

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU



ONKOLOŠKI VIKEND

Zbornik



 **KRKA** p.o. ZDRAVILIŠČA

Šmarješke Toplice,
20. in 21. november 1992

KANCEROLOŠKA SEKCIJA
SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA
ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

ONKOLOŠKI VIKEND

Zbornik

 **KRKA** p.o. ZDRAVILIŠČA

Šmarješke Toplice,
20. in 21. november 1992

DRUGEMU ONKOLOŠKEMU VIKENDU NA POT

Že drugič se v tem lepem okolju Šmarjeških Toplic srečujemo na strokovnem sestanku slovenskih zdravnikov in medicinskih sester. Namen teh sestankov je seznaniti zdravstvene delavce z dosežki vseh vej medicine. Področje onkologije je postalo namreč že tako obširno, da je težko slediti vsem dejavnostim, zato je naloga kancerološke sekcije, da na svojih sestankih seznanja zdravstvene delavce vseh specializacij z najnovejšimi dosežki diagnostike in onkološkega zdravljenja. Na teh sestankih pa hkrati pregledujemo in preverjamo tudi svoje znanje ter uspehe zdravljenja, s čimer krepimo prepotrebno znanje za zdravljenje letno nad 6.000 na novo odkritih rakavih bolnikov v Sloveniji. Sestanki bodo dvakrat v letu, vsakokrat bomo na njih obravnavali drugo tematiko, pri čemer bodo imele prednost bolezni, ki se pojavljajo največkrat. Želimo si čim večjo udeležbo, strokovnega uspeha in medsebojnega spoznanja. Želim, da bi tudi naš drugi sestanek uspel, saj obravnava nadvse zanimivo tematiko.

Predsednik
kancerološke sekcije:
prof. dr. Franc Lukič



Na povabilo kancerološke sekcije Slovenskega zdravniškega društva se tudi tokrat radi odzivamo želji po soorganizaciji drugega onkološkega vikenda, saj je ves prežet s tematiko, ki živo zadeva zdravstvenovzgojni program »SLOVENIJA 2000 IN RAK«.

Društva za boj proti raku gradijo svojo dejavnost izrecno na dosežkih moderne onkologije in tokrat gre za pomemben prispevek ginekologov. Vse teme drugega onkološkega vikenda so namreč posvečene raku maternice, prav ta pa zavzema v boju proti raku pomembno mesto.

Program »SLOVENIJA 2000 IN RAK« je posvečen zdravstvenemu izobraževanju in vzgoji šolske mladine ter odraslih – isto velja tudi za evropski program »EVROPA V BOJU PROTI RAKU«. Trenutno so v to delo vpeti predvsem pedagoški delavci. Naša naloga je, temeljito jih usposobiti za to zahtevno delo, kar pa lahko opravijo samo zdravstveni delavci!

Dovolite mi, da izkoristim priliko za majhen apel vsem vam, udeležencem drugega onkološkega vikenda:

»ČE IN KADAR VAS BODO DRUŠTVA ZA BOJ PROTI RAKU POPROŠILA ZA POMOČ PRI USPOSABLJANJU PEDAGOŠKIH DELAVCEV ZA URESNIČEVANJE PROGRAMA »SLOVENIJA 2000 IN RAK«, NE ODKLONITE SVOJEGA SODELOVANJA!«

Le s skupnimi močmi bomo dosegli zastavljeni cilj: do leta 2000 zmanjšati incidenco raka za 15%. Grozljiva številka 6.000 na novo odkritih rakavih bolnikov vsako leto, nas resnično obvezuje, obvezuje vse, strokovnjake in laike.

Že v naprej moja iskrena zahvala za pomoč in sodelovanje, brez vaše strokovne pomoči bodo vsa naša prizadevanja ostala nična!

Predsednik
Zveze slovenskih društev
za boj proti raku
prof. dr. Andrej Kocijan



RIZIČNI FAKTORJI PRI ENDOMETRIJSKEM KARCINOMU

Jule Kovačič, Stelio Rakar, Meta Hren-Božič*

Endometrijski karcinom je postal v zadnjih letih najpogostnejši karcinom ženskega spolovila in je odgovoren za določeno število smrti v ženski populaciji. V naši študiji smo z monovariantno analizo ugotavljali, kateri faktorji in v kakšni meri vplivajo na smrtni izhod bolezni. V analizo smo vključili 402 primera endometrijskega karcinoma, ki so bili v obdobju 1978 do 1985 kirurško zdravljeni na Ginekološki kliniki v Ljubljani. Za vse analizirane primere imamo zadnje podatke iz prvega četrletja leta 1992, pri večini podatkov nam je pomagal Register za raka Slovenije. Najkrajša doba sledenja je bila pet let. Od 402 primerov je umrlo 87 žensk. Smrtnost je znašala 21,6%. Tabela 1 prikazuje strukturo stadijev.

Tabela 1. Struktura stadijev bolezni pri 402 primerih endometrijskega karcinoma

Stadij	Število	%
I.	340	84,6
II.	39	9,7
III.	23	5,7
Vseh	402	100,0

V analizi smo upoštevali naslednje rizične faktorje: histološki tip, histološka diferenciacija, globina invazije v endometrij, stanje bezgavk in starost pacientk.

V tabeli 2 je prikazana ustrezna smrtnost pri različnih histoloških tipih.

Tabela 2. Histološki tip in smrtnost pri 402 primerih endometrijskega karcinoma

Tip	Število	Umrle	
		Število	%
Endometriozni	307	67	21,8
Adenokanton	40	1	2,5
Adenoskvamozni	17	7	41,2
Mucinozni	10	2	20,0
Papilarni	16	3	18,8
Svetlocelični	12	7	58,3
Vseh	402	87	21,6

* Prof. dr. Jule Kovačič, Ginekološka klinika UKC, Šljajmerjeva 3, 61000 Ljubljana
Prof. dr. Stelio Rakar, Ginekološka klinika UKC, Šljajmerjeva 3, 61000 Ljubljana
Prof. dr. Meta Hren-Božič, Ginekološka klinika UKC, Šljajmerjeva 3, 61000 Ljubljana

Iz tabele je razvidna visoka smrtnost pri adenoskvamoznem in svetloceličnem tipu endometrijskega karcinoma.

Smrtnost, povezana z diferenciacijo, je prikazana v tabeli 3.

Tabela 3. Smrtnost v zvezi z diferenciacijo (N = 402)

Stopnja diferenciranosti	Število	Umrle	
		Število	%
Dobra	311	45	14,5
Srednja	32	11	34,4
Slaba	54	30	55,5
Neznana	5	1	

$$Z^2 = 49.1258 \quad P < 0,0000$$

Tabela 3 prikazuje signifikantno povečano smrtnost pri slabo diferenciranih tumorjih.

Prav tako je signifikantno povečana smrtnost pri tumorjih z invazijo globlje kot do polovice miometrija (tabela 4).

Tabela 4. Odvisnost smrtnosti od globine invazije (N = 402)

Globina invazije	Število	Umrle	
		Število	%
Manj kot 1/2 miometrija	239	22	9,2
Več kot 1/2 miometrija	150	62	41,3
Neznano	13	3	

$$Z^2 = 56.25306 \quad P < 0,0000$$

Podrobnosti pa so prikazane v tabeli 5.

Tabela 5. Odvisnost smrtnosti od globine invazije

Globina invazije	Število	Umrle	
		Število	%
Samo endometrij in minimalna invazija v miometrij	121		4,1
Eksofitična rast	45		13,3
Invazija do seroze	57		52,6
Samo na polipu	8		

Pelvične bezgavke so bile odstranjene pri 261 pacientkah, niso bile pa vzete pri 141 primerih. Smrtnost je prikazana na tabeli 6.

Tabela 6. Smrtnost odvisna od limfadenektomije (N = 402)

	Število	Umrle	
		Število	%
Bezgavke vzete	261	43	16,5
Bezgavke niso vzete	141	44	31,2

$Z^2 = 41,71$ $P < 0,0006$

Tabela prikazuje dejstvo, da puščene bezgavke pri operaciji signifikantno zvišajo smrtnost v primerjavi z limfadenektomijo.

Prav tako pozitivne bezgavke signifikantno zvišajo smrtnost (tabela 7).

Tabela 7. Smrtnost odvisna od prizadetosti bezgavk

Stanje bezgavk	Število	Umrle	
		Število	%
Negativne	237	32	13,5
Pozitivne	24	11	45,8

$Z^2 = 16,55$ $P < 0,0000$

Iz tabele je tudi razvidno, da so bile pelvične bezgavke prizadete v 24 primerih, kar znaša 9,2% vseh limfadenektomij.

Kar zadeva starost pacientk je bila smrtnost povišana predvsem v starosti nad 70 let, kar pa je lahko povezano tudi z drugimi obolenji in starostjo samo (tabela 8).

Tabela 8. Starostna struktura in smrtnost (N = 402)

Starostna skupina	Število	Umrle	
		Število	%
35 do 44 let	18 (4,5%)	4	22,0
45 do 69 let	320 (79,6%)	54	16,9
70 in več let	64 (15,9%)	29	45,3
Vseh	402 (100,0%)		

Pri endometrioidnem karcinomu smo analizirali tudi smrtnost pri kombinaciji sočasno prisotnosti stopnje diferenciranosti in globine invazije (tabela 9, 10 in 11).

Tabela 9.

	Število	Umrle	
		Število	%
Endometrioidni karcinom z invazijo manj kot polovico	188	18	9,6
Entometrioidni karcinom z invazijo več kot polovico	105	46	43,6
$Z^2 = 46,25 \quad P < 0,0000$			

Tabela 10.

	Število	Umrle	
		Število	%
Endometrioidni karcinom z invazijo manj kot polovico in dobro diferenciacijo	141	15	10,6
Entometrioidni karcinom z invazijo več kot polovico in dobro diferenciacijo	57	16	28,1
$Z^2 = 9,34 \quad P < 0,002$			

Tabela 11.

	Število	Umrle	
		Število	%
Endometrioidni karcinom z invazijo manj kot polovico in dobro diferenciacijo	57	16	28,1
Entometrioidni karcinom z invazijo več kot polovico in dobro diferenciacijo	26	18	69,2
$Z^2 = 12,51 \quad P < 0,0004$			

Tabela 9, 10 in 11 kažejo, da sta slaba diferenciranost in globina invazije več kot polovico debeline miometrija pomembna rizična faktorja.

Kirurško terapijo so sestavljali klasični, takoimenovani stari Wertheim, enostavna abdominalna histerektomija in vaginalna histerektomija. Limfadenektomija je bila izvršena vedno pri klasičnem Wertheimu, pa tudi pri določenem številu enostavnih abdominalnih histerektomij. Vaginalna histerektomija je prišla v poštev pri starejših ženskah in pri takšnih, kjer je bil operativni riziko povečan.

Tabela 12 prikazuje odnos smrtnosti in tipa operativne terapije. Tabela kaže, da je bila najmanjša smrtnost pri pacientkah, s klasično Wertheimovo operacijo. Razlika je signifikantna.

Tabela 12. Tip operativne terapije in smrtnost

	Število	Umrle	
		Število	%
Klasični Wertheim	173	21	12,2
Abdominalna histerektomija	179	54	30,2
Vaginalna histerektomija	50	12	24,2

$Z^2 = 17,049$ $P < 0,002$

Tabela 13 prikazuje smrtnost zaradi karcinoma pri posameznih stadijih odvisno od tipa operacije. Tudi tu je smrtnost po klasičnem Wertheimu znatno manjša kot po običajni abdominalni histerektomiji.

Tabela 13. Smrtnost pri posameznih stadijih v odvisnosti od tipa operacije

	Wertheim	Abdominalna operacija
	umrle (%)	Umrle (%)
Stadij I.	10,0	24,6
Stadij II.	23,5	47,4
Stadij III.	33,3	77,8

Tabela 14 prikazuje signifikantno povečano smrtnost, če je bila pri invaziji več kot polovico debeline miometrija izvršena samo enostavna abdominalna histerektomija. Isto velja tudi za primere s slabo diferenciacijo (tabela 15).

Tabela 14. Smrtnost pri globini invazije več kot polovico miometrija v odvisnosti od tipa operacije

	Število	Umrle	
		Število	%
Wertheim	68	15	22,1
Abdominalna histerektomija	68	37	55,1

$Z^2 = 15,07$ $P < 0,0001$

Tabela 15. Smrtnost pri slabo diferenciranih primerih v odvisnosti od tipa operacije

	Število	Umrle	
		Število	%
Wertheim	22	7	31,8
Abdominalna histerektomija	28	20	71,4

$$Z^2 = 7,78 \quad P < 0,005$$

Fisher Exact Probability P 0,0058

Dobljeni podatki kažejo, da bo potrebno pri primerih z invazijo več kot polovico debeline miometrija in s slabo diferenciacijo, če je le mogoče opraviti klasično Wertheimovo operacijo z limfadenektomijo. Informacijo o teh dveh faktorjih lahko dobimo pred terapijo s histološko preiskavo kiretaže, vaginalnim ultrazvokom in tudi z vaginalnim ultrazvokom z uporabo color Doppler tehnike.

Razen 30 primerov so bile vse pacientke še pooperativno obsevane. Pri primerih, ki smo jih uvrstili med ugodne, smo predlagali samo aplikacijo radija v kupolo vagine, v primerih s slabo prognozo (večji tumorji in slaba diferenciacija) pa zunanje obsevanje. Struktura je prikazana v tabeli 16.

Tabela 16. Struktura pooperativnega obsevanja

	Število	%
Vaginalni radij	216	53,7
Zunanje obsevanje	156	38,8
Niso bile obsevane	30	7,5

Pri 13 primerih smo opazovali vaginalni recidiv (3,2%). Pri 12 primerih je šlo za primere s slabo prognozo in so bile vse zunanje obsevane. Vse so umrle. Pri enem primeru je šlo za dobro diferenciran karcinom z invazijo manj kot polovico debeline. Ta pacientka je po operaciji dobila radij v vagino. Pacientka še živi.

Z našo monovariantno analizo smo ugotovili, da sta najmočnejša rizična faktorja globina invazije in slaba diferenciacija in da je pri takih primerih, če je le mogoče, potrebno opraviti klasično Wertheimovo operacijo z limfadenektomijo.

VAGINALNI ULTRAZVOK IN ENDOMETRIJSKI KARCINOM

Andrej Možina, Pavel Zupan*

Uporaba vaginalnega ultrazvoka (UZ) ima v zadnjem času številne nove aplikativne možnosti. Visoka ločljivost novih UZ aparatov in kratka razdalja med sondo ter preiskovalnim organom nam omogočata vizualizacijo patoloških procesov v mali medenici. Zaradi svoje neagresivnosti in relativne cenenosti ima ta metoda vse več zagovornikov in naj bi tako vaginalni UZ postal sestavni del ginekološkega pregleda predvsem v menopavzi.

V tej študiji želimo prikazati možnosti, ki jih ponuja vaginalni UZ pri ugotavljanju patoloških procesov v maternici in ugotoviti v kolikšni meri lahko vpliva na radikalnost kirurškega posega. Poudarek je zlasti na ugotavljanju globine invazije endometrijskega karcinoma.

Študija endometrijske patologije z vaginalnim UZ poteka na ginekološki kliniki v Ljubljani že dve leti in zajema približno 300 primerov. Kazuistika je večplastna, prav vsi primeri pa so histološko verificirani in primerjani z izsledki UZ. Študija še poteka, podatki še niso v celoti obdelani in so zato samo preliminarni.

Kriteriji za uvrstitev pacientke v študijo:

- a) pacientke z dokazanim endometrijskim karcinomom ali atipično hiperplazijo (106 pacientk),
- b) pacientke s simptomi endometrijske patologije v postmenopavzi (139 pacientk) in
- c) pacientke iz rizične skupine.

Pacientke, ki prihajajo na kliniko z verificiranim endometrijskim karcinomom, rutinsko pregledamo z UZ, pri čemer ocenjujemo globino invazije v endometriju, velikost defekta, lokalizacijo in druge UZ fenomene kot so konture, tekočina v kavumu, ehogenost, mikrociste ter subendotelno anehogeno polje. Razumljivo je, da je preiskovalni čas nekoliko daljši in je tudi ocena do neke mere subjektivna, saj za histološki izvid vemo že pred preiskavo. Zato je na tej stopnji pomembno le ugotavljanje globine invazije ter lokalizacija, obeh parametrov, ki ju lahko objektiviziramo s histološkim izvidom. Pri tem je seveda pomembno upoštevati predhodno abrazijo, ki bistveno vpliva na UZ izvid, zlasti na obliko in debelino defekta, le v manjši meri pa na globino invazije. Tudi pomemben UZ fenomen intrakavitarne tekočine je lahko posledica kiretaže.

Zaradi intrauterine intaktnosti je za študijske namene zelo pomembna podskupina, kjer iščemo UZ fenomene že pred abrazijo. V tej podskupini smo pregle-

* Dr. Andrej Možina, Ginekološka klinika UKC, Šlajmerjeva 3, 61000 Ljubljana
Dr. Pavel Zupan, Ginekološka klinika UKC, Šlajmerjeva 3, 61000 Ljubljana

dali 136 pacientk zaradi krvavitev v menopavzi (več kot 6 mesecev amenoreje). Rezultati so objektivnejši, UZ fenomeni pa zanesljivejši (ni iatrogenega defekta).

1. Vaginosonografija v postmenopavzi

Vsaka krvavitev v postmenopavzi je lahko pokazatelj endometrijskega karcinoma. Da bi ga izključili se poslužimo agresivne metode kiretaže, ki nam da zanesljivo histološko sliko. Napredek se kaže v vse manjši agresivnosti postopka in hkratnem zagotavljanju enake diagnostične zanesljivosti. Bernascek ugotavlja 30% endometrijske patologije pri ženskah s postmenopavzalno krvavitvijo, pri čemer je potrebno poudariti, da v endometrijsko patologijo šteje tako hiperplazijo, polipe in miome kakor tudi endometrijski karcinom sam. Od 77 žensk jih je 9 (12%) imelo endometrijski karcinom. Prelomnico pri izbiri diagnostične metode postavljajo študije debeline endometrija, ki skoraj povsem izključujejo endometrijski karcinom pri debelini endometrija pod 5 mm.

Mnenja o tem, ali je pri manj kot 5 mm debelem endometriju potrebno vsako krvavitev v menopavzi histološko preveriti, so deljena, vsekakor pa je dana možnost UZ kontrole s časovno odloženo kiretažo. Prav tako moramo upoštevati možnost ti. asimptomatskega endometrijskega karcinoma, katerega incidenca znaša po Osmers-u kar 3%. Vaginosonografija nam torej omogoča zgodnjo detekcijo tudi asimptomatskega karcinoma. Večnoma so ti karcinomi v stadiju I, zahtevajo manj radikalne operacije, preživetje je znatno višje, cost-benefit pa upoštevanja vreden. Vsekakor se je izkazalo, da vaginosonografija zasluži svojo mesto v sklopu rednega ginekološkega pregleda, še zlasti pri ženskah v postmenopavzi.

Iz tabele 1 je razvidno, da je 51% žensk v menopavzi krvavelo zaradi patološkega procesa in kar pri 15 (10,8%) smo odkrili endometrijski karcinom. V nobenem primeru ni bila debelina endometrija manjša od 5 mm in le v enem do 10 mm. Povprečna debelina znaša 24 mm (od 7 do 37 mm). Iz tabele je očitno, da je v veliki večini patoloških procesov endometrija debelejši od 10 mm. Le 4,5% (0,8% endometrijskih karcinomov) je v rangi 5 do 10 mm, ni pa nobene korelacije med debelino endometrija (defekta) in vrsto patološkega procesa. Potrebno se zdi poudariti, da je kar v 16% kiretaža neustrezna in ne zadošča za histološko verifikacijo stanja endometrija. Vsi primeri endometrijskega karcinoma z globoko invazijo (6 od 15) so imeli premer defekta večji od 24 mm (poprečje). Gre za majhen vzorec, je pa v njem nakazana korelacija med globino invazije ter debelino defekta.

2. Globina invazije pri endometrijskem karcinomu

Glede na različno prognozo in preživetje je predoperativno ugotavljanje globine invazije endometrijskega karcinoma zelo pomembno. Praktičnega pomena je zlasti za predoperativni načrt o radikalnosti operacije. Globina invazije pozi-

Tabela 1. Debelina endometrija in histološki izvid
(139 krvavitev v postmenopavzi)

40 mm				*	*		84 60%	-65 46,5%	-14 10%
				*	***	*			
30 mm	**			**	**	*	23 17%	-4 3%	-1 0,8%
				*	**				
20 mm	**	**		*	****	****	32 23%	-2 1,5%	-0 0%
	**		*	***	**				
10 mm	**			*	****	*	22 15,8%	29 20,9%	17 12,2%
	***		*	*	****	****			
5 mm	*	**	***	**	**	*	17 12,2%	39 28%	15 10,8%
	*	***	***	*					
5 mm	**	***	***		**		17 12,2%	39 28%	15 10,8%
	****	****	***		**				
5 mm	****	****	****	****	****	****	17 12,2%	39 28%	15 10,8%
	****	****	****	****	****	****			
slaba kiretaža							skupaj 139		
22	29	17	17	39	15	51%			
15,8%	20,9%	12,2%	12,2%	28%	10,8%				

tivno korelira s pozitivnimi pelvičnimi bezgavkami in znaša pri globoki invaziji kar 25%, pri plitvi pa 1% (9). Prav tako je pomembno spoznanje, da so paraaortne bezgavke v primerih, ko gre za globoko invazijo, prizadete v 6%.

Vaginosonografija nam danes omogoča dokaj natančno in zanesljivo ugotavljanje globine invazij v endometriju.

Zanesljivost metode je odvisna od:

- a) kvalitete UZ aparata,
- b) izkušenosti preiskovalca,
- c) velikosti uterusa,
- č) prisotnosti miomov, adenomioze in pelvičnih tumorjev ter
- d) načina meritve.

Tudi tehnika merjenja je pri različnih avtorjih različna:

- a) globina invazije v 3 segmentih miometrija (Fleischer),
- b) globina invazije v 2 segmentih miometrija (Carlsson),
- c) izračunavanje % invazije v miometriju (Sahakian) in
- č) globina invazije v korelaciji z V endometrija ali z razmerjem V endometrija/uterusa (Gordon, Fleischer).

V skladu s priporočili FIGO o kirurškem stagingu endometrijskega karcinoma se pretežno uveljavlja merjenje invazije v dveh segmentih (plitva ali manj kot 50% in globoka ali več kot 50%).

Tabela 2 nam prikazuje primerjavo UZ in histološkega izvida. Ocenjujemo štiri parametre. Iz tabele je razbrati, da zanesljivost UZ diagnoze narašča z globino invazije. V kliničnem delu je smiselna diagnostika invazije preko polovice miometrija, zato so rezultati v tabeli 3 poenostavljeni. Občutljivost vaginosonografije pri detekciji globine invazije nad 50% je 94%, specifičnost pa 91%.

Sklep in ugotovitve

1. Debelina endometrija več kot 5 mm zahteva v postmenopavzi diagnostično evaluacijo.
2. Vaginosonografija ne omogoča diferenciacije med benignim in malignim procesom endometrija.
3. Vaginosonografija je za zdaj edina uporabna in neagresivna diagnostična metoda pri asimptomatskem endometrijskem karcinomu.
4. Omogoča nam dodatne informacije (globina invazije, lokalizacija, velikost uterusa), ki lahko bistveno vplivajo na predoperativni načrt zdravljenja endometrijskega karcinoma.

