

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

ONKOLOŠKI INŠTITUT V LJUBLJANI

in

ZVEZA SLOVENSkih DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

# 9. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

## DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA V AMBULANTI SPLOŠNE MEDICINE

DIAGNOSTIČNI ALGORITMI PRIMARNE BOLEZNI

DIAGNOSTIČNI ALGORITMI OBNOVITVE BOLEZNI

Kulturni center  
LAŠKO, 12.–13. APRIL 1996

**Pokrovitelji prireditve**

---

Fondacija "Docent dr. J. Cholewa"  
Glaxo Wellcome Export Ltd.  
Pivovarna Laško



SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

ONKOLOŠKI INŠTITUT V LJUBLJANI

in

ZVEZA SLOVENSKIH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

# 9. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

## DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA V AMBULANTI SPLOŠNE MEDICINE

DIAGNOSTIČNI ALGORITMI PRIMARNE BOLEZNI

DIAGNOSTIČNI ALGORITMI OBNOVITVE BOLEZNI

Kulturni center  
LAŠKO, 12.–13. APRIL 1996

**Pokrovitelji prireditve**

---

Fondacija "Docent dr. J. Cholewa"  
Glaxo Wellcome Export Ltd.  
Pivovarna Laško

Recenzenta:

prof. dr. Andrej KOCIJAN

prof. dr. Franc LUKIČ

Na podlagi mnenja Ministrstva za kulturo Republike Slovenije št. 415-153/96 z dne 7. 2. 1996 sodi Zbornik 9. onkološkega vikenda med proizvode, za katere se plačuje 5 % davek od prometa proizvodov.

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

616-006(063)

ONKOLOŠKI VIKEND (9 ; 1996 ; Laško)

Diagnostični algoritmi raka v ambulantni splošne medicine : diagnostični algoritmi primarne bolezni, diagnostični algoritmi obnovitve bolezni : zbornik / 9. onkološki vikend, Kulturni center Laško, 12.-13. april 1996 ; [izdali] Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva [in] Zveza slovenskih društev za boj proti raku. [Uredniki B. Zakotnik ... et al.]. Ljubljana : Glaxo, 1996

1. Gl. stv. nasl. 2. Zakotnik, Branko 3. Slovensko zdravniško društvo. Kancerološka sekcija (Ljubljana) 4. Zveza slovenskih društev za boj proti raku (Ljubljana)

59067136

## VSEBINA

KOŽNI RAK Zvonimir Rudolf .....	7
POVEČANE BEZGAVKE Marjeta Vovk, Branko Zakotnik .....	18
SARKOMI MEHKIH TKIV Darja Eržen, Janez Novak .....	25
TUMORJI GLAVE IN VRATU: ODKRITI JIH JE BISTVENO LAŽE, ČE NA KARCINOM ŽE TAKOJ POSUMIMO Marjan Budihna, Lojze Šmid .....	27
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA ŠČITNICE V AMBULANTI SPLOŠNE MEDICINE Franc Pompe .....	31
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA DOJK V SPLOŠNI AMBULANTI Jurij Lindtner .....	36
DIAGNOSTIČNI POSTOPEK PRI BOLNIKU Z RAKOM MOD Miloš Kralj .....	40
DIAGNOSTIČNI POSTOPEK PRI BOLNIKU Z RAKOM PROSTATE Miloš Kralj .....	43
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA V AMBULANTI SPLOŠNE MEDICINE – PLJUČNI RAK Miha Debevec .....	47
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA POŽIRALNIKA Borut Štabuc .....	50
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI ŽELODČNEGA RAKA Borut Štabuc .....	54
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE Borut Štabuc .....	58
PRIMARNI TUMORJI JETER Saša Markovič .....	65
RAK MATERNIČNEGA VRATU Albert Peter Fras .....	68
RAK MATERNIČNEGA TELESA Albert Peter Fras .....	73
RAK JAJČNIKOV IN JAJCEVODOV Albert Peter Fras .....	77
RAK ZUNANJEGA SPOLOVILA IN NOŽNICE Albert Peter Fras .....	81

RAK SEČIL PRI ODRASLIH Franc Marolt .....	84
TEŽAVE PRI SPOZNAVANJU RAKAVE BOLEZNI V AMBULANTI SPLOŠNE MEDICINE Franc Božiček .....	89
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI OBNOVITVE BOLEZNI – HODGKINOVA BOLEZEN IN NE-HODKINOVI LIMFOMI Gabrijela Petrič-Grabnar .....	99
TUMORJI GLAVE IN VRATU - DIAGNOSTIČNI ALGORITMI OBNOVITVE BOLEZNI Ladica Furlan .....	103
O SPOZNAVANJU OBNOVITVE RAKA DOJK Jurij Lindtner .....	106
DIAGNOSTIČNI ALGORITEM OBNOVITVE BOLEZNI PO RADIKALNEM ZDRAVLJENJU ŽELODČNEGA RAKA Borut Štabuc .....	109
DIAGNOSTIČNI ALGORITEM OBNOVITVE BOLEZNI PO RADIKALNEM ZDRAVLJENJU RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE Borut Štabuc .....	113
ODKRIVANJE ZGODNIJH OBNOVITEV RAKOV RODIL Marjetka Uršič-Vrščaj .....	117
RAK UROTELIJA Jožica Červek .....	121
RAK LEDVIC Tanja Čufer .....	123
RAK MOŠKIH SPOLNIH ORGANOV Marjeta Stanovnik .....	127
BOLEČINE V KOSTEH IN MALIGNA BOLEZEN Branko Zakotnik .....	130
KRONIČNA BOLEČINA PRI BOLNIKU Z RAKAVO BOLEZNIJO Drago Ažman .....	136

## OB 9. ONKOLOŠKEM VIKENDU

Program SLOVENIJA 2000 IN RAK s ciljem zmanjšati umrljivost zaradi malignih bolezni za 15%, ni zasnovan na osnovi nekega novega načina zdravljenja, temveč na tem, da z današnjim znanjem o preventivi, odkrivanju in zdravljenju raka pomagamo čim večjemu številu prebivalcev. Za našo državo, kjer je skoraj vsem prebivalcem omogočeno izredno dobro zdravstveno varstvo in v onkologiji dostopna vsa, v razvitem svetu sprejeta standardna zdravljenja, to pomeni predvsem dobro usposobljene zdravnike, ki prvi pridejo v stik z bolniki, ki so zboleli za rakom. Od njihovega ukrepanja je odvisna usoda bolnika, ki pride v ambulanto z morda na prvi videz nepomembno težavo. Prav namen tega 9. onkološkega vikenda je, da vas kolegi, ki so se posvetili posebej zdravljenju in spremljanju onkoloških bolnikov, opozorijo na "malenkosti", ki včasih vplivajo na celoten potek bolezni. Prav tako vas bodo opozorili na znake, ki nas pri že zadržanih bolnikih opozarjajo na obnovitev bolezni.

Prepričan sem, da lahko s stalnim izobraževanjem zdravnikov prve (in tudi zadnje) frontne linije dosežemo del tega cilja in izboljšamo preživetje naših onkoloških bolnikov, ki je povsem primerljivo s tistimi v razvitih deželah (Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji, V. Pompe-Kirn in sod. 1995). Za uresničitev celotnega cilja, pa so poleg vas, ki lahko s tukaj pridobljenim znanjem neprestano seznanjate vaše bolnike ne le z zgodnjimi znamenji bolezni, temveč tudi z zdravimi življenjskimi navadami, pomembni tudi drugi javni delavci, ki lahko s posebnimi programi in informacijami preko javnih medijev vplivajo na odnos vsega prebivalstva do lastnega zdravja.

Želim si, da bi ta vikend veliko prispeval k izmenjavi izkušenj med vami in nami in da bi razjasnili dileme, ki se tako na vaši kot na naši strani pojavljajo ob naših skupnih bolnikih.

Prijetno bivanje v Laškem vam v imenu prirediteljev želi

Branko Zakotnik, dr. med.





# KOŽNI RAK

Zvonimir RUDOLF

## NEMELANOMSKI RAK KOŽE

### Uvod

Kožni rak lahko v grobem razdelimo na nemelanomski rak kože in maligni melanom. Nemelanomski rak kože je zelo pogosto bolezen, saj je, na primer, v ZDA incidenca 165. V Republiki Sloveniji je po pogostnosti pri ženskah na drugem mestu (12% vseh malignih bolezni), pri moških pa na tretjem (9% vseh malignih bolezni). Najpogostejši v tej skupini je bazocelularni karcinom (75 do 90%); pomemben je še skvamozni karcinom, veliko redkejši pa so karcinomi kožnih adneksov. Dejavniki, ki prispevajo k pojavu kožnega raka, so: kemični kancerogeni, UV žarki, ionizirajoči žarki in imunodeficitarna ali imunosupresivna stanja. Bazocelični karcinom redko metastazira, lahko pa vrašča v druga tkiva. Skvamozni karcinom je še bolj agresiven tumor, klinično se često pojavlja kot eritematozna lezija. Biološko malignejši so tisti tumorji, ki zrastejo na neizpostavljenih delih kože. Nevarni so tudi tisti, ki zrastejo na mukoznih membranah ali mukokutanih stikih. Obstaja predinvazivni stadij (ca in situ) v obliki eritematoznih plakov, imenovan aktinična keratoza, prekanceroza na neizpostavljenih delih pa je Bowenova bolezen. Adneksalni karcinomi so bolj agresivni in tudi metastazirajo, vendar so k sreči redki. Poznamo še keratoakantom, ki ga zlahka zamenjamo za skvamozni karcinom, čeprav ne gre za pravi maligni tumor.

Diagnostika kožnih tumorjev ne predstavlja posebnega problema, saj so lezije dostopne citološki in histološki preiskavi. Veliko si pomagamo tudi s skrbnim kliničnim pregledom in z dobro anamnezo; pomembna pa je tudi lokalizacija lezije (soncu izpostavljena mesta, ranice, ki se ne celijo ipd.).

Za zdravljenje nemelanomskega kožnega raka prihaja v poštev: kiretaža z elektrodisekcijo, kriokirurgija, ekscizija in obsevanje. Kiretaža in kriokirurgija se uporabljata predvsem pri majhnih in površinskih bazocelularnih karcinomih, sicer pa moramo tumorje radikalno izrezati oziroma obsevati. Z majhnimi tumorji, ki ne vraščajo v okolne strukture, običajno ni težav, pri obsežnih tumorjih in posebno pri recidivih pa moramo biti pazljivi. Zelo dobra je tehnika po Mohsu, pri kateri preiščejo serijske rezine odvzetega gradiva in s tem preverijo radikalnost posega. Starejše bolnike največkrat ne operiramo, ampak jih raje obsevamo, ker pri njih kozmetične poobsevalne spremembe niso toliko pomembne. Pri skrbni uporabi kliničnih izkušenj in upoštevanja pravih indikacij ni bistvene razlike med načini zdravljenja. Stopnja ozdravitve je v grobem 95% ali celo več.

Manjše lezije običajno zdravimo z rentgenskimi obsevalnimi aparati (terix). Če želimo tudi dober kozmetičen učinek, je pri manjših lezijah (manj kot 2 cm) potrebno, da obsevamo v 10 frakcijah, pri večjih pa v 15 do 20. Pri globlje prodirajočih tumorjih je seveda potrebno uporabiti prodornejše žarke; primerni so tudi elektroni.

**Tabela 1 - Priporočene doze, energija in število frakcij za kožne tumorje različnih velikosti**

premer polja (cm)	debelina (cm)	razpolovna debelina (mm)	doza (cGy)	število frakcij
1.5	0.3 ali manj	0.2 Al	2200	1
3.0	0.35	0.2 Al	3300	3
3.0	0.5	0.2 Al	4000	5
3.0	0.3	1.0 Al	4500	15
3.0	0.5	2.0 Al	4500	15
5.0	0.5	2.0 Al	5200	20
5.0	1.0	3.6 Al	5500	25
5.0	1.5	0.5 Cu	5500	25
5.0	2.0	0.5 Cu	5800	29
8.0	0.5	1.0 Al	6000	30
8.0	1.0	3.0 Al	6000	30
8.0	1.5	0.5 Cu	6000	30
8.0	2.0	0.5 Cu	6000	30

Obsevanje z elektroni je zelo primerno pri kožnih tumorjih zaradi hitrega porasta (build-up) in hitrega padca doze na določeno globino, kar nam omogoča učinkovito obsevanje tumorjev brez nepotrebnih poškodb tkiv pod njimi.

Pri bazocelularnem karcinomu, predvsem pa pri prekancerozah (aktinična keratoza) je lahko uspešno zdravljenje s topično aplikacijo 5-fluorouracila (Effudix mazilo). Pri multiplih bazocelularnih karcinomih so poskušali tudi z aplikacijo DNCB, v zadnjem času pa je učinkovito zdravljenje z laserjem in visokimi dozami vitamina A, posebno v primeru sindroma bazocelularnega nevusa.

Pogoste so seveda tudi kožne manifestacije drugih malignih bolezni, ki jih pač zdravimo v okviru zdravljenja posameznega malignoma.

Kot zanimivost naj omenim fungoidno mukozo, pri kateri obstaja v primeru, če je omejena samo na kožo, možnost obsevanja vse kože z elektroni (total skin electron irradiation). Podobne možnosti so tudi pri Kaposijevem sarkomu, kjer radioterapijo kombiniramo s perfuzijo.

## Malignni melanom

Malignni melanom kože (MM) predstavlja v svetu in tudi v Sloveniji relativno redko bolezen (ca 1% vseh rakov). Incidenca v svetu raste, s podvojitvijo vsakih 6 do 10 let, vzporedno z njo pa, žal, tudi umrljivost. V Sloveniji letna incidenca MM kože po spolu počasi narašča, pri ženskah nekoliko bolj kot pri moških. V letih 1963-67 je bila groba incidenčna mera 1,7/100.000 moških in 2,6/100.000 žensk, v letih 1988-90 pa 5,1/100.000 moških in 6,2/100.000 žensk, z največjo pogostnostjo v srednjem starostnem obdobju. V otroški dobi in v dobi odraščanja je redek. Odstotek mikroskopsko potrjenih primerov se je povečal z 90% v letih 1963-67 na 100% v letih 1988-90. Starostna porazdelitev se je spremenila, v vsakem zaporednem obdobju je bil odstotek starejših bolnikov večji.

MM kože je torej razmeroma redek tumor, često z nepredvidljivim potekom, ki se razlikuje od spontanih umikov tumorja do hitrega razvoja bolezni in smrti; to lahko delno razložimo s številnimi biološkimi lastnostmi tumorja. Glede na visoko umrljivost bolnikov z metastatsko boleznijo in na neučinkovito zdravljenje napredovale bolezni so pomembne raziskave naravnega poteka bolezni in vloga različnih kliničnih in patohistoloških značilnosti tumorja, kot napovednikov prognoze oz. bolezni prostega intervala ter preživetja. Prognostični dejavniki so pomembni za načrtovanje predvidenega programa zdravljenja.

Koeficient incidence je na splošno večji v obmorskih deželah, kar razlagajo z večjo izpostavljenostjo sončnim žarkom. Obolevanje je različno glede na spol, umeščenost primarnega tumorja in barvo kože, povezano pa je tudi z nekaterimi drugimi boleznimi, kot so pigmentozna kseroderma in luskavica. Med uporabo oralnih kontraceptivov in pojavljanjem melanoma ni zanesljive povezave, prav tako ni zanesljivih podatkov o hormonski etiologiji. Raziskave so pokazale, da sta dejavnika tveganja barva las (več melanoma pri plavolasih in rdečelasih) in svetla barva kože (n. pr. albini); bolj ogroženi pa so tudi bolniki s presajeno ledvico.

Glavni etiološki dejavniki so ultravijolični žarki, seveda pa igrajo pri tem pomembno vlogo tudi kožni dejavniki - barva kože, barva las in število pigmentnih znamenj. Pri nebelih prebivalcih je melanoma na splošno manj in se pojavlja predvsem na podplatih. Tveganje za nastanek melanoma je večje pri prirojenih znamenjih kot pa pri pridobljenih, kar velja tako za velika kot majhna znamenja. Posebno veliko pa je tveganje pri osebah, ki imajo velike, multiple in nepravilno oblikovane nevuse.

Retrospektivna analiza 236 bolnikov z malignim melanomom, ki so bili zdravljeni na OI v letih 1970-1983 je pokazala, da je povprečno 5-letno preživetje 57.5%, mediano pa 108 mesecev. Pri ženskah je bilo 5-letno preživetje 66.4%, pri moških pa 38.5%, razlika v korist žensk je statistično značilna. Bolezni prosti interval (5-letni) je bil pri ženskah 52.6%, pri moških pa samo 26.3%, razlika je bila statistično značilna. Sicer je povprečen 5-letni bolezeni prosti interval 48.6%, mediani pa 56 mesecev.

## Prognostični dejavniki

Pri melanomu so raziskovali mnoge klinične in patološke dejavnike, ki vplivajo na prognozo. Tako v svetu kot pri nas so se izkazali za najpomembnejše tile dejavniki:

- globina invazije po Clarku,
- debelina tumorja po Breslowu,
- spol,
- starost,
- radikalnost posega,
- stadij bolezni,
- HLA tipizacija (HLA-B blank).

Obstaja še nekaj dodatnih dejavnikov, ki vplivajo na prognozo, vendar niso tako pomembni kot zgoraj omenjeni.

## Diagnoza

Pri primarnih melanomih z vertikalno fazo rasti diagnoza običajno ni težavna, ko gre za jasno izražene pigmentirane tumorjev. Žal so le-ti takrat običajno že globoko prodrli v sloje kože in v podkožje in je prognoza neugodna, kljub radikalni odstranitvi. Zato je pomembno zgodnje odkrivanje primarnih tumorjev, ki temelji predvsem na zdravstveni prosveti prebivalcev, z opozarjanjem na preventivo (izogibanje brutalnemu sončenju) in na njihovo pozornost ob kakršnihkoli spremembah na koži, s poudarkom na materinih znamenjih.

Na možnost vznika MM v pigmentiranih kožnih znamenjih opozarjajo spremembe v barvi, rast, poškodbe, krvavitev, rosenje. Vsekakor je pri sumljivih spremembah indicirana kirurška odstranitev, s patohistološko preiskavo gradiva. Diagnoza MM je slej ko prej patohistološka, z določitvijo globine invazije po Clarku in Breslowu.

Klinično lahko primarne tumorje v grobem ločimo na prognozično ugodne (thin melanoma), z debelino po Breslowu manj kot 1 mm, in napredovale melanome, z debelino več kot 1 mm.

Thin melanoma je sicer potencialno invazivna oz. metastatska bolezen, vendar lahko pričakujemo več kot 90% ozdravitev (cure-rate) po radikalni eksciziji primarnega tumorja.

Melanom lahko vznikne iz obstoječega znamenja ali pa na novo. Na alteracijo opozarjajo oblika lezije (nepravilna in nesimetrična), nehomogena distribucija pigmenta in nepravilni robovi lezije. Pomembni so anamnestični podatki o rasti (podvojitve premera v 3 - 8 mesecih), spremembah v obliki, obarvanosti in površine (neravna, centralna atrofija). Diferencialno diagnostično so klinično podobne lezije lahko benigni nevusi, blue nevusi, lentigo in superficialni bazocelični karcinom.

Lokalno napredovali tumorji so seveda laže prepoznavni v 4 kliničnih entitetah - SSM (superficial spreading melanoma), LMM (lentigo malignant melanoma), ALM (acral lentiginous melanoma) in NM (nodular melanoma). SSM, LMM in ALM kažejo lateralno širjenje in rast, medtem ko se NM pojavi na novo kot temno pigmentiran tumor na prej zdravi in normalni koži.

V primeru manifestnega melanoma obstaja diferencialno diagnostično možnost seboroične keratoze, pigmentiranega bazoceličnega karcinoma, trombozirajočega angioma, piogenega granuloma in dermatofibroma.

### **L M M** (lentiginozni tip)

LMM predstavlja 10-15% vseh kožnih melanomov in je najbolj benigna različica MM. Pojavlja se najpogosteje na izpostavljenih delih kože (glava, vrat, hrbtišča rok). V Sloveniji ga je bilo v obdobju 1970-1983 še manj, 4%. Bolj pogost je pri ženskah. Razvoj je dvostopenjski. Radialno fazo rasti (RGP) predstavljajo spremenjeni melanociti v povrhnjici, z majhno invazijo v papilarni sloj. V RGP opisujemo lezijo kot lentigo maligna (Dubreuilhova cirkumskriptna prekancerозна melanoza, Hutchinsonove melanotične pege). Po desetletju ali več se pojavi vertikalna faza rasti (VGP) s prodorom v kožne sloje, kar je verjetno razlog za benignost tega tipa melanoma. Klinično so zgodnje lezije razmeroma velike, ploščate in rjave barve. V VGP pride do fokalnih dvigov, medtem ko se barva bistveno ne spreminja.

### **S S M** (površinsko razširjeni tip)

Površinsko razširjeni tip melanoma je v svetu najbolj razširjen, predstavlja tudi do 70% vseh odkritih tumorjev. Pojavlja se v zgodnejši življenjski dobi kot pa LMM (vrh je v petem desetletju). Razlike v incidenci med spoloma ni. Pri ženskah je najpogostejši na spodnjih okončinah, pri moških pa je prevladujoče mesto pojavljanja zgornji del hrbta. Tudi pri SSM je razvoj dvostopenjski. Razvoj RGP traja od 1 do 12 let, zasevanje je v RGP skorajda zanemarljivo. VGP pa se klinično zelo hitro razvija (nekaj tednov ali mesecev); pojavijo se tudi privzdignjeni noduli. Lezije v VGP tudi zasevajo v visokem odstotku. Zgodnji tumorji so mešanica rjave, modre in črne barve, pri večini tumorjev so tudi rožnati odtenki (ki jih pri LMM praviloma ni najti). Bela področja predstavljajo spontane regrese tumorja. V Sloveniji je SSM redkejši kot sicer, zaradi večjega števila nodularnih melanomov. V 1970-1983 je bilo 31% tumorjev tipa SSM.

### **A L M** (akralni lentiginozni tip)

Akralni lentiginozni tip se pojavlja praviloma pod nohti, na sluzičnih membranah, na dlaneh in podplatih. Tudi tu je razvoj dvostopenjski. V RGP so lezije ploščate, rjavo-črne barve in brez tipnih robov. RGP traja več let, v VGP pa se pojavijo dvignjeni vozlički. V Sloveniji je bil v letih 1970 -1983 ta tip melanoma redek (1%).

## N M (nodularni tip)

Nodularni tip predstavlja najnevarnejšo različico MM in ga je v svetu približno desetina vseh melanomov. Vrh pojavljanja je v petem desetletju. Pri moških je dvakrat pogostejši kot pri ženskah. Žal je v Sloveniji ta tip melanoma najpogostejša varianta, v letih 1970 -1983 ga je bilo kar 64%. Pri NM obstaja samo vertikalna faza rasti, za katero je značilen globok prodor v kožne sloje. Razvija se hitro (od nekaj mesecev do 1 leta), tudi najzgodnejše lezije so privzdignjene. Barva je temnosiva, v nadaljnjem razvoju pa se obarvanost spreminja v temnomodro, kar daje tumorjem obliko in barvo borovnic. Prognoza je najslabša in zasevanje najpogostejše.

## Klinična delitev

Pojavilo se je več sistemov klasifikacije po stadijih, ki pa niso upoštevali globine invazije. Zato je najprimernejša delitev v stadije z upoštevanjem najpomembnejših prognostičnih dejavnikov - to je globine invazije po Clarku in debeline tumorja po Breslowu.

**Tabela 2 Globina invazije melanoma (po Clarku) in preživetje**

globina invazije	5-letno preživetje
Clark II	85 %
Clark III	72 %
Clark IV	57 %
Clark V	28 %

**Tabela 3 Debelina tumorja (po Breslowu) in preživetje**

debelina tumorja	5-letno preživetje
< 0.76	95 %
0.76 - 1.5	68 %
1.51 - 2.25	60 %
2.26 - 3.0	27 %
> 3.0	25 %

Prognoza je jasno povezana s Clarkovimi nivoji in debelino, zato je razvrščanje v stadije odvisno predvsem od klasifikacije primarnega tumorja.

## T N M klasifikacija

### T

T1 - Clark II ali debelina manj kot	0.76 mm
T2 - Clark III ali debelina	0.76 - 1.50 mm
T3 - Clark IV ali debelina	1.51 - 4.0 mm
T4 - Clark V ali debelina več kot	4.0 mm

## N

N0 - področne bezgavke niso zajete

N1 - prizadeta je ena skupina, bezgavke niso večje od 5 cm in so pomične

N2 - prizadetih je več skupin bezgavk, ki so fiksirane ali večje od 5 cm

## M

M1 - kožni in podkožni zasevki izven področja primarnega limfnega odtoka

M2 - visceralni zasevki

### Tabela 4 RAZVRSTITEV V STADIJE

Stadij	T	N	M
I. A	T1	N0	M0
B	T2	N0	M0
II. A	T3	N0	M0
B	T4	N0	M0
III. T1-4	N1	M0	
IV. T1-4	N2	M0	
ali	N0-2	M1-2	

V grobem je pomembna delitev na lokalizirano bolezen (primarni tumor) in področno ali sistemsko razširjeno bolezen. Prognoza pa je, kot že omenjeno, odvisna od globine invazije primarnega tumorja. Zato je od vsega najpomembnejše, da primarni tumor čim bolj zgodaj odkrijemo in zdravimo.

## Zdravljenje

### Primarni tumor

Primarno zdravljenje je radikalna ekscizija kožnega tumorja, s posledično histopatološko opredelitvijo globine invazije, debeline tumorja in radikalnosti posega. Za obsežnost operativnega posega je lahko merilo globina invazije. Tako priporočajo:

- pri Clark II, III in/ali debelini manj kot 0.7 mm odstranitev z varnostnim robom 2-3 cm,
- pri Clark III, IV, V in/ali debelini več kot 0.7mm pa odstranitev z varnostnim robom 3-5 cm.

Izbirna odstranitev področnih bezgavk ni vplivala na prognozo, zato so jo opustili (razen v primeru umestitve primarnega tumorja v samo limfatično drenažno regijo).

Zaradi neugodne prognoze napredovalih melanomov (Clark IV, V in Breslow več kot 1,5 mm) je včasih lahko uspešno dodatno adjuvantno zdravljenje s preoblikovalci biološkega odgovora. V randomiziranih študijah je aplikacija

interferona alfa (humanega ali rekombinantnega) podaljšala boleznj prosti interval in preživetje, v primerjavi s kontrolno (netretirano) skupino bolnikov. Zato pri teh tumorjih priporočajo še dodatno zdravljenje (po odstranitvi primarnega tumorja) s humanim levkocitnim interferonom (2x 106 enot ) ali Intronom (3x106 enot) skozi 30 tednov.

### **Področni zasevki**

Pri limfogenem razsoju melanoma je praviloma prizadeta homolateralna drenažna regija (n.pr.aksila,vratne lgl., ingv. regija), razen pri tumorjih na trupu, kjer je zaradi prepletene limfne drenaže možno zasevanje v različne drenažne regije. V kolikor ni oddaljenih zasevkov, je izborna terapija kirurška in sicer radikalna izpraznitev odgovarjajoče regije (izpraznitev pazduhe, ingvinoretroperitonealna disekcija, RND z modifikacijami, ipd.).

## **Radioterapija**

Maligni melanom uvrščajo med tumorje, pri katerih ne pričakujemo posebno dobrih učinkov radioterapije, vendar vloge radioterapije pri zdravljenju bolnikov vseeno ni mogoče povsem zanemariti. Tako poročajo celo o uspešnem zdravljenju primarnih tumorjev, predvsem tipa LMM . Obsevalno zdravljenje je pomembno za zdravljenju tumorjev, pri katerih zaradi njihove umestitve ali drugih dejavnikov radikalni kirurški poseg ni mogoč.

Pooperativno obsevanje bezgavčnih lož po radikalni odstranitvi ni bistveno vplivalo na bolnikovo preživetje, če smo naredili primerjavo s samo operiranimi bolniki. Glavna vloga radioterapije pa je zagotovo v lajšanju težav, posebno še zaradi slabih uspehov s kemoterapijo.

Seveda vse prej omenjeno ne pomeni, da radioterapija ne bi mogla postati v prihodnosti pomembnejša zvrst zdravljenja bolnikov z MM. Predvidevamo, da bi lahko z uporabo novih načinov obsevanja lahko dosegli bistveno boljše učinke - obsevanje s posameznimi velikimi dozami, z velikim številom odmerkov (hiperfrakcionacija), obsevanje z nevtroni, kombinacija obsevanja s pregrevanjem (hipertermija), s citostatiki in sredstvi za povečanje občutljivosti malignih celic (radiosenzibilizatorji).

## **Kemoterapija**

Uspehi zdravljenja bolnikov z MM s kemičnimi sredstvi so v primerjavi z uspehi pri mnogih drugih rakavih boleznih nezadovoljivi. Odstotek odgovora na zdravljenje s posameznimi kemoterapevtiki, kot tudi z razrazličnejšimi kombinacijami le-teh, je v razponu med 20 in 30%. Večinoma gre tudi za delne odgovore in le v manjši meri za popolni odgovor (popolno izginotje lezij). V grobem lahko taktično razdelimo kemoterapevtike, primerne za zdravljenje bolnikov z MM, v 3 skupine. V prvo uvrščamo dimetil-triazeno-imidazol karboksamid (DTIC). Odstotek odgovora pri primerjavi večjega števila raziskav je približno 23%, odstotek popolnega odgovora pa 5 do 10%.



V novejšem času skušamo zdraviti bolnike z različnimi načini aplikacije DTIC. Rezultati kažejo, da je DTIC učinkovit v približno enaki meri, če ga dajemo v enkratnem velikem odmerku ali pa 5 dni zapored v majhnih odmerkih. To je pomembno zaradi zmanjševanja neugodnih učinkov kot tudi zaradi možnosti ambulantnega zdravljenja. V drugi skupini so kombinacije DTIC z drugimi kemičnimi sredstvi, pa tudi kombinacije kemoterapevtikov brez DTIC. Pri bolnikih z MM v Onkološkem inštitutu je bil odstotek odgovora na kombinirano kemoterapijo v preliminarni študiji 42%. Vendar je treba povedati, da do sedaj ni bilo mogoče bistveno preseči uspehov, ki so jih dobili pri zdravljenju bolnikov z MM s samim DTIC.

Kemoterapija ima svojo vlogo, ne glede na majhen odstotek odgovora na zdravljenje, zlasti pri zdravljenju primarnih tumorjev na udih. Tam je mogoče z izolirano perfuzijo uda z velikimi odmerki kemoterapevtikov doseči zadovoljive učinke.

Na kratko naj omenimo še hormone, ker so odkrili pri celicah MM tudi estrogene receptorje. Večina kliničnih raziskav ni dokazala uspešnosti zdravljenja s hormoni.

## **Imunoterapija**

Raziskave kliničnega delovanja preoblikovalcev (modifikatorjev) biološkega odziva pri bolnikih z malignim melanomom so posledica vsaj dveh razlogov: prvič, pri MM so uspehi zdravljenja (razen radikalne kirurgije) nezadovoljivi, in drugič, klinična opazovanja kažejo, da človeški organizem občasno spoznava in zavrača celice MM. Po mnenju raziskovalcev lahko MM uvrstimo med t. im. "imunogene" tumorje; to so tisti tumorji, ki izzovejo obrambni odgovor organizma.

Najbolj učinkovito zdravljenje z modifikatorji biološkega odziva pri bolnikih z malignim melanomom je gotovo intralezijska imunoterapija kožnih in podkožnih zasevkov. Maligni melanom zelo često zaseva v kožo in podkožje, prognoza teh bolnikov pa je razmeroma ugodna, če seveda te zasevke lahko zazdravimo. Pri multiplih lezijah kirurško zdravljenje večinoma ni mogoče, neuspešna pa je tudi kemoterapija. Zaradi tega so poskusili zdraviti takšne zasevke z različnimi imunoterapevtiki. Največkrat so bili uporabljeni različni mikrobi in njihovi sestavki. Intralezijska aplikacija BCG v kožne zasevke pri bolnikih z MM povzroči regres zasevkov v 65-90% primerov, pri 15-20% bolnikov pa pride do regresa nezdravljenih zasevkov v istem limfnem odvodnem območju. Podkožni zasevki so po pravilu slabše občutljivi za takšno zdravljenje; zaradi stranskih učinkov velikih odmerkov BCG pa je bilo pri velikem številu zasevkov takšno zdravljenje na splošno vprašljivo.

V zadnjem obdobju je BCG nadomestil interferon, tako humani levkocitni kot tudi rekombinantni alfa interferon.

Pri bolnikih z MM so bile opravljene tudi številne raziskave s področja tumorske imunologije. Odkrili so tudi že nekaj domnevno specifičnih antigenov na celicah malignega melanoma. Prihodnost teh raziskav je nedvomno v kasnejši uporabi

specifičnih protiteles na te antigene (npr. monoklonska protitelesa), pa naj bo to za opredeljevanje bolezni ali za usmerjeno zdravljenje.

## **Kombinirani načini zdravljenja** (adjuvantno zdravljenje)

Zaradi slabih uspehov zdravljenja razširjene bolezni poteka mnogo raziskav o dodatnem (adjuvantnem) zdravljenju bolnikov z MM po radikalnem kirurškem posegu, to je takrat, ko je preostalo število celic tumorja v telesu oziroma tumorska masa majhna. Tako poročajo o uspehih zdravljenja bolnikov z MM po odstranitvi primarnega tumorja s preoblikovalci biološkega odgovora (imunoterapija) in kemoterapijo. Rezultati raziskave adjuvantnega zdravljenja bolnikov s humanim levkocitnim in rekombinantnim alfa interferonom kažejo, da lahko pri prognozi neugodnih tumorjih (Clark IV,V in/ali Breslow več kot 1.5 mm) kombiniran način zdravljenja pomembno vpliva na preživetje bolnikov ali na bolezniprosti interval, v primerjavi z bolniki, ki so bili samo operirani. Pri takšnih tumorjih je dodatno zdravljenje sprejeto v vsakodnevno klinično prakso.

## **Sklep**

Maligni melanom kože ni v svetu, pa tudi ne v Sloveniji pogosta rakava bolezen, vendar so uspehi zdravljenja napredujoče bolezni nezadovoljivi, zaradi česar sta zgodnja spoznava sumljivih sprememb na koži in pravočasen ter radikalen kirurški poseg bistvenega pomena za prognozo bolezni. Zaradi določitve napovedanih dejavnikov, in s tem tudi morebitnega dodatnega zdravljenja, je potrebno določiti pri primarnih tumorjih globino prodora (Clark, Breslow). Razsežnost kirurškega posega je odvisna od globine prodora, odstranitev sumljivega kožnega tumorja brez histološke opredelitve pa je *vitium artis*. Preživetje bolnikov je odvisno od stadija bolezni, globine prodora primarnega tumorja, mesta primarnega tumorja, spola in starosti. Pri prognozi neugodnih tumorjih je indicirano dodatno zdravljenje z interferonom.

## **Literatura**

1. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging on cancer Philadelphia: JB Lippincott, 1983.
2. Balch CM, Sung SJ, Murad TM et al. Multifactorial analysis of melanoma II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery* 1979; 86:343-51.
3. Bellet RE, Mastrangelo MJ, Berd B, Lustbader E. Chemotherapy of metastatic malignant melanoma. In: Clark WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ. Human malignant melanoma. New York: Grune Stratton 1979:325-51.
4. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975; 182: 5-10.

5. Breslow A. Thickness, cross-sectional area and depth of invasion in prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 902-8.
6. Clark EH. The developmental biology of primary human malignant melanoma. *Semin Oncol* 1975; 3: 82-7. melanoma. New York: Grune Stratton, 1979: 325-51.
7. Elwood D JM, Gallager RP, Hill GB et al. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors of cutaneous melanoma - western Canada melanoma study. *Br Med J* 1984; 288: 99-102.
8. Mackie RM. Clinical features of cutaneous melanoma and the role of naevi as precursor lesions. In: Mackie RM. *Clinics in oncology - melanoma*. London: WB Saunders, 1984: 439-55.
9. Mastrangelo M. Cutaneous malignant melanoma - diagnosis, prognosis and conventional medical therapy. In: Windhorst D, Terry W. *Immunotherapy of cancer - present status of trials in man*. New York: Raven Press, 1978: 3-31.
10. Pompe Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji - Cancer patients survival in Slovenia, 1969-1990*. Ljubljana, Onkološki inštitut 1995.
11. Plesničar S, Rudolf Z. Combined BCG and irradiation treatment of skin metastases originating from malignant melanoma. *Cancer* 1982; 50: 1100-6.
12. Ringborg U, Lagerlof B, Lambert B. Normal UV - induced DNA repair synthesis in peripheral leukocytes from patients with malignant melanoma of the skin. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 72-3.
13. Rudolf Z. Maligni kožni melanom pri človeku. *Med Razgl* 1985; 24:243-55.
14. Rudolf Z, Plesničar S. Chemotherapy of disseminated malignant melanoma with imidazole carboxamide (DTIC) and cyclophosphamide. *Anticancer Res* 1982; 2: 37-40.
15. Rudolf Z. Intralesional immunotherapy with BCG in metastatic malignant melanoma. *Radiol lugosl* 1980; 14: 59-62.
16. Rudolf Z. Adjuvant treatment of malignant melanoma with human leukocyte interferon after radical surgery: I. general analysis. *Radiol Oncol* 1993; 27:332-8.
17. Rudolf Z. Adjuvant treatment of malignant melanoma with interferon after radical surgery - part II. Effect of recombinant alpha interferon. *Radiol Oncol* 1994; 28: 183-7.
18. Rudolf Z, Stojan P. DTIC vs. IFN- $\alpha$  plus DTIC in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *Neoplasma* 1996;43: 93-7.
19. Rumke P. Malignant melanoma. In: Pinedo HM. *Cancer chemotherapy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980: 380-92.
20. Swerdlow AJ. Epidemiology of cutaneous malignant melanoma. In: Mackie RM. *Clinics in oncology - melanoma*. London: WB Saunders, 1984: 407-37.

# POVEČANE BEZGAVKE

*Marjeta Vovk, Branko Zakotnik*

## Uvod

Limfadenopatija (LA) pomeni tipljivo povečane bezgavke. Pri zdravih odraslih ljudeh lahko otipamo mehke, ploščate bezgavke, velike <1 cm, na vratu, pod pazduho in v dimljah. Bezgavke >1 cm, ki se ne zmanjšajo po 3-4 tednih, tudi če so posledica vnetja, je potrebno etiološko opredeliti.

Bezgavke se povečajo zaradi:

1. povečanja števila benignih limfocitov in makrofagov med odgovorom na antigen
2. infiltracije z vnetnimi celicami (limfadenitis)
3. in situ proliferacije malignih limfocitov ali makrofagov
4. infiltracije z metastatskimi malignimi celicami
5. infiltracije z makrofagi, napolnjenimi z metaboliti

## Vzroki limfadenopatije

Vzroki LA so naštetih v tabeli 1. Toda številni naštetih vzroki LA so redki. Najpogostejši vzroki benignih LA so prikazani v tabeli 2.

Tabela1. Vzroki limfadenopatije

<p><b>INFEKCIJSKE BOLEZNI</b></p>	<p><i>virusi:</i> infekcijska mononukleoza (L/G) citomegalovirus (L/G) herpes simpleks (L/G) herpes zoster (L/G) adenovirus (L/G) rdečke (G) ošpice (G) HIV (G) infekcijski hepatitis (G) <i>klamidije:</i> limfogranuloma venerum (L) trahom (L) <i>glivice:</i> histoplazmoza (G/L) kokcidiomikoza (G/L)</p>	<p><i>bakterije:</i> bolezen mačje praske (L) atipična mikobakterija (L) primarni sifilis (L) streptokoki (G/L) stafilokoki (G/L) bruceleza (G/L) TBC (G/L) salmoneloza (G) sekundarni sifilis (G) <i>paraziti:</i> toksoplazmoza (G/L) lišmeniaza (G)</p>
<p><b>IMUNOSKE INFEKCIJSKE BOLEZNI</b></p>	<p><i>avtoimune:</i> Sjögren (L) revmatoidni artritis (G/L) sist. lupus eritematodes (G/L) dermatomiositis (G/L) juvenilni revmat. artritis (G)</p>	<p><i>iatrogeni vzroki:</i> "serum sickness" (G/L) reakcija na zdravila: (G/L) (difenilhidantoin, alopurinol, zlato, kinidin, cefalosporini, kaptopril, atenolol) silikon (G/L) "graft vs host" (G/L)</p>
<p><b>MALIGNE BOLEZNI</b></p>	<p><i>hematološke:</i> (G/L) limfomi (Hodgkinova bolezen, ne-Hodkinovi limfomi), levkemije (akutne,kronične)</p>	<p><i>metastaze:</i> (G/L) malignomi pljuč, dojke, glave in vratu, ščitnice, prostate, ledvic, prebavil melanom Kapoši sarkom neuroblastom seminom</p>
<p><b>DRUGE BOLEZNI</b></p>	<p>sarkoidoza (G/L) amiloidoza (G/L) dermatopatična LA (G/L) histiocitoza X (G/L) histiocitni nekrozantni limadenitis (Kikuchi) (L)</p>	<p><i>endokrine bolezni:</i> hipertiroza (G) <i>bolezni motene presnove:</i> Gaucher (G) Nieman-Pick (G)</p>

G = generalizirana, L = lokalizirana

**Tabela 2. Najpogostejši vzroki benignih limfadenopatij**

vzrok	%	%
nespecifični	63	
specifični	37	
- toksoplazmoza		14
- infekcijska mononukl.		10
- TBC		9
- ostalo		4

Tabela iz: Sem in Oncology, Vol 20, No 6, 1993: stran 572

## **Diagnostični postopki pri limfadenopatiji**

V tabeli 3 so prikazane diagnostične možnosti, ki jih imamo na voljo pri bolniku z LA.

**Tabela 3. Opomnik diagnostičnih postopkov**

**Anamneza:** malignom v anamnezi, starost, trajanje, splošni simptomi, znaki vnetja ali maligne bolezni v pripadajoči regiji, spolne razvade, jemanje zdravil, dogodki, ki sovpadajo (poklic, potovanja, stik z živalmi...)

**Klinični pregled:** razširjenost, lokalizacija, velikost, trdota, občutljivost, znaki vnetja ali maligne bolezni v pripadajoči regiji, povečanje vranice, jeter, spremembe na koži

### **Preiskave:**

#### **laboratorijske:**

*osnovne:* krvna slika

*specifične:* serologija za infekcijsko mononukleozo, toksoplazmozo, CMV, HIV, testi za sifilis, ANA in anti DNA (sistemski lupus eritematozus), revmatološki testi, kalcij v serumu in angiotenzinkonvertirng encim (sarkoidoza), tuberkulinski test,

**rtg pljuč v dveh projekcijah, UZ trebuha, mamografija**

**tanko igelna aspiracijska biopsija (=citološka punkcija)**

**biopsija bezgavke**

## **Pomembni dejavniki pri diferencialni diagnozi limfadenopatij**

1. **Starost** - Pri starejših so običajno vzrok LA metastaze karcinoma, limfomi in levkemije, pri mlajših (<40 let) pa so LA največkrat nespecifične etiologije, ali pa so vzrok virusi, toksoplazma, spolno prenosljive bolezni, limfomi, levkemije.

2. *Trajanje LA* - Vzrok LA, ki je kratkotrajna (<15 dni), je najverjetneje okužba (npr. infekcijska mononukleoza). Bolnik s toksoplazmozo ima lahko povečane bezgavke od <15 dni do več kot pol leta. LA, katere vzrok je TBC, traja običajno >15 dni, pri počasnem poteku pa celo več kot leto. LA, katere vzrok je maligna bolezen, traja običajno >15 dni, bezgavke se ponavadi s časom večajo. Več kot leto trajajoča LA je največkrat nespecifične etiologije, lahko pa jo povzročajo določene vrste limfomov ali kronična limfocitna levkemija.

3. *Splošna znamenja bolezni (vročina, hujšanje, nočno potenje idr)* so pogostejša pri LA, katere vzrok so limfomi. Temperatura je pogosto zvišana pri nekaterih infekcijah (bruceloza, lišmeniaza, infekcijska mononukleoza), redko pri TBC in toksoplazmozi, pogosto pri kolagenozah (sistemski lupus eritematosus).

4. *Dogodki, ki sovpadajo* (poklic, potovanja, stik z živalmi idr) lahko razjasnijo etiologijo nekaterih LA (bolezen mačje praske, toksoplazmoza idr)

5. *Simptomi vnetja ali maligne bolezni v pripadajoči regiji* - Vnetje grla lahko spremlja infekcijsko mononukleozo in druge virusne ali bakterijske okužbe, vnetna žarišča v zobeh ali ušesih lahko razložijo LA na vratu. LA nad ključnico je lahko metastaza maligne bolezni pljuč (hemoptize, kašelj, težko dihanje, hripavost) ali prebavil (težje požiranje, bolečine v trebuhu, hematemeza, melena idr). Povečane medpljučne bezgavke lahko povzročajo kašelj, težje dihanje, sindrom zgornje vene kave, bolečine za prsnico, povečane retroperitonealne/mezenterialne bezgavke pa bolečine v križu, prebavne motnje, obstruktivno uropatijo idr.

6. *Razširjenost LA (lokalizirana ali regionalna /zajeto eno anatomsko področje/; generalizirana /zajetih več anatomskih področij/)*. Iz tabele 1 je razvidno, da je večina LA lahko lokalizirana ali generalizirana. Na osnovi kliničnih izkušenj pa lahko sklepamo, da so najpogostejši vzroki lokalizirane LA nespecifični limfadenitis, gnojna vnetja, TBC, toksoplazmoza, limfomi in metastaze. Vzroki generalizirane LA pa so najpogostejše infekcijska mononukleoza, AIDS in druge virusne okužbe ter limfomi in levkemije.

7. *Mesto povečanih bezgavk pri lokalizirani LA:*

- vrat: najpogostejša je LA nespecifične etiologije, lokalna vnetja (usta, zgornje dihalne poti, žarišča v zobeh), toksoplazmoza, TBC, infekcijska mononukleoza in drugi virusi, sarkoidoza, bolezen mačje praske, limfomi in metastaze (malignomov glave in vratu, ščitnice, pljuč, dojke, melanoma)
- pod spodnjo čeljustjo in brado: nespecifičen vzrok, limfomi, metastaze (malignomi področja glave in vratu, ščitnice)
- predušesne: vnetja oči
- zaušesne: rdečke
- podušesne: vnetja v lasišču, toksoplazmoza, infekcijska mononukleoza, nespecifični vzrok, limfomi
- nad ključnico: limfomi, metastaze malignomov (v trebuhu, ginekoloških, pljuč, dojke, melanoma, ščitnice), TBC, redko sarkoidoza, toksoplazmoza
- pazduha: pogosto nespecifičen vzrok, bolezen mačje praske, metastaze (dojke, redko pljuč, melanoma), limfomi

- dimlje/femoralno: pogosto nespecifične etiologije, spolno prenosljive bolezni (limfogranuloma venerum, primarni sifilis, genitalni herpes), limfomi, metastaze malignomov (genitourinarnega sistema, danke, tumorjev na nogi, melanoma)
- medpljučje/oba hilusa: limfom, sarkoidoza, TBC, histoplazmoza, timom, metastaze malignomov (pljuč, dojke, genitourinarnega sistema, prebavil, melanoma)
- retroperitonealne/mezenterialne: limfom, metastaze malignomov (pljuč, prebavil, genitourinarnega trakta, melanoma, dojke), redko vnetje, TBC

8. *Velikost bezgavk* - Več kot 1 cm velike bezgavke običajno niso normalne. Vzrok je najverjetneje maligna (metastaza ali limfom) ali specifična benigna bolezen.

9. *Trdota bezgavk* - Trde bezgavke, pogosto priraščene na podlago, so značilne za metastaze, vendar so tudi pri metastazah bezgavke lahko čvrste elastične, ter premakljive od kože in podlage, kot je to običajno pri limfomu.

10. *Boleče bezgavke* so običajno vnetne, neboleče pa maligne (metastaza, limfom) ali tuberkuloznega izvora. Seveda pa so tudi bezgavke maligne etiologije lahko boleče, če rastejo hitro (napenjanje kapsule) ali če pride do krvavitve v nekrotična področja v bezgavki. Fistule so značilne za LA pri TBC in pri limfogranuloma venerum.

