Onkološki inštitut Ljubljana
Institute of Oncology Ljubljana

ONKOLOGIJA

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE



Urednika

prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

ONKOLOGIJA

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE

elektronska izdaja

UREDNIKA:
prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

AVTORJI:
izr. prof. dr. Darja Arko, dr. med.
Univerzitetni klinični center Maribor
Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

dr. Simona Borštnar, dr. med.
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. mag. Dejan Bratuš, dr. med.
Oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

izr. prof. dr. Gorazd Bunc, dr. med.
Oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

asist. dr. Jasna But-Hadžić, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana
Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

asist. Božidar Casar, univ. dipl. fiz.
Služba za dozimetrijo in kakovost radioloških posegov, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Anton Crnjac, dr. med
Oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

asist. mag. Janka Čarman, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol.
Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Katedra za zdravstveno nego, Fakulteta za vede v zdravstvu Univerze na Primorskem

Maja Česen Mazić, dr. med.
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

doc. dr. Bogdan Čizmarević, dr. med.
Oddelek za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

prof. dr. Tanja Čufer, dr. med.
Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Maja Ebert Moltara, dr. med.
Enota paliativne oskrbe, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Nina Gale, dr. med.
Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

dr. Barbara Gazič, dr. med,
Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Alenka Grošel, spec. med. biokem.
Oddelek za laboratorijske dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. Simon Hawlina, dr. med.
Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med.
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

izr. prof. dr. Veronika Kloboves-Prevodnik, dr. med.
Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Lea Knez, dr. med.
Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

izr. prof. dr. Igor Kocijančič, dr. med.
Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

doc. dr. Viljem Kovač, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Borut Kragelj, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Mateja Krajc, dr. med.
Enota za genetsko svetovanje, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Bojan Krebs, dr. med.
Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

dr. Blaž Krhin, spec. med. biokem.
Oddelek za laboratorijske dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

mag. Katarina Lenart, spec. med. biokem.
Oddelek za laboratorijske dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. Tanja Marinko, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Erika Matos, dr. med.
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.
Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

mag. Barbara Možina, spec. med. biokem.
Oddelek za laboratorijske dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.
Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko, Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani

doc. dr. Maja Mušič, dr. med.
Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Katedra za slikovno diagnostiko, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol.
Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Iren Oblak, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

mag. Bojana Pajk, dr. med.
Professional Independent Medical Education in Oncology, IME Oncology, Haag
doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med.
Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. Barbara Perić, dr. med.
Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Peter Popović, dr. med.
Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Katedra za slikovno diagnostiko, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

prim. izr. prof. dr. Stojan Potrč, dr. med.
Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

doc. dr. Mirjana Rajer, dr. med.
Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

asist. Marius Konstatin Rebek, dr. med.
Oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

doc. dr. Vladka Salapura, dr. med.
Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Katedra za slikovno diagnostiko, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

prof. dr. Gregor Serša, univ. dipl. biol.
Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Katedra za radiološko tehnologijo, Zdravstvena fakulteta Univerze v Ljubljani

asist. dr. Uroš Smrdel, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med.
Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

izr. prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med.
Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

asist. dr. Karmen Stanič, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana
Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

asist. dr. Barbara Šegedin, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana
Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

doc. dr. Erik Škof, dr. med.
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Breda Škrbinc, dr. med.
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popović, dr. med.
Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Katedra za slikovno diagnostiko, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik
Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

izr. prof. dr. Vaneja Velenik, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Tomaž Velnar, dr. med.
Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

asist. dr. Jernej Vidmar, dr. med.
Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.
Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Lorna Zadravec Zaletel, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana
Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta univerze v Ljubljani

izr. prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med.
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Ivana Žagar, dr. med.
Oddelek za nuklearno medicino, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.
Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

izr. prof. Janez Žgajnar, dr. med.
Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

Recenzenta:
prof. dr. Zvonimir Rudolf, dr. med.
prof. dr. Borut Gorišek, dr. med.
Jezikovni pregled:
Mira Turk Škraba
Oblikovanje in prelom:
Barbara Bogataj Kokalj u.d.i.a.
Izdal:
Onkološki inštitut Ljubljana, www.onko-i.si