Tabela 2. Primerjava globine invazije med UZ in histološkim izvidom

Ultrazvok	H i s t o l o g i j a				
	invazija 0	inv. susp.	inv. glob.	do seroze	
Ni invazije	25	11	2	1	39 (37%)
Invazija suspektna	3	13	2	0	18 (17%)
Invazija globoka > 50%	1	2	30 (26%)	3	36 (34%)
Invazija do seroze			3	10	13 (12%)
	29 (27%)	26 (25%)	37 (35%)	14 (13%)	106 (100%)
Debelina endometrija	20 mm	21 mm	24 mm	25 mm	22 mm
Diferenciacija	G1...62%	...65%	...50%	...50%	
	G2...14%	...19%	...32%	...24%	
	G3...24%	...16%	...18%	...26%	

Tabela 3. Primerjava globine invazije med UZ in histološkim izvidom (106 primerov endometrijskega karcinoma)

Ultrazvok	Histologija		
	invazija < 50%	invazija > 50%	
Invazija < 50%	52	5	57 (54%)
Invazija > 50%	3	46	49 (46%)
Skupaj	55	51	106 (100%)

5. Občutljivost metode pri ugotavljanju globine (več kot 50%) invazije je 94%, nizka specifičnost 91% pa narekuje pomisleke pri odločitvah glede radikalnosti operacije.

Literatura

1. Fleischer AC, Gordon AN, Entman SS, Hepple DH. Transvaginal scanning of the endometrium. *J CL in Ultrasound* 1990; 18: 337-49
2. Grunfeld L, Walker B, Bergh P. High-Resolution endovaginal ultrasonography of the endometrium: A noninvasive test for endometrial adequacy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 200-4
3. Orr JW, Holloway RW, Orr PF, Holiman JL. Surgical staging of uterine cancer: 14 analysis of perioperative morbidity. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 209-16
4. Ortac F, Bahceci M, Salih M. Myometrial invasion of endometrium cancer assessed by transrectal ultrasonography. *Gynecol Obstet* 1991; 32: 115-7
5. Carter J, Carson L, Byeus I, Movad M. Transvaginal ultrasound in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol Survey* 1991; 46: 687-96
6. Varner E, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 195-9
7. Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, Lowe DG, Chard T. Sonographic depiction of postmenopausal endometrium with transabdominal and transvaginal scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 279-283
8. Gordon AN, Fleischer AL, Reed FW. Depth of myometrial invasion in endometrial cancer: preoperative assesment by transvaginal ultrasonography. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 321-7

9. Creasman WT, Horrow CP, Bundy BN et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1987; 60: 2035-41
10. Sekakian V, Ryroup C, Turner P. Endometrial carcinoma: Transvaginal ultrasonography prediction of depth of myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 217-9
11. Fleischer AC, Kepple DM. Transvaginal sonography. A clinical atlas. J.B. Lippincott comp., Philadelphia, 1992

RADIKALNA INTRAKAVITARNA BRAHITERAPIJA ENDOMETRIJSKEGA KARCINOMA

Fras, A. P., S. Bebar, M. Vrščaj-Uršič*

Endometrijski karcinom je med najpogostnejšimi malignomi ženskih spolnih organov. Zlasti v zadnjih letih posvečajo kliniki vedno več zanimanja temu malignomu in to iz več razlogov. Med temi so zvišanje incidence, spreminjanje narave ali bioloških lastnosti, verjetna odvisnost od estrogenov (zlasti pri perimenopavzalnih bolnicah) ter hormonska kontracepcija med mlajšo starostno skupino (1).

Tudi po podatkih Registra raka za Slovenijo opažamo porast incidence endometrijskega karcinoma. (Tabela 1), (2, 3, 4).

Tabela 1. Incidenca endometrijskega karcinoma v Sloveniji (po podatkih RR za Slovenijo)

Leto	Število bolnic
1968	113
1978	149
1988	188

80% vseh endometrijskih karcinomov je diagnosticiranih v stadiju I (5, 6). Na splošno je priznано, da je v stadiju I endometrijskega karcinoma operativno zdravljenje s kompletno odstranitvijo maternice ter obojestransko adneksotomijo najustreznejše zdravljenje. Vendar je določeno število bolnic zdravljenih tudi z radioterapijo, ker kirurško zdravljenje ni možno zaradi starosti ali drugih spremljajočih stanj (7). Med te kontraindikacije uvrščamo najpogosteje: splošno slabo stanje, bolezn kardiorespiratornega sistema, prekomerno telesno težo ter sladkorno bolezen.

Intrakavitarna brahiterapija je v stadiju I najustreznejši način obsevalnega zdravljenja (8). Desetletja smo uporabljali metodo, ki jo je razvil Heyman. Pri tej metodi, tudi pri nas jo imenujemo »packing«, je bilo potrebno uvesti v maternično votlino kovinske kapsule, ki so bile polnjene z ^{226}Ra . Ta metoda pa je imela določene pomanjkljivosti. Predstavljala je veliko obremenitev s sevanjem za operaterja, prav tako tudi za negovalno osebje na oddelkih, kjer so bile te bolnice. Tako smo tudi na Onkološkem inštitutu uvedli priročnejšo metodo, ki sta jo razvila Simon in Silverstone. Pri tej metodi se uporablja ^{137}Cs namesto ^{226}Ra (9).

Prednosti Simonove metode so naslednje:

1. manjša izpostavljenost operaterja sevanju,

* Doc. dr. Peter Fras, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

Dr. Sonja Bebar, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

Mag. dr. Metka Vrščaj-Uršič, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

2. manjša možnost komplikacij med samim vstavljanjem sevalcev v maternično votlino,
3. krajši čas obsevanja zaradi višjih aktivnosti cezijevega virov,
4. nižja izpostavljenost negovalnega osebja sevanju.

Simonovo metodo intrakavitarnega obsevanja pri endometrijskem karcinomu uporabljamo pri naslednjih indikacijah:

1. preoperativno obsevanje,
2. v sklopu kombinirane radikalne radioterapije pri napredovanih endometrijskih karcinomih,
3. radikalna intrakavitarna brahiterapija,
4. paliativna brahiterapija,
5. metroragije brez karcinoma pri kontraindikacijah za operativno ali hormonsko zdravljenje.

Material in metode dela

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo v letih od 1980 do 1984 z intrakavitarno brahiterapijo zdravili 104 bolnice z endometrijskim karcinomom. Le za tri bolnice ni bilo možno dobiti podatkov. Pri pregledu dokumentacije smo ugotovili, da je bilo med temi bolnicami 47 zdravljenih izključno z intrakavitarno brahiterapijo. Za eno bolnico nismo dobili podatkov, tako da smo lahko upoštevali le 46 bolnic. Pri ostalih bolnicah pa je bila brahiterapija v sklopu ostalih načinov zdravljenja. (Tabeli 2 in 3).

Tabela 2.

Indikacija za intrakavitarno brahiterapijo (packing)	Število bolnic
Preoperativno obsevanje	18
Kombinirana radikalna radioterapija	10
Radikalna brahiterapija	46
Paliativna brahiterapija	19
Brahiterapija pri recidivih	1
Metroragije brez karcinoma	5
Nedokončana brahiterapija	2
Skupno število bolnic	101

Vse bolnice so bile obsevane po metodi, ki sta jo uvedla Simon in Silverstone. Pri vseh bolnicah, ki smo jih zdravili izključno z brahiterapijo, smo vsaditev virov sevanja ponovili trikrat v razmaku enega tedna. Ob vsaki vstavitvi smo se odločili za obsevanje s 1800 mgh (miligramskimi urami). Ta doza naj bi predstavljala približno 3000 r na notranjo steno maternice. Danes se namesto

Tabela 3. Radikalna intrakavitarna brahiterapija

Leto	Število bolnic
1980	9
1981	5
1982	8
1983	6
1984	18
Skupaj	46

zastarele enote mgh doza izraža v cGy (centigrejih). Referenčna točka je določena tako, da je ekvivalentna doza izražena v cGy, kar pomeni, da je doza 1800 cGy ekvivalentna dozi 1800 mgh na notranji površini maternice.

Po končanem intrakavitarnem obsevanju s Simonovimi aplikatorji (nosilci virov sevanja) smo obsevali še sluznico nožnice s posebnim vložkom, ki ga imenujemo PVC-T. Polnjen je s cezijem ali radijem in v določenem času obseva sluznico nožnice s 4000 cGy (v nekaj manj kot 30 urah).

Rezultati

Radikalno intrakavitarno brahiterapijo (»packing«) endometrijskega karcinoma uporabljamo že dolga leta tudi na Onkološkem inštitutu. Večina bolnic, zdravljenih s tem načinom obsevanja, je imela bolezen v I., dve v II. stadiju, pri petih bolnicah pa stadija ni bilo mogoče oceniti niti retrogradno. (Tabela 4).

Tabela 4.

Stadij bolezni	Število bolnic
I A	16
I B	23
II	2
Nedefiniran	5
Skupaj	46

Histološka diferenciacija je pokazala, da je bil karcinom pri večini bolnic dobro diferenciran. Pri 7 bolnicah ni bila določena stopnja diferenciranosti karcinoma. (Tabela 5).

Tabela 5. Stopnja histološke diferenciacije endometrijskega karcinoma

Stopnja diferenciacije	Število primerov
G 1	22
G 2	15
G 3	1
Nedefinirana	8
Skupaj	46

Za 9 bolnic ni bilo mogoče dobiti podatkov o nadaljnjem poteku bolezni. Za ostale smo upoštevali pet-letno preživetje, kot vzrok smrti pa bodisi drugo bolezen ali pa lokalni recidiv malignoma ali generalizacijo bolezni. (Tabela 6).

Tabela 6. Preživetje bolnic z endometrijskim karcinomom po intrakavitarni brahiterapiji

Preživetje		Število bolnic
Več kot 5 let		23
Umrle v prvih petih letih	karcinom	4
	druga bolezen	10
Ni podatkov		9
Skupaj		46

Diskusija

Indikacije za radikalno intrakavitarno zdravljenje endometrijskega karcinoma so razmeroma ozke. Ker je kirurško zdravljenje priznано kot najuspešnejše v zgodnjih stadijih bolezni, prav kontraindikacije za operativno zdravljenje pogojujejo uporabo obsevalnega zdravljenja. Tako so tudi pri bolnicah, ki so se zdravile z radioterapijo, spremljajoča stanja ali bolezni pogojevale indikacijo za ta način zdravljenja. (Tabela 7). Starostna razdelitev bolnic z endometrijskim karcinomom kaže, da jih je bilo največ med 60 in 70 letom starosti. Najmlajša bolnica je bila stara 50, najstarejša pa 83 let. (Tabela 8). Že same kontraindikacije, ki so onemogočale operativno zdravljenje, kažejo, da so bile te bolnice visoko rizične. Kljub temu, da za 9 bolnic ni bilo podatkov o poteku bolezni, je petletno preživetje razmeroma ugodno (50%). Pri 14 bolnicah, ki so umrle prej kot v petih letih, je bil le pri štirih bolnicah malignom vzrok smrti (pri dveh bolnicah recidiv z oddaljenimi metastazami in pri dveh samo oddaljene meta).

Tabela 7.

Endometrijski karcinom Spremljajoče bolezni ali stanja	Število bolnic
Prekomerna telesna teža (adipositas)	22
Bolezni kardiorespiratornega sistema	13
Splošna slaba kondicija (starost)	7
Druga maligna bolezen	4
Skupaj	46

Tabela 8. Incidenca endometrijskega karcinoma po starosti pri bolnicah, zdravljenih samo z intrakavitarno brahiterapijo

Starost	50–59	60–69	70–79	80 in več
Število bolnic	8	17	13	8

Najmlajša bolnica 50 let

Najstarejša bolnica 83 let

Podobne rezultate navajajo tudi drugi. Tako so v Milanu z intrakavitarno brahiterapijo s kobaltovimi viri sevanja zdravili 41 bolnic z endometrijskim karcinomom stadija I. Petletno preživetje je 45,7% (8). Boljše rezultate navajajo v M.D. Anderson Hospitalu v Houstonu, 5-letno preživetje je 68%.

Med samim zdravljenjem se lahko pojavijo komplikacije, bodisi zaradi operativnega posega (vsaditev virov sevanja, dilatacija cervikalnega kanala) ali druge zaradi stanja bolnic. Kot komplikacije navajajo perforacijo maternične stene, infekt, radiocistitis in radioproktitis. Vseh teh komplikacij pri naših bolnicah nismo zasledili. Zaradi majhnega števila bolnic ni možno z zanesljivostjo ocenjevati pojava komplikacij, vendar so le-te sporadične ali pa tako blago izražene (predvsem radiocistitis in radioproktitis), da pri običajnem sledenju bolnic teh podatkov niti nismo dobili.

Povzetek

Intrakavitarna brahiterapija endometrijskega karcinoma v zgodnjih stadijih je razmeroma uspešen način zdravljenja. Kljub visoki starosti in drugim neugodnim stanjem bolnic, največkrat zaradi nacepljenih starostnih bolezni, je ta metoda v rokah strokovnjakov dovolj uspešna, da kljub določenemu riziku uspešno zdravi endometrijski karcinom.

Literatura

1. Boutselis, J.G. Endometrial Carcinoma. Prognostic Factors and Treatment. *Surgical Clinics of North America* – Vol. 58, No. 1, February 1978
- 2., 3., 4. Incidenca raka v Sloveniji. Onkološki inštitut v Ljubljani. Register raka za Slovenijo. 1968, 1978, 1988
5. Dattatreya N. Nori, B.S. Hilaris, M. Tome, J.L. Lewis et al.: Combined Surgery and Radiation in Endometrial Carcinoma: An Analysis of Prognostic Factors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 13, pp 489–497
6. Baram A., A. Figer, M. Inbrar, E. Levy et al.: Endometrial Carcinoma Stage I – Comparison of Two Different Treatment Regimes – Evaluation of Risk Factors and its Influence on Prognosis; Suggested Step by Step Treatment Protocol. *Gynecologic Oncology* 22, 294–301 (1985)
7. Grigsby, P.W., R.R. Kuske, C.A. Perez, et al.: Medically inoperable Stage I Adenocarcinoma of the Endometrium Treated with Radiotherapy Alone. *Am. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 13, 483–488, 1987
8. Volterani, F., D. Sigurta: Radioterapia dell'adenocarcinoma dell'endometrio. *La Radiologia Medica (Radio. Med.)* 66: 537–541, 1980

9. Simon, N., S.M. Silverstone: Intracavitary Radiotherapy of Endometrial Cancer by Afterloading. *Gynecologic Oncology* 1, 13–16 (1972)
10. Landgren, R.C., G.H. Fletcher, L. Delclos, J.T. Wharton: Irradiation of Endometrial Cancer in Patients with Medical Contraindication to Surgery or with Unresectable Lesions. *Am. J. Obst. Gynecol.* 126, 148–154, 1976

OBSEVALNO ZDRAVLJENJE BOLNIC Z RAKOM MATERNIČNEGA TELESA

Marija Jeromen-Kavčič*

Zdravljenje bolnic z rakom materničnega telesa je primarno kirurško, vendar pa včasih operativni poseg kljub nižjemu stadiju obolenja, zaradi spremljajočih obolenj, oslabeledosti ali visoke starosti, ne prihaja v poštev. Prav tako kirurški poseg ni možen v višjih stadijih bolezni, pa se v takih primerih odločimo za obsevalno zdravljenje. Glede na zdravstveno stanje in razširjenost bolezni, zdravimo bolnice z intrakavitarnim ali perkutanim obsevanjem, če je le mogoče pa obe obliki kombiniramo.

Ni dosti avtorjev, ki bi navajali komplikacije ali preživetje bolnic z rakom materničnega telesa, zdravljene zgolj s perkutanim obsevanjem, kajti večino zdravimo primarno s kirurgijo (1, 2, 3, 4). Preživetja in komplikacije so različna, zato nas je zanimalo, kakšne težave imajo naše bolnice med perkutanim obsevanjem in kako uspešni smo z zdravljenjem.

Material in metode

V letih od 1982 do 1986 smo na onkološkem inštitutu 52 bolnic z rakom materničnega telesa zdravili s perkutanim obsevanjem brez operacije, 7 bolnicam pa smo poleg perkutanega obsevanja dodali še intrakavitarno obsevanje. Bolnice so bile v glavnem starejše, najmlajša je imela 50, najstarejša pa 89 let (tabela 1). Poprečna starost je bila 72 let.

Tabela 1. Razporeditev bolnic z rakom materničnega telesa po starostnih skupinah

Starost	Število bolnic
50–59	8
60–69	13
70–79	21
80–89	10
Skupaj	52

Sorazmerno precej bolnic je prišlo na zdravljenje z nižjim stadijem obolenja (tabela 2), vendar pa pri njih operativni posegi niso bili možni zaradi srčnih in drugih obolenj, splošne oslabeledosti ali pa same starosti. Prav tako zaradi neprimerne anatomije ni bilo mogoče uporabiti intrakavitarnega obsevanja.

Večkrat smo se kljub slabemu splošnemu stanju bolnic odločili za perkutano obsevanje, da bi ustavili vsaj krvavitev iz tumorja.

* Dr. Marija Jeromen-Kavčič, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

Tabela 2. Razporeditev bolnic po stadijih (FIGO)

Stadij	Število bolnic	N = 52
I	11	
II	9	
III	21	
IV	11	

Vsi malignomi so bili histološko verificirani (tabela 3), v večini primerov pa smo lahko določili stopnjo diferenciacije (tabela 4).

Tabela 3. Razporeditev bolnic po histološkem tipu karcinoma

Histološki tip	Število bolnic	N = 52
Adenoca (+ adenoacanthoma)	36	
Adenosquamozni ca	3	
Clear cell adenoca	3	
Serozni papilarni adenoca	10	

Tabela 4. Razporeditev bolnic po stopnji diferenciacije tumorja

Stopnja diferenciacije	Število bolnic	N = 52
Grade 1	15	
Grade 2	8	
Grade 3	17	
Stopnja ni določena	12	

Bolnice smo obsevali na linearnem akceleratorju z žarki X, energije 8 MeV. V obsevalno polje smo običajno zajeli nožnico, malo medenico in primarne bezgavke. Dnevno smo na tumor aplicirali od 1,5 do 2,5 Gy, vedno prek anteriornega in posteriornega polja. Obsevali smo jih petkrat tedensko. Ker so bile bolnice v glavnem v slabem splošnem stanju s spremljajočimi obolenji, nismo mogli vsem aplicirati potrebne tumorske doze (tabela 5). Obsevanja smo morali pogosto za kratek čas prekiniti, pri 13 bolnicah pa so prekinitve trajale od 3 do 5 tednov.

Tabela 5. Tumorska doza, ki so jo bolnice prejele pri perkutanem obsevanju

Prejeta doza	Število bolnic	N = 52
do 14 Gy	5	
15–29.5 Gy	9	
30–49.5 Gy	18	
50–60 Gy	20	

Rezultati

Komplikacije med obsevanjem

Težave zaradi obsevanja so se pokazale po prejeti tumorski dozi 36 Gy. 5 bolnic je imelo radiovulvitis, 3 so imele krče v trebuhu z driskami, pogostejše odvajanje blata je navajalo 8 obsevanj, dišurične težave pa je med obsevanjem imelo 5 bolnic. Razen pri dveh bolnicah so po simptomatski terapiji težave hitro minile.

Uspešnost obsevanja

Učinek obsevanja smo ocenjevali neposredno po prejeti tumorski dozi ter s stopnjo celokupnega preživetja. Pri 28 bolnicah lokalnega efekta (brez odgovora RT) nismo opazili, pri 9 je bil opazen zmeren regres (delni odgovor), pri 15 bolnicah pa je bil regres tumorja dober (kompleten odgovor).

Preživetje

Preživetje je bilo od 1 meseca do 10 let, kolikor traja najdaljša kontrola (tabela 6). Mediana preživetja je 12 mesecev. Kakor smo pričakovali je bilo slabše preživetje pri višjih stadijih obolenja in pri bolnicah s slabše diferenciranimi tumorji (tabela 7).

Tabela 6. 5 letno preživetje bolnic z rakom materničnega telesa po stadijih

Stadij	Vse bolnice	Preživele	Odstotek
I	11	5	45
II	9	1	11
III	21	2	9
IV	11	0	0
Skupaj	52	8	15

Tabela 7. 5 letno preživetje po stadiju, stopnji diferenciacije in prejeti tumorski dozi

Stadij	Stopnja diferenciacije	Prejeta tumorska doza v Gy
I	9	60
I	1	58
I	1	58 + 1 × intrakavitarno
I	1	60
I	2	50 + 2 × intrakavitarno
II	1	56 + 1 × intrakavitarno
III	1	60
III	9	60

Razprava in sklep

Za perkutano obsevanje kot edino obliko zdravljenja bolnic z rakom materničnega telesa smo se odločili zaradi njihovega splošnega slabega stanja, številnih spremljajočih boleznih in starosti oz. napredovalega obolenja, ko primarna operativna terapija ni bila več možna.

Med obsevanjem so bolnice imele težave v gastrointestinalnem traktu, nekatere radiovulvitis, druge pa radiocistitis.

Težave so bile le nekoliko pogostejše kot jih sicer opažamo pri bolnicah, ki jim obsevamo predel male medenice in nožnico z enakim režimom (5, 6), kar si razlagamo z nižjo prejeto tumorsko dozo in pavzami med obsevanjem.

Kljub temu, da vseh bolnic nismo uspeli obsevati do predvidene tumorske doze, smo v 15 primerih vendarle dosegli dober regres tumorja (CR), pri 9 pa opazili zmeren regres tumorja. Če bi bolnice lahko obsevali do višje tumorske doze (1, 3), bi vsekakor dosegli boljše preživetje, kar je razvidno iz tabele 7.

Pet let je preživelo 8 bolnic (15%). Glede na starost, spremljajoče bolezni in posebej glede na nizko tumorsko dozo, je odstotek preživetja primeren, nikaikor pa ne slab. Pet bolnic je v prvih 5 letih umrlo zaradi drugih obolenj.

Kljub slabemu splošnemu stanju bolnic, komplikacije med obsevanjem niso bile bistveno hujše in pogostnejše, uspešnost zdravljenja pa smo glede na tumorske doze, ki jih je bilo potrebno in možno aplicirati, pričakovali.

Literatura

1. Grigsby PW, Kuske RR, Perez CA et al. Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 143–8
2. Roger AP. Abdominal radiotherapy for cancer of the uterine cervix and endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1453–8
3. Trimble EL, Jones HW. Management stage II endometria adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 323–6
4. Cuisenier J, Nabholz JM, Perez A, Brechet E, Horiot JC. Stage I and II cancer of the endometrium. Value of the combination of pelvic radiotherapy and curietherapy followed by total hysterectomy without lymph node removal. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1990; 19 (1): 107–12
5. Valente S, Onnis GL. Urologic complication an urodynamics in gynecological oncology. *Eur J Gynaec Oncol* 1987; 7: 174–6
6. Kuhelj J, Kavčič M. Frequency of subacute complication in the high dose radiation therapy of cancer of the utherine cervix. *Radiol Yugosl* 1974; 8: 21–7

SISTEMSKA TERAPIJA RAKA MATERNIČNEGA TELESA

V. Stržinar, O. Cerar*

I. Hormonska terapija

Predvsem progesteronske preparate že več let uporabljamo pri zdravljenju metastaskega in recidivnega karcinoma telesa maternice, odgovor na terapijo, po podatkih iz literature, opazujemo v 15–30%, študije pa so pokazale, da je odgovor na hormonske preparate v korelaciji s prisotnostjo oziroma nivojem hormonskih receptorjev v tumorju.