11. *Povečana vranica in/ali jetra* - Diferencialno diagnozo usmerimo k boleznim, za katere je značilna hepatosplenomegalija (infekcijska mononukleoza, limfomi, levkemije, redkeje druge bolezni)

12. *Kožne spremembe* so lahko pri rdečkah, ošpicah, infekcijski mononukleozii, sekundarnem sifilisu, preobčutljivosti na zdravila, sistemskem lupusu eritematozusu, nekaterih limfomih, melanomu, kožnih metastazah. Eritema nodosum lahko spremlja sarkoidozo, TBC, streptokokno okužbo in reakcijo na zdravila.

13. *V krvni sliki* so pogosto spremembe, ki so nam v pomoč pri diagnozi. To je npr., pri akutnih levkemijah, kronični limfocitni levkemiji, limfomih z levkemizacijo in nekaterih okužbah, kot so infekcijska mononukleoza, druge viroze, gnojno vnetje in lupus eritematozus.

## Ukrepi zdravnika pri limfadenopatijah

Najpogostejše vzroke LA nam prikazuje tabela 4, dokončna opredelitev vzroka pa je mogoča šele tedaj, ko dobimo rezultate serološke in/ali citološke oz. histološke preiskave. Pred tem pa se moramo včasih odločiti, ali bomo bolnika zdravili z antibiotiki ali kortikosteroidi, ga poslali k specialistu ali čakali.

*Antibiotiki* so indicirani le pri bolnikih z znaki aktivnega vnetja, ki ga ne povzročajo virusi. Vnetje je pogosto omejeno v drenažnem področju povečanih bezgavk. če je le mogoče, ga etiološko opredelimo (kultura) in zdravimo z odgovarjajočim antibiotikom.



*Kortikosteroidi* niso indicirani pri bolnikih z neopredeljeno LA. Izjema je dihalna stiska zaradi faringitisa, do katere pride včasih pri infekcijski mononukleози, in edem glasilk pri "serum sickness" reakciji.

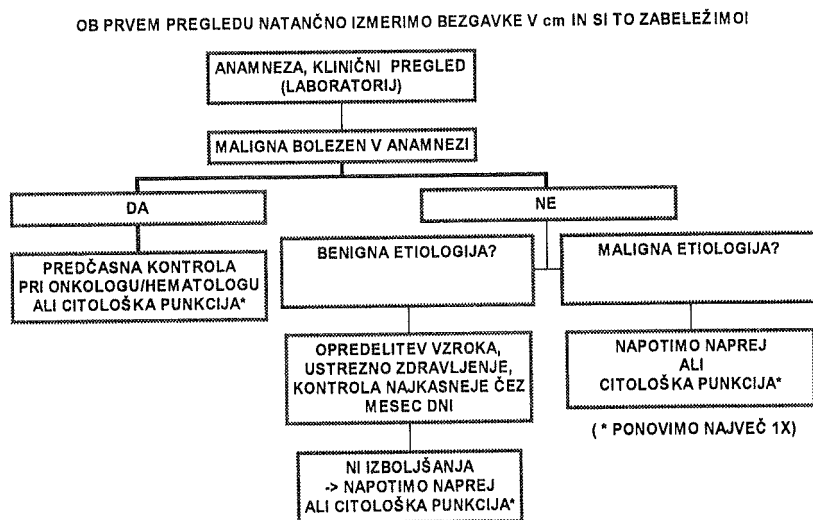
Čakamo in bolnika kontroliramo 1x mesečno, če je vzrok LA virus, za katerega ni specifičnega zdravljenja in pri asimptomatskem bolniku, če sumimo, da je LA nespecifične etiologije.

**Tabela 4. Najpogostejši vzroki limfadenopatije:**

lokalizirana LA:	<i>maligni:</i> metastaza limfom	<i>vnetje:</i> nespecifični LA gnojno vnetje TBC toksoplazmoza (infekc. mononukleоза)
generalizirana LA:	<i>maligni:</i> levkemije limfomi	<i>vnetje:</i> infekc. mononukleоза druge virusne okužbe

Obravnavo bolnika z LA prikazuje tabela 5.

**Tabela 5. Postopek pri bolniku s povečanimi perifernimi bezgavkami**



## Diagnostični primeri

### Primer 1

25-letni bolnik si je pred 2 tednoma zatipal levo nad ključnico bezgavko. Tri tedne suho pokašljuje, teže diha, ima temperaturo do 38,5 stopinj, v zadnjih 4 mesecih je shujšal 10 kg, zadnje dni oteka v vrat in obraz. Pri pregledu smo ugotovili levo nad ključnico bezgavko, premera 2 cm, čvrsto, nebolečo, premakljivo od kože in podlage in napete vene na rokah in vratu.

*Delovna diagnoza:* limfom ali metastaza v bezgavkah levo nad ključnico in v medpljučju, s sindromom zgornje vene kave.

*Preiskave:* citološka punkcija tipljive bezgavke in rtg pljuč

*Končna diagnoza:* mb Hodgkin lokaliziran v bezgavki levo nad ključnico in v mediastinumu

### Primer 2

50-letna bolnica si je pred 2 mesecema zatipala pod desno pazduho bezgavko, ki se veča. Pred 4 leti je bila operirana zaradi nevusa na desni podlehti. Pri pregledu je bila v desni pazduhi tipna trša bezgavka, premera 3 cm, premakljiva od kože in podlage, neboleča. Na desni podlehti ima staro pooperativno brazgotino. V zgornjem zunanjem kvadrantu desne dojke je bil tipen tumor, premera 1,5 cm.

*Delovna diagnoza:* Zasevki malignega tumorja - melanoma? karcinoma dojke?

*Preiskave:* mamografija, citološka punkcija bezgavke in tumorja v dojki

*Končna diagnoza:* Karcinom dojke z metastazo v bezgavki pod desno pazduho.

## Literatura

1. Benign Lymphoproliferative disorders, Seminars in Oncology, December 1993, Vol 20, No 6.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Edition str. 353-356; New York: McGrawHill, 1991
3. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 4th Edition, 1993: str.1882-1884

## SARKOMI MEHKIH TKIV

*Darja Eržen, Janez Novak*

Sarkomi mehkih tkiv so redki tumorji. Zajemajo manj kot 1% vseh rakavih bolezni pri odraslih, pri otrocih pa nekaj več. V Sloveniji jih je bilo leta 1992 na novo odkritih le 48. Zato se zdravniki, ki se s tem področjem posebej ne ukvarjajo, z njimi redko srečujejo.

Sarkomi mehkih tkiv so heterogena skupina bolezni z določenimi skupnimi lastnostmi. Vzniknejo v glavnem iz celic mezoderma in se zato lahko pojavijo kjerkoli v telesu. Največ jih je na spodnjih udih, slede trup, zgornji udi, najmanj pa jih je na glavi in vratu. Pojavljajo se pri vseh starostnih skupinah. Rastejo sprva ekspanzivno, v smeri manjšega odpora. Med ekspanzijo nastane med njimi in okolnim tkivom lažna ovojnica oz. psevdokapsula (ta vsebuje tudi tumorske celice), tako da lahko na videz dobro omejeni. Metastazirajo praviloma hematogeno, v manj kot 10% limfogeno. Najčešče so prizadeta pljuča.

Petletno preživetje bolnikov s temi tumorji je v Sloveniji nekje med 20 in 70%, odvisno od bioloških lastnosti tumorja, razširjenosti bolezni, velikosti tumorja, njegove lokalizacije in našega (kirurškega) vmešavanja v potek bolezni (tabela 1).

**Tabela 1. Prognostični dejavniki pri sarkomih mehkih tkiv**

<i>dejavnik</i>	<i>prognoza</i>	
	dobra	slaba
stopnja malignosti*	nizka	visoka
velikost tumorja	<5cm	>5cm
lokalizacija	povrhnja periferna	globoka centralna
resekcijski robovi	<b>brez tumorskih celic</b>	<b>s tumorskimi celicami</b>
zasevki	jih ni	so

\*Stopnja malignosti (dediferenciranosti) določa biološke lastnosti tumorja in je bolj pomembna kot njegova histogeneza. Določi jo patolog.

Na prognozo lahko vplivamo tako, da začnemo zdraviti že majhne tumorje in in da je prvi kirurški poseg (vključno z morebitno biopsijo) adekvaten. Bolnika naj torej operira kirurg, ki se s tem področjem posebej ukvarja (onkološki kirurg).

**O etiologiji** sarkomov mehkih tkiv vemo malo. Lahko se pojavijo po predhodnem obsevanju. Pri neurofibromatozi (Mb. Recklinghausen) se pogosto pojavi maligni schwanom.

**Klinična slika:** Sarkomi mehkih tkiv se kažejo kot različno dolgo **rastoča bula**, ki je bolj ali manj dobro omejena in praviloma **ne povzroča težav**. Bolniki jo dostikrat povezujejo z udarcem na prizadeto mesto. Spontana bolečina sicer ni tipična, če pa je prisotna, pomeni hitro rast tumorja in s tem slabo prognozo. Z napredovanjem tumorja se pojavijo simptomi in znaki prizadetosti sosednjih organov (žil, živcev, kosti, parenhimskih in votlih organov).

Tumorji v retroperitoneju lahko dosežejo precejšno velikost, preden začnejo povzročati težave.

Nekateri bolniki sami bule sploh ne opazijo; odkrije jo šele zdravnik pri pregledih zaradi drugih težav (splošni zdravnik, ginekolog, rentgenolog - UZ, CT)

Pri odkritju takih bul zdravnik praviloma najprej pomisli na mnogo pogostejša obolenja, kot so npr. hematoma, ruptura mišice, vnetna oteklina ali benigna bula in temu primerno ravna povsem neadekvatno (incizija, drenaža, izluščanje idr.)

Zanesljivih znakov, ki bi ločili benigno od maligne mehkotkivne bule, ni. Laboratorij nam ni v pomoč, prav tako ni zanesljivih tumorskih markerjev.

Najprimernejša diagnostična metoda je **aspiracijska biopsija s tanko iglo (citološka punkcija)**. To opravijo pri površnih tumorjih na slepo, pri globokih pa pod kontrolo UZ. Izkušen citolog lahko izključi nesarkomske entitete, pri sarkomih pa je citologija le v četrtini primerov neuporabna ali lažno negativna. Ti podatki nam pomagajo pri odločitvi za začetno zdravljenje, predvsem pa preprečijo neprimerne začetne kirurške postopke.

Pred načrtovanjem zdravljenja potrebujemo podatke o lokalni razširjenosti bolezni in o oddaljenih zasevkih. Največ podatkov o lokalni razširjenosti nam dajeta jedrska magnetna rezonanca (MRI) in kompjuterska tomografija (CT). V pomoč sta nam tudi konvencionalni rgt in UZ. Oddaljene zasevke (najpogosteje v pljuči) pa iščemo z rgt in CT pljuč.

### **Ravnanje z bolnikom, ki ima sarkom mehkih tkiv, v ambulanti splošnega zdravnika**

Pri vseh nejasnih zatrdlinah, posebno če rastejo, je potrebno:

1. pomisliti tudi na možnost sarkoma mehkih tkiv,
2. bolnika napotiti na citološko punkcijo,
3. pri citološki diagnozi sarkom mehkih tkiv in pri vseh nejasnih ali neopredeljenih bulah bolnika napotiti že na prvo zdravljenje v Onkološki inštitut

Po svetu, kjer imajo problematiko sarkomov mehkih tkiv dobro urejeno, velja doktrina, da sodijo vse površnji tumorji, večji od 5cm, in vsi globoki tumorji v onkološko-kirurški center.

### **Literatura**

1. Novak J. Kirurgija malignih tumorjev mehkih tkiv. In: Smrkolj V, ed. Kirurgija. Ljubljana: Sledi, 1995:501-508
2. Raaf JH. Soft tissue sarcomas. St Louis: Mosby, 1993

# TUMORJI GLAVE IN VRATU: ODKRITI JIH JE BISTVENO LAŽE, ČE NA KARCINOM ŽE TAKOJ POMISLIMO

*Marjan Budihna, Lojze Šmid*

## Tumorji, ki jih uvrščamo v področje glave in vratu

Med tumorje glave in vratu štejemo tumorje ustnic, ustne votline, vsega žrela (epifarinksa, orofarinksa in hipofarinksa), grla, nosne in obnosnih votlin ter slinavk.

## Epidemiologija

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je v Sloveniji v letu 1992 obolelo za karcinomom glave in vratu 409 moških. To predstavlja 12% vseh malignih tumorjev pri moškem prebivalstvu in je tako drugo najpogostejše rakavo obolenje (najpogostejši je rak pljuč, ki predstavlja 22% vsega raka pri moških). V istem letu je za karcinomom glave in vratu obolelo 67 žensk (2,1 % vseh karcinomov pri ženskah). Če izvzamemo karcinomom pljuč, narašča v Sloveniji najhitreje obolevnost za karcinomom glave in vratu. Obolevnost za rakom ustne votline, orofarinksa in hipofarinksa, vzeto skupaj, pa narašča hitreje kot obolevnost za pljučnim karcinomom. Bolezen se najpogosteje pojavlja v starosti 50 - 70 let, oboleva pa vedno več mlajših.

## Pomembnost karcinoma glave in vratu

Čeprav tumorji glave in vratu številčno niso najbolj pogosti, pa z njimi povezane funkcionalne motnje (največkrat pri govoru in požiranju) in iznakaženost videza povečujejo njihovo pomembnost. Umeščeni so na križišču dihalne in prebavne poti. Zato lahko povzročajo tako tumorji sami kot njihovo zdravljenje dalekosežne posledice tudi v drugih predelih telesa. V področju glave in vratu so različne senzorične funkcije (vid, sluh, ravnotežje, okus, voh), katerih izguba, bodisi zaradi obolenja ali zaradi zdravljenja, povzroča hudo morbidnost prizadene pa tudi bolnikovo socialno udejstvovanje. Zaradi množice problemov je razumljivo, da je zdravljenje raka v tem področju kompleksno in da zahteva sodelovanje različnih strokovnjakov **od splošnega zdravnika**, cervikofacialnega kirurga, radioterapevta, plastičnega (rekonstruktivnega), kirurga onkološkega internista, patologa, rentgenologa in zobozdravnika, pa do patronažne sestre in socialnega delavca. Naloga vseh naštetih strokovnjakov ni samo izkoreniniti tumor temveč tudi v največji možni meri ohraniti funkcijo organov in sprejemljiv zunanji izgled.

## ETIOLOGIJA - DEJAVNIKI TVEGANJA

Kajenje, alkohol in slaba ustna higiena so, posebno v povezavi, najmočnejši vzročni dejavnik za nastanek karcinomov ustne votline, orofarinksa in hipofarinksa. Karcinom nosne in obnosnih votlin spravljajo v zvezo z delom v pohištveni industriji. Kronično pomanjkanje serumskega železa (Plummer - Vinsonov sindrom) je etiološki dejavnik pri karcinomu jezika in žrela pri ženskah.

## ODKRIVANJE IN DIAGNOZA

### Klinično odkrivanje

Odkrivanje je bistveno lažje, če na karcinom že takoj pomislimo.

1. Večino karcinomov glave in vratu vidimo na površini sluznice kot maligno razjedo s pridvignjenimi robovi in indurirano podlago. Rast tumorja je lahko eksofitična (površinska) ali endofitična (infiltrativna). Z otipanjem lahko včasih odkrijemo infiltrativno raščo, ki bi jo sicer spregledali.
2. Simptomatika je odvisna od mesta obolenja
  - a) *Ustnica*: razjeda, ki se noče zaceliti, včasih metastaza v submandibularnem predelu.
  - b) *Ustna votlina*: razjeda, ki se noče zaceliti, včasih bolečina, bolnik lahko misli, da ga boli zob, pogostna bolečina v ušesu ali glavobol obojele strani, ki ju lahko imamo za simptome vnetja v ušesu. Z ogledom in otipanjem odkrijemo indurirano razjedo.
  - c) *Orofarinks*: tumor velikokrat dolgo časa ne povzroča nikakršnih težav. Znaki bolezni so: otežkočeno požiranje, pogosto boleče (zamenjava z angino), bolečina v ušesu ali glavobol obojele strani. Potreben je ogled, tudi pregled z zrcalcem in skrbno otipanje obollega prodela! Pregled čisto olajša površinska anestezija. Metastaze na vratu so pogoste, včasih so edini znak obolenja.
  - d) *Hipofarinks*: tumor velikokrat dolgo časa ne povzroča težav. Znaki so: otežkočeno požiranje, pogosto boleče (zamenjava z vnetjem), bolečina v ušesu ali glavobol obojele strani. Bistven je pregled z zrcalcem. Metastaza na vratu je večkrat prvi, pogosto pa tudi edini znak obolenja.
  - e) *Epifarinks*: krvavkast izcedek iz nosu, zamašen nos, prevodna naglušnost, prizadetost kranialnih živcev (bolečine v eni ali več vejah trigeminusa, dvojen vid, hripavost, Hornerjev sindrom itd.; prizadeti so lahko vsi kranialni živci, glavobol (enostranski ali obojestranski). Potreben je pregled z zrcalcem in nevrološki pregled. Metastaza na vratu je največkrat prvi in pogosto edini znak obolenja.
  - f) *Larinks*: hripavost, bolečina v grlu ali v ušesu, glavobol obojele strani, dihalne motnje, stridor. Tumor v supraglotisnem predelu grla povzroča otežkočeno požiranje ali občutek tujka pri požiranju. Bistven je pregled

- z zrcalcem. Velikokrat je prisotna ena ali več metastaz na vratu, lahko kot edini znak.
- g) *Nosna in obnosne votline*: v začetnih štadijih so znaki najbolj podobni kroničnemu vnetju. Nato se pojavijo krvavkast izcedek iz nosu, zamašen nos, bolečine, glavobol obolele strani, oteklina lica, dislokacija očesnega zrkla, dvojno videnje, majanje zob, parestezije v področju ki ga oživčuje infraorbitalni živec. Pregledamo nos od spredaj in od zadaj z zrcalcem, otipamo spodnji rob očesne votline, pregledamo trdo nebo, zgornji vestibulum.
- h) *Slinavke*: maligni tumor v področju velikih slinavk označujejo: največkrat hitra rast, bolečina, ohromelost obraznega živca, priraslost na sosednja tkiva, včasih prodor skozi kožo, trizmus in večkrat metastaze na vratu.
3. Metastazo na vratu, ovalno ali okroglo, čvrsto zatrdlino (normalne bezgavke so mehke), neredko najdemo obenem z drugimi bolezenskimi znaki pri karcinomu katerekoli naštetih lokalizacij. Metastaza je lahko prvi pogosto pa tudi edini znak obolenja. Odkrijemo jo lahko le, če sistematično pretipamo ves vrat. Največkrat je prizadeta *jugulo-digastrična* bezgavka, ki je izza angulusa mandibule.
4. **Vsaka povečana bezgavka na vratu pri odraslem človeku, ki ne izgine po enem tednu, je zelo verjetno maligna! S pomočjo citologije, če ne gre drugače pa z biopsijo je potrebno ugotoviti naravo obolenja!**

### **Diagnostika**

Diagnostične preiskave, ki so potrebne za dokončno oceno razširjenosti obolenja, opravi bolnik v bolnišnici, preden ga začnemo zdraviti.

### **Najpogostejše zmete pri odkrivanju in diagnostiki**

Kadar bolnik pride v ambulanto s poprej naštetimi simptomi, največkrat pogrešimo:

1. s pomanjkljivo anamnezo:
  - a) ne pomislimo na možnost malignega obolenja !!
  - b) bolnika ne izprašamo dovolj o znakih obolenja - ne poiščemo vseh znakov;
  - c) ne spoznamo, da se jakost bolezenskih znamenj že dalj časa stopnjuje, ker jih pripisujemo akutnemu vnetnemu obolenju in zato predpišemo le simptomatsko, pogosto antibiotsko terapijo ali pa nobene;
  - d) podcenjujemo bolečinsko simptomatiko: glavobole največkrat opredelimo kot nenevarne in jim ne iščemo vzroka;
2. s pomanjkljivo klinično diagnostiko:
  - a) ne pomislimo na možnost malignega obolenja !!
  - b) v ambulantni nesistematično in nepozorno pregledujemo to področje in si premalo pomagamo z zrcalom;
  - c) ob pregledu ne otipavamo organov ustne votline in orofarinksa v ambulantni;

- d) ne pretipljemo vratu;
  - e) bolnika ne pošljemo na specialistični pregled;
3. s pomanjkljivo rtg. diagnostiko:
- a) ne pomislimo na možnost malignega obolenja !!
  - b) pri glavobolih prevečkrat opustimo rentgensko slikanje ali pa ga naročimo prepozno;
  - c) ne pomislimo, da nam **pravočasna** CT oz MR diagnostika lahko marsikdaj odločilno pomagata.
4. s šablonskim odnosom do bolnikovega obolenja:
- a) ne pomislimo na možnost malignega obolenja !!
  - b) zanašamo se, da je simptomatska terapija učinkovita in bolnika ne naročimo na pravočasno kontrolo;
  - c) vztrajamo pri neuspešnem ali ne dovolj uspešnem zdravljenju ("angina" se noče popolnoma pozdraviti, glavoboli so trdovratni, bezgavka na vratu noče izginiti bolečina v ušesu brez razloga traja itd.);
  - d) nerazumno dolgo čakamo na razne izvide, **ne da bi osebno povprašali po njih v ustanovi**, kamor smo bolnika poslali na preiskavo.

Ustno votlino, ustno žrelo in vrat lahko skrbno pregledamo in otipljemo v vsaki splošni ambulanti. Tudi ogled ustne votline in celotnega žrela s pomočjo zrcalca lahko opravimo v splošni ambulanti, vendar bolnika pošljemo na natančnejši pregled v specializirano ambulanto. Tam je možno izvesti biopsijo neposredno dostopnih tumorjev. Biopsija tumorjev epifarinksa, spodnjega dela orofarinksa, hipofarinksa in larinksa pa se navadno izvede v bolnišnici. Prva biopsija je včasih negativna, zato jo je potrebno ponavljati. **Naša dolžnost je, da se osebno pozanimamo za izvid v čim krajšem času**, tako, da bolnika lahko čimprej pošljemo na nadaljnje diagnostične preglede in zdravljenje. Najbolje je, da ambulantni zdravnik vzpostavi **oseben stik** s specialistom, ki je bolnika obravnaval v bolnišnici. To je posebno pomembno, če zdravnik sumi, da gre za karcinom. Vedno je nujno, da čimprej pridemo do prave diagnoze in zdravljenja. **Oseben stik** pomaga tudi, kadar se mnenja ambulantnega zdravnika in specialista razhajajo. Pomota je lahko na eni ali na drugi strani in gre vedno v bolnikovo škodo.

Vse navedeno je pomembno zaradi tega, **ker večino zgodnjih tumorjev glave in vratu lahko ozdravimo brez hujših posledic za bolnika. Tumorjev v poznih štadijih ozdravimo le malo, posledice zdravljenja pa so za bolnika, in nemalokrat tudi za njegovo okolico, zelo hude.**

## Literatura

1. Register raka za Slovenijo: Incidenca raka v Sloveniji 1992. Poročilo RR št 34, 1995
2. Onkologija, ed. A.P. Fras, Katedra za onkologijo in radioterapijo, Ljubljana, Onkološki inštitut, str. 191 - 218



# DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA ŠČITNICE V AMBULANTI SPLOŠNE MEDICINE

*Franc Pompe*

Rak ščitnice je redka bolezen, ki prizadene približno 1% ljudi, ki so oboleli za maligno boleznijo. Incidenca zbolevanja je v naših krajih pri ženskah 2,7 in pri moških 1,2 na 100000 prebivalcev. Za primerjavo je to razmerje v kantonu Basel (Švica) 7,3 proti 4,1 in na Islandiji celo 10,5 proti 6,6 na 100000 prebivalcev. Preživetje za desetletno obdobje je za različne histološke tipe različno in obsega vrednosti od več kot 90% do 0%, relativno preživetje, ki upošteva tudi izračunano pričakovano življenjsko dobo, pa je za ženske 67% in za moške 53%. Golšavost zvečuje tveganje za ščitnični rak. V nasprotju z majhnim številom raka ščitnice je golšavost v Sloveniji, kot alpski deželi, še vedno velika; po raziskavi Klinike za nuklearno medicino v Ljubljani so konec prejšnjega desetletja našli golšavost pri 12% osnovno- in srednješolcev. Po navedbi nekaterih avtorjev ima 4-10% prebivalstva nodus(e) v ščitnici, velikosti 1-3 cm. Kako iz velikanske množice ljudi, ki imajo tumorske spremembe v ščitnici, izločiti tiste primere, pri katerih sumimo na rak ščitnice?

Zdravnik lahko s temeljito anamnezo in kliničnim pregledom usmerja preiskave v pravo smer, če dobro pozna problematiko, več pa je potrebno storiti tudi za osveščanje laične populacije.

Kadar imamo podatek, da je sorodnik bolnika, ki ga imamo pred seboj, imel malignen tumor ščitnice, je potrebno razjasniti, kakšno vrsto ščitničnega raka je imel ta sorodnik. Znano je, da se medularni rak ščitnice pojavlja v četrtini primerov v družinski obliki in se deduje dispozicija avtosomno dominantno. V družinah z Mb. Recklinghausen, Gardnerjovo boleznijo in Cowdenovim sindromom lahko pričakujemo večjo verjetnost obolenja za rakom ščitnice. Večja je tudi verjetnost, da bo bolnica, ki ima malignom dojke in golšo, obolela tudi za malignomom ščitnice.

**Etiološki dejavniki:** Edini nedvomni dejavnik je ionizirajoče sevanje, ki v nizkih dozah lahko povzroči rakavo tvorbo v ščitnici. Pojavi se običajno po dolgi latentni dobi več desetletij in verjetnost, da se bo ščitnični rak razvil, raste tudi do 30 let po obsevanju. Takih primerov je v Sloveniji malo in še zdaleč nimajo takega pomena kot v razvitem svetu, zlasti v Ameriki, kjer je bilo pred desetletji obsevanje metoda zdravljenja nekaterih benignih bolezni pri otrocih (tinea capitis, adenoidne vegetacije, angiomi, kožne spremembe). Kakšen bo učinek eksplozije v črnobilu, je še prezgodaj napovedovati.

Pomanjkanje joda v prehrani ima le posreden pomen, količina joda v prehrani pa vpliva le na tip malignoma. Tako lahko pričakujemo več folikularnih rakov v področjih, kjer je joda malo, in več bolnikov s papilarnim rakom ščitnice v področju, kjer je joda v prehrani v izobilju.

**Znaki:** Vsako hitro večanje gomolja v ščitnici predstavlja opozorilni znak za malignom ščitnice. To velja tudi za multinodozne golše, kjer se lahko zaradi rasti enega ali več gomoljev pojavijo občutek tiščanja, težko dihanje, dolgotrajna ali ponavljajoča se zahripanost, težave pri požiranju, v nekaterih primerih tudi bolečnost na pritisk.

še posebej je sum na rak ščitnice upravičen pri osebah, ki imajo hormonsko terapijo s tiroksinom in prične gomolj rasti med hormonskim zdravljenjem. Solitaren gomolj pri moških predstavlja 40% večjo verjetnost, da vsebuje maligne celice, kot pri ženskah. Pri otrocih je ta verjetnost še večja. Ne glede na spol in starost je 10% verjetnost za maligno spremembo v solitarnem gomolju .

**Vidne in tipne spremembe v ščitnici:** Rak ščitnice je lahko velik le nekaj milimetrov ali pa tumor meri v premeru več centimetrov. Manjše tumorje lahko opazimo pri pozornem opazovanju vratu le, če ležijo pred tahejo ali pa blizu sprednje površine ščitnične kapsule. Tak tumor lahko opazimo le pri suhih ljudeh, ki imajo dolg vrat, pri drugih pa včasih pri odklonu glave nazaj. Ščitnica v normalnih razmerah ni vidna, tipljiva pa je le, če je povečana. Z obojeročnim tipanjem skušamo identificirati oba ščitnična lobusa in lobus piramidalis. Pri tem pregledamo cel prednji del vratu, tudi v področju podbradka in področje nad hioidno kostjo. V ščitnici moramo biti pozorni na gostoto žleze in nodusov, na njihovo obliko, velikost in druga. Zlasti bodimo pozorni na neenakomerno in hitro rast nodusov. K pregledu ščitnice spada natančno otipanje vseh vratnih bezgavk. Rak ščitnice se lahko razvije povsod, kjer je ščitnično tkivo. Tako najdemo primaren maligni tumor tako ob grlu, kjer ščitnica leži, kot tudi suprahoidno, pod mišico obračalko, ali celo v stranskem vratnem trikotniku ali navzdol proti mediastinumu ali v njem. Seveda lahko nastane ščitnični rak tudi iz ostanka ščitničnega tkiva po predhodni operaciji golše.

**Klinična slika:** Rak ščitnice prizadene lahko bolnike vseh starosti, potek pa je odvisen predvsem od histološkega tipa, diferenciacije tumorja, bolnikove starosti, velikosti tumorja in obsežnosti maligne rasti zunaj ščitnice.

**Papilarni rak ščitnice** je najbolj pogost (60%) in prognostično najbolj ugoden, zlasti pri mladih ljudeh. Primarni tumor je v velikem odstotku multicentričen in neredko zelo majhen, tako da ga tudi izkušen priskovalec težko odkrije. Znane pa so oblike, ko je celotna ščitnica spremenjena v tumorsko gmoto. V primerih majhnih tumorjev se zgodi, da jih najdemo šele potem, ko smo odkrili zasevke v vratnih bezgavkah ali celo pljučne metastaze. Bezgavke so velikokrat cistično spremenjene, kar nas ne sme zavesti, da bi pomislili na benigno vratno cisto. Papilarni rak ščitnice v zgodnjem obdobju razvoja zaseva predvsem v vratne bezgavke ob ščitnici in vzdolž notranje jugularne vene, kasneje tudi v mediastinum in pljuča, nekatere podvrste tudi v kosti. Prognoza je dobra tudi v primeru razširjene bolezni na vratu in mlajši ljudje se večinoma pozdravijo, tudi če je bolezen razširjena na pljuča. Pri moških, starejših od 40 let in pri ženskah starejših od 50 let, pa je prognoza tako razširjene bolezni slaba in podobna sliki drugih slabše diferenciranih tumorjev.

**Folikularni rak ščitnice** (20%) nastane iz folikularnim celicam podobnih malignih celic. Ločevanje med benignimi nodusi in folikularnim rakom je včasih zelo težavno. Običajno najdemo nodus, ki raste (solitaren ali v multinodozni golši), zgodi pa se, da iščemo primarni tumor v ščitnici šele, ko odkrijemo oddaljene metastaze. Le izkušen patolog lahko včasih postavi pravilno diagnozo pri dobro diferenciranem tumorju. Značilno je, da taki, dobro diferencirani tumorji še lahko izločajo hormone, dobro kopičijo jod in običajno obilno izločajo tireoglobulin.

Obstaja več različic, od katerih je najbolj agresivna oblika insularni folikularni rak, s komaj 20% petletnim preživetjem. Posebna oblika je tudi malignom oksifilnih celic, ki pa včasih predstavlja diagnostičen problem tudi za izkušenega patohistologa; večkrat je težko ločiti med benignimi tvorbami, ki jih je 80%, in malignomi. Le ti lahko recidvirajo tudi čez več let in so dokaj kemo- in radiorezistentni.

**Medularni rak ščitnice** (5-10%) običajno prizadene oba režnja ščitnice, lahko pa najdemo le solitaren boleč nodus. Tumor zaseva v vratne bezgavke in dela metastaze tudi v mediastinumu, pljučih, jetrih in kosteh.

Obstajata sporadična in družinska oblika (25%), ki sta lahko v sklopu multiple endokrinopatije (MEN I, MEN II a,b). V tem sklopu je tudi feokromocitom in z njim v zvezi zvišan krvni tlak, rdečica kože, in naval krvi v obraz. Zaradi izločanja določenih peptidov trpijo bolniki zaradi drisk, razvije pa se tudi hiperparatiroidizem. Pogosto imajo bolniki že na zunaj tipičen marfanoidni izgled.

Medularni rak poleg izločanja številnih peptidov, ki vplivajo na cirkulacijo, živčevje, prebavila in druge organe, izloča pa tudi hormon tireokalcitonin (Tc) in karcioembrionalni antigen (CEA). Tireokalcitonin je znan kot najzanesljivejši marker v onkologiji in ga s pridom uporabljamo pri kontroli bolnikov, pa tudi v klinični ter pato- in citološki diagnostiki.

**Anaplastični rak ščitnice** (5-10%) ima najbolj dramatičen kliničen potek in spada med najbolj maligne bolezni. Zaradi izredno hitre rasti, bolečin, ki izžarevajo proti ušesu in zaradi hiperemije, ga večkrat zamenjajo za vnetje. Bolniki imajo enega ali več nodusov, ki zadi svoje velikosti hitro deformira(jo) anatomijo vratu. Tumor naglo prerasča ovojnico ščitnice in vrašča v okolna tkiva. Zaradi pareze povratnega živca, se kmalu pojavi zahripanost, in če se to zgodi na obeh straneh vratu, bolnik zaradi hudega dušenja umre, še zlasti zato, ker je običajno močno stisnjena tudi traheja.

Ta oblika raka ščitnice se pojavlja pri bolnikih starejših od 50 let. Tumor lahko vznikne iz klinično nepovečane ščitnice, še večkrat pa iz nodozno spremenjene ščitnice ali pa nediagnosticiranega dobro diferenciranega tumorja.

Zasevki se hitro pojavijo v pljučih, kostnem mozgu, jetrih in možganih. Več kot polovica bolnikov, sprejetih v Onkološki inštitut ima ob sprejemu pljučne metastaze.

**Metabolične spremembe** niso za vse primere enako značilne; motnje so odvisne tudi od stadija, v katerem smo bolnika odkrili. Metabolizem je lahko

spremenjen v smislu hiper- ali hipotireoze, največkrat pa so bolniki eutireotični. V primerih, ko je pridružen hiperparatireoidizem, je lahko povišana vrednost serumskega kalcija, v primerih dodatnega avtoimunega tireoiditisa pa so povišane vrednosti tireoglobulinskih protiteles in antiperoksidaznih protiteles (TPO).

Nekateri tumorji izločajo tireoglobulin (Tg), ki služi tudi kot označevalec za sledenje bolezni. Samo medularni rak izloča tireokalcitonin, v večji meri pa tudi karcinoembrionalni antigen.

Preiskave ščitničnih hormonov in tumorskih markerjev v ambulantni splošne medicine so sicer možne, vendar bi s temi preiskavami izgubljali preveč časa, še zlasti, če rezultatov omenjenih preiskav ne moremo ocenjevati kompleksno, v sklopu ostalih preiskav.

Najbolj zanesljiva preiskava, ki jo lahko naredimo, kadar pomislimo na možnost malignega procesa v ščitnici je **citološka punkcija** sumljivega gomolja v ščitnici. Aspiracijska biopsija patološkega procesa v tkivu s tanko iglo je dokaj hiter in dosegljiv poseg, predstavlja pa strahovit napredek v hitri in zanesljivi diagnostiki raka ščitnice in v vsej onkologiji.

Tudi **ultrazvok** (UZ) ščitnice je novejša preiskava in daje dober vpogled v anatomijo in strukturo ščitnice, vendar le pod vodstvom izkušnega preiskovalca, ki lahko dokaj hitro odkrije hiper- izo- in hipoehogene cone. Malignom je večinoma hipoehogene strukture. Velika prednost ultrazvoka je tudi ultazvočno vodena punkcija sumljivih področij v tkivu. S kombinacijo citološke punkcije in ultrazvoka lahko odkrijemo tudi 6 mm velike tumorje.

Tudi s scintigrafijo v izjemnih primerih lahko najdemo tumorje take velikosti, vendar pa nam scintigrafija lahko da tudi podatke o funkciji ščitnice kot celote in o posameznih gomoljih. V diagnostiki ščitnice uporabljamo predvsem 99- Tc ali 131-J. Le pri anaplastičnem malignomu uporabljamo še 67- Ga in pri medularnem scintigrafijo z DMSA (dimerkaptosukcinična kislina) in preiskavo z MIBG (metajodbenzilguanidin).

Pri bolezni, razširjeni v pljuča in mediastinum, je za nadaljnje zdravljenje nujno potrebna preiskava kompjuterska tomografija (CT); ločljivost pa nam lahko nudi tudi preiskava na aparatu z magnetno resonanco (MR).

**Zasevki v ščitnici** se pojavljajo pogosteje pri teh malignomih: pri raku dojk, pri ledvičnih malignomih, pri raku širokega črevesa in melanomu. V ščitnici se lahko pojavi maligni limfom in zelo redko sarkom.

Kadarkoli posumite, da ima bolnik malignom ščitnice, je najbolje, da ga čimprej pošljete v najbližji center, ki obravnava bolezni ščitnice (nuklearni oddelki po splošnih bolnišnicah in Klinika za nuklearno medicino v Ljubljani), ali pa bolnika, opremljenega z čim popolnejšo dokumentacijo, napotite v Onkološki inštitut v Ljubljani

## **Literatura:**

1. Marija Auersperg: Maligni ščitnični tumorji - Interna medicina; 1993-EWO, Državna založba Slovenije
2. Marija Auersperg: Maligni tumorji ščitnice - Onkologija; 1994 - Didakta
3. Jurij Avčin: Sodobna tireološka diagnostika - ščitnica in njene bolezni; Radiology and Oncology; 1993, 27 Suppl. 6
4. Daša Moravec, Sergej Hojker: Razpoložljivi epidemiološki podatki o nemalighnih boleznih ščitnice, Radiology and Oncology; 1993, 27 Suppl. 6
5. Vera Pompe-Kirn: Epidemiološke značilnosti raka na ščitnici v Sloveniji, Radiology and Oncology; 1993, 27 Suppl. 6
6. Kimberly C. Clark et al.: Nonoperative Techniques for Tissue Diagnosis in the Management of Thyroid Nodules and Goiters, Seminars in Surgical Oncology; Volume 7, Number 2, 1991, Wiley-Liss
7. Thomas R. Dorsch: Evaluation of Thyroid Nodules, Seminars in Surgical Oncology; Volume 7, Number 2, 1991, Wiley-Liss,

# DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA DOJK V SPLOŠNI AMBULANTI

*Jurij Lindtner*

Pričujoči zapis vsebuje nekaj nasvetov za boljše razumevanje normalnih in patoloških dogajanj v dojkah, s katerimi se zdravnik med svojih ukom sreča le redko. Malo pretirano rečeno: sreča se z nekaj preparati pri pouku histologije v predkliničnem delu študija, v kliničnem pa neposredno z rakom dojk, najpogostejše rakave bolezni žensk. Obljubljeni nasveti bodo enostavni, podprti pa z nekaterimi osnovnimi dejstvi o dojkah, kot jih bomo srečevali v uvodnem "sprehodu skozi desetletja bolezni dojk".

Vidne spremembe dojk opazimo med spolnim zorenjem: večja ali manjša rast dojk, včasih neenakomerna, nesočasna, ki se začne z nastankom "tumorja" subareolarno. To in nesomernost dojk je lahko vzrok za veliko zaskrbljenost staršev - in zdravnikov. Nasvet: skrbno opazovanje! **Rak dojk odmislimo!**

Zgodnje obdobje spolne zrelosti - druga polovica drugega desetletja - je čas, ko najdemo v dojkah dobro omejene, neboleče fibroadenome, za katere ne vemo prav, ali so res benigne neoplazme ali samo razvojne napake žleznega tkiva. Nasvet: citološki pregled, nato po navadi biopsija, ki je dokočen diagnostični in terapevtski ukrep. **Rak dojk odmislimo!**

Zgodnje obdobje spolne zrelosti lahko podaljšamo, kar zadeva dojke, še v tretje desetletje: težav, ki jih prinašajo zrelejša leta, navadno še ni. In - **rak dojk lahko odmislimo.**

Četrto desetletje pa že prinaša vse tisto, zaradi česar postane patologija dojk pomembna in zapletena. Ni mogoče mimo zelo površne omembe normalnih dogajanj v dojkah. Dojke imajo tedaj za seboj že kakšnih 200 menstruacijskih krogov, prekinjenih morebiti zaradi maloštevilnih kratkih ali polnodobnih nosečnosti. Vsak menstruacijski krog draži parenhim dojk k določenim proliferacijskim in regresijskim menjavam, ki jim verno sledijo menjave v stromi. Te spremembe niso samo morfološke, tudi fiziološke so: žlezni parenhim secernira in izloček se navadno v celoti absorbira; lahko pa tudi ne: pojavi se izcedek in večje ali manjše ciste. Vsak menstruacijski krog pusti določene sledove: če v mladosti na otip težko ločimo kakih dvajset režnjev dojke in govorimo o "jedrosti" organa, postajajo režnji z leti vse bolj očitni - in tedaj govorimo o "vozličavosti". Če smo zapisali v enem od prejšnjih odstavkov o razvoju dojk, da ta ni enakomeren v obeh organih, velja to tudi za vozličavost, ki je lahko očitna v enem predelu dojke, drugod pa je zabrisana. Zaradi vsega tega je nekoč vsaka od teh sprememb imela posebno ime. Danes vse to dajemo v predal fibrocistične bolezni dojk. To je razlaga za marsikomu znani "crux medic": ločevanje med normalnim žleznim režnjem in pravo novino, navadno maligno. Da bi bila stvar še bolj zapletena, je v začetku tega življenjskega

obdobja dokaj težko tudi mamografsko ločevanje teh procesov, zaradi še preostale "gostote" dojk. Odtod odpor rentgenologov do mamografij pri ženskah, mlajših od 40 let. Vendar: **na rak dojk moramo pomisliti!**

Opisano spreminjanje dojk se stopnjuje do menopavze, v kateri parenhim postopno izginja in ostanejo od njega samo velika izvodila. S tem izginja tudi vozličavost, ki je nekoč zdravnikom sivila lase. Vendar ostane žleznega tkiva še vedno dovolj za nastanek raka, ki je s starostjo vse pogostejši. Spreminja se tudi stroma, s sahnjenjem elastičnih elementov in navadno z množenjem maščobnega veziva, s tem pa se spreminja tudi oblika dojk. Marsikatera "retrakcija kože" gre na rovaš teh dogajanj in povzroči preplah. Na drugi strani pa to dogajanje spodbuja prepoznavo pravih novin, za katere moramo ponoviti: **na rak dojk moramo pomisliti!**

Po tem uvodu se lahko lotimo vidnih, tipljivih in - brez poroga - "slišnih" okvar (lezij) dojk.

## Vidne okvare

### Vnetna rdečina

Vnetja dojk so redka. Srečamo jih v posebnem življenjskem obdobju - ob dojenju, ali pa pri nepravilno razvitih bradavicah. V obeh primerih spremljajo vidne spremembe tudi ostala klasična znamenja vnetja. Tudi po lokalizaciji bolezni se obe vrsti med seboj ločita: vnetje ob dojenju zajema periferijo dojke, vnetje zaradi patoloških bradavic pa praviloma le osrednji del. Neredko se kaže tudi znamenje sistemske prizadetosti - vročina. Zunaj teh situacij so vnetja dojk tako redka, da je nujno najprej pomisliti na vnetni rak dojk, ki se ob večji ali manjši rdečini, ki ima lahko rjavkaste podtone, kaže obvezno kot kožni edem. Zajema vsaj tretjino dojke, praviloma ne boli, pravega tumorja pa navadno ne tipljemo.

**NASVET:**      **mamografija**, kadar tumorja ne tipljemo, sicer **aspiracijska citologija**

Za vidnimi spremembami bradavic - razvojne so že omenjene - ekcematoidnega videza, s plitvimi, rosečimi ulceracijami, ki lahko zajamejo bradavico in bradavični dvor (areolo), se lahko skriva posebna oblika raka dojk s tipljivim tumorjem ( ali brez njega) - **Pagetova bolezen bradavice**.

**NASVET:**      citološki pregled (skarifikata ulkusa)

### Izcedek

Presenetljivo je, da izcedek iz bradavic povzroča toliko strahu pri zdravnikih in pri laikih. Verjetno je to posledica zmotnega mnenja, da imajo dojke "pravico izločati izcedek od prvega dne po porodu do nadaljnjega", vse drugo pa je bolezen. Resnica - to bodi poudarjeno - je drugačna: tudi dojke se vključujejo v hormonske spremembe menstruacijskega kroga, morfološko s progresijo in regresijo, fiziološko pa s sekrecijo in absorpcijo. In kot se različni deli dojk morfološko različno odzivajo na hormonske spremembe, tako se različno

odzivajo tudi fiziološko. Izcedek lahko ugotovimo takrat, kadar sekrecija presega absorpcijo, in to se dogaja vsaj pri desetini žensk v rodnem obdobju. Z določenimi mehanskimi prijemi (stisk ali izsesavanje) lahko to ugotovi vsak natančnejši opazovalec. Res pa je, da sekrecija redko presega absorpcijo do take mere, da bi prišlo do "spontanega" izcedka (to je, izzvanega z neznatno mehansko silo). Če govorimo, da gre za fiziološko dogajanje, potem lahko pričakujemo, da bomo pri pritisku na bradavico dobili nekaj solzic, kot znamenjen izločanja iz več izvodil, kar je - če rečemo v medicinski latovščini- poliduktalen izcedek.

Izcedek, kot prvo znamenje raka dojke, je velika redkost med sicer težko ugotovljivim številom fizioloških izcedkov. Če že res gre za rak dojke, je to navadno posledica bolezenskega dogajanja v enem od večjih izvodil, zato je tak izcedek monoduktalen in bolj ali manj stalen. Enako se obnašajo tudi benigni papilomi, pa še kakšna redka bolezen.

**NASVET:**     **citološka priskava brisa izcedka,**  
neobvezna **galaktografija** (rentgensko slikanje prizadetega voda s kontrastom), ki ji praviloma sledi zanesljivejša preiskava, to je **biopsija z odstranitvijo prizadetega režnja dojke**

## **Tipljive okvare**

Kot je bilo že omenjeno, je ločevanje displastičnih vozlov od pravih tumorjev s tipanjem tisto, kar dela diagnostiko raka dojke zapleteno. Za to opravilo je nujno potrebna določena izkušnja. Ker pa te ni mogoče dobiti z branjem, si lahko dovolim le propedevtski nasvet : številni displastični vozli dajejo pri ploskem tipanju vtis tumorja, ki pa izgine pri kleščnem, dvoprstnem tipanju. Razume se, da ima pravi tumor tri razsežnosti in mora biti tipljiv tudi pri kleščnem prijemu.

Seveda je na otip mogoče ločiti tudi prave, solidne tumorje od cist, pa klinično nesumljive od sumljivih (pri kleščnem tipanju je mogoče zaslediti že neznatne retrakcije kože, ki postane očitna brez tipanja šele čez čas in po kateri hitro spoznamo, da imamo opravka z rakom). Znova: za to je potrebno nekaj vaje.

**NASVET:**     **mamografija** za ločevanje displastičnega vozla od tumorja,  
**aspiracijska citologija** za osnovno določitev narave tumorja,  
**biopsija** za dokončno določitev narave tumorja.

## **“SLIŠNE” OKVARE - BOLEČINA**

Pregled klinične simptomatike bi skoraj morali začeti s "slišnim" simptomom, ki ga najpogosteje navajajo ženske v ambulantah za dojke: boleče dojke. Nikakor se ne gre spuščati v široko razpravo o tem simptomu, vedeti pa moramo, o čem govorimo: bolečina v dojkah kot edino znamenje. Pri tej vrsti bolečine velja nekaj zakonitosti:



- moč bolečine se stopnjuje od neprijetnega občutka napetosti v dojkah do vzroka za nespečnost;
- cikličnost bolečin v skladu z menstruacijskim krogom;
- spontano izginotje bolečine v meni;
- zagotovilo, da bolečina ni posledica kakšne pogubne bolezni, navadno močno zmanjša moč bolečine ali jo celo prežene.

Teh nekaj vrstic kaže, da gre za cel spekter vzrokov - od očitno bioloških do očitno psihičnih. Vendar velja opraviti osnovne diagnostične preiskave, da lahko izključimo resnične in resne okvare in da lahko s takimi bolečinami opravimo z nekoliko lažjo roko.

# DIAGNOSTIČNI POSTOPEK PRI BOLNIKU Z RAKOM MOD

Miloš Kraj

## Uvod

Bolniki z malignimi tumorji mod (testisov) pridejo k zdravniku razmeroma pozno. Statistike navajajo, da mine v povprečju 5 mesecev od prvih simptomov, ki jih bolnik opazi, do prvega obiska pri zdravniku. Zadnja leta ugotavljamo, da se je pri nas v Sloveniji ta doba precej skrajšala in znaša okrog 3 mesece. Mislimo, da je to posledica večje zdravstvene osveščenosti in predstavljanja te bolezni v časopisih in na televiziji.