Ljubljana, april 2018
1. izdaja
Odprtodostopna izdaja je brezplačno dostopna na: www.onko-i.si/ucbenik_onkologija

Elektronski učbenik je izdan kot odprtodostopna publikacija. Imetnik stvarnih in moralnih avtorskih pravic je Onkološki inštitut Ljubljana. To delo je na razpolago pod pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-NC-ND 4.0 https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/ (priznanje avtorstva, nekomercialno, brez predelav). V skladu s to licenco sme vsak uporabnik ob priznanju avtorstva delo razmnoževati, distribuirati, javno priobčevati in dajati v najem, vendar samo v nekomercialne namene. Dela ni dovoljeno predelovati.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID=294451456
ISBN 978-961-7029-06-2 (pdf)

doi: 10.25670/oi2018-001m

VSEBINA

PREDGOVOR UREDNIKOV 12
RECENZIJA 14
RECENZIJA 16
SEZNAM OKRAJŠAV 17

SPLOŠNA ONKOLOGIJA 21

01 UVOD V ONKOLOGIJO 22

Viljem Kovač

Povzetek 22
Kaj je onkologija 23
V čem je onkologija drugačna od drugih medicinskih ved 23
Epidemiologija in etiologija 24
Primarna preventiva 25
Presejanje 26
Onkološka propedevtika 27
Onkološka diagnostika 29
Terapevtski algoritmi v onkologiji 32
Vrednotenje onkološkega zdravljenja 35
Pomen dokumentacije 36

02 KANCEROGENEZA 38

Srdjan Novaković

Povzetek 38
Klonalna teorija nastanka raka 39
Kancerogeneza kot večstopenjski proces 40
Osnovne lastnosti rakastih celic 42
Dejavniki tveganja za nastanek raka 46
Telomere in telomeraza 56
Mikro-RNA (miRNA) 56

03 IMUNOLOGIJA TUMORJEV 58

Srdjan Novaković

Povzetek 58
Dva obraza delovanja protitumorskega imunskega odgovora 59
Faza eliminacije tumorskih celic 63
Faza ravnovesja 63
Faza tolerance 64
Vloga imunskega sistema pri metastaziranju 65

04 ONKOLOŠKA EPIDEMIOLOGIJA 69

Vesna Zadnik, Maja Primic-Žakelj

Povzetek 69
Uvod 70
Zgodovinski pregled 70
Register raka Republike Slovenije 71
Kazalniki za ocenjevanje bremena raka 72
Breme raka v svetu in Sloveniji 73
Nevarnostni dejavniki 79
Evropski kodeks proti raku 81

05 PRESEJANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA 83

Maja Primic-Žakelj, Vesna Zadnik

Povzetek 83
Uvod 84
Zgodnje odkrivanje 85
Presejanje 85
Mednarodna priporočila o presejanju za raka 87
Presejanje za raka v Sloveniji 89

06 DIAGNOSTIČNE METODE V ONKOLOGIJI: LABORATORIJSKE METODE 94

Barbara Možina, Katarina Lenart, Alenka Grošel, Blaž Krhin, Veronika Kloboves-Prevodnik, Barbara Gazič

Povzetek 94
Medicinska biokemija 95
Citopatologija 110
Histopatologija 126

07 DIAGNOSTIČNE METODE V ONKOLOGIJI: RADIOLOŠKE IN NUKLEARNOMEDICINSKE METODE 134

Maja Marolt Mušič, Katarina Šurlan Popović, Igor Kocijančič, Jernej Vidmar, Vladka Salapura, Peter Popović, Ivana Žagar

Povzetek 134
Radiološke diagnostične in intervencijske metode 135
Tumorji centralnega živčnega sistema 139
Tumorji glave in vratu 142
Tumorji prsnih organov 143
Tumorji dojk 146
Tumorji trebuha 151
Tumorji mišično-kostnega sistema 156
Intervencijski posegi v onkologiji 162
Nuklearnomedicinske metode 170

08 ONKOLOŠKA KIRURGIJA 177

Andraž Perhavec, Janez Žgajnar

Povzetek 177
Uvod 178
Cilji onkološke kirurgije 179
Vrste onkoloških operacij 181