Rak endometrija spada med hormonsko odzivne tumorje, saj vemo da sluznica maternične votline, odkoder ta rak izvira, raste prav pod vplivom estrogenov. Progestageni ustavijo rast in sluznica zaradi njihovega delovanja dozori.

V primerjavi z normalnim endometrijem vsebuje maligno spremenjen endometrijski le malo estrogenskih in progesteronskih receptorjev (ERC in PRC), razmerje med PRC in ERC je znižano, znižano pa tudi razmerje med ERC in PRC v plazmi napram količini in jih je torej relativno več v jedru. Razlog za to je nenormalna odzivnost malignega endometrija na hormonsko regulacijo (1).

Tumorji z nizko vsebnostjo receptorjev so bolj maligni, rastejo bolj invazivno in zgodaj metastazirajo, običajno so slabo diferencirani, kar pa ni pravilo. Večkrat slabo diferenciran endometrijski karcinom vsebuje veliko hormonskih receptorjev in obratno. Morfološka slika tumorja torej ne odraža vselej njihovih funkcionalnih lastnosti.

Informacija o PRC in ERC je prognostični faktor zase in najpomembnejši prognostični faktor za stadija I. in II. Tako je bilo 3-letno preživetje bolnic I. in II. stadija z nivojem progesteronskih receptorjev nad 100/fmol/g beljakovin, 93%, le 36% pa pri bolnicah z nivojem pod 100/fmol/g beljakovin.

Sodeč po študijah številnih skandinavskih in nemških inštitutov (2), analize vsebnosti PRC in ERC ter razmerje med njima, ne dajejo boljših rezultatov glede prognoze kot jo daje določanje le ene vrste receptorjev.

O tem, kateri od obeh receptorjev boljše napove prognozo, so mnenja deljena. Za terapijo je uporabnejši PRC, ker je odzivnost na terapijo s progestageni (P) odvisna od nivoja PRC. Od P preparatov pride v poštev zlasti Medroksiprogesteron acetat (MPA), ki 10-krat močneje deluje na tumor kot pa naravni progesteron. Podobno sta učinkovita tudi hidrokspirogesteron in megestrol.

Mehanizem antitumorskega delovanja MPA ni povsem jasen. Kaže, da deluje direktno na PRC v citoplazmi karcinomske celice, potuje v jedro in tam blokira sintezo DNA ter s tem rast celice, hkrati pa indirektno ovira sproščanje ACTH LH in kortizola, kar je seveda neodvisno od tumorskih receptorjev.

* Mag. Vida Stržinar, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana
Mag. Olga Cerar, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

Za direkten učinek je torej potreben receptor v citoplazmi. Povečanje števila PRC je mogoče izzvati s kratkotrajnim dajanjem antiestrogenov. S tamofixenom (TAM) dosežemo npr. padec koncentracije ERC, poveča pa se število PRC (1).

Standardna terapija endometrijskega karcinoma I. in II. stadija je kirurška. Obvezno je narediti operativni staging in hkrati tudi peritonealni izpirek.

Adjuvantne hormonske terapije ESO (European School of Oncology) v stadiju I. in II. zaenkrat ne priporoča. V randomizirani študiji 1.200 bolnic je Fergote iz Osla s svojimi sodelavci (3) ugotovil, da glede preživetja ni razlike med bolnicami, ki so dobivale MPA ali placebo. Kljub temu, da je bila študija randomizirana, ni bila opravljena stratifikacija v zvezi z nivojem PRC tumorja. Prav tako Fergote ni posebej preučeval rizične skupine. To je opravil šele Piver (4), ki je MPA dajal bolnicam I. in II. stadija s pozitivnim izpirkom in po tej terapiji ugotovil 100% regres, ki je bil citološko potrjen ob »second look operaciji«.

Tudi za višje stadije endometrijskega karcinoma velja, da je najučinkovitejša kirurška terapija, če je le mogoče, z dodatnimi različnimi tipi obsevalnih terapij.

Standardna terapija pri inoperabilnih tumorjih je obsevanje, medtem ko sta hormonska in citostatska terapija še v fazi kliničnih poizkusov. Individualno za vsako bolnico posebej določi terapijo team: ginekolog-onkolog, radioterapevt-onkolog ter internist-onkolog.

Zadnje čase poročajo o posameznih primerih obsežnih tromboz (5) zaradi visokih doz MPA.

Odgovor na hormonsko terapijo je odvisen od nivoja receptorjev. Če teh nismo določili, velja, da dobro in srednjediferencirani karcinomi vsebujejo receptorje in zato reagirajo na MPA, dočim slabo diferencirani receptorjev praviloma nimajo. Ne glede na PRC dosežemo odgovor na MPA pri približno 30% zdravljenih bolnicah. Odziv na MPA pri PRC pozitivnih bolnicah je okrog 75%, pri PRC negativnih pa le 7% (2). Zelo pomemben je podatek, da je odziv na kemoterapijo pri PRC negativnih bolnicah boljši kot pa pri PRC pozitivnih.

Pri PRC pozitivnih bolnicah je vzrok za izostanek učinka MPA lahko napaka v prenosu kompleksa PRC + MPA v jedro ali pa trenutno nizka količina PRC v citoplazmi. To teorijo na nek način potrjuje boljša učinkovitost alterirajoče terapije z antiestrogeni in progesteroni. Bolnicam so kontinuirano dajali en teden TAM in tri tedne MPA, s čimer so dosegli 62% odgovor, kar je dosti boljše kot pri monoterapiji z MPA. Monoterapija s TAM je dala odgovor v 20% (1), z MPA pa dosegamo do 70% odgovor pri pljučnih metastazah, medtem, ko je učinek na lokalni recidiv slab.

Običajne doze, ki jih dajemo so: prvi mesec 2-krat tedensko po 1000 mg MPA (Depo Provera), nato pa nadaljujemo z dozo 1000 mg enkrat tedensko, ali pa 100 mg MPA (Provera) na dan.

Določanje hormonskih receptorjev

Običajne metode za določanje hormonskih receptorjev so biokemične in imunohistokemične.

Najpogosteje uporabljana biokemična metoda, s katero določamo receptorje tudi na našem onkološkem inštitutu, je gradientno centrifugiranje v saharoznem mediju ter analiza saturacije. Metoda je rutinsko uvedena pri določanju hormonskih receptorjev karcinomskega tkiva dojke. Z analizo potrjujejo za koruzno zrno velikost tumorskega tkiva (cca. 400 mg). Če analize ne opravijo še isti dan, je potrebno vzorec zamrzniti na -70°C . Problem pri endometrijskem karcinomu je vzorčenje. Material za analizo mora biti sveže tumorsko tkivo, če pa je vzorčnemu tkivu primešano tkivo normalnega endometrija, bodo vsi rezultati povsem neuporabni. Pravilen odvzem bi bil s histeroskopom ali pa direktno iz prerezanega uterusa neposredno po histerektomiji, vendar tudi v tem primeru ne moremo biti povsem prepričani, da smo za preiskavo vzeli resnično samo tumorsko tkivo. Zato je najobetavnejša metoda določanja PRC imunohistokemična, s katero določamo receptorje iz parafinskih preparatov z monoklonalnimi anti PRC protitelesci. Tako vzorčenje je zanesljivo, ker je vzorec patohistološko pregledan. Prednost te metode pa je v tem, da potrebujemo le majhen vzorec in da lahko uporabimo tudi arhiviran material, če gre za določanje receptorjev. Žal pa je ta metoda draga, saj je preštevanje receptorjev v celicah preparata in izračun koncentracije le-teh računalniški, metoda sama pa še ni prirejena za rutinsko delo.

II. Citostatska terapija

a) Monoterapija

Za razliko od hormonske terapije danes še nimamo standardne citostatske terapije – kemoterapije za bolnice z metastatskim rakom materničnega telesa. Posamezni citostatiki so sicer pokazali določeno aktivnost, omenimo med drugimi doxorubicin, hexamethylamin in cisplatin. V literaturi navajajo avtorji odgovore v 20 do 40%, potrebno pa je seveda pripomniti, da so ti rezultati dobljeni na relativno majhnem številu bolnic, zajetih v te študije. Od vseh citostatikov, uporabljenih v monoterapiji, je največ podatkov o doxorubicinu, tako da po Thigpen-u priporočajo, ob testiranju novih citostatikov ali kombinaciji le-teh, randomizirane študije v primerjavi z doxorubicinom 60 mg/m intravenozno na 3 tedne. Thigpen poroča o 37% odgovoru, odgovorilo je namreč 16 od 43 bolnic, kar v 26% opisuje popoln odgovor. Srednje preživetje pri bolnicah, ki so odgovorile, je bilo 14 mesecev, medtem ko je bilo pri bolnicah z delnim odgovorom le 6,8 meseca, pri bolnicah s progresiranim obolenjem pa samo 3,5 mes.

Kot vedno pri sistemski, v našem primeru citostatski terapiji, vplivajo na možnost odgovora: starost bolnic, stanje zmogljivosti, čas od zdravljenja do pojava prve ponovitve bolezni ter stopnja malignosti primarnega tumorja. Stranski

učinki, kakor jih opisujejo, so podobni kot v študijah o uporabi doxorubicina v monoterapiji.

V literaturi zasledimo seveda tudi nekaj spornih podatkov o aktivnosti cisplatina. Ko so ga uporabili kot »second line« zdravljenje, je odgovorila le ena od 25 bolnic, v primerih pa, ko so ga uporabljali v dozah nad 100 mg/m, pri bolnicah, ki dosedaj niso bile deležne citostatske terapije, je bil odgovor celo 40%. Poudariti pa je seveda nujno, da je trajanje odgovora tudi v teh primerih relativno kratko.

b) Kombinirana sistemska terapija

Kombinirana kemoterapija pri napredovalem oziroma metastatskem raku materničnega telesa še vedno ni dovolj preučena. Na razpolago imamo relativno malo študij, ki zajemajo le majhno število bolnic. Novejše študije o uporabi kombinacije doxorubicin + cisplatin, poročajo v nekaterih primerih o relativno visokem odstotku odgovora, žal pa so, kot že večkrat omenjeno, narejene na majhnem številu bolnic in zato statistično niso signifikantne. Randomizirana študija kombinacije doxorubicina in cisplatina v primerjavi z monoterapijo z doxorubicinom, je v kombinaciji dala 45% odgovor, če to primerjamo z 20% odgovorom pri zdravljenju le z doxorubicinom.

Po podatkih iz literature naj bi bila najuspešnejša terapija cisplatin, doxorubicin in cyclophosphamid (PAC shema), ki je dala odgovor v 45%, žal pa so pri bolnicah opazovali zmerne in celo hude stranske učinke.

Kombinacija hormonske terapije (Megestrol) s cyclophosphamidom, doxorubicinom z/ali brez 5-FU pri 126 bolnicah je prinesla odgovor v 22%. Srednje preživetje je bilo 27 tednov. Bila pa je nesignifikantno boljša kot 19% odgovor, ki ga je ista skupina dosegla le z doxorubicinom. Tako še vedno ostaja odprto vprašanje ali hormonska terapija v kombinaciji z mono- oziroma kombinirano citostatsko shemo poveča antitumorski efekt.

Po mnenju strokovnjakov GOG in EORTC naj bi bil bodoči razvoj sistemskega zdravljenja raka materničnega telesa usmerjen v vključevanje čimvečjega števila bolnic v prospektivne študije. Vključevali naj bi predvsem bolnice, ki sodijo v visoko rizično skupino.

Ne gre zgotjiti za odkritje zdravila, ki bi delovalo na metastatsko oziroma lokalno ponavljajočo se bolezen, temveč odkriti citostatike, ki bi jih lahko uporabljali pri neoadjuvantnih načinih zdravljenja.

V strokovni javnosti priporočajo vključevanje bolnic z napredovalim ali metastatskim rakom materničnega telesa v multicentrične študije.

Naše izkušnje s sistemskim zdravljenjem (kemoterapijo) metastatskega in lokalno napredovalega raka materničnega telesa so sporadične. Do sedaj pri nas ni bilo nobene pobude za ustrezno študijo, niti se nismo vključevali v multicentrične študije, ki uporabljajo sistemsko terapijo (hormonsko, citostatsko

ali kombinacijo obeh) pri zdravljenju raka materničnega telesa. S kemoterapijo smo zdravili zlasti mlade bolnice z metastatsko boleznijo, ki je povzročala simptomatiko, pri čemer smo najpogosteje uporabljali kombinacije z antraciklini (PAC shema).

POSEBNOSTI MALIGNIH TUMORJEV MEHKIH TKIV

Janez Novak*

Maligni tumorji mehkih tkiv (MTMT ali **mehkotkivni sarkomi**) so redki, zajemajo le slab odstotek vseh rakastih tvorbo. Vzniknejo praviloma iz celic mezoderma in se zato pojavijo kjerkoli v človeškem telesu. O etiologiji vemo hudo malo. Nekaj odstotkov teh tumorjev nastane po obsevanju drugih benignih ali malignih bul, drugi vzroki pa so zgolj hipotetični. Poškodba, ki jo večkrat zasledimo v anamnezi, verjetno le opozori bolnika na že rastočo bulo.

Klinična slika je dokaj enolična. Bolniki se predstavijo z različno dolgo rastočo, bolj ali manj dobro omejljivo bulo, ki jim ne povzroča posebnih težav. Nekateri občutijo rahlo nelagodnost, včasih rahlo bolečino ob pritisku na bulo, druge začne bula motiti pri vsakodnevnih opravilih. Dostikrat povezujejo nastanek otekline s predhodnim udarcem. Spontana bolečina ne sodi v tipično sliko, nakazuje pa zelo hitro rast tumorja in slabo prognozo. Z napredovanjem tumorja postane klinična slika pestrejša, nastopijo simptomi in znaki prizadetosti pomembnih sosednih struktur – velikih žil, živcev, kosti, votlih in parenhimskih organov.

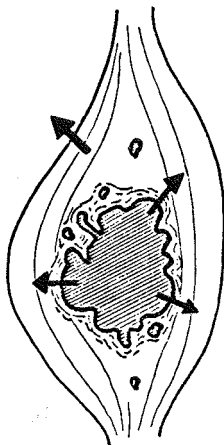
Nekateri bolniki sami bule sploh ne opazijo, odkrijejo jo zdravnik v splošni ambulanti, ginekolog ali rentgenolog (UZ, CT) ob pregledih zaradi drugih težav.

Ob odkritju také bule zdravnik najprej pomisli na mnogo pogostejše diagnoze: hematoma, rupturo mišice, vnetno oteklino, benigno bulo (priljubljena diagnoza je lipom) in temu primerno ukrepa (incizija, drenaža, fizikalna terapija, izluščanje bule). S kliničnim pregledom in brez upoštevanja anamneze namreč ni moč razlikovati teh benignih od malignih lezij.

Člani velike družine MTMT se po svoji mikroskopski sliki in morilskem potencialu med seboj močno razlikujejo, skupen jim je le način rasti in razsevanja, ki je precej drugačen kot pri malignomih epidermijskega porekla.

MTMT rastejo sprva **ekspanzivno**, v smeri manjšega odpora po rahlem tkivu; mišične in kostne ovojnice so za njihovo širjenje resna ovira. Dobra polovica teh tumorjev vznikne v dobro omejenem mišičnem oddelku (compartment) in nekaj časa ostane v njem. Med ekspanzijo tumorja nastane med njim in okolnim tkivom **lažna ovojnica**, sestavljena iz reaktivnih celic organizma, celic komprimiranih sosednih tkiv in tumorskih celic. Hkrati se pojavljajo v bolj ali manj neposredni bližini tumorja drobni otočki malignih celic, **satelitski zasevki** (slika). Pojav le-teh je pri hudo zločestih, slabo diferenciranih tumorjih pravilo, pri razmeroma pohlevnih, dobro diferenciranih, pa redkost. V naslednji fazi tumor prodre skozi mišično ovojnico v soseščino, **destruira** bližnje kosti, velike žile, živce ali parenhimske organe.

* Dr. med. Janez Novak, spec. kirurg, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana



Lokalno napredovanje MTMT, ki vzniknejo izven mišičnih skupin, je podobno, vendar olajšano, ker fascialnih barier ni.

Do **razsoja**, skrivnega v začetku in očitnega čez nekaj mesecev, včasih tudi let, pride na katerikoli stopnji lokalne rasti. MTMT zasevajo desetkrat pogosteje hematogeno kot limfogeno. Daleč najčešče so prva prizadeta pljuča, v skoraj 90%. Redko se sekundarna bolezen prvič manifestira v oddaljenih mehkih tkivih, jetrih, skeletu, koži, plevri, peritoneju (peritonealni relaps retroperitonealnega sarkoma uvrščamo med lokalne recidive). Po limfni poti najraje zasevajo sinovijski, fibrohistiocitni sarkom in rhabdomiosarkom.

Naravni potek MTMT je progredienten do bolnikove smrti zaradi razsoja ali lokalnega razraščanja tumorja z razpadanjem, infektom, splošno intoksikacijo, izkrvavitvijo, kompresijo in destrukcijo bližnjih organov. Celotni proces traja lahko nekaj tednov ali več let, kar je odvisno predvsem od bioloških lastnosti tumorja, determiniranih z njegovo stopnjo razdiferenciranosti oz. **stopnjo malignosti**. Le-to ocenjujejo patologi predvsem iz mikroskopske slike tumorja po pleomorfizmu celic, gostoti mitoz, celularnosti tumorja, deležu medceličnine in spontanih nekroz.

Stopnja malignosti se v veliki meri sklada s kliničnim potekom, sama histogeneza tumorja pa znatno manj (seveda moramo vedeti, da je visoko malignih npr. med liposarkomi sorazmerno malo, med sinovijskimi sarkomi pa večina). Tudi **mesto veznika** tumorja nedvomno vpliva na dinamiko procesa: centralno, blizu življenjsko pomembnih organov vzrasli tumorji morijo hitreje kot oni na periferiji, podobno velja za globinske v primerjavi s površno ležečimi. Ne nazadnje lahko **naše vmešavanje** v dogajanje bolezenski proces povsem prekine, lahko ga bistveno upočasni, neredko pa tudi pospeši, odvisno od korektnosti vmešavanja in stopnje napredovanja bolezni v trenutku intervencije. Tako je verjetnost uspeha intervencije, ne glede na druge dejavnike, znatno

glo k razvoju konservirajoče kirurgije do te mere, da se danes za mutilantne posege odločamo pri manj kot desetini bolnikov z MTMT na udih. Dodatno obsevanje z dovolj visokimi dozami in različnimi načini uporabe citostatikov lahko izboljšajo lokalno kontrolo bolezni in so del standardnega zdravljenja pri nas. Po današnjem vedenju ima t.i. adjuvantna kemoterapija žal malo vpliva na pojav oddaljenih zasevkov.

Tabela 2. UICC klasifikacija MTMT

G	– stopnja malignosti
	G1 dobro diferencirani tumorji
	G2 zmerno diferencirani
	G3 slabo diferencirani
	G4 nediferencirani
T	– velikost tumorja
	T1 premer manjši kot 5 cm
	T2 večji kot 5 cm
N	– zasevki v regionarnih bezgavkah
	No brez zasevkov
	N1 mikroskopsko potrjeni zasevki
	Nx neznano
M	– oddaljeni zasevki
	Mo brez zasevkov
	M1 zasevki prisotni
	Mx neznano
Stadij IA	G1 T1 No Mo
IB	G1 T2 No Mo
Stadij IIA	G2 T1 No Mo
IIB	G2 T2 No Mo
Stadij IIIA	G3,4 T1 No Mo
IIIB	G3,4 T2 No Mo
Stadij IVA	katerikoli G ali T, N1 Mo
IVB	katerikoli G, T ali N, M1

Definitivni stadij določimo šele po kompletnem diagnostičnem postopku in mikroskopskem pregledu pri operaciji odstranjenega tkiva. UICC priporoča tudi rabo nekaterih drugih simbolov, pomembna sta **R** za rezidualni in **r** za recidivni tumor.

Določitev stadija pomeni **grobo oceno prognoze** bolezni. Verjetnost, da bo bolnik v IA stadiju živel vsaj še pet let, je 90%, v IVB pa le 5%. Recidiv zmanjša bolnikove možnosti za preživetje približno za polovico. Prognozo modificirajo v tej klasifikaciji neupoštevani anatomske dejavniki, dobra odzivnost nekaterih MTMT (npr. rabdomiosarkoma in večine otroških MTMT) na kemoterapijo in obsevanje, splošno stanje bolnika in druge bolezni.

Bolniki z infiltrativno rastočimi, lokalno napredovalimi mehko tkivnimi sarkomi (po stari klasifikaciji T3) imajo, ne glede na vse druge prognostične dejavnike, le 15% možnosti za petletno preživetje.

Literatura

Russell WO, Cohen J, Enzinger F et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1977; 40: 1562–70

Lawrence W, Neifeld JP, Terz JJ. *Manual of Soft – Tissue Tumor Surgery*. New York: Springer, 1983

Hermanek P, Sobin LH, eds. *TNM Classification of Malignant Tumors*. Geneva: UICC, 1987

Sherman CD, Calman KC, Eckhardt S et al, eds. *Manual of Clinical Oncology*. Geneva: UICC, 1987

Chang AE, Rosenberg SA, Glatstein EJ et al. *Sarcomas of Soft Tissues*

Cancer: Principles and Practice of Oncology.

Third Edition. DeVita VT et al. eds

Philadelphia, Lipincott, p. 1345–98, 1989

KLINIČNO-PATOLOŠKE ZNAČILNOSTI MALIGNIH TUMORJEV MEHKIH TKIV*

*Rastko Golouh***

Izvleček. Maligni tumorji mehkih tkiv (MTMT) so izredno heterogena skupina tumorjev. Razlikujejo se morfološko, pa tudi biološko. Za kirurškega patologa so trd diagnostičen oreh. Diagnostična zanesljivost je pri tej skupini tumorjev nižja kot pri drugih malignomih. Z novimi metodami v patologiji se menjajo tudi koncepti o »histogenezi« in diferenciaciji sarkomov. Ker nova spoznanja niso vedno v soglasju s starimi predstavami, povzročajo včasih tudi nekaj zmede. Ob uvajanju multimodalnega načina zdravljenja se je povečalo zanimanje za klinične in morfološke prognostične dejavnike pri bolniku s takim tumorjem. Upamo lahko, da bo študij teh korelacij prispeval k boljši kontroli MTMT.

Uvod

Mehka tkiva so vse neepitelijska in ekstraskel tar tkiva s perifernim in avtonomnim živčevjem, brez retikulohistocitnega sistema, glje ter opornih tkiv visceralnih in parenhimskih organov (1). Maligni tumorji mehkih tkiv (MTMT) so sarkomi teh tkiv. Sarkomi visceralnih organov (prebavil, maternice) in parenhimskih organov (jeter) po opredelitvi sicer ne sodijo v to skupino, čeprav imajo podobne morfološke značilnosti.

Med mehka tkiva spadajo predvsem skeletno mišičje, maščevje in vezivno tkivo z žilami in mezogovnicami. Po klasičnih embrioloških načelih so vsa ta tkiva pri vertebratih mezodermalnega izvora. Novejše imunološke raziskave zunajceličnih fibroznih beljakovin in živalski poskusi s himerami in poskusi z ablacijo nevralnega grebena pa so omajali dosedanje dogme (2, 3). Spoznali smo, da enak ali vsaj podoben vzorec diferenciacije pri različnih tkivih še ne pomeni identične ali skupne embriogeneze. Skeletno mišičje, hrustanec in kostnina so ponekod (glava) vsaj delno derivat nevralnega grebena in ne mezoderma (2).

