesecev). Podatke smo analizirali z uporabo Kaplan-Meierjevega modela preživetja in multivariatno logistično regresijo.

Rezultati: Tirozinazno mRNK smo določili v krvi 11/50 (22%) bolnikov v stadiju III in v krvi 5/22 (23%) bolnikov v stadiju IV. Preživetje bolnikov s pozitivno tirozinazo je bilo 8% po 3 letih. V skupini 70 bolnikov z negativno tirozinazo je bilo preživetje 28% po 3 letih. Log-rank test Kaplan-Meierjevih krivulj preživetja je pokazal statistično boljše preživetje ($P=0.039$) bolnikov z negativno tirozinazo napram bolnikom s pozitivno tirozinazo. Multivariatna logistična regresija je prikazala tirozinazo kot neodvisen negativen prognostičen dejavnik preživetja pri bolnikih z MM ($P=0.006$).

Zaključki: Določitev tirozinazne mRNK z metodo nested RT-PCR v venski krvi bolnikov z MM je statistično pomemben in neodvisen negativen prognostičen dejavnik preživetja bolnikov z MM.

Tumorske značilnosti in preživetje brez znamenj bolezni (PBZB) bolnic z rakom dojke starejših od 70 let v primerjavi z mlajšimi bolnicami

B Pajk, S Borštnar, N Snoj, T Čufer

Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod: Zbolevanje za rakom dojke s starostjo narašča. Zdravljenje starih bolnic je v primerjavi z mlajšimi bolnicami pogosto manj intenzivno. Namen naše analize je bil ugotoviti, ali obstajajo razlike v tumorskih značilnostih, načinih zdravljenja in preživetju brez znamenj bolezni (PBZB) pri bolnicah z rakom dojke, starejših od 70 let, v primerjavi z bolnicami, starimi 50-70 let in mlajšimi od 50 let.

Bolnice in metode: Analizirali smo podatke 1541 bolnic z operabilnim rakom dojke, ki so se zdravile na Onkološkem inštitutu v obdobju od septembra 1993 do oktobra 2002. Bolnice smo razdelili v tri starostne skupine: starejše od 70 let (n=305), 50-70 let (n=769) in mlajše od 50 let (n=473). Razlike v tumorskih značilnostih (stanje bezgavk, gradus, velikost tumorja, histološki tip, prisotnost hormonskih receptorjev (HR) in PAI-1 v tumorju) ter načinih zdravljenja (vrsta operacije, obsevanje in sistemsko zdravljenje) v posameznih starostnih skupinah smo izračunali s χ^2 testom. Triletno PBZB v vseh treh skupinah smo prikazali s krivuljami preživetja po metodi Kaplan-Meier in razlike izračunali z log-rank testom.

Rezultati: Bolnice, starejše od 70 let, so imele v primerjavi z bolnicami, mlajšimi od 50 let, statistično značilno več HR+ tumorjev ($p < 0,0001$) in tumorjev ≥ 2 cm ($p = 0,004$), manj N+ tumorjev ($p = 0,023$) in manj invazivnega duktalnega karcinoma ($p = 0,001$), za gradus III pa smo ugotovili mejno statistično značilno razliko ($p = 0,059$). Ob primerjavi tumorskih značilnosti bolnic, starejših od 70 let, z bolnicami starimi 50-70 let, smo ugotovili statistično značilno razliko le za velikost tumorja ($p = 0,041$). Glede na lokalno zdravljenje so imele bolnice, starejše od 70 let, statistično značilno manj konzervirajočih operacij kot obe mlajši starostni skupini ($p < 0,0001$). Enako smo ugotovili za zdravljenje z obsevanjem ($p < 0,0001$). Bolnice, starejše od 70 let, so bile pogosteje hormonsko zdravljene v primerjavi z mlajšimi od 50 let ($p < 0,0001$) in bolnicami starimi 50-70 let ($p = 0,013$). Prav nasprotno pa smo ugotovili za zdravljenje s sistemsko kemoterapijo ($p < 0,0001$).

Triletno PBZB je bilo za bolnice, starejše od 70 let, 82% (HR+ 86% in HR- 61%), za bolnice starosti 50-70 let 83% (HR+ 85%, HR- 74%), za bolnice, mlajše od 50 let, pa 79% (HR+82% and HR- 69%). Razlika v PBZB pri hormonsko

odvisnem raku dojke je bila statistično značilna med skupinama bolnic, starejših od 70 let in mlajših od 50 let ($p=0,0134$).

Zaključek: Bolnice, starejše od 70 let, imajo tumorje enakih značilnosti kot bolnice starosti 50-70 let, vendar pa ugodnejših lastnosti kot bolnice, mlajše od 50 let.