09 RADIOTERAPIJA: OSNOVNI PRINCIPI 183

Gregor Serša, Maja Čemažar, Božidar Casar

Povzetek 183
Radiobiologija 184
Osnove radiofizike in sevanja 205
Naprave in oprema v radioterapiji 208
Radioterapevtske mreže 221
Dozimetrija 221

10 RADIOTERAPIJA: KLINIČNI VIDIKI 225

Primož Strojan, Barbara Šegedin, Irena Oblak

Povzetek 225
Teleradioterapija 227
Brahiradioterapija 248
Neželeni učinki zdravljenja z obsevanjem 256

11 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE: OSNOVNI PRINCIPI 262

Tanja Čufer, Lea Knez, Aleš Mrhar

Povzetek 262
Osnove sistemskega zdravljenja 263
Neoadjuvantno zdravljenje, adjuvantno zdravljenje in zdravljenje razsejane bolezni 265
Farmakologija protirakavih zdravil 267
Interakcije med zdravili 272
Rezistenca na sistemsko zdravljenje 274
Kemoterapija 276
Visokodozna kemoterapija 279
Pregled citostatikov po skupinah 279
Hormonsko zdravljenje 281
Biološko zdravljenje 285
Imunoterapija 288
Vakcine 290
Citokini 290
Ocena učinkovitosti in varnosti zdravljenja 291
Varnost sistemskega zdravljenja 292

12 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE: NEŽELENI UČINKI 293

Jezeršek Novaković Barbara, Bojana Pajk

Povzetek 293
Uvod 295
Neželeni učinki zdravljenja s kemoterapijo 296
Neželeni učinki hormonskega zdravljenja 316
Neželeni učinki tarčnih zdravil 318
Neželeni učinki imunomodulatorjev/imunoterapije 325

13 PODPORNA IN PALIATIVNA OSKRBA 328

Cvetka Grašič Kuhar, Maja Ebert Moltara

Izvleček 328
Osnovne definicije 329
Obravnava stranskih učinkov onkološkega zdravljenja 332
Paliativna oskrba 341
Obravnava bolnika v obdobju umiranja 354

14 POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA 357

Lorna Zadravec Zaletel

Povzetek 357
Okvara žlez z notranjim izločanjem 358
Okvara srca 359
Okvara ledvic 361
Okvara pljuč 361
Okvara jeter 361
Nevrološke okvare 361
Okvara mišično-skeletnega sistema 361
Okvara vida, sluha 362
Okvara zobovja 362
Okvare drugih organov 362
Psihične motnje 363
Sekundarne maligne novotvorbe (SMN) 363
Pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu 364
Spremljanje poznih posledic zdravljenja 364
Pogostnost poznih posledic pri naših preiskovancih 366

15 URGENTNA STANJA V ONKOLOGIJI 369

Irena Oblak, Cvetka Grašič Kuhar

Povzetek 369
Urgentna stanja v področju centralnega živčnega sistema 370
Kardiorespiratorna urgentna stanja 372
Urgentna stanja v področju gastrointestinalnega trakta 377
Urgentna stanja na področju urogenitalnega trakta 379
Metabolne motnje 382
Hematološka urgentna stanja 385

16 RAK PRI OTROCIH 389

Maja Česen Mazić, Lorna Zadravec Zaletel

Povzetek 389
Epidemiologija 390
Etiologija 391
Zdravljenje 392
Pogostejše vrste raka pri otrocih 397

17 DRUŽINSKI IN DEDNI RAKI 408

Vaneja Velenik, Andraž Perhavec, Mirjana Rajer, Mateja Krajc

Povzetek 408
Uvod 409
Sporadični raki 409
Družinski raki 410
Dedni raki 411
Onkološko genetsko svetovanje 414
Sklep 416

SPECIALNA ONKOLOGIJA 417

18 RAKI KOŽE 418

Barbara Perić

Povzetek 418
Melanom 419
Nemelanomski kožni rak 438

19 TUMORJI CENTRALNEGA ŽIVČEVJA 444

Uroš Smrdel, Gorazd Bunc, Tomaž Velnar

Povzetek 444
Epidemiologija 445
Etiologija 446
Načela zdravljenja tumorjev centralnega živčevja 447
Primarni tumorji centralnega živčevja 450
Sekundarni tumorji centralnega živčevja 458