Na drugi strani pa zdravniki dostikrat zdravijo tumorje mod kot epididimitis ali hidrokelo in tako izgubljajo dragoceni čas za zdravljenje.

Glavni simptom bolezni je tumor v modu. Bolniki opazijo povečanje moda nenadoma, največkrat pri kohanju ali pri manjši poškodbi. Kljub temu često ne gredo takoj k zdravniku, šele naknadno povečanje testisa jih začne skrbeti in gredo na pregled.

Klinična slika se javlja v štirih oblikah:

1. Bolnik opazi nenadoma povečano, nebolečo modo, ki počasi raste; to čuti kot nekašno težo in nelagodnost.
2. Oblika akutnega vnetja (hurikanski tip):  
Bolnik opazi naglo rastočo otekline v skrotumu, ki je večkrat boleča in se javlja kot nekaj akutni napad ali vnetje. Običajno je povezana s krvavitvijo v modo ali z vnetjem moda oz. obmodka.
3. Kronična oblika:  
Testis se zelo počasi veča; samo v enem delu je tipati nebolečo zatrdlino, ki se šele po daljšem času nenadoma poveča.
4. Na testisu ni tipati sprememb. Prvi simptom so metastaze. Taki bolniki pridejo k zdravniku šele takrat, ko je bolezen že močno napredovala in imajo težave zaradi zasevkov, kot so bolečine v križu zaradi povečanih retroperitonealnih bezgavk, ali pa celo izkašljeujejo kri zaradi pljučnih metastaz.

Drugi simptomi so manj pomembni:

Testikularno bolečino ali napetost v testisu navaja 30-50 % bolnikov, akutna testikularna bolečina pa je rezultat krvavitve, nekroze ali okužbe tumorja.

Akutna abdominalna bolečina se pojavi lahko pri bolnikih z abdominalnim kriporhizmom. Bolečina se pojavi nenadoma, v spodnjem delu trebuha, spremljajo pa jo slabost, bruhanje in subfebrilne temperature.

Tudi ginekomastija je lahko prvi simptom tumorja moda (pri 2-4 % bolnikov). Je posledica ektopičnega izločanja hormonov. Vedno je bilateralna in izgine po orhidektomiji.

Bolečine v križu se pojavijo zaradi povečanih, tumorsko zajetih bezgavk v retroperitonealnem prostoru. Skeletne bolečine so redke.

## **I. Kliničen pregled**

Palpacija tumorja moda mora biti bimanualna. Otipati je treba modo (normalni parenhim, zatrdline, noduse), obmodek, mejo med modom in obmodkom, semensko povosmo in notranji ingvinalni obroč. Modo je treba tudi potežkati, ker je modo s tumorjem ponavadi večje in težje. Skrbno ga je treba pregledati tudi z druge strani. 5 -10 % bolnikov ima simptomatsko hidrokelo. Poleg spolovil je treba pregledati tudi vse telo, ker ima približno 35 % bolnikov metastaze že pri prvem pregledu pri zdravniku. Skrbno je treba pregledati abdomen na abdominalne mase ter supraklavikularno in cervikalno regijo, prav tako pa tudi prsi zaradi morebitne ginekomastije .

### **Diferencialna diagnoza**

Tumor moda lahko zamenjamo z nekaterimi drugimi obolenji moškega zunanjskega spolovila, kot so :

1. epididimitis
2. orhoepididimitis
3. hidrokela
4. ingvinalna kila
5. hematokela
6. hematom
7. torzija testisa
8. spermatokela
9. varikokela

V večini primerov so klinične značilnosti tumorja na modu tako jasne, da zgoraj navedene bolezni, ki spadajo v diferencialno diagnozo, zdravniku ne bi smele povzročati diferencialno diagnostičnih problemov.

## **II. Ultrazvočna preiskava (UZ)**

Bolnika pri katerem sumimo, da ima tumor moda moramo takoj poslati na ultrazvočno preiskavo moda in abdomna. Ultrazvočna (UZ) preiskava omogoča pogled v notranjost modnika, ne glede na vrsto bolezni, in je po doslej znanih podatkih zanesljiva, neškodljiva, neinvazivna, hitra in varna. Potrjuje verjetnost pravilne diagnoze. Z njo je možno uspešno pojasniti večino patoloških stanj v modih.

Ultrazvočna preiskava trebušne votline pa nam orientacijsko pokaže, če so že prisotni retroperitonealni zasevki ali zasevki v jetrih in drugih trebušnih organih.

### III. RTG slikanje pljuč

Rentgenska slika pljuč v dveh projekcijah nam pokaže morebitne zasevke v pljučih in mediastinumu.

### IV. Določanje tumorskih markerjev ali označevalnikov v krvnem serumu

Določamo jih pri vseh histoloških vrstah germinalnih tumorjev.

Rutinsko določamo tri tumorske označevalnike: AFP (alfa fetoprotein), BHCG (horiogonadotropin beta), LDH (laktat dehidogenaza). Prva dva označevalnika sta specifična, medtem ko je LDH nespecifičen, vendar izredno pomemben za spremljavo bolezni. AFP in BHCG sta zvišana pri okoli 80 % bolnikov z neseminomskim tumorjem moda. Približno 20 % bolnikov z neseminomskim tumorjem in 90 % bolnikov z seminomom ima normalne vrednosti teh označevalnikov. AFP izločajo tumorske celice na rumenjakovi vreči (Yolk-sac tumor). Zvišan je še pri jetrnem karcinomu in včasih pri hujših kroničnih jetrnih boleznih. Pri seminomu ne najdemo patoloških vrednosti AFP. Če se to zgodi, moramo pomisliti na možnost kombiniranega tumorja, ki vsebuje poleg seminomskih tudi neseminomske sestavine.

BHCG je lahko zvišan pri seminomih (pri okoli 10 % bolnikov) in neseminomih. Posebno visoke vrednosti dobimo pri neseminomskih tumorjih s prevladujočo horiokarcinomsko sestavino. LDH oziroma njegov izoencim LDH - 1 je nespecifičen označevalnik, uporaben pri bolnikih s seminomom ter pri tistih z neseminomom in normalnimi vrednostmi AFP in BHCG.

Tumorski označevalniki so pomembni pri določanju prognostičnih kazalcev (zelo visoke vrednosti - slaba prognoza), ocenjevanju učinka zdravljenja (počasna normalizacija ali stagnacija vrednosti kažeta na slab odgovor) in ugotavljanju napredovanja bolezni. Zvišani tumorski označevalniki lahko že tedne ali celo mesece pred drugimi diagnostičnimi preiskavami napovedo napredovanje bolezni.

Bolnika, pri katerem ugotovimo tumor moda, moramo takoj sprejeti v bolnišnico in ga operirati. Maligni tumor moda odstranimo tako, da napravimo radikalno orhidektomijo in hkrati visoko ligaturo semenskega povesma v predelu notranjega dimeljskega obroča. Dostop je vedno ingvinalen. Ta postopek olajša odstranitev primarnega tumorja in dopušča res najmanjšo možnost lokalnega recidiva, istočasno pa daje patologu potrebno tkivo za natančno ugotovitev histološke diagnoze tumorja in za presojo o možnosti lokalne invazije.

# DIAGNOSTIČNI POSTOPEK PRI BOLNIKU Z RAKOM PROSTATE

*Miloš Kraj*

## Uvod

Rak prostate je obolenje starejših moških. Najpogosteje se pojavlja v 6. do 8. desetletju življenja, pojavi pa se tudi dosti prej, lahko že v 5. desetletju. Število obolelih za rakom prostate nenehno raste. Medtem ko ga v Evropi večinoma še uvrščajo na drugo mesto, takoj za pljučnim rakom, je po ameriških statistikah rak prostate že najpogostejša novotvorba pri moških (v ZDA 20 % vseh novo odkritih rakavih bolezni pri moških). V Evropi in Združenih državah Amerike je rak prostate drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi malignih tumorjev pri moških. Usmerjene avtopsijske preiskave so pokazale, da ima približno 30 % moških nad 50 letom starosti karcinom prostate brez kliničnih znakov.

Rast raka prostate je večinoma počasna. Tumor je hormonsko odvisen, saj ga pri kastriranih moških ni.

Rak prostate nima vzročne povezave z benigno hiperplazijo prostate, vendar večina karcinomov vznikne v sicer hiperplastičnih žlezah. Incidenca obeh bolezni narašča s starostjo, obe potrebujeta androgensko stimulacijo za rast in razvoj. Temeljno nerešeno vprašanje pri raku prostate so dejavniki, ki vplivajo na razvoj mikroskopskih karcinomov v klinično aktivne tumorje. Šele natančnejša spoznanja na tem področju bodo omogočila racionalno vrednotenje zgodnjega odkrivanja raka prostate in njegovega uspešnega zdravljenja.

Pojavnost raka prostate se kaže na tri načine:

1. Klinični karcinom se kaže z jasnimi kliničnimi simptomi in ga klinik najpogosteje diagnosticira z rektalno palpacijo, transrektalnim ultrazvokom in punkcijo karcinoma, patolog pa ga s histološkim pregledom potrdi.
2. Incidentni (latentni) karcinom odkrije patolog slučajno pri pregledu bioptičnega materiala prostate, kjer klinik ni sumil, da gre za karcinom. Najpogosteje srečamo incidentni karcinom v prostatah, ki so bile odstranjene zaradi benignega adenoma prostate. Latentni karcinom imenujemo tisti karcinom prostate, ki je bil za bolnikovega življenja popolnoma asimptomatičen, potem pa ga slučajno odkrijemo pri obdukciji.
3. Okultni karcinom se najprej manifestira z oddaljenimi metastazami, primarni tumor pa je brez simptomov in klinično vsaj v začetni fazi diagnosticiranja ne moremo potrditi, da gre za karcinom.

Karcinom prostate ne kaže značilnih simptomov, ki bi se pojavili v začetku bolezni. Diagnoza je zato pogosto postavljena pozno ali zgolj naključno. Ločimo latentno in aktivno fazo bolezni. Biološko latentna faza lahko traja leta,

ne glede na velikost in diferenciranost tumorja. Bolezen ugotovimo slučajno, na primer pri sistematskih pregledih, ko rektalno pregledamo vse moške, starejše od 50 let, ali pa med preiskavami zaradi kakšne druge bolezni ali po operaciji zaradi hipertrofije prostate. Aktivna faza bolezni se razvije takrat, ko tumor raste in se širi zunaj organa. Pojavijo se težave, ki pripeljejo bolnike z rakom prostate k zdravniku splošne prakse ali k urologu.

Te težave so :

1. disurične težave (bodisi kot prava disurija ali kot frekventne mikcije),
2. popoln zastoj seča,
3. bolečine v križu,
4. hematurija in hematospermija,
5. druge težave, kot so bolečine v črevesju ali presredku, bolečine v mehurju in trdovratna zapeka so zelo redke.

## **Diagnostične metode pri raku prostate**

Najvažnejše diagnostične metode, ki jih danes uporabljamo, so :

### **I. Rektalna palpacija**

V diagnostiki raka prostate je palpacija prostate z digitorektalno preiskavo še vedno najpomembnejša metoda, ki nam v 50 - 80 % pokaže, ali gre za rak prostate ali ne. Za rak prostate je značilna trda tumorska infiltracija.

Glede na velikost infiltrata ločimo 4 klinične stopnje bolezni.

1. stopnja: mikrokarcinom. Omejeno žarišče znotraj kapsule.

Na tej stopnji bolezni nimamo nobenih laboratorijskih ali palpatornih sprememb, pa tudi biopsija prostate je negativna. To je naključna histološka ugotovitev po klasični prostatektomiji ali TUR-u.

2. stopnja: infiltrat v tkivu prostate, ki sega do kapsule, vendar vanjo še ni prodril. Odkrijemo ga z rektalno preiskavo. Palpatorno tipamo trd, ostro omejen vložek v prostati.

3. stopnja: rak je prebil kapsulo prostate in infiltrira v okolico (semenske mešičke, sečnico, danko in medenico). Proces je še vedno lokaliziran, ni oddaljenih metastaz. Palpatorno je prostata povečana, trda, grčasta, semenska mešička sta infiltrirana.

4. stopnja: poleg tumorskih sprememb v prostati obstajajo bližnje in oddaljene metastaze v kosteh in pljučih.

### **II. Določitev PSA pri bolnikih z rakom prostate**

Zadnja leta je poleg digitorektalnega pregleda in transrektalnega ultrazvoka določanje koncentracije prostatičnega specifičnega antigena (PSA) v serumu povečalo možnost zgodnjega odkrivanja raka prostate.

PSA, glikoprotein z molekularno težo 35.000 daltonov so prvič odkrili v semenski tekočini leta 1960. Ugotovili so, da ga je moč najti le v prostatičnem

in nobenem drugem človeškem tkivu. Sintetizirajo ga izključno epitelne celice duktusov in acinusov zrele prostate in ga izločajo v semensko tekočino, kjer deluje v glavnem na utekočinjenje semena. Izločanje PSA v kri je potemtakem sekundarnega značaja, zaradi česar velja kot reaktivni označevalec.

Koncentracija PSA v gramu tkiva prostate je enaka v normalni, benigno povečani ali rakavo spremenjeni prostati. Razlikujejo pa se vrednosti v serumu. Vsak mililiter adenoma prostate prispeva v serumu 0,3 ng/ml, 1 mililitru karcinoma prostate pa 3,5 ng/ml, to je 10-krat več.

S staranjem se večja koncentracija PSA v serumu. Moški, stari od 40 do 50 let, imajo povprečno vrednost 2,5 ng/ml, tisti, ki so stari od 70 - 80 let, pa 6,5 ng/ml. Serumska vrednost PSA, ki je več kot 10 ng/ml, je zelo sumljiva za karcinom prostate in zahteva transrektalno ultrazvočno preiskavo prostate z biopsijo. Normalna vrednost PSA ne izključuje raka prostate. Problematične ostanejo vrednosti med 2,7 in 10 ng/ml, kjer je specifičnost testa razmeroma slaba. Večina avtorjev se strinja, da je pri bolnikih z vrednostmi PSA nad 4 ng/ml, potrebno opraviti transrektalni ultrazvok prostate in največkrat tudi biopsijo. Absolutno pa je potrebno spremljati kinetiko PSA v serumu.

### **III. Transrektalni ultrazvočni pregled prostate (UZ) in ultrazvočno vodena biopsija**

Transrektalni ultrazvočni pregled prostate postaja čedalje bolj pomemben v zgodnji diagnostiki tega raka. Pogoj za izvajanje te preiskovalne metode je natančno poznavanje anatomije prostate in njene okolice.

S transrektalno UZ preiskavo ocenimo velikost oziroma volumen prostate ter spremembe na njej. Z njo odkrijemo 60 do 70% rakov prostate v periferni coni, če so le večji od 5 mm v premeru.

Če pri palpatornem ali UZ pregledu posumimo na rak prostate, je ta sum potrebno potrditi ali izključiti še z UZ vodeno biopsijo in histološkim pregledom. Od leta 1988 se uporablja posebna vzmetna igla (Tru-cut biopsy needle), s katero dobimo droben stebriček tkiva za histološki pregled. Punktiramo lahko vsako sumljivo mesto v prostati ali semenskih mešičkih, saj si ga lahko natančno prikažemo na UZ. Navadno napravimo več punkcij prostate. Transrektalna punkcija je sicer nekoliko neugoden poseg, vendar k sreči brez posebnih bolečin ali zapletov.

### **IV. Scintigrafija skeleta**

Pri bolnikih z rakom prostate lahko že zelo zgodaj odkrijemo metastaze v kosteh, ki so pri raku prostate običajno osteoblastične in se na scintigramu prikažejo kot žariščno zvišano kopičenje radioaktivno označenih fosfatov. Scintigrafija skeleta je mnogo bolj občutljiva kot slikanje skeleta.

Skeletne metastaze lahko scintigrafsko dokažemo pri 30 - 50 % bolnikov že ob postavitvi diagnoze. Poleg tega nam kontrolne scintigrafije pred zdravljenjem in med njim omogočijo spremljanje regresije ali širjenja metastatskega procesa v kosteh.

## **V. Rentgensko slikanje skeleta**

Slikanje skeleta je potrebno v primerih, ko je scintigrafija negativna. To je primer, pri čisto osteolitičnih metastazah ali pri večjih degenerativnih spremembah.

## **VI. Slikanje prsnih organov**

Pri bolnikih z rakom prostate ostaja slika prsnih organov temeljna radiološka preiskava za prikaz metastaz v pljučih. V nejasnih primerih preiskavo dopolnimo s CT preiskavo prsnega koša.

## **VII. Ekskretorna urografija**

Naredimo jo za prikaz morfologije sečil. Pri raku prostate prikaže morebitno hidronefrozo in nepravilno obliko stene mehurja.



# DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA V AMBULANTI SPLOŠNE MEDICINE

## PLJUČNI RAK

*Miha Debevec*

Pljučni rak, točneje rečeno, rak bronhijev, je najpogostejša vrsta raka. Kar ena petina vseh, ki zbolijo za rakom, ima pljučnega raka. Incidenca pri moških je v Sloveniji narasla od 42,1/100.000 v začetku šestdesetih let na 73/100.000 ob koncu osemdesetih let. Pri ženskah je porast incidence še večji, čeprav je incidenca bistveno nižja kot pri moških` od 6,2 na 13,9/100.000 v istem obdobju. V letu 1992 je registriranih 940 novih bolnikov. Najpogosteje zbolevalo v starosti po 55 letu, redko pred 30. letom.

Preživetje se v zadnjih desetletjih ni bistveno izboljšalo. Krivulja preživetja v prvem letu strmo pada, se po 3-4 letih tesno približa abscisi ter pri nekaj odstotkih bolnikov poteka vzporedno z njo. Prvo in drugo leto umre dobre 4/5 zbolelih in kar 9 od 10 obolelih zaradi pljučnega raka umre. To dokazuje, da je bolezen hudo maligna in zdravljenje pri večini bolnikov neuspešno. Pozdravi se samo del tistih bolnikov, pri katerih je bil rak pravočasno ugotovljen in pravilno zdravljen.

Po drugi strani pa je pljučni rak eden tistih redkih, malignomov, za katere dokaj dobro poznamo dejavnike, ki vplivajo na njegov nastanek. Če se jim izognemo, bistveno zmanjšamo tveganje, da zbolimo, kar pomeni, da je možna primarna prevencija.

Na prvem mestu je to kajenje cigaret. Do 90% pljučnega raka je povezanega s kajenjem. Za povezavo med kajenjem in pljučnim rakom je ugotovljeno direktno sorazmerje z leti kajenja, s številom dnevno pokajenih cigaret, z intenzivnostjo inhaliranja in s kvaliteto cigarete s količino tobačnega katrana oz. kvaliteto filtra, če ga cigreta sploh ima. Kritična količina je 150.000 pokajenih cigaret. Potem ko je dosežena ta količina skupno pokajenih cigaret, kar je enako 1 škatlici (20 cigaret) dnevno 20 let, začne verjetnost pljučnega raka strmo naraščati.

Drugi kancerogeni vplivi, to so predvsem industrijski kancerogeni (azbest, nikelj, krom, aromatski ogljikovodiki=naftni derivati, vinilklorid) in ionizirajoče sevanje (uranova ruda ) so v naših razmerah bistveno manj pomembni. Familijarna obremenjenost je pomembna le v zvezi z enakim načinom življenja oziroma izpostavljenostjo tem dejavnikom.

Bolezenska anamneza in klinični simptomi niso tako značilni, da bi sami po sebi opozarjali na pljučnega raka in jih pri vsakdanjem delu lahko spregledamo, če na pljučnega raka vedno ne mislimo.

Najpogosteje se pljučni rak pojavlja kot pljučni infekt, pogosto tak, ki se ponavlja. Opozorilna simptoma sta predvsem sprememba kašlja in krvav izpljunek. Vsi ostali simptomi, ki jih ugotavljamo pri pljučnem raku, kot so dispneja, bolečina, disfagija in otekanje zaradi SVC so že znaki napredovale bolezni. Izjema je bolečina v ramenu in brahialnemu plečežu, ki se pojavlja pri Pancoastovem tumorju že zelo zgodaj, včasih še predno lahko z rentgenom najdemo spremembo v pljučnem vrhu. Jutranje otekanje spodnjih vek, ki izgine, potem ko bolnik vstane, je lahko znak začetnega sindroma zgornje vene kave, še predno se pojavijo oteklina obraza in razširjene žilice po koži prsnega koša.

Bolečina v rami, je torej lahko zgodnji znak Pancoastovega tumorja. Sicer pa je bolečina pri pljučnem raku kot bolezenski znak lahko plevralna, kot posledica prizadetosti plevre zaradi karcinoze, ali interkostalna, zaradi vraščanja tumorja v torakalno steno. Lahko pa bolečino povzročajo zasevki kjerkoli v skeletu, včasih tudi v nadledvičnicah. Pljučni rak je eden izmed tistih malignomov, ki pogosto in zelo zgodaj zasevajo v oddaljene organe. Zato se lahko pojavi prej simptomatika zasevkov kot primarnega tumorja. Simptomatika zasevkov je odvisna od organa, v katerem so zasevki, in od velikosti oz. razširjenosti zasevkov. Lahko so zasevki asimptomatski, pa jih preiskave že pokažejo.

Klinični pregled je pri sumu na pljučnega raka zelo pomemben in ga moramo skrbno in v celoti opraviti, kljub temu da anamnestično ne dobimo bolezenskih podatkov. Tudi povsem negativni klinični status je pomemben, ker odloča o nadaljnjem diagnostičnem postopku in terapiji. Fizikalni pregled pljuč (avskultacija in perkusija) lahko pokažeta znake bronhialne zožitve in prizadetosti plevre. Zelo pomembno je pretipati vsa ležišča perifernih bezgavk<sup>1</sup> supraklavikularnih, aksilarnih, vratnih in tudi ingvinalnih. Tumorsko povečane bezgavke nudijo enostavno in za bolnika dokaj nebolečo možnost za punkcijo in citološko verifikacijo. Prizadetost supraklavikularnih bezgavk dokazuje N3, torej III b. stadij, ostale periferne bezgavke pa M1, torej IV. stadij bolezni. V obeh primerih ni več indikacije za operativno zdravljenje in je zato tudi bistveno manj zahtevna zamejitvev bolezni.

Fizikalni pregled srca le redkokdaj pokaže prizadetost zaradi perikardialnega izliva - karcinoze. Bolj služi za oceno splošnega stanja bolnika oz. prizadetosti funkcije srca, kar lahko odloča o omejitvi nadaljnje diagnostike in tudi terapije.

Palpacija jeter in ostalih abdominalnih organov ter ugotavljanje proste tekočine v trebuhu le redkokdaj pokaže klinične spremembe. Če pa so prisotne, gre že za zelo razširjeno bolezen.

Edemi goleni so lahko tudi posledica znižanih albuminov v krvi. Občutljivost hrbtenice na direktni in indirektni pritisk pa je lahko znak metastaz v kosteh.

Zelo pomemben je splošni vtis o bolniku. Shujšanost v zadnjih mesecih za več kot 10% telesne teže je slab prognostični znak, ki z dokajšnjo verjetnostjo napoveduje inoperabilnost procesa. Izsušenos, predvsem suha ustna sluznica, je lahko tudi posledica hiperkalcemije, ki je poleg bolečih in zadebeljenih sklepov (arthropathia paraneoplastica) najpogostejša paraneoplastična manifestacija pljučnega raka. Psihična spremenjenost je lahko psihoorganska,

zaradi metastaz v možganih. Če je povezana z glavobolom in motnjami vida, je to toliko bolj verjetno.

Laboratorijske preiskave so pomembne predvsem takrat, kadar so vrednosti zelo patološke. Zelo nizek hemoglobin, brez izgube krvi, je sumljiv za invazijo kostnega mozga. Visoka levkocitoza je lahko posledica pnevmonitisa ali že razpada tumorja in/ali vnetega dela pljuč. Patološki jetrni testi niso nujno posledica metastaz. Obratno pa so lahko pri dokazanih metastazah v jetrih testi povsem normalni. Patološki proteinogram in povišana sedimentacija ne povesta kaj dosti. Specifičnega in zanesljivega markerja za pljučnega raka ni. NSE (nevron specifična enolaza) je pogosto povišana pri drobnoceličnem, CEA pa pri žlezem raku. Oba markerja nista specifična ravno za pljučnega raka. Zato sta bolj uporabna za spremljanje poteka bolezni po zdravljenju kot za samo diagnozo.

Ob vsakem sumu na pljučnega raka, ki izhaja iz anamneze in kliničnega pregleda je nujno potrebno rentgensko slikanje pljuč. Pri tem naj bo povdarjeno, da je ponovno rentgensko slikanje potrebno ne glede na to, kdaj je bilo opravljeno zadnje slikanje pljuč, ki ni pokazalo sumljivih bolezenskih sprememb, tudi če je bilo opravljeno pred nekaj tedni. Rentgenska slika se lahko v kratkem času bistveno spremeni in iz na prvi pogled normalne slike postane patološka, ko pride do atelektaze ali poraste plevralni izliv. Pri prvem slikanju pljuč je ob sumu na pljučnega raka nujno potrebno slikanje v 2 projekcijah, v P - A in stranski projekciji. Če ni kliničnega suma na prizadetost ene polovice pljuč, potem naredimo levi stranski posnetek, ker je večja možnost, da se kaj skriva za senco srca na levi kot na desni strani. Pri tem je zelo pomembno, da je rtg slika uporabna: ne smejo biti odrezani apeksi ali frenikokostalni sinusi. V prvem primeru kaj lahko spregledamo Pancoastov tumor, v drugem pa manjši plevralni izliv. Če slika ni dovolj kvalitetna, ne vidimo dobro zračnega bronhograma in lahko spregledamo zožitev sapnika in glavnih bronhijev, pa tudi morebitno prizadetost skeleta.

Če bolnika napotimo na rtg slikanje zaradi suma na pljučnega raka, je nujno potrebno, da rentgenologa oz. pulmologa na to opozorimo in napišemo na napotnico vse sumljive klinične simptome in ugotovitve. Če rentgensko slikanje pokaže spremembe, ki so v skladu s kliničnim izvidom in z diagnozo pljučnega raka, potem sodi tak bolnik na pljučni oddelek, kjer bo opravljena nadaljnja diganostika, mikroskopska verifikacija in zamejitev procesa in na podlagi vsega tega izbran najboljši način zdravljenja.

Pogosto je prav od prvega zdravnika, h kateremu pride bolnik, odvisno, ali bo še pravočasno prišel do zdravljenja. Vsakega kadilca po 40 letu, ki pride v splošno ambulanto, imejmo za potencialnega bolnika s pljučnim rakom in naj nam ne bo škoda časa in truda, da ga temeljito izprašamo in pregledamo, če ni morda že kaj sumljivega za to usodno bolezen.

# DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA POŽIRALNIKA

*Borut Štabuc*

## Uvod

Rak požiralnika ima med vsemi raki glede na geografsko razširjenost najbolj različno stopnjo incidence. Med posameznimi državami in bližnjimi skupinami prebivalcev kot tudi znotraj posamezne skupine so ugotovili 17-kratne razlike v incidenci. Razmerje med moškimi in ženskami je običajno 3:1. Najpogosteje obolevajo moški nad 60. letom. Najvišjo incidenco (140/100.000 prebivalcev) ugotavljajo v nekaterih pokrajinah Kitajske, v Singapuru in Iranu, najnižjo (3,4/100.000 prebivalcev) v ZDA. V Evropi je incidenca 5; rak je pogostejši na Finskem, v Islandiji, Franciji in Švici (1).

V obdobju 1963-90 je zbolelo v Sloveniji za rakom požiralnika 1850 moških in 367 žensk. V opazovanem 28-letnem obdobju je incidenca raka požiralnika zmerno naraščala pri moških, medtem ko je bila pri ženskah ustaljena (2). Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo leta 1992 86 novih primerov raka požiralnika pri moških in 18 pri ženskah (incidenca 8,9 za moške in 1,8 za ženske) (3).

## Dejavniki tveganja

Vzrok nastanka raka požiralnika ni znan. Pomembni etiološki dejavniki so: pomanjkljiva prehrana, pomanjkanje vitaminov, uživanje prevroče hrane in pijač, kajenje, uživanje alkohola, poškodbe sluznice požiralnika z jedkimi snovmi in anemija zaradi pomanjkanja železa.

Bolj pogosto se rak požiralnika pojavlja v družinah s tilozo. Tiloza je avtosomno dominantna bolezen. Spoznamo jo po hiperkeratozi dlani in podplato ter po papilomih v požiralniku. Pri bolnikih z ahalazijo je verjetnost nastanka raka 20%. Nastane pri 1 do 4% bolnikov s kavstično poškodbo požiralnika, pri manj kot 1% bolnikov z divertikli v požiralniku in s Plummer-Vinsonovim sindromom ter pri 4% uspešno zdravljenih bolnikov z rakom želodca in pljuč. Pogostejši je pri bolnikih z refluksnim vnetjem požiralnika, ki je vzrok t.i. Barrettovemu požiralniku. Zaradi kroničnega draženja sluznice pride v spodnjem delu požiralnika do metaplazije želodčne sluznice. Barrettov ezofagitis je predrakasto stanje za žlezni rak požiralnika (1,4,5).

## Klinični znaki

Najpogostejša simptoma, ki ju ugotovimo pri 90% bolnikov, sta oteženo požiranje in hujšanje (1,5). Disfagija, oteženo požiranje nastane, ko se lumen

požiralnika zoži na manj kot 13 mm. Lahko nastane nenadno, običajno pa imajo bolniki motnje pri požiranju 3 do 6 mesecev, predno pridejo na pregled k zdravniku. Disfagija se pojavlja sprva občasno, kasneje pa vse pogostejše in je odvisna od trdote in velikosti koščkov zaužite hrane. Težave, ki naraščajo pri požiranju sprva čvrste hrane, kasneje pa tudi tekočin, govorijo za postopno napredujočo oviro, predvsem za karcinom. Odinofagijo ali boleče požiranje, ki običajno spremlja vnetne bolezni ustne votline in žrela, ugotovimo pri 50% bolnikov z rakom požiralnika (1).

Regurgitacija, vračanje neprebavljene hrane nad zožitvijo povzroča neprijeten zadah, prekomerno slinjenje, kašljanje in aspiracijo v dihalne poti.

Zaradi dobre krvne in limfne oskrbe požiralnika se rak hitro širi v sosednje organe: v sapnik, grlo, velike žile in aorto, plevro, perikard, pljuča, jetra in hrbtenico. Zaradi traheoezofagealne fistule se lahko pojavita kašelj in aspiracijska pljučnica. Zaradi prodora raka v aorto pride do masivne krvavitve. Bolečina za prsnico ali nad žličko, kolcanje, hripavost in sindrom zgornje vene kave nastanejo zaradi širjenja bolezni v medpljučje. Plevralni izliv, ascites, zasevki v pljučih, nadključničnih bezgavkah, jetrih in skeletu so znak napredovale (metastatske) bolezni.

## Diagnostični postopki

V diagnostičnem postopku je najpomembnejša anamneza. Na rak požiralnika pomislimo vselej, kadar moški, starejši od 60 let, dolgoleten kadilec in pivec alkoholnih pijač, toži zaradi oteženega požiranja hrane in hitrega hujšanja. Z anamnezo lahko ugotovimo, na katerem mestu je odebelina, ki ovira požiranje hrane. Rakavo tvorbo v zgornji tretjini požiralnika ugotovimo pri 10% bolnikov, v v srednji tretjini pri 40%, v spodnji tretjini pa pri 50% bolnikov. Klinično ne moremo ločiti raka v spodnji tretjini požiralnika od raka želodca v predelu kardije.

S splošnim kliničnim pregledom ugotovimo bolnikovo splošno psihofizično stanje (performance status), splošno stanje prehranjenosti, morebitne zasevke v nadključničnih bezgavkah, sindrom zgornje vene kave, plevralni izliv, povečana jetra. Bolečina na udar v hrbtenici ali prsnici je sumljiva za zasevke v skeletu. Z ORL pregledom lahko ugotovimo okvaro povratnih živcev, do katere pride zaradi širjenja raka v medpljučje.

S krvnimi preiskavami ne moremo ugotoviti bolezni. Spremembe v celotni krvni sliki, diferencialni beli krvni sliki in sedimentaciji eritrocitov so neznačilne. Spremembe, ki jih nahajamo v biokemičnih laboratorijskih izvidih, so običajno posledica razširjene bolezni. Povišanje laktat dehidrogenaze (LDH) je sumljivo za zasevke v pljučih in plevri, povišane aminotransferaze, alkalna fosfataza, gama GT za zasevke v jetrih, hiperkalcemija za nastanek paraneoplastičnega sindroma ali zasevkov v kosteh.

Tumorskih markerjev za rak požiralnika ne poznamo.

Ob sumu na rak požiralnika napotimo bolnika na rentgensko slikanje pljuč in na kontrastno rentgensko slikanje požiralnika. Slika pljuč pokaže morebitne

spremembe v medpljučju in pljučih. S kontrastnim rentgenskim slikanjem najdemo 90% rakov požiralnika. S slikanjem ugotovimo dolžino tumorja, način rasti (rakava sprememba je vidna kot okvara v polnitvi ali kot tumor, ki raste v lumen požiralnika) in morebitne ezofagorespiratorne fistule. Po kontrastnem rentgenskem slikanju napotimo bolnika na pregled k specialistu, ki bo opravil endoskopski pregled.

Endoskopski pregled (ezofagoskopija) opiše tip lezije na sluznici, pokaže obliko rasti tumorja, globino začetka tumorja, merjeno od zgornjih zob, stopnjo zožitve, morebitne znake fistule in rast raka v želodec. S pregledom odvzetega tkiva pri biopsiji ali celic pri krtačenju dobimo dodatne podatke o tipu raka oziroma histološko in/ali citološko potrditev bolezni. Rak požiralnika je v 90% rak povrhnjih celic (epidermoidni, skvamozni rak). Žlezni rak (adenokarcinom) običajno nastane v Barrettovem požiralniku. Sarkomi, limfomi in drobnocelični rak so redki.

Bolnika, pri katerem obstaja, glede na kontrastno rentgensko preiskavo velika verjetnost za rak požiralnika, oz. bolnika z endoskopsko in histološko diagnozo rak požiralnika napotimo na pregled k torakalnemu kirurgu v bolnišnico v Mariboru ali v Klinični center v Ljubljani. Bolnike z lokalno napredovalo boleznijo ali z oddaljenimi zasevki napotimo na pregled k onkologu.

Bronhoskopija, UZ trebuha, endoluminalni UZ požiralnika, CT pregled požiralnika in citološke punkcije povečanih bezgavk so preiskave, ki jih naroča specialist, usmerjen v zdravljenje bolezni požiralnika. Po končanem diagnostičnem postopku specialist določi klinični stadij (cTNM) in bolnika predstavi na timskem kirurško-onkološkem konziliju, ki bo odločil o načinu zdravljenja.

## **Nadzor nad bolniki z rakom požiralnika**

Zaradi majhnega števila bolnikov z rakom požiralnika opravlja kontrolne preglede operiranih bolnikov kirurg, samo konzervativno zdravljenih bolnikov pa internist onkolog in radioterapevt onkolog. Kontrolni pregledi so prvi dve leti po začetku zdravljenja vsake 3 mesece, nato do končanega 5 leta vsakih 6 mesecev in kasneje enkrat v letu, brez prekinitve.

Pri kontrolnem pregledu so obvezne laboratorijske preiskave: kompletna krvna slika, železo, feritin, nasičenost transferina, aminotransferaze, gama GT, alkalna fosfataza, LDH. Pri vsakem pregledu naredimo rentgensko sliko prsnega koša. Vse druge preiskave so odvisne od anamnestičnih podatkov, kliničnega pregleda, laboratorijskih izvidov in stanja bolnika.

Za vsakega umrlega bolnika moramo ugotoviti datum in vzrok smrti. Če je bil bolnik obduncan zabeležimo obduncijsko diagnozo in vzrok smrti ter določimo avtopsijski stadij bolezni (6).

## Literatura

1. Roth JA, Lichter AS, Putman JB, Forastiere AA. Cancer of the esophagus. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles & practice of oncology. Vol 2. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 776-17.
2. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N in sod. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1995.
3. Incidenca raka v Sloveniji 1992. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1995.
4. Benulič T. Rak požiralnika. Onkologija. Ljubljana 1994:238-41.
5. Cancer treatment (3rd edition) WB Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 1990:207-17.
6. Orel J in sod. Rak požiralnika. Malignomi prebavil. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z malignomi prebavil v republiki Sloveniji (v tisku).

# DIAGNOSTIČNI ALGORITMI ŽELODČNEGA RAKA

*Borut Štabuc*

## Uvod

Rak želodca je po incidenci in po umrljivosti v številnih državah med malignomi prebaval na prvem mestu. Najvišjo incidenco so zabeležili na Japonskem in v nekaterih drugih predelih vzhodne Azije ter v srednji Ameriki. V evropskih državah je med vsemi raki odstotek želodčnega raka od 3,5%-20% pri moških in od 2%-17% pri ženskah. Najvišje odstotke beležijo v Rusiji, Belorusiji in na Portugalskem, najnižje v Švici, na Danskem in v Franciji (1).

V obdobju 1963-90 je zbolelo v Sloveniji za želodčnim rakom 10043 moških in 6891 žensk. V opazovanem 28-letnem obdobju je incidenca želodčnega raka pri obeh spolih upadala (2). Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo leta 1992 306 novih primerov želodčnega raka pri moških in 192 pri ženskah (incidenca 31,6 za moške in 18,7 za ženske). Največ primerov pri moških je registrirano v starostni skupini 70-74 let, pri ženskah v starostni skupini 75-79 let (3).

## Dejavniki tveganja

Dejavniki tveganja še niso dovolj raziskani. Na nastanek bolezni vplivajo tako endogeni kot eksogeni dejavniki. Med eksogenimi dejavniki so najpomembnejši: biološko nepopolnovredna prehrana (pomanjkanje zaščitnih beljakovin in maščob, ter vitaminov), klasično konzerviranje hrane, slaba priprava hrane, prevelika potrošnja soli, slaba pitna voda in pomanjkanje hladilnikov. Kot večji dejavniki tveganja so se izkazali tudi nižji družbeno-gospodarski položaj, večje število otrok v družini, pretirano pitje alkoholnih pijač, kajenje in uživanje hrane s premalo svežega sadja in zelenjave. (4)

Pomen okužbe z *Helicobacter pylori* je bil pri nastanku želodčnega raka v začetku raziskovanja precenjen. Verjetno imajo v procesu kancerogeneze večji pomen povišan pH v želodcu, nitrozne spojine in pomanjkanje zaščitnih vitaminov. Vpliv zdravljenja z antagonisti histamina (H2 blokatorji) na nastanek želodčnega raka še ni jasen.

Genetski dejavniki so za nastanek raka manjšega pomena. Znano je, da je želodčni rak pogostejši pri črncih, pri ljudeh s krvno skupino A in v družinah, kjer se rak pogosteje pojavlja.

Za nastanek intestinalnega žleznega raka je še vedno veljavna hipoteza Corree in sod. Ta hipoteza temelji na večvzročni etiologiji in stopenjski



kancerogenezi: normalna želodčna sluznica, vnetje (superficialni gastritis), atrofija (atrofični gastritis), intestinalna metaplazija (tip I, II, III), epitelna displazija, intestinalni tip žleznega raka (1).

Pri nekaterih spremembah želodčne sluznice se rak želodca pogosteje pojavlja. Te spremembe imenujemo prekancerozne spremembe želodčne sluznice. Pri bolnikih s perniciozno anemijo in kroničnim gastritisom tipa A je incidenca raka 10 do 20 krat višja kot pri bolnikih, ki nimajo gastritisa. Pri bolnikih z refluksnim gastritisom, ki se pojavlja predvsem po resekciji želodca, je incidenca raka na krnu 20-krat višja, 15 do 20 let po resekciji. Pri želodčni polipozi je incidenca raka 30%, pri benignih želodčnih razjedah le 1%. Večjo incidenco ugotavljamo tudi pri bolnikih z Menetrierjevo boleznijo, z displazijo II. in III. stopnje, z intestinalno metaplazijo, kroničnim gastritisom tipa B in adenomi.

## **Klinični znaki**

Bolezni znaki se običajno pojavijo kasno in pomenijo že napredovalo bolezen. Želodčni rak se širi po krvnem in limfnem obtoku. Vrašča se v sosednje organe ali se širi po peritoneju. Razuljeseni in polipoidni tip želodčnega raka se najpogosteje širita preko želodčne stene v serozo in limfatični sistem. Skirusni tip se razrašča po želodcu in se lahko vrašča v dvanajstnik. Zasevki se pojavijo najpogosteje v jetrih, pljučih, peritoneju in kosteh. Ob ugotovljeni diagnozi želodčnega raka ima 80% bolnikov že zasevke v trebušnih bezgavkah, 40% v peritoneju in 33% v jetrih (5,6).

Zgodnji znaki želodčnega raka so neznačilni in jih zato največkrat prezreta bolnik in zdravnik. Anoreksija, zgodnja sitost, odpor do uživanja mesa, nespecifična trebušna bolečina in hujšanje so znamenje bolezni pri 80% bolnikov. Napetost in tiščanje v žilčki, ki ju v začetku lahko blažimo z antacidi, in simptome blage anemije zaradi pomanjkanja železa lahko zamenjamo z ulkusno boleznijo. Nekateri znaki so značilni za lokalizacijo raka, ki pri 50% bolnikov nastane v pilorusu in antrumu, pri 20% na mali krivini, pri 20% v telesu želodca, pri 7% na kardiji in pri 3% na veliki krivini. Motnje pri požiranju se pojavljajo pri bolnikih z rakom v predelu kardije, bruhanje pri raku antruma, ki povzroča zaporo pilorusa, driska pri skirusnem raku, ki vrašča v dvanajstnik. Bruhanja krvi se pojavi pri 10 do 15% bolnikov in je značilno za leomiosarkom. Do zgodnjega odvajanja blata v obliki svinčnika prihaja zaradi metastaz v predelu danke (Blumersov znak).

Pri napredovali bolezni lahko ugotovimo povečane bezgavke levo nad ključnico (Virchowova bezgavka), v levih pazduhi (Irishova bezgavka) in v dimljah. Prvi znak napredovale bolezni so lahko: tipljiv tumor v zgornjem delu trebuha, zaporna zlatenica, povečana jetra, vodenica, tumor ob popku (tumor sestre Marije Joseph) in Kruckenbergov tumor (zasevki v jajčnikih). Zelo redko so prvi znaki zaradi pljučnih zasevkov in karcinomskega meningitisa. Če pri bolniku odkrijemo akantozis nigricans, dermatomiozitis, pemfigoid, demenco, cerebralno ataksijo, tromboflebitis ali ektopični Cushingov sindrom, moramo pomisliti na paraneoplastični sindrom, ki je lahko prvi znak želodčnega raka.

## Diagnostični postopki

Na želodčni rak pomislimo pri vsakem bolniku, starejšem od 30 let, ki ima dispeptične težave, trajajoče dalj kot 14 dni (7).

S krvnimi preiskavami ne moremo ugotoviti bolezni. Spremembe v celotni krvni sliki, diferencialni beli krvni sliki in sedimentaciji eritrocitov so neznačilne. Včasih je prvi simptom anemija zaradi pomanjkanja železa, ki nastane zaradi oklultne krvavitve. Običajno je mikrocitna in hipohromna, serumsko železo in feritin sta znižana, TIBC (celotna sposobnost vezave železa) zvišana. Spremembe, ki jih kažejo biokemični laboratorijski izvidi, so običajno posledica razširjene bolezni: povišana LDH pri zasevkih v pljučih in plevri, zvišane aminotransferaze, alkalna fosfataza in gama GT pri zasevkih v jetrih. Tumorski markerji (CA19-9, CEA in CA 125) so nespecifični in so zvišani le pri 50% bolnikov z lokalno napredovalo boleznijo in oddaljenimi zasevki.

Gastroskopiya je najbolj zanesljiva in natančna metoda za odkrivanje želodčnega raka. Senzitivnost in specifičnost endoskopije z biopsijami sta višji od 95%. Omogočata ocenitev velikosti tumorja v cm in lokalizacijo po tretjinah. Z bioptičnim odvzemom tkiva z roba tumorja (najmanj 5 odzemkov) dobimo material za histološko analizo (tip tumorja, diferenciranost). Ker je najpomembnejši prognostični dejavnik stadij bolezni, je pred simptomatskim zdravljenjem z antacidi potrebna gastroskopiya pri vsakem bolniku, starejšem od 30 let, s težavami, ki kažejo na želodčni ulkus, vnetje želodčne sluznice ali malignom (8).

Pri rizičnih bolnikih s prekanceroznimi stanji, kot sta perniciozna anemija (kronični gastritis A) in Menetrierjeva bolezen, je potrebna kontrolna gastroskopiya 1x letno. Pri bolnikih z resekcijo po Billrothu II zaradi ulkusne bolezni je treba opraviti prvo gastroskopiyo 10 let po operaciji, naslednje pa vsakih 5 let.

Pri bolnikih s prekanceroznimi spremembami želodčne sluznice, kot sta displazija II. ali III. stopnje, je potrebno napraviti prvo gastrokopsko kontrolo čez 3 mesece, naslednje vsakih 6 do 12 mesecev, pri nezrelih oblikah intestinalne metaplazije 1x letno, pri kroničnem gastritisu B pa gastrokopske kontrole niso potrebne (7).

Pri oceni lokalne zamejitve raka je od vseh diagnostičnih metod najbolj zanesljiva endoskopska ultrazvočna preiskava. Pred to preiskavo mora biti rak želodca endoskopsko in histološko potrjen.

Dvojnokontrastno rentgensko preiskavo želodca so Japonci uporabljali kot presejalno metodo pri odkrivanju zgodnjega želodčnega raka. Ta preiskava je po občutljivosti enakovredna endoskopski, po specifičnosti pa za njo zaostaja, ker ne omogoča biopsije. Danes jo uporabljamo pri bolnikih z disfagijo, kjer je endoskopska preiskava težko izvedljiva, in pri bolnikih, pri katerih sumimo na skirozni rak (9).

Kljub temu, da je pri bolnikih s simptomi v zgornjem delu trebuha ultrazvočna preiskava velikokrat prva, ki odkrije zadebeljeno steno želodca in tudi razširjenost bolezni, je tako kot tudi računalniška tomografija in nuklearna magnetna

rezonanca za odkrivanje želodčnega raka neprimerna. Omogoča pa boljšo oceno razširjenosti bolezni. Scintigrafija skeleta, rentgensko slikanje pljuč in ginekološki pregled so indicirani le pri simptomatskih bolnikih.

Laparoskopijo uporabljamo predvsem pri bolnikih z napredujočimi tumorji za določitev resektabilnosti tumorja. Zaradi uvedbe te preiskave se je zmanjšalo število eksplorativnih laparotomij.

Diagnostični algoritem v ambulanti splošne medicine je: bolnika, starejšega od 30 let, s težavami, ki vzbujajo sum na malignom želodca, moramo napotiti na gastroskopijo. Simptomatsko zdravljenje več kot 14 dni trajajočih dispeptičnih težav z antacidi je brez gastroskopije nevarno in neprimerno. Pri bolnikih s prekanceroznimi stanji in prekanceroznimi spremembami želodčne sluznice so potrebne redne gastroskopske kontrole. Rentgenska, ultrazvočna diagnostika zgodnjega raka želodca in preiskave za zamejitev bolezni so domena specialista kirurga, gastroenterologa in onkologa.

## Literatura

1. Alexander RH, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles & practice of oncology. Vol 2. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 818-48.
2. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N in sod. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1995.
3. Incidenca raka v Sloveniji 1992. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1995.
4. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti želodčnega raka v Sloveniji. Kirurgija želodca. Ljubljana, 1995: 75-81.
5. Štabuc B. Rak želodca. Onkologija. Ljubljana 1994:242-45
6. Portlock CS, Goffinet DR. Manual of clinical problems in oncology. Little Brown and Company (2nd edition) Boston, Toronto. 1986.
7. Repše S in sod. Rak želodca. Malignomi prebavil. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z malignomi prebavil v republiki Sloveniji (v tisku).
8. Žitko A. Rak želodca-endskopska diagnostika. Kirurgija želodca. Ljubljana 1995: 92-5.
9. Jamar B. Rentgenska preiskava želodca-rak. Kirurgija želodca. Ljubljana 1995: 89-91.

# DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE

*Borut Štabuc*

## Uvod

Rak debelega črevesa in danke je tretji najpogostejši rak na svetu, pri moških takoj za pljučnim in želodčnim rakom, pri ženskah za rakom dojke in materničnega vratu. Po incidenci in po umrljivosti je v številnih državah med malignomi prebaval na prvem mestu. Najvišjo incidenco so zabeležili v Severni Ameriki, v državah Evropske skupnosti in v Avstraliji. V ZDA predstavlja rak debelega črevesa in danke enega največjih zdravstvenih problemov, saj predstavlja 15% vseh rakov. Največjo incidenco beležijo v Connecticutu, najmanjšo v Nigeriji in pri mormonih (1,2).

V obdobju 1963-90 je zbolelo v Sloveniji za rakom debelega črevesa 2475 moških in 3081 žensk, za rakom danke 3641 moških in 3363 žensk. V opazovanem 28-letnem obdobju je incidenca raka debelega črevesa in danke naraščala pri obeh spolih (3).

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo leta 1992 200 novih primerov raka debelega črevesa pri moških in 198 pri ženskah (incidenca 20,7 za moške in 19,3 za ženske) ter 216 novih primerov raka danke pri moških in 180 pri ženskah (incidenca 22,3 za moške in 17,5 za ženske). Obolevnost narašča s starostjo. Opazen je strm dvig incidence po 45. letu starosti. Največ primerov raka debelega črevesa in danke pri moških je zabeleženih po 70 letu starosti, pri ženskah po 75 letu (4).

## Dejavniki tveganja

Neposrednega vzroka za nastanek raka debelega črevesa in danke ne poznamo. Najpomembnejši dejavniki tveganja so: prehrana, adenomatozni polipi črevesne sluznice, črevesni polipozni sindromi, sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka, vnetne bolezni črevesa, hormonski in genetski dejavniki, kirurški posegi in obsevanje (1,2,5).

1. **Prehrana:** Tveganje zbolevanja za rakom debelega črevesa in danke povečuje energetsko bogata prehrana, ki vsebuje veliko mesa, maščob in beljakovin. Zaščitno vlogo ima prehrana z žitaricami, zelenjavo in sadjem, ki vsebuje veliko vlaknin in vitaminov A, C, D ter kalcija. Zaradi boljše gibnosti črevesa in hitrejšega odvajanja blata taka hrana zmanjša nezaželene vplive kancerogenov, kot so fecapenteni, 3-ketosteroidi in heterociklični aminini, na črevesno sluznico. Vlaknine vežejo žolčne kisline, poleg tega pa zaradi večje mase blata skrajšajo čas prehajanja skozi črevo, zaradi česar je črevesna

sluznica dokaj krajši čas izpostavljena delovanju žolčnih kislin. Kalcij v prehrani se veže z žolčnimi kislinami v netopne soli in ima zato zaščitno vlogo pred nastankom črevesnega raka.

Raziskovalci niso enotnega mnenja glede škodljivega vpliva alkohola na pojavljanje raka debelega črevesa in danke, bolj ga povezujejo s kajenjem in zmanjšano telesno aktivnostjo. Telesna aktivnost zmanjšuje tveganje zato, ker pospešuje peristaltiko, skrajša prehodni čas črevesne vsebine in poveča energetske porabe.

**2. Adenomatozni polipi:** Pri več kot 50% bolnikov nastane kolorektalni rak iz posameznega (sporadičnega) adenomatoznega polipa črevesne sluznice. Polipe uvrščamo med prekanceroze oz. displazije črevesne sluznice. Riziko nastanka raka je odvisen od velikosti, števila in tipa polipa (tabela 1). Nekaj milimetrov veliki hiperplastični polipi so sicer najbolj pogosti, vendar iz njih redko nastane rak.

**Tabela 1. Pogostnost pojavljanja posameznih polipov in verjetnost nastanka raka glede na tip in velikost polipa**

značilnosti polipov	pogostnost (%)	pogostnost (%)
tip polipa		
adenomatozni	60 - 75	1 - 5
viloglandularni	15 - 20	5 - 20
viloadenom	10 - 15	30 - 70
velikost polipa		
1 cm	90	1
1 - 2 cm		10
>2 cm	10	30 - 50

**3. Črevesni polipozni sindromi:** Dedno pogojene bolezni z adenomatoznimi polipi (dedne polipoze, dedni sindromi z manjšim številom polipov, sporadični polipi, pri katerih ugotavljajo določeno družinsko povezanost) so vzrok za nastanek 10 do 20% rakov debelega črevesa in danke. Delimo jih v predmaligne, kamor uvrščamo družinsko adenomatozno polipozo kolona, Gardnerjev sindrom in Turcotov sindrom, in v nemaligne polipoze, kamor uvrščamo juvenilno polipozo, Oldfieldov in Cronkhite-Canada sindrom.

Družinska adenomatozna polipoza debelega črevesa je redka avtosomno dominantna bolezen. Pri 25% bolnikov je družinska anamneza negativna. Rak debelega črevesa in danke se razvije pri vseh bolnikih s to boleznijo. Polipi nastanejo v drugem desetletju življenja, verjetnost nastanka raka pa strmo narašča po 30. letu starosti.

Za Gardnerjev sindrom so značilni številni adenomatozni polipi v debelem črevesu, benigni in maligni tumorji v ščitnici, nadledvičnici in tankem črevesu

ter retroperitonealna fibroza po kirurških posegih. Za Turcotov sindrom so značilni: polipoza debelega črevesa, glioblastom in meduloblastom.

**4. Sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka (Lynch I in II):** Je avtosomno dominantna bolezen in je po nekaterih avtorjih vzrok za nastanek 6 do 25% črevesnega raka. Črevesni rak nastane v starosti med 30. in 50. letom, običajno v ascendentnem delu debelega črevesa. Velikokrat se v debelem črevesu pojavi hkrati več tumorjev. Za sindrom je značilna višja incidenca raka v endometriju, jajčnikih, želodcu, koži in dojki.

**5. Vnetne bolezni črevesa:** Ulcerozni kolitis poveča tveganje za zgodnji razvoj raka debelega črevesa za 8- do 30-krat, to je odvisno od razširjenosti in trajanja bolezni. Tudi Crohnova bolezen in radiacijski kolitis povečata tveganje za nastanek črevesnega raka.

## Klinični znaki

Zgodnji simptomi raka debelega črevesa in danke so neznačilni. 12% zdravih ljudi brez raka išče zdravniško pomoč zaradi motenj v odvajanju blata, občasnih bolečin v trebuhu in ker so opazili kri v blatu.

Najpogostejši znaki bolezni so občasna bolečina v trebuhu, sprememba izpraznjevalnega ritma, občutek nepopolne izpraznitve črevesa, slabost, bruhanje, hujšanje in splošno slabo počutje zaradi krvavitve iz tumorja, predtja črevesa in delne ali popolne zapore izločanja črevesne vsebine (1,2). Krvavitev je običajno neopazna (okultna krvavitev), predvsem pri tumorjih v predelu ascendentnega debelega črevesa. Zaradi take krvavitve se razvije anemija zaradi pomanjkanja železa, ki je pri tovrstnih tumorjih običajno prvi znak, zaradi katerega pride bolnik k zdravniku. Včasih je krvavitev lahko tudi akutna. Takrat je blato pomešano s svetlo krvjo. Prisotnost temne krvi v blatu nam zbudi sum na divertikulitis. Zelo redko je vzrok melene rak ascendentnega dela debelega črevesa. Če bolnik, zdravljen z antikoagulacijskimi sredstvi, prične krvaveti iz danke, je zelo verjetno, da je vzrok krvavitve črevesni rak.

Delno ali popolno zaporo črevesne vsebine največkrat povzročijo tumorji v descendentnem in sigmoidnem delu debelega črevesa. Klinični znaki, kot so: motnje v odvajanju blata, povečana uporaba odvajal, stanjšanje blata (blato v obliki svinčnika), pojav hemeroidov in bolečih krčev, so pri starejšem bolniku sumljivi za rak v predelu levega dela debelega črevesa. Zaradi akutne maligne zapore črevesne vsebine nastane ileus s tipično klinično sliko. Če je ileocekalna valvula okvarjena, so zaradi distenzije tankega črevesa simptomi ileusa kasni in običajno nastanejo neopazno.

Predtje (perforacija) debelega črevesa zaradi raka je lahko akutna ali kronična. Klinična slika pri akutnem predtju je podobna tisti pri apendicitisu ali divertikulitisu. Za njo je značilna bolečina, defans, zvišana telesna temperatura, in otipljiva zatrdlina. Kronična predtja črevesa nastanejo neopazno, če se napravi fistula v tanko črevo, drugi del debelega črevesa, v nožnico ali sečni mehur. Prvi znak takega predtja so lahko pneumaturija (uhajanje plina s sečem) ali pogostejše urinarne infekcije.

## Diagnostični postopki

V diagnostičnem postopku je na prvem mestu natančna družinska in osebna anamneza. S pomočjo usmerjene anamneze ugotovimo morebitne dejavnike tveganja. Pri vsakem bolniku, starejšem od 40 let, ki ima anemijo zaradi pomanjkanja železa, neznačilne bolečine v trebuhu, spremembe v izpraznjevalnem ritmu in ki je opazil kri na blatu, moramo posumiti na raka debelega črevesa in danke.

Pri kliničnem pregledu lahko zatipamo povečane dimeljske bezgavke, povečana jetra in vranico in tumor v področju debelega črevesa. Digitalni rektalni pregled je poleg splošnega kliničnega pregleda obvezno sestavni del pregleda. Z enostavno in nebolečo preiskavo lahko ugotovimo 50% tumorjev danke in svežo kri na blatu; zaradi prikrite krvavitve napravimo hemotest (2).

S hemotestom (Gvajak hemotest, imunokemični hemotest, hemoporfirinski test) odkrivamo prikrite (okultne) krvavitve v blatu. Zaradi slabe občutljivosti (80%) in specifičnosti (35%) hemotesta moramo biti pri vrednotenju rezultatov zelo previdni. S hemotestom odkrijemo prikrito krvavitev le pri majhnem številu bolnikov z rakom, saj je krvavitev prisotna le pri 60% bolnikov. Krvavitve iz tumorja so pogosto le občasne, zato moramo test večkrat ponoviti. Bolniki naj dva do tri dni pred izvedbo testa uživajo hrano, ki vsebuje veliko stročnic, žitaric, sadja in zelenjave. Negativen rezultat ne pomeni, da bolnik nima raka in da ob kliničnem sumu na raka niso potrebne nadaljnje diagnostične preiskave. Rezultati zadnjih kliničnih raziskav so pokazali da je hemotest negativen pri 20 do 30% bolnikov z rakom debelega črevesa in danke in pri 80% bolnikov z adenomatoznimi polipi (6,7). Pozitivna reakcija testa je indikacija za nadaljnjo endoskopsko diagnostiko.

Zaradi velikega števila lažno pozitivnih rezultatov hemotesta, in zaradi njih povečanega števila endoskopij je presejanje (screening) zelo drago, čeprav je sam hemotest zelo poceni. Zadnje raziskave so pokazale, da je hemotest v presejalne namene pri bolnikih, starejših od 40, let smiseln, ker je enostaven in lahko odkrije zgodnje oblike raka. Raziskovalci iz Minesote so ugotovili, da se je umrljivost za rakom debelega črevesa in danke zmanjšala za 33%, ko so izbrani skupini ljudi napravili hemotest 1-krat letno, v obdobju 4 let (7).

S krvnimi preiskavami ne moremo ugotoviti bolezni. Spremembe v celotni krvni sliki, diferencialni beli krvni sliki in sedimentaciji eritrocitov so neznačilne. Včasih je prvi simptom anemija zaradi pomanjkanja železa, ki nastane zaradi okultne krvavitve. Običajno je mikrocitna in hipohromna, serumsko železo in feritin sta znižana, TIBC (celotna sposobnost vezave železa) zvišana (8). Spremembe v biokemičnih izvidih so običajno posledica razširjene bolezni: povišana LDH pri zasevkih v pljučih in plevri, povišane aminotransferaze, alkalna fosfataza in gama GT pri zasevkih v jetrih. Med tumorskimi označevalci se je edino karcinoembrionični antigen (CEA) pokazal klinično sprejemljiv, vendar je povišan le pri 60% bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Zaradi premajhne občutljivosti ga ne smemo uporabljati v zgodnji diagnostiki ali kot presejalni test za odkrivanje asimptomatskih bolnikov (1,2).

Endoskopija debelega črevesa in danke (rektoskopija, sigmoskopija, koloskopija) je najbolj pomembna diagnostična metoda v odkrivanju raka debelega črevesa in danke. Omogoča natančen pregled sluznice črevesa in biopsijski odvzem tkiva ter polipov za histološko preiskavo. Z pomočjo endoskopije lahko opišemo velikost in lego tumorja ter obliko tumorske rasti.

Zadnja leta rektoskopijo z rigidnim rektoskopom opuščamo. Zamenjujemo jo s sigmoskopijo s fiberoptičnim proktosigmoidoskopom, s katerim lahko pregledamo do 60 cm debelega črevesa. S to preiskavo lahko odkrijemo 2/3 vseh rakov debelega črevesa in danke. Pri bolnikih, pri katerih smo z sigmoidoskopijo odkrili in jim odstranili adenomatozni polip, je treba nujno napraviti totalno koloskopijo, saj so taki posamezni polipi pogosto znanilci raka v ascendentnem delu debelega črevesa.

Totalna koloskopija je najbolj zanesljiva preiskovalna metoda, ki z največjo verjetnostjo potrdi ali izključi prisotnost tumorja. Velike multicentrične raziskave so pokazale, da je le pri 5 do 10% koloskopskih preiskav mogoč lažno negativen rezultat (1,2,9).

Endoluminalni endoskopski ultrazvok uporabljamo v specializiranih ustanovah za določitev lokalne razširjenosti raka, kar je pomembno za načrtovanje zdravljenja.

Dvojno kontrastne irigografije zaradi velikega odstotka lažno negativnih rezultatov in zaradi tega ker ne omogočajo histološke potrditve bolezni, le redko uporabljamo v diagnostiki raka. Negativen rezultat ne izključuje možnosti obstoja raka debelega črevesa, pri pozitivnem rezultatu pa je potrebna koloskopija z biopsijami, zaradi histološke potrditve raka. Kontraindikacije za irigografijo so vnetne črevesne bolezni, sum na perforacijo črevesa in ileus.

Z ultrazvočno preiskavo trebuha lahko odkrijemo večje tumorje v trebuhu ter zasevke po peritoneju, v retroperitonealnih bezgavkah in jetrih. Čeprav nam ta preiskava lahko pokaže, da je črevesna stena zadebeljena, kar posredno vzbudi sum, da gre za črevesni rak, je za ugotavljanje črevesnega raka ne uporabljamo (10).

Diagnostični algoritem v ambulanti splošne medicine:

- družinska in osebna anamneza (dejavnih tveganja, bolezenska znamenja)
- kliničen pregled, digitalni rektalni pregled
- hemotest, 3x
- laboratorijske preiskave: KKS, Fe, TIBC, feritin, AF, gamaGT, aminotransferaze, kreatinin in sečnina
- sigmoskopija in/ali koloskopija z biopsijo
- bolnišnica (kirurški oddelek ali Onkološki inštitut)

**Smernice za preventivne preglede pri ljudeh, pri katerih obstaja velika možnost, da bodo zboleli za rakom debelega črevesa in danke (11)**

Ekspertna skupina zdravnikov iz Onkološkega inštituta, Gastroenterološke interne klinike in Gastroenterološke kirurške klinike Kliničnega centra je leta



1995 pripravila priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke in za preventivne preglede ljudi z velikim tveganjem za nastanek raka.

**Družinska adenomatozna polipoza kolona:** Prvo koloskopijo bi morali opraviti pri otrocih staršev z družinsko adenomatozno polipozo pri 15 letih, od tedaj dalje pa 1xkrat letno, vse do 40 leta starosti. Adenome je treba odstraniti z endoskopsko elektroresekcijo. Pri displaziji III stopnje je potrebno kirurško zdravljenje. Po 30. letu starosti se običajno napravi totalna kolektomija z ileorektoanastomozo ali ileostomo.

**Bolniki s posameznimi adenomatoznimi polipi:** Če so adenomatozni polipi manjši od 2 cm v premeru in je stopnja displazije nizka (I-II) napravimo prvo kontrolno koloskopijo 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa, nato pa na vsakih 4 do 5 let.

Če so polipi večji od 2 cm v premeru in so histološko adenomi z visoko stopnjo displazije (III) ali vilozni adenomi, napravimo prvo kontrolno koloskopijo 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa, kasneje pa jo ponovimo na vsaki 2 do 3 leta.

Če ob drugi kontrolni koloskopiji ne odkrijemo novih adenomov, podvojimo kontrolni čas (v prvi skupini na 8 do 10 let, v drugi na 4 do 6 let). Po 75. letu starosti naredimo le kontrolno koloskopijo 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa. Če takrat ne odkrijemo novih adenomov, kontrolne koloskopije niso več potrebne.

**Vnetne bolezni črevesa:** Pri bolnikih z ulceroznim pankolitisom napravimo prvo koloskopijo po 8 do 10 letih bolezni, nato pa vsaki 2 leti. Po 20 letih bolezni je treba koloskopijo napraviti vsako leto. Pogostnost koloskopskih pregledov in indikacijo za operacijo določa stopnja displazije črevesne sluznice. Koloskopijo napravimo v obdobju mirovanja bolezni.

**Sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka (Lynch I in II):** Prvo koloskopijo napravimo ob 25 letu starosti ali pet let pred tem, ko je za rakom zbolel najmlajši bolnik v družini. Ponavljamo jo na 2 do 3 leta. Če odkrijemo adenomatozne polipe, je treba koloskopsko kontrolo opraviti vsako leto.

**Potomci staršev, ki so imeli rak debelega črevesa in/ali danke:** V obdobju med 35. in 40. letom moramo napraviti hemotest, digitalni rektalni pregled in sigmoidoskopijo ali koloskopijo vsake 3 do 5 let. Če sta imela rak debelega črevesa in danke oba starša, postopamo kot pri sindromu družinskega nepolipoznega raka.

## Literatura:

1. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Colon cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles & practice of oncology. Vol 2. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 829-77.
2. Cohen AM, Minsky BD, Friedman MA. Rectal cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles & practice of oncology. Vol 2. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 978-1005.

3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N in sod. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1995.
4. Incidenca raka v Sloveniji 1992. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1995.
5. Boyle P, Ponz de Leon M, Hermanek P. Risk factors. In: Colorectal cancer (advance course symposium). European Institute of Oncology. Milan, 1995.
6. Allison J, Feldman R, Tekawa I. Hemocoult screening in detecting colorectal neoplasm. *Ann Intern Med* 1990;112: 328-33.
7. Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, Whynes DK. Prevention of colorectal cancer by once only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993; 341: 736-40.
8. Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Dopolna delavska univerza Univerzum. Ljubljana, 1983.
9. Ferkolj I. Novosti v diagnostiki kolorektalnega karcinoma. *Onkološki vikend. Krka*, 1994;6;25-29.
10. Portlock CS, Goffinet DR. Manual of clinical problems in oncology. Little Brown and Company (2nd edition) Boston, Toronto. 1986.
11. Markovič S in sod. Rak debelega črevesa in danke. Malignomi prebavil. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z malignomi prebavil v republiki Sloveniji (v tisku).

# PRIMARNI TUMORJI JETER

Saša Markovič

## Uvod

Primarni jetrni tumorji (PJT) so med najpogostejšimi malignomi na svetu, pri nas pa so redki. Najpogostejši je primarni hepatocelularni karcinom (HCC), ki zvečine zraste v jetrni cirozi. HCC je vzročno povezan s kronično okužbo z virusom hepatitisa B (VHB) in hepatitisa C (VHC). Slovenija sodi med dežele z nizkim tveganjem tako za okužbe z hepatotropnimi virusi kot za HCC. Groba incidenčna mera v Sloveniji je 3,2/100.000 moških in 1,6/100.000 žensk in se približuje incidenci v Evropi in ZDA. Za razliko pa je incidenca v Afriki 34/100.000 prebivalcev, v Taiwanu pa je najvišja na svetu, in sicer 100/100.000 prebivalcev. Več kot 80% PJT so HCC, ca. 10% holangiocelični karcinom, 7% pa so ostali redki PJT.

## Dejavniki tveganja

Danes velja, da je največji dejavnik tveganja za HCC jetrna ciroza. Retrospektivne in prospektivne študije so pokazale, da je skoraj 90% vseh HCC v jetrni cirozi, zato velja ciroza za prekancerozno lezijo. Ker proces kancerizacije poteka preko displastičnih sprememb, je razumljivo, da vznikne HCC pogosto na več mestih hkrati (multifokalna rast). Vzročna povezava z različnimi povzročitelji kaže zemljepisne značilnosti. Medtem ko je večina ciroz in HCC (70 - 90 %) v Aziji in Afriki povezana z okužbo z VHB in VHC, pa je v Evropi in ZDA ta odstotek nižji (15 - 20 %), večina ciroz in HCC pa je pogojena s prekomernim uživanjem alkohola. Zelo redko lahko HCC zraste tudi ob nekaterih prirojenih metabolnih jetrnih boleznih - hemokromatozi, pomanjkanju alfa 1 antitripsina in pri Wilsonovi bolezni.

Čeprav je doslej veljalo, da je HCC v Evropi dokaj redek, pa je prospektivna študija, opravljena v severni Italiji, dokazala, da sta pogostnot in letna kancerizacija jetrne ciroze skoraj enaki kot na Vzhodu. Letno se pri ca. 3 - 6 % bolnikov z jetrno cirozo razvije HCC.

Ker je ciroza prekancerozna lezija, lahko odkrijemo zgodnji HCC s sistematskim sledenjem bolnikov z jetrno cirozo. Tako bi bilo pravilno, da bi pri vsakem bolniku z jetrno cirozo opravljali redne UZ preglede na pol leta in določali serumsko koncentracijo alfa fetoproteina (AFP).

## Klinična slika

Ker HCC zraste zvečine v jetrni cirozi, klinične slike, značilne za tumor, ni. Zgodnji (drobni) HCC je asimptomatski in ga lahko naključno odkrijem z UZ preiskavo ali pa z rednimi sistematičnimi UZ pregledi bolnikov z jetrno cirozo.

Klinično se razširjeni HCC lahko pokaže kot poslabšanje jetrne ciroze ali nenadna dekompenzacija, z nastankom ascitesa ali zlatenice, lahko tudi kot hujšanje in bolečina pod desnim rebrnim lokom. Pri bolniku s kronično jetrno boleznijo posumimo na razvoj HCC vedno takrat, kadar se klinična slika iz neznanega razloga poslabša.

Pri kliničnem pregledu lahko najdemo kožne znake jetrne ciroze - pajkaste nevuse, palmarni eritem, Duputreyново kontrakturo, zlatenico, razširjene podkožne vene na trebuhu ter hepato- ali hepatosplenomegalijo. Normalno velika jetra malega HCC ne izključujejo. Včasih si bolnik doma pri kopanju sam otipa povečana jetra ali tumor pod desnim rebrnim lokom. Redko se bolezen pokaže z znaki akutnega abdominalnega in hipovolemičnega šoka, ki je posledica ruptur tumorja in krvavitve v prosto trebušno votlino. Še redkeje se HCC manifestira z znaki metastaz - predvsem kostnih. Zaradi tromboze v. porte se lahko pokaže z nenadnim ascitesom. Pri nas zelo redko opazujemo paraneoplastične sindrome v obliki hipoglikemije ali drugih bolezni.

## **Krvne preiskave**

Tudi krvne preiskave so neznailne. Običajno pokažejo le znake kronične jetrne bolezni z različno zvišanimi jetrnimi encimi. Značilen pa je nesorazmeren dvig alkalne fosfataze, GGTP in LDH. V proteinogramu je ob jetrni cirozi prisotna hipoalbuminemija z hipergamaglobulinemijo, znižan je protrombinski čas.

Serološki testi, ki potrjujejo okužbo z VHB, so pri naših bolnikih prisotni v 20%, serološki označevalci okužbe z VHC pa v 16 %.

## **Tumorski markerji**

AFP je za HCC značilen tumorski označevalec, vendar šele takrat, kadar njegova serumska koncentracija presega vrednost nad 400  $\mu\text{g/l}$ . V Sloveniji je večina tumorjev z majhno (33%) ali normalno sekrecijo AFP (30%), le v 30% primerov je zvišana nad 400  $\mu\text{U/l}$ .

Diagnozo potrdimo z UZ preiskavo, UZ vodeno biopsijo in s histološkim (ne citološkim) pregledom punktata jeter, kjer moramo zajeti tako tumor kot netumorski parenhim. Jetrno cirozo pogosto spremlja displazija, ki jo je na posameznih celicah zelo težko razločevati od HCC.

### **Diagnostični algoritem v ambulanti splošne medicine:**

- Družinska in osebna anamneza: HBV, HCV infekcija v družini, genske jetrne bolezni, potovanja v kraje endemske za HBV in HCV, uporaba i.v. drog, alkoholizem, transfuzije, operacije, tetovaža kože
- Kliničen pregled
- Laboratorijske preiskave: KKS, AF, GGTP, LDH, AST, ALT, proteinogram, PTČ, AFP
- UZ jeter
- Napotitev v Onkološki inštitut

**Smernice za preventivne preglede bolnikov z jetrno cirozo:** priporočamo UZ in določanje AFP na pol leta.

## **Literatura**

1. Munoz N, Bosch X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma, in Neoplasms of the Liver, Springer -Verlag Tokyo, 1987,p. 3-19
2. Ferlan-Marolt V, Markovič S. Clinocomorphological manifestations of primary liver carcinoma (PLC) in liver cirrhosis. Cancer Detection Prevention 1986;9:491-3
3. Tiribelli C, Melato M, Croce LS, Giarelli L, Okuda, Onishi K. Prevalence of hepatocellular carcinoma and relation to cirrhosis: Comparison of two different cities of the world-Trieste,Italy and Chiba,Japan. Hepatology 1989;10:998-1002
4. Colombo M, de Franchis R, del Ninno E, Sangiovani A, de Fazio C et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with liver cirrhosis. New Engl J Med 1991;325:675-80
5. De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G: Pathogenetic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma: A multicenter Italian study. Hepatology 1994;20:1225-30

# RAK MATERNIČNEGA VRATU (CA COLLI UTERI, CA CERVICIS) DIAGNOSTIČNI ALGORITMI PRIMARNE BOLEZNI

*Albert Peter Fras*

## Uvod

Po podatkih Registra raka je incidenca raka materničnega vratu upadala do leta 1979, nato se je ustalila. V letih 1990, 91 in 92 pa opazamo rahel porast (1,2,3,4) (tabela 1).

Zanimivo pa je opažanje, da se s porastom neinvazijskih oblik raka materničnega vratu znižuje število invazijskih oblik (tabela 2).

### Tabela 1. Rak materničnega vratu

Incidenca v R Sloveniji

leto	število novih bolnic	incidenca
1972	220	24,2
1982	158	15,9
1992	176	17,1

### Tabela 2. Rak materničnega vratu

invazijski rak in carcinoma in situ

leto	invazijski rak	Carcinoma in situ (incidenca)
1972	220	93 (10,2)
1982	158	208 (20,9)
1992	176	226 (22,0)

Rak materničnega vratu ima veliko značilnosti spolne bolezni ter je združen: s slabim socialno-ekonomskim stanjem, zgodnjo spolno aktivnostjo, večjim številom spolnih partnerjev ter pogostimi nosečnostmi (5). Vedno bolj pomembno vlogo pripisujejo v etiologiji raka materničnega vratu okužbi s humanimi papiloma virusi (6,7).

## Klinična slika

Prvi znaki, ki lahko opozarjajo na rak materničnega vratu in se z razvojem boleznih stopnjujejo, so (tabela 3):

**Tabela 3. Anamnestični podatki pri raku materničnega vratu I**

---

### Zgodnji in opozorilni znaki

1. podaljšanje menstruacije
  2. rahel serozen iztok iz nožnice
  3. kontaktne krvavitve
- 

Zgodnji in opozorilni znaki (razlaga):

1. Podaljšane menstruacijske krvavitve.  
Običajna menstruacija se podaljša iz običajnih treh do štirih dni na deset dni ali več.  
Čprav so vzrok za podaljšane krvavitve v večini primerov največkrat hormonske motnje, je nujen ginekološki pregled z odvzemi brisov.
2. Trajen, rahel, v začetku še serozen iztok iz nožnice, včasih tudi rahlo krvavkasto obarvan. Le redko je iztok gost ter oponaša vnetje nožnice.  
Serozni iztok je zlasti opaziti pri endocervikalnih karcinomih, ki običajno pri ginekološkem pregledu niso vidni.
3. Kontaktne krvavitve.  
Pojavljajo se po spolnih odnosih, največkrat zaradi eritroplakije ali ektopične spremembe na materničnem vratu. Pojavljajo se zlasti pri endocervikalnih začetnih oblikah, posebno pa pri napredovali bolezni, ko še vedno ni videti makroskopskih sprememb na materničnem vratu (tabela 3).  
Pri napredovali bolezni pa so izraziti predvsem tile znaki (tabela 4):

**Tabela 4. Anamnestični in klinični podatki pri raku materničnega vratu II**

---

### Znaki napredovale bolezni

1. krvavitev, tudi v zagonih
  2. gost, rumenkast in zaudarjajoč iztok iz nožnice
  3. bolečina v mali medenici
  4. motnje sečenja in iztrebljanja
-

Znaki napredovale bolezni materničnega vratu (razlaga):

1. Krvavitev.

Krvavitev se pojavlja v zagonih, ki so posledica razpada tumorja. Le pri zelo napredovali bolezni je hujša krvavitev trajna. Krvavitev je lahko tako huda, da je nujna takojšnja pomoč, saj lahko bolnica iz razgaljenih in okvarjenih žil tudi izkrvavi.

2. Gost, rumenkast, velikokrat tudi zaudarjajoč iztok.

Je posledica rosenja s površine tumorja z nacepljeno okužbo

Pri nezrelih (dediferenciranih) tumorjih se lahko izločajo z iztokom tudi delčki razpadlega tumorja.

3. Bolečina.

Pojavi se razmeroma pozno in je največkrat znak prodora tumorja v sosednja tkiva, predvsem v parametrije.

Pri vsaki bolečini v mali medenici je nujen ginekološki pregled, tudi v zrcalih, saj lahko bolečina pri napredovalem raku materničnega vratu, predvsem pri endocervikalnih oblikah, oponaša bolečino pri vnetjih parametrijev ali adneksov.

4. Vsi drugi znaki: pogosto tiščanje na vodo, brez znakov vnetja, trajno uhajanje seča, motnje pri izločanju blata, zlasti izhajanje blata skozi nožnico ali občutek nepopolne izpraznitve, so znak lokalno napredovale bolezni (tabela 4). Tem znakom se pridružijo tudi splošni bolezenski znaki (tabela 5).

**Tabela 5. Splošni bolezenski znaki pri napredovalem raku materničnega vratu**

- 
1. anemija z adinamijo
  2. začetni znaki telesnega propadanja (kateksije)
  3. znaki obstoja oddaljenih metastaz (bolečine v kosteh pri kostnih metastazah, glavoboli pri možganskih metastazah)
- 

## Diagnostični postopki

Edina možnost ugotovitve bolezni brez laboratorijskih in slikovnih preiskav, je temeljit ginekološki pregled. Pri negativnem rezultatu pregleda je nujno potrebno odvzeti še brisa: iz zadnjega forniksa in porcije ter endocervikalni bris. Kolposkopija in ciljani odvzem tkiva za histološko preiskavo prav tako sodita v domeno ginekologa.

Če samo sumimo na endocervikalni karcinom in sta brisa negativna, bolezenski znaki pa še ostajajo, sta potrebni abrazija cervikalnega kanala in maternične votline (frakcionirana abrazija).



Diagnostika raka materničnega vratu spada v specialistično ginekološko ambulantno. Tudi več splošni zdravnik naj ne bi, ob sedanjih razvejanosti ginekoloških dispanzerjev, odlašal z napotitvijo bolnice v specialistično ambulantno. Žal smo še vedno priče napredovalih oblik raka materničnega vratu, ki so posledica tega, da tudi ginekolog ob opozorilnih bolezenskih znakih ne pomisli na možnost raka, še zlasti, če se pojavljajo občasno.

## Prognoza in preživetje

Preživetje bolnic z rakom materničnega vratu je odvisno od stadija bolezni. Zdravljenje samo se v zadnjih dveh desetletjih ni bistveno spremenilo. Še vedno se zgodnji stadiji bolezni zdravijo kirurško, če le ni kontraindikacij za kirurško zdravljenje. Napredovale oblike v stadijih II in III (FIGO klasifikacija) radikalno obsevamo, bolezen v četrtem stadiju pa je stvar individualne presoje (kirurško zdravljenje, paliativna radioterapija) in je v veliki meri odvisno od načina razširitve bolezni ter splošnega stanja bolnice (tabela 6).

**Tabela 6. Rak materničnega vratu**

Petletno preživetje (1,8)

### V R Sloveniji

---

obdobje 1983-87	
za vse stadije	53,77% (824 bolnic)
obdobje 1987-89	58,98% (412 bolnic)
(Onkološki inštitut, Ljubljana Ginek. klinika, Ljubljana)	

---

### drugod obdobje 1987-89

---

Montreal, Royal Victoria	71,30% (138 bolnic)
Toronto (Kanada)	57,61% ((486 bolnic)
Graz (Austria)	52,58% ((194 bolnic)

---

## Zaključek

Še vedno velja, da so najboljši rezultati zdravljenja raka materničnega vratu v začetnih stadijih. Tudi naznačilni in začetni bolezenski znaki raka materničnega vratu naj vzbudijo sum, da gre za to bolezen. Nikakor pa ni opravičljivo zdravljenje simptomov, ne da bi prej ugotovili, če gre za malignom.

## **Literatura:**

1. Pompe-Kirn V., B.Zakotnik, N.Volk, T.Benulič, J.Škrk: Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Onkološki inštitut Ljubljana, 1995
2. Incidenca raka v Sloveniji, Poročilo RR Št. 14. Ljubljana 1975
3. Incidenca raka v Sloveniji, Poročilo RR Št. 24. Ljubljana 1986
4. Incidenca raka v Sloveniji, Poročilo RR Št. 34. Ljubljana 1995
5. Williams CJ et al. Cancer biology and management. An introduction. Chichester, New York: John Wiley & Sons, 1990, 313-20
6. Meanwell CA. The epidemiology and etiology of cervical cancer. V: Blackledge GRP, Jordan JA, Shingleton HM: Textbook of gynecologic oncology, W. B. Saunders Company Ltd. London 1991, 250-64.
7. Uršič-Vrščaj M, Kovačič J. HPV pri skriningu (presejanju) raka materničnega vratu. 8. Onkološki vikend, Šmarješke toplice, 1995
8. Pettersson F, ed. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Vol 22, F.I.G.O. 1994, Stockholm 1995

# RAK MATERNIČNEGA TELESA (CA ENDOMETRII, CA CORPORIS UTERI) DIAGNOSTIČNI ALGORITMI PRIMARNE BOLEZNI

*Albert Peter Fras*

## Uvod

Incidenca raka materničnega telesa je v porastu (1,2,3,4). (tabela 1). Najčešče se pojavlja v pomenopavznem obdobju, lahko pa se pojavi tudi pred menopavzo. Zgodnje, predvsem pa pravočasno odkritje bolezni je v veliki meri odvisno od bolnice in njene skrbi za lastno zdravje.

**Tabela 1. Rak materničnega telesa**

Incidenca v R Sloveniji

leto	število novih bolnic	incidenca
1972	117	12,9
1982	170	17,1
1992	225	22,7

Etiološki dejavniki niso poznani, gotovo pa je, da na pojav tega raka vplivajo hormonski dejavniki v telesu bolnice. Prebitek estrogenov nad progestageni stimulira hiperplazijo endometrija, teh pa je v prebitku pri adipoznih ženskah. Zato te bolj pogosto zbolijo za endometrijskim karcinomom, saj estrogeni nastajajo tudi v maščobnem tkivu (5).

## Klinična slika

Klinična slika in bolezenski znaki se ne razlikujejo pri premenopavznih in pomenopavznih bolnicah, razen da se pojavijo kot zgodnji znak bolezni pri bolnicah v rodnem obdobju neredne ali podaljšane menstruacije. Bolezenski znaki so zgodnji in kasni (tabela 2).

## Zgodnji bolezenski znaki raka materničnega telesa

**Tabela 2. Anamnestični in klinični podatki pri raku materničnega telesa I**

---

### Zgodnji ali opozorilni znaki

1. krvavitev ali rjavkast iztok iz nožnice
2. serozen iztok iz nožnice

### Pred menopavzo

- neredne ali podaljšane menstruacije
- 

### Razlaga

Zgodnja znaka bolezni sta hkrati tudi opozorilna. To sta krvavitev iz nožnice in rjavkast iztok. Čeprav se po pravilu oba znaka pojavljata pri pomenopavznih bolnicah, se lahko pojavita tudi pri predmenopavznih. Pri teh opažamo kot zgodnji znak tudi neredne ali podaljšane menstruacije. Med zgodnje znake bolezni uvrščajo tudi serozen (vodenkast) iztok iz nožnice, ki je lahko tudi zaudarjajoč. Zlasti je pomisliti na rak materničnega telesa, kadar ta znak ni združen s splošnimi bolezenskimi znaki (zvišana telesna temperatura, bolečine v spodnjem abdomnu).

## Kasni bolezenski znaki raka materničnega telesa

**Tabela 3. Anamnestični in klinični podatki pri raku materničnega telesa II**

---

### Kasni znaki

1. bolečina v mali medenici, tudi krčevita
  2. znaki prizadetosti okolnih organov (cistitične težave, krvav seč, kri na blatu)
- 

### Razlaga

Kasni bolezenski znaki so največkrat posledica prizadetosti okolnih organov, zaradi razrasti karcinoma preko celotne stene maternice. Karcinom lahko vrašča v mehur ali danko, tudi v sigmoidno debelo črevo. Pri prizadetostih teh organov se običajno pridruži krvavitvi iz nožnice še splet simptomov obolenja teh organov (cistitične težave z občasnimi sledovi krvi v seču, zapeke s krvavim blatom) in drugi.

Bolečina je znak bolezni v napredovalem stadiju. Je lahko posledica draženja peritoneja v mali medenici ali celo vraščanja raka v medenične kosti.

V začetnem stadiju bolezni se splošno počutje najčešče še ne poslabša. Zaradi trajnih ali ponavljajočih se krvavitev se razvije anemija, ki jo je mogoče zaslediti v hemogramu. Periferne bezgavke (ingvinalne), se izjemoma pojavijo dovolj zgodaj, tako da so pri splošnem kliničnem pregledu lahko prvi ali opozorilni znak. Oddaljene metastaze se praviloma pojavijo kasno.

#### Tabela 4. Splošni znaki pri napredovalem raku materničnega telesa

---

1. anemija
  2. subfebrilna do febrilna stanja
  3. začetno telesno propadanje (kaheksija)
- 

### Diagnostični postopki

Zgodnji endometrijski karcinom je mogoče odkriti s frakcionirano abrazijo, saj citološki bris iz vagine ni dovolj zanesljiv. Ker spada ta poseg v delokrog specialista ginekologa, je najbolje napotiti bolnico v ginekološki dispanzer. Hormonsko ali katero drugačno zdravljenje nikoli ne pride v poštev, dokler se ne prepričamo, ali ni vzrok za metroragijo endometrijski karcinom.

Načini zdravljenja endometrijskega raka se niso v zadnjih desetletjih bistveno spremenili. Kirurško zdravljenje, ki je najbolj učinkovito, je nekoliko manj radikalno in je prvenstveno zdravljenje začetnih stadijev bolezni. Napredovale oblike bolezni zdravimo z obsevanjem (6). Kemoterapija se ni pokazala uspešna. Pri napredovalih oblikah bolezni je pri dobro diferenciranih oblikah raka uspešno tudi hormonsko zdravljenje.

### Prognoza in preživetje

Petletno preživetje je v različnih centrih različno ter se giblje med 75 in 100% (tabela 5).

#### Tabela 5. Rak materničnega telesa

Petletno preživetje (1,7)

#### V R Sloveniji

---

obdobje 1983-87	
za vse stadije	66,82% (836 bolnic)
obdobje 87-89	73,93% (468 bolnic)

(Onkološki inštitut, Ljubljana  
Ginek. klinika, Ljubljana)

---

#### drugod obdobje 1987-89

---

Montreal, Royal Victoria	67,29% (107 bolnic)
Toronto (Kanada)	67,38% (564 bolnic)
Graz (Austria)	64,23% (123 bolnic)

---

## **Zaključek**

Pri vsaki krvavitvi po menopavzi moramo prvenstveno pomisliti na raka materničnega telesa. Diagnostičen postopek je enostaven in zanesljiv, sodi sicer v domeno ginekologov, veliko pa lahko naredimo, če bolnico pravočasno napotimo v najbližnji ginekološki dispanzer. Nikakor pa ni opravičljivo zdravljenje krvavitve, ne da bi prej ugotovili, če gre za malignom.

## **Literatura:**

1. Pompe-Kirn V., B.Zakotnik, N.Volk, T.Benulič, J.Škrk: Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Onkološki inštitut Ljubljana, 1995, 65-7.
2. Incidenca raka v Sloveniji, Poročilo RR Št. 14. Ljubljana 1975
3. Incidenca raka v Sloveniji, Poročilo RR Št. 24. Ljubljana 1986
4. Incidenca raka v Sloveniji, Poročilo RR Št. 34, Ljubljana 1995
5. Stržinar V. Rak materničnega telesa. V : Fras AP,ed. Onkologija, Didakta 1995; 300-4.
6. Kuhelj J. Teleterapija pri raku ženskih spolovil. V: Fras AP,ed. Onkologija, Didakta 1995; 314-17.
7. Pettersson F, ed. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Vol 22, F.I.G.O. 1994, Stockholm 1995

# **RAK JAJČNIKOV IN JAJCEVODOV** (CA OVARIJ, CA TUBAE) **DIAGNOSTIČNI ALGORITMI PRIMARNE BOLEZNI**

*Albert Peter Fras*

## **Uvod**

Incidenca raka jajčnikov je po podatkih Registra raka za Slovenijo naraščala do leta 1975, nato se je ustalila (1). Vendar po zadnjih podatkih RR ponovno narašča in je bila leta 1992 16,9 2,3,4) (tabela 1).

### **Tabela 1. Rak jajčnikov in jajcevodov**

Incidenca v R Sloveniji

Leto	Število novih bolnic	Incidenca
1972	118	13,0
1982	107	10,8
1992	174	16,9

Za rak jajčnikov velja:

1. Epitelijski rak jajčnikov ima slabo prognozo, 75% bolnic (vsi stadiji) umre v prvih petih letih.
2. Vsi novi načini zdravljenja in uporaba novih citostatikov niso privedli do bistvenega podaljšanja petletnega preživetja.
3. Bolezen je najbolj pogosta med 50. in 70. letom starosti.
4. Etiologija sicer ni poznana, menijo pa, da je bolezen vendarle povezana z dolgotrajnimi motnjami v delovanju jajčnikov ali morebiti v predhodni endokrinopatiji, ki se odraža v nenormalni funkciji jajčnikov.
5. Pri večini bolnic odkrijemo bolezen v napredovalem stadiju (5).

## **Klinična slika**

Znaki raka jajčnikov se pojavijo pozno. Zgodnjih ali opozorilnih znakov ni, sicer pa se pojavljajo bolezenski znaki različno pogosto (tabela 2).

**Tabela 2. Bolezenski znaki raka jajčnikov (po pogostnosti)**

znak	pogostnost pojavljanja (v %)
bolečina v trebuhu	54
povečanje obsega trebuha	53
bolezenski znaki v prebavilih	21
- siljenje na bruhanje (nauzea)	
- slaba prebava (dispepsija)	
- zapeka (obstipacija)	
- driska (diareja)	
bolezenski znaki v sečilih	20
pomenopavzna krvavitev	18

Najbolj pogost bolezenski znak raka jajčnikov je bolečina v spodnjem delu trebuha, tej se pridruži občutek povečevanja obsega trebuha, kar bolnica najprej opazi, v pasu zaradi pretesnih oblačil.

Vsi ostali znaki so posledica razširjenega raka v trebušni votlini.

**Tabela 3. Klinični znaki raka jajčnikov**

klinični	znak pogostnost pojavljanja (v %)
tumorska masa v trebuhu	do 68,5
ascites	do 38
izguba telesne teže	do 28
plevralni izcedek	12

Klinični znaki so posledica tumorske mase v trebušni votlini ali nabiranja proste tekočine (ascites) v njej. Obseg trebuha je lahko povečan tudi zato, ker je zaradi pritiska ali vraščanja tumorja v črevo prišlo do zapore prebavne poti.

Med klinične znake spadajo tudi pojav plevralnega izcedka, povečane bezgavke na vratu in izguba telesne teže (tabela 3) (5,6).

Omembe vreden pa je bolezenski znak, ki se pojavlja pri raku jajcevodov. Opisujejo serozni izcedek iz nožnice, ki je na videz jantarjeve barve. Le skrbna anamneza je tista, ki nakaže sum na začetni rak jajcevodov.

Med anamnestičnimi podatki, ki jih navajajo bolnice, moramo biti posebno pozorni še na dva podatka: občutek teže v spodnjem trebuhu in občutek pritiska na vodo pri sklanjanju.

### **Diagnostični postopki pri sumu na raka jajčnikov**

Kliničen pregled, slikovne preiskave, laboratorijske preiskave

Pri tipljivem tumorju v trebušni votlini ali pri ascitesu je diagnostičen postopek jasen: ginekološki pregled (pozor - grčice v Douglasu!), ultrazvočna preiskava



trebuha, določitev tumorskega označevalca CA 125, krvna slika s sedimentacijo (visoka sedimentacija).

Pri negativnem kliničnem izvidu trebuha je prav tako umesten takojšen ginekološki pregled, zlasti če s preiskavo krvi ugotovimo zvišano sedimentacijo. Ginekolog bo opravil še ultrazvočno preiskavo trebuha.

Po ultrazvočni preiskavi, zlasti če kaže ovarijske cistične tumorje, in po določitvi tumorskega označevalca CA 125 je indicirana laparoskopija.

Laparoskopijo priporočajo tudi pri negativnem ultrazvočnem izvidu, če bolnica navaja dolgotrajne nejasne bolečine v trebuhu, pa čeprav zanje celo v 25% ne najdemo patomorfološkega vzroka (7) (tabela 4).

**Tabela 4. Vrsteni red preiskav pri sumu na rak jajčnikov**  
**preiskava**

kliničen pregled	slikovne preiskave	laboratorijske preiskave
	ultrazvočna preiskava trebuha	sedimentacija CA 125
	rentgenska preiskava pljuč (plevralni izcedek)	

**Agresivne preiskovalne metode:**

minimalno agresivna: laparoskopija

agresivna: laparotomija

Pri sumu na rak jajčnikov so takojšnji diagnostični postopki nujni. Zavedati se je treba, da je skoraj 75% bolnic že na začetku zdravljenja v napredovalih stadijih bolezni. Diagnostični postopek pa je mogoče izpeljati le v hospitalni ustanovi, torej je postopno zbiranje posameznih rezultatov izguba časa.

**Prognoza in preživetje**

Tako z uvajanjem novejših citostatikov v zdravljenje raka jajčnikov kot pred tem že uvajanje izredno radikalnih kirurških posegov, z visoko stopnjo invalidnosti, ni bistveno izboljšalo preživetja bolnic z napredovalim rakom jajčnikov in jacevodov, zato sta skrbna anamneza in takojšen diagnostični postopek edino zagotovilo, da se bo zmanjšalo število napredovalih oblik tega raka, s tem pa povečalo petletno preživetje bolnic (tabela 5).

## Tabela 5 rak jajčnikov

Petletno preživetje (1,8)

### V R Sloveniji

---

obdobje 1983-87 za vse stadije	23,38% (634 bolnic)
obdobje 1987-89 (Onkološki inštitut, Ljubljana Ginek. klinika Ljubljana)	29,02% (286 bolnic)

---

### drugod obdobje 1987-89

---

Montreal, Royal Victoria	52,00% (50 bolnic)
Toronto (Kanada)	53,56% (351 bolnic)
Graz (Austria)	28,91% (128 bolnic)

---

---

Ljubljana	70,98% St. III,IV
Royal Victoria	44,00% St. III,IV
Graz	78,90% St. III,IV

---

## Zaključek

Diagnostika raka jajčnikov sicer sodi v domeno ginekologov, kljub temu pa je naloga splošnih zdravnikov, da pri simptomih, ki jih povzročata rak jajčnikov, prvenstveno nanj tudi pomislijo. Nikakor pa ni opravičljivo zdravljenje simptomov, ne da bi prej ugotovili, če gre za malignom. Tudi postopno zbiranje rezultatov posameznih preiskav je le izguba dragocenega časa.