Bolnice, starejše od 70 let, s hormonsko odvisnim rakom dojke, ki so bile lokalno radikalno zdravljene in so prejemale sistemsko zdravljenje (v večini hormonsko) imajo statistično značilno boljše PBZB kot bolnice, mlajše od 50 let, in primerljivo PBZB kot bolnice starosti 50-70 let. Bolnice, starejše od 70 let, s hormonsko neodvisnim rakom dojke, pa imajo slabše PBZB kot bolnice starosti 50-70 let in bolnice, mlajše od 50 let. Menimo, da je to tista skupina starejših bolnic, kjer je v okviru kliničnih raziskav nujno treba preučiti vlogo dopolnilne sistemske kemoterapije.

Ali je bolnikova starost pri folikularnem raku ščitnice napovedni dejavnik v TNM klasifikacijskem sistemu?

N Bešič, J Žgajnar, M Hočevar, S Frković Grazio, R Petrič
Onkološki inštitut Ljubljana

Namen: Poznavanje prognostičnih dejavnikov je bistvenega pomena za optimalno zdravljenje bolnikov. Bolniki z diferenciranim rakom ščitnice so razdeljeni v TNM klasifikaciji v prognostične skupine glede na starost. Le nekaj raziskovalcev je multivariatno analiziralo preživetje bolnikov s folikularnim rakom ščitnice ločeno od drugih tipov raka ščitnice. Namen naše raziskave je bil ugotoviti, ali je starost res neodvisni prognostični dejavnik pri bolnikih s folikularnim rakom ali rakom Huerthlejevih celic ščitnice.

Metode: Retrospektivno raziskavo smo naredili na 261 bolnikih (185 žensk, 76 moških; starost 10 – 89 let, mediana 62 let) s folikularnim rakom ali rakom Huerthlejevih celic ščitnice, ki so se zdravili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani med leti 1972 in 2002. Zbrali smo podatke o spolu in starosti bolnikov, poteku in razširjenosti bolezni, morfoloških značilnostih, načinu zdravljenja, poteku bolezni in preživetju bolnikov. Statistično povezavo med morebitnimi prognostičnimi dejavniki in dolžino preživetja smo analizirali univariatno in multivariatno po Coxu.

Rezultati: 10-letno preživetje 261 bolnikov je bilo 70%. Med obdobjem sledenja, ki je trajalo od 0 do 28 let (mediana 5,25 let), je 74 bolnikov zaradi bolezni umrlo. Multivariatna analiza je pokazala, da so neodvisni napovedni dejavniki preživetja: velikost primarnega tumorja, oddaljene metastaze in tip tumorja. Starost bolnikov in metastaze v bezgavkah nista neodvisna prognostična dejavnika. Zaradi bolezni je umrlo kar 10 od 49 bolnikov (20%), ki so bili stari pod 45 let in so bili v II. stadiju bolezni po TNM sistemu.

Zaključki: Starost bolnikov ni neodvisni prognostični dejavnik pri folikularnem karcinomu ščitnice ali raku Huerthlejevih celic ščitnice. Bolnikov s folikularnim karcinomom ščitnice ali rakom Huerthlejevih celic ščitnice ni smiselno klasificirati glede starosti v TNM sistemu.

Terapija metastatskega diferenciranega raka ščitnice z radiojodom (^{131}I) ob uporabi rekombinatnega humanega TSH

A Schwarzbartl Pevec, B Vidergar Kralj, I Žagar, N Bešič

Onkološki inštitut Ljubljana

Namen: Ugotavljanje učinkovitosti terapije z ^{131}I ob uporabi rekombinantnega humanega TSH (rh TSH) pri pacientih z metastatskim diferenciranim rakom ščitnice (DRŠ) pri katerih stimulacija z endogenim TSH ni bila mogoča, bodisi zaradi drugih spremljajočih bolezni ali progressa bolezni med 4-6 tedenskim prenehanjem substitucijske terapije z L-tiroksinom.

Metode dela: Zdravili smo 7 pacientov z metastatskim DRŠ, pri katerih je predhodno že bila napravljena totalna tiroidektomija in so že prejeli 3-12 terapij z ^{131}I ob stimulaciji z endogenim TSH. Ti pacienti so prejeli 9 terapij (2/7 pacientov sta prejela 2 terapiji) z ^{131}I ob uporabi rhTSH, medtem ko so še vedno prejeli substitucijsko terapijo z L-tiroksinom. RhTSH (0.9 mg, i.m.) smo aplicirali v dveh zaporednih dnevih, tretji dan je bila aplicirana terapevtska doza ^{131}I (5.2-7.6 GBq), nato smo po 2-7 dneh posneli scintigram celega telesa. Učinkovitost terapije smo ugotavljali z merjenjem tiroglobulina (Tg) tri mesece po terapiji z ^{131}I ob rhTSH.