Klasifikacija

Morfološka klasifikacija MTMT sloni na tradicionalni ideji histogeneze in diferenciacije. V diagnostični tumorski patologiji pomeni histogeneza proces nastajanja tumorske celice iz zrele telesne celice (gladka ali progasta mišična celica, lipocit, ipd.), diferenciacija pa stopnjo podobnosti tumorske celice z zrelo celico tkiva, iz katerega je tumor nastal. MTMT klasificiramo praviloma po diferencijskem principu. Tumor označimo po prevladujočem tipu tkiva, ki v tumorju proliferira (lipoplasti – liposarkom), vendar ob tem ne trdimo, da je nastal iz istovrstne zrele celice (lipocit). Klasifikacija take vrste je sicer dokaj

* Ponatis iz *MEDICINSKIH RAZGLEDOV*, dec. 1986

** Prof. dr. sc. Rastko Golouh, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

enostavna, ustvarja pa lažen vtis, da so nozološke enote dobro opredeljene. V resnici morfološko različni tumorji lahko prehajajo eden v drugega, ali pa so si kljub različni »histogenezi« povsem podobni (4).

Z uvajanjem novih tehnik (elektronska mikroskopija, imunohistokemija in genetika) in ob novih spoznanjih vse bolj dvomimo v dosedanje aksiome. Napredek ni samo tehničen, ampak tudi konceptualen. Z različnimi markerji bomo morda kmalu klasificirali malignome po tem, kaj so (fenotipska diferenciacija), namesto da bi ugibali o tem, od kod histogenetsko izhajajo (3).

MTMT so za kirurškega patologa hud diagnostični problem, saj so izredno heterogena skupina bolezní (tabela 1).

Tabela 1. Histološka klasifikacija MTMT (4).

tumorji fibroznega tkiva

fibrosarkom odraslih, kongenitalni in infantilni fibrosarkom, postiradiacijski fibrosarkom, brazgotinski fibrosarkom;

fibrohistiocitni tumorji

intermediarni: protuberantni dermatofibrosarkom, Bednarjev tumor.

maligni: maligni fibrozni histiocitom/storiformni-pleomorfni, miksoidni, gigantocelični (maligni gigantocelični tumor mehkih tkiv), vnetni (maligni ksantogranulom, ksantosarkom), angiomatoidni;

tumorji maščevja

liposarkom: pretežno dobrodiferencirani (lipomi podobni, sklerozni, vnetni), miksoidni, okroglocelični (slabo diferencirani miksoidni), pleomorfni, dediferencirani;

tumorji mišičja

tumorji gladkega mišičja: leiomiosarkom, epiteloidni leiomiosarkom (maligni leiomioblastom), tumorji progastega mišičja: rabdomiosarkom, pretežno embrionalni (z botrioidnim), alveolarni, pleomorfni, mešani »ektomezehnimom« (rabdomiosarkom z gangliocitno diferenciacijo);

tumorji žilja

intermediarni: hemangioendotelom (epiteloidni),

maligni: hemangiosarkom, kaposijev sarkom, maligni endovaskularni papilarni angioendotelom, proliferativna (sistemska) angioendoteliomatoza, maligni glomusni tumor, maligni hemangiopericitom;.

tumorji megovnic

limfangiosarkom, postmastektomijski limfangiosarkom;

tumorji sinovijskega tkiva

sinovijski sarkom, pretežno bifazni (fibrozni ali epitelijski, monofazni (fibrozni ali epitelijski), maligni gigantocelični tumor kitne ovojnice;

tumorji mezotelija

difuzni in lokalizirani mezotelom, (pretežno epitelijski, fibrozni bifazni);

tumorji perifernih živcev

maligni schwannom

z rabdomioblastno diferenciacijo (maligni Tritonov tumor), glandularni, epiteloidni, maligni pigmentirani nevroektodermalni tumor otroštva (»retinal anlage« tumor), periferni tumor primitivnih nevroektodermalnih tkiv (maligni nevroepitelom, periferni nevroblastom),

olfaktorni nevroepitelom;

tumorji avtonomnih ganglijev

nevroblastom, ganglionevroblastom, maligni melanocitni schwannom;

tumorji paraganglijskih struktur

maligni paragangliom;

tumorji hrustanca in kostnega tkiva

ekstraskeletni hondrosarkom

dobro diferencirani, miksoidni (hordoidni sarkom) mezenhimski, ekstraskeletni osteosarkom;

tumorji pluripotentnega mezenhima

maligni mezenhimom;

tumorji nejasne histogeneze

maligni granularnocelični tumor, alveolarni sarkom mehkih tkiv, epiteloidni sarkom, svetlocelični sarkom kit in aponevroz, ekstraskeletni Ewingov sarkom;

neklasificirani maligni tumorji.

MTMT variirajo morfološko, pa tudi po lokalizaciji vznika primarnega tumorja, starostni distribuciji in po biološkem obnašanju. Zaradi morfološke raznolikosti in načina rasti moramo upoštevati v diferencialni diagnozi na videz zelo podobne benigne, psevdosarkomske, proliferativne procese (nodularni fasciitis, fibromatoze, proliferativni miozitis, atipični fibrosarkom), nekatere benigne mezenhimske tumorje (vretenasto celični in pleomorfni lipom), maligne epitelijske tumorje (vretenasto celične oblike kožnega karcinoma, vretenasto-celične, sarkomatoidne karcinome ledvic ali požiralnika), in večnega »imitatorja«, maligni melanom.

Mnoga nepojasna vprašanja pri MTMT se kažejo tudi pri imenih in opredelitvah posameznih tumorjev. Poleg mnogih »histogenetsko« opredeljenih sarkomov (liposarkom, sinovijski sarkom, maligni fibrozni histiocitom /MFH/), poznamo tudi tumorje nejasnega izvora, oziroma tumorje, ki fenotipsko niso podobni zrelim somatičnim celicam (maligni granularnocelični tumor, epiteloidni sarkom, alveolarni sarkom mehkih tkiv). V takih primerih uporabimo opisno diagnostično oznako ali kar eponim (ekstraskeletni Ewingov sarkom). Primarni tumorji mehkih tkiv so lahko diferencirani v povsem drugo smer kot tkiva iz katerih zrastejo (ekstraskeletni hondrosarkom ali osteogeni sarkom).

Nekateri MTMT so tako slabo diferencirani, da so morfološke razlike pri običajnih morfoloških metodah nezadostne za zanesljivo ločevanje med različnimi boleznimi. Sem sodijo predvsem maligni drobno celični tumorji, ki so za kirurškega patologa dostikrat trd oreh (ekstraskeletni Ewingov sarkom, nediferencirani rabdomiosarkom (RMS), drobno celični tumor torakopulmonalne regije, nevroblastom). V diferencialni diagnozi moramo ob tem upoštevati praviloma še ne-Hodgkinove maligne limfome in anaplastične karcinome.

Morfološke razlike med različnimi nozološkimi enotami so včasih zabrisane zaradi izrazite produkcije stromalnih mukopolisaharidov. Značilnosti posameznih tumorjev postanejo zaradi prevladujočega miksoidnega vzorca manj očitne. Poleg nekaterih benignih tumorjev moramo v takih primerih misliti v diferen-

cialni diagnozi predvsem na miksoidni liposarkom, miksoidni MFH, embrionalni RMS, ekstraskeletni miksoidni hondrosarkom, miksofibrosarkom in hordoidni sarkom (5).

Včasih je mikroskopska slika malignoma tako neznačilna, da ga diagnosticiramo lažno negativno. Nekateri nizko maligni leiomiomom so morfološko povsem podobni klasičnim leiomiomom. Pravo naravo bolezni nam odkrije šele biološki potek (»leiomiom« s pljučnimi zasevki).

Klasifikacija MTMT je močno razčlenjena, vendar ni dokončna. Ob analizi večjih serij istovrstnih tumorjev lahko odkrijemo novo, doslej neidentificirano klinično-patološko entiteto.

Med žilnimi tumorji sta Weiss in Enzinger opisala novo enoto, vretenastocelični hemangioendoteliom, nizko malignen angiosarkom z morfološki značilnostmi kavernoznega hemangioma in Kaposijevga sarkoma (6).

Ker so MTMT morfološko in klinično tako raznoliki, mnogi med njimi pa tudi redki, je diagnostična zanesljivost patologa pri teh tumorjih praviloma nižja, kot pri drugih, bolj pogostih malignomih. Nekaj več izkušenj imajo lahko tisti patologi, ki delajo v specializiranih ustanovah. Patolog lahko da pravilno diagnozo sarkoma mehkih tkiv le, če pozna vse bistvene klinične, rentgenske in operativne podatke, po natančni makroskopski sekciji vzorca in po analizi zadostnega števila pravilno odvzetih tkivnih vzorcev. Tudi pri dobri histološki tehniki pa ostane 10–15% MTMT neopredeljenih. Problematične primere skušamo klasificirati z aplikacijo bolj kompliciranih metod (elektronska mikroskopija, imunohistokemija) in s posveti pri izvedencih. Pri obdelavi skupine neklasificiranih MTMT si lahko obetamo izdvojitev doslej neznanih tumorskih tipov s posebnimi morfološki značilnostmi, biološkim potekom in odgovorom na zdravljenje (7).

Makroskopske klinično-patološke značilnosti

V zadnjem desetletju so se koncepti zdravljenja MTMT korenito spremenili. S tehničnimi izboljšavami arteriografije, radiografije skeleta in računalniške tomografije je postalo mogoče na neinvaziven način natančneje opredeliti anatomsko lokalizacijo lezije že pred odločitvijo o izbiri zdravljenja. Ob novih spoznanjih o rasti in lokalnem širjenju sarkomov mehkih tkiv so se spremenile tudi opredelitve kirurških posegov. Nov terminološki sistem upošteva odnos resekcijskega roba in lezije, psevdokapsule in okolnega ortotopnega tkiva. Poseg opredelimo s kirurškim robom (intralezijski, marginalni, široki in radikalni) in z načinom operacije (lokalni, amputacija) (8). Rastne značilnosti sarkomov so posebej pomembne pri izbiri kirurškega pristopa in obsega operacije.

Mikroskopske značilnosti tumorja navadno niso diagnostično pomembne.

MTMT rastejo praviloma centrifugalno, ker niso, v nasprotju s karcinomi, v nobeni fazi progresije omejeni z bazalno membrano. Zaradi pritiska okolice se urejajo periferne tumorske celice vzporedno, zato raste tumor navidez ekspan-

zavno (pushing border). Okolno tkivo gostitelja postopno atrofira, kar še bolj prispeva k iluziji cirkumskriptnega procesa.

Periferno od kompresijske cone začne, posebej pri hitro rastočih tumorjih, proliferirati granulacijsko tkivo z izrazitim edemom in žilno proliferacijo. Nastane reaktivna cona (pseudokapsula). Tumorske celice praviloma infiltrirajo novo nastalo lupino. V okolici vzniknejo satelitne kolonije, ki dostikrat nimajo vidne zveze z matično neoplazijo. Primarni sateliten tumor postane tako multinodularen, ali pa se vozlički združijo v večjo dominantno maso. Navidezna inkapsulacija tumorja vabi kirurga k izluščenju, tak poseg pa lahko pusti mikroskopske ali makroskopske ostanke.

Pri slabo diferenciranih sarkomih najdemo včasih v okolnem tkivu izven pseudokapsule, posebej ob žilah, tumorske vozličke, ki so z mikroskopsko nespremenjenim vmesnim tkivom povsem izločeni od primarnega tumorja – skip metastaze.

Pri sarkomih, ki zrastejo v mišičnem predelu, obdanem s fascijo, ostaja tumor dolgo časa omejen na to mišično skupino. Tumorsko tkivo redko in šele kasno prodre skozi fascijo.

Iz ene v drugo anatomsko skupino proliferira tumorsko tkivo po perforantnih žilah. Nehote pospešimo širjenje s kirurškimi posegi (biopsija). Kirurški rezi in granulacijsko tkivo v kirurškem polju omogočajo tumorskim celicam lažjo migracijo in jim obenem nudijo primerne pogoje za proliferacijo.

Nasprotno pa se tisti sarkomi, ki vzniknejo v rahlem alveolarnem tkivu med anatomskimi predelki, širijo med temi predelki hitro in daleč.

Tumorsko infiltracijo iz mišičja preko avaskularnega ligamentnega sistema v sosednjo kost srečamo izredno redko. Nekoliko pogostejša je pri mišicah, ki inserirajo na kost neposredno, brez kitnega segmenta. Redka je tudi tumorska penetracija skozi ovojnico večjega živca.

Lokalni recidivi, ki nastanejo zaradi mikroskopskih ostankov tumorja po nekoreniti operaciji, so pogosti. Razvijejo se praviloma po intervalu treh mesecev. Najdemo jih lahko daleč od primarnega procesa, v interfacialnih prostorih, izven mišičnih skupin. Nastali so kot implantati v področju krvavitve. Vse tkivo, ki ga je zajel postoperativni hematoma, je zato potencialno okuženo s tumorskimi eksplantati in idealno za potencialne recidive.

MTMT zasevajo praviloma hematogeno. Oddaljeni zasevki so najpogostejši v pljučih, jetrih in kosteh. Limfogeni način diseminacije je redkejši, vendar za nekatere intitete dokaj značilen (alveolarni RMS, svetlocelični sarkom, epiteloidni sarkom, sinovijski sarkom, MFH). Pri teh boleznih je aktivno odkrivanje zasevkov v regionalnih bezgavkah pomembno za pravilno planiranje zdravljenja. Biološko pomenijo limfogeni zasevki enako slabo prognozo bolezni kot hematogeni razsoj v pljuča (9). Pri diseminiranih oblikah najdemo limfogene zasevke tudi pri drugih MTMT. Kljub temu se sarkomi, razen nekaterih oblik

RMS otrok, redko prezentirajo kot izolirana metastatska bolezen bezgavk. V diferencialni diagnozi vretenastoceličnih malignomov bezgavk mislimo zato predvsem na vretenastocelične karcinome in maligni melanom, in šele zatem na MTMT (4).

Starostna in anatomska distribucija

MTMT se pojavljajo praviloma v nižjih starostnih skupinah kot karcinomi. Nekateri med njimi so pogostejši v posameznih starostnih obdobjih (tabela 2).

Tabela 2. Starostne skupine in MTMT

novorojenci

fibrosarkom (infantilni tip);

zgodnje otroštvo

RMS (embrionalni, botrioidni);

pozno otroštvo in mladostniki

RMS (alveolarni), fibrosarkom, svetlocelični sarkom, sinovijski sarkom, epitelioidni sarkom, alveolarni »soft-part« sarkom, hemangiopericitom;

srednja leta

fibrosarkom, liposarkom, leiomiosarkom, nevrogeni sarkom, MFH, Kaposijev sarkom;

kasna leta

MFH, angiosarkom kože, liposarkom.

Vzrokov za tako starostno porazdelitev ne poznamo. Prav podatki o bolnikovi starosti pa patologu in kliniku pomembno zožijo obseg diferencialno diagnostičnih možnosti (4). Pri tem si pomagamo tudi s podatki o anatomski porazdelitvi nekaterih sarkomov (tabela 3).

Tabela 3. Anatomska porazdelitev nekaterih MTMT

glava in vrat

RMS (otroci), angiosarkom (odrasli);

stegno

MFH, liposarkom, sinovijski sarkom, RMS (odrasli);

retroperitonej in mezenterij

liposarkom, MFH;

distalni segmenti spodnje okončine

sinovijski sarkom, svetlocelični sarkom, Kaposijev sarkom;

distalni segmenti zgornje okončine

epitelioidni sarkom;

genitourinarni predel

rabdomiosarkom (otroci), leiomiosarkom (odrasli).

Pri malignem tumorju paranazalnih sinusov triletnega otroka bomo zato že brez biopsije upravičeno pomislili na rabdomiosarkom in obenem z veliko gotovostjo izključili liposarkom. Ker se starostno in anatomsko opredeljene skupine MTMT prekrivajo in ker posamezni sarkomi anatomsko ali starostno niso povsem specifični, lahko uporabimo take podatke le za orientacijo. V enaki meri lahko upoštevamo pravilo, da so tisti tumorji, ki ležijo globoko v mišičju trupa in okončin, navadno maligni. Značilne izjeme so hemangiomi, lipomi, ekstraabdominalne fibromatoze in tumorji perifernih živcev. Čeprav so vsi benigni tumorji, pa rastejo mnogokrat infiltrativno, in je tudi pri njih miekto-mija najprimernejši način zdravljenja (10).

Prognostično pomembne značilnosti

Idealna klasifikacija tumorjev naj bi bila klinično in biološko veljavna ter soglasno sprejeta (11). Klasifikacija je klinično pomembna, če nam omogoči uvrstiti bolezen v nozološko enoto in z ugotavljanjem vrste morfoloških značilnosti predvideti klinični potek neoplastičnega procesa pri individualnem bolniku. Soglasno sprejeto klasifikacijo lahko uporabljamo povsod tam, kjer so zadostne tehnične in strokovne kapacitete, ne samo v izjemnih, posebej usmerjenih ustanovah.

Taka zasnova je navidez enostavna, v praksi pa se vse bolj odmika. Maligni tumorji so v resnici mnogo bolj heterogeni, kot lahko sklepamo samo iz njihove običajne makroskopske in mikroskopske podobe. Poleg znane različnosti med bolniki z enakim tipom MTMT nas ne preseneča več velika heterogenost celične populacije v tumorju individualnega bolnika (12). Že mikroskopsko opažamo včasih multifenotipsko diferenciacijo v istem tumorju (ektomezehimom, maligni mezenhimom), obenem pa so te celice v različnih fazah celičnega ciklusa, rastejo različno hitro, odzivajo različno na kemoterapijo in različno zasevajo. Variirajo tudi genetsko, imajo različne površinske receptorje, encimske in hormonske markerje ter imunske značilnosti. Ugotavljanje prognostično pomembnih značilnosti tumorskih celic je postalo, kljub sodelovanju zdravnikov različnih usmeritev in raziskovalcev različnih disciplin, vse težje.

Zamejitev bolezni (staging) je dokumentacija kliničnih in bioloških značilnosti tumorja pri individualnem bolniku. Ob razvoju imunologije, biokemije in drugih tehnik označevanja tumorskih celic, postaja kompleksnost takega sistema vse večja, saj ne obsega več samo bolnikove starosti, diagnoze, tipa, anatomske lokalizacije in razširjenosti malignoma. V praksi je tak sistem mnogokrat preveč zapleten. Bolj enostaven, vendar praktičen sistem pa je lahko preveč poenostavljen in ne more več služiti namenu, za katerega so ga oblikovali.

Med najbolj praktičnimi, reproducibilnimi in prognostično zanesljivimi sistemi je shema stadijev MTMT pa AJC (American Joint Committee for cancer staging and result reporting) (13). V zamejitev vključi sistem »tumor, node, metastasis« (TNM) in stopnjo diferenciacije (G) s tremi razredi. Pri otrocih določamo tumorski stadij enako kot pri odraslih (tabela 4, tabela 5).

Tabela 4. Definicija TNMG sistema

stopnja (G)

- G₁ – dobro diferenciran
- G₂ – srednje diferenciran
- G₃ – slabo diferenciran

primarni tumor (T)

- T_x – ni podatkov
- T₀ – ni dokaznega tumorja
- T₁ – manjši od 5 cm
- T₂ – večji od 5 cm
- T₃ – tumor, ki makroskopsko infiltrira kost, večjo žilo ali večji živec

limfogeni zasevki (N)

- N_x – ni podatkov
- N₀ – bezgavke brez mikroskopsko dokazanih zasevkov
- N₁ – mikroskopsko dokazani zasevki v regionalnih bezgavkah

oddaljene metastaze (M)

- M_x – ni podatkov
 - M₀ – ni dokazanih oddaljenih zasevkov
 - M₁ – oddaljeni zasevki
-

Tabela 5. Klasifikacija stadijev (AJC)

stadij I

I A:

G₁T₁N₀M₀ – dobro diferenciran tumor, manjši od 5 cm, brez regionalnih zasevkov in brez oddaljenih metastaz.

I B:

G₁T₂N₀M₀ – dobro diferenciran tumor, večji od 5 cm, brez regionalnih limfogenih zasevkov in brez diseminacije.

stadij II

II A:

G₂T₁N₀M₀ – srednje diferenciran tumor, manjši od 5 cm, brez limfogenih zasevkov in brez diseminacije.

II B:

G₂T₂N₀M₀ – srednje diferenciran tumor, večji od 5 cm, brez regionalnih zasevkov in brez diseminacije.

stadij III

III A:

G₃T₁N₀M₀ – slabo diferenciran tumor, manjši od 5 cm, brez limfogenih zasevkov in brez oddaljenih metastaz.

III B:

$G_3T_2N_0M_0$ – slabo diferenciran tumor, večji od 5 cm, brez regionalnih zasevkov in brez diseminacije.

III C:

vsak $GT_{1,2}N_1M_0$ – tumor, katerekoli stopnje ali velikosti (brez invazije), z regionalnimi limfogenimi zasevki in brez oddaljenih metastaz.

stadij IV

IV A:

vsak G, T_3 , vsak N, M_0 .

Tumor katerekoli stopnje, ki makroskopsko invadira kost, večjo žilo ali živec, z ali brez regionalnih limfogenih zasevkov, brez oddaljenih zasevkov.

IV B:

vsak G, vsak T, vsak N, M_1 .

Tumor katerekoli stopnje, katerekoli velikosti, z ali brez limfogenih zasevkov, z oddaljenimi metastazami.

Stopnjo diferenciacije določamo pri sarkomih tradicionalno po različnih histoloških parametrih. Mednje sodijo predvsem celularnost, celične anaplazije ali pleomorfizem, mitotska aktivnost (število mitoz na 10 polj velike povečave in patološke mitoze), ekspanzivna ali infiltrativna rast in nekroze.

Na težave pri določanju stopnje diferenciacije kažejo že različni sistemi ocenjevanja, saj uporabljata Hajdu in Enneking gradacijo dveh stopenj (14, 15), Russel in Costa tri (13, 16), Markede in Rydholm pa štiri (17, 18).

Ker sarkomi niso homogena skupina malignomov, zanje ni mogoče določati stopnje diferenciacije na povsem enak način. Tudi prognostični pomen histoloških parametrov ni pri vseh enak. Naravni klinični razvoj in odgovor na zdravljenje variirata pri različnih tipih MTMT. Razlike med njimi niso samo funkcija stopnje diferenciacije, kot so mnogi pričakovali. Predpogoj za napoved biološkega poteka bolezni je zato predvsem pravilna diagnoza tumorja. Šele v okviru spoznane entitete lahko predvidevamo zvezo med prognostičnimi parametri in biološkim potencialom tumorja.

Gostocelični tumorji so praviloma bolj maligni kot redkocelični α -izrazitejšim matriksom. Med izjeme sodi angiosarkom, MTMT z dostikrat izrazito stromo, ki pa ima običajno slabo prognozo. Zanimivo je, da so pri angiosarkomih dojke že uspeli odkriti histološko gradacijo, ki lahko napove različen biološki potek bolezni (19).