## Literatura:

1. Pompe-Kirn V., B.Zakotnik, N.Volk, T.Benulič, J.Škrk: Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Onkološki inštitut Ljubljana, 1995
2. Incidenca raka v Sloveniji, Poročilo RR Št. 14. Ljubljana 1975
3. Incidenca raka v Sloveniji, Poročilo RR Št. 24. Ljubljana 1986
4. Incidenca raka v Sloveniji, Poročilo RR Št. 34. Ljubljana 1995
5. Luesley D. The clinical presentation of ovarian carcinoma. In: Blackledge GRP, Jordan JA, Shingleton HM: Textbook of gynecologic oncology. W.B.Saunders Company Ltd. London 1991; 151-7.
6. Ackerman LV. del Regato JA. Cancer. Diagnosis, treatment, and prognosis. 4th ed. The C.V.Mosby Company, St. Louis 1970, 713-46
7. Fras AP. Laparoskopija. Med Razgl 1991; 30:359-66.
8. Pettersson F, ed. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Vol 22, F.I.G.O. 1994, Stockholm 1995

# **RAK ZUNANJEGA SPOLOVILA IN NOŽNICE (CA VULVAE, CA VAGINAE) DIAGNOSTIČNI ALGORITMI PRIMARNE BOLEZNI**

*Albert Peter Fras*

## **Uvod**

Rak zunanjega spolovila in nožnice beleži Register raka skupaj. Incidenca obeh rakov je nizka (tabela 1) (1,2,3,).

### **Tabela 1. Rak zunanjega spolovila in nožnice**

Incidenca v R Sloveniji

leto	število novih bolnic	incidenca
1972	33	3,6
1982	29	2,9
1992	41	4,0

Etiologija raka zunanjega spolovila ni znana, med možne etiološke dejavnike spadajo nespecifične okužbe, slaba higiena spolovil in spolne bolezni, pomembni pa so tudi virusni infekti (humani papiloma virus) (4).

Enako velja tudi za raka nožnice, kjer so, tako kot pri raku materničnega vratu, pomembni tudi socialno-ekonomski pogoji (5). Čeprav je tumor v nožnici lociran kjerkoli, jih je skoraj polovica v zgornji tretjini nožnice, kar so poskušali razlagati s kroničnim vnetjem. Upoštevati je treba, da so metastaze v nožnici iz raka materničnega telesa, materničnega vratu ali zunanjega spolovila pogostejše kot primarni karcinomi (6).

## **Klinična slika raka zunanjega spolovila**

Prvi in običajno tudi opozorilni znak raka zunanjega spolovila je tumor ali razjeda z okolnim infiltratom. Anamnestični podatek, ki je zelo pomemben, je dolgotrajno srbenje zunanjega spolovila.

Lahko pa so prvi znak bolezni metastatične ingvinalne bezgavke (7).

## **Diagnostični postopki**

Diagnostičen postopek je enostaven in zanesljiv: odščipnemo delček tkiva za histološko preiskavo, ki je obenem tudi diferencialno diagnostičnega

pomena. To je možno opraviti tudi v splošni ambulanti, če je dovolj dobro opremljena.

Pri tem pa je potreben še popoln ginekološki pregled, vključno s pregledom mehurja in danke (8).

Pri tipljivih dimeljskih bezgavkah je indicirana punkcija.

### **Klinična slika in diagnostični postopki pri raku nožnice**

Simptomi raka nožnice so podobni bolezenskim znakom pri raku materničnega vratu: krvavkast izcedek iz nožnice, nato krvavitev iz nožnice, sprva tudi kontaktna, predvsem pa izvenciklična krvavitev v rodni dobi ter krvavitev po menopavzi.

Edini ustrezen postopek je napotitev bolnice h ginekologu. Diagnostičen postopek je enak kot pri raku materničnega vratu: ginekološki pregled, odvzem brisa za citološko preiskavo, kolposkopija ter odvzem tkiva za histološko preiskavo.

### **Prognoza in preživetje**

Zdravljenje raka zunanjega spolovila in nožnice je v začetnih stadijih bolezni lahko kirurško, je pa žal združeno z invalidnostjo bolnice. Napredovali stadiji raka zunanjega spolovila se zdravijo z obsevanjem in hkrati s kemoterapevtiki, napredovali stadiji raka nožnice pa z radikalnim obsevanjem, če seveda splošna kondicija bolnice to še dopušča. Le izjemoma se zdravijo napredovali stadiji z radikalnim kirurškim posegom (mlade bolnice, prodor v mehur ali danko).

Med 12 bolnicami, zbolelimi za rakom nožnice v letih 1987-89, sta preživelii pet let dve bolnici (9).

Tudi rak zunanjega spolovila ima slabo prognozo, predvsem napredovali stadiji. Boljšo prognozo imajo začetni stadiji bolezni, ki ji je možno zdraviti z radikalnim kirurškim posegom (tabela 2).

#### **Tabela 2. Rak zunanjega spolovila**

Petletno preživetje (9)

obdobje 1987 - 1989 (vsi stadiji)

Onkološki inštitut, Ginekološka klinika Ljubljana

---

preživelih po petih letih	23 (46,00%)
umrlih zaradi druge bolezni	2 (04,00%)
umrlih zaradi raka	25 (50,00%)

---

skupaj	50 (100%)
--------	-----------

## **Zaključek**

Diagnostika raka zunanjega spolovila in nožnice spada v domeno ginekologa. Bolezniški znaki so pa prav pri raku zunanjega spolovila včasih neznačilni in se lahko skrivajo za na videz benignimi spremembami. Tudi te znake ni opravičljivo zdraviti, ne da bi prej ugotovili, če gre za malignom

Diagnostika raka nožnice je zahtevnejša, bolezniški znaki so včasih manj značilni kot pri raku materničnega vratu, zato je pri sumu na raka nožnice še posebej pomembna anamneza (starejše bolnice, prejšnja zdravljenja).

## **Literatura:**

1. Incidenca raka v Sloveniji, Poročilo RR Št. 14. Ljubljana 1975
2. Incidenca raka v Sloveniji, Poročilo RR Št. 24. Ljubljana 1986
3. Incidenca raka v Sloveniji, Poročilo RR Št. 34, Ljubljana 1995
4. Bebar S. Kratek pregled patologije zunanjega spolovila. V: Fras AP., ed. Ginekološki malignomi. Rak zunanjega spolovila. Onkološki inštitut, Ljubljana, 1995.
5. Williams CJ et al. Cancer biology and management. An introduction. Chichester, New York: John Wiley & Sons, 1990, 313-20.
6. Park RC, Parmley TH. Vaginal Cancer. V: McGowan L: Gynecologic oncology. Appleton-Century-Crofts, New York, 1978, 174-84.
7. Vakselj A. Rak nožnice in zunanjega spolovila. V: Fras AP.ed. Onkologija. Didakta 1995; 309-11.
8. Monaghan JM. Presentation of carcinoma of the vulva. V: Blackledge GRP, Jordan JA, Shingleton HM. Textbook of gynecologic oncology. W.B.Saunders Company Ltd. London 1991, 412-18.
9. Pettersson F, ed. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Vol 22, F.I.G.O. 1994, Stockholm 1995

# RAK SEČIL PRI ODRASLIH

*Franc Marolt*

## Uvod

Rak sečil je razmeroma redka bolezen. Vseeno je pomembna za vse zdravnike, ker so prvi simptomi neznačilni in se lahko pojavijo dokaj pozno. Oboje vpliva na to, kako hitro potrdimo bolezen; od pravočasnega pričetka zdravljenja pa je odvisen uspeh zdravljenja. Zato moramo pri vseh bolnikih s (kasneje opisanimi) težavami pomisliti tudi na možnost raka sečil.

Incidenca raka mehurja v Sloveniji narašča pri obeh spolih. Register raka za Slovenijo navaja v poročilu RR št. 34 za leto 1992 172 novih bolnikov: 138 moških in 34 žensk (1). Ugotavljamo tudi, da se spreminja starostna struktura bolnikov, saj narašča delež bolnikov v starejših starostnih skupinah. (2). Razširjenost bolezni ob diagnozi pri nas ni zadovoljivo opredeljena, ker bolnišnice Registru pogosto ne sporočajo potrebnih podatkov.

Podatke o raku ledvice obravnava Register skupaj s podatki o raku sečnih izvodil. Leta 1992 je zbolelo 132 bolnikov: 69 moških in 63 žensk (1). Tudi v tem primeru ugotavljamo porast incidence pri obeh spolih. Največ bolnikov je bilo ob diagnozi starih 55-74 let. Zanimiva pa je ugotovitev glede razširjenosti bolezni. Register poroča o večjem deležu lokalizirane bolezni pri ženskah, zlasti po letu 1983. K temu so lahko pripomogle pogostejše UZ preiskave pri njih, zaradi drugih bolezni in zaradi pogostejše kontrole ob ginekoloških pregledih (2).

## Klinična slika in diferencialna diagnostika

Za tumorje sečil je značilno, da bolnikom dolgo ne povzročajo težav in da so nato prva znamenja podobna kot pri mnogih bolezenskih procesih. Težave, ki vzbujajo sum na prizadetost sečil, praviloma razjasnimo s preiskavami, če pravočasno pomislimo na vse možne vzroke. Tumorje sečil lahko odkrijemo in potrdimo s sistematičnim pregledom, pa tudi naključno s preiskavo, če pridejo bolniki na pregled zaradi drugih težav. Praviloma pa pomislimo nanje ob znamenjih, ki jih povzročajo primarni tumorji in oddaljene metastaze, ter ob spremembah, ki so posledica vpliva tumorja na celoten organizem.

Hematurija je najpogostejše znamenje tumorjev sečil in je običajno neboleča. Makroskopsko krvav urin je vznemirljiv znak, ki bolnika praviloma takoj napoti k zdravniku. Spremljajoče krčevite bolečine so lahko posledica obstrukcije sečnih izvodil s krvnimi strdki.

Tudi bolečina je pogost znak. Pri tumorjih ledvic je lokalizirana v ledvenem predelu in je različno intenzivna: od samo nelagodnega občutka do močnih

bolečin. Pri tumorjih mehurja so bolečine v spodnjem delu trebuha. Zaradi vraščanja tumorja v sosednje organe je bolečina zelo močna in trdovratna.

Bolniki prihajajo na pregled tudi zaradi težav, ki so jih povzročile oddaljene metastaze: bolečine po kosteh, trdovraten kašelj, zlatenica, povišana temperatura, hujšanje itd. Te težave, posebno skupaj z že prej naštetimi, so močno sumljive za napredoval rak sečil.

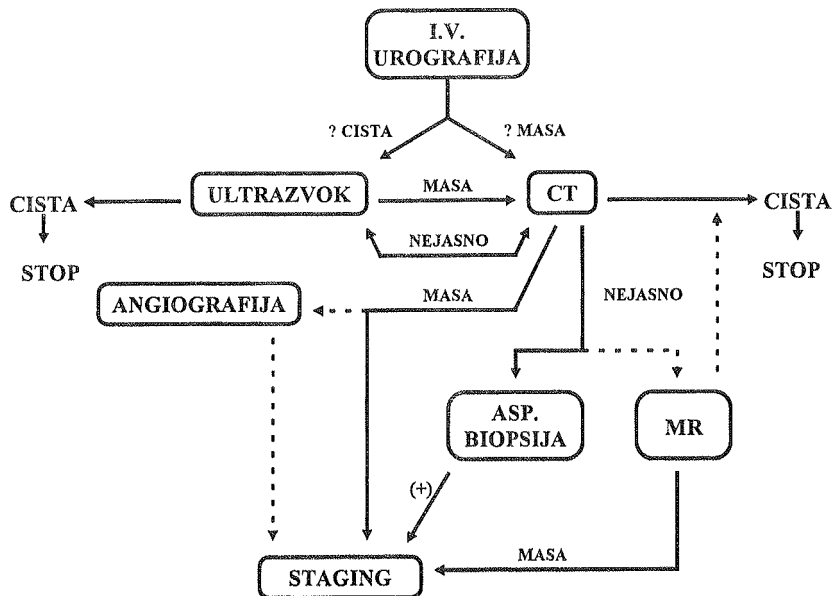
Tipljive tvorbe, ugotovljene pri fizikalnem pregledu (ledveno, v predelu mehurja) so ponavadi znak napredovelega tumorja. Pri pregledu otipamo povečane bezgavke, pa tudi druge organe, zaradi oddaljenih metastaz (jetra, podkožne metastaze itd.).

Povsem naključno lahko z osnovnimi preiskavami ugotovimo: anemijo, eritrociturijo, povišano vrednost krvnega pritiska ali pospešeno SR. Včasih so samo te ugotovitve prvi znaki tumorjev sečil in jih moramo pojasniti z dodatnimi preiskavami.

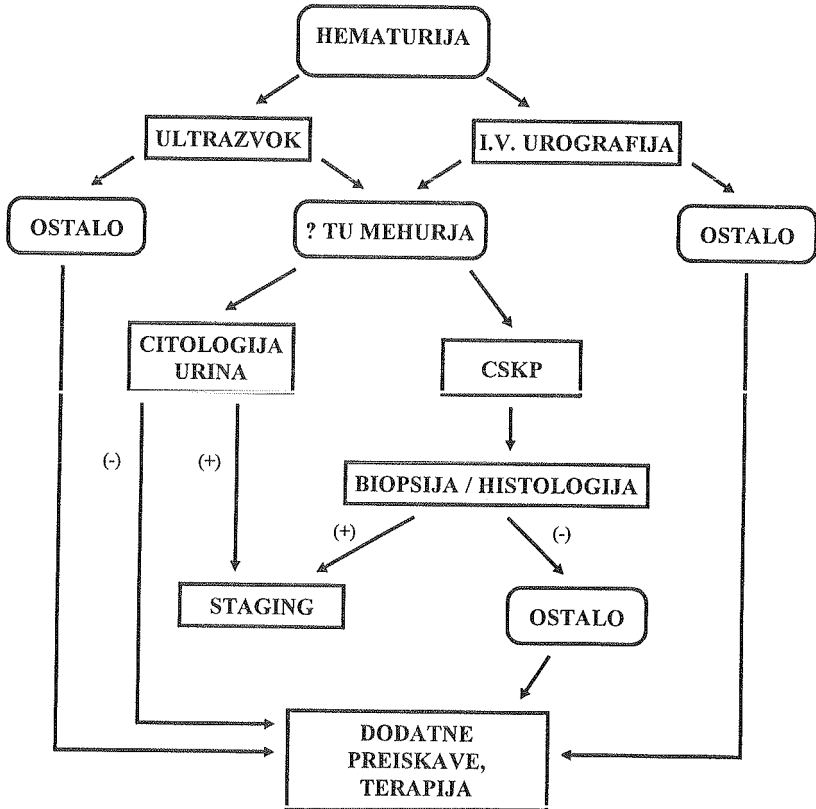
Pri bolnikih, ki so prišli na pregled z navedenimi, neznačilnimi težavami, moramo ugotoviti pravi vzrok zanje in čimprej pričeti z zdravljenjem. Vzrokov je veliko, maligni tumorji sečil predstavljajo le manjši del. Pomisliti moramo na vnetja, urolitiaz, stanja po poškodbah, benigne tumorje, druge tumorje posnemajoče bolezenske procese itd.

Najpogosteje moramo odgovoriti na dve vprašanji: kaj je vzrok hematuriji in pri sumu na ledvični tumor ugotoviti, če je to res in kakšen je ta tumor. Vse te dileme

SLIKA 1



SLIKA 2



praviloma razjasnimo z dodatnimi preiskavami: rentgenskimi, UZ-om, CT preiskavo, cistoskopijo, biopsijo in histološko preiskavo ter s citološkimi diagnostičnimi metodami. Zaporedje preiskav ob sumu na tumor ledvic, kot ga priporočamo, je prikazano na sliki 1, ob sumu na raka mehurja pa na sliki 2.

### Klasične RTG preiskave pri bolnikih s tumorji sečil

I. v. urografija, retrogradna ali anterogradna pielografija in cistouretrografija so rentgenske kontrastne preiskave, ki nam omogočijo oceno funkcije sečil in pregled njihove anatomije. Z njimi dobimo pomembne podatke o številnih patoloških procesih v sečilih. Do pred približno 10 leti so bile to osnovne preiskave pri bolnikih s hematurijo oz. pri tistih, pri katerih smo posumili na rak sečil. Omogočile so nam izbiro nadaljnjih diagnostičnih postopkov do dokončne



potrditve bolezni in pričetka zdravljenja. Novejše slikovne preiskave so njihovo težo spremenile, ohranile pa so bistveno vlogo pri razjasnitvi vzroka hematurije in odkrivanju tumorjev sečnih izvodil in mehurja.

Druge klasične RTG preiskave so pomembne tudi v primerih, ko je bolezen razširjena in ko z njimi lahko potrdimo oddaljene metastaze (pljuča, kosti itd.).

## **Diagnostika tumorjev sečil z UZ slikovno metodo**

UZ preiskava bolnikov z boleznimi trebušnih organov je v zadnjem desetletju tudi pri nas vse bolj razširjena in vse bolj pogosta. Zaradi navidezne enostavnosti, nedokazane škodljivosti in tudi pripisane ji učinkovitosti jo mnogi uvrščajo na prvo mesto med slikovnimi metodami pri bolnikih s tumorji sečil. S to preiskavo lahko ugotavljamo spremembe na organih, ko te še ne povzročajo težav. Pri tumorjih to pomeni odkrivanje zgodnjih primerov, ko je še možno uspešno zdravljenje. Ker je ta preiskava močno subjektivno pogojena, je usposobljenost oziroma izkušnost preiskovalca izredno pomembna.

## **Računalniška tomografija pri diagnostiki tumorjev sečil**

Računalniška tomografija (CT) je rentgenska diagnostična metoda, ki uspešno potrjuje bolezenski proces in nam posreduje v primeru tumorjev sečil pomembne podatke o lokalizaciji, razširjenosti tumorjev in obsegu bolezni. Skupaj z UZ preiskavo nam je odprla možnosti za ugotavljanje majhnih tumorjev ledvic, ki jih s klasičnimi RTG preiskavami nismo mogli najti, to pa je za uspešno primarno zdravljenje najbolj pomembno.

Obe preiskavi sta zaradi natančnosti prikaza tumorskega procesa tudi zmanjšali potrebo po angiografiji. Le-to zdaj priporočamo samo ob nejasnih UZ in CT izvidih in v primeru dogovorjene predoperativne embolizacije pri bolnikih z rakom ledvic.

## **Citološka preiskava urina in aspiracijska biopsija s tanko iglo**

Ta preiskava je lahko prva in najenostavnejša morfološka diagnostična metoda, ki razjasni mnoge dileme: pospeši ali zaključi namreč postopek za potrditev bolezni in s tem omogoči pravočasen pričetek zdravljenja.

## **Cistoskopija, biopsija, histološka preiskava vzorca**

Te preiskave predstavljajo zadnji korak v diagnostičnem procesu: bolezen je prikazana in potrjena, zdaj se je treba odločiti za način zdravljenja. Za to pa potrebujemo samo še podatke, koliko je bolezen razširjena (staging).

## **Zaključek**

Pri bolnikih z neznačilnimi bolezenskimi znamenji moramo predvsem pravočasno pomisliti tudi na možnost raka sečil; tako bolezen potrdimo brez nepotrebne izgube časa. Bolnika takoj napotimo v ustanovo, kjer je na razpolago potrebna oprema za diagnostične preiskave. Sodobna diagnostika nam omogoča potrditev rakavega procesa, ko ta še ne povzroča težav, ko je še lokaliziran in je učinkovitost terapije dokazano največja. Glavna ovira za uspešnejše odkrivanje in potrjevanje raka sečil je v pomanjkanju sodobnih diagnostičnih pripomočkov in zaradi tega še v pomanjkanju strokovnih izkušenj.

## **Literatura:**

1. Incidenca raka v Sloveniji 1992. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 1995.
2. Pompe-Kirn V., Zakotnik B., Volk N., Benulič T., škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
3. Ackerman LV, del Regato JA. Cancer diagnosis, treatment and prognosis. 5th ed. St. Louis: Mosby CV, 1977.
4. Tumorji ledvic: 25. memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika z mednarodno udeležbo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1994.
5. Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott JB, 1992.

# TEŽAVE PRI SPOZNAVANJU RAKAVE BOLEZNI V AMBULANTI SPLOŠNE MEDICINE

*Franc Božiček*

## Izvleček

V prispevku so obravnavane diagnostične težave v ambulanti splošne medicine pri obravnavanju bolnika, pri katerem zdravnik na podlagi nekaterih objektivnih ali subjektivnih znakov posumi, da bi lahko šlo za rak. Poleg medicinskega znanja je potrebno kar se da dobro sodelovanje med zdravnikom in bolnikom. Opisani so primeri, ko mora zdravnik pri bolniku pomisliti na rak; navedeni pa so tudi nekateri objektivni znaki, ki kažejo na njegovo možnost. Nakazana je optimalna zdravnikova skrb za bolnika z rakom vse do njegove smrti. Prikazane so tudi nekatere organizacijske pomanjkljivosti diagnostike raka na lokalnem specialističnem nivoju, s perspektive splošnega zdravnika.

## Uvod

Med reševanjem zdravstvenih problemov svojih bolnikov se zdravnik pogosto sprašuje o bistvu in možnostih reševanja teh problemov. Ob nejasnem bolezenskem stanju bolnikov, kar je v ambulanti zdravnika splošne medicine pogost pojav, si zdravnik zastavlja tudi vprašanje, ali ni v ozadju bolnikovih težav morda rak. To vprašanje je tako resno, da zahteva jasen odgovor. Vendar pa nanj v praksi velikokrat ni možno takoj ali v kratkem času odgovoriti.

Diagnoza se v mnogih primerih izlušči šele po daljšem času, ko je bolnik na nek način zdravniku svoje težave morda že zaupal in ko ga je ta že lahko poslal na razne specialistične preiskave. Po morebitni postavljeni diagnozi, da gre za rak, postane vse, kar se je dogajalo v razvoju bolezni, "jasno". Zdravnik ob tem pogosto razmišlja, ali bi morda, če bi ukrepal drugače, prej pomagal k postavitvi diagnoze in morda ne bi bil zamujen kritičen čas za napredovanje ali razvoj bolezni in bi njegov bolnik imel večjo možnost hitrega ustreznega zdravljenja in morda tudi preživetja.

Tudi svojci nekaterih bolnikov skušajo včasih vsaj v začetku bolezni zvaliti breme krivde za njen razvoj na njegovega zdravnika, ker bolnika ni "prej poslal naprej" ali "ga ni poslal na pravo mesto" ali pa se sprašujejo, "kako je lahko takšno stanje spregledal(5)". Tudi specialisti posameznih strok, ki so po njihovem laičnem mnenju včasih predolgo oklevali s preiskavami, diagnostiko ali zdravljenjem, so lahko predmet njihove kritike. Vendar pa večji del svojcev le razume, da tudi medicina ne more vselej pomagati k ozdravitvi, in so hvaležni tako bolnikovemu osebnemu zdravniku kot specialistom za njihovo prizadevanje po povrnitvi ali izboljšanju bolnikovega zdravja oz. kakovosti njegovega življenja.

Pri razvoju raka bolezenska znamenja, ki pogosto potrebuje čas, da se v celoti izrazijo, nakazujejo enemu zdravniku prej, drugemu pa kasneje, smer iskanja diagnoze. Na hitrost ugotovitve bolezni vpliva zdravnikovo medicinsko znanje, prav toliko pa pomemben zaupen odnos, ki ga zdravnik uspe vzpostaviti do bolnika in njegove družine(6). Nekateri bolniki svoje težave iz raznih, največkrat podzavestnih vzrokov prikrivajo tako sami sebi kot tudi družini in zdravniku. Pa vendar prihajajo k svojemu zdravniku s skritim upanjem, da bo le- ta morda našel njihovo bolno točko ter na nek način uvidel in rešil njihov problem. Drugi zopet odkrito spregovorijo o svojem problemu in pri teh je zdravniku lažje. Teh drugih je danes vedno več, kajti ljudje so že poučeni o prednosti "pravočasno odkritih znamenj", ki se pojavljajo v začetku obolenja pri nekaterih vrstah raka in ki izdajajo njegovo morebitno prisotnost, le upoštevati jih je treba.

Zdravnik je strokovnjak za odkrivanje in zdravljenje bolezni, nenazadnje pa bi moral biti tudi strokovnjak za zdravje; bolnik pa je strokovnjak za svoje težave(10). Od zdravnika je odvisno, ali se bo z bolnikom sporazumel, dojel in ocenil njegove stiske in zgradil zaupljiv odnos, ki bo pomagal k hitrejši vzpostavitvi diagnoze in k pravočasnemu zdravljenju(10). Zdravnik v ambulanti splošne medicine je tisti, ki bolnika kot njegov osebni in vedno bolj tudi družinski zdravnik spremlja tudi med specialističnim zdravljenjem in po njem. Breme mnogih bolnikovih stisk, ki jih le-ta pogosto doživlja do smrti, ostaja na plečih njegovega zdravnika.

## **Kdaj mora zdravnik v ambulanti splošne medicine pomisliti na rak**

1. Kadar ob preventivnem pregledu zdravega pacienta najde katerega od možnih zgodnjih znamenj rakave bolezni ali tudi dalj časa obstoječih drugih znakov, ki ga usmerjajo v iskanje ali izključitev bolezni.
2. Kadar bolnik sam pri sebi ugotovi katerega od sumljivih znakov. Svoje opažanje in pomisleke (pogosto obarvane s strahom) lahko zdravniku navrže mimogrede, ko je prišel k njemu zaradi česa drugega, kar pa morda služi le kot pretveza za odkrit pogovor z zdravnikom.
3. Kadar ima bolnik kakšne druge zdravstvene težave, zdravnik pa le-te poveže z možnostjo obolenosti z rakom, ali pa ob pregledu najde kakšno spremembo, sumljivo za rak, ki niti ni povezana s problemom, zaradi katerega je bolnik prišel.
4. Nekatero nejasno bolnikove težave morajo zdravnika usmeriti tudi na iskanje ali izključitev morebitnega raka skritega v njihovem ozadju.
5. Kadar bolnik sam zaradi določenih težav izrazi svoj strah pred rakom. Lahko pa pomisli na možnost obolenja za rakom kateri od članov bolnikove družine in o tem obvesti zdravnika že pred pregledom ali pa kasneje, ko je le ta bolnika že pregledal.

Pomembno je, da zdravnik ne spregleda bolnikove bojazni, ki jo ta nakaže morda šele potem, ko že zapušča ordinacijo. Če zdravnik prezre na videz morda nepomembno bolnikovo vprašanje ali namig, mu vzame možnost, da bi spregovoril o svojem resničnem problemu. Vrata pa zapre tudi sebi, da bi

pravočasno odkril morda še ozdravljivo rakavo bolezen. Za bolnika bo morda ob naslednjem obisku pri njem že prepozno. Nekateri bolniki se bolj zaupajo medicinski sestri, ki ima v takšnih primerih pomembno vlogo kot posrednica med bolnikom in zdravnikom.

Osnova za zdravnikovo uspešno delo je v vseh primerih zaupanje, ki si ga mora pri svojem bolniku šele pridobiti. Zaupanje je osnova za razgovor o bolnikovem zdravstvenem problemu, zato zadostuje lahko že prijateljski stisk roke in prijazen, dobronameren izraz na obrazu. Razpon bolnikovih možnih zdravstvenih problemov je širok in zajema stanja, ko bolnik nima težav, do stanja, ko so težave tako resne, da ga ovirajo v vsakdanjem življenju ali ga celo ogrožajo.

## **Anamneza in stanje bolnika**

Najpomembnejši diagnostični postopek, ki ga mora opraviti zdravnik v ambulanti splošne medicine, je jemanje podatkov - anamneza(1). S pomočjo nje se seznanimo z bolnikovim zdravstvenim stanjem (razen, če sam odkrije pri bolniku sumljivo spremembo, za katero le-ta ni vedel). V njo mora obvezno vključiti družinsko anamnezo, dejavnike tveganja, ponekod tudi heteroanamnezo.

Če bolnik v anamnezi kot osnovni problem navaja jasno vidne ali jasno tipne spremembe, ga zdravnik običajno takoj pregleda, in že takoj skuša ločiti nenevarne od sumljivih sprememb. Če najde sumljiva znamenja bolezni, nadaljuje z natančno splošno in ciljno anamnezo, zaradi opredelitve bolnikovega stanja. Zdravnik bi moral opraviti vselej digitalni pregled črevesa, po potrebi tudi ginekološki pregled, pregled grla s posredno laringoskopijo idr.

Ob znamenjih bolezni, ki se jih na prvi pogled ne da videti ali tipati, ali če je zdravniku že vnaprej jasno, da problem ni le lokalnega značaja, običajno vzame obširno anamnezo še pred pregledom bolnika. Sicer pa ravna od primera do primera različno; vrstni red v obdelavi bolnika ni toliko pomemben kot njegova natančnost in doslednost. Nekatera anamnestična vprašanja zdravnik vedno postavlja tudi ob pregledu, saj pogovor bolnika sprošča (1).

Pomembno je, da zdravnik ob jemanju anamneze in ob pregledu bolnika vselej pomisli tudi na možnost rakavega obolenja.

## **Nekateri objektivni kazalci možnosti rakavega obolenja, ki morajo pritegniti zdravnikovo pozornost**

1. Razne spremembe na koži, ki se po običjnem zdravljenju ne popravljajo ali se celo slabšajo oziroma spreminjajo svoj značaj. To so lahko: ranice, hiperkeratoze, vnetja, razni nevusi, predvsem pigmentni, ki spreminjajo barvo in obliko). Zdravnik mora razmišljati o možnostih, da se iz nedolžnih sprememb lahko razvije rak, če so le-te na izpostavljenih mestih kože. Pri jemanju podatkov mora biti pozoren na podatek o prekomerni bolnikovi izpostavljenosti soncu in raznim kancerogenom, na predhodne opekline idr.

2. Vidne in tipljive spremembe v podkožju ali v globljih tkivih zdravnik po lokalnem pregledu lahko loči na nenevarne (lipomi, gangliomi) in sumljive. Pri

povečanih bezgavkah mora poiskati možen vzrok povečanja (npr. razna vnetja, infekcijske bolezni, ki jih spremljajo povečane bezgavke idr.). Kolikor si vzroka povečanih bezgavk ne zna pojasniti, mora pri bolniku pomisliti na rak.

3. Kadar gre pri bolniku za hitro rastoče spremembe v enem delu ščitnice ali če že obstoječe spremembe postajajo trše ali slabše premakljive, mora pomisliti zdravnik na rak v področju ščitnice (2).

4. Vsako vidno ali tipno spremembo v področju dojk pri ženski, mora zdravnik obravnavati kot sumljivo za rak. Podatke o spremembah v področju dojk dajo zdravniku največkrat bolnice same (na podlagi samopregleda). Zdravnik pa bi moral pogledati dojke tudi pri ženskah, ki pridejo k njemu zaradi drugih težav. Pomaga naj tudi pri organizaciji načrtovanih preventivnih pregledov vsaj tistih žensk, ki so izpostavljene večjemu tveganju za nastanek raka dojke.

5. Če ima bolnik gnojen in krvavkast izcedek iz nosu, zamašen nos, neboleče otekline na vratu (metastaze), bolečine v zatilju, v področju obraza in v temporalnem delu glave. motnje gibljivosti očesnega zrkla ali enostransko naglušnost, mora zdravnik pomisliti tudi na rak v nosnem delu žrela.

Če ima bolnik razne težave v ustih, npr. bolečine pri žvečenju hrane, ali če ga neprijetno zbada v žrelu ali ima občutek tujka v žrelu, mora zdravnik pomisliti na rak v ustnem delu žrela (26);

Če ima bolnik težave pri požiranju, slab zadah iz ust, če se slini ali kašlja, mora zdravnik pomisliti ti na rak hipofarinksa (26).

6. Pri bolniku, ki toži, da je hripav in da težko diha, ki ima občutek tujka v žrelu, ki mu smrdi iz ust, mora zdravnik pomisliti tudi na rak grla (27).

7. Pri bolniku s težavami in bolečinami pri požiranju, ki se mu hrana vrača iz požiralnika, ki bruha in je hripav (zaradi ohromitve glasilk), ki hujša, mora zdravnik pomisliti na rak požiralnika (21).

8. Pri bolniku, ki ima nejasne težave v zgornjem delu trebuha ali ki ima sideropenično anemijo, nima teka, čuti bolečino v žlički, ki teže požira, hujša, ima povečano bezgavko v levem predelu supraklavikularne kotanje, mora zdravnik pomisliti na rak v področju želodca (15).

9. Pri bolniku s trajnimi bolečinami v trebuhu, z nenadnimi ostrimi bolečinami v področju jeter, ki so združene z dvigom telesne temperature, z ascitesom, krvavitvijo iz varic v požiralniku in zlatenico ter pri bolnikih z jetno cirozo, pri katerih se pojavi bolečina v trebuhu in ki kažejo znake splošnega propadanja, mora zdravnik pomisliti na rak žolčnika, žolčnih vodov ali jeter (2).

10. Ob stalni bolnikovi bolečini v zgornjem delu trebuha (podobni kot pri kroničnem vnetju trebušne slinavke), ob shujšanju, srbenju kože, podatku o aholičnem blatu, ob klinični sliki akutnega vnetja trebušne slinavke, zlatenici, selečih se tromboflebitisih, tromboflebitisu spodnjih okončin, pri napetem, razširjenem, nebolečem žolčniku, in ob ascitesu mora zdravnik pomisliti na rak trebušne slinavke (2).

11. Ob bolnikovih krvavitvah iz črevesa, ob trebušnih bolečinah, spremembah v ritmu praznjenja črevesa, anemiji, zapeki, tipljivih otrdlinah v trebuhu, hujšanju, zmanjšanju teka in bledici mora zdravnik pomisliti na kolorektalni rak (2,24).

12. Ob spremembi kašlja pri kroničnem kadilcu, spremembi značaja kašlja, združeni s krvavim izpljunktom ter ob vsakem prvem krvavem izpljunkt mora zdravnik pomisliti tudi na rak v področju pljuč (12,19).

13. Ob bolnikovih bolečinah v ledjih, krvi v seču in tipljivi otrdlini v ledjih mora zdravnik posumiti tudi na rak v področju ledvic (11,18).

14. Ob neboleči bolnikovi hematuriji, ki jo včasih spremljajo pogoste in neodložljive mikcije ter stalen nagon k uriniranju, mora zdravnik pomisliti tudi na rak mehurja (11).

15. Ob bolnikovih motnjah pri odvajanju seča in ob tipljivih spremembah v področju prostate mora zdravnik posumiti tudi na rak prostate (11). Ta rak bi bilo potrebno aktivno iskati pri moških nad 50 leti.

16. Ob vsaki neboleči zatrdlini v področju moških spolnih žlez mora zdravnik pomisliti na rak v področju le-teh (11).

17. Ob vsaki krvavitvi iz ženskih spolovil izven časa menstruacije ali v menopavzi mora zdravnik pomisliti tudi na rak vratu ali telesa maternice (4). Poskrbeti mora, da bodo zdrave ženske opravljale redne preventivne preglede v ginekološkem dispanzerju, kajti zgodnji znaki, ki bi pravočasno opozorili na rak materničnega vratu, ne obstajajo.

18. Ob vsaki nejasni bolečini v spodnjem delu trebuha mora zdravnik pomisliti tudi na rak jajčnikov (4,20).

19. Ob trgajočih bolečinah v kosteh, predvsem v področju hrbtenice, ki se širijo po prsnem košu in so prisotne tudi v mirovanju, pri patoloških zlomih kosti, kompresijskih zlomih vretenc ter zlomih reber, ob raznih nevrološki zapletih, ob hiperkalcemiji, hiperurikemiji, raznih težavah v predelu pljuč in ledvic mora zdravnik pomisliti tudi na difuzni plazmocitom, pa tudi na druge primarne oblike raka ali na metastaze v kosteh (14,25).

Omenjenih je le nekaj vrst raka, ki jih zdravnik ob presojanju možnih vzrokov bolnikovih težav mora upoštevati. Tudi niso omenjeni vsi znaki, ki jih bolniki navajajo. Večina omenjenih znamenj in stanj je skupna različnim boleznim, prav tako tudi različnim vrstam raka. Obstajajo tudi mnoga nespecifična zdravstvena stanja, ki nakazujejo med drugim tudi možno prisotnost še neznanega raka, npr. stalna utrujenost (16), spontano hujšanje (17), seleči se tromboflebitisi, herpes zoster, nejasna vročinska stanja, srbeča koža.

Na razmišljanje o raku lahko zdravnika lahko usmeri tudi intuicija, lahko ga zbode v oči neopredeljiv, pa vendar značilen vonj bolnika ali videz njegove kože. Tudi občasnih opozoril medicinske sestre, ki včasih opazi kaj takega, kar je zdravniku prikrito, ne gre zanemarjati.

## **Zdravnikovi ukrepi ob sumu na raka**

Diagnostični postopek se začne tako, da zdravnik poveže spremembo, ki jo pri bolniku opazi ali otiplje ali kako drugače zazna, s prepoznanim rakom, ali pa da pogosto nejasna znamenja bolezni povezuje z rakom, ki ga mora šele najti.

Najpogosteje je rak le ena od domnevnih diagnoz, ki je sad strokovnega razmišljanja zdravnika o bolnikovih težavah. Podobno kot o raku razmišlja zdravnik tudi o raznih drugih boleznih, ki bi ob navedenih bolnikovih težavah prišle v poštev. Znamenj, ki nakazujejo možnost rakavega obolenja je veliko, pa tudi ena sama težava se lahko javlja v različnih odtenkih. Tako ob nekem začetnem ali nedoločnem zdravstvenem problemu obstaja zabrisana meja med zdravjem in boleznijo, med organskimi in funkcionalnimi težavami.

Pri bolniku lahko obstajata dve vrsti zdravstvenih problemov, ki se na nek način prekrivata in zdravnik lahko usmeri svojo pozornost stran od raka. Zdravnik lahko ob bolnikovih težavah posumi namesto na rak na kakšno drugo bolezen (predvsem, če je temu primerna tudi simptomatika) in iz svojega razmišljanja za nekaj časa izključi možnost rakave bolezni. V obeh primerih gre zdravnikova odločitev na škodo bolnika. Da bi bilo takšnih primerov čim manj, sta natančna anamneza in ugotovitev stanja, toliko bolj pomembna, saj se ravno na njuni podlagi zdravnik postavi diagnozo in se odloči za potrebne diagnostične postopke.

V primerih suma na rak naj zdravnik v ambulanti splošne medicine vselej naroči osnovne laboratorijske preiskave (SE, KKS, DKS, krvni sladkor, osnovne urinske preiskave, hemokult). Kri za druge preiskave, za katere meni, da so s pričo navedenih težav smiselne (vrsta raznih biokemičnih preiskav), pošlje v centralni laboratorij, rezultat pa lahko po telefonu dobi že naslednji dan.

Po potrebi pošlje bolnika na rentgen (RTG) v ustanovo, kjer takšne diagnostične preiskave opravljajo. Izvid lahko dobi že isti ali vsaj naslednji dan (če se za preiskavo telefonsko dogovori ali če ustrezno napiše napotnico). Preiskave pljuč rešuje zdravnik pogosto v okviru protituberkuloznega dispanzerja v zdravstvenem domu ali pa napoti bolnika neposredno na pljučni oddelek, kjer ga navadno brez problemov sprejmejo v obravnavo. Ginekološke težave bolnic rešuje zdravnik preko izbranega ginekologa, probleme s področja dojk pa preko ambulanz za dojke. Enkrat tedensko dela v okviru ginekološke in kirurške ambulante za vse področje t.i. onkološka ambulanta, kamor prihaja specialist onkolog (podatek veija za bolnico Celje, verjetno pa je podobna organizacija dela tudi po ostalih področjih v Sloveniji).

Kolikor so znaki bolezni jasni in kažejo na prizadetost določenega organa ali organskega sistema, se zdravnik lahko hitro odloči, kam bo poslal bolnika; na lokalnem specialističnem nivoju lahko poskrbi za hitro preiskavo ali pregled, brez daljših čakalnih dob. Ob nejasni simptomatiki, na katero naleti zdravnik ob začetnem ali pa tudi ob že razvitem raku, ko je možnost rakave bolezni le ena od smeri zdravnikovega diferencialno diagnostičnega razmišljanja, pa je odločitev, kam poslati bolnika, dokaj težka.

Za bolnika, pri katerem zdravnik posumi tudi na rakavo obolenje, bi bilo najbolje, da bi prišel takoj v specialistično obdelavo, ki bi sum potrdila ali ovrgla. V okviru specialistične obdelave bi morala biti mreža zaporednih specialističnih preiskav, ki bi pomagale opredeliti bolezen. Tako bi hitro postavljeni diagnozi lahko sledilo hitro zdravljenje. To bi bilo tudi najbolj smiselno, kajti čas, ki loči stanje še možne ali že nemožne ozdravitve, pri raku ni jasno določen; včasih so morda za bolnika usodni ravno dnevi, ko čaka na rezultate preiskav.



Zdravnik iz ambulante splošne medicine pošlje bolnika, če se mu zdi potrebno na določeno preiskavo ali specialističen pregled, največkrat v regionalno bolnišnico, lahko pa tudi v ustrezno drugo ustanovo, kjer take preiskave ali preglede opravljajo (npr. v Zdravilišče Rogaška Slatina).

Danes mora številne bolnike, pri katerih obstaja sum na rak, zdravnik iz ambulante splošne medicine poslati na več različnih strani (na več preiskav in specialističnih pregledov), dokler dokončno ne izčrpa možnosti diagnostike, da z veliko verjetnostjo bolezen izključi ali pa potrdi. Preiskava ali specialist prisotnosti raka ne potrdijo. Žal so ponekod v veliko oviro predolge čakalne dobe za specialistične preglede ali preiskave.

Na drugi strani pa se ob postavitvi diagnoze rak, do katere pridemo včasih po mučnem iskanju vzroka bolnikovih težav, ne bi smelo nikjer in nikoli pred bolnikom ali pred njegovimi svojci razpravljati neodgovorno, kot npr.: "Kje ste bili pa prej?" ali, "Zakaj pa vas zdravnik ni prej poslal?" Odnos med osnovno in lokalno specialistično dejavnostjo ponekod ni popolnoma razjasnjen in je z gledišča zdravnika, ki dela v ambulanti splošne medicine, čutiti v njem občasno "slepo pego". Zato mora v praksi zdravnik pri diagnostiki in razčiščevanju nejasnih bolnikovih težav tu in tam uporabiti tudi dobršno mero iznajdljivosti ali izkoristiti strokovna poznanstva, da se lahko v čim krajšem času dokoplje do končnega spoznanja bolezni. Ker pa seveda povsod obstajajo meje, to mnogokrat ni mogoče. Zato se iskanje bolnikove diagnoze ponekod zavleče tako dolgo, da bolnik ali ozdravi, če je zdravnik bolezen napačno opredelil za rak, ali pa se v tem času pojavijo dodatni znaki bolezni, ki sicer natančneje opredeljujejo diagnozo, če pa gre za rak, pa pomenijo tudi slabšo prognozo.

Pogost problem pred dokončno postavitvijo diagnoze je še bolnikova nezmožnost za delo. Zdravniške komisije pogosto nekatere težave bolnikov posplošujejo; marsikdaj upoštevajo samo specialistične izvide, čeprav morda še niso dokončni ali so le delni. Namesto da bi zdravnik vse svoje znanje usmeril čim hitrejšemu reševanju bolnikovega problema, se mora posvečati dokazovanju bolnikove del nezmožnosti. Tako se lahko v bolnikovem problemskem polju nenadoma pojavi komponenta, ki lahko celo zasenči bolnikove organske težave, posledice pa trpi bolnik, predvsem, če se za njegovimi težavami morda skriva rak.

Ko specialist ugotovi, da gre za rak, bolnik sam največkrat ne ve natančno, kaj mu je. Morda sumi na rak, ker ga je zdravnik napotil na zdravljenje v onkološki inštitut in mu povedal, da bo potrebna tudi kakšna operacija. Pogosto takšen bolnik svojega zdravnika naravnost vpraša za katero bolezen gre, še bolj pa ga zanima prognoza. Včasih bolnik že po prvi napotitvi ostane v bolnišnici, tako da se zdravnik sreča z njim šele po prihodu domov. Marsikdaj si bolnik diagnozo rak podzavestno izrine iz razmišljanja. Tudi zdravnik si ustvari svojo subjektivno sodbo o bolnikovi prognozi, temelječo na objektivnem stanju bolezni. Tam, kjer obstaja zelo velika verjetnost ozdravitve, se bolj odkrito pogovarja z bolnikom o resničnem vzroku njegovih težav; pri bolnikih s slabšo prognozo pa govori z njim z nekakšnim zadržkom.

Diagnozi sledi zdravljenje, temu pa rehabilitacija bolnika, ki traja krajše ali daljše obdobje. Bolnik prihaja v specialistične ustanove le še na kontrole. V tem

času obstajata dve vrsti bolnikov: pri prvih je primarni rak bolj ali manj uspešno ozdravljen, drugi pa so bili le paliativno zdravljeni. Iz prve skupine se mnogi sčasoma vrnejo na delo. Skoraj vsi bolniki, ki so se zdravili za rakom, pa so občutljivi na vsako novo, ne popolnoma jasno bolečino in na vsak nejasen bolezenski znak. Pogosto s strahom pomišljajo, ozdravljeni na možen recidiv ali metastaze, paliativno zdravljeni pa na metastaze in poslabšanje bolezni. Tudi zdravnik v ambulanti splošne medicine ob novih težavah rakavih bolnikov, ki so se različno uspešno zdravili, najprej pomisli na težave v zvezi z rakom. Pri večini tistih, bolnikov, pri katerih je šlo za paliativno zdravljenje, upravičeno (včasih tudi neupravičeno) sumi, da je vzrok novih težav napredovanje bolezni, pri ozdravljenih ali zazdravljenih pa si glede bolnikih težav pogosto ni na jasnem. Običajno se zdravnik pri teh bolnikih, če ni popolnoma prepričan, da gre za kakšno drugo bolezen, odloči za kontrolo pri specialistu, ki je bolnika zdravil ob začetku bolezni). Mnenje specialista, pa je pogosto tudi edino, ki lahko bolnika prepriča, da njegove težave niso znamenje slabšanja rakave bolezni, recidiva ali metastaz. V tem času imajo bolniki največ zaupanja v svoje zdravnike onkologe, ki jih poznajo že iz časa primarnega onkološkega zdravljenja.

Od bolnikov, pri katerih primarno zdravljenje ni prineslo popolne ozdravitve in pri katerih so izčrpane vse dodatne možnosti specialističnega zdravljenja, se nekateri specialisti začno odmikati in jih prepuščajo v simptomatsko zdravljenje njihovem pristojnemu zdravniku. Zdravnik v ambulanti splošne medicine je tisti, ki mora poskrbeti, da bodo ti bolniki kvalitetno preživeli preostanek življenja. Bolnikom z rakom lahko njihov zdravnik v tem času poleg lajšanja težav vzbuja tudi upanje po umiritvi težav in skuša pozitivno vplivati na njegovo psihično počutje. Nekaterim bolnikom bi v tem obdobju krajša hospitalizacija, podprta s parenteralno terapijo, nekoliko izboljšala splošno stanje, predvsem pa bi jim dala še nekaj upanja, ki je pogosto osnova za preživetje. Pri teh bolnikih se pojavljajo tudi razne druge težave, ki niso v neposredni zvezi z rakom in ki bi jih moral obravnavati specialist v bolnišnici. Zato zdravnik ob novih in nejasnih težavah bolnikov z manifestno obliko raka nikakor ne bi smelo pomisliti vselej le na napredovalo rakavo bolezen. Zdravnik bi moral razmišljati, ali nima bolnik morda kakšne dodatne bolezni, katere ozdravitev bi lahko pripomogla k podaljšanju preživetja ali k izboljšanju bolnikovega splošnega stanja.