Rezultati: Nivo serumskega TSH po aplikaciji rhTSH je bil 61-260 mU/l. Pri vseh pacientih so bile vidne lezije, ki so kopičile ^{131}I (skupaj 36). Pri enem pacientu (ki je prejel 2 terapiji ob rhTSH) je bilo videti po drugi terapiji znižano kopičenje v posameznih lezijah na scintigramu celega telesa. Pri vseh pacientih smo opazovali zvišane vrednosti Tg pred terapijo z ^{131}I ob rhTSH (25-1748 ng/ml). Tri mesece po terapiji z ^{131}I ob rhTSH je Tg padel v 4 primerih (2 pacienta) na 9-65% izhodiščne vrednosti, v dveh primerih smo dosegli stagnacijo bolezni, v 3 primerih pa je bolezen napredovala (Tg je porasel na 125-190% izhodiščne vrednosti). RhTSH so pacienti v splošnem dobro prenašali. Dva sta opisovala slabost in /ali glavobol, dva pacienta bolečine na mestu kostnih metastaz.

Zaključek: Terapija z ^{131}I ob uporabi rhTSH pri metastatskem DRŠ je lahko učinkovita pri pacientih, ki jih sicer z ^{131}I ne bi mogli učinkovito zdraviti.

Delovanje spolnih žlez po zdravljenju levkemije v otroštvu

L Zadavec Zaletel¹, N Bratanič², B Jereb¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Klinični center Ljubljana, Pediatrična klinika

Namen: Ugotovitev kasnih posledic zdravljenja levkemije v otroštvu na spolnih žlezah.

Material in metode: Delovanje spolnih žlez smo ocenili pri 67 mladostnikih (37 ženskah, 30 moških), ki so se zdravili v Sloveniji zaradi levkemije od leta 1973 do 1992. Ob postavitvi diagnoze so bili stari 1-16 (med. 5) let, oceno delovanja spolnih žlez pa so imeli 4-25 (med. 13) let kasneje, v starosti 13-31 (med. 19) let. Bolniki so prejeli kombinirano kemoterapijo (KT) (32 bolnikov tudi ciklofosamid (CYC) in citarabin), 62 bolnikov je imelo profilaktično obsevanje (RT) glave z 12-49 (med. 18) Gy, dva bolnika sta imela RT glave in spinalnega kanala s 24 in 10 Gy. Devet bolnikov je imelo zdravljenje zaradi ponovitve bolezni; 2 dečka sta imela RT testisov z 12 Gy v 3 odmerkih, eno dekle je imelo RT celega trebuha z 20 Gy kot del tega zdravljenja. Trije bolniki so se zdravili zaradi pojava drugega raka. Delovanje spolnih žlez smo ocenili s kliničnim pregledom in merjenjem koncentracije estradiola in testosterona v serumu. Izmerili smo koncentracijo LH in FSH v serumu v osnovnem stanju in po stimulaciji.

Rezultati: Primarni hipogonadizem smo ugotovili pri 6 (9%) bolnikov. Pet (16.5%) moških je imelo primarni hipogonadizem z okvaro kličnega epitelijskega tkiva, dva od njih (zdravljena z RT testisov) sta imela tudi okvaro Leydigovih celic, dva pa znake disfunkcije Leydigovih celic. Primarni hipogonadizem smo ugotovili le pri eni ženski. Zdravljena je bila zaradi ponovitve bolezni s KT (vključno CYC), RT trebuha, glave in spinalnega kanala. Imela je amenorejo, potrebovala je nadomestno hormonsko zdravljenje z estrogeni, a je kljub temu rodila otroka. Pet žensk je imelo zgodnjo puberteto po RT glave. Ena bolnica je imela sekundarni hipogonadizem in hiposomatotropizem po RT glave z odmerkom 30 Gy, en bolnik je imel hiposomatotropizem po dvakratnem obsevanju glave (skupaj 49 Gy).

Zaključki: Zdravljenje levkemije v otroški dobi, predvsem KT z alkilirajočimi agensi in RT testisov, je povzročilo okvaro spolnih žlez pri nekaterih moških. Primarno zdravljenje levkemije pri dekletih ni povzročilo okvare spolnih žlez. Disfunkcije Leydigovih celic nismo opazili le po zdravljenju z RT testisov ampak tudi po sami KT z alkilirajočimi agensi. Ugotovili smo sekundarni hipogonadizem po RT glave z odmerkom le 30 Gy.

Kromosomske spremembe v somatskih celicah po različnih načinih zdravljenja

C Bilban Jakopin

Onkološki inštitut Ljubljana

Izhodišča: S študijo sem želela prikazati spremembe v somatskih celicah po različnih načinih zdravljenja (operaciji, kemoterapiji, obsevanju in kombiniranem zdravljenju) pri bolnikih s tumorji testisov.