20 RAKI GLAVE IN VRATU 460

Primož Strojan, Cvetka Grašič Kuhar, Bogdan Čizmarević, Nina Gale

Povzetek 460
Uvod 461
Epidemiologija 461
Etiologija 463
Histološka razvrstitev 465
Maligni tumorji 468
Naravni potek bolezni 473
Znaki in simptomi 476
Diagnostični postopek 479
Zdravljenje in prognoza 483
Sledenje in rehabilitacija 488

21 RAKI ŠČITNICE IN OBŠČITNIC 489

Barbara Perić

Povzetek 489
Rak ščitnice 490
Rak obščitnic 505

22 RAK DOJK 508

Janez Žgajnar, Tanja Marinko, Boštjan Šeruga

Povzetek 508
Uvod 509
Epidemiologija in dejavniki tveganja 509
Histopatologija 510
Redke oblike malignih tumojev dojk 511
Znaki in simptomi 512
Diagnostika 514
Sistem tnm 518
Zamejitev bolezni 518
Zdravljenje 519
Obsevanje raka dojk 525
Sistemsko zdravljenje raka dojk 530
Adjuvantno (dopolnilno) zdravljenje 531
Sistemsko zdravljenje razsejane bolezni 535

Podporno sistemsko zdravljenje 536
Nadzor po zdravljenju 537
Kje naj poteka zdravljenje raka dojk 537

23 RAKI TORAKALNIH ORGANOV 539

Anton Crnjac, Tanja Čufer, Karmen Stanič

Povzetek 539
Uvod 540
Rak pljuč 540
Mezoteliom plevre 565
Timom in timični karcinom 569
Drugi raki in zasevki v torakalnih organih 571

24 RAKI ZGORNJIH PREBAVIL 574

Irena Oblak, Stojan Potrč

Povzetek 574
Rak požiralnika 575
Rak želodca 581
Rak trebušne slinavke 588
Primarni maligni tumorji jeter in žolčnega sistema 592
Rak žolčnih vodov 596
Rak žolčnika 599
Osnovna načela kirurškega zdravljenja jetrnih tumorjev 601

25 RAKI SPODNJIH PREBAVIL 602

Vaneja Velenik, Bojan Krebs, Jasna But-Hadžić

Povzetek 602
Rak debelega črevesa in danke 603
Rak analnega kanala (zadnjika) 613

26 NEUROENDOKRINI TUMORJI PREBAVIL 619

Barbara Perić, Janja Ocvirk

Povzetek 619
Epidemiologija 620
Dejavniki tveganja 620
Klinična slika 620
Diagnostični postopek 622
Histološka klasifikacija in zamejitev bolezni 622
Sledenje 626

27 TUMORJI NADLEDVIČNIH ŽLEZ 627

Barbara Perić

Povzetek 627
Epidemiologija 628
Diagnostični postopek 628
Zdravljenje 630

28 RAKI RODIL 633

Barbara Šegedin, Iztok Takač, Darja Arko, Sebastjan Merlo, Maja Primic-Žakelj, Špela Smrkolj, Erik Škof, Vesna Zadnik, Helena Barbara Zobec Logar

Povzetek 633
Tumorji zunanjega spolovila 634
Tumorji nožnice 639
Tumorji maternične vratu 643

Tumorji maternične telesa 652
Tumorji jajcevodov in jačnikov 657

29 RAKI UROGENITALNEGA TRAKTA 664

Janka Čarman, Dejan Bratuš, Breda Škrbinc, Tomaž Smrkolj, Borut Kragelj, Simon Hawlina, Simona Borštnar, Marius Konstatin Rebek, Boštjan Šeruga

Povzetek 664
Rak prostate 666
Zdravljenje lokaliziranega in lokalno napredovalega raka prostate 671
Zdravljenje razširjenega raka prostate 682
Karcinom sečnega mehurja, ledvičnega meha, sečevoda in sečnice 688
Rak ledvic 698
Germinalni tumorji 703
Rak penisa 711