Uspešna zdravila za lajšanje bolečin, pogosti obiski na bolnikovem domu, z občasnimi laboratorijskimi kontrolami krvi, zdravnikovo mnenje o morda še kakšni kontroli pri specialistu (ko bo boljše vreme ali ko se bo kri malo popravila) in pogovor z bolnikom so lahko v veliki meri viri bolnikovega upanja, morda ne več za preživetje, ampak za znosen preostanek življenja. Za pogovore z bolnikom ni enotnega pravila; zdravnik se mora prilagoditi vsakemu posamezniku.

Vselej pa bi moral zdravnik ohraniti strokovno poštenje, bolnika ne bi smel prizadeti, upoštevati bi moral tudi njegovo voljo. Skratka, gre za vrsto odgovorjenih in neodgovorjenih etičnih vprašanj, na katera zdravnik mora vselej iskati takšen ali drugačen odgovor. Zdravnik mora sam presoditi, (kakor

je to moral ves čas, odkar je odkril bolezen), koliko resnice bo bolniku, ki sčasoma le na nek način spozna, da ga je zadela "smrtna puščica", razkril. Zdravnik bi bolniku ob tem spoznanju moral biti ena tistih lučk, ki mu še svetijo. S človeškim odnosom in ob upoštevanju bolnika kot enkratno osebnost, bi moral bolniku, nuditi še zadnje upanje, da se bo tudi ob sami smrti dokazal kot človek. "Bodi ob meni sedaj in ko bom umiral", je verjetno nema prošnja bolnika, ki mu je v kratkem usojeno umreti; "bodi ob meni sedaj", pa je verjetno tudi želja bolnika, ki je ozdravel, a se v svoji podzavesti boji recidiva ali metastaz. Morda pa so prav takšne tudi misli človeka, ki sicer nima raka, a ga je zaradi kakršnihkoli vzrokov strah, da ga ima ali da bi ga lahko dobil.

## **Zaključek**

Med bolniki, ki jih zdravnik srečuje v ambulanti splošne medicine, je veliko takšnih, ki so na nek način obremenjeni z rakom. Diagnoza rak pomeni tako v bolnika kot tudi v zdravnikovih očeh velikokrat bolezen, ki lahko hitro napreduje, in ki se lahko po krajšem ali daljšem času konča s smrtjo. Vendar pa pušča medicini možnost, da poseže v dogajanje in ga z večjo ali manjšo možnostjo uspeha obrne v ozdravitev ali vsaj v znatno podaljšanje bolnikovega življenja. Oba, tako bolnik kot zdravnik imata vselej realno upanje; bolnik upa, da bo ozdravel, zdravnik pa, da bo zdravljenje uspešno. To upanje pa je v veliki meri odvisno od čimprej postavljene diagnoze. Zdravnik se ob iskanju ali izključevanju raka pri bolniku srečuje z mnogimi diagnostičnimi težavami in dilemami. Zanj je vsak bolnik s sumom na rak ali z rakom vselej nov izziv za obvladovanje medicinske stroke in za čimboljše sporazumevanje z bolnikom.

## **Literatura:**

1. Voljč B, Košir T, Švab I, Urlep F. Splošna medicina Načela in tehnike. Ljubljana: Sekcija splošne medicine Zveze zdravniških društev, 1992.
2. Kocijančič A, Mrevlje F. Interna medicina. Ljubljana: DZS, 1993.
3. Keber D. Razpoznavanje notranjih bolezni Diagnostični algoritmi. Ljubljana: MR, 1994.
4. Pschyrembel W. Praktična ginekologija. Beograd-Zagreb: MK, 1977.
5. Milčinski J. Medicinska etika in deontologija. Ljubljana: Dopisna delavska univerza Univerzum, 1982: 84-9.
6. Kersnik J. Sodelovanje med bolnikom in zdravnikom. In: Švab I. Sporazumevanje med zdravnikom in bolnikom: 12. učne delavnice za zdravnike splošne medicine. Ljubljana: Sekcija za splošno medicino SZD, 1995: 33-9.
7. Vodopivec - Jamšak V. Sporazumevanje pri terminalni bolezni. In: Švab I. Sporazumevanje med zdravnikom in bolnikom: 12. Učne delavnice za zdravnike splošne medicine. Ljubljana: Sekcija za splošno medicino SZD, 1995: 65- 71.

8. Kersnik J. Bolnik in zdravnik pred posvetom. In: Švab I. Sporazumevanje med zdravnikom in bolnikom: 12. Učne delavnice za zdravnike splošne medicine. Ljubljana: Sekcija za splošno medicino SZD, 1995: 7-16.
9. Kersnik J. Okoliščine sporazumevanja med bolnikom in zdravnikom. In: Švab I. Sporazumevanje med zdravnikom in bolnikom: 12. Učne delavnice za zdravnike splošne medicine. Ljubljana: Sekcija za splošno medicino SZD, 1995: 17- 24.
10. Švab I, Kersnik J. Vsebina posveta v ambulanti. In: švab I. Sporazumevanje med bolnikom in zdravnikom: 12. Učne delavnice za zdravnike splošne medicine. Ljubljana: Sekcija za splošno medicino SZD, 1995:25-31.
11. Janež J. Urološke bolezni v starosti. Keber D. Posebnosti bolezni v starosti: XXXI. Tavčarjevi dnevi. Ljubljana: MR, 1989: 117- 22. :
12. Štern A. Posebnosti pljučnega raka v starosti. In: Keber D. Posebnosti bolezni v starosti: XXXI. Tavčarjevi dnevi. Ljubljana: MR, 1998: 143-45.
13. Mlakar U. Anemije pri starejših bolnikih. In: Keber D. Posebnosti bolezni v starosti: XXXI. Tavčarjevi dnevi. Ljubljana: MR, 1989: 151-56.
14. Pretnar J, Modic M. Akutne in kronične levkemije ter maligni limfomi pri starejših bolnikih. In: Keber D. Posebnosti bolezni v starosti: XXXI. Tavčarjevi dnevi. Ljubljana: MR, 1989: 161-69.
15. Križman I. Razjede ter malignomi prebavil v starosti. In: Keber D. Posebnosti bolezni v starosti: XXXI. Tavčarjevi dnevi. Ljubljana: MR, 1989: 187-93.
16. Cibic B. Utrujenost, nemoč, zmanjšana delovna zmožnost. In: XXVII. Tavčarjevi dnevi. Simptomi in znaki pri notranjih boleznih. Ljubljana: MR, 1985;24: Suppl 3: 9-23.
17. Kocjančič A. Pridobivanje in izgubljanje telesne teže. In: XXVII. Tavčarjevi dnevi. Simptomi in znaki pri notranjih boleznih. Ljubljana: MR, 1985;24: Suppl 3: 25-32.
18. Drinovec J. Motnje uriniranja in spremembe seča. In: XXVII. Tavčarjevi dnevi. Simptomi in znaki pri notranjih boleznih. Ljubljana :MR, 1985;24: Suppl 3:39-48.
19. Šorli J. Kašelj, sputum in izkašljevanje krvi. In: XXVII. Tavčarjevi dnevi. Simptomi in znaki pri notranjih boleznih. Ljubljana: MR, 1985;24: Suppl 3: 155-64.
20. Križman I. Trebušna bolečina. In: XXVII. Tavčarjevi dnevi. Simptomi in znaki pri notranjih boleznih. Ljubljana: MR, 1985;24: Suppl 3: 189-98.
21. Kocjančič B. Disfagija. In: XXVII. Tavčarjevi dnevi. Simptomi in znaki pri notranjih boleznih. Ljubljana: MR, 1985;24: Suppl 3: 199-202.
22. Kocjančič B. Bruhanje. In: XXVII. Tavčarjevi dnevi. Simptomi in znaki pri notranjih boleznih. Ljubljana: MR, 1985;24: Suppl 3: 207-6.
23. Sattler J. Zlatenica. In: XXVII. Tavčarjevi dnevi. Simptomi in znaki pri notranjih boleznih. Ljubljana:MR, 1985;24: Suppl 3: 219-26.
24. Matko I. Motnje v iztrebljanju. In: XXVII. Tavčarjevi dnevi. Simptomi in znaki pri notranjih boleznih. Ljubljana: MR, 1985;24: Suppl 3: 227-38.
25. Vargazon B. Bolečina v hrbtu. In: XXVII. Tavčarjevi dnevi. Simptomi in znaki pri notranjih boleznih. Ljubljana: MR, 1985;24: Suppl 3: 239-249.
26. Kambič V. Bolezni žrela. Ljubljana: DZS, 1988
27. Kambič V. Hripavost. Ljubljana: Lek, 1986.

# DIAGNOSTIČNI ALGORITMI OBNOVITVE BOLEZNI HODGKINOVA BOLEZEN IN NE-HODGKINOVI LIMFOMI

*Gabrijela Petrič-Grabnar*

Linfomi so redka, vendar raznolika skupina bolezenskih enot, ki se kaže tako v morfoloških in imunofenotipskih razlikah kot tudi v poteku bolezni, odzivu na zdravljenje in prognozi. Prognostični kazalci, ki vplivajo na vrsto in intenzivnost prvega zdravljenja, so tudi pokazatelji večje možnosti obnove bolezni.

## **Hodgkinova bolezen (HB)**

Cilj prvega zdravljenja je ozdravitev. Zdravimo z obsevanjem, kemičnimi sredstvi ali kombinirano. Ozdravi 75 % bolnikov. Večina obnovitev bolezni je v prvih dveh letih (80 %), nato pa so vedno redkejšje. S ponovnim zdravljenjem dosežemo remisijo bolezni pri polovici bolnikov in 20 % teh bo ozdravljenih. Ob naslednjih obnove so možnosti ozdravitve postopoma vse manjše. 15 do 20% bolnikov umre zaradi HB, 5-10% zaradi sekundarnih tumorjev in poznih učinkov zdravljenja. Najbolj pogosti sekundarni tumorji pri ozdravljenih bolnikih s HB so akutne nelimfoblastne levkemije v prvih 10 letih po zdravljenju, medtem ko je večje tveganje pojava solidnih tumorjev prisotno ves čas.

Prognostični kazalci za izid bolezni so: stadij bolezni in znotraj tega velikost tumorske mase, število obolelih regij, prisotnost "B" simptomov, starost bolnika.

## **Ne Hodgkinovi limfomi visoke stopnje malignosti (VM NHL)**

Namen prvega zdravljenja je ozdravitev. Najpomembnejša prognostična kazalca za izbiro vrste in intenzivnosti zdravljenja in napovedi izida bolezni sta histološki tip limfoma in bolnikova starost, dodatno k njima pa še vrednost LDH, bolnikova zmogljivost in število ektranodalnih lokalizacij bolezni. Z današnjimi možnostmi zdravljenja dosežemo s prvim zdravljenjem 80 % popolnih remisij in 50 % ozdravljenih bolnikov. Obnove bolezni je v 90 % v prvih dveh letih. S ponovnim intezivnejšim zdravljenjem dosežemo remisije v 50 %, verjetnost ozdravitve je 10-15 %.

## **Ne Hodgkinovi limfomi nizke stopnje malignosti (NM NHL)**

Pri večini bolnikov je bolezen ob diagnozi v napredovalem stadiju, polovica jih ima bolezen tudi v kostnem mozgu, z vidnimi spremembami v krvni sliki. Potek

bolezni je počasen, možne so spontane delne remisije bolezní. Ker je večina bolnikov stara nad 60 let in do danes ni na voljo kurativnega zdravljenja, se držimo reka "glej in pazi" (watch and wait). Zdraviti pričnemo, ko se pri bolniku pojavijo moteči simptomi bolezní. Redko je možen prehod v VM NHL. Le 10 - 15 % bolnikov je ob diagnozi v omejenem I. ali II. stadiju bolezní. Zdravimo jih z obsevanjem in/ali operacijo in pričakujemo dolg prosti čas brez bolezní ali pa ozdravitev.

## **Spremljanje, kontrola bolnikov po zdravljenju**

Ker prihaja do prvih obnovitev HB in VM NHL povečini v prvih dveh letih po zdravljenju in je s ponovnim zdravljenjem možno doseči visok delež remisij oziroma ozdravitev, če ob obnovitvi limfom še ni močno razširjen, je orientacijaska shema kontrol taka:

- v 1. letu 2., 4., 6., 9. in 12 mesec
- v 2. letu vsake 4 mesece
- od 3. do 5. leta vsakih 6 mesecev
- po 5. letu enkrat letno
- po 10 letu enkrat na 2 leti

Kontrola bolnikov z NM NHL je individualna, prilagojena kliničnemu poteku. Bolnike opozorimo, da naj ne čakajo redne kontrole, če v vmesnem obdobju zapazijo znamenja obnovitve bolezní.

## **Preiskave ob redni kontroli**

Anamneza in kliničen pregled sta osnova za nadaljnji diagnostični postopek.

### *Anamneza*

1. Ponoven pojav povečanih nebolečih perifernih bezgavk je pogost prvi znak obnovitve HB. Oteženo dihanje skozi nos in težave pri požiranju opozorijo na bolezen v Waldeyerjevem obroču. Dražeč suh kašelj, težka sapa ob naporu ali občutek tiščanja za prsnico kažejo na ponovitev limfoma v mediastiniju ali hilusih pljuč.
2. Sistemski simptomi: Povišana telesna temperatura, intenzivno nočno potenje in nerazložljivo hujšanje so značilni simptomi napredovale HB ali VM NHL. Napredovanje limfoma lahko spremlja tudi utrujenost in splošna slabost. Intenzivno srbenje kože je pogost simptom pri aktivni HB, predvsem pri podtipu nodularne skleroze.
3. Bolečina. Kostna bolečina opozori na možnost destrukcije kosti ali difuzne infiltracije kostnega mozga. Nevrogene bolečine sproži pritisk limfoma na hrbtenjačo ali pa limfomski meningitis. Retroperitonealna bolečina z izžarevanjem v hrbet nakazuje limfom v retroperitonealnem predelu.

## Kliničen pregled

Posebno moramo biti pozorni na:

1. povečane periferne bezgavke; Pregled naj zajema ne le vrat, pazduhe in dimlje, pač pa tudi področja pod ključnicama, ob komolcih in pod koleni;
2. pregled nebnic in orofarinksa;
3. pri pregledu trebuha ocenjujemo velikost jeter in vranice in skušamo zatipati morebitne tumorje;
4. na znake zapore zgornje ali spodnje votle vene, z bolj ali manj izraženim sindromom, zaradi česar opažamo otekline obraza, zgornjih in spodnjih okončin.

### *Laboratorijske preiskave*

1. Pregled krvne slike in diferencialne krvne slike.
2. Sedimentacija eritrocitov (SR) je nespecifičen, vendar uporaben marker obnovitve HB, posebno pri tistih bolnikih, ki so imeli povišano vrednost SR tudi ob diagnozi.
3. AF in gGT
4. LDH je marker za VM NHL
5. Pri bolnikih z razširjenim NM NHL, ko "pazimo" na pričetek zdravljenja, kontroliramo še funkcijske ledvične teste in vrednost sečne kisline.

*Rentgensko slikanje pljuč v dveh smereh in ultrazvočno preiskavo trebušnih organov in retroperitoneja opravljamo v razmakih na tri mesece v prvem letu opazovanja, v drugem in tretjem letu na pol leta, kasneje enkrat letno.*

## Sum na obnovev limfoma

Sum na obnovev boleznj moramo z dodatnimi preiskavami potrditi ali ovreči. Bolniki z limfomi zaradi okrnjene celične imunosti pogosto prebolevajo razne okužbe s klinično sliko limfadenopatije, kot so tuberkuloza, toksoplazmoza, okužbe s citomegalovirusom itd. Aspiracijska biopsija s tanko iglo povečane bezgavke na periferiji ali pod kontrolo ultrazvoka v trebuhu ali rentgena in CT v prsnem košu je nenevarna in praktično neboleča preiskava. Citološka preiskava opredeli, ali gre za benigno in maligno obolenje oziroma za metastazo ali limfomom. Ob pomoči imunologije in citokemije se je ta diferenciacija še izboljšala. Kadar s citologijo povečane bezgavke ni možno opredeliti in obstaja kliničen sum na obnovev boleznj, je potrebna kirurška biopsija bezgavke.

Pravočasno odkrivanje obnovev limfomov po prvem zdravljenju je močno odvisno od izkušenosti zdravnika, ki se prvi sreča z bolnikom, ali gre za možnost ponovne rasti limfoma.

## **Literatura:**

1. DeVita VT, Hellman S, Jaffe ES. Hodgkin's disease. v Cancer: Principles and Practice of Oncology. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1993.
2. Hodgkin's disease, Seminars in Oncology. Vol. 17, No 6, 1990.
3. Kaplan HS. Hodgkin's disease. 2<sup>nd</sup> ed., Harvard University Press, Cambridge, 1980.
4. Non-Hodgkin's Lymphoma, Seminars in Oncology. Vol 17, No 1, 1990.
5. Wiernik PH, Cannellos G, Schiffer C, eds. Neoplastic disease of the blood. Churchill Livingstone, New York, 1991.
6. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, eds. Harrison's principles of internal medicine. 12<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, New York, 1991.



# TUMORJI GLAVE IN VRATU - DIAGNOSTIČNI ALGORITMI OBNOVITVE BOLEZNI.

*Ladica Furlan*

## Uvod

Rak glave in vratu predstavlja zelo heterogeno skupino malignih tumorjev, ki se med seboj razlikujejo, ne le po mestu, od koder izvirajo, temveč tudi po znakih, histološki sliki, načinu rasti in metastaziranju, načinu zdravljenja in izidu bolezni. V zadnjih 30 letih je incidenca raka ustne votline, žrela in grla strmo naraščala. V letih 1963 - 1970 je bila groba incidenčna mera pri moških 3,5/100.000 prebivalcev in 0,7/100.000 pri ženskah, v letih 1988 - 1990 pa že 7,8/100.000 za moške in 1/100.000 za ženske. Le pri četrtini bolnikov je bolezen odkrita še kot lokalizirana. V letih 1988 - 1990 so v Sloveniji odkrili v lokaliziranem stadiju le 21% raka na jeziku, 27% raka v ustni votlini, 15% raka orofarinksa in 8% raka hipofarinksa. Največ je v zgodnji fazi odkritega raka grla in to 82% raka glasilk in 28% raka ostalih delov grla. Poudariti moramo, da je v Sloveniji rak ORL področja odkrit v že preveč napredovalnem stadiju, ko je zdravljenje manj uspešno in preživetje zato slabše.

## Preživetje in kdaj se javljajo obnovitve bolezni

Relativno preživetje bolnikov z rakom v ORL področju se po letu 1973 ni spremenilo, boljše je le pri moških bolnikih, ki so mlajši od 44 let. Prognoza bolnikov je po lokalizacijah raka v ORL področju različna. Petletno preživetje bolnikov s karcinomom ustne votline je pri T1 tumorjih 80%, pri T2 tumorjih 60%, pri T3 - T4 pa 0 do 30%. Pri tumorjih epifarinksa pričakujemo petletno preživetje za T1 v 80%, T2 60%, T3 30% in T4 20%. Pri bolnikih s karcinomi orofarinksa pričakujemo pri T1 tumorjih ozdravitev v 80%, pri T2 v 50%, pri T3 v 20%, pri T4 pa le redko. Tumorje hipofarinksa ozdravimo le v približno 20%, s samim obsevanjem pa v okoli 5%. Preživetje bolnikov s karcinomom grla je odvisno od lokalizacije tumorja (epilarinks, supraglotis, glotis in subglotis) in stadija. Najboljšo prognozo imajo bolniki s T1 karcinomi, ki jih z operacijo ali z obsevanjem ozdravimo v več kot 90%.

Približno v 80 - 85% pride do recidivov v prvih dveh letih, v 15% pa kasneje. Splošna praksa je, da bolnike v prvem letu kontroliramo na en mesec, v drugem letu na dva, v tretjem letu na tri, nato pa na štiri do šest mesecev. Glavni smoter rednih kontrolnih pregledov je zgodnje, pravočasno odkrivanje recidivov. Redna kontrola je važna tudi v smislu izboljšanja preživetja.

Primer: Pri bolniku se lahko kljub ozdravljenem primarnem tumorju pojavijo metastaze na vratu, ki jih lahko, če so odkrite dovolj zgodaj, operativno odstranijo. Drug primer je recidiv pri T1 karcinomu glasilke, kjer je včasih, če je

ugotovljen zgodaj, še možna vertikalna laringektomija, ki je manj mutilantna, kakovost bolnikovega življenja pa povsem drugačna kot po totalni laringektomiji.

Ves čas kontrolnih pregledov moramo misliti tudi na to, da je tveganje bolnika s karcinomom ORL področja, da zboli še za drugim primarnim malignomom, trikrat večje kot pri zdravi populaciji, za tiste, ki so zboleli pred 50 letom starosti, pa sedemkrat večje. Relativno tveganje za drugi rak je največje za rak ustne votline in požiralnika in to desetkratno, za rak grla in pljuč pa dva do štirikratno. Po naših podatkih in podatkih iz literature 7 do 30% bolnikov z ozdravljenim ORL karcinomom zboli za novim primarnim malignomom. Prof. Pompetova je v Zdravstvenem vestniku leta 1992 opozorila na naraščajočo incidenco pivskih in kadilskih rakov in na to, da so se podatki po posameznih stadijih nekoliko izboljšali, da pa se petletno preživetje ne izboljšuje.

## **Anamneza in prvi znaki, ki opozarjajo na obnovev bolezni**

Prvo, kar lahko in moramo narediti, ko vstopi bolnik ob kontrolnem pregledu v ambulantno, je, da ga stehamo. Vsak večji padec telesne teže sproži alarm, da je treba iskati lokoregionarni recidiv, razsoj bolezni ali nov primarni malignom. Ob sumu na lokalni recidiv bolnika sprašujemo ciljano, odvisno od lokalizacije bolezni: o izcedku iz nosu, glavobolu, vrtoglavicah, vidu, sluhu, bolečinah pri požiranju, težavah z dihanjem, spremembah glasu. Ob sumu na regionarni recidiv oziroma na progres bolezni, nam bolnik največkrat že sam pove, da je opazil zatrdlino na vratu ali da se že prisotna zatrdlina veča. Pri razsoju bolezni tožijo o bolečinah v skeletu, o kašlju, hemoptizah, hematemezi, meleni idr.

## **Klinično stanje**

Pri bolnikovem splošnem stanju smo pozorni na padec telesne teže, na anemijo, zlatenico, povečane bezgavke po telesu, nevrološke znake. Pozorno poslušanje pljuč nas opozori na morebiten plevralni izliv, zamolkline, morebitno atelektazo itd. Pri pregledu trebuha lahko ob klinični preiskavi hitro posumimo na razsoj v jetra, zatipamo tumor v trebuhu, potreben je tudi rektalnen pregled, predvsem če nas anamnestični podatki silijo vanj. S skrbnim pregledom lahko posumimo tudi na nov primarni malignom in bolnika morda še pravočasno usmerimo na preiskave in zdravljenje.

Poleg splošnega stanja moramo v splošni ambulanti opraviti tudi orientacijski ORL pregled, predvsem pa ne smemo pozabiti na palpacijo, s katero lahko ugotovimo zgodnji recidiv, n.pr. na ustnici, v ustni votlini, orofarinksu idr. Potrebna je tudi skrbna palpacija vratu, s katero najdemo regionarni recidiv, ki ga je možno operirati ali pa dodatno zdraviti z obsevanjem.

## **Laboratorij**

V osnovnih hematoloških preiskavah nas predvsem levkocitoza, anemija in visoka sedimentacija opozarjajo na recidiv. V biokemičnih preiskavah kontroliramo elektrolite, retente, jetrne teste, KF in pKF in jih primerjamo z

izhodnimi vrednostmi. Vsako odstopanje nas opozori, da moramo problem razčistiti.

Pri raku ORL področja sta tumorska markerja SCC Ag in CEA. Zvišan nivo SCC Ag najdemo pri 38 - 53% ORL bolnikov, vendar vrednosti pri istem bolniku lahko nihajo, če jih večkrat ponovimo. CEA, ki je poznan od leta 1965, je pri ORL bolnikih zvišan v 28 - 58%. Višino CEA v serumu najbolj opredeljujejo kadijske navade. Ti tumorski markerji imajo pri ORL bolnikih nizko senzitivnost in tudi pomen. Drugače pa je s tumorskimi markerji, če sumimo na drug primarni malignom črevesja, dojke, ginekološki rak itd., kjer imamo za tumor bolj specifične markerje.

## **Preiskave**

Po opravljenih laboratorijskih preiskavah napotimo bolnika na dodatne preiskave največkrat nazaj v Onkološki inštitut, za rtg pljuč, UZ vratu, UZ trebuha, scintigrafijo in rtg skeleta in CT po naši oceni prizadetega organa. Diagnozo potrdimo ali ovzremo s citološko punkcijo, npr. za lokalni recidiv sumljivega infiltrata v ustni votlini ali v orofarinksu, punktirati damo tudi bezgavko, ki jo zatipamo na vratu. Pri lokalizacijah, ki punkciji niso dostopne, je nujna direktoskopija in histološka overovitev, če posumimo na recidiv ali nov primarni tumor v ORL področju.

Odločitev, kdaj poslati bolnika takoj naprej na preiskave, za nobenega zdravnika, pa naj bo to splošni zdravnik ali specialist, ni enostavna in lahka. Zahteva predvsem veliko pozornosti in izkušenj. Tudi če je bolnik lokoregionarno ozdravljen, moramo ob vsakem na novo ugotovljenem ulkusu ali lokalnem infiltratu in pri povečanih bezgavkah bolnika poslati nazaj k specialistu, da potrdi ali ovzre sum na recidiv.

## **Zaključek**

Poglaviti nalogi zdravnika splošne medicine sta preventiva in zgodnje odkrivanje karcinomov glave in vratu. V preventivi se moramo boriti proti kajenju, pretiranem uživanju alkoholnih pijač in spodbujati ljudi k uživanju biološko polnovredne hrane. Pri odkrivanju ORL karcinomov je treba iskati rizične bolnike, se naučiti zadnje rinoskopije in posredne direktoskopije ter iskati prekanceroze in sumljive lezije v ORL področju. Le ob takem prizadevanju bi uspeli najti bolnike v zgodnjih stadijih bolezni, s tem pa bi lahko bistveno vplivali na preživetje.

## **Literatura:**

1. Incidenca raka v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut-Register raka za Slovenijo; 1994
2. Pompe Kirn V. Incidenca raka ustne votline, orofarinksa in hipofarinksa ter grla v Sloveniji močno narašča. Zdrav. Vestnik 1992; 61:193-6.
3. Million R., Cassisi N., Eds: Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach. Philadelphia: Lippincott, 1984
4. Kambič V. Otorinolaringologija. Ljubljana: Mladinska knjiga, 1984

## O SPOZNAVANJU OBNOVITVE RAKA DOJK

Jurij Lindtner

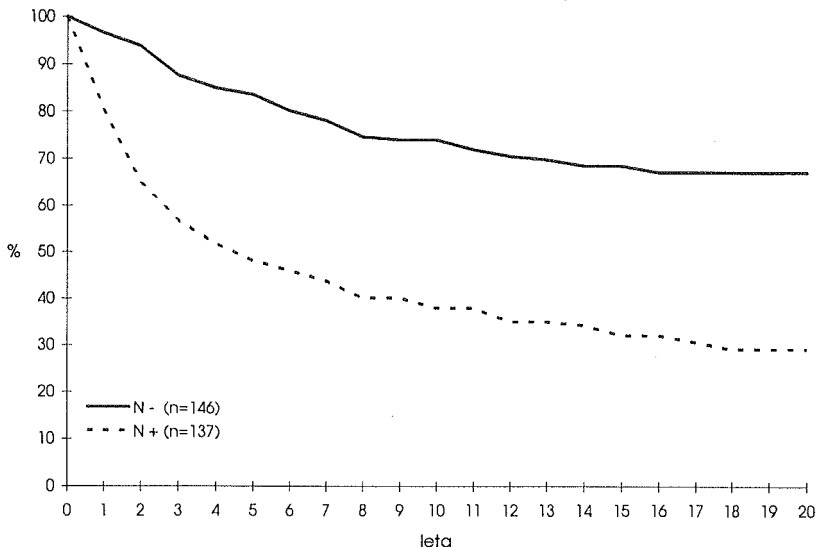
Zdravnik se v splošni ambulatni srečuje z bolnicami z rakom dojke v različnih obdobjih njihove bolezni: pred diagnozo, med primarnim zdravljenjem, ob ozdravitvi (prostim intervalom), ob obnovitvi bolezni (relapsom) in v terminalnem obdobju.

Snov pričujočega dela se nanaša na bolnice v tretjem obdobju, ki jih lahko opredelimo kot ozdravljive bolnice z rakom dojke stadijev I in II po končanem primarnem zdravljenju. Bolnice stadijev III in IV so bolj ali manj v stalnih stikih s specialno ustanovo, tako da se je domači zdravnik glede njih redkeje prisiljen odločati sam - razen v terminalnem obdobju. To pa že ne sodi v to razpravo.

Za začetek si velja ogledati ozdravitev bolnic prvih dveh stadijev. Naris kaže krivuljo ozdravitve 283 bolnic, zdravljenih v Onkološkem inštitutu v Ljubljani v letih 1976-77. Bolnice so bile v tistih časih zdravljene samo lokalno: z radikalno mastektomijo in pooperacijskim obsevanjem.

Osnovno sporočilo tega narisa je znano: bolezen se obnovi najpogosteje v prvih treh letih po začetku zdravljenja, nato pa vse redkeje, vendar je obnovev

OZDRAVITEV BOLNIC PO PRIZADETOSTI BEZGAVK  
(ONKOLOŠKI INŠTITUT, 1976-77)



tudi po tem narisu mogoča v vsem opazovalnem času. Drugo sporočilo, prav tako že znano, je: pri bolnicah s prizadetimi ("pozitivnimi") bezgavkami pride do obnovitve bolezni dvakrat pogosteje kot pri bolnicah z neprizadetimi bezgavkami. Danes bi se kdo vprašal, kakšne spremembe je prinesla uvedba različnih vrst systemskega zdravljenja, ki so ga bile bolnice deležne takoj po začetnem lokalnem zdravljenju. Načelno lahko rečemo, da so obnovitve nekoliko redkejše in odložene za nekaj let.

Stanje ozdravitve - očitno samo navidezne - se konča s pojavom lokalno regionarnega recidiva, metastaz ali obojega skupaj.

Lokalno regionarni recidiv se lahko pokaže kjer koli v področju zdravljene dojke, v obliki enega ali več podkožnih tumorjev. Najpogosteje se to zgodi v bližini pooperacijske brazgotine. Tak tumor je čvrsto prilepljen na kožo in povzroča njeno skrčenje. To ne velja za recidive, ki zrastejo globlje v dojki.

Druga oblika, v kateri se lahko pokaže lokalni recidiv, je karcinomska limfangioza, šenu podobna rdečina v operacijskem področju. Tudi za to velja, da se navadno pojavi v bližini pooperacijske brazgotine, razširi pa se lahko tudi preko meja operacijskega polja.

Območni regionarni recidiv pomeni obnovev bolezni v pazduhi, na strani prizadete dojke, v obliki tumorja, navadno čvrsto zraslega z okolico.

NASVET: aspiracijska citologija tumorja  
biopsija kože pri limfangiozi

Pojav povečanih bezgavk v nadključnični kotanji smo včasih imeli za regionarno razširitev bolezni, danes pa ocenjujemo prizadetost teh bezgavk kot razsoj.

NASVET: aspiracijska citologija tumorja

## Razsoj

Razsejani rak dojke je bolezen s številnimi zasevki v različnih organih; najpogosteje so prizadete kosti, jetra in pljuča s plevro, redkeje centralno živčevje in koža zunaj meja prizadete dojke.

Razsoj **v kosteh** se kaže s spontano bolečino prizadetega skeleta, ki je navadno tudi boleč na poklep. Tudi patološki zlom je lahko prvo znamenje razsoja v skeletu. Metastaza prizadene navadno osrednje dele skeleta: hrbtenico, medenico, lobanjo.

NASVET: scintigram skeleta (detekcijska metoda)  
rentgenogram bolečega skeleta  
določitev alkalne fosfataze, kreatinina, tumorskih označevalcev (markerjev: CEA)

Razsoj **v pljučih** se kaže z dispnoičnimi težavami, kadar je parenhim dovolj prizadet. Pred tem pa je pljučno metastazo težko ugotoviti. Navadno najdemo razsoj v pljučih in popljučnici zaradi okužbe dihal, ki traja nenavadno dolgo, kljub primernemu zdravljenju. Prizadetost mediastinalnih bezgavk lahko zaradi pareze rekurentnih živcev povzroči hripavost.

NASVET: rentgenogram pljuč, citološka preiskava fluidotoraksa (posebej še, kadar ga najdemo na strani zdravljenе dojke), bronhoskopija, določitev tumorskega označevalca CEA.

Razsoj **v jetrih**, ki so le eden od organov, v katerega rak dojke metastazira, je sprva zelo težko ugotoviti: klinično zato, ker so vsi podatki zelo nespecifični, laboratorijsko pa zato, ker dokler je ohranjenega dovolj parenhima, so funkcijske jetrne preiskave lahko normalne, za scintigrafsko in ultrazvočno ugotovitev metastaz pa morajo le-te biti primerno velike.

NASVET: biokemične preiskave jeter, ultrazvok trebušnih organov, pri difuzni infiltraciji določitev tumorskega označevalca CEA, aspiracijska citologija pod vodstvom ultrazvoka pri pozitivnem izvidu ultrazvoka.

Na drugem mestu so po pogostnosti pojavljanja metastaze **v osrednjem živčevju**, klinična slika pa se - razumljivo - ravna po mestu metastaze, ki ga laboratorijsko lahko ugotovimo s scintigrafijo in računalniško tomografijo možganov.

Ta površni pregled potov metastaziranja raka dojke velja končati z ugotovitvijo, da skoraj ni organa, kjer ne bi bilo mogoče najti metastaze tega raka, pa naj gre za jajčnike, nadledvične žleze ali mezenterijske bezgavke. V pregledu so zajeta mesta, ki s svojo metastatsko prizadetostjo najpogosteje pričajo, da se je ozdravljivi rak dojke spremenil v neozdravljivega.

Prav nazadnje pa še tale pripomba: vse zapisano je veljalo **obnovitvi bolezn**i. Vendar moramo spomniti tudi na ponovitev bolezn*i*: rak druge dojke - ni nikakršna redkost.

# DIAGNOSTIČNI ALGORITEM OBNOVITVE BOLEZNI PO RADIKALNEM ZDRAVLJENJU ŽELODČNEGA RAKA

*Borut Štabuc*

## Uvod

Zadnje epidemiološke raziskave kažejo, da kljub stalnemu zmanjševanju incidence želodčnega raka, narašča število bolnikov s prognozično manj ugodnimi tumorji, kot so difuzni, infiltrativni tipi tumorjev in tumorji v zgornji tretjini želodca. Večino tumorjev še vedno odkrijemo v kasnih stadijih, ne glede na boljše predoperativne diagnostične metode, kot so gastroskopija, računalniška tomografija in laparoskopija.

Kirurško zdravljenje je najučinkovitejši način zdravljenja bolnikov z želodčnim rakom. Kljub visokemu odstotku možnosti odstranitve tumorja (70-80%) in majhni pooperativni smrtnosti (3-5%), je celokupno 5-letno preživetje med 20 in 30% (1). O radikalnosti kirurškega posega se odločamo glede na lokalizacijo raka, histološki tip raka po Laurenu in TNM stadij. V poštevek prideta subtotalna ali totalna resekcija želodca z limfadenektomijo. Subtotalno resekcijo želodca napravimo pri raku v spodnji tretjini želodca in pri majhnem raku intestinalnega tipa v srednji tretjini, totalno resekcijo pa pri raku v zgornji in srednji tretjini ter pri večjem raku difuznega tipa v spodnji tretjini (2).

Radikalna (R0) resekcija z razširjeno limfadenektomijo statistično značilno poveča število 5-letnih preživetij le pri bolnikih s stadijem II (50-60%) in stadijem IIIA (30-40%). Prognoza bolnikov s stadijem IIIB in IV je kljub radikalni (R0) resekciji še vedno zelo slaba (5-letno preživetje je <5%) (1).

V Sloveniji se je v obdobju 1963 do 1990 odstotek petletnega relativnega preživetja bolnikov z želodčnim rakom postopno večal. V obdobju 1988 do 1990 je bilo relativno petletno preživetje 17% (moški 15,6%, ženske 19,4%). Podaljšanje dobe preživetja v Sloveniji si razlagamo z natančnejšo diagnostiko in boljše operativno tehniko ter z operativnim zdravljenjem večjega števila rizičnih in starejših bolnikov (3,4). Prognozo bolnikov z želodčnim rakom ob zgodnji diagnostiki in standardnem načinu operativnega zdravljenja, izboljša morda lahko le predoperativno ali pooperativno sistemsko ali regionalno specifično onkološko zdravljenje s citotoksičnimi učinkovinami in obsevanjem (5,6,7).

## Potek bolezni in prognoza

Želodčni rak najpogosteje metastazira v regionalne bezgavke, peritonej, jetra, pljuča, plevro, kosti, jajčnike, nadledvični žlezi in možgane. Zasevke v regionalnih bezgavkah in peritoneju ugotovimo pri 50%, samo v visceralnih organih pri

25%, v regionalnih bezgavkah in visceralnih organih pri več kot 50% bolnikov z metastatskim rakom (8,9).

Najpomembnejši napovednik obnove bolezni je stadij. Bolezen se obnovi pri 20 do 50% bolnikov s stadijem I in II, pri 60 do 70% bolnikov s stadijem IIIA in pri več kot 90% bolnikov s stadijem IIIB. Običajno ugotovimo obnove bolezni v treh letih po radikalni operaciji.

Srednje preživetje bolnikov po obnovitvi bolezni je 5 do 12 mesecev, odvisno je od števila in umestitve zasevkov ter od zdravljenja. Kirurško, obsevalno in sistemsko zdravljenje metastatskega raka ni prav učinkovito in podaljša srednje preživetje za 2 do 6 mesecev (1,7).

## **Načini odkrivanja obnove bolezni**

Kjub temu, da učinkovitega zdravljenja ob obnovitvi bolezni ne poznamo, je pooperativni nadzor bolnikov smiselni zaradi dodatnega kirurškega ali onkološkega zdravljenja, simptomatskega zdravljenja in vzdrževanja kakovosti življenja bolnikov.

**Anamneza in klinični pregled:** Z natančno anamnezo in kliničnim pregledom lahko potrdimo ali ovržemo sum na obnove bolezni in ugotovimo morebitne komplikacije kirurškega zdravljenja. Simptomi, kot so bolečine v zgornjem delu trebuha, refluks, pasajne motnje, anoreksija, hujšanje, zlatenica, kašelj, bolečine v kosteh, hepatomegalija, ascites, tipljiv tumor v trebuhu, zamolkline nad pljuči, nevrološke spremembe, megaloblastna anemija in melena, nakazujejo sum, da se je bolezen ponovila, da obstajajo zasevki v jetrih, pljučih, plevri in možganih in da gre tudi za pooperativne komplikacije.

Z ustreznimi zdravili in nasveti lahko zmanjšamo morebitne težave po operaciji. Bolnikom svetujemo hranjenje v manjših obrokih vsaj 6-krat na dan, hrano bogato z beljakovinami, minerali, vitamini in železom. Da preprečimo nastanek megaloblastne anemije, dajemo bolnikom po totalni gastrektomiji vsake 3 mesece injekcijo vitamina B-12.

**Laboratorijske, rentgenske, endoskopske in ultrazvočne preiskave:** Pri asimptomatskih bolnikih so nam pri odkrivanju obnove bolezni v pomoč laboratorijske preiskave krvi (KKS, železo, TIBC, folati, kobalamin, kreatinin, sečnina, alkalna fosfataza, gama GT, aminotransferaze, laktat dehidrogenaza, karcinoembrionalni antigen (CEA), karboanhidratni antigen (CA19-9)). Izvidi laboratorijskih preiskav, tudi tumorskih označevalcev, so neznačilni. Laboratorijske, rentgenske, UZ in izotopske preiskave so smiselne le pri bolnikih, kjer sumimo na obnove bolezni v trebuhu, prsnem košu ali kosteh. Endoskopske kontrole so potrebne le pri bolnikih s subtotalno resekcijo, zaradi zgodnjega odkrivanja recidiva na želodčnem krnu.

**Pogostnost pregledov pri asimptomatskem bolniku (1,8,10,11).**

Prvo leto po operaciji kontroliramo bolnike vsake tri mesece, drugo in tretje leto vsakih 6 mesecev, nato enkrat letno. Ob vsakem pregledu vzamemo natančno



anamnezo in opravimo kliničen pregled. Bolnikom odvezamemo kri za KKS, CEA, CA 19-9, alkalno fosfatazo in gama GT.

Druge laboratorijske, rentgenske, UZ in izotopske preiskave napravimo, če sumimo, da se je bolezen obnovila. Ženske bolnice moramo zaradi pogostosti zasevanja v jajčnike 1-krat letno poslati na ginekološki pregled.

Pri bolnikih s subtotalno resekcijo napravimo prvo gastroskopijo 6 do 8 mesecev po operaciji. V primeru displazije II. ali III. stopnje je potrebna gastroskopska kontrola po 3 do 6 mesecih, v primeru intestinalne metaplazije pa vsakih 12 mesecev.

Bolnike je treba skrbno nadzorovati zaradi pravočasnega odkrivanja komplikacij kirurškega in drugih vrst specifičnega onkološkega zdravljenja, obnovitve bolezni in morebitnega zdravljenja ter zaradi sistematičnega beleženja rezultatov zdravljenja, trajanja preživetja in ocene kakovosti življenja bolnikov.

Skoraj vsi bolniki zdravljeni v Onkološkem inštitutu in na Gastrokirurški kliniki v Kliničnega centra so uvrščeni v prospektivne klinične raziskave, katerih namen je izboljšati dosedanje načine zdravljenja. Preiskave, potrebne za zadovoljiv nadzor obnovitve bolezni, so natančno opisane v protokolih zdravljenja. Takšen nadzor lahko izvaja le specialist, ki sodeluje v raziskavi (12).

Kontrolne preglede asimptomatskih bolnikov, ki niso uvrščeni v klinične raziskave, opravlja kirurg (operater) in/ali onkolog, v sodelovanju z zdravnikom splošne medicine. Zdravnik splošne medicine lahko pošlje bolnika na vse zahtevane preglede in ga skupaj z izvidi napoti na pregled k specialistu.

Če sumi, da se je bolezen obnovila, napoti bolnika na dodatne preiskave in nato na pregled k specialistu.

## Literatura

1. Alexander H.R, Kelsen D.P, Tepper J.E: Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles & practice of oncology. Vol 2. 4th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 818-48.
2. Jahne J, Meyer HJ. Surgical treatment of primary gastric adenocarcinoma with special emphasis on the extent of lymphadenectomy. Kirurgija želodca. Ljubljana 1995: 180-7.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, in sod. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1995.
4. Repše S, Juvan R. Kirurgija raka želodca v Sloveniji. Kirurgija želodca. Ljubljana 1995: 101-12.
5. Allum W, Hallisey N, Kelly K. Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer: 5-year follow-up of first British Stomach Cancer Group trial. Lancet 1989; 1:571-4.

6. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC et al. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: Interim report. British Stomach Cancer Group. Br J Cancer 1989; 60:739-44.
7. Douglass HO. Adjuvant therapy of gastric cancer: Have we made any progress? Annals of Oncology 1994; 5(Suppl.3):49-57.
8. Lawrence W. Gastric neoplasms. In: Holleb AI, Fink DJ, Murphy GP eds. Textbook of clinical oncology. American cancer society. 1994:245-53.
9. Portlock CS, Goffinet DR. Manual of clinical problems in oncology. Little Brown and Company (2nd edition). Boston, Toronto. 1986.
10. Repše S in sod. Rak želodca. Malignomi prebavil. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z malignomi prebavil v republiki Sloveniji (v tisku).
11. Štabuc B. Sistemsko zdravljenje želodčnega raka. Kirurgija želodca. Ljubljana 1995: 152-9.
12. Štabuc B. Rak želodca. Onkologija. Ljubljana 1994:242-5.

# DIAGNOSTIČNI ALGORITEM OBNOVITVE BOLEZNI PO RADIKALNEM ZDRAVLJENJU RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

*Borut Štabuc*

## Uvod

Petletno preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke po radikalnem kirurškem zdravljenju je glede na stadij bolezni, med 30 in 60%. Z boljšo predoperativno diagnostiko, in izboljšavo kirurških tehnik ter zaradi vse bolj učinkovitega pooperativnega zdravljenja z obsevanjem, citostatiki in modifikatorji biološkega odziva, se je doba preživetja v zadnjih letih podaljšala (1,2).

V Sloveniji se je v obdobju od 1963 do 1990. leta odstotek petletnega relativnega preživetja bolnikov z rakom debelega črevesa in danke postopno večal. V obdobju od 1988. do 1990. leta je bilo relativno petletno preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa 35% (moški 36,2%, ženske 34,4%), bolnikov z rakom danke 32% (moški 30,7%, ženske 33%) (3).

## Potek bolezni in prognoza

Črevesni rak najpogosteje metastazira v regionalne bezgavke, v jetra, pljuča, plevro, kosti, jajčnike in možgane. Zasevke v regionalnih bezgavkah ugotovimo pri 50% bolnikov, samo v visceralnih organih pri 25%, v regionalnih bezgavkah in visceralnih organih pa pri več kot 50% bolnikov z metastatskim rakom.

Pri raku danke so pogoste lokalne obnove bolezni. Po podatkih iz literature je po radikalni operaciji raka danke 25 do 50% lokalnih obnovitev bolezni pri raku debelega črevesa manj kot 10%, metahroni rak (rak na drugem delu debelega črevesa) pa se je razvil pri 10 do 20% radikalno operiranih bolnikov (2,4,5).

Najpomembnejši napovednik obnove bolezni je njen stadij. Bolezen se obnovi pri 20 do 40% bolnikov s stadijem I, pri 40 do 60% bolnikov s stadijem II in pri 80% bolnikov s stadijem III. Običajno ugotovimo obnove bolezni v obdobju treh let po radikalni operaciji. Po petih letih se bolezen obnovi pri manj kot 5% bolnikov (6).

Srednje dolgo preživetje bolnikov s številnimi zasevki črevesnega raka je 10 do 12 mesecev. Kirurško, obsevalno in sistemsko zdravljenje metastatskega raka največkrat ni učinkovito in bistveno ne podaljša preživetja teh bolnikov (7). S pravočasnim zdravljenjem bolnikov s solitarnimi zasevki, to je takrat, ko je radikalen kirurški poseg še mogoč, lahko pri več kot 40% bolnikov podaljšamo preživetje za več let. Zadnje raziskave so pokazale, da pravočasno sistemsko

zdravljenje bolnikov s številnimi zasevki črevesnega raka podaljša srednje preživetje in kljub stranskim učinkom izboljša kakovost življenja bolnikov (8).

## Načini odkrivanja obnovitve bolezni

Mnenja o stalnem nadzoru bolnikov z rakom debelega črevesa in danke po radikalni operaciji in pooperativnem zdravljenju s kemoterapevtiki in obsevanjem so si še pred nekaj leti nasprotovala. Danes pa vemo, da je zaradi velike možnosti nastanka metahronega črevesnega raka in drugih rakov ter zaradi razmeroma učinkovitega zdravljenja solitarnih zasevkov v pljučih, jetrih, jajčnikih in možganih potreben stalen nadzor nad radikalno zdravljenimi bolniki. Skrben nadzor je potreben, zaradi pravočasnega odkrivanja obnovitve bolezni in zaradi nadaljnjega zdravljenja, simptomatskega zdravljenja in vzdrževanja kakovosti življenja bolnikov, pa tudi zaradi sistematičnega beleženja rezultatov zdravljenja in trajanja preživetja

**Anamneza in klinični pregled:** Klinični znaki so še vedno najboljši pokazatelj obnovitve bolezni. Z natančno anamnezo in kliničnim pregledom lahko posumimo na obnovev bolezni in umestitev zasevkov. Simptomi, kot so neznačilne bolečine v trebuhu, tenezmi, anoreksija, hujšanje, povišana telesna temperatura v popoldanskem času, kašelj, zlatenica, motnje v odvajalnem ritmu, bolečine v kosteh, ki so se pojavile več mesecev po operaciji, so znamenja, da se je bolezen obnovila. Hepatomegalija, tipljiv tumor v trebuhu, zamolklna nad pljuči, nevrološke spremembe in kri v blatu pa so sumljivi znaki zasevkov v jetrih, pljučih, plevri in možganih ter kažejo na lokalno obnovev bolezni.