Bolniki in metode: V prospektivno študijo sem vključila 119 bolnikov starih od 15 do 35 let. Glede na različne načine zdravljenja sem bolnike razdelila v šest skupin.

Za oceno strukturnih sprememb kromosomov sem uporabila konvencionalno osemindeseturno kulturo limfocitov. Uporabila sem tri znane mutagenetične metode:

- oceno strukturnih sprememb kromosomov,
- število mikro jeder v dvojedrnih limfocitih,
- izmenjava med sestrskima kromatidama.

Grafično sem prikazala mediano vrednost vseh treh spremenljivk pri vseh šestih skupinah v vseh treh meritvah z Microsoft Excel, Windows 95, Spremembe genomske slike znotraj posamezne vrste zdravljenja z globalno analizo med vsemi tremi meritvami – Fridmanov preiskus, analizo med posameznimi meritvami z Wilcoxonovim preiskusom, za globalno primerjavo med vsemi šestimi skupinami sem uporabila Kruskal-Wallisov preiskus, za parne primerjave pa Mann-Whitneyev preiskus.

Rezultati: Bolniki pred začetkom zdravljenja niso imeli bistvenih sprememb v genomski sliki v primerjavi s kontrolno skupino pregledovancev brez neoplazme.

- Takoj po končanem zdravljenju ugotavljamo pomembno zmanjšanje mitoz in veliko število poškodovanih kromosomov, večji odstotek kromosomskih sprememb, povečano število mikro jeder in izmenjav med sestrskima kromatidama.
- Šest mesecev po zdravljenju je mitotična aktivnost normalna. Število citogeničnih sprememb je značilno manjše, vendar še vedno znatno višje kot pred zdravljenjem.

Zaključki: Spremembe v genomu posamezne celice so lahko vzrok ponovitve bolezni oziroma pojavu novega primarnega tumorja.

Stanje prehranjenosti bolnika z rakasto boleznijo, ki je predviden za operativen poseg

N Rotovnik Kozjek, R Petrič

Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje: Do 85% bolnikov z rakom je podhranjenih. Dokazano je, da ima podhranjeni bolnik povečan riziko morbiditete in mortalitete med zdravljenjem.

Naš namen je opredeliti splošno stanje in prehranjenost bolnikov z rakasto boleznijo, ki so predvideni za operativni poseg, ob sprejemu in med hospitalizacijo. Identificirati je potrebno bolnike, ki potrebujejo prehrambeno podporo. V prihodnosti je smiselno to metodo razširiti na vse bolnike na Onkološkem inštitutu.

Metode: Za ugotavljanje podhranjenosti obstaja več orodij. Evropsko združenje za klinično prehrano (ESPEN) priporoča zaradi medsebojne primerljivosti rezultatov naslednja: MUST (malnutrition universal screening tool), NRS 2002 (nutritional risk screening) in MNA (mini nutritional assesment).

Zaključki: Predvidevamo, da bomo z identifikacijo problematike podhranjenosti bolnikov z rakom izboljšali potek zdravljenja in kvaliteto življenja.

KVALITETA-KONTROLA

OKUŽBE KIRURŠKEGA PODROČJA PRI BOLNIKI NA
INTENZIVNEM ODDELKU ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA V LETU 2002
M Kerin Povšič; Onkološki inštitut Ljubljana

PRESEČNA RAZISKAVA BOLNIŠNIČNIH OKUŽB 2001
D Musič; Onkološki inštitut Ljubljana

ZADOVOLJSTVO BOLNIKOV Z INFORMIRANJEM NA
ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA
B Skela Savič; Onkološki inštitut Ljubljana

SVETOVANJE BOLNIKU OB KEMOTERAPIJI – ODGOVORI NA
NAJPOGOSTEJŠA VPRAŠANJA
M Sonc; Onkološki inštitut Ljubljana

Okužbe kirurškega področja pri bolnikih na Intenzivnem oddelku Onkološkega inštituta v letu 2002

M Kerin Povšič

Onkološki inštitut Ljubljana

Namen: Z raziskavo smo želeli ugotoviti pogostnost okužb kirurškega področja in dejavnikov tveganja pri bolnikih na Intenzivnem oddelku. Pri kliničnem delu smo namreč opazili veliko število teh okužb, zlasti okužb organov in telesnih votlin.

Metode: Raziskava je bila retrospektivna. Podatke smo zbrali s pregledom dokumentacije bolnikov za leto 2002. Vključeni so bili bolniki po velikih trebušnih operacijah in operacijah večjih tumorjev okončin. Vsi posegi so bili elektivni. Kirurške rane so bile glede na stopnjo bakterijske kontaminacije čiste in čiste-kontaminirane.