Celična anaplazija in pleomorfizem naj bi napovedovala pri izrazitejši stopnji slabšo prognozo. V večini primerov ta odnos velja, vendar so izjeme dokaj številne. Posebej nezanosljiv je celični pleomorfizem, ki sam zase niti ni specifičen za malignen proces in je zato včasih manj pomemben za napoved prognoze. Izrazit pleomorfizem srečamo lahko pri benignem schwannomu (»ancient schwann-

noma«), filodnem tumorju dojke in pri mnogih malignih mezenhimijskih tumorjih (liposarkom, MFH, RMS, maligni schwannom, ekstraosalni osteogeni sarkom) (20). Pleomorfne celice najdemo tudi pri procesih, ki so po naravi proliferativni in so le morfološko podobni sarkomom (pseudosarkomske lezije-osiifikantni miozitis, proliferativni fasciitis in miozitis) in tudi ob zvišani mitotski aktivnosti nimajo bioloških značilnosti malignoma. Tudi pri vseh pleomorfnih sarkomih celični pleomorfizem nima enake prognostične teže. V nasprotju s pleomorfnim liposarkomom, pleomorfna slika pri MFH sama po sebi ni prognostično pomembna. Pri MFH sta prognostično najpomembnejši kategoriji lega in anatomska lokalizacija primarnega tumorja (21). Povrhnost ležeči tumorji zasevajo le v 9%, globlje ležeči pa tudi do 43%. Petletno preživetje pri tumorjih v proksimalnih delih je 28%, v distalnih delih 73%, pri retroperitonealnih pa le 14% (22). Manjši MFH zasevajo redkeje kot večji (23, 24). Pri tumorju z vnetimi infiltrati je prognoza nekoliko boljša (23), pri zgodnjem recidivu (prej kot v enem letu) ali pri nezadostnem kirurškem posegu pa slaba (24).

Nekateri sarkomi s celično anaplazijo (embrionalni in alveolarni RMS, ekstraosalni Ewingov sarkom, nevroblastom) so ne glede na značilno celično uniformnost visoko maligni tumorji.

Višja mitotska aktivnost pomeni praviloma bolj malignen tumor. Zanesljivost tega prognostičnega znaka je visoka. Število mitoz je prav tako izredno pomembno za razmejitve benignih in malignih tumorjev periferne živčne ovojnice in gladke miškulature. Pri gladko mišičnih tumorjih pa se vrednosti mitotske aktivnosti, značilne za dokaz malignega potenciala, menjajo glede na anatomsko lokalizacijo tumorja. Gladko mišični tumor s 5–10 mitozami na 10 polj velike povečave ocenimo v maternici kot tumor mejne malignosti (25), v prebavilih pomeni 1–5 mitoz pri leiomioblastomu nizko malignen sarkom (26), v mehkih tkivih pa je mišični tumor s 5–10 mitozami definitivno malignen (4). Pri frekvenci med 1 in 4 mitoze na 10 polj velike povečave je vsaj potencialno malignen, zlasti takrat, kadar je velik in nekrotičen, saj so znani gladko mišični tumorji retroperitoneja z zasevki pri eni mitozu na 10 polj velike povečave (27). Mnenja o reproducibilnosti ugotavljanja števila mitoz se med kirurškimi patologi sicer razhajajo (28, 29), kljub temu pa ostaja ta kriterij za prognoziranje agresivnosti gladko mišičnih tumorjev še vedno trdno na prvem mestu.

Tumorsko tkivo lahko vrašča v okolico pretežno ekspanzijsko ali infiltrativno. Način rasti pa pri določanju diagnoze in biološkega potenciala MTMT ne pomeni mnogo. Zaradi zgoraj opisanega načina rasti se širijo sarkomi ekspanzivno in so obdani s pseudokapsulo. Nekateri hudo maligni sarkomi so izrazito dobro omejeni, včasih multinodularni (sinovijski sarkom, epiteloidni sarkom). Prav nasprotno pa rastejo mnoge pseudosarkomske lezije izrazito infiltrativno. Kljub nizki biološki aktivnosti je ta njihova značilnost velik kirurški problem (fibromatoze).

Pri heterogeno diferenciranih tumorjih je določanje stopnje diferenciacije problematično. Dobro in slabo diferencirani predeli so v istem tumorju najpogosteje pri leiomiosarkomu, malignem schwannomu in slabo diferenciranih liposarkomih. Prognozo napovedujemo v takih primerih po ugotavljanju stopnje diferenciacije v najslabše diferenciranih arealnih (4).

Napovedovanje prognoze po histoloških kriterijih je nezanesljivo pri nekaterih MTMT nejasne »histogeneze« (maligni granularno celični tumor in alveolarni sarkom mehkih tkiv), saj je njihov biološki potek mnogo agresivnejši, kot bi lahko ocenili po relativnosti tumorskih celic in nizki mitotski aktivnosti (30, 31). Izjema je tudi infantilni fibrosarkom, ki je relativno nizko malignen tumor, vsekakor pa mnogo benignejši kot bi pričakovali pri njegovi izraziti hipercelularnosti in mitotski aktivnosti (32).

Morda je presenetljivo, da moderne raziskovalne in diagnostične tehnike (elektronska mikroskopija, imunohistokemija), ki so izredno koristne pri določanju diferenciacije MTMT, ne prispevajo mnogo k napovedovanju biološkega potenciala sarkomov (4).

Multivariantne analize prognostičnih dejavnikov pri večjih serijah bolnikov z MTMT so v zadnjem času omenjale marsikatero doslej veljavno resnico. Histološki tip sarkoma sam zase ni več tako prognostično pomemben. Tradicionalno visoko maligni sarkomi (RMS, sinovijski sarkom, nevrogeni sarkom) so v seriji 237 bolnikov, ki so jih opazovali dalj časa, histološko visoke malignostne stopnje, torej slabo diferencirani (33). Najpomembnejši samostojni dejavnik za napovedovanje preživetja je lokalna kontrola tumorja. Pri bolnikih brez lokalnega recidiva je možnost preživetja vsaj osemkrat večja, kot pri onih z recidivom (17, 33). slab prognostični znak je tudi tumorska infiltracija preko meja anatomskih predelkov, saj je v takih primerih pogostnost recidivov večja. Zanimiva in klinično pomembna pozitivna korelacija je med bolečino in preživetjem. Bolečina je klinični pokazatelj visoke agresivnosti tumorja in napoveduje pojav recidiva ali zasevkov (33, 18). V nasprotju z dosedanjim vedenjem pa novejša opazovanja niso mogla potrditi vpliva lokalizacije primarnega tumorja in njegove globine na preživetje, razen pri tumorjih stegna, ki imajo boljše prognozo kot tumorji vseh drugih lokalizacij (17).

Sklep

Morfološka klasifikacija in določanje prognostičnih dejavnikov nam kljub omejitvam omogočata identifikacijo bolnikov, pri katerih z veliko verjetnostjo napovemo potek bolezni.

Vrednost klasifikacije in prognostičnih značilnosti ocenjujemo predvsem po stopnji korelacije med vrsto in tipom tumorja ter prognozo in odgovorom na zdravljenje. Klinično pomembna klasifikacija nam omogoča čim boljše napoved biologije tumorja.

Morfološki vzorci posameznih MTMT se ne menjajo bistveno. Z novimi spoznanji in z novimi načini zdravljenja pa te vzorce drugače percipiramo (34).

Nove tehnološke metode, zanesljivejše statistične analize večjih skupin bolnikov in sodelovanje z raziskovalci in s kliničnimi zdravniki pa že prispevajo k nastajanju klinično pomembnejše patologije. Patologi se učimo nov jezik – slovar je skoraj dokončan, slovnice pa še nimamo (11).

Literatura

1. Enzinger MF, Lattes R, Torloni H. Histological typing of soft tissue tumors. International histological classification of tumors. N° 3. Geneva: World Health Organization, 1969: 13–8
2. Weston JA. The migration and differentiation of neural crest cells. *Advances in Morphology* 1970; 8: 41–114
3. Gould VE. Histogenesis and differentiation: A reevaluation of these concepts as criteria for the classification of tumors. *Hum Pathol* 1986; 17: 212–5
4. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft tissue tumors*. St. Louis: C.V. Mosby, 1983: 1–13
5. Mackenzie DH. The myxoid tumors of somatic soft tissue. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 443–58
6. Weiss SW, Enzinger FM. Spindle cell hemangioendothelioma. A low grade angiosarcoma resembling a cavernous hemangioma and Kaposi's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 521–30
7. Enterline HT. Histopathology of sarcoms. *Semin Oncol* 1981; 8: 133–55
8. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981; 47: 1005–22
9. Weingard DN, Rosenberg SA. Early lymphatic spread of osteogenic and soft-tissue sarcomas. *Surgery* 1978; 84: 231–40
10. Markhede G, Angervall L, Stener B. A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors. *Cancer* 1982; 49: 1721–33
11. Bosman F. What's in a name? Editorial. *Ultrastructural Pathology* 1986; 10: III, IV
12. Hammond G. The cure of childhood cancers. *Cancer* 1986; 58: 407–13
13. Russell WD, Cohen J, Edmondson JH et al. Staging system for soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 1981; 8: 156–9
14. Hajdu SI. *Pathology of soft tissue tumors*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979: 43–7
15. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MD. A system for surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153: 106–20

16. Costa J, Esley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer* 1984; 53: 530-41
17. Markhede G, Angervall L, Stener B. A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors. *Cancer* 1982; 49: 1721-33
18. Rydholm A, Berg NO, Gullberg B, Thorngren K-G, Persson BM. Epidemiology of soft-tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population-based study of the inter-relationships between clinical and morphological variables. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1984; 92: 363-74
19. Merino MJ, Carter D, Berman M. Angiosarcoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 53-60
20. Golouh R, Us-krašovec M. Differential diagnosis of the pleomorphic aspiration biopsy sample of nonepithelial lesions. *Diagnostic Cytopathology* 1985; 1: 308-16
21. Weiss SW. Malignant fibrous histiocytoma. A reaffirmation. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 773-84
22. Kearney MM, Soule EH, Ivins JC. Malignant fibrous histiocytoma. A retrospective study of 167 cases. *Cancer* 1980; 45: 167-78
23. Weiss SW. Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. *Cancer* 1987; 41: 2250-66
24. Bertoni F, Capanna R, Biagini R et al. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue. An analysis of 78 cases located and deeply seated in the extremities. *Cancer* 1985; 56: 356-67
25. Kurman RJ, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. VI. Epithelioid smooth muscle tumors including leiomyoblastoma and clear-cell leiomyoma. A clinical and pathologic analysis of 26 cases. *Cancer* 1976; 37: 1853-65
26. Knapp RH, Wick MR, Goellner JR. Leiomyoblastomas and their relationship to other smooth-muscle tumors of the gastrointestinal tract. An electronmicroscopic study. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 449-61
27. Shmookler BM, Laver DH. Retroperitoneal leiomyosarcoma. A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 269-80
28. Silverberg SG. Reproducibility of the mitosis count in the histologic diagnosis of smooth muscle tumors of the uterus. *Hum Pathol* 1976; 7: 451-4
29. Coindre JM, Trojani M, Contesso G et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1986; 58: 306-9
30. Wobbes T. Alveolar soft part sarcoma. *J Surg Oncol* 1978; 10: 201-4
31. Cadotte M. Malignant granular-cell myoblastoma. *Cancer* 1974; 33: 1417-22

32. Dehner LP, Askin FB. Tumors of fibrous tissue origin in childhood. A clinicopathologic study of cutaneous and soft tissue neoplasms in 66 children. *Cancer* 1976; 38: 888–900
33. Rydholm a, Berg NO, Gulleberg B, Persson BM, Thorngren K-G. Prognosis for soft-tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population-based follow-up study of 237 patients. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1984; 92: 375–86
34. Favara BE, Galliani CA, Wakely PE. Advances in the care of the child with cancer. The importance of histologic subclassification of tumors. *Cancer* 1986; 58: 426–41

ASPIRACIJSKA BIOPSIJA V DIAGNOSTIKI TUMORJEV MEHKIH TKIV

*Živa Pohar-Marinšek**

Izvleček

Aspiracijska biopsija je diagnostična metoda v tumorski patologiji, pri kateri vzamemo vzorec tkiva za citopatološko preiskavo. Vzorec vzamemo s tanko iglo, brez anestezije, na slepo ali pod kontrolo UZ oz. rentgena. Poškodba tkiva je minimalna, posledice pa redke in blage, zato je uporabnost metode mnogostranska. Diagnostična zanesljivost aspiracijske biopsije je pri tumorjih mehkih tkiv nekoliko slabša kot pri tumorjih parenhimskih organov. Vzroki za to so specifičnost zgradbe in morfologije tumorjev mehkih tkiv ter njihova nizka incidenca.

Priporočljivo je, da se aspiracijska biopsija tumorjev triažno opravlja v za to usposobljenih centrih. Če gre za objektivni sum na prisotnost malignih tumorjev mehkih tkiv, naj bi bolnik prišel na Onkološki inštitut. Koncentracija redkih tumorjev namreč sčasoma omogoči večjo diagnostično senzibilnost in specifičnost aspiracijske biopsije ter tako manjšo agresivnost kirurškega zdravljenja.

Uvod

Aspiracijska biopsija s tanko iglo (v nadaljnjem tekstu aspiracijska biopsija, AB) je v svetu priznana diagnostična metoda, pri kateri vzamemo vzorec tkiva za citopatološko preiskavo. Uporabljamo jo predvsem v diagnostiki patoloških procesov, ki se klinično kažejo kot oteklina (tumorji). Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani se je poslužujemo že od leta 1960 (1), medtem ko je dobro poznavanje AB in njenih možnosti v drugih zdravstvenih ustanovah po Sloveniji še vedno pomanjkljivo.

Z AB vzamemo vzorec tumorskega tkiva za mikroskopsko preiskavo z iglo premera 0.6–0.8 mm. Uporabljamo 3–20 cm dolgo iglo na 10 cm³ brizgalki, le to pa vpnemo v posebno držalo s katerim po aspiraciji zlahka vzdržujemo vakuum (2). Tumorje, ki so blizu telesne površine in so tipljivi, punktiramo slepo, brez kontrole z očmi, globlje ležeče pa pod kontrolo UZ, CT ali rentgena. Poseg povzroča minimalno neugodje, zato ga izvršimo brez anestezije. Iz dobljenega materiala napravimo razmaz, ki je sestavljen iz tkivnih drobcev in izoliranih celic. Arhitekturna ureditev tkiva, ki jo vidimo v histopatoloških rezinah je v citopatoloških razmazih le minimalno ohranjena in mikroskopska preiskava je usmerjena predvsem na opazovanje celične morfologije. Pri patoloških procesih, kjer je celična morfologija povsem značilna, je mogoče iz citopatološkega vzorca postaviti dokončno diagnozo. V primerih manj izrazite morfologije celic

* Živa Pohar-Marinšek, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

opredelimo le širšo kategorijo v katero proces sodi, včasih diferenciramo le med benignim in malignim procesom. Ostanejo tudi še primeri kjer citopatološka diagnoza ni konkluzivna.

Obdelava vzorca AB za pregled s svetlobnim mikroskopom je enostavna in hitra kar omogoča postavitev diagnoze v toku ene ure.

V zadnjih nekaj letih podobno kot v histopatologiji, tudi v citopatologiji uporabljamo imunocitokemična barvanja, kot pomoč pri diagnostiki tumorjev, ki jih ne moremo opredeliti le na osnovi morfoloških značilnosti (3, 4). Iz istih razlogov je včasih potrebno napraviti elektromikroskopsko preiskavo, kar lahko storimo tudi iz vzorca tumorja, dobljenega z AB (5, 6).

Zapleti, ki so posledica AB, so razmeroma redki in le v izjemnih primerih hujše narave. Največkrat pride do sufuzij na mestu vboda, manjkrat do vnetja. Večje krvavitve so redkost in opisane predvsem pri AB abdominalnih organov. Opisani so še primeri pnevmotoraksa pri AB pljuč ali dojke, ter implantacije malignih celic v vbodno rano po večkratni AB istega mesta (7, 8) Vendar je število resnih komplikacij zanemarljivo majhno glede na število opravljenih AB.

Uporabnost aspiracijske biopsije

Čeprav lahko iz vzorcev AB v številnih primerih postavimo zanesljivo morfološko diagnozo, pa citopatologija ni vselej nadomestilo za histopatološko preiskavo. Citopatološka preiskava namreč ne more dati odgovora na vrsto vprašanj, ki so za zdravnika-terapevta pomembna, npr.: invazija tumorskih celic v žile in živce, preraščanje kapsule tumorja, mitotski indeks, gradus, večkomponentnost tumorja in podobno.

Kdaj se torej odločimo za AB?

- pred pričetkom zdravljenja, ko terapevt želi vedeti ali je tumor vnetne narave ali neoplazma, ali je neoplazma benigna ali maligna. V številnih primerih je to dovolj za odločitev o vrsti terapije. Kirurška biopsija zato večkrat ni potrebna in podaljšuje čas pred pričetkom terapije. Lahko je celo škodljiva, če bioptični rez otežuje ali celo onemogoča kirurgu izvedbo planirane dokončne operacije (9);
- pri bolnikih v slabi telesni kondiciji, kjer kirurške biopsije ni mogoče izvesti;
- pri ugotavljanju razširjenosti bolezni ter za dokaz ostanka ali ponovitve bolezni;
- pri nadzorovanju učinkovitosti zdravljenja med njegovim potekom (kemo- in radioterapija).

Tumorji mehkih tkiv

Tumorji mehkih tkiv so za histopatologe in še bolj citopatologe velikokrat trd oreh. Poleg številnih nozoloških enot in različic znotraj enot, so si nekateri histogenetsko različni tumorji morfološko izredno podobni. Nekateri maligni

tumorji mehkih tkiv nimajo izraženih morfoloških značilnosti malignosti ali pa so tako slabo diferencirani, da je histogenetsko poreklo zabrisano. Velikokrat je celo težko ločiti tumor mehkih tkiv od reaktivnega procesa (10). Zaradi navedenih dejstev se zato velikokrat zgodi, da je opazovanje celične morfološke premalo za natančnejšo opredelitev mezenhimskega tumorja iz citopatološkega vzorca. Težave pri diagnosticiranju tumorjev mehkih tkiv pa so posledice ne le naštetih značilnosti tovrstnih tumorjev, temveč tudi njihove nizke incidence. Redko srečevanje citopatologov s tumorji mehkih tkiv ima nujno za posledico neizkušenost na tem področju in slabšo diagnostično zanesljivost. Kako pogosto smo se srečevali citopatologi na Onkološkem inštitutu s tumorji mehkih tkiv v letu 1991 in kakšni so bili naši rezultati prikazuje naslednja obdelava. Z računalnikom smo poiskali AB tumorjev v mehkih tkivih, abdomnu in mediastinumu, torej tam kjer se tumorji mehkih tkiv najpogosteje pojavljajo. Na tumorje mehkih tkiv v parenhimskih organih v letu 1991 nismo naleteli. Tabela št. 1 prikazuje koliko je bilo AB tumorjev na omenjenih lokacijah in kakšne so bile citopatološke diagnoze.

Tabela 1. AB tumorjev v mehkih tkivih, abdomnu in mediastinumu

Citopatološka diagnoza	Število bolnikov
Maligni tumorji mehkih tkiv:	
Primarni	10
Recidivi	6
Maligni tumorji neopredeljeni	7
Sumljivo za tumorje mehkih tkiv	3
Sumljivo za malignom	10
Metastaza karcinoma	58
Sekundarni malignomi*	74
Benigen proces	216
Neuporabna AB	184
Skupaj	568

* Limfomi v mehkih tkivih in karcinomi, ki so v mehka tkiva preraščali iz tumorjev sosednjih organov.

Iz tabele je razvidno, da je tretjina AB tumorjev v mehkih tkivih neuporabnih, kar pomeni, da vzorci niso bili primerni za ocenitev procesa (premalo celic, nekroza, mehanično poškodovan vzorec, itd.). Vzrokov za to je več. Veliko AB namreč opravimo v predelu postoperacijskih brazgotin in raznovrstnih reaktivnih procesov, kjer je obilo čvrstega veziva in le redke celice. Iz takega tkiva z AB težko dobimo dovolj materiala za preiskavo. Enake težave imamo tudi pri tistih tumorjih mehkih tkiv, ki imajo veliko vezivne strome. Med neu-

porabne AB štejejo običajno tudi aspirate lipomov, ki so sestavljeni iz fragmentov maščobnega tkiva, ki se ne razlikuje od podkožnega maščevja. Zato diagnoze lipoma iz vzorcev AB ne moremo postaviti.

V primerjavi z velikim številom AB tumorjev v mehkih tkivih pa je bilo primarnih malignih tumorjev mehkih tkiv malo.

*Tabela 2. Primerjava cito in histopatoloških diagnoz malignih tumorjev v mehkih tkivih in abdomnu**

Citopatološka diagnoza	Št. bolnikov	Histopatološka diagnoza	Št. bolnikov
Sarkom (brez nadaljne dif.)	5	Sarkom – neopredeljen	2
		Epiteloidni sarkom?	1
		Leiomijsarkom	1
		Ni podatka	1
Neuroblastom	1	Neuroblastom	1
Epiteloidni sarkom	1	Epiteloidni sarkom	1
Sinovijski sa ?, rhabdo ?	1	Rhabdomiosarkom	1
Drobnocelični, okroglocelični sa.	1	PNET? Ewing?	1
Pleomorfni sarkom, MFH ?	1	Vretenastocelični sa.-neopredeljen	1
		Limfom	3
Maligni tu. neopredeljen	7	Anaplastični ca ščitnice	1
		Sarkom – neopredeljen	1
		Nekroza	1
		Ni podatka	1
Recidiv sarkom	6	Recidiv sarkoma	6
Skupaj	23	Skupaj	23

* Izključene so metastaze in tumorji v parenhimskih organih abdomna

Tabela 2 prikazuje primerjavo citopatoloških in histopatoloških diagnoz v primeru malignih tumorjev v mehkih tkivih. V 10 primerih smo citopatologi ocenili tumor kot primarni maligni tumor mehkih tkiv in razen v enem primeru, za katerega ni podatka, je histopatološka preiskava potrdila citopatološko diagnozo. Ujemanje cito in histopatološke diagnoze v nezmožnosti natančnejše klasifikacije, je prav tako visoka.

Tabela 3 prikazuje primere kjer je bila citopatološka diagnoza nekonkluzivna. Vzroki za to so bili deloma posledica neprepoznavanja tumorja, v nekaj primerih pa tudi posledica pičlega ali degeneriranega vzorca.

Tabela 3. Primerjava cito in histopatoloških diagnoz nekonkluzivnih AB tumorjev v mehkih tkivih in abdomnu

Citološka	Št. bolnikov	Histološka	Št. bolnikov
Sumljivo za malignom (brez nadaljne diferenciacije)	10	Miksoidni mezenhimski tumor	1
		Leiomiom	1
		Neuroblastom	1
		Karcinom	2
		Mb. Hodgkin	1
		Ni podatka	4
Sumljivo za mezenhimski tumor	3	Recidiv MFH	2
		Rhabdomiosarkom	1
Skupaj	13	Skupaj	13

Tabela 4. AB lezij v mehkih tkivih in abdomnu citološko ocenjene kot benigni procesi

Citopatološka diagnoza	Število bolnikov
Vnetje	61
Reaktivni proces – neopredeljen	20
Negativno – neopredeljeno	49
Serom	7
Nekroza	5
Maščobna nekroza	1
Mišični regenerat	4
Branchiogena cista	21
Cista – neopredeljena	15
Ganglion	9
Proliferacija sinovije	4
Benigni tumor mehkih tkiv	13
Benigni tumor mehkih tkiv ali reaktivni proces	4
Aberantna dojka	1
Hematom	2
Skupaj	216

V tabeli 4 so navedene citopatološke diagnoze procesov, ki smo jih opredelili kot benigne. Pravilnost citopatoloških diagnoz v tej kategoriji je težje vrednotiti, ker večine le-teh patoloških procesov niso operirali. Med trinajstimi tu-

morji, ki so bili citopatološko opredeljeni kot benigni tumorji mehkih tkiv, je bilo 8 lipomov, tumor kitne ovojnice, eozinofilni granulom, miksoidni liposarkom, za dva bolnika pa nimamo podatkov. Med naštetimi je torej en primer, kjer je bila citopatološka diagnoza napačno negativna. Diagnostična zanesljivost benignih tumorjev mehkih tkiv je namreč manjša kot pri malignih tumorjih mehkih tkiv. Vzroki za to so pogosto premalo celularni vzorci, morfološka podobnost celic tumorjev mehkih tkiv celicam reaktivnih procesov ter redke povratne informacije v obliki histopatološke diagnoze.