### Laboratorijske, rentgenske, endoskopske in ultrazvočne preiskave:

Pri asimptomatskih bolnikih so nam pri odkrivanju obnovitve bolezni v pomoč laboratorijske preiskave (KKS, kreatinin, sečnina, alkalna fosfataza, gama GT, aminotransferaze, laktat dehidrogenaza in karcinoembrionalni antigen (CEA)). Plazemska koncentracija CEA ima med laboratorijskimi preiskavami osrednjo vlogo. Če je pri asimptomatskem bolniku plazemska koncentracija CEA višja od 10 ng/ml in se ob ponovnem pregledu poveča, je skoraj gotovo, da gre za obnovev bolezni. Z dodatnimi preiskavami (rtg pljuč, UZ trebuha, CT spodnjega dela trebuha pri bolnikih z rakom danke, endoskopije) ugotovimo mesto obnovitve bolezni. Če z navedenimi preiskavami nismo mogli ugotovili mesta obnovitve bolezni, napotimo bolnika na CT pregled trebuha, jeter in/ali pljuč, na scintigrafijo kosti, in zaradi razmeroma pogostega drugega raka - raka dojke, na mamografijo. Za eksplorativno laparotomijo sistemsko in obsevalno zdravljenje se zaradi samega zvišanega CEA zelo redko odločimo. Pri asimptomatskih bolnikih z zvišanim CEA nad 20 ng/ml, kjer z dodatnimi preiskavami nismo ugotovili mesta obnovitve bolezni, po dveh mesecih ponovimo laboratorijske, rentgenske in ultrazvočne preiskave (1,2,4)

Pri 40% bolnikov se pri obnovitvi bolezni CEA ne zviša. Zato so tudi pri asimptomatskem bolniku potrebne občasne endoskopske, rentgenske in ultrazvočne preiskave (9).

## **Pogostnost pregledov pri asimptomatskem bolniku (1,2,4,10)**

**Prvo in drugo leto po operaciji:** Prvi dve leti po operaciji so kontrolni pregledi vsake 3 mesece. Ob vsakem pregledu vzamemo natančno anamnezo in opravimo klinični pregled. Digitalni rektalni pregled in pregled dojk je obvezen del kliničnega pregleda. Pri bolnikih z anus pretrom moramo vedno preizkusiti prehodnost anus pretra za prst, da pravočasno odkrijemo morebitne stenoze. Odvzamemo kri za KKS, alkalno fosfatazo, gama GT in CEA. Vsakih 6 mesecev napravimo UZ trebuha in hemotest, enkrat letno rentgenski pregled pljuč in pri ženskah ginekološki pregled.

Pri bolnikih, ki jim pred operacijo nismo napravili totalne koloskopije, izvedemo prvo kontrolno totalno koloskopijo 6 do 12 mesecev po operaciji. Če je koloskopski izvid normalen, ponovimo koloskopijo vsakih 24 do 36 mesecev. Pri bolnikih z adenomatoznim polipom oz. po elektroresekciji polipa, moramo koloskopijo ponoviti vsakih 12 mesecev. Pri bolnikih z rakom danke moramo vsakih 12 mesecev napraviti rektoskopijo, po možnosti z endoluminalnim ultrazvokom. Po abdominoperinealni amputaciji danke opravimo CT spodnjega dela trebuha vsakih 12-24 mesecev.

**Tretje, četrto in peto leto po operaciji:** Med tretjim in petim letom po operaciji so kontrolni pregledi vsakih 6 mesecev. Ob vsakem pregledu vzamemo natančno anamnezo, opravimo kliničen pregled, hemotest in UZ trebuha ter odvzamemo kri za KKS, alkalno fosfatazo, gamaGT in CEA. Rentgenski pregled pljuč in ginekološki pregled opravimo vsakih 12 mesecev. Bolnika z adenomatoznimi polipi endoskopsko pregledamo 1-krat letno, bolnika z normalno črevesno sluznico na 2 do 3 leta. Pri bolnikih z rakom danke napravimo vsakih 12 mesecev rektoskopijo, po možnosti z endoluminalnim ultrazvokom.

**Šesto do deseto leto po operaciji:** Kontrolni pregledi asimptomatskih bolnikov so vsakih 12 mesecev. Ob vsakem pregledu vzamemo natančno anamnezo, kliničen pregled (digitalni rektalni pregled in pregled dojk), hemotest, UZ trebuha, ginekološki pregled, odvzamemo kri za KKS, alkalno fosfatazo, gama GT in CEA. Na endoskopski pregled napotimo bolnike z normalno črevesno sluznico vsake dve do štiri leta, bolnike z adenomatoznimi polipi vsako leto.

**Enajst in več let po operaciji:** Kljub majhni verjetnosti, da bi se bolezen obnovila, zaradi večje verjetnosti nastanka novih rakov priporočamo vsakoletni kontrolni pregled. Ob pregledu vzamemo natančno anamnezo in opravimo kliničen pregled. Druge preiskave pri asimptomatskem bolniku niso potrebne.

Kontrolne preglede asimptomatskih bolnikov naj opravlja kirurg, ki je bolnika operiral, in/ali onkolog, ob sodelovanju zdravnika splošne medicine. Bolnike, ki so uvrščeni v prospektivne klinične raziskave, neposredno nadzira specialist, ki sodeluje v raziskavi. Zdravnik splošne medicine lahko napoti bolnika na vse zahtevane preglede in ga z izvidi pošlje na pregled k specialistu. Ob sumu, da se je bolezen obnovila, pošlje bolnika, ki je uvrščen v klinično raziskavo, na predčasen pregled k specialistu, bolnika, ki ni uvrščen v klinično raziskavo, pa naprej na dodatne preiskave in nato na pregled k specialistu.

## Literatura:

1. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Colon cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles & practice of oncology. Vol 2. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 829-77.
2. Cohen AM, Minsky BD, Friedman MA. Rectal cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles & practice of oncology. Vol 2. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 978-1005.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, in sod. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1995.
4. Beart RW. Colorectal cancer. In: Holleb AI, Fink DJ, Murphy GP eds. Textbook of clinical oncology. American cancer society. 1994:213-18.
5. Portlock CS, Goffinet DR. Manual of clinical problems in oncology. Little Brown and Company (2nd edition) Boston, Toronto. 1986.
6. Boyle P, Ponz de Leon M, Hermanek P. Risk factors. In: Colorectal cancer (advance course symposium). European Institute of Oncology. Milan, 1995
7. Douglass HO, (advance course symposium). European Institute of Oncology. Milan, 1995. Moertel CG, Mayer RJ et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Eng J Med 1986: 315;1294-8.
8. Gunderson LC, Cohen AM, Welch CW: Residual, inoperable, or recurrent colorectal cancer. Am J Surg 1980: 139;518-25.
9. Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, Whynes DK. Prevention of colorectal cancer by once only sigmoidoscopy. Lancet 1993: 341; 736-40.
10. Markovič S in sod. Rak debelega črevesa in danke. Malignomi prebavil. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z malignomi prebavil v Republiki Sloveniji (v tisku).

## ODKRIVANJE ZGODNJIH OBNOVITEV RAKOV RODIL

*Marjetka Uršič-Vrščaj*

Obnovitve ali recidivi rakov rodil so, kot pri drugih rakih, najpogostejše v prvih dveh letih. Bolnice, ki so bile zdravljene zaradi rakov rodil, pregledujemo v Onkološkem inštitutu v Ljubljani v rednih časovnih presledkih: v prvem letu na dva meseca, v drugem na tri, v tretjem na štiri, v četrtem na pet in po petih letih na šest mesecev. Čas kontrolnih pregledov velja za večino bolnic, čeprav se, predvsem po petih letih, nemalokrat odločamo tudi za obletne ginekološke preglede, upoštevajoč naravo bolezni, starost bolnice, oddaljenost prebivališča in preobremenjenost ginekološko - onkoloških ambulant.

Dejstvo je, da odkrijemo pri bolnicah brez kliničnih težav pri kontrolnih pregledih zelo malo obnovitev rakov rodil. Povedano drugače, obnovitve rakov rodil ali ginekoloških rakov odkrivamo največkrat šele po prvih kliničnih znamenjih. Pomen splošnega zdravnika ali zdravnice (v nadaljevanju besedila - splošnega zdravnika) pri odkrivanju zgodnjega raka je nedvomno velik, verjetno celo večji, kot morda domnevamo. Bolnice po zdravljenju zaradi raka pogosto iščejo pomoč in nasvete pri svojem splošnem zdravniku, bodisi zaradi občasnih težav, ki se pojavijo zaradi onkološkega zdravljenja, bodisi zaradi hude psihične stiske. Zaupanje v domačega zdravnika je pomemben dejavnik, ki lahko bistveno pripomore k odkrivanju zgodnjih obnovitev bolezni.

Zdravljenje bolnic s ponovnim rakom rodil je manj uspešno kot prvo zdravljenje. Uspešnost dodatnega zdravljenja rakov rodil je, tako kot pri večini rakov, odvisna od razširjenosti obnovljene bolezni. Pri skrbi za odkrivanje zgodnjih obnovitev raka gotovo ne gre zanemariti tistih bolnic, ki jih z dodatnim zdravljenjem lahko ozdravimo. Zадnje, vendar ne nepomembno je dejstvo, da z dodatnim zdravljenjem nekaterim bolnicam podaljšamo življenje, pripomoremo k dostojnejšemu preostanku življenja ali zmanjšamo trpljenje.

Nekateri od rakov rodil se obnovijo pogosteje na mestu vznika, lokalno; to so: rak materničnega vratu, nožnice in zunanjšega spolovila. Drugi se pojavijo na oddaljenih mestih; to pa sta rak jajčnikov in rak maternične sluznice. Klinična znamenja obnovljene bolezni se kažejo kot odraz patoloških sprememb na zbolelih organih. Osnovni preiskavi za izključitev morebitne lokalne obnovitve ginekološkega raka sta ginekološki pregled in vaginalni ultrazvok. Poleg ginekološkega pregleda in vaginalnega ultrazvoka so najpogostejše preiskave za izključitev morebitnega recidiva raka rodil, ki ju bolnica lahko opravi v izbrani ambulanti, še: pregled krvi in seča, določitev nekaterih krvnih označevalcev ali markerjev (CEA, Ca 125), rentgensko slikanje pljuč in kosti, ultrazvok trebušne votline in retroperitoneja, urološki pregled in rektoskopija.

Pogostnost obnovitev bolezni v prvih dveh letih, kar se zelo pogosto odraža tudi v petletnem preživetju, kaže tak vrstni red: rak jajčnikov in jajcevodov, materničnega vratu, nožnice, zunanjšega spolovila in maternične sluznice.

## **Rak jajčnikov in jajcevodov**

Najpogostejši rak jajčnikov je epitelni karcinom (80%), ki vznikne največkrat pri ženskah po 50. letu. Epitelni karcinom jajčnikov je še vedno ginekološki rak, z najvišjim odstotkom obnovitev in tudi z najslabšim petletnim preživetjem (samo 25-35%), predvsem zaradi večinskega deleža bolnic s slabo diferenciranim epitelnim karcinomom stadijev III in IV. V prvih dveh letih se bolezen pri polovici bolnic. Kljub na videz uspešnemu zdravljenju v dveh letih se bolezen v prvih petih letih obnovi pri preostalih 40% bolnic.

Znamenja obnovljene bolezni so: ascites (zaradi karcinoze peritoneja), bolečine v trebuhu in prebavne motnje (zaradi intraabdominalnih metastaz), pogosto sečenje (zaradi lokalnih metastaz), plevralni izliv (zaradi karcinoze plevre).

Poleg ginekološkega pregleda in vaginalnega ultrazvoka so najuporabnejše preiskave za odkrivanje obnovljenega epitelnega karcinoma jajčnikov: določitev Ca 125, ultrazvok trebušne votline in retroperitoneja ter rentgensko slikanje pijuč.

Epitelni karcinom jajcevoda je redek rak rodil, ki ima razen nekaj slabšega petletnega preživetja veliko skupnih značilnosti z epitelnim karcinomom jajčnikov. Pri iskanju recidive raka jajcevodov je pomembno vedeti, da se metastaze epitelnega karcinoma jajčnikov pojavljajo predvsem v retroperitonealnih bezgavkah, v nasprotju z epitelnim rakom jajčnikov, ki se pogosteje ponavlja znotraj trebušne votline. Določitev Ca 125 je za ugotavljanje recidiva raka jajcevodov manj zanesljiva preiskava kot pri adenokarcinomu jajčnikov.

## **Rak materničnega vratu**

95% raka materničnega vratu je planocelularni karcinom, ki se, po nekaterih podatkih, obnovi v približno 35%, večinoma v prvih dveh letih po zdravljenju. Po nekaterih podatkih se pri 25% bolnic planocelularni karcinom materničnega vratu obnovi v zgornji tretjini nožnice, pri 6% bolnic v spodnji tretjini nožnice, pri 43% boinic v parametrijih in ob medenični steni in pri 16% bolnic v oddaljenih organih (jetra, pljuča in kosti).

Znamenja lokalnega recidiva so: otekline noge ali redkeje obeh nog, bolečina v medenici in hujšanje. Oteklina noge je posledica naraščajoče limfatične zapore in/ali zapore iliofemoralnega venskega sistema. Diferencialno diagnostično je potrebno izključiti tromboflebitis, vendar je lokalno napredujoči karcinom pogostejša bolezen. Oteklini se pogosto pridruži bolečina v zgornjem delu noge, ki izžareva proti stopalu. Bolečina v križu je lahko posledica ureteralne zapore, do katere pride v 95% zaradi recidiva, le v 5% pa je posledica obsevanja. Osteoporotično spremenjene kosti so redko pravi vzrok omenjenim težavam, so pa bile prepogosto in predolgo domnevni vzrok. Krvav ali serozni izcedek iz nožnice govori za lokalni, centralno ležeč recidiv, ki ga je lahko ugotoviti in histološko potrditi.

Znamenja oddaljenih metastaz so: kašelj, hemoptiza in povečane nadključnične bezgavke. Enoletno preživetje pri recidivnem invazivnem planocelularnem raku materničnega vratu je 10-15%.



Poleg ginekološkega pregleda in vaginalnega ultrazvoka so za odkrivanje zgodnjih obnovitev planocelularnega karcinoma materničnega vratu pomembni: ultrazvok trebušne votline in retroperitoneja, urološke preiskave, rentgensko slikanje kosti in določitev CEA.

## **Rak nožnice**

Obnovitev planocelularnega raka nožnice je podobna ponovitvi planocelularnega raka materničnega vratu ali planocelularnega raka zunanjšega spolovila. Glede na objavljene podatke se pojavi recidiv planocelularnega karcinoma nožnice v 51%.

Pri 30% bolnic z malignimi in premalignimi spremembami materničnega vratu prihaja tudi do premaligne ali celo maligne spremembe nožnice, najbrž zaradi skupnega dejavnika za nastanek premalignih in malignih sprememb materničnega vratu, zunanjšega spolovila in nožnice (humani virusi papiloma). Podatek je pomemben predvsem zaradi odkrivanja morebitnih drugih rakov. Primarni karcinom nožnice, ki je vzniknil v zgornji tretjini nožnice se obnovi podobno kot planocelularni karcinom materničnega vratu (54% vseh primarnih karcinomov nožnice). Primarni karcinom nožnice, ki je vzniknil v spodnji tretjini nožnice, pa najpogosteje metastazira podobno kot planocelularni karcinom zunanjšega spolovila (32% vseh primarnih karcinomov nožnice).

## **Rak zunanjšega spolovila**

Več kot polovica recidivov planocelularnega raka zunanjšega spolovila je lokalnih, ki zrastejo v bližini odstranjenega primarnega tumorja. Lokalni recidivi se pojavljajo pogosteje pri bolnicah z velikimi primarnimi tumorji in/ali metastazami v bezgavkah.

90% bolnic s stadijem I in II preživi pet let. Metastaze v ingvinalnih bezgavkah, po objavljenih podatkih pomembno vplivajo na preživetje bolnic s planocelularnim karcinomom zunanjšega spolovila. Preko 90% bolnic z negativnimi bezgavkami preživi pet let, s pozitivnimi le 30%.

Znamenja obnovljene bolezni se kažejo kot pekoča razjeda zunajega spolovila in kot ingvinalna ali pelvična bolečina pri metastatsko spremenjenih ingvinalnih in/ali iliaikalnih bezgavkah. Odkrivanje zgodnjih recidivov raka zunanjšega spolovila otežuje okoliščina, da so bolnice pogosto stare in da dolgo časa sramežljivo prikrivajo kakršnekoli spremembe v tem področju.

## **Rak maternične sluznice (endometrija)**

Čeprav je umrljivost zaradi endometrijskega adenokarcinoma manjša kot pri epitelnem karcinomu jajčnikov ali pri planocelularnem karcinomu materničnega vratu, pa je petletno preživetje bolnic neugodno, če upoštevamo številne bolnice s stadijem I. Povprečno petletno preživetje je: stadij I 71,9%, stadij II

49,7%, stadij III 30,7%, stadij IV 9,3%. Endometrijski adenokarcinom se obnovi najpogosteje v obliki oddaljenih metastaz (pljuča), redkeje v trebušni votlini, najredkeje pa lokalno ali pod uretro, zaradi dodatnega pooperativnega obsevanja. Zgodnje obnovitve endometrijskega adenokarcinoma ugotovimo z ginekološkim pregledom in vaginalnim ultrazvokom, ultrazvokom trebušne votline in retroperitoneja, rentgenskim slikanjem pljuč in določitvijo CEA.

### **Literatura:**

1. Shepherd JH, Monaghan JM, eds. Clinical gynecological oncology. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1985: 64-97.
2. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and practice of gynecologic oncology. Philadelphia: Lippincott, 1992: 591-662.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut 1995.
4. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and practice of gynecologic oncology. Philadelphia: Lippincott, 1992: 591-662.
5. Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A, eds. The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus. Lyon: International agency for research on cancer IARC, 1992: 271-281.
6. Bebar S. Rak nožnice. In: Fras AP, ed. Rak nožnice. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku 1994; 3-11.

# RAK urotelija

*Jožica Červek*

Rak urotelija je heterogena skupina malignih bolezni: rak sečnega mehurja je najpogostejši maligni tumor urinarnega trakta, po pogostnosti mu sledi rak ledvičnega meha in sečevodov, najmanj pogost v tej skupini bolezni pa je rak sečnice. Karcinomi sečil vzniknejo v 90 % iz ortotopnega prehodnoceličnega epitela. Veliko redkeje pa so to poroženevajoči ali žlezni karcinomi.

Kot vsaka maligna bolezen se tudi rak sečil po končanem prvem zdravljenju lahko ponovi. Zato mora tak bolnik ostati pod redno zdravniško kontrolo (sledenje bolnika). Namen sledenja je ugotoviti ponovitev bolezni in čim prej pričeti s ponovnim zdravljenjem.

Večina ponovitev bolezni se pojavi v prvih dveh letih po končanem zdravljenju (1). Na možnost ponovitve kažejo prognostični kazalci: stadij bolezni (globina invazije v steno sečil), stopnja diferenciacije karcinoma (celična atipija spremembe na jedrih, število mitoz), način zdravljenja, radikalnost kirurškega posega.

Pri karcinomih sečil so lokalni recidivi pogosti, metastatski potencial pa imajo globoko invazivni karcinomi. Zasevajo limfogeno (abdominalne bezgavke) in hematogeno (jetra, pljuča, kosti).

## Karcinom sečnega mehurja

Karcinome sečnega mehurja delimo glede na prognozo in način zdravljenja v površinske (do  $T_1$ ) in mišično invazivne ( $T_2 - T_4$ ).

Površinski rak sečnega mehurja je v večini primerov lokalizirana bolezen, z majhnim metastatskim potencialom; 5-letno preživetje je 90 %. Lokalni recidivi pa so zelo pogosti, pojavijo se v 80 %. Zato so redne endoskopske kontrole enkrat letno potrebne vsaj 10 let. Metastatski potencial recidivnih karcinomom se poveča na 20 % (2).

Mišično invazivni karcinom sečnega mehurja je ob postavitvi diagnoze že v 50 % sistemska bolezen; 5-letno preživetje je 50 do 20 %, odvisno od globine invazije. Pogostnost lokalnih recidivov pa je odvisna od načina lokalnega zdravljenja. Mišično invazivni karcinom sečnega mehurja odstranimo s totalno cistektomijo ali pa ga zdravimo s postopki, da ohranimo mehur (TUR, kombinirana kemoterapija in radioterapija). Število lokalnih recidivov je po totalni cistektomiji manjše (v naši seriji do 16 %) kot pri zdravljenju, ki ohrani mehur (do 25 %) (3).

**Klinični znaki ponovitve karcinoma urotelija:**

Najpogostejši znak ponovitve karcinoma urotelija je neboleča hematurija, ki jo ugotavljamo v 75 do 90 %.

Motnje mikcije: značilne so pogoste in urgentne mikcije, pekoče mikcije pa se pojavijo pri 30 % bolnikov.

Klinični znaki napredovale oziroma lokalno razširjene bolezní pa so bolečine v mali medenici, zapora danke in otekline nog, ki govorijo za zaporo v limfnem ali venskem sistemu. Tudi hidronefroza, običajno enostranska, je znak napredovale maligne bolezní (4).

Preiskave za potrditev recidiva in za določitev razširjenosti obolenja:

Po anamnezi in kliničnem pregledu opravimo laboratorijske preiskave: nativni pregled urina, pregled krvne slike in določitev dušičnih retentov v krvi (možnost obstruktivne uropatije). Citološka preiskava urina na maligne celice je pozitivna v 70 % in je zato pomembna metoda pri sledenju bolnikov s karcinomom urotelija.

Najpomembnejša preiskava, ki recidiv zanesljivo potrdi, pa je cistoskopija z biopsijo vidnih sprememb v mehurju. Z biopsijo tudi določimo globino invazije v steno.

Dodatne preiskave: rentgensko slikanje pljuč, i.v. pielografija, CT ali UZ abdomna. Z navedenimi preiskavami opredelimo recidiv glede na njegovo velikost in globino invazije v steno, ugotovimo morebitno prizadetost bezgavk in prisotnost oddaljenih zasevkov.

## **Rak sečevodov in ledvičnega meha**

Retrogradna pielografija in uretroskopija z biopsijo sta preiskavi, ki sum na ponovitev bolezní v sečevodih in ledvičnem mehu potrdita ali ovržeta (5).

## **Zaključek**

Krvav urin pri bolniku, ki je bil zdravljen zaradi karcinoma urotelija, predstavlja sum na lokalni recidiv. Utemeljene in potrebne so dodatne endoskopske, rentgenske in laboratorijske preiskave za pojasnitev hematurije.

Bolečine v kosteh, otežkočeno dihanje in kašelj, nelagodnost v trebuhu pa vzbujajo sum na zasevke v oddaljenih organih. Njihovo naravo pojasnimo z ustreznimi preiskavami.

## **Literatura**

1. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995: 56-61.
2. Stimler C, Zukiwski A. Urothelial cancer. In: Pazdur R, ed. Medical oncology: a comprehensive review. Huntington: PRR Inc., 1993: 315-321.
3. Červek J, Čufer T, Kragelj B, Zakotnik B, Stanonik M. Sequential transurethral surgery, multiple drug chemotherapy and radiation therapy for invasive bladder carcinoma: initial report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25:777-782.
4. Newling DWW, Denis L, Gerard JP, Scalliet PGM, Stoter G. Bladder cancer. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U, eds. Oxford textbook of oncology. Vol.2. Oxford: Oxford University Press, 1995: 1459-1479.
5. Vicente J, Laguna P, Palou J, Sole-Balcells FJ. Transitional cell carcinoma in the upper urinary tract: diagnosis and management. Urology Int 1995; 2:7-9.

# RAK LEDVIC

Tanja Čufer

## Uvod

Raka ledvic je, tako v svetu kot tudi pri nas, okoli 2% vseh malignomov. Najpogostejši je adenokarcinom ledvic, imenovan tudi hipernefrom. Hipernefrom predstavlja okoli 90% vseh rakov ledvic in je enkrat pogostejši pri moških kot pri ženskah. V pričujočem sestavku se bom omejila na ta najpogostejši rak ledvic.

Hipernefrom je ozdravljiv, dokler je bolezen omejena na ledvico in sosednje strukture ter je mogoča radikalna odstranitev tumorja oz. tumorskih mas (1,2). Terapija izbora pri hipernefromu je danes radikalna nefrektomija. S tem posegom je moč ozdraviti okoli dve tretjini bolnikov z bolezenskim stadijem I, za katerega je značilno, da je tumor omejen le na ledvični parenhim, okrog polovico bolnikov s stadijem II, pri katerih se je tumorska rašča razširila v perinefritično maščevje, in le tretjino bolnikov s stadijem III, pri katerih je bolezen že zajela veno kavo in/ali lokoregionalne bezgavke (3). Pri ostalih bolnikih pride po sicer radikalnem kirurškem posegu tekom let do obnovitve bolezni v prvih petih letih, vendar pa so ponovitve možne tudi še po desetih in več letih.

## Obnovitev bolezni

Bolezen se lahko obnovi v obliki lokoregionalnega recidiva, oddaljenih metastaz ali obojega. Lokoregionalni recidiv se pojavi pri 3 do 25% bolnikov s hipernefromom (4,5). Oddaljeni zasevki hipernefroma se najpogosteje pojavijo v mehkih tkivih, pljučih, kosteh in centralnem živčnem sistemu (tabela 1). V mehkih tkivih se zasevki najpogosteje pojavijo v podkožju, zasevki v bezgavkah pa so nekoliko redkejši.

### Tabela 1. Mesta najpogostejših zasevkov hipernefroma

- Mehka tkiva (podkožje, bezgavke)
- Pljuča
- Kosti
- Jetra
- Centralni živčni sistem

Biološki potek hipernefroma je zelo različen. Metastatska bolezen se lahko kaže kot počasi potekajoča bolezen, pri kateri so opisana tudi spontana izginotja metastatskih sprememb, s "čudežnimi ozdravitvami", do izredno hitro potekajoče maligne bolezni, pri kateri zasevki izredno hitro rastejo zlasti v visceralnih organih. Metastatski rak ledvic je danes neozdravljiva bolezen. Hipernefrom je tako na radioterapijo kot na kemoterapijo neobčutljiv tumor. Še najbolj uspešna se je pri zdravljenju metastatskega hipernefroma izkazala imunoterapija. V imunoterapiji se najpogosteje uporablja interferon, v zadnjem času pa tudi novejši imunomodulatorji, kot je interlevkin 2. Kombinirano zdravljenje z interferonom in interlevkinom 2 vodi v remisijo obolenja pri približno tretjini bolnikov z metastatskim hipernefromom, ki pa večinoma traja le nekaj mesecev (7). Podobno velik odstotek remisij je mogoče doseči tudi s kombiniranim zdravljenjem z interferonom ter citostatikom vinblastinom (8). Žal so zazdravitev pri bolnikih z obsežno metastatsko boleznijo kratkotrajne in ne podaljšajo preživetja. Boljša pa je prognoza bolnikov s solitarnimi metastazami hipernefroma. V primeru majhnega obsega metastatske bolezni lahko s kirurško odstranitvijo metastaz značilno podaljšamo preživetje. Hipernefrom je eden redkih malignomov, pri katerih je smiselna kirurška odstranitev metastaz. Seveda pa je to možno le v primeru, če je število metastaz majhno in če so le-te dostopne kirurškemu posegu. Petletno preživetje bolnikov s kirurško odstranjenimi solitarnimi metastazami je 30 do 40% (1). Prav zaradi učinkovitosti zdravljenja, pri sicer omejeni skupini bolnikov z metastatskim rakom ledvic, je smiselno razsoj bolezni odkriti v čim zgodnejšem obdobju.

Po radikalni kirurški odstranitvi primarnega tumorja so pri bolnikih s hipernefromom nujno potrebni redni pregledi zaradi sledenja bolezni. Ti pregledi naj bodo v prvih dveh letih pogostejši, nato pa so lahko redkejši.

## **Diagnostični algoritmi obnovitve bolezni**

Obnovljena bolezen se lahko kaže s splošnimi znaki, kot so: povišanje telesne temperature, hujšanje in slabo počutje. Ta splošna znamenja so močno odvisna od razsežnosti metastatske bolezni, zato so v prvem obdobju bolezni redka, pogosto pa jih srečamo pri bolnikih z obsežnimi metastazami.

Pogost spremljevalec obnovitve bolezni je zvišana sedimentacija. Tako kot zvišana sedimentacija v več kot polovici primerov spremlja pojav primarnega tumorja v ledvici, je zvišana sedimentacija velikokrat tudi prvi znak obnovitve bolezni. Višina sedimentacije pri številnih bolnikih zelo dobro sovпада z razsežnostjo metastatske bolezni. Zvišana sedimentacija pri hipernefromu ni posledica anemije, ki pa prav tako pogosto spremlja to bolezen. Višina sedimentacije je tudi dober pokazatelj učinkovitosti zdravljenja. Drugi možni laboratorijski pokazatelji obnovitve bolezni so: povišana alkalna fosfataza in/ali povišan kalcij v serumu pri kostnih metastazah ter patološki biokemični jetrni testi pri jetrnih metastazah.

Na obnovev bolezni lahko velikokrat sklepamo na podlagi kliničnega pregleda. Pri bolnikih s hipernefromom so pogosti zasevki v mehkih tkivih. Ti zasevki se

ponavadi pojavijo v podkožju, redkeje v bezgavkah. Za zasevke hipernefroma v podkožju je značilno, da so večinoma dobro prekrvljeni in zato modro prosejajo. Kliničen pregled nas pogosto vodi tudi do utemeljenega sumu na pojav plevralnega izliva ali pojav metastatskih sprememb v trebušni votlini. Za potrditev tega so potrebne dodatne preiskave.

Ob sledenju bolnikov s hipernefromom je poleg vsakokratnega kliničnega pregleda in laboratorijskih preiskav priporočljivo občasno opraviti še nekatere druge diagnostične preiskave (tabela 2). Ker se metastaze hipernefroma pogosto pojavijo v pljučih, priporočamo presejalno rentgensko slikanje pljuč. Vsekakor pa je treba pljuča rentgensko slikati ob kliničnih simptomih, kot sta kašelj in oteženo dihanje, ki sta lahko prva znanilca razsoja bolezni v pljuča ali plevro. Ob utemeljenem sumu na razsoj v torakalne organe, ki ga z rentgenogramom ni mogoče dokazati, je smiselno opraviti CT.

**Tabela 2. Preiskave ob spremljanju bolnikov s hipernefromom**

Preiskava	Ob rednem obisku	Dodatno po potrebi
Kliničen pregled	+	
KKS in SR	+	
Biokemija	+	
Rtg pc	+ ( 2 x letno 2 leti, nato 1x letno)	+
CT prsne votline		+
UZ trebušne votline	+ ( 2 x letno 2 leti, nato 1x letno)	+
CT trebušne votline		+
Rtg kosti		+
CT CŽS		+
Cito. punkcija mehkih tkiv		+
Cito. pregled punktativ		+

Za izključitev ali potrditev sprememb v trebušni votlini, pa naj bo to lokalnega recidiva ali morebitnih zasevkov v trebuhu, je pri teh bolnikih treba občasno opraviti ultrazvočno preiskavo (UZ) trebuha. UZ ali CT pa sta tudi nujni preiskavi ob kakršnemkoli sumu na ponovitev bolezni. Kadar sumimo na razsoj bolezni v skelet, ki se največkrat kaže z bolečinami v skeletu, lahko pa tudi s patološko frakturo, priporočamo rentgenogram kosti. Ker so metastaze hipernefroma večidel povsem osteolitične, scintigrafije kosti ne priporočamo. Čiste osteolitične lezije se na scintigramu namreč ne vidijo. Ob kakršnihkoli znamenjih prizadetosti centralnega živčnega sistema pri bolnikih s hipernefromom priporočamo CT možganov.

Tam, kjer so tumorske mase dostopne citološki punkciji, je za potrditev metastaz vsekakor potrebno opraviti citološko punkcijo. To velja za vse lezije v mehkih tkivih ter za posamezne lezije v trebuhu in jetrih. V primeru nabiranja tekočin v telesnih votlinah, se priporoča izpraznitvena punkcija in citološki pregled sedimenta punktata. Nujno potrebna je citološka ali patohistološka potrditev metastaz pri solitarnih metastazah. V tem primeru bolnikom tako ali tako večinoma svetujemo kirurško odstranitev metastaz, ki omogoča patohistološko opredelitev procesa in ki pomeni tudi učinkovito zdravljenje.

## **Zaključek**

Čeprav vsaka težava in bolezensko znamenje pri bolniku, ki je bil operiran zaradi raka ledvic, še ne pomeni obnovitve bolezni, pa moramo pri bolniku, ki ima v anamnezi rak ledvic, tako kot pri vsakem bolniku, ki v anamnezi navaja rakavo obolenje, v primeru kakršnihkoli težav ali znakov misliti na možnost razvoja bolezni in to možnost z dobrim kliničnim pregledom in dodatnimi diagnostičnimi preiskavami potrditi ali ovreči.

## **Literatura**

1. Horan JJ, Robertson CN, Choyke PL, et al. The detection of renal carcinoma extension into the renal vein and inferior vena cava: A prospective comparison of venacavography and magnetic resonance imaging. *J Urol* 1989; 142:943-948.
2. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morles P. Renal cell carcinoma: Survival and prognostic factors. *Urology* 1986; 27:291-301.
3. Raftery S. Renal cell carcinoma: Natural history and results of treatment. *Cancer* 1970; 25:26-40.
4. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma: A randomized trial by the Copenhagen renal cancer study group. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1987; 13:665-672.
5. DeVita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott Co., 1993.
6. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC et al. Combination therapy with interleukin-2 and alpha-interferon for the treatment of patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1863-1874.
7. Fossa SD, DeGaris ST. Further experience with recombinant interferon-alpha-2a with vinblastine in metastatic renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1987; 1:36-40.



# RAK MOŠKIH SPOLNIH ORGANOV

*Marjeta Stanovnik*

## **Rak moda**

Rak moda je eden izmed redkih rakov, ki so v visokem odstotku ozdravljivi tudi v napredovalem stadiju, ko je bolezen že močno razširjena. Še večja je ozdravitev pri zgodaj odkriti bolezni. Tako imajo bolniki s seminomom v I. stadiju bolezni od 95 do 100 % možnosti za popolno ozdravitev. V II. stadiju bolezni jih ozdravi od 80 do 90 %, v III. in IV. stadiju pa od 70 do 90 %. Število ozdravljenih bolnikov z neseminomskim rakom moda je nekoliko manjše. V I. stadiju jih ozdravi od 90 do 95 %. Po začetnem zdravljenju z orhiektomijo in retroperitonealno limfadenektomijo pa okoli 10 % bolnikov doživi relaps. V stadiju II A in II B je po orhiektomiji in retroperitonealni limfadenektomiji ter adjuvantni kemoterapiji je ozdravitev okoli 90 %, medtem ko relaps doživi od 1 do 8 % bolnikov. V stadiju II C z obsežno tumorsko maso v retroperitoneju, v stadiju III, z metastazami v mediastinumu in supraklavikularno ter v stadiju IV z metastazami v parenhimskih organih, pa je ozdravitev le od 50 do 80 % (odvisno od obsežnosti tumorske mase in lokalizacije metastaz).

Pri bolnikih, ki so že dosegli popolno remisijo, lahko še vedno pride, ne glede na stadij bolezni, do ponovitve bolezni. Zelo malo je malignih bolezni, pri katerih je tako pomembno pravočasno ugotoviti nov napad bolezni (relaps), kot prav pri bolnikih z rakom moda. To je pomembno zato, ker imajo bolniki, ki so doživeli relaps, ob pravočasni diagnozi in ustreznem zdravljenju, še vedno možnost popolne ozdravitve. Bolezen se najpogosteje ponovi v prvem in drugem letu po končanem zdravljenju. Niso pa tako redki relapsi tudi kasneje, 5, 8, 10 ali celo 12 let po tem, ko je bolnik dosegel popolno remisijo. Pri nekem bolniku z ozdravljenim seminomom moda smo ugotovili relaps bolezni s seminomsko metastazo v levi nadključnični jami celo 28 let po zaključku zdravljenja seminoma.

Glede na največjo pogostnost relapsa takoj po končanem zdravljenju, so redne kontrole smiselne samo v prvih letih po zaključenem zdravljenju. Bolnike kontroliramo v prvem letu vsak drugi mesec, v drugem letu na tri mesece, v tretjem na 4-5 mesecev, v četrtem na 6 mesecev, po 5. letu pa enkrat letno do 8. ali 10. leta (odvisno tudi od stadija bolezni).

Na žalost večina bolnikov v začetku nima posebnih težav, po katerih bi pravočasno posumili na morebitno ponovitev bolezni. Bolnik lahko s samopregledovanjem opazi morebiten pojav tumorja v preostalem modu ali povečane bezgavke (najpogosteje v levi nadključnični jami). Bolnike, pri katerih obstaja velika možnost za ponovitev bolezni, zato tudi opozorimo na morebitne spremembe, ki bi lahko kazale na ponoven pojav bolezni. Tudi pri rednih kontrolah bolnikov moramo zato biti še posebej pozorni na zatrdline v

preostalem modu, na povečane bezgavke, predvsem v levi nadključnični jami, na morebitno ginekomastijo, na tipljive tumorje v trebuhu, na nevrološke motnje (predvsem centralnega živčnega sistema - CZS), na izgubo telesne teže, na bolečine ali trdovraten kašelj. Na žalost pa se te spremembe pokažejo šele, ko je bolezen že močno razširjena.

Pri večini bolnikov z rakom moda pa imamo možnost odkriti relaps bolezni že veliko prej. To nam omogoča laboratorijska kontrola vrednosti tumorskih markerjev. Približno 90 % bolnikov ima pred začetkom zdravljenja zvišane vrednosti vsaj enega od treh tumorskih markerjev (AFP, BHCg, LDH).

Ko dosežemo kompletno remisijo, se normalizirajo tudi vrednosti tumorskih markerjev. Če se bolezen ponovi, se ponovno zviša, in to najpogosteje, tisti marker, ki je bil patološki že pred začetkom zdravljenja. Ker so omenjeni tumorski markerji visoko senzibilni in visoko specifični, je lahko njihovo naraščanje prvi znak za ponovitev bolezni, še preden se ta pokaže s klinično sliko ali jo dokažemo z drugimi diagnostičnimi postopki. Zato je pravilo, da moramo vsako ponovno narascanje vrednosti tumorskih markerjev vzeti kot resen znak za ponovitev bolezni in takoj opraviti potrebne kontrolne preiskave za določitev mesta relapsa.

Poleg natančnega kliničnega pregleda naj opravi bolnik še rentgenski pregled pljuč, UZ trebuha in preostalega testisa, CT trebuha in po potrebi tudi prsnega koša ali glave, ter osnovne laboratorijske krvne preiskave. Če je možno, opravimo tudi ultrazvočno vodeno citološko punkcijo sumljivih sprememb. Včasih pa z nobeno od naštetih preiskav ne moremo ugotoviti relapsa bolezni. Ob naraščajočih vrednostih tumorskih markerjev se tudi v takih primerih odločimo za ponovno uvedbo kemoterapije, ker menimo, da gre za mikroskopsko bolezen, ki je z običajnimi diagnostičnimi preiskavami še ne moremo odkriti.

Omeniti moram še težave, ki jih lahko imajo ozdravljeni bolniki po dolgotrajni, intenzivni citostatski terapiji, po večkratnih operacijah ali po obsevanju. Ti bolniki imajo pogosto težave, ki lahko kažejo na ponovitev bolezni, vendar se kasneje izkaže, da gre le za komplikacije po zdravljenju. To pa so pasažne motnje, ileus, limfatične ciste v retroperitoneju, okvare ledvic, centralnega ali perifernega živčevja, spremembe v krvni sliki.

Bolnike s tumorjem mod zdravimo in kontroliramo v Onkološkem inštitutu.

Kontrolne in diagnostične preiskave pa bolniki lahko opravijo tudi v drugi ustanovi, vendar s pogojem, da so te opravljene v čim krajšem času in z veliko natančnostjo. Zavedati se namreč moramo, da je v primeru relapsa bolezni potrebno čimprej pričeti s ponovnim zdravljenjem, saj lahko vsak zamujen dan pomeni hujšo obliko bolezni in težjo ozdravitev.

## **Rak prostate**

Rak prostate je ozdravljiv samo v zgodnjem stadiju bolezni, ko je tumor omejen na prostato in še ne metastazira v bezgavke ali druge organe. Metastatični rak prostate je neozdravljiva bolezen, 10 let preživi manj kot 5 % bolnikov. Bolniki z zgodnjim rakom prostate živijo dlje, v najboljših primerih jih 10 let preživi tudi

do 80 %, odvisno seveda od stadija bolezni in diferenciacije tumorja. Redni pregledi so potrebni pri bolnikih, ki so bili radikalno kirurško zdravljeni ali obsevani in še niso imeli metastaz. Taki bolniki veljajo za ozdravljene in pri njih lahko ob zgodnjem odkritju obnove bolezni z ustreznim hormonskim zdravljenjem ublažimo morebitne težave, pri nekaterih pa celo upočasnimo napredovanje bolezni. Kontrolne preiskave bi morali opravljati vsaj 2 - 3-krat letno, kar je seveda odvisno od vrste preiskave. Ker vemo, da rak prostate najpogosteje zaseva v kosti, moramo biti posebno pozorni na morebitne bolečine v kosteh, ki so se pojavile na novo ali ali ki so spremenile svoj značaj. Pozorni moramo biti tudi na motnje pri mikciji, da ne bi prezrli lokalni recidiv.

Prva in najpomembnejša preiskava je klinična. V laboratoriju določamo vrednosti AF, kisle fosfataze in PSA v serumu. Z rentgensko in scintigrafsko preiskavo ugotavljamo mesto morebitnih zasevkov v kosteh. Ultrazvočna preiskava pa nam pomaga pri odkrivanju povečanih retroperitonealnih bezgavk in lokalnega recidiva v prostati. če je potrebno, s citološko punkcijo potrdimo maligni proces. če je s katerokoli od teh preiskav podan sum na ponovitev bolezni, je potrebno diagnostiko izpeljati do konca, do jasne potrditve ponovnega razrasta malignoma. Takega bolnika je nato potrebno napotiti na ustrezno zdravljenje. Bolnike z napredovalim rakom prostate, ki že prejemajo zdravlila, pa moramo tako ali tako redno pregledovati, da lahko spremljamo učinkovitost zdravljenja.

## Literatura

1. DeWys WD. Urologic and male genital malignancies. In: Skeel RT, ed. Handbook of cancer chemotherapy. 3rd ed. Boston: Little Brown, 1991: 220-236.
2. Einhorn LH, Richie JP, Shipley WU. Cancer of the testis. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer: principles and practice of oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993: 1126-1151.
3. Hanks GE, Myers CE, Scardino PT. Cancer of the prostate. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer: principles and practice of oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993: 1073-1113.
4. Horwich A, ed. Testicular cancer: investigation and management. London: Chapman & Hall, 1991.
5. Jones WG, Smith PH. Cancer of the prostate. In: UICC - International Union against Cancer: Manual of clinical oncology. 6th ed. Berlin: Springer Verlag, 1994: 409-418.
6. Keller JW, McCune CS, Sahasrabudhe DM. Urologic and male genital cancers. In: Rubin P, McDonald S, Qazi R, eds. Clinical oncology: a multidisciplinary approach for physicians and students. 7th ed. Philadelphia: Saunders WB, 1993: 419-453.
7. Meyer S, Nash SC. Prostate cancer: making survival decisions. Chicago: The University of Chicago Press, 1994.
8. Schmoll HJ, Hossfeld DK. Cancer of the testis. In: UICC - International Union against Cancer: Manual of clinical oncology. 6th ed. Berlin: Springer Verlag, 1994:395-408.

# BOLEČINE V KOSTEH IN MALIGNA BOLEZEN

*Branko Zakotnik*

## 1. Uvod

Bolečine v kosteh in sklepih so eden najpogostejših razlogov, ki pripeljejo bolnike k zdravniku. Ponavadi so vzrok za to degenerativne in/ali vnetne spremembe, včasih pa je temu vzrok maligna bolezen. Pri pojavu bolečin v kosteh se tako pri bolniku kakor tudi pri zdravniku vzbudi strah (ponavadi ostane pri obeh skrit le v mislih). da gre za kaj "hujšega". Kako postopati pri takem bolniku? Ali predpišemo antirevmatik in čakamo, da težave minejo? Ali napravimo vse dostopne preiskave, da pomirimo bolnika in sebe? V tem kratkem prispevku želim podati nekaj dejstev, ki so pomembna za pravilno ukrepanje pri teh bolnikih.

Metastaze karcinomov so najpogostejša maligna bolezen, ki prizadene kosti. Pri približno 30-70% bolnikov z maligno boleznijo se v toku njihove bolezni pojavijo metastaze v kosteh (1,2,3). V Sloveniji, kjer letno zbolijo približno 7000 prebivalcev za rakom (4), pomeni to letno povprečno od 2000-5000 novih bolnikov s kostnimi metastazami. Ob takšni incidenci lahko pričakujemo vsako leto kar nekaj bolnikov z maligno boleznijo v kosteh v vsaki splošni ambulanti. Med temi bo nekaj plazmocitomov (50-60 novih primerov vsako leto v Sloveniji), še manj pa kostnih tumorjev, ki so na srečo redka bolezen, saj je incidenca v Sloveniji 10-15 na leto (4).

Pri nekaterih bolnikih je preživetje po odkritju kostnih metastaz kratko, manj kot šest mesecev (pljuča), pri drugih, predvsem hormonsko odvisnih tumorjih (dojka, prostata) pa tvorijo bolniki z metastazami v kosteh (brez metastaz v visceralne organe) prognostično najbolj ugodno skupino in je njihovo preživetje ponavadi več let. Tako pri prvih kot pri drugih je pomembno, da metastaze čimprej ugotovimo, jih ustrezno zdravimo in s tem preprečimo najhujše (bolečino, patološke zlome). Na tak način bistveno izboljšamo kvaliteto življenja teh bolnikov in njihovih najbližjih.

## 2. Maligne bolezni, ki prizadenejo kosti

### 2.1. KOSTNE METASTAZE IN PLAZMOCITOM

#### 2.1.1. MEHANIZMI IN PATOGENEZA

Način kako tumorske celice potujejo v kosti, jih razkrajajo in tako povzročajo metastaze je slabo razjasnjen. Ta fenomen poskušajo pojasnjevati s posebnim venskim sistemom v kosteh, kostnim mikrookolišem in v zadnjem času z

odnosom med tumorsko celico in mikrookoljem v kosti. (5). Kostne metastaze so hematogene (v kosti ni limfnih poti). Poseben kompleksen venski sistem vertebralnih, epiduralnih in perivertebralnih ven, ki je povezan med seboj in z drugimi tremi venoznimi sistemi v telesu (kavalni, pljučni, portalni), in ki nima zaklopk, zato kri potuje po njem v obe smeri, je delno razlog za pogosto prizadetost aksialnega skeleta z metastazami. Tumorske celice, ki pridejo v kost, jo lahko razkrajajo neposredno ali preko različnih mediatorjev, kot so rastni faktorji in prostaglandini. Ti mediatorji uravnavajo delovanje osteoklastov in osteoblastov (razgradnjo in tvorbo kosti) zato ponavadi nekateri tumorji tvorijo osteolitične, drugi pa osteoblastne ali mešane metastaze.

### 2.1.2. INCIDENCA

V glavnem prizadenejo kostne metastaze aksialno okostje in spodnje okončine (tabela 1). Ponavadi so multiple (5).

**Tabela 1. Mesto kostnih metastaz po pogostosti**

VRETENCA, REBRA	MEDENICA	STEGNENICA (kolki)	LOBANJA	NADLAHTNICA
69%	41%	25%	14%	10%

Vsaka maligna bolezen lahko tvori kostne metastaze, vendar jih nekateri malignomi tvorijo pogosteje kot drugi (tabela 2). Glede na incidenco in pogostost več kot 80% kostnih metastaz povzročajo karcinomi dojke, pljuč in prostate (5).

**Tabela 2. Pogostost prizadetosti kosti pri posameznih malignomih**

MALIGNOM	PRIZADETOST KOSTI
KARCINOM DOJKE	50-85%
KARCINOM PROSTATE	do 80%
KARCINOM PLJUČ	20-40%
KARCINOM LEDVICE	25%
KARCINOM ŠČITNICE	13%
MELANOM	7%
DEBELO ČREVO, DANKA	4%
PLAZMOCITOM	vedno, razen pri zunajkostni obliki

Najhujši zaplet pri bolnikih s kostnimi metastazami so patološki zlomi kosti, ki nastopijo pri okoli 10% teh bolnikov (5). Večina zlomov prizadene stegnenico (kolk), humerus ali vretenca. Malignomi, ki najpogosteje povzročajo patološke zlome, so prikazani v tabeli 3.