Rezultati: Število bolnikov je bilo 163. Okužbo kirurškega področja je imelo 39 bolnikov (23,92%). V tej skupini je bilo 19 moških in 20 žensk. Povprečna starost je bila 45 let. Pri večini (31 bolnikov) je bila ASA (American Society of Anesthesiologists Classification) vrednost 2 ali 3. Predoperativno kemoterapijo ali obsevanje je imelo 9 bolnikov. Povprečno trajanje operacije je bilo 3,9 ure. Transfuzijo koncentriranih eritrocitov med operacijo ali po njej je dobilo 18 bolnikov.

Največ je bilo okužb organov ali telesnih votlin (21 bolnikov). Globoko okužbo vreznine je imelo 11 bolnikov, površinsko okužbo vreznine pa 7 bolnikov. Reoperacija zaradi okužbe je bila potrebna pri 10 bolnikih. Najpogosteje izolirana bakterija je bila *Enterococcus faecalis*.

Zaključek: Okužbe kirurškega področja so najpogostejše bolnišnične okužbe pri kirurških bolnikih. Predstavljajo eno četrtnino vseh bolnišničnih okužb. Njihova patogeneza je kompleksna.

Analiza skupine bolnikov z okužbo kirurškega področja po obsežnih elektivnih operacijah na Intenzivnem oddelku Onkološkega inštituta v letu 2002 je pokazala visok odstotek teh okužb. To si razlagamo s številnimi dejavniki tveganja pri bolniku z rakom in pri operativnem posegu. Pri bolniku so to oslabljen imunski sistem organizma zaradi same maligne bolezni in zaradi postopkov zdravljenja, oslABLJENA naravna odpornost, proteinsko-energetska malnutricija, ASA vrednost 3 ali več, sprememba bakterijske flore... Pomemben dejavnik tveganja pri operativnem posegu je trajanje operacije. Pri večini bolnikov z okužbo kirurškega področja je operacija trajala več kot 2 uri, kar pomeni veliko tveganje.

Presečna raziskava bolnišničnih okužb 2001

D Musič

Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod: Oktobra 2001 je na Onkološkem inštitutu Ljubljana potekala enodnevna presečna raziskava bolnišničnih okužb. Namen raziskave je bil oceniti prevalenco in tveganja določenih skupin bolnikov za bolnišnično okužbo, pridobiti podatke o najpogosteje izoliranih bakterijskih povzročiteljih iz kužnin in pridobiti vpogled v predpisovanje antibiotikov pri zdravljenju okužb.

Potek raziskave: Na dan raziskave je bilo na Onkološkem inštitutu Ljubljana hospitaliziranih 271 bolnikov; 14,4% starih do 45 let, 45,8% starih od 46- 65 let, 28,0% od 66 do 75 let in 11,8% več kot 75 let. Vsi bolniki razen enega (99,6%) so bili sprejeti z diagnozo neoplazme. Do dneva raziskave so bili bolniki v povprečju hospitalizirani 9,4 dni. 40,2% bolnikov je bilo hospitaliziranih 2 dni ali manj, 14,8% 3 –6 dni, 22,1% 7 –14 dni in 22,9% bolnikov več kot 14 dni.

Struktura sodelujočih bolnikov: Med hospitaliziranimi bolniki so bili naslednji deleži bolnikov s povečanim tveganjem za bolnišnično okužbo: 26,2% jih je bilo operiranih v mesecu pred raziskavo, 54,6% bolnikov je imelo imunsko okvaro, 5,2% diabetes in 1,8% implantiran vsadek. Prevalenca izpostavljenosti invazivnim posegom v tednu pred raziskavo je bila naslednja:

- V enoti intenzivne terapije (EIT) je imelo 40% bolnikov centralni žilni kateter, 80% periferni žilni kateter in 60% urinski kateter, noben bolnik ni bil na umetnem predihavanju, 93,3% bolnikov je imelo kirurško rano.
- Na kirurškem oddelku je imelo 38,3% bolnikov periferni in 21,3% urinski kateter, nobeden bolnik ni imel centralni žilni kateter, nobeden ni bil na umetnem predihavanju, 70,2% bolnikov je imelo kirurško rano.
- Na internističnih oddelkih je bilo 2,6% bolnikov s centralnim žilnim katetrom, 34,0% s perifernim in 7,7% z urinskim katetrom, 10,3% bolnikov je imelo kirurško rano.
- Na ginekoloških oddelkih je bilo 26,7% bolnikov s perifernim in 13,3% bolnikov z urinskim katetrom, nobeden s centralnim žilnim katetrom, 26,7% bolnic je imelo kirurško rano.