Zaključek

Maligni tumorji mehkih tkiv so redka entiteta, njihovo zgodnje prepoznavanje pa je izredno pomembno za uspešnost terapije. Kirurška biopsija malignih tumorjev mehkih tkiv ni zaželeno, ker velikokrat moti načrtovano dokončno operacijo. Zato je potrebno čimveč tovrstnih tumorjev opredeliti s citopatološko preiskavo. AB sumljivega tumorja je potrebno izvršiti v centru, ki ima za to usposobljene zdravnike. Če je tumor tipljiv in manjši, izvrši AB citopatolog. Pri netipljivih ali velikih tumorjih, kjer pričakujemo obsežna področja degenerativnih sprememb, napravi AB rentgenolog pod kontrolo UZ. V kolikor citopatološka preiskava potrdi prisotnost malignega tumorja mehkih tkiv, ali če je preiskava nekonkluzivna, je priporočljivo, da pride bolnik na pregled na Onkološki inštitut. Tu po potrebi odvzamemo dodatne vzorce z AB za imunocitokemična barvanja in/ali za elektronskomikroskopsko preiskavo, kar nam daje večjo možnost postaviti specifično diagnozo pred pričetkom terapije in hkrati omogoča kirurško manj agresivno zdravljenje malignih tumorjev mehkih tkiv.

Literatura

1. Us-Krašovec M. Pomen citologije v sodobni diagnostiki malignih tumorjev. *Zdrav Vestn* 1967; 36: 365–97
2. Orell S, Sterrett G, Walters M, Whitaker D. *Manual and Atlas of fine Needle Aspiration Cytology*. Edinburgh : Livingstone, 1986: 5–10
3. Travis WD, Wold LE. Immunoperoxidase staining of fine needle aspiration specimens previously stained by the Papanicolaou technique. *Acta Cytol* 1987; 31: 517–520
4. Lung T Yam. Immunocytochemistry of fine needle aspirates: a tactical approach. *Acta Cytol* 1990; 34: 789–796
5. Us-Krašovec M. Elektronski mikroskop v diagnostiki malignih tumorjev mehkih tkiv. *Med Razgl.* 1986; 25: Suppl 4: 113–134
6. Nordgreen H, Akerman M. Electron Microscopy of fine needle aspiration biopsy from soft tissue tumors. *Acta Cytol* 1982; 26: 179–88
7. Ferrucci JT, Wittenberg I, Margolies MN, Carey RW. Malignant seeding of the tract after thin-needle aspiration biopsy. *Radiology* 1979; 130: 345–6
8. Ryd W, Hagmar B, Erikson O. Local tumor cell seeding by fine needle aspiration biopsy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scan (A)* 1983; 91: 17–21
9. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumors. *J Bone Joint Surg (Am)* 1982; 64: 1121–7
10. Golouh R, Us-Krašovec M. Differential diagnosis of the pleomorphic aspiration biopsy sample of nonepithelial lesions. *Diagn Cytopathol* 1985; 1: 308–16

VLOGA STANDARDNIH RENTGENOLOŠKIH PREISKAV IN ULTRAZVOKA V DIAGNOSTIKI MEHKOTKIVNIH SARKOMOV

M. Rener*

Rentgenske preiskave so za diagnozo tumorjev mehkih tkiv povečini nespecifične. Le v izjemnih primerih so spremembe tipične za določeno vrsto tumorja. Pogosto ni mogoče ločiti niti, ali gre za malignom ali ne, saj so številni maligni tumorji mehkih tkiv ostro omejeni (1, 2). Najpomembnejša naloga rentgenskih preiskav je (poleg detekcije) prikaz agresivnosti tumorja, od česar zavisi racionalno načrtovanje terapije (zlasti kirurške, tako da je poseg lahko radikalen, funkcija obolelega organa pa čimbolj ohranjena). Potrebno je zbrati čimbolj natančne podatke o lokalizaciji, velikosti tumorja, o omejenosti na mišično skupino, o prenašanju ali kompresiji sosednjih struktur (kosti, žil, živcev, sklepov, visceralnih organov) ter o morebitnih metastazah (1, 3).

Z rentgensko preiskavo lahko določimo najbolj ugodno mesto za biopsijo (4).

Izbrati je treba metodo, s katero dobimo dovolj potrebnih podatkov in ki hkrati pacienta najmanj obremenjuje.

Rentgenolog mora pred obdelavo poznati vse bistvene klinične podatke in rezultate morebitnih prejšnjih preiskav (vključno z rentgenskimi slikami).

Vse rentgenske preiskave obolele regije je potrebno narediti pred biopsijo.

Tehnika rentgenskih preiskav mora biti ob kontrolah popolnoma enaka, tako da je možna primerjava.

NATIVNI POSNETEK MEHKIH TKIV IN KOSTI v dveh projekcijah je zaradi slabe ločljivosti med različnimi mehкими tkivi le groba orientacija. Marsikje ga že opuščajo (5, 6), koristen pa je za prikaz prizadetosti skeleta oziroma za izključitev kostne lezije.

Z ULTRAZVOKOM (UZ) lahko preiskusimo vse organe ali tkiva razen tistih, kjer zrak ali kost odbijata snop UZ žarkov. Včasih je možno prikazati celo obsežnejše tumorje prebavil, tumorje v kontaktu s torakalno steno in kostne tumorje, če destruirajo kortikalno plast.

Metoda je relativno poceni in pacienta ne obremenjuje. Le za UZ preiskavo trebušnih organov je potrebna priprava: pacient naj šest ur pred preiskavo ne jé, lahko pa pije vodo ali čaj. Za preiskavo male medenice mora imeti poln sečni mehur.

UZ je primeren kot prva presejalna metoda, vendar se moramo zavedati, da ima v diagnostiki tumorjev mehkih tkiv le omejeno vlogo. Z UZ dobimo premalo podatkov o razsežnosti tumorja in o odnosu tumorja do sosednjih tkiv (3, 6). Tudi prikaz tumorjev v bližini kosti ponavadi ni dober (5).

* Dr. med. Mileva Rener, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

Ker pa z UZ (razen pri zelo velikih lezijah) dokaj zanesljivo izmerimo velikost tumorja, je koristen za follow-up.

Ultrazvok s pridom uporabljamo za PERKUTANO ASPIRACIJSKO BIOPSIJO (PAB) zlasti v primerih, ko lezija ni ali je slabo tipna. Prednost te metode: je dinamična in dvodimenzionalna. Ker ima konica igle dobre ehogene lastnosti, jo ves čas uvajanja skozi poseben biopsijski dodatek vidimo. Tako lahko iglo usmerimo v robni del tumorja, kjer so najbolj vitalne celice. Lahko se izognemo nekrozi, velikim žilam, glavnim žolčevodom, žolčniku itd.

Na OI naredimo letno okrog 400 PAB, večino za citološko preiskavo.

Uporabljamo igle proizvajalca TIK Kobarid z zunanjim premerom 0,6 mm brez mandrena in 0,7 mm z mandrenom.

Če je dostop do tumorja primeren in so s punkcijo kontaminirana tkiva resektabilna, je možna tudi UZ vodena histološka biopsija. Zunanji premer igel, ki jih imamo na OI, znaša 0,9 mm in 1,2 mm.

Ne incidiramo vbodnega mesta, ne zahtevamo testov hemostaze; tudi lokalna anestezija je večinoma nepotrebna (7). Pri pacientih v dobri kondiciji delamo PAB ambulantno.

Pacient mora pri punkciji abdomna sodelovati (se obračati, zadržati dih itd.). Zato je punkcija manjših lezij teže izvedljiva pri dispnoičnih in nezavestnih pacientih. Poseben problem so otroci, zlasti mlajši. Če sedacija ne zadošča, je potrebna splošna anestezija.

Edina absolutna kontraindikacija za PAB je manifestna hemoragična diateza. Vselej je potrebno pretehtati, kakšno korist bo pacient imel od citološke diagnoze in kakšno škodo mu lahko naredimo.

Komplikacije so izredno redke. Najpogosteje pride do krvavitve, vnetja, pnevmotoraksa (7, 8, 9, 10). Poseben problem so implantacije tumorskih celic vzdolž igelnega kanala, kar zavisi od premera igle. Tudi ta komplikacija je izjemno redka in ne vpliva na preživetje (7, 8, 9).

Omejitev PAB: tumorski noduli morajo doseči določeno velikost, da jih lahko punktiramo. Nikakor ne gre za zgodnjo diagnostiko (7)!

Rezultati PAB so odvisni od premera igle, od števila aspiracij, od lokalizacije in velikosti tumorja, predvsem pa od same narave tumorja (rezultati punkcij benignih lezij in slabo eksfoliativnih tumorjev so slabši).

PAB lahko večkrat ponovimo, pri čemer mora biti zdravnik, ki punktira, seznanjen z rezultati prejšnjih preiskav. Več kot trikratno ponavljanje ni smiselno.

PAB je torej preprosta, hitra, zanesljiva in varna diagnostična metoda, ki lahko pacientu prihrani številne dražje, predvsem pa mučne in zapletene preiskave.

Pljučne metastaze ugotavljamo z:

- nativnim pljučnim posnetkom v dveh projekcijah in s hiperpenetriranim AP posnetkom,
- CT,
- včasih s tomografijo pljuč.

Za follow-up zadošča

- nativni pljučni posnetek v dveh projekcijah.

Če je ta nekonkluziven ali če najde pljučne metastaze in je indicirana operativna odstranitev le-teh, je potreben še CT.

Pri abdominalnih tumorjih ponavadi zadošča kontrolni UZ, včasih je potreben še CT.

Literatura

1. Bongartz G. Radiologische Diagnostik von Weichteiltumoren. Zentralblatt Radiologie 1992; 146: Heft 1–2 : 311
2. B. J. Manaster. Musculoskeletal oncologic imaging. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1991; Vol. 21 : 1643–1651
3. H. Peterson, D. S. Springfield, W. F. Enneking. Radiologic Management of Musculoskeletal Tumors. Springer-Verlag New York Berlin Heidelberg 1987
4. M. A. Simon. Biopsy of Musculoskeletal Tumors. The Journal of Bone and Joint Surgery 1982; 64 A: 1253–1257
5. E. Levine, K. R. Lee, J. R. Neff, N. F. Maklad. Comparison of Computed Tomography and Other Imaging Modalities in the Evaluation of Musculoskeletal Tumors. Radiology 1979; 131 : 431–437
6. A. Gindele. Bildgebende Diagnostik bei Weichteiltumoren. Zentralblatt Radiologie 1992; 146: Heft 1–2 : 316
7. R. Ch. Otto, J. Wellauer. Ultrasound – Guided Biopsy and Drainage. New York Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1986
8. L. A. deSantos, J. M. Lukeman, S. Wallace, J. A. Murray. Percutaneous Needle Biopsy of Bone in the Cancer Patient. Am J Roentgenol 1978; 130: 641–649
9. H. H. Holm, J. F. Pedersen, J. K. Kristensen, S. N. Rasmussen, S. Hancke, Ultrasonically Guided Percutaneous Puncture. Radiologic Clinics of North America 1975; Vol. XIII, No.3 : 493–503
10. H. J. Griffiths, Interventional Radiology: The Musculoskeletal System. Radiologic Clinics of North America 1979; Vol. XVIII, No.3 : 475–484

ARTERIOGRAFIJA MALIGNOMOV MEHKIH TKIV (MMT)

Miloš Šurlan, Dušan Pavčnik, Janez Klančar, Jernej Knific, Pavel Berden*

Uvod

Malignomi mehkih tkiv (MMT) nastanejo iz tkiv mezodermalnega izvora. Običajno so dalj časa asimptomatski, posebno v nekaterih predelih, kot so retroperitonej, medenica in stegno, kjer lahko dosežejo izredne velikosti.

Slikovno jih prikazujemo s pregledno rtg sliko, ultrazvokom (UZ), računalniško tomografijo (CT), magnetno resonanco (MR) in xeroradiografijo, angiografija pa je indicirana za prikaz vaskulariziranosti tumorja ter njegovega odnosa do pomembnejših žilnih struktur in okolnih organov.

Angiografija

Kateter uvedemo v žilo po Seldingerjevi metodi, postavimo ga v žilo, ki prehranjuje tumor. Žile morajo biti dobro opacificirane s kontrastnim sredstvom, program slikanja pa sestavljen tako, da so prikazane arterijska, kapilarna in venska faza. Uporabljamo neionska kontrastna sredstva, ki ne povzročajo občutka bolečine, toksični pojavi pa so izjemno redki.

Preiskavo začnemo z aortografijo ali angiografijo prehranjevalne arterije področja, v katerem se nahaja tumor. Za bolj natančen prikaz tumorja ali dela tumorja naredimo selektivno angiografijo. Angiografija je lahko konvencionalna ali digitalno subtrakcijska (DSA). DSA dobro prikaže tumor v arterijski, kapilarni in venski fazi brez okolnih tkiv, še posebno brez motečega skeleta in to z veliko manj kontrastnega sredstva.

Ekspanzivni procesi porušijo normalen razpored žilja v organih, ne glede na svojo naravo. V malignih ekspanzivnih procesih se večinoma tvorijo nove, patološke žile, te patoanatomske značilnosti pa izkoriščamo v angiografski diagnostiki ekspanzivnih procesov.

Histološka gradnja bolezenskih žil v tumorju se bistveno razlikuje od gradnje normalnih žil, zato so tudi odzivi tumorskih žil na vazoaktivne snovi drugačni od odzivov normalnega žilja. Z uporabo adrenalina pred angiografijo, t.i. farmakoangiografijo, dokažemo, da se normalne žile skrčijo, bolezensko spremenjene pa ne (1). Posledična prerazporeditev kontrastnega sredstva v tumorju olajša diagnozo, saj je razlika med normalnim in tumorskim tkivom na angiogramih očitnejša.

* Doc. dr. Miloš Šurlan, Univ. inštitut za rentgenologijo UKC, Zaloška 7, 61000 Ljubljana
Doc. dr. Dušan Pavčnik, Univ. inštitut za rentgenologijo UKC, Zaloška 7, 61000 Ljubljana
Dr. med. Janez Klančar, Univ. inštitut za rentgenologijo UKC, Zaloška 7, 61000 Ljubljana
Dr. med. Jernej Knific, Univ. inštitut za rentgenologijo UKC, Zaloška 7, 61000 Ljubljana
Asist. dr. med. Pavel Berden, Univ. inštitut za rentgenologijo UKC, Zaloška 7, 61000 Ljubljana

Angiografski znaki

Angiografske značilnosti MMT lahko razdelimo v naslednje skupine (2):

- nepravilni obrisi in razpored arterij,
- maligno bolezensko žilje, ki je najpomembnejša značilnost, za razlikovanje med benignim in malignim tumorjem,
- jezerca, napolnjena s kontrastnim sredstvom, ki nastanejo zaradi nekroze v tumorju. Kontrastno sredstvo se v jezercih zadrži tudi še v venski fazi. Ta značilnost je dokaj zanesljiv znak malignosti tumorja,
- vraščanje tumorja v žilo, kar je skoraj vedno znak malignosti,
- kontrastna opacifikacija tumorja v parenhimski fazi, ki jo pogosto vidimo tudi pri benignih tumorjih in ni zanesljiv znak malignosti,



Slika 1. Maligni fibro-histocitom.

Angiografija desne goleni prikazuje dobro prekrvljen tumor, nepravilnih obrisov z grobimi, neenakomerno širokimi in nepravilno urejenimi žilami (puščice). A-V shunti predčasno polnijo vene (votle puščice).

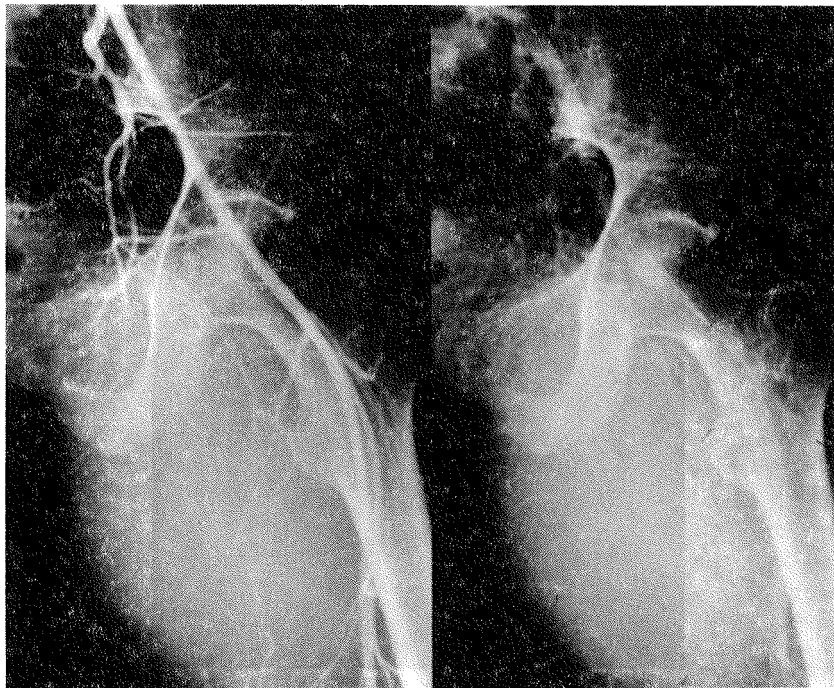
- arterio-venski šanti,
- velika drenažna vena,
- predčasna polnitev ven, ki jo pogosto najdemo pri malignih tumorjih.

Razpravljanje

Angiografsko delimo MMT na dobro prekrvljene in slabo prekrvljene ali »avaskularne« (3).

Dobro prekrvljeni MMT imajo lahko grobe in nepravilno razporejene žile ali pa bolj nežne in enakomerno urejene. Pri obeh tipih tumorjev najdemo angiografske znake malignosti, le da so pri prvem tipu bolj izraziti.

Slabo prekrvljeni ali avaskularni MMT so razmeroma pogosti. V retroperitonealnem prostoru zajamejo skoraj polovico primerov (3). MMT enake patohistološke vrste so lahko dobro ali slabo prekrvljeni. Dobro prekrvljeni so običajno zelo maligni (2, 3). Angiografsko ne moremo razlikovati med patohistološkimi



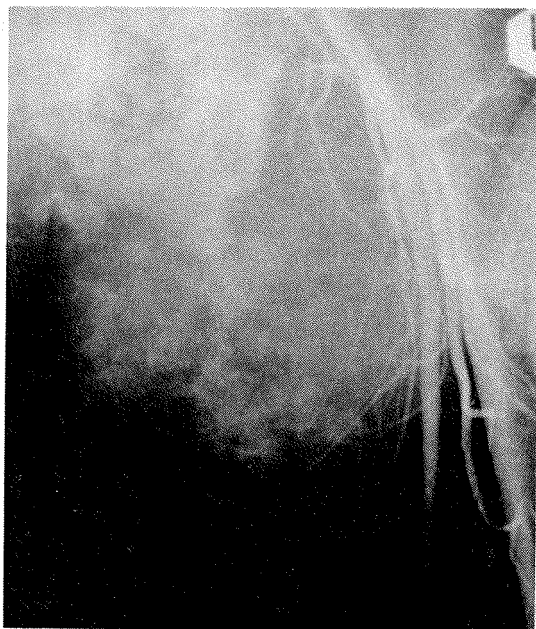
Slika 2. Liposarkom levega stegna. Femoralna angiografija prikazuje dobro prekrvljen tumor jasnih obrisov z nežnimi iztegnjenimi žilami, prepletenimi v obliki »špagetov«, ki se končajo z nejasno opacifikacijo. Velike femoralne arterije in vene so odrinjene lateralno in gladko vtisnjene.

vrstami MMT. Dobro prekrvljeni tumorji se po angiografskih značilnostih dobro ločijo od benignih, med tem ko je ločevanje pri slabo vaskulariziranih ali avaskularnih tumorjih težje. Diagnozo in vrsto MMT ter stopnjo malignosti določamo s patohistološko preiskavo.

Od angiografske preiskave MMT ne pričakujemo le rešitve problema ali je tumor malignen ali benignen, ampak predvsem informacijo o obsegu prekrvljenosti tumorja, virih njegove prekrvitve ter podatke na katere žile pritiska ali se vanje vrašča – »encasement« (3) (slika 2). Velik MMT v retroperitonealnem prostoru lahko odrine, vtisne ali tesni spodnjo veno kavo ali celo aorto.

Ti podatki so dragoceni in nepogrešljivi za načrtovanje operativnega ali intraarterijskega zdravljenja. Le angiografska preiskava daje podatek o vraščanju tumorja v žile, kar pomembno prispeva k lažji odločitvi glede operabilnosti tumorja.

Angiografska preiskava je tudi nepogrešljiva za načrtovanje in izvajanje intraarterijskega zdravljenja s citostatiki ter sredstvi za mikro- in makroembolizacijo. MMT prehranjujejo številne žile, zato je dobro pokritje celotnega



Slika 3. Hondrosarkom levo v medenici in na stegnu. Angiografija leve spodnje okončine prikazuje velik, slabo prekrvljen tumor. Nežne, iztegnjene, zmerno prepletene žile, brez značilne končne opacifikacije lahko pripadajo okolnim tkivom ali tumorju. V centralnem delu tumorja so vidne številne kalcinacije. Leva sramna kost je osteolitično spremenjena.

tumorja s citostatiki pri intraarterijski kemoterapiji težko dosegljivo. V primerjavi z osteosarkomom ima intraarterijska kemoterapija MMT-ja slabše rezultate in ne doseže 90% nekroze (5), kot je to običaj pri osteosarkomu, kar je vsaj deloma posledica pogosto neselektivne aplikacije zdravila.

Kvaliteto intraarterijskega zdravljenja lahko izboljšamo z uporabo DSA in mikrokateretov. DSA omogoča hitro in natančno diagnozo, mikrokateretri pa superselektivno kateterizacijo vseh arterij, ki prehranjujejo MMT.

Izvleček

Avtorji na kratko prikazujejo angiografske preiskave malignomov mehkih tkiv (MMT) in značilne lastnosti tumorskih žil, na katerih temelji angiografska diagnostika vseh malignih tumorjev. Opisani so angiografski znaki malignih tumorjev in ovrednotena je vloga angiografske preiskave v diagnostičnem in terapevtskem postopku pri MMT.

Literatura

1. Obrez I. Kontrastne preiskave srca in žil. V: Rentgenologija – diagnostične slikovne metode. Med razgl 1984; 23; Supp. 1: 97–113
2. Tegtmeier CJ. Angiography of bones. Joints and soft tissue. Abrams Angiography. 3rd ed. Boston: Little, Brown, 1983: 1937–77
3. Levin DC. Retroperitoneal Arteriography in Adults. 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1983: 1789–97
4. Pavčnik D., Šurlan M., Obrez I. Angiografija malignih tumorjev mehkih tkiv. Med razgl 1989; 28; 217–221
5. Kempf RA, Irwin LE et al. Limb salvage surgery for bone and soft tissue sarcoma. A Phase II Pathologic study of preoperative intraarterial cisplatin. Cancer; 68 (4): 738–43, 1991

CT DIAGNOSTIKA TUMORJEV MEHKIH TKIV RETROPERITONEJA

Erika Brenčič*

Izvleček

Primerjali smo rezultate preiskav računalniške tomografije (CT) 18 bolnikov s tumorjem mehkih tkiv retroperitoneja s končnim histološkim izvidom. Na osnovi teh ugotovitev smo ocenili uspešnost CT preiskave. Večji odstotek pravih diagnoz je v skupini bolnikov z liposarkomom, v drugih vrstah tumorjev mehkih tkiv pa je razlikovanje in odločanje o vrsti tumorja še vedno nezanesljivo.