**Tabela 3. Maligne bolezni, ki najpogosteje povzročajo patološke zlome kosti**

DOJKA	LEDVICA	PLJUČA	ŠČITNICA	OSTALI
53%	11%	8%	5%	23%

### 2.1.3. KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Glavna značilnost kostnih metastaz, ne glede na histogenezo je lokalizirana kostna bolečina. Ta bolečina je spočetka lahko občasna in ni vedno povezana z obremenjevanjem, s časom pa postane stalna in neznosna. Vendar pa metastaze niso vedno boleče lahko jih odkrijemo slučajno pri slikanju ali pa se pokažejo kot patološki zlom. Mesto metastaze je ponavadi na poklep boleče. Glede na lokacijo se klinično lahko kažejo kot boleča rama, cervikobrahialgija, bolečina v prsnem košu, lumbalgija ali lumboišialgija, torej kot bolečinski sindromi, ki so v ambulantni zelo pogosti.

### 2.1.4. LABORATORIJ

Biokemične preiskave, ki nam pomagajo pri odkrivanju kostnih metastaz so: alkalna fosfataza (še boljše kostna frakcija), kisl fosfataza (prostata) in kalcij v serumu.

Senzitivnost alkalne fosfataze je od 20-79%, odvisno od osnovne bolezni, specifičnost pa od 80-98% (6,7). Pri bolečini v kosteh so navedene laboratorijske preiskave zelo pomemben kamenček v diagnostičnem mozaiku, ki ga lahko sestavimo v vsaki ambulantni.

### 2.1.5. SLIKOVNA DIAGNOSTIKA (rentgen, izotopi, CT, MR)

Nativni rentgenski posnetek je zelo natančna metoda za razlikovanje metastaz od drugih bolezenskih procesov v kosteh vendar nimam namena opisovati rentgenskih značilnosti kostnih metastaz, ker zdravnik v ambulantni splošne medicine ponavadi v Sloveniji ne odčitava rentgenskih slik. Ponavadi se zanaša na izvid kvalificiranega rentgenologa. Velikokrat se rentgenolog že samo na osnovi rentgenske slike odloči, da gre za metastaze. Ker metastaze v kosteh kažejo ponavadi tri vzorce: osteolitične, osteoplastne in redkeje mešane (tabela 4), lahko glede na izkušnje ugotovim, da so osteoplastne metastaze tiste, ki zahtevajo od rentgenologa najbolj ostro oko in izkušnje, da jih spozna. Dogaja se, da se take metastaze, čeprav obsežne in difuzne, na rentgenski sliki spregledajo in je izvid v mejah normale.

Scintigrafija z <sup>99m</sup>Tc-difosfonatom je zelo zanesljiva diagnostična metoda in ponavadi zazna metastatske spremembe v kosteh okoli 3 mesece prej, kot jih lahko zaznamo z nativno rentgensko sliko (5). Metoda ni zanesljiva in ni indicirana pri čistih osteolitičnih procesih (brez osteoplastne komponente), kot so plazmocitom, karcinom ledvice in ščitnice (glej tabelo 4).

**Tabela 4. Rentgenski prikaz kostnih metastaz**

MALIGNOM	LITIČNE	BLASTNE	MEŠANE
DOJKA	+++	+++	+
PLJUČA	+++	+	++
LEDVICA	+++	-	-
ŠČITNICA	+++	-	-
PROSTATA	±	+++	±
GLAVA, VRAT	+++	±	±
GIT	+++	±	++
GENITOURINARNI TRAKT	+++	±	±
PLAZMOCITOM	+++	-	-

CT in MR (magnetna resonanca) sta zelo natančni metodi za diagnostiko kostnih metastaz, vendar sta v Sloveniji teže dostopni. Njuna prednost (predvsem MR) je pri diagnostiki sprememb v vretencih in hrbtenjači, kjer pa so, kot vemo, metastaze najbolj pogoste.

## 2.2. PRIMARNI KOSTNI TUMORJI

Ker je incidenca primarnih kostnih tumorjev zelo nizka, diagnostični postopki in preiskave pa podobni kot pri kostnih metastazah, bom omenil le nekaj značilnosti, ki se mi zdijo pomembne, da jih pozna vsak zdravnik. Praktično so pomembni trije primarni kostni tumorji: osteogeni sarkom, Ewingov sarkom in hondrosarkom (5). Osteogeni sarkom prizadene najčesteje otroke in odrasčajočo mladino. Ponavadi se pojavi okoli kolena (distalni del femurja, proksimalni del tibije). Zato moramo biti pozorni na težave, ki jih imajo otroci v tem predelu, saj praksa pri nas kaže, da pričnemo zdraviti že zelo obsežne tumorje, kar je seveda povezano s slabšo prognozo. Značilna je rentgenska slika, velikokrat je povečana alkalna fosfataza v krvi. Ewing-ov sarkom je še redkejši, najpogosteje se pojavi v drugem desetletju življenja in najčesteje prizadene medenico, stegnenico, nadlahtnico in rebra. Klinično sta prisotni bolečina in otekline. V krvi je ponavadi levkocitoza, povišani sta sedimentacija in laktat dehidrogenaza. Hondrosarkom se pojavi pri starejših osebah, ponavadi po 40. letu, v kosteh medenice, v stegenici in kosteh prsnega koša. Ponavadi raste počasi in zraste do velikih dimenzij.

## 3. Postopek pri bolnikih z bolečino v kosteh

Kakšen naj bo torej postopek pri bolniku, ki pride v ambulanto z bolečino v kosteh?

Kolikor imamo v glavi zgoraj navedene podatke, si nekakšen racionalni algoritem izoblikuje lahko vsak sam, v okviru danih možnosti. Eden od možnih postopkov bi lahko bil tak:

Vsak bolnik, ki pride v ambulanto z bolečino v kosteh in ki ima v anamnezi maligno bolezen, zasluži poseben postopek. V primeru nevroloških izpadov ali če so prisotni klinični znaki zloma, moramo takega bolnika takoj napotiti v nadaljno obravnavo (travmatolog, ortoped, onkolog). Zavedati se moramo, da postane paraplegija nepovratna po 24-48 urah! Drugače je potrebno poleg kliničnega pregleda, s katerim ponavadi ne moremo ugotoviti neposrednega vzroka bolečine, opraviti pregled krvi (AF, Ca) in rentgensko slikanje bolečih lezij. Če je rentgenski izvid normalen (pozor na osteoplastne metastaze!) in sta povišana AF ali Ca mora tak bolnik opraviti še scintigrafijo okostja. Ponavadi ni potrebno opraviti pregleda izoencima AF (ta preiskava ni povsod dostopna). Pomagamo si tako, da ob AF določimo tudi gama GT in kolikor je ta normalna, z veliko verjetnostjo lahko trdimo, da je povišana kostna frakcija AF. Če bolečine vztrajajo kljub negativni rtg sliki in normalni AF in Ca je potrebno, razen pri malignomih, ki tvorijo izključno osteolitične metastaze (tabela 4) vseeno napraviti scintigrafijo okostja.

Pri bolniku, ki pride v ambulanto prvič z bolečino v kosteh in nima v anamnezi maligne bolezni, je treba opraviti celoten pregled, saj lahko ob tem velikokrat odkrijemo primarni malignom. Postopek bo enak, kot je navedeno zgoraj, če na novo odkrijemo maligno bolezen, najdemo nevrološke izpade ali posumimo na zlom (travmatolog, ortoped, onkolog). Pri ostalih bolnikih pa mora biti postopek seveda čimbolj racionalen. V primeru, da se odločimo za odvzem krvi bi svetoval, da pogledamo tudi AF (in gamaGT). Če je AF zvišana, svetujem, da ne zamahnete z roko, temveč da opravite pri takem bolniku še dodatne preiskave (Rtg, tudi scintigrafijo okostja). Shematično je diagnostični algoritem prikazan na tabeli 5.

#### **4. Zaključek**

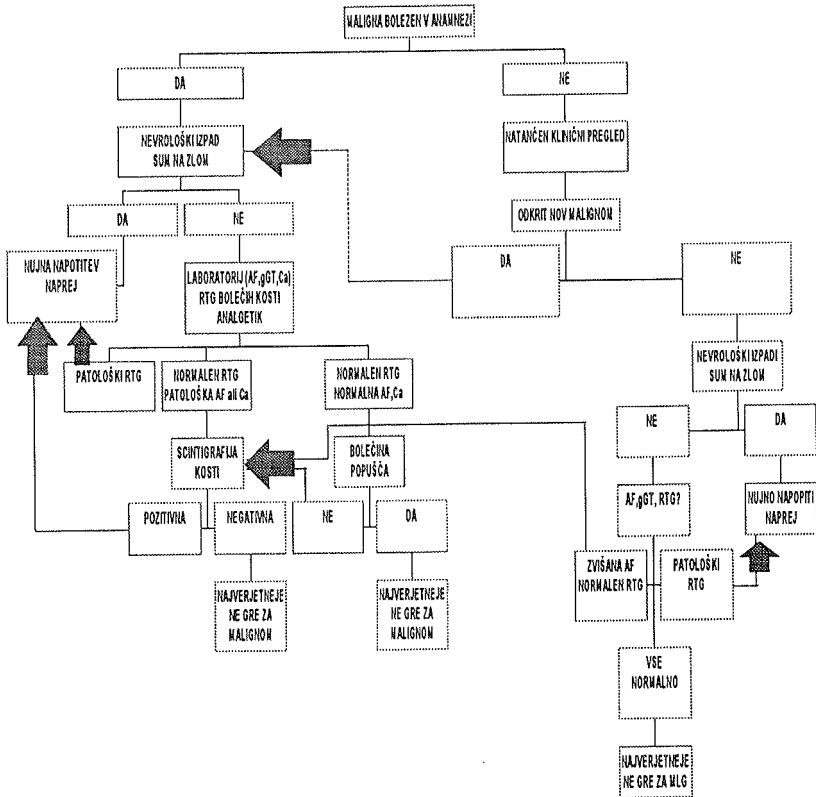
Pri bolečini v kosteh se tako pri bolniku kot pri zdravniku velikokrat pojavi strah, da gre za kaj "hujšega". Menim, da je modro, da se bolniku o tem sumu, če seveda obstaja tudi takoj pove. Tako bosta oba diagnostični postopek vzela resneje. Če se potem izkaže, da je šlo le za bolečino, ki ni v zvezi z maligno boleznijo, bo ta velikokrat že samo zaradi tega manj huda. Če pa se izkaže, da gre za metastaze, bo bolnik o tem pravočasno obveščen (že ob sumu, takrat ko je to najlaže). Tako bo komunikacija med zdravnikom in bolnikom tesnejša, in to je dobro, saj bosta iskrenost in zaupanje vsekakor oba potrebovala pri nadaljnjih srečanjih ob zdravljenju maligne bolezni.

#### **LITERATURA**

1. Silverberg E, Lubera J. Cancer statistics, 1987. CA 1987;37:2-20.
2. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 1950;23:74-85.



Tabela 5. Diagnostični algoritem pri bolniku z bolečino v kosteh



3. Galasko CSB. Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone. Clin Orthop 1982;169:20-27.
4. Incidenca raka v Sloveniji: Poročilo št. 34, Onkološki inštitut, Ljubljana 1995
5. Malawer MM, Delaney TF: Treatment of metastatic cancer to bone. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 4th Edition, 1993, pp 2225-2245.
6. Reale MG; Santini D; Marchei GG; Manca A; Del Nero A; Bianco V; Marchei P; Frati L: Skeletal alkaline phosphatase as a serum marker of bone metastases in the follow-up of patients with breast cancer. Int J Biol Markers; 10(1):42-6 1995
7. Troell RJ; Terris DJ: Detection of metastases from head and neck cancers. Laryngoscope; 105(3 Pt 1):247-50 1995

# KRONIČNA BOLEČINA PRI BOLNIKU Z RAKAVO BOLEZNIJO

## Pomembni dejavniki za uspešno zdravljenje bolečine

*Drago Ažman*

Po definiciji IASP je bolečina čutna in čustvena izkušnja bolnika zaradi fizične okvare nekega tkiva. Zelo pomembno vlogo pri doživljanju bolečine pri bolniku z rakom ima emocionalna komponenta, s strahom, tesnobo in depresijo, kot tudi socialna in eksistenčna komponenta, ko bolnik trpi zaradi strahu pred smrtjo, zaradi izgubljanja svoje identitete, prijateljev itd.

Neodvisno od bolnikovega trpljenja, povzroča nezdravljena bolečina resne organske okvare, posebno še dihalne, če gre za boleče metastaze v rebrih, večja je nevarnost tromboemboličnih težav, mirovanje zaradi bolečin povzroča izgubo mišične mase, pojavijo se motnje v hormonskem ravnovesju itd. Nezdravljena bolečina bolnika skrajno izčrpa, posebej še zaradi bolečin prečuta noč. Kakovost življenja se pri takem bolniku vse bolj slabša.

Bolečino delimo po trajanju v akutno in kronično. Kronična postane tedaj, ko akutna bolečina traja dlje kot 3 mesece. Pri razširjeni ali napredovali bolezni gre predvsem za problem kronične bolečine. Pri napredovali bolezni se jakost bolečine stopnjuje; pri večini bolnikov je stalna, pogosto se javlja v različnem dnevnem ritmu in različno jakostjo. Bolečina se pogosto pojavlja v različnih predelih telesa hkrati in tudi v različnih jakostnih stopnjah.

Po nastanku oz. izvoru ločimo dva tipa bolečine: tako imenovano nociceptivno bolečino, kjer so vzdraženi nociceptorji, ki pošiljajo bolečinske dražljaje po senzoričnem živčevju preko medule spinalis v centralno živčevje. Če so prizadeti nociceptorji v notranjih organih prsne in trebušne votline, imenujemo to bolečino visceralna bolečina; ta se prenaša v centralno živčevje preko simpatičnega nitja. Nevropatska bolečina, pri kateri gre za okvaro perifernega živca, živčnega pleteža ali hrbtnjače, pa nastane na višjem nivoju in nociceptorji pri tem niso vzdraženi.

Natančna opredelitev izvora bolečine je za bolnika zelo pomembna iz praktičnega vidika - zaradi ustrezne izbire primernega zdravljenja. Nociceptivno bolečino zdravimo predvsem s sistemskimi analgetiki, perifernimi in opiatnimi, kar je odvisno od jakosti bolečine, nevropatska bolečina pa se slabo odziva na opiatne analgetike. To bolečino zdravimo z regionalnimi blokadami z lokalnimi anestetiki. Iz prakse vemo, da je bolečina pogosto mešanga izvora in moramo za uspešno obvladovanje bolečine uporabiti več vrst zdravljenja.

Pri bolniku z bolečino je v začetku zdravljenja pomembna izčrpna anamneza o poteku sedanje bolezni, o prejšnjih boleznih, razvadah (alkoholizem, jemanje

pomirjeval ) in drugem. Bolnika vprašamo kakšen ima tek in prebavo in če uporablja zdravila, ki niso v povezavi s sedanjo boleznijo.

Pri bolečini ugotovljamo, kje, kdaj in v kakšnem zaporedju je bolečina nastala, kako se pojavlja, kakšna je njena dinamika in podobno. Pozorni moramo biti na pojavljanje bolečine pri raznih telesnih dejavnostih ter na dnevni ritem bolečine, ki je lahko celodnevna, ali pa se pojavlja samo ponoči ali samo podnevi. Pomemben je tudi podatek, kje se bolečina pojavlja - v kosteh, notranjih organih prsne ali trebušne votline, v glavi, v okončinah.

Pri kliničnem pregledu bolnika ugotovljamo spremembe na površini telesa, pregledamo prsno votlino zaradi morebitnega izliva, otipamo trebuh zaradi obstoja patoloških rezistenc in ugotovljamo povečanost organov predvsem jeter ali vranice. Pregledamo tudi okončine in njihovo gibljivost. Na kratko preverimo še nevrološko stanje, zlasti pri nevrološki bolečini.

Ko bolnik pride k zdravniku, ki se ukvarja z zdravljenjem bolečine, je bil v večini primerov že na specifičnem onkološkem zdravljenju. Večina laboratorijskih in drugih diagnostičnih preiskav, kot so rgt, Uz, in izotopske preiskave je že opravljenih, tako da si laže ustvarimo sliko bolnikovih težav. Nekatere preiskave po potrebi tudi ponovimo, zlasti še, če se dinamika bolnikove bolezni hitro menja in je bolnikovo specifično zdravljenje izčrpano. Tu pride v poštev le paliativno protibolečinsko zdravljenje.

Poleg specifičnega onkološkega zdravljenja, kot je kirurško, obsevalno in kemično, je zdravljenje bolečine za bolnika, ki trpi prvenstvenega pomena..

Cilji protibolečinskega zdravljenja so trije:

1. da bolniku omogočimo spanec brez bolečin,
2. da mu omogočimo normalno počutje in počitek čez dan,
3. da mu omogočimo opravljanje vsakdanjih opravil in potreb, pa tudi poklica.

Zdravljenje bolečine je uspešno samo tedaj, če ob dobri objektivni diagnostiki ugotovljamo tudi jakost bolečine. Ker pa je bolečina individualno doživetje bolnika, lahko edino bolnik sam oceni njeno jakost. Za to oceno se poslužujemo predvsem vizuelne analogne skale VAS od 1 - 10, ali pa tudi verbalne deskriptorske skale. Z ovrednotenjem bolečine po VAS lahko bolečino opredelimo kot zmerno, srednjo, ali močno, kar nam je po smernicah WHO tudi vodilo, katera analgetska zdravila bolnik potrebuje.

Za uspešno obvladovanje bolečine je najpomembnejše zdravljenje z analgetskimi zdravili, predvsem z opiatnimi analgetiki, naravnimi in sintetičnimi pripravki.

Če bolnikovo stanje dopušča, je najbolj primeren način vnosa zdravil skozi usta. S tem omogočimo bolniku, da je pri zdravljenju samostojen in neodvisen od tuje pomoči. Drugi razlog za tako zdravljenje je posebej pri morfinu pomemben tudi zaradi tega, ker pri dajanju zdravila skozi usta, v primerjavi s parenteralno aplikacijo tega analgetika, nastaja več aktivnega metabolita morfina M-hexaglukorinida, ki je še močnejši analgetik kot matična substanca.

Drugi, zelo pomemben faktor za uspešno delovanje analgetskih zdravil je, da bolnik jemlje zdravilo redno, v takšnih časovnih intervalih, da glede na biotransformacijo zdravila, dosega vedno zadostno serumsko koncentracijo, ki presega bolečinski prag, hkrati pa zagotavlja obseg varnosti glede toksičnih pojavov.

Najbolj neprimeren način dajanja analgetskih zdravil je njihovo jemanje po potrebi, kadar bolnik občuti bolečino. Pri takšnem načinu uporabe najpogosteje pride zaradi hitrega porasta koncentracije medikamenta v serumu do toksičnih pojavov v centralnem živčevju, prav tako pa pri opiatnih analgetikih pri takem načinu jemanja tudi več stranskih pojavov. Večja je tudi možnost za zasvojenost z morfinom.

Če bolnik zdravil ne more zaužiti skozi usta, lahko zdravilo ponudimo v obliki svečk ali podkožnih injekcij, s stalno vstavljenimi plastičnimi kanili, pa tudi v i.v.oblikah v bolusu, v trajni ali PCA infuziji ter v alternativnih tehnikah, ki jih bomo omenili pozneje.

Pomembna novost pri dajanju analgetskih zdravil je retard tableta, ali mikropeletirana oblika analgetika, ki počasi, od 12 -24 ur enakomerno oddajata učinkovino. S tem dosežemo enakomernejši nivo v serumu in boljši analgetski učinek. Od neopiatnih analgetikov imamo v tej obliki na našem tržišču na voljo Ketonal Retard in Naprosyn 500, od opiatnih analgetikov Tramal R100 mg, v kratkem pa pričakujemo tudi tablete morfina-MST v več jakostih. Te tablete v Onkološkem inštitutu uporabljamo že vrsto let z zelo dobrimi izkušnjami. Na evropskem tržišču je na voljo še več podobnih pripravkov, kot npr. najnovejši mikropeletiran morfin v kapsuli, Kapanol, pri katerem zadošča že en odmerek dnevno in ga dobimo v različnih jakostih. Retardna oblika zdravila razvije svoj polni učinek šele po nekaj urah.

Smisel in namen retardne oblike nekega zdravila je predvsem v tem, da pri bolniku skušamo ugotoviti najmanjši, a vendar polno učinkujoč odmerek zdravila za 12 ur. če ima bolnik dodatne obremenitve, kot so različna dnevna opravila, ko se bolečina običajno stopnjuje, ko gre za tako imenovano incidentalno bolečino, pa v takih okoliščinah dodamo še hitro učinkujočo obliko zdravila, navadno v kapljicah, ki deluje od 4 - 6 ur.

Ko se odločamo za zdravljenje z opiatnimi analgetiki v retardni obliki, moramo najprej ugotoviti, kakšen odmerek bolnik rabi. To ugotovimo tako, da bolniku predpišemo kapljice, bolnik pa beleži, koliko kapljic je uporabil v 24 urah. Iz porabe kapljic izračunamo količino analgetika, pri tabletah z 12 urnim delovanjem delimo z 2 in dobimo tako potrebno jakost odmerka. Ker pa včasih tak matematičen izračun ni povsem zadovoljiv, damo bolniku vedno še hitro učinkujočo obliko zdravila v kapljicah ali v kapsuli, da po potrebi, če se pojavi bolečina, vzame dodaten analgetik. Če bolnik dnevno 2-3 x vzame dodatne kapljice, moramo po nekaj dneh odmerek retard tablete zvišati.

Pomembno je, da pri retard tableti zvišamo le 12 urni odmerek, in ne dajemo retard tablete na krajše intervale. Le v izjemnih primerih naj bi 12 urne tablete bolnik prejemal v 8-urnih intervalih. Alternativno lahko MST tableto apliciramo

tudi rektalno. Za uspešno zdravljenje je dobra povezava med bolnikom in zdravnikom izrednega pomena.

Pri paliativnem zdravljenju bolečine pri bolniku z rakom, posebej še v končni fazi bolezni, ko se življenje bolj ali manj izteka, naj bolnik prejema ustrezno močne analgetike v zadostnih odmerkih. Pogosto se srečujemo s pomisleki, oziroma s strahom, da bo bolnik postal zasvojen z analgetiki. Ta strah se pojavlja tako pri bolniku, kot tudi pri zdravniku, čeprav danes vemo, da je možnost prave psihične zasvojenosti pri onkološkem bolniku skoraj povsem zanemarljiva. Pa tudi če se pri terminalnem bolniku s pričakovano kratko življenjsko dobo taki znaki pojavijo, je to manjše zlo kot pa neznosna bolečina. V svetu, tako razvitem, kot nerazvitem, je poraba opiatnih analgetikov zelo različna, običajno premajhna, da bi resnično pokrila vse potrebe bolnikov z bolečino. Uspešnost analgetske terapije merimo s porabo morfina na milijon prebivalcev. V Evropi daleč prednjači Danska, z okoli 30 kg/ milij., Nemčija okoli 4 kg/ milij., v Sloveniji je poraba po približnih cenitvah na OI okoli 1,6 kg/ milij. preb. Podobno stanje je v Italiji in Franciji

Pri določanju odmerkov opiatnih analgetikov se moramo ravnati povsem individualno, vsakemu posameznemu bolniku primerno. Toleranca je individualna lastnost, da bolnik po določenem času rabi močnejši odmerek zdravila. Pri bolnikih s stabilno toleranco je potrebno odmerek spreminjati na daljši čas, pri drugih pa zelo hitro. Toleranca se pri napredovali bolezni spreminja tudi zaradi objektivno povečanih bolečin, ko bolnik rabi višje odmerke zdravila. Na splošno pa za opiatne analgetike velja, da moramo bolniku predpisati tak odmerek zdravila, ki učinkovito odpravlja bolečino, ki pa ne presega toksičnih vrednosti, zaradi katerih lahko nastopijo znaki centralne depresije, predvsem dihalnega centra in motnje zavesti. V praksi depresijo dihalnega centra srečujemo bolj poredko, ker bolečina dihalni center stimulira.

Opiatni analgetiki povzročajo včasih tudi neprijetne stranske pojave. Bolnik, ki je opiate začel dobivati običajno občuti več stranskih učinkov kot bolnik, ki ta analgetika že dalj časa prejema.

Pomembni začetni stranski učinki, kot so zaspanost, navzea, bruhanje, vrtoglavica, potenje, zastoj urina in srbež so prehodnega značaja in kmalu minejo ali pa se umirijo. Pomembnejši stranski učinek pa je zaprtje, ki se vedno pojavi in ki lahko bolniku povzroča hude preglavice, enako kot bolečina, zlasti pri bolniku, kjer je že zaradi narave bolezni prizadet prebavni trakt. Izrednega pomena je, da pri bolniku redno skrbimo za ustrezen režim odvajanja, pri hudi zapeki z močnejšimi laksansi, sicer pa z rednim dodajanjem laktuloze (Portalaca). Najhujši stranski učinki zaradi prevelikega odmerka zdravila so predvsem motnje zavesti ter centralna depresija vitalnih centrov.

Začetna zaspanost je kot stranski učinek občajno pri bolniku dobrodošla, saj mu pogosto omogoča, da se po daljšem času zopet lahko naspi in se odpočije po prečutih nočeh.

Za izbiro primerne analgetika nam je v pomoč tristopenjska lestvica, ki jo priporoča Svetovna zdravstvena organizacija: za zmerno bolečino. predpišemo periferne analgetike (Paracetamol), in nesteroidna analgetika, za srednje

močno bolečino poleg perifernih analgetikov še srednje močne opiate (Tramadol in kodein), pri najmočnejši bolečini pa močne opiate (morfin, metadon). Za zdravljenje bolečine uporabljamo samo tista opiatna zdravila, ki so MU agonisti. Za zmerno bolečino štejemo vrednosti po VAS do 3, za srednjemočno bolečino od 3 - 6, kar je nad 6, pa imamo za močno bolečino.

Kadar je jakost bolečine na meji med srednjo in močno bolečino in ima bolnik precejšnje prebavne težave, se je težko odločiti, kdaj preiti na najmočnejši analgetik. Običajno pride do dodatnih težav, ki bolnika lahko izredno motijo. V takih primerih raje čimdelj vztrajamo pri najvišjih odmerkih srednje močnega analgetika, ker po izkušnjah vemo, da le ta povzroča manj težav kot pa morfin. Primerjava nižjih odmerkov morfina z višjimi odmerki srednje močnega analgetika, ob enakem analgetičnem učinku, govori v prid čim daljši uporabi srednje močnega opiata.

Bolnik v napreduje obliki bolezni ali v njeni končni fazi pogosto težko prenaša peroralno zdavljenje s protibolečinskimi zdravili. Takrat moramo uporabiti drugačne oblike dajanja. Tudi na domu se zdravnik pogosto srečuje z takim bolnikom. V poštev pride predvsem dajanje analgetika v podkožje, z vstavljenjo plastično iglo, v katero lahko tudi svojci vbrizgavajo analgetik v določenih časovnih intervalih. Takemu bolniku lahko v bolnišnici dajemo analgetik v podkožje ali v žilo, v trajni infuziji, ali pa tudi s pomočjo PCA črpalke, kjer si poleg osnovne analgezije bolnik z dodatnimi bolusi analgetika sam ureja bolečino. Predpogoj za takšno zdravljenje je določena pripravljenost ali zmožnost bolnika za sodelovanje..

Pri nekaterih bolnikih običajni načini dovajanja analgetikov ne ustrezajo; učinek ni zadosten, ali pa jih bolnik ne prenaša. V takih primerih lahko opiatne analgetike, predvsem morfin dovajamo v spinalni prostor po katetru, epiduralno ali intratekalno. Pri takšni tehniki dosežemo enak analgetski učinek že z desetino systemskega odmerka, če analgetik apliciramo intratekalno. Dodajanje analgetika v likvor pa zahteva skrbno ravnanje s katetrom, posebno glede nevarnosti okužbe. Sedaj imamo na voljo tudi posebne rezervoarčke - elastomere, ki omogočajo, da bolnik dobiva določeno količino analgetika kontinuirano, v določenem času. Enkratna polnitev takšnega elastomera zadošča za ca 72 ur. Žal lahko en elastomer uporabimo največ dvakrat, to pa predstavlja pri takšni analgeziji dodaten strošek.

Alternativna možnost dajanja analgetske terapije je tudi aplikacija analgetika v obliži..Ti obliži vsebujejo analgetik Fentanyl. En obliž deluje ca 72 ur, delovati pa začne 8 ur po aplikaciji.Ti obliži so na voljo v različnih koncentracijah zdravila.

Glavni cilj paliativnega zdravljenja je, da z ustreznimi odmerki systemskih analgetikov umirimo bolečino. Poleg analgetikov uporabljamo pri zdravljenju bolečine tudi skupino zdravil, ki jih s skupnim imenom imenujemo koanalgetika. V to skupino štejemo: kortikosteroide, antikonvulzive, triciklične antidepressive, ki delujejo sinergistično na inhibitorne bolečinske poti v meduli spinalis, podobno kot Tramadol, antiemetiki in bifosfonati.

Pri zdravljenju nevropatske bolečine so najbolj učinkovite blokade z lokalnimi anestetiki. Blokade izvajamo na posamičnem živcu, živčnem pletežu ali centralno, v predelu medule spinalis, preko spinalnega epiduralnega katetra. Pri bolečinah posebne etiologije uporabljamo tudi druga analgetska zdravila, kot npr. Ketamin, Meksiletin, Xylocain in Capsaicin.

Zdravljenje bolečine s sistemskimi analgetiki pomeni osnovo paliativnega zdravljenja napredovale rakave bolezni. Paliativno obsevanje bolečih kostnih zasevkov, paliativna kemoterapija in razbremenitveni kirurški posegi ter v zelo redkih primerih neuroablativni posegi za zmanjšanje bolečin dopolnjujejo analgetsko zdravljenje bolnika z bolečino.

Kratek pregled najbolj uporabnih opiatnih analgetikov za zdravljenje srednje in močne bolečine pri bolniku z rakom, ki so v redni preskrbi ali pa njih odobritev pričakujemo v prihodnosti

### **ZMERNI -SREDNJEMOČNI OPIATI:**

**1. Kodein** - je približno 5-krat manj učinkovit od morfina, deluje pa tako, da se metabolizira v morfin. Dosegljiv je samo v tabletah, po 30 mg. Na Onkološkem Inštitutu imamo tudi kapljice, kjer je v 1 kapljici 2,5 mg Kodeina. En odmerek Kodeina je učinkovit približno 6 ur. Na evropskem tržišču je v prometu tudi kodein Retard tableta : DHC retard 60 mg .

Priporočena dnevna doza 2 tab.dnevno. Pri nas z to obliko izkušeni nimamo. Po na vedkih iz literature lahko uspešno zdravimo srednjemočno bolečino pri cca 24% rakavih bolnikov z srednje močno bolečino.

**2. Tramadol** (Tramal-Bayerfarma, Tadol - Krka) je analgetik z dvojnimi učinkovanjem: kot MU agonist se veže na opiatne receptorje in sproži mehanizem centralne analgezije, njegov drugi učinek pa je preprečevanje vezave monoaminov na serotonininsko in adrenalinsko nitje v descendenčnih progah, podobno kot triciklični antidepresivi; na ta način se aktivira descendenčni inhibični mehanizem. Prav zaradi samo delnega učinka kot MU agonist povzroča najmanj stranskih učinkov opiatnih analgetikov. Analgetična učinkovitost je od 5 - 10 krat slabša od morfina. Na voljo je v vseh farmacevtskih oblikah pri obeh proizvajalcih. Od lanskega leta je v uporabi tudi retard oblika Tramal R 100 mg Bayerfarma. Za preparate tramadola zadošča običajni recept, za Kodein je potreben dvojni recept.

### **MOČNI OPIATI:**

**1. Morfin:** je najmočnejši analgetik; uporabljamo ga v kapljicah, ampulah in retard tabletah. V hitroučinkujoči obliki deluje 4 ure, v retard obliki 12 ur. V redni preskrbi imamo na voljo samo ampule po 20 mg. V kratkem pričakujemo v redni preskrbi tudi retard MST tablete v jakosti 10, 30, 60, in 100 mg.

Na Onkološkem Inštitutu že dolgo uporabljamo magistralno pripravljeno analgetično mešanico, t.j. sirup z dodano količino morfina na določen volumen, običajno v 20 ml sirupa. To obliko zadnja leta opuščamo, ker imamo na voljo tudi analgetične kapljice, kjer je v 1 kapljici 1 mg morfina. Takšna oblika je pripravnejša

za pripravo, ker z individualno določenim številom kapljic lahko za vse bolnike uporabimo isti pripravek, medtem, ko je treba pri sirupu za vsakega bolnika pripraviti analgetik individualno.

Magistralna priprava svečk je pri Morfinu dokaj neugodna, zaradi tega jih ne uporabljamo. Na evropskem trgu so te svečke že dostopne, upamo, da jih bomo v doglednem času dobili tudi pri nas.

**2. Metadon - Heptanon** - spada med močne analgetike, analgetični učinek traja okoli 6 ur, to je v času reabsorpcije in distribucije zdravila. Metaboliti pa ostajajo dolgo prisotni v serumu in povzročajo moteče stranske učinke zlasti pri starejših bolnikih. Na voljo je v vseh farmacevtskih oblikah z hitrim učinkovanjem.

**3. Fentanyl** - spada med močne analgetike, uporabljamo ga v anesteziologiji v ampulah. Prav tako pride v poštev uporaba v terapiji bolečine, posebno v spinalni aplikaciji s katetrom. Nova oblika Fentanyla je analgetični obliž, ki ima to lastnost, da preko perkutane reabsorpcije deluje analgetično. Na voljo je v več koncentracijah, učinek enkratne aplikacije je 72 ur, začetek delovanja po 8 urah. Pri nas za enkrat še ni dosegljiv.

Problem preskrbe z opiatnimi analgetiki so tudi dosedanja dosti togi predpisi do sedaj veljavne farmakopeje. V mesecu marcu 1996 je uveljavljena v naši republiki nova evropska farmakopeja, ki bo upajmo, z dodatnimi določbami uredila preskrbo z opiatnimi analgetiki po principih sodobnega zdravljenja bolečine z opiatnimi analgetiki.

## Literatura:

1. Köller JM. Understanding cancer pain. Am J Pharm 1990;47:3-6
2. Comprehensive management of cancer pain. WHO Meeting, Geneva 1984
3. Schug SA, Dunlop R, Zech D Pharmacological management of cancer pain. Drugs 1992; 43: 44-53
4. Strang P., University Hospital Uppsala :Cancer Pain-oncological treatment modalities: 1995 :19-15
5. Le Bars D, Willer JC, De Broucker T: Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans. Pain, 1992; 48. -3-20.
6. Patt RB. Cancer Pain. In: Opioid analgesics for cancer pain: toxicities and their treatments. Philadelphia: Lippincott JB. 1993:185-93
7. Asburn MA, Lipmann AG. Management of pain in the cancer patient. Anesth Analg 1993; 76: 402-41
8. Doyle D, Morphine: myths, morality and economics. Postgrad Med J (1991)67(suppl 5), S 570-573.
9. Grossman SA. Is pain undertreated in cancer patients? Advances in Oncology, 1993, Vol.9 No 3,10.
10. Sjogren P and Eriksen J : Opioid toxicity. Current Opinion in Anaesthesiology 1994,7:465 - 46
11. Zimmermann M, Arnau H, Hepper M. Schmerzbehandlung mit Dihydrocodein retard: Der Schmerz (1995) 9:185 - 197



## SODELUJOČI NA 9. ONKOLOŠKEM VIKENDU

prim. **DRAGO AŽMAN**, dr. med., spec. anesteziolog\*  
**FRANC BOŽIČEK**, dr. med., spec. splošne medicine\*\*  
prof. dr. **MARJAN BUDIHNA**, dr. med., spec. radioterapevt\*  
prim. **JOŽICA ČERVEK**, dr. med., spec. internistka\*  
dr. **TANJA ČUFER**, dr. med., spec. internistka\*  
prof. dr. **MIHA DEBEVEC**, dr. med., spec. radioterapevt\*  
**DARJA ERŽEN**, dr. med., spec. kirurginja\*  
doc. dr. **ALBERT PETER FRAS**, dr. med., spec. radioterapevt in ginekolog\*  
**LADICA FURLAN**, dr. med., spec. radioterapevtka \*  
prim. **MILOŠ KRALJ**, dr. med., spec. kirurg\*\*\*  
doc. dr. **JURIJ LINDTNER**, dr. med., spec. kirurg\*  
doc. dr. **SAŠA MARKOVIČ**, dr. med., spec. internistka\*  
prim. **FRANC MAROLT**, dr. med., spec. radioterapevt\*  
prim. **JANEZ NOVAK**, dr. med., spec. kirurg\*  
prim. **GABRIJELA PETRIČ-GRABNAR**, dr. med., spec. radioterapevtka\*  
**FRANC POMPE**, dr. med., spec. kirurg\*  
prof. dr. **ZVONIMIR RUDOLF**, dr. med., spec. radioterapevt\*  
**MARJETA STANOVNIK**, dr. med., spec. internistka\*  
prof. dr. **LOJZE ŠMID**, dr. med., spec. otorinolaringolog\*\*\*\*  
doc. dr. **BORUT ŠTABUC**, dr. med., spec. internist\*  
dr. **MARJETKA URŠIČ-VRŠČAJ**, dr. med., spec. ginekologinja\*  
mag. **MARJETA VOVK**, dr. med., spec. internistka\*  
**BRANKO ZAKOTNIK**, dr. med., spec. internist\*

---

\* Onkološki inštitut Ljubljana

\*\* Zdravstveni dom Šmarje pri Jelšah

\*\*\* Urološka klinika, Klinični center Ljubljana

\*\*\*\* Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Ljubljana

## OSEM ONKOLOŠKIH VIKENDOV

I.

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

II.

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

III.

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

IV.

POKLICNE BOLEZNI IN RAK  
ZDRAVLJENJE BOLEČINE  
22. IN 23. OKTOBER 1993

V.

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

VI.

KOLOREKTALNI RAK  
SPREMLJANJE UMIRAJOČEGA BOLNIKA  
21. IN 22. OKTOBER 1994

VII.

RAK GLAVE IN VRATU  
31. MAREC IN 1. APRIL 1995

VIII.

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

## **SPONZORJI**

**IX. onkološki vikend so gmotno podpri:**

**poleg pokroviteljev**

FONDACIJA "DOCENT DR. J. CHOLEWA"  
GLAXO WELLCOME EXPORT LTD  
PIVOVARNA LAŠKO

še

BAYER PHARMA d.o.o.  
COPRO d.o.o.  
JANSSEN-CILAG  
KEMOFARMACIJA  
KRKA, p.o., Novo mesto  
LEK  
PLIVA LJUBLJANA d.o.o.  
PHARMACIA & UPJOHN  
SALUS LJUBLANA d.d.  
SANDOZ PHARMA SERVICES LTD. BASEL  
SANOLABOR  
SCHERING-PLOUGH/USA  
MEDICOPHARMACIJA  
VALENCIA STOMA-MEDICAL d.o.o.  
ZENECA INTERNATIONAL LIMITED  
ZZZS Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije







*Zofran*

**NAJ BO ZDRAVLJENJE  
MALIGNIH BOLEZNI  
MANJ NEPRIJETNO**

*GlaxoWellcome*

# Zofran

## Preprečevanje bruhanja in slabosti zaradi citotoksične kemoterapije in radioterapije

ODRASLI	1. dan (8 mg ampule)		2.-5. dan (8 mg tablete 2-krat dnevno)
	pred kemoterapijo	po kemoterapiji	
Visokoemetogena kemoterapija			(8) (8)
Emetogena kemoterapija		(8)	(8) (8)
Radioterapija	(8)	(8)	(8) (8)
OTROCI	1. dan (4 mg ampule)		2.-5. dan (4 mg tablete 2-krat dnevno)
	pred kemoterapijo	po kemoterapiji	
5 mg/m <sup>2</sup>		(4)	(4) (4)

## Preprečevanje in zdravljenje pooperativnega bruhanja in slabosti

ODRASLI	
Preprečevanje	počasna iv. injekcija po 4 mg pri uvajanju v anestezijo ali 8 mg peroralno 1 uro pred začetkom zdravljenja
Zdravljenje	počasna iv. injekcija po 4 mg
OTROCI	
	ni dovolj izkušeni

GlaxoWellcome

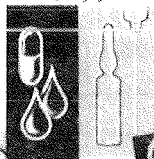
# LAJŠANJE BOLEČINE

*preprosto in zanesljivo*

Akutna in kronična bolečina



Peroralno in parenteralno zdravljenje



Mušji in starejši bolniki



Hospitalizirani in ambulantni bolniki



Zmerna in močna bolečina

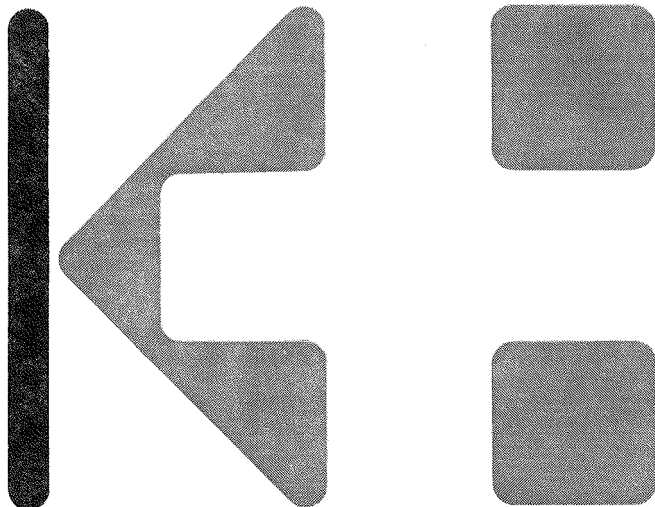


zaupajte **Tramal -u**  
tramadol HCl

Oblike: Tramal 50 : 5 ampul po 50 mg tramadol HCl/ml  
Tramal 100 : 5 ampul po 100 mg tramadol HCl/2 ml  
Tramal kapljice: 10 ml raztopine (100 mg tramadol HCl/ml)  
Tramal kapsule: 20 kapsul po 50 mg tramadol HCl  
Tramal svečke: 5 svečk po 100 mg tramadol HCl

Izdoluje: Bayer Pharma d.o.o., Ljubljana  
po licenci Grünenthal GmbH



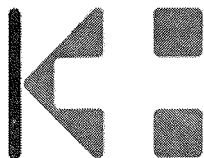


# KEMOFARMACIJA

Lekarne, bolnišnice, zdravstveni domovi  
in veterinarske ustanove večino svojih  
nakupov opravijo pri nas.

Uspeh našega poslovanja temelji na kakovostni ponudbi,  
ki pokriva vsa področja humane medicine in veterine, pa  
tudi na hitrem in natančnem odzivu na zahteve naših  
kupcev.

KEMOFARMACIJA – VAŠ ZANESLJIV DOBAVITELJ!



**KEMOFARMACIJA**

Veletrgovina za oskrbo zdravstva, d.d. / 1001 Ljubljana, Cesta na Brdo 100  
Telefon: 061 12-32-145 / Telex: 39705 KEMFAR SI / Telefax: 271-588, 271-362



Schering-Plough /  
USA

ESSEX CHEMIE EAST AG

PREDSTAVNIŠTVO LJUBLJANA

Mašera Spasičeva 10

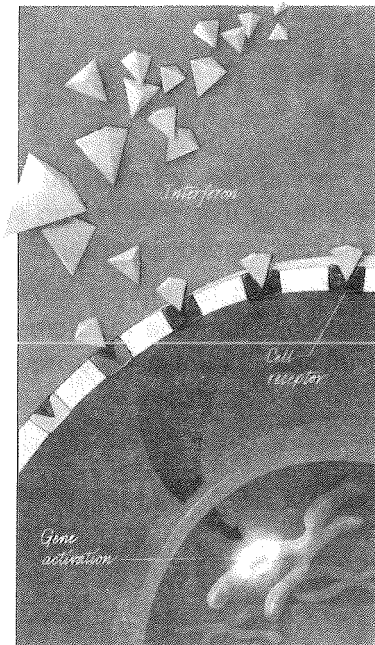
1000 Ljubljana

tel.: 061-1685-008, 372-878

fax: 061-344-498

# INTRON A

INTERFERON ALFA -2b, rekombinantni



Nekateri se odzivajo prihodnosti.

**Mi jo ustvarjamo.**



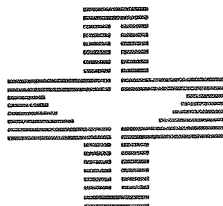
OSKRBA ZDRAVSTVA JE NAŠA NALOGA

**SALUS**

L J U B L J A N A d.d.

ZAUPAJO NAM NAŠI KUPCI IN DOBAVITELJI, ZNANI PROIZVAJALCI  
IZ TUJINE PA SO NAM ZAUPALI TUDI ZASTOPSTVA IN KONSIGNACIJE

SALUS LJUBLJANA D. D. – 1000 LJUBLJANA  
MAŠERA SPASIČEVA 10, TELEFON: N.C.  
(061) 168-11-44, TELEFAX: (061) 168-10-22



**MEDICOPHARMACIA**

medicinsko farmacevtsko podjetje

veledrogerija

uvoz - zastopstva - konsignacija

specializirana maloprodaja

zdravniške storitve

Mali trg 4-7, 1000 Ljubljana, Tel. : 061/ 13-13-301



# Navoban<sup>®</sup>

*tronisetron*

## Visoko selektivni antiemetik

**Enostavno doziranje.  
Vedno le 1-krat na dan.  
Vedno 5 mg.**



**ZDRAVLJENJE IMA TUDI SVOJE SLABOSTI,  
KI JIH JE MOGOČE PREPREČITI ALI OMILITI**



# **ONILAT®**

ondansetron

**IZBOLJŠA BOLNIKOVO KAKOVOST ŽIVLJENJA**

- \* zelo selektiven antagonist receptorjev 5-HT<sub>3</sub>
- \* učinkovito preprečuje in zdravi slabost in bruhanje:
  - po citotoksični kemo- in radioterapiji,
  - po operaciji.

tablete 10 X 4 mg      ampule 5 x 4 mg/2 ml  
tablete 10 X 8 mg      ampule 5 x 8 mg/4 ml

Podrobnejše navodilo o zdravlilu lahko dobite pri proizvajalcu.



# Utrdimo obale življenja

najbolj preizkušen med  
bisfosfonati

zavira izgubo kostne mase

zmanjšuje hiperkalcemijo

lajša bolečino bolnikom  
s kostnimi metastazami



# Pleostat®

Zaviralec resorpcije kosti

tablete

etidronat

**Indikacije in doziranje:** *Pomenopavzalna, senilna in s kortikosteroidi povzročena osteoporozna. Dnevna doza je 400 mg Pleostata. Dajemo ga 14 dni, zdravljenje ponovimo vsake tri mesece. Pagetova bolezen:* Dnevna doza je 5 do 10 mg/kg telesne mase. Dajemo ga šest mesecev. *Hiperkalcemije pri malignih obolenjih:* Dnevna doza je 20 mg/kg telesne mase. Dajemo ga 30 dni. *Heterotopične osifikacije:* Dnevna doza je 20 mg/kg telesne mase. Dajemo ga nekaj tednov. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za bisfosfonate, osteolitične težnje dolgih kosti, huda vnetja v prebavilih, ledvična insuficienca, osteomalacija. **Oprema:** 14 tablet po 400 mg.

Podrobnejše informacije so na voljo pri strokovnjaku.

81010



## 9. ONKOLOŠKI VIKEND

(Zbornik)

*Uredniki:*

B. Zakotnik, J. Lindtner, M. Budihna, F. Marolt, J. Škrk, B. Štabuc, J. Žgajnar

*Izdali:*

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

*Založil:*

GLAXO Wellcome, Export Ltd.

*Lektorica:*

Mira Šekoranj

*Naklada:*

400 izvodov

*Računalniški prelom:*

Studio Trnovo d.o.o., Ljubljana

*Natisnil:*

Nejc d.o.o., Ljubljana, april 1996



Zofra  
on

**NAJHOŠJA  
STRANSKA  
UČINKA  
KEMOTERAPIJE  
IN  
RADIOTERAPIJE**

**GlaxoWellcome**