Kirurške rane so bile razvrščene v naslednje kategorije: 60,6% čistih, 26,8% čistih kontaminiranih, 11,3% kontaminiranih in 1,4% okuženih ran.

Rezultati raziskave: Okužbo ob sprejemu je imelo 5,2% bolnikov, bolnišnično okužbo je imelo 7,4% bolnikov. Največ bolnikov je imelo okužbo sečil (3,7%), sledile so okužbe kirurških ran (1,5%) in primarna okužba krvi (0,4%).

Najvišja prevalenca bolnišničnih okužb je bila na EIT 20,0%, sledijo kirurški oddelek (10,6%), ginekološki oddelki (6,7%) in internistični oddelki (5,7%). Naj-

pogostejše bolnišnične okužbe na EIT so bile okužbe kirurških ran (66,7%), na ostalih oddelkih pa okužbe sečil z naslednjimi deleži: kirurški oddelek – 60,0%, Internistični oddelki – 45,5% in ginekološki – 100%.

Povzročitelj je bil znan pri 70% bolnišničnih okužb. Med okužbami z znanim povzročiteljem je bila ena petina (21,4%) povzročena z več mikroorganizmi, 14,35% z dvema in 7,1% s tremi povzročitelji. Med povzročitelji je najpogostejši *Staphylococcus aureus*, sledi *E. Coli* in enterokoki. MRSA je bil dokazan pri 14,3% bolnišničnih okužb z znanim povzročiteljem. Bolnišnično okužbo je imelo 36,4% vseh bolnikov s centralnim žilnim katetrom in 30,6% bolnikov z urinskim katetrom.

Na dan raziskave ali v času hospitalizacije je antibiotike prejelo 20,7% bolnikov, od tega 27,0% profilaktično ali preventivno, 5,4% kot kirurško profilakso, 62,2% zaradi okužbe in 5,4% zaradi kombinacije teh razlogov. Tri četrtine (77,8%) bolnikov je imelo doma pridobljeno okužbo in ena tretjina (33,3%) bolnišnično okužbo. Povprečno je zdravljenje z antibiotiki trajalo 7 dni. Več kot 14 dni je antibiotike prejelo 12,5% bolnikov. Najpogosteje uporabljeni antibiotiki so bile kombinacije penicilinov z zaviralci beta laktamaz, fluorokinoloni in triazolovi derivati, ki so skupaj predstavljali kar 46,3% vseh predpisanih antibiotikov.

Raziskava je tudi potrdila, da so imeli bolniki, ki so bili hospitalizirani več kot 14 dni, najvišjo prevalenco (19,4%) bolnišničnih okužb, bolniki, hospitalizirani 7-14 dni, 11,7% in hospitalizirani 3-6 dni 2,5% prevalenco bolnišničnih okužb.

Izid hospitalizacije je bil v času raziskave znan za 17 bolnikov od 20-ih z bolnišnično okužbo. Od tega je eden ozdravel (5,9%), pri 41,25% se je stanje izboljšalo, pri 5,9% se je stanje poslabšalo in 17,6% bolnikov je umrlo z bolnišnično okužbo.

Zaključek: Z omenjeno raziskavo smo ocenili prevalenco bolnišničnih okužb, določili najpogostejše povzročitelje, skupine bolnikov s povečanim tveganjem, ocenili porabo antibiotikov in pridobili podatke za opredelitev in načrtovanje ukrepov preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb.

Zadovoljstvo bolnikov z informiranjem na Onkološkem inštitutu Ljubljana

B Skela Savič

Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod: Informiranje bolnika je kompleksen proces. Bolnik poleg osnovnih informacij, ki mu jih posreduje zdravnik o bolezni in zdravljenju ter medicinska sestra o zdravstveni negi in oskrbi, potrebuje še številne dopolnilne kontinuirane informacije in pogovore za lažje razumevanje samega procesa zdravljenja, stranskih učinkov in ukrepov v zvezi s tem ter informacije, ki mu olajšajo bivanje ter vplivajo na kakovost življenja v času zdravljenja. Mnoge raziskave narejene na tem področju so pokazale, da imajo tako medicinske sestre kot zdravniki premalo znanj in niso dovolj usposobljeni iz področja informiranja in komunikacije z bolnikom v smislu vodenja pogovora, poslušanja bolnika, edukacije, aktivnega vključevanja bolnika v pogovor in prilagajanja pogovora bolnikovim sposobnostim dojemanja.