Uvod

Primarni maligni mehko tkivni retroperitonealni tumorji so redki in predstavljajo le 0,2% vseh rakastih tvorb. Večinoma so asimptomatski. Prvi znaki se pojavljajo šele tedaj, ko tumorji zaradi svoje velikosti pritiskajo na organe, mišice in živce v svoji okolici.

CT preiskava je diagnostična metoda, ki nam prikaže velikost in anatomsko mesto bolezenskega procesa ter izključi eventualno infiltrativno rast tumorja v okolico. Na podlagi razlik v gostoti lahko sklepamo na različno vrsto in tip tumorja. Sum lahko potrdimo z ultrazvočno (UZ) in CT vodeno aspiracijsko biopsijo za citološko preiskavo.

Pri načrtovanju kirurške resekcije ali obsevanja je potrebna natančna lokalizacija tumorja s CT preiskavo, ki je v primeru njegove ekspanzivne rasti dokaj natančna. Dokazovanje infiltrativne rasti tumorja in razlikovanje tumorske mase od fibroze po obsevanju, predstavlja diagnostični problem.

Metoda

Pregledali smo izvide CT preiskav 18 bolnikov s tumorjem mehkih tkiv retroperitoneja, ki so se zdravili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani od leta 1986 do leta 1992. Med njimi je bilo 6 žensk in 8 moških v starosti od 22 do 62 let, ter štirje otroci, stari 5 do 14 let.

Pri vseh bolnikih smo s CT preiskavo pregledali trebušno votlino z debelino reza 8 mm, v razmaku 16 mm med posameznimi rezi. Vsak bolnik je dobil peroralno kontrastno sredstvo za označitev črevesnih vijug.

Pri oceni retroperitonealnega tumorja smo upoštevali velikost in omejitve tumorja od okolice. Gostoto v tumorju smo ocenili na osnovi prisotnosti solidnega in maščobnega tkiva, tekočine in kalcinacij.

* Asist. dr. Erika Brenčič, inštitut za diagnostično in intervencijsko radiologijo UKC, Zaloška 7, 61000 Ljubljana

Pri 8 bolnikih je bila CT preiskava narejena pred prvo operacijo, pri ostalih pa šele pri kontrolah po terapiji. Pri vseh 18 bolnikih smo na kontrolnih preiskavah ugotavljali oziroma izključevali recidiv bolezni.

Rezultate CT preiskav smo primerjali z dokončno histološko diagnozo. Na osnovi teh ugotovitev smo ocenili uspešnost CT preiskave.

Rezultati

Pri 14 bolnikih je bil tumor večji od 5 cm, eden je meril celo 30 cm. Tumorji so bili v 16 primerih ostro omejeni od svoje okolice. Razmejitev je bila nejasna le v dveh primerih, kar je kazalo na možnost infiltrativne rasti tumorja v okolico. Histološka diagnoza teh dveh tumorjev je bila leomiosarkom črevesja in neopredeljen tumor. Eden izmed tumorjev je zajel steno vene cave inferior v poteku pod renalno veno. Histološka diagnoza tega tumorja je dokazala leomiosarkom črevesja oziroma stene vene cave inferior. Aorta in druge žile v tumorski masi niso bile zajete, kalcinacij v tumorjih nismo opazili.

Izmerjena gostota tumorjev je bila različna. Gostoto tumorja je predstavljalo solidno in maščobno tkivo, tekočina in nekroze (razpredelnica 1). Na podlagi tega smo ugotovili, da je bilo osem tumorjev solidne gostote, v petih primerih

Razpredelnica 1. Izmerjena gostota tkiva pri CT preiskavi

Gostota tkiva pri CT	Število bolnikov
Solidno	8
Maščobno	2
Različno	5
Tekočina	3
Nekroza	2

Razpredelnica 2. Histološka diagnoza, pogostnost recidivov in zasevkov

Histološka diagnoza	Št. bol.	Št. recid.	Zasevki			
			pljuča	jetra	perit.	ascites
Liposarkom	9	6/9	1	1	–	–
Leomiosarkom	4	3/7	1	1	–	1
Schwannom						
benigni	1	1	–	–	–	–
maligni	1	–	–	–	–	–
Drugi tumorji						
anaplastičen	1	–	–	1	1	–
neopredeljen	1	1	1	–	–	–
Agresivna retrop. fibromatoza	1	1	–	–	–	–

pa smo ugotovili različno gostoto tkiva. V dveh izmed tumorjev je bila prisotna tudi nekroza tkiva.

Na razpredelnici 2 smo prikazali histološko diagnozo tumorjev pri vseh 18 bolnikih. Pri 12 bolnikih je prišlo do recidiva tumorja. V času zdravljenja so bili pri treh bolnikih prisotni zasevki v pljučih, pri treh pa v jetrih.

Pri enem bolniku smo opazili zasevke v peritoneju, pri drugem pa ascites. Povečanih bezgavk in destrukcije skeleta, razen v enem primeru, nismo opazili.

Razpravljanje in zaključek

Na osnovi ugotovitev iz primerjave histološke diagnoze in CT preiskave pri 18 bolnikih, lahko upravičeno razmišljamo o »histološki« diagnozi glede vrste in tipa tumorja. Pokazalo se je, da lahko zanesljivo potrdimo diagnozo lipoma in liposarkoma v primeru, ko je tumor sestavljen iz maščobnega tkiva in tkiva različne gostote, kjer prevladujeta maščoba in tekočina. Vsaka izmed sestavin lahko predstavlja različen tip liposarkoma.

V primeru tumorjev solidne gostote je razmišljanje o »histološki« diagnozi dvomljivo, zato je vprašljiva tudi njihova razvrstitev glede na vrsto in tip tumorja. Leomiosarkom ter drugi tumorji, prikazani na razpredelnici 2, so pri oceni CT preiskave razvrščeni kot tumorji s solidno gostoto tkiva. V literaturi (1, 2, 3) zasledimo, da so lahko tudi ti tumorji po gostoti različni, vendar brez maščobnega tkiva. Prisotna je lahko le nekroza tkiva ali posamezne kolekcije tekočine.

Pri bolniku z malignim Schwannomom je bila gostota tumorja različna, zato je bila tudi njegova »histološka« diagnoza pri CT preiskavi nepravilna. Drug primer predstavlja bolnika z agresivno retroperitonealno fibrozo, kjer je bil pri CT preiskavi viden tumor solidne gostote, na posameznih mestih nehomogen in celo hiperdenzen. Določitev in opredelitev vrste in tipa tega tumorja je bila napačna.

V primeru tumorjev mehkih tkiv z gostoto solidnega tkiva moramo upoštevati diferencialno diagnostično možnost limfoma iz zasevkov tumorja testisa. Pri teh tumorjih velikokrat vidimo, da sta spremenjena stena in lumen vene cave inferior ali aorte (1, 4).

Pri enem izmed bolnikov z leomiosarkomom je bil tumor gostote solidnega tkiva v poteku vene cave inferior (slika 4). Pri preiskavi nismo uspeli dokazati primarnega mesta tumorja. Le-ta je lahko izhajal iz stene vene cave inferior oziroma iz stene duodenuma. V tem primeru nam tudi histološki pregled ni pojasnil primarnega mesta tumorja. Pri bolniku z benignim Schwannomom smo prikazali obsežnost bolezenskega procesa, ki je zajel sakrum. S CT preiskavo nismo izključili oziroma potrdili primarnega mesta tumorja.

Pri pregledu slik CT preiskave vseh 18 bolnikov, smo ugotovili, da so recidivni tumorji po sestavi, glede na gostoto, lahko enaki kot tumorji pred operacijo.

Pri dveh bolnikih smo opazili, da se je gostota recidivnega tumorja spremenila. Ta sprememba bi lahko predstavljala drugo vrsto in tip tumorja mehkih tkiv.

CT preiskava je zanesljiva diagnostična metoda v primeru tumorjev mehkih tkiv retroperitoneja. Kljub temu je postavitvev »histološke« diagnoze tumorja, ki ne vsebuje maščobnega tkiva, nezanesljiva in velikokrat zavaja. Z natančnim opazovanjem in preiskovalčevo izkušnostjo lahko s sumom na vrsto tumorja pripomoremo k uspešni, pravilni in hitri diagnozi bolezni.

Literatura

1. Cohan RH, Baker ME, Cooper C, Moore JO, Saeed M, Dunnick NR. Computed Tomography of Primary Retroperitoneal Malignancies. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1988; 12: 804–10
2. Weeks RG, McLeod RA, Reiman HM, Pritchard DJ. CT of Soft-Tissue Neoplasms. *AJR* 1985; 144: 355–60.
3. Egund N, Ekelund L, Sako M, Persson B. CT of Soft-Tissue Tumors. *AJR* 1981; 137: 725–9
4. Van Rooij WJJ, Martens F, Verbeeten B, Dijkstra Jr and J. CT and MR Imaging of Leiomyosarcoma of the Inferior Vena Cava. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1988; 12: 415–9

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z MALIGNIMI TUMORJI MEHKIH TKIV

*J. Novak**

Do konca redakcije avtor ni predložil besedila.

* Dr. med. Janez Novak, spec. kirurg, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

PREŽIVETJE ODRASLIH BOLNIKOV S SARKOMI MEHKIH TKIV STEGNA

Darja Eržen*

Uvod

Sarkomi mehkih tkiv so redka bolezen, ker znaša njihov delež samo 0,7% vseh malignih boleznih pri odraslih (pri otrocih seveda več). Teh sarkomov je bilo leta 1987 v Sloveniji 21, tretjino (7) na stegnu. Ker gre za redke bolezni, katerih zdravljenje je redkost ne le pri nas, ampak tudi v svetu, je vsaka tovrstna izkušnja vredna zapisa.

Gradivo

so podatki o 76 bolnikih, operiranih na Onkološkem inštitutu (OI) v Ljubljani od 1. 1. 1974 do 31. 12. 1991 zaradi sarkomov mehkih tkiv stegna.

Povprečna **starost bolnikov** je bila 49 let (od 17 do 92).

Razporeditev po spolu: 43 moških in 33 žensk.

Povprečna **opazovalna doba** je bila 59 mesecev (od 5 do 189 mesecev).

Razporeditev po histoloških tipih:

Tabela 1. Razporeditev sarkomov mehkih tkiv stegna po histoloških tipih

Histološka diagnoza	Število bolnikov
Dermatofibrosarkom	2
Otroški drobnocelični sarkom	1
Ekstraosalni hondrosarkom	2
Ekstraosalni Ewingov sarkom	1
Fibrosarkom	8
Leiomyosarkom	3
Liposarkom	19
Maligni fibrohistiocitom	24
Miksosarkom	1
Neklasificirani sarkom	4
Nevroepitelijski sarkom	1
Okroglocelični sarkom	1
Pleomorfni sarkom	1
Rabdomiosarkom	3
Sinovijski sarkom	4
Maligni Schwannom	1
Skupaj	76

* Dr. Darja Eržen, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

Od omenjenih 76 bolnikov jih je bilo zaradi primarnega tumorja na OI prvič zdravljenih 62 (od tega zaradi primarnega tumorja tudi operiranih 61), ostalih 14 pa jih je prišlo na OI že zaradi lokalnega relapsa (prvega ali naslednjih).

Klasifikacija po sistemu GTNM (G = histološki gradus; T = velikost tumorja; N = področne bezgavke; M = metastaza) za bolnike, ki so se začeli zdraviti na OI:

Tabela 2. Klasifikacija sarkomov mehkih tkiv stegna po sistemu GTNM

Število bolnikov	Število bolnikov	Število bolnikov	Število bolnikov
*G1 6	**T1 5	***N0 59	****M0 62 (vsi)
G2 9	T2 41	N1 2	
G3 33	T3 13	Nx 1	
Gx 14	Tx 1		
Skupaj 62	60	62	62

* G je histološki gradus (G1 – dobro diferenciran, G2 – srednje, G3 – slabo, Gx – neznano)

** T velikost tumorja (T1 < 5 cm, T2 > 5 cm, T3 – tumor vrašča v žile, živce, kosti itd., Tx – neznano)

*** N0 regionalne bezgavke histološko negativne, N1 pa pozitivne, Nx – neznano

**** M0 brez zasevkov, M1 metastaza + tip operacije

Po načinu kirurškega zdravljenja so bili bolniki porazdeljeni:

- 1. Radikalna resekcija (1)+:** poteka po anatomskih principih, odstranjen ves kompartment,
- 2. Široka resekcija (2):** odstranjen tumor s širokim varnostnim pasom normalnega tkiva,
- 3. marginalna resekcija:** poteka v neposredni bližini psevdokapsule,
- 4. intrakapsularna resekcija (7):** pri tej ostane makroskopsko tumor in situ.

Naštete operacije (tabela 4) so lahko amputacije (A) ali resekcije (B). Ker je dostikrat zaradi anatomskih razmer (npr. tumor leži zelo blizu velikih žil) težko doseči širok varnostni rob, če želimo ohraniti ud, so bile marginalne resekcije razdeljene tudi glede na to, ali je histopatološko tumor odstranjen v zdravo ali ne, in glede na to, ali je bil med operacijo načet (»odprt«) in so se tumorske mase razlile po zdravem tkivu ali ne (kontaminacija):

- 1. marginalna resekcija z negativnimi robovi (3),**
- 2. marginalna resekcija s pozitivnimi robovi (4),**
- 3. marginalna resekcija z negativnimi robovi s kontaminacijo (5),**
- 4. marginalna resekcija s pozitivnimi robovi s kontaminacijo (6).**

Pri opazovanih bolnikih je bilo napravljenih 5 amputacij, ostalo so bile resekcije.

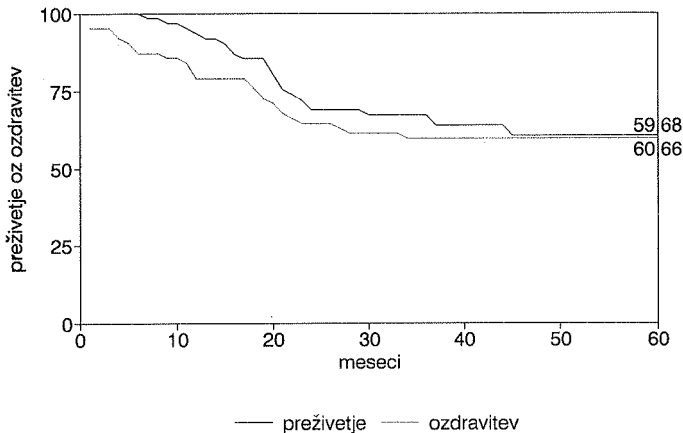
Tabela 3. Razdelitev opazovanih bolnikov po tipu operacije

Opis operacije	Tip operacije	Število bolnikov
Radikalna	(1)	6
Široka resekcija	(2)	22
Marginalna z negativnimi robovi	(3)	14
Marginalna s pozitivnimi robovi	(4)	5
Marginalna z negativnimi robovi s kontaminacijo	(5)	3
Marginalna s pozitivnimi robovi s kontaminacijo	(6)	6
Intralezijska resekcija	(7)	5
Skupno		61

Od 62 bolnikov, zdravljenih na OI prvič zaradi primarnega tumorja, je bilo 27 dodatno deležnih kemoterapije (devet pred operacijo, 24 po njej in šest pred in po operaciji), 33 pa je bilo še obsevanih (pet pred operacijo, 30 po njej in trije pred in po njej). 18 bolnikov je bilo deležnih obsevanja in kemoterapije.

Rezultati

Naris 1. Petletno preživetje in petletna ozdravitev 62 bolnikov, zdravljenih prvič na OI zaradi sarkomov mehkih tkiv stegna



Pet bolnikov je umrlo zaradi drugih vzrokov, od tega eden na dan operacije (postoperativna komplikacija).

Naris 2. Petletni lokalni relapsi bolnikov, zdravljenih prvič na OI zaradi sarkomov mehkih tkiv stegna

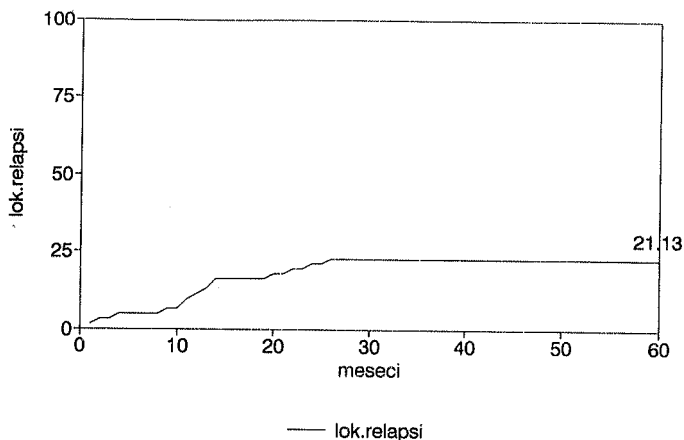


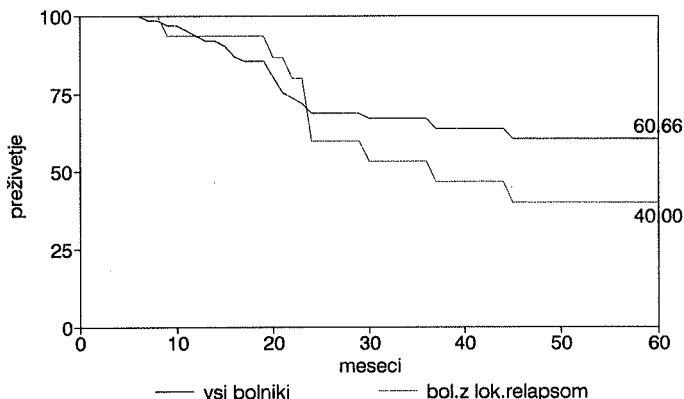
Tabela 4. Vpliv operacije na pojav lokalnih relapsov pri 61 bolnikih, zdravljenih prvič na OI zaradi sarkomov mehkih tkiv stegna

Tip operacije	Število operacij	Izolirani lokalni relapsi	
		število	odstotek
1 A	2	1	50,00
1 B	4	1	25,00
2 A	1		
2 B	21	3	14,28
3 A	1		
3 B	13	3	23,07
4 A			
4 B	5		
5 A			
5 B	3	1	33,33
6 A			
6 B	6	2	33,33
7 A			
7 B	5	2	40,00
Skupaj	61	13	21,31

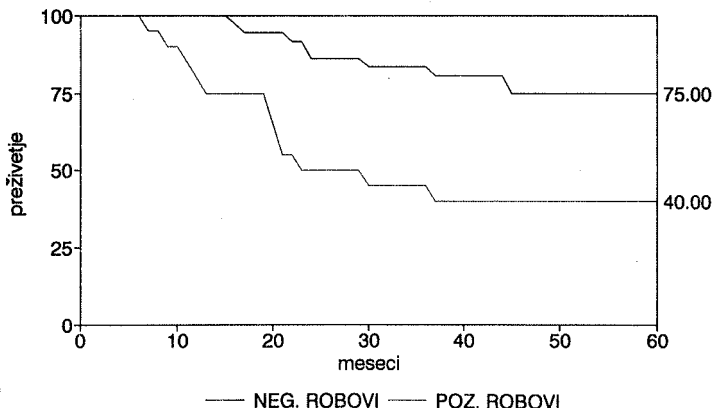
Tabela 5. Odvisnost števila lokalnih relapsov od radikalnosti operacije (histološka ocena robov)

	Število operacij	Izolirani lokalni relapsi	
		število	odstotek
Negativni robovi (operacije tipa 1–3)	42	8	19,05
Pozitivni robovi (operacije tipa 4–7)	19	5	26,32
Skupaj	61	13	21,32

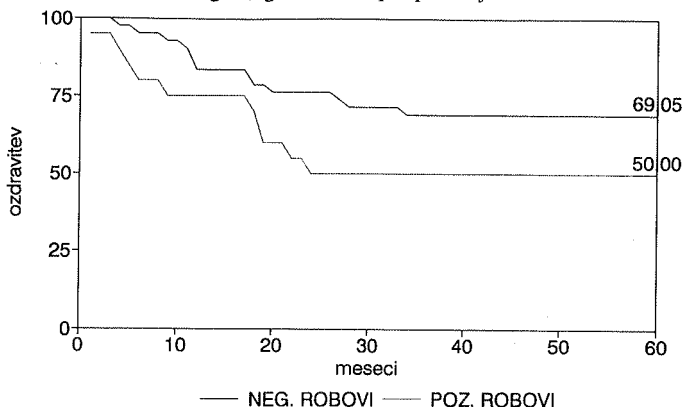
Naris 3. Preživetje bolnikov, zdravljenih prvič na OI zaradi sarkomov mehkih tkiv stegna, z lokalnim relapsom



Naris 4. Petletno preživetje bolnikov, zdravljenih prvič na OI zaradi sarkomov mehkih tkiv stegna, glede na tip operacije



Naris 5. Petletna ozdravitev bolnikov, zdravljenih prvič na OI zaradi sarkomov mehkih tkiv stegna, glede na tip operacije



Razprava

Čeprav je skupina opazovanih bolnikov (76 bolnikov, operiranih na OI od 1. 1. 1974 do 31. 12. 1991 zaradi sarkomov mehkih tkiv stegna) po eni strani neenotna po histoloških tipih in načinih zdravljenja, po drugi pa tudi podatki niso popolni, je pregled opisanega gradiva poučen.

Pri petih bolnikih je bil tumor manjši od 5 cm; to pomeni, da gre za skupino bolnikov z razmeroma velikimi tumorji. Med temi je tudi nekaj takih, ki so presegali en kompartment.

Od 62 bolnikov, prvič zdravljenih na OI zaradi primarnega tumorja, jih je bilo 27 (43,5%) predhodno operiranih v drugih ustanovah. Pri 19 od njih smo pri reoperaciji na OI našli ostanek tumorskega tkiva.

Operacije, opravljene prehodno v drugih ustanovah, so bile večinoma intralezijske, nekaj pa jih je bilo marginalnih. Reoperacija na OI je bila potrebna že zato, ker nikjer ni bilo podatkov o robovih. Tudi pri teh smo pri štirih bolnikih našli ostanke tumorja.

Petletna ozdravitev (59,68%) je skoraj enaka petletnemu preživetju (60,66%) (naris 1). To pomeni, da so praktično vsi bolniki, ki so doživeli oddaljene zasevke, tudi umrli v kratkem času. Pet bolnikov je umrlo zaradi drugih vzrokov.

Oddaljeni zasevki so večinoma prizadeli pljuča. Nekaj dlje je preživel le en bolnik, pri katerem so bile pljučne metastaze (večkrat) operativno odstranjene.

Petletni lokalni relaps je skoraj enak dveletnemu (naris 2). Večina lokalnih relapsov se torej pojavi v prvih dveh letih.

Bolniki, pri katerih so bili robovi ob operaciji histološko negativni, in pri katerih med operacijo ni prišlo do kontaminacije s tumorskim tkivom (operacije

tipa 1–3), so doživeli lokalni relaps v 19%, ostali (operacije tipa 4–7) pa v 26%. Ta razlika na videz ni velika, vendar pa je v skupini bolnikov s pozitivnimi robovi po dveh letih mrtvih že polovica bolnikov. To pomeni, da jih je nekaj umrlo še preden so utegnili doživeti lokalni relaps.