30 MALIGNI LIMFOMI 715

Jezeršek Novaković Barbara

Povzetek 715
Uvod 716
Epidemiologija 716
Etiologija 717
Klasifikacija limfoidnih novotvorb svetovne zdravstvene organizacije 718
Klinična slika 721
Primarna diagnostika 721
Določitev stadija bolezni in ocena bolnikovega stanja zmogljivosti 724
Zdravljenje 725
Stranski učinki zdravljenja in sledenje bolnikov 727

31 SARKOMI 729

Branko Zakotnik, Andraž Perhavec

Povzetek 729
Uvod 730
Epidemiologija 730
Etiologija 730
Mehkotkivni sarkomi 731
Kostni sarkomi 735
Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) 737

32 RAK NEZNANEGA IZVORA 739

Erika Matos, Cvetka Grašič Kuhar

Povzetek 739
Definicija 740
Epidemiologija 740
Biološke značilnosti 740
Diagnostika in obravnava bolnikov z RNI 741
Klinična slika 744
Prognoza 745
Zdravljenje 746
Sklep 747

STVARNO KAZALO 748

PREDGOVOR UREDNIKOV

Ta knjiga je nastala v želji, da slovenskim študentom obeh medicinskih fakultet njihovi učitelji ponudijo celovit vpogled v področje onkologije od opredelitve obsega onkološke problematike in vzrokov za nastanek raka do zmožnosti moderne diagnostike in načel sodobnega zdravljenja posameznih vrst raka. Ob tem se avtorji in urednika zavedamo, da bo učbenik že v času izdaje v kar nekaj segmentih zastarel: onkologija je zaradi teže problema, ki ga predstavlja za sodobno družbo, eden najhitreje razvijajočih se segmentov sodobne medicine. Vsakodnevna nova spoznanja na področju raziskav o nastanku raka, tehnološka dognanja in rezultati številnih kliničnih raziskav nadgrajujejo že obstoječe znanje, pogosto pa v temeljih spreminjajo utečene načine diagnostike in zdravljenja.

V slovenskem prostoru sta bila v zadnjih desetletjih študentom ponujena dva učbenika s področja onkologije. Prvi učbenik Onkologija je leta 1994 uredil prof. dr. Albert Peter Fras in ga je izdala založba Didakta; drugi učbenik z naslovom Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka, ki ga je uredil znanstveni svetnik dr. Srdjan Novaković s sodelavci, je izšel leta 2009 pri založbi Mladinska knjiga. Namen najnovejšega učbenika, ki ga imate pred seboj, in njegovih piscev v osnovi sledi predhodnima, ima pa še dodatno nalogo: zbrati in posredovati vsebine s področja onkologije, ki naj bi jih usvojili študentje medicine tako pri predmetu Rak in bolezni krvi – modul Onkologija na ljubljanski Medicinski fakulteti kot tudi pri predmetu Onkologija in paliativna medicina na Medicinski fakulteti v Mariboru.

In prav ambicija, da bo služil študijskim potrebam študentov obeh slovenskih medicinskih fakultet, daje učbeniku poseben pomen. Postavlja temelje za prizadevanje, da bo znanje slovenskih študentov medicine čim bolj izenačeno, ne glede na to, kje študirajo. Poglavja v učbeniku so zbrana v dveh sklopih: prvi – Splošna onkologija – ponuja vpogled v osnove onkologije in temeljne diagnostične in terapevtske načine; v drugem sklopu specialne onkologije so predstavljene posamezne vrste rakov z izjemo akutnih levkemij in kroničnih mieloproliferacijskih bolezni, ki so obravnavane v okviru drugih predmetov. Avtorji posameznih poglavij so bili izbrani glede na njihovo ekspertnost in poznavanje področja, v želji ponuditi študentom čim bolj kakovostno učno gradivo. Seveda besedila nekaterih poglavij z informacijami in razlagami, ki jih vključujejo, presegajo raven znanja, ki naj bi ga

usvojili študentje medicine, ali posegajo na druga področja. Zato ne dvomiva, da bo učbenik služil kot pomembno dopolnilo pri izobraževanju in sprotnem izpopolnjevanju tudi študentom drugih smeri in ne nazadnje tudi zdravnikom različnih specialnosti.