Materiali in metode: Informiranje bolnika in učinkovita komunikacija z bolnikom je eden izmed postavljenih kazalcev kakovosti managementa v naši ustanovi. Zato smo v novembru 2003 s pomočjo anketnega vprašalnika izvedli raziskavo na vzorcu 181 bolnikov o njihovih izkušnjah na tem področju. V anketni vprašalnik smo zapisali 21 trditev oziroma kazalcev kakovosti iz dela in nalog dveh najštevilnejših poklicnih skupin v zdravstvu, to so zdravniki in medicinske sestre/zdravstveni tehniki. Vsebina trditev je bila vezana na naslednja področja dela:

- delo zdravnikov
pogovor in podajanje informacij bolniku o bolezni in načrtu zdravljenja, seznanjanje bolnika s stranskimi učinki specifičnega onkološkega zdravljenja, dnevno opravljanje vizite pri bolniku, varovanje zasebnosti pri pogovoru, viziti in posegih, izražanje spoštovanja do bolnika kot enakopravnega partnerja v procesu zdravljenja, splošno zadovoljstvo bolnikov z delom zdravnika in zdravljenjem v zavodu.
- delo medicinskih sester
podajanje navodil o preprečevanju stranskih učinkov specifičnega onkološkega zdravljenja, dostopnost pisnih gradiv o stranskih učinkih zdravljenja, varovanje zasebnosti pri pogovoru, viziti in posegih, posredovanje zdravil ob predpisanem času,

odziv medicinskih sester/zdravstvenih tehnikov na klic obposteljnega zvonca, izražanje spoštovanja do bolnika kot enakopravnega partnerja v procesu zdravstvene nege, splošno zadovoljstvo bolnikov z delom medicinskih sester in zdravstveno nego v zavodu.

Rezultati in diskusija: V prispevku bomo prikazali izkušnje bolnikov in njihovo zadovoljstvo s postavljenimi kazalci kakovosti v vprašalniku. Poleg tega bomo prikazali čakalne čase pri opravljanju diagnostičnih in terapevtskih posegov v naši bolnišnici, po oceni bolnikov ter zadovoljstvo bolnikov s hotelskimi uslugami. Podatke smo obdelali s pomočjo statističnega programa SPSS. Poleg osnovne deskriptivne analize smo podatke obdelali še po parametrih: vpliv stopnje izobrazbe bolnikov, vpliv starosti bolnikov in vpliv spola na izražanje zadovoljstva s storitvami v zavodu.

Zaključek: Spremljanje izkušenj in zadovoljstva bolnikov z informiranjem, komunikacijo in izvedenimi storitvami je managementu zdravstvenega zavoda v pomoč pri ugotavljanju izobraževalnih potreb zaposlenih, odkrivanju področij, na katerih se pojavljajo strokovni in organizacijski problemi. Le z izvajanjem aplikativnih raziskav, uvajanjem izboljšav v praksi in vrednotenjem le teh, lahko rečemo, da to pomembno področje spremljamo in izboljšujemo.

Svetovanje bolniku ob kemoterapiji – odgovori na najpogostejša vprašanja

M Sonc

Onkološki inštitut Ljubljana

Namen: Predstavitev odgovorov na nekatera najpogostejša vprašanja, s katerimi se obremenjujejo rakavi bolniki. Odgovori so zbrani v obliki brošure, ki je namenjena tako osebu, ki prihaja v stik z bolnikom, kot tudi bolniku samemu.

Vsebina (odgovori na najpogostejša vprašanja):

1. Kaj je kemoterapija?
2. Kaj lahko dosežemo s kemoterapijo?
3. Ali bo moje zdravljenje samo kemoterapija?
4. Katera zdravila bom dobival?
5. Kje bom dobival kemoterapijo?
6. Kako pogosto in kako dolgo bom dobival kemoterapijo?
7. Kako bom dobival kemoterapijo?
8. Ali kemoterapija boli?
9. Ali lahko med zdravljenjem s kemoterapijo jemljem druga zdravila?
10. Ali bom med kemoterapijo in po njej lahko delal?
11. Kako naj vem, ali kemoterapija deluje?
12. Ali povzroča stranske učinke?
13. Kateri stranski učinki so najpogostejši med kemoterapijo ali po njej?
14. Koliko časa trajajo stranski učinki?
15. Kako naj se prehranjujem pri zdravljenju s kemoterapevtiki?

Zaključek: Predstavljeni odgovori omogočajo informiranje bolnika o poteku zdravljenja bolezni in sodijo k farmacevtski in zdravniški skrbi za bolnika, katere namen je ugotavljanje, reševanje in preprečevanje problemov v zvezi z zdravili in zdravljenjem, cilj pa doseganje pozitivnega terapevtskega izida v smislu izboljšanja kakovosti bolnikovega življenja.