Naris 3 kaže, da lokalni relaps pomembno zniža petletno preživetje. Bolniki, ki so doživeli lokalni relaps, živijo slabše; petletno preživetje teh bolnikov znaša le 40%, ostalih pa 66%.

Petletno preživetje (naris 4) je od radikalnosti operacije bolj odvisno kot petletna ozdravitev (naris 5): 75% radikalno operiranih bolnikov (operacije tipa 1–3) je preživelo pet let, ostalih (operacije tipa 4–7) pa 40%. 69% bolnikov iz prve skupine je bilo po petih letih brez oddaljenih zasevkov, iz druge skupine pa le polovica.

Zaključek

Tip operacije močno vpliva na potek bolezni pri bolnikih s sarkomi mehkih tkiv stegna: pri premalo radikalno operiranih bolnikih se petletno preživetje zniža skoraj na polovico. Zato je priporočljivo, da take operacije opravlja kirurg, ki ima več izkušenj v presoji radikalnosti operacije ob upoštevanju načela, da velja odstraniti kar je nujno, in ohraniti kar je le mogoče. Glede na dejstvo, da so te bolezni redke in da takih bolnikov v Sloveniji prav zato ni veliko, se zdi smiselno, zbirati te bolnike v eni kirurški ustanovi.

PRISPEVEK ANESTEZIOLOGA IN INTENZIVISTA H KIRURŠKEMU ZDRAVLJENJU BOLNIKOV S SARKOMI RETROPERITONEALNEGA PROSTORA

*Mojca Senčar**

Sarkomi v retroperitonealnem prostoru so dokaj redke bolezni. Na Slovenskem jih vznikne približno pet na leto. Njihova razpoznavna in zdravljenje je tudi za izkušeno onkološko ekipo trd oreh. Pri zdravljenju bolnikov s takimi tumorji je kirurgija zelo pomembna. Namen pričujočega zapisa je, pokazati delež anesteziologa in intenzivista pri kirurškem zdravljenju bolnikov s sarkomi v retroperitonealnem prostoru na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Operacije zaradi sarkomov v retroperitonealnem prostoru so največkrat dolgotrajne in zapletene, zato zahtevajo izkušeno kirurško ekipo z enako izkušenim anesteziologom in intenzivistom. Anesteziolog mora namreč skupaj s kirurgom pripraviti bolnika za operacijo. Vsaj okvirno mora poznati kirurgov operativni načrt, upošteva je pri tem možnost določenih intraoperativnih zapletov. Predvsem si mora v krvni banki zagotoviti dovolj krvi in krvnih derivatov. Poznati mora morebitne bolnikove spremljajoče bolezni. Oceniti mora zmogljivost življenjsko pomembnih organov in jo po potrebi podpreti. Med predoperacijsko pripravo bolnika lahko uredi odvzem krvi za avtotransfuzijo, če bolnik ni anemičen, sicer pa mora z železom in krvnimi derivati popraviti njegovo slabokrvnost. Hipoproteinemični bolniki imajo tudi mnogo več komplikacij v postoperativni dobi, zato je nujno vsaj delno popraviti hipoproteinemijo z nekajdnevno parenteralno prehrano. Čim boljše je bolnikovo stanje pred operacijo, tem krajše je okrevanje in redkejši so zapleti. Bolnik bo lahko hitro po operaciji deležen še kakšnega drugačnega onkološkega zdravljenja, če bo to potrebno. Za večino bolnikov z malignomi je spoznanje, da imajo raka, psihično hud udarec. Strah jih je bolezni, bojijo se operacije in njenih posledic. Mnogokrat samo pogovor z operaterjem in anesteziologom za bolnikovo pomiritev ni dovolj, in brez pomirjeval pogosto ne gre. Izbrati jih mora anesteziolog, ki bo vodil anestezijo.

Današnje anestezijske tehnike so v rokah izkušenega anesteziologa varne. Razširjeni monitoring omogoča nadzor nad delovanjem vitalnih organov med operacijo. Pri operacijah z velikimi izgubami krvi je najtežja pravilna ocena izgube krvi in vzdrževanje bolnikovega tekočinskega in elektrolitskega ravnotežja. Veliko bolnikov je po dolgotrajnih operacijah z velikimi izgubami krvi vsaj za nekaj časa priključenih na respirator. Tako se namreč borimo proti nastanku

* Prim. dr. med. Mojca Senčar, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

šokovnih pljuč. Po takšnih operacijah, posebno po reoperacijah, je po naših izkušnjah postoperativna doba dolga. spremljajo jo številne večje in manjše koagulacijske motnje zaradi obilnih transfuzij. Zaradi zmanjšane odpornosti organizma so tudi pogosti infekti. Celjenje je zaradi hipoproteinemije počasnejše. Pogosto je nujna daljša parenteralna prehrana zaradi dolgotrajne pareze črevesja.

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo v letih 1975 do 1991 operirali 85 bolnikov s sarkomom retroperitonealnega prostora. Od teh sem vključila v prikaz 54 bolnikov, katerih dokumentacija je bila popolna in so bili vse pooperacijsko obdobje v oskrbi Onkološkega Inštituta. Teh 54 bolnikov je bilo 80-krat operiranih zaradi sarkoma.

Od 54 bolnikov je bilo 32 žensk.

Njihova povprečna starost je bila 42 let, starostni razpon pa 11–76 let.

Tabela 1. Razporeditev po starosti

Starost	do 20 let	od 20–40 let	več kot 40 let
Ženske	5	6	21
Moški	3	9	10
Skupaj	8	15	31

Med 80 operacijami je bilo 65 reoperacij.

Vsaka operacija je trajala povprečno 5 ur in 15 minut, 26 jih je trajalo več kot 6 ur, najdaljša pa 13 ur.

Tabela 2. Trajanje operacij v urah:

do 2 uri	od 2 do 4 ure	od 4 do 6 ur	več kot 6 ur
7	27	20	26

Za vsako operacijo so porabili povprečno 4717 ml kristaloidov, 837 ml krvnih derivatov in 3207 ml krvi.

Pri 15 operacijah so porabili 5 l ali več krvi. Od tega so jo pri šestih porabili 5–10 litrov, pri petih več kot 10 litrov, med eno operacijo pa nadomestili 15,6 litra krvi.

Bolniki so se po operacijah zdravili v intenzivni negi povprečno 22 dni; 9 dni so potrebovali parenteralno prehrano; dodati so jim morali povprečno še 1195 ml krvi in 2227 ml krvnih derivatov. Veliko povprečno število dni intenzivne nege gre na račun zapletov po 30 operacijah (37,5%).

Tabela 3. Pooperacijski zapleti

Zaplet	Število bolnikov
Huda krvavitev	2
Šokovna pljuča (ARDS)	1
Krvavitev iz želodca	6
Enterokutana fistula	3
Pljučnica	4
Uroinfekt	6
Tromboza spodnje vene kave	2
Dehiscenca laparotomijske rane	2
Subfrenični absces	1
Akutna odpoved srca	2
Pljučna embolija	1
Skupaj	30

Vsi bolniki so operacijo preživel. Dva bolnika sta umrla tretji postoperativni dan zaradi odpovedi srca, ena bolnica je umrla 7 dan po operaciji s klinično sliko akutne odpovedi srca, vendar obdukcija vzroka smrti ni pokazala, ena bolnica pa je umrla deveti dan po operaciji zaradi pljučne embolije.

Postoperativna doba je pri 50 operacijah (62,5%) minila brez večjih zapletov.

Bolniki s sarkomi v retroperitonealnem prostoru so dokaj redki. Operacije malignih retroperitonealnih tumorjev so večinoma dolgotrajne, spremljajo jih velike izgube krvi in številni zapleti v postoperativni dobi. Vendar je za take bolnike kirurgija največkrat najpomembnejši ali celo edini način onkološkega zdravljenja, ki jim omogoča daljše preživetje. O tem morajo biti prepričani vsi strokovnjaki, ki pripravljajo bolnika za operacijo, med njo zanj skrbijo in tudi potem nad njim bdijo.

VLOGA OBSEVANJA V ZDRAVLJENJU MALIGNIH TUMORJEV MEHKIH TKIV

*Alenka Vodnik-Cerar**

Zdravljenje malignih tumorjev mehkih tkiv zahteva multidisciplinarni pristop. Glavni del zdravljenja je nedvomno kirurški, radioterapija pa ima namen omogočiti kirurgu konzervirajočo operacijo, ne da bi s tem tvegala ponovitev bolezni. Lokalna ponovitev bolezni namreč poslabša prognozo obolenja.

V zdravljenju primarnega malignega mezenhimskega tumorja ima radioterapija kurativno vlogo in jo ločimo na pre- in postoperativno.

Preoperativna radioterapija ima namen zmanjšati tumorsko maso in uničiti čim večje število malignih celic. S tem je možnost kontaminacije operacijskega polja manjša. Pogostokrat nimamo jasne razmejitve tumorja od okolice, zato mora biti varnostni rob obsevalnega polja zelo velik, najmanj 5 cm, čemer pa tvegamo večjo poškodbo zdravega okolnega tkiva.

Na Onkološkem inštitutu je zato, bolj kot preoperativno zdravljenje, uveljavljena intraarterijska kemoterapija, uporabljamo pa tudi preoperativno obsevanje tumorja, kadar intraarterijska kemoterapija zaradi spremljajočih bolezni ni mogoča.

Postoperativno pa obsevamo v teh primerih:

1. kadar je bil bolnik na Onkološkem inštitutu prvič operiran zaradi recidivnega tumorja,
2. pri marginalnih oziroma mejnih radikalnih operacijah.

V teh dveh primerih namreč obstaja možnost mikrometastaz v okolnem tkivu. Doza, ki je potrebna za preprečitev lokalne ponovitve bolezni, je precej visoka. Zato je ta terapija možna v primerih, ko je maligni mezenhimijski tumor zrasel na okončinah ali na prsni steni. Obsevalno polje mora zavzemati celo postoperativno brazgotino in najmanj 4 cm varnostnega roba od mesta, kjer je patolog še našel mikroskopske ostanke tumorja.

Poskušamo se izogniti polju, ki je zavzemalo celo cirkumferenco okončine. Z obsevanjem namreč dosežemo poleg eliminacije malignih celic tudi fibrozacijo podkožja in drobnih žil, kar moti vaskularizacijo distalnega dela okončine.

Če lokalizacija tumorja ne zahteva drugače, ohranimo lateralna režnja kože in podkožja, s čimer preprečimo oteklino in kasnejšo fibrozacijo podkožja distalnega dela okončine. Ta fibroza in edem sta zelo mučni komplikaciji terapije, ki pa se ji včasih ne moremo izogniti. Za različnimi fizioterapevtskimi metodami se ta proces lahko do neke mere ustavi, tako da je v zelo redkih primerih potrebna amputacija zaradi posledic zdravljenja.

* Dr. Alenka Vodnik-Cerar, spec. radioterapevt, Onkološki Inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

Obsevanje je možno tudi v primeru primarno inoperabilnih oziroma razsejanih malignih tumorjev mehkih tkiv. Pri tem uporabljamo individualne postopke v kombinaciji s kemoterapijo, tako da čimbolj zmanjšamo težave, ki jih ima bolnik zaradi obsežnosti bolezni. Običajno nam uspe doseči zmanjšanje bolečin oziroma respiratornih težav, vendar pa so ti učinki zdravljenja kratkotrajni.

V svetovnih centrih je zelo uveljavljena intersticijska radioterapija pri tumorjih, ki so lokalizirani v trebuhu oziroma retroperitoneju. Operater na mesto, kjer meni, da ni bil povsem radikalen in dobi take podatke tudi od patologa, implantira v manjših razmakih plastična vodila. Po koncu operacije radioterapevt s posebno napravo aplicira v ta vodila radioaktivne izvire. Ti izviri ležijo na mestu tumorja nekaj ur, dan ali dva, in to mesto prejme potrebno obsevalno dozo. Okolna tkiva, kot so jetra in ledvice, ki imajo nizko tolerančno dozo, pa prejmejo le minimalni del obsevanja.

Radioterapija na Onkološkem inštitutu v Ljubljani za ta način obsevanja nima primernih aparatov, zato se tega načina poslužujemo le v redkih primerih.

Z uporabo vseh treh metod zdravljenja nam je na Onkološkem inštitutu uspelo znižati stopnjo lokalne ponovitve na procent, ki je primerljiv z rezultati svetovnih centrov.

CITOSTATSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S SARKOMOM MEHKIH TKIV

*J. Červek, O. Cerar, B. Zakotnik**

Sarkomi mehkih tkiv so redka, heterogena skupina malignih bolezni, prava zbirka različnih tipov tumorjev z več kot 30 histološkimi podtipi. Nastanejo kjerkoli v organizmu, najpogosteje na okončinah (v 60%).

Sarkomi mehkih tkiv se ne razlikujejo samo po morfološki podobi tumorjev, pač pa tudi v biologiji, kar se kaže v različnih potencialih za metastaziranje in različnih naravnih potekih bolezni. Slabo diferencirani tumorji (tumorji visoke malignostne stopnje) imajo slabo prognozo. Z morfološko klasifikacijo sarkomov mehkih tkiv in določanjem prognostičnih dejavnikov (stopnja malignosti, velikost tumorja, razširjenost bolezni) kljub določenim omejitvam, napovemo potek bolezni ter identificiramo bolnike s slabo prognozo.

Sarkomi mehkih tkiv nizke malignostne stopnje le redko metastazirajo in so zato ozdravljenja z zgolj lokalnim zdravljenjem dokaj pogostna (nad 80% bolnikov).

Pri sarkomih mehkih tkiv visoke malignostne stopnje so oddaljeni zasevki pogostni in dobra polovica bolnikov te skupine umre v 5 letih zaradi oddaljenih zasevkov, večinoma pljučnih. Pomembno je, da to nevarnost spoznamo ob postavitvi diagnoze, zdravljenje s citostatiki pa vključimo že v primarno zdravljenje.

Citostatiki, učinkoviti pri obravnavanju sarkomov mehkih tkiv so:

- antraciklini (doxorubicin in epidoxorubicin),
- dacarbazin,
- cisplatin in
- ifosfamid.

Najučinkovitejši so antraciklini. Pri metastatski bolezni so namreč dali največ odgovorov (odstotek je odvisen od velikosti dane doze), dočim drugi citostatiki za mono-kemoterapijo ne prihajajo v poštev, oz. jih kombiniramo z antraciklini. S kombinacijo citostatikov se odstotek odgovorov in uspešnost zdravljenja povečata.

Načela citostatskega obravnavanja sarkomov mehkih tkiv

Citostatska terapija prihaja v poštev:

1. pri metastatski, razširjeni bolezni, kjer gre večinoma za paliativni terapevtski postopek. Remisijo dosežemo lahko v kakih 50% bolnikov. Če pri

* Prim. dr. Jožica Červek, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana
Dr. Olga Cerar, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana
Dr. Branko Zakotnik, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

pljučnih metastazah dobimo dober odgovor na zdravljenje s citostatiki in je pri tem možna tudi resekcija pljučnih metastaz, lahko pri četrtini bolnikov upamo na ozdravitev;

2. zdravljenje s citostatiki vključimo že v primarno kirurško zdravljenje, s čimer preprečimo pojav klinično manifestnih metastaz (adjuvantna kemoterapija);

3. s citostatiki lahko odločilno vplivamo na kirurški poseg. Pri lokalno napredovalih neresektibilnih tumorjih omogočimo lokalno resekcijo tumorja in se tako ognemo amputaciji. Težnji po čim manjšem mutilantnem kirurškem posegu se pridružujeta tudi razvoj in uporaba lokoregionalne, intraarterialne kemoterapije. Pri lokoregionalni kemoterapiji namestimo kateter za aplikacijo citostatika selektivno v arterijo, ki oskrbuje tumor, s čimer dosežemo nekajkrat večjo koncentracijo citostatikov v prizadeti regiji kot pa jo dosežemo z intravenozno aplikacijo. Destrukcija primarnega tumorja je zanesljivejša in večja, razen tega pa je tudi demarkacija med normalnim in tumorskim tkivom jasnejša, saj se spremeni mobilnost tumorja nasproti zdravim tkivom.

Za intraarterijsko aplikacijo uporabljamo citostatike, ki so se pokazali uspešne in učinkovite pri zdravljenju sarkomov mehkih tkiv. Najraje uporabljamo cisplatin, ker ne povzroča lokalnih toksičnih sopojavov kot so vnetne spremembe na arteriji, embolija in bolečina.

Povzetek

Optimalna obravnava sarkomov mehkih tkiv je odvisna od pravilne diagnoze, ugotovljene razširjenosti bolezni in upoštevanja prognostičnih dejavnikov. Napredek v diagnostiki, boljše poznavanje podskupin sarkomov mehkih tkiv, določanje in napovedi poteka bolezni, vse to je spremenilo način zdravljenja: **osnovnemu kirurškemu zdravljenju sta se pridružila radio- in kemoterapija.** Sodobno zdravljenje bolnikov s sarkomom mehkih tkiv visoke malignostne stopnje, je izrazito kombinirano zdravljenje, rezultat multinodalnega zdravljenja pa je večje število ozdravljenih ter boljša kvaliteta življenja.

Ker so sarkomi mehkih tkiv redka heterogena bolezen, je uspešno obravnavanje možno samo v specializiranih centrih, kjer bolnika obravnavajo strokovnjaki, ki se pogosteje srečujejo s to boleznijo in poznajo vse možnosti multinodalnega zdravljenja.

KAZALO

Drugemu onkološkemu vikendu na pot	3
--	---

Rak materničnega telesa

Rizični faktorji pri endometrijskem karcinomu <i>J. Kovačič, S. Rakar, M. Hren-Božič</i>	5
Vaginalni ultrazvok in endometrijski karcinom <i>A. Možina, P. Zupan</i>	11
Radikalna intrakavitarna brahiterapija endometrijskega karcinoma <i>A. Fras, S. Bebar, M. Vrščaj-Uršič</i>	18
Obsevalno zdravljenje bolnic z rakom materničnega telesa <i>M. Jeromen-Kavčič</i>	24
Sistemska terapija raka materničnega telesa <i>V. Stržinar, O. Cerar</i>	28

Maligni tumorji mehkih tkiv

Posebnosti malignih tumorjev mehkih tkiv <i>J. Novak</i>	33
Klinično-patološke značilnosti malignih tumorjev mehkih tkiv <i>R. Golouh</i>	38
Aspiracijska biopsija v diagnostiki malignih tumorjev mehkih tkiv <i>Ž. Pohar-Marinšek</i>	52
Vloga standardnih rentgenoloških preiskav in ultrazvoka v diagnostiki mehkotkivnih sarkomov <i>M. Rener</i>	58
Arteriografija malignomov mehkih tkiv (MMT) <i>M. Šurlan, D. Pavčnik, J. Klančar, J. Knific, P. Berden</i>	61
CT diagnostika malignih tumorjev mehkih tkiv retroperitoneja <i>E. Brenčič</i>	66
Kirurško zdravljenje bolnikov z malignimi tumorji mehkih tkiv <i>J. Novak</i>	70
Preživetje odraslih bolnikov s sarkomi mehkih tkiv stegna <i>D. Eržen</i>	71
Prispevek anesteziologa in intenzivista h kirurškemu zdravljenju bolnikov s sarkomi retroperitonealnega prostora <i>M. Senčar</i>	78
Vloga obsevanja v zdravljenju malignih tumorjev mehkih tkiv <i>A. Vodnik-Cerar</i>	81
Citostatsko zdravljenje bolnikov s sarkomi mehkih tkiv <i>J. Červek</i>	83

ONKOLOŠKI VIKEND
(Zbornik)

Uredniški odbor: Franc Lukič, Andrej Kocijan,
Francè Demšar, Otmar Bergant

Izdala in založila:

Zveza slovenskih društev za boj proti raku in
Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva

Za založbo:

prof. dr. Andrej Kocijan

Naklada 400 izvodov

Vse pravice pridržane

Natisnila:

Tiskarna Slovenija, Ljubljana 1992

Po mnenju Ministrstva RS za kulturo, št. 415-267/92, z dne 10. junija 1992, se za to knjigo
plača 5% davek od prometa blaga.



Pressure Therapy

P24

SISTEM 24-KANALNE PRESOTERAPIJE

Presoterapevtski aparat »PRESSURE THERAPY P-24« je mikroprocesorsko krmiljena programabilna zračna črpalka za limfno drenažo, ki deluje po načelu intermitentne kompresije.

Peristaltična masaža PRESSURE THERAPY P24:

- pospeši izplavljanje edemov (oteklin) različnih vzrokov,
- izboljšuje prekrvavitev in preskrbo tkiv s kisikom in hranilnimi snovmi,
- globinsko čisti telo odpadnih produktov presnove in odvečne tekočine,
- odpravlja celulit.

Zaradi navedenih učinkov se PRESSURE THERAPY P24 uspešno uporablja pri naslednjih stanjih:

- primarni in sekundarni limfedem,
- kronična venska insuficienca,
- krčne žile in stanja po operaciji krčnih žil,
- razjeda goleni,
- preventiva venske tromboze,
- posttravmatski, postoperacijski edemi (otekline).

Aparat »PRESSURE THERAPY P24« so za potrebe onkološkega inštituta nabavili:

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU in

»ADRIATIC« d.d. Koper PE Kranj,

»DOMPLAN« Kranj,

»ISKRA-ŠTEVCI« Kranj,

Javno podjetje »KOMUNALA« Kranj,

»MERKUR« Kranj,

»SAVA KRANJ«, industrija gumijevih, usnjenih in kemičnih izdelkov,

Zavarovalna skupnost »TRIGLAV«, gorenjska območna skupnost, Kranj,

»ALPETOUR-BANDAG« potovalna agencija Škofja Loka,

»ALPINA« tovarna obutve Žiri,

»DIFA« proizvodno in trgovsko podjetje Podljubnik, Škofja Loka,

»ŠEŠIR« tovarna klobukov Škofja Loka,

»TERMOPOLO«, predelava plastičnih mas Sovodenj.

RETAXIM® (tamoksifen)

tablete po 10 mg

Nesteroidni antiestrogen v zdravljenju karcinoma dojke

- učinkovit v monoterapiji napredovale bolezni
- učinkovit tudi v sekundarnem zdravljenju, kadar se pojavijo recidivi po hormonskem ali citostatičnem zdravljenju
- kot dodatno zdravilo po mastektomiji lahko pomembno prepreči recidiv ali podaljša čas njegovega nastanka
- enostavno oralno jemanje
- lahko ga kombiniramo s citostatiki ali z radioterapijo
- dokazano podaljšuje življenje brez recidivov
- zelo malo stranskih pojavov


Kontraindikacija:

Nosečnost

Doziranje:

Povprečna doza znaša 10 do 20 mg (1 do 2 tableti) dvakrat na dan. Začetna doza je 10 mg dvakrat na dan. Če v prvem mesecu ne dosežemo dobrega terapevtskega učinka, dozo zvišamo na 20 mg dvakrat na dan.

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri izdelovalcu.

 **KRKA** tovarna zdravil, p.o., Novo mesto



IZID ZBORNIKA STA
GMOTNO PODPRLA TUDI

IMP INŽENIRING – podjetje za inženiring in consulting, d.d., Ljubljana
in
IMP inženiring, montaža, proizvodnja, r.o., Ljubljana

SLOVENIJA 2000 IN RAK



Izdajo zbornika so omogočili
Zveza slovenskih društev za boj proti raku,
RADEČEPAPIR in
GORIČANE, tovarna celuloze in papirja