SODELAVCI 17. ONKOLOŠKEGA VIKENDA

prof. dr. Zoran M. Arnež, dr. med., višji svetnik, kirurg
Klinični center Ljubljana, SPS Kirurška klinika,
KO za plastično kirurgijo in opeklino

doc. dr. Igor Bartenjev, dr. med., dermatovenerolog
Dermatologija Bartenjev

Sonja Bebar, dr. med., ginekologinja
Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Nikola Bešić, dr. med., kirurg
Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Cvetka Bilban Jakopin, dr. med., radioterapevtka
Onkološki inštitut Ljubljana

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

mag. Darja Eržen, dr. med., kirurginja
Onkološki inštitut Ljubljana

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

prof. dr. Rastko Golouh, dr. med., višji svetnik, patolog
Onkološki inštitut Ljubljana

Kristijana Hertl, dr. med., radiologinja
Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Marko Hočevar, dr. med., kirurg
Onkološki inštitut Ljubljana

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

Maksimiljan Kadivec, dr. med., rentgenolog
Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Veronika Kloboves Prevodnik, dr. med., citopatologinja
Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Radovan Komel, univ. dipl. kem.
Medicinska fakulteta, Inštitut za biokemijo

doc. dr. Hotimir Lešničar, dr. med., radioterapevt
Onkološki inštitut Ljubljana

- višji znan. sod. dr. Srdjan Novaković**, univ. dipl. biol.
Onkološki inštitut Ljubljana
- dr. Janja Ocvirk**, dr. med., internistka
Onkološki inštitut Ljubljana
- mag. Bojana Pajk**, dr. med., internistka
Onkološki inštitut Ljubljana
- Marija Snežna Paulin Košir**, dr. med., radioterapevtka
Onkološki inštitut Ljubljana
- Miljeva Rener**, dr. med., rentgenologinja
Onkološki inštitut Ljubljana
- prof. dr. Zvonimir Rudolf**, dr. med., radioterapevt
Onkološki inštitut Ljubljana
- mag. Tatjana Stopar**, dr. med., anesteziologinja
Onkološki inštitut Ljubljana
- doc. dr. Primož Strojan**, dr. med., radioterapevt
Onkološki inštitut Ljubljana
- doc. dr. Margareta Strojan Fležar**, dr. med., citopatologinja
Onkološki inštitut Ljubljana
- Barbara Vidergar Kralj**, dr. med., internistka
Onkološki inštitut Ljubljana
- doc. dr. Branko Zakotnik**, dr. med., internist
Onkološki inštitut Ljubljana
- mag. Janez Žgajnar**, dr. med., kirurg
Onkološki inštitut Ljubljana

ŠESTNAJST 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

XVI.
DOKTRINI ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z
MALIGNIMI LIMFOMI IN BOLNIC Z RAKOM RODIL
LAŠKO
22. IN 23. NOVEMBER 2002

SPONZORJI

XVII. onkološki vikend so gmotno podprli:

ASTRAZENECA UK LIMITED

AVENTIS PHARMA d.o.o.

FUNDACIJA "DOCENT DR. J. CHOLEWA"

HOFFMANN-LA ROCHE LTD

JANSSEN-CILAG

KULTURNI CENTER LAŠKO

MEDIS d.o.o.

MERCK d.o.o.

NOVARTIS PHARMA SERVICES INC.

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

PFIZER H.C.P. CORPORATION

PHARMASWISS

PIVOVARNA LAŠKO

SCHERING AG

SCHERING-PLOUGH CE AG

VALENCIA Stoma-Medical d.o.o.

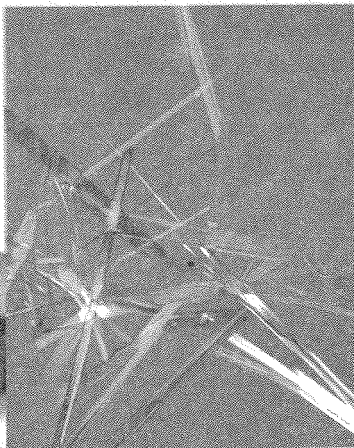
ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU



- 9. 05. 04



vodilni v onkologiji



Švicarska farmacevtska družba Hoffmann-La Roche Ltd z raziskavami na področju raka razvija številna nova zdravila, ki pomenijo napredek v zdravljenju raka.

www.hoffmann-laroches.si

17. ONKOLOŠKI VIKEND
(Zbornik)

Uredniki:

N. Bešič, F. Anderluh, J. Benedik, S. Frkovič Grazio, G. Gašljevič, F. Marolt,
S. Novakovič, I. Oblak Biček, P. Strojan, P. Petrič, 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

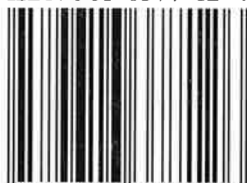
Računalniški prelom:

Zdenko Jilek

Natisnil:

Nejc d.o.o., Ljubljana, maj 2004

ISBN 961-6377-12-4



9 789616 377126