Pomembna novost, ki jo učbenik vnaša v prostor slovenske medicinske literature, je tudi oblika, v kateri je ugledal luč sveta. Izdan je le v elektronski obliki: prvi razlog je znižanje stroškov izdaje, drugi poenostaviti možnost posodabljanja vsebin in tretji narediti študijsko gradivo čim bolj dostopno študentom in drugim zainteresiranim. Ti lahko do posameznih poglavij učbenika ali celega učbenika dostopajo neomejeno in brez plačila, po želji in potrebah, prek spletnih strani kateder za onkologijo obeh slovenskih medicinskih fakultet ter Onkološkega inštituta v Ljubljani, od koder prihaja večina avtorjev in ki hkrati nastopa tudi v vlogi založnika učbenika.

Glede na zbir sodelujočih avtorjev in entuziazem, ki je spremljal nastajanje učbenika, urednika ne dvomiva, da bo učbenik dosegel namen in s svojimi vsebinami služil kot vir znanja ter odgovorov na različna vprašanja s področja onkologije, v prvi vrsti študentom medicine, pa tudi vsem drugim bralcem.

Urednika

RECENZIJA

Minilo je osem let, odkar je luč sveta ugledal zadnji slovenski učbenik Onkologija. Zdaj je pred vami elektronska izdaja novega učbenika, ki je nastala v sodelovanju kateder za onkologijo obeh medicinskih fakultet v državi. Razveseljivo je, da so tokrat uredniki k sodelovanju povabili širši krog avtorjev, predvsem zdravnike iz UKC Maribor.

Koncept knjige, z minimalnimi spremembami, ostaja zvest prvotni izdaji, in je smiselno razdeljen v splošni in specialni del. V splošnem delu se bralec najprej seznani z osnovami kancerogeneze in imunologije – s temeljnim znanjem, ki je nujno za razumevanje narave bolezni in principov zdravljenja. V nadaljevanju so pojasnjeni temeljni pojmi in kazalniki na področju epidemiologije raka v svetu in pri nas ter principi presejanja in zgodnjega odkrivanja raka. Diagnostični postopki so prikazani v dveh ločenih poglavjih, ki opisujeta posebej laboratorijsko in posebej slikovno diagnostiko. Sledijo poglavja, ki prikazujejo ključne načine zdravljenja raka, to so kirurgija, radioterapija in sistemsko zdravljenje. V naslednjih poglavjih splošnega dela so nazorno in sistematično predstavljeni podporna terapija, paliativna oskrba, pozne posledice raka in urgentna stanja. Gre za strokovna področja v onkologiji, ki bi jih morali poznati vsi zdravniki, tudi tisti, ki se sicer z onkologijo neposredno ne ukvarjajo. V splošni del so uvrščeni še raki otrok ter področje družinskih in dednih rakov, ki zajema tudi genetsko svetovanje.

V specialnem delu so v petnajstih poglavjih prikazani raki po posameznih lokalizacijah, vključno s poglavjem o rakih neznanega izvora. Avtorji poglavij so strokovnjaki z različnih področij, kar zagotavlja celostnost prikaza. Tako najdemo na enem mestu vse informacije o posameznih rakih od epidemiologije, simptomatike, usmerjene diagnostike do vseh oblik zdravljenja in sledenja.

Učbenik je napisan uravnoteženo in na visoki strokovni ravni, ki daleč presega raven znanja študentov medicine. Avtorji, vrhunski strokovnjaki v slovenskem prostoru, so v učbeniku strnili temeljna in tudi najnovejša spoznanja medicine na področju onkologije. Vsa poglavja so razdeljena v podpoglavja in vsebujejo bogato slikovno gradivo, preglednice, shematske prikaze, grafe in fotografije, ki z nazornostjo pripomorejo k lažjemu razumevanju vsebine. Ob prebiranju učbenika se bralec na razumljiv način in v slovenskem jeziku seznani z onkologijo z več zornih kotov, od bazičnih znanosti do vsestranske klinične obravnave.

Bogata vsebina učbenika Onkologija ne bo v pomoč samo mladim zdravnikom, ki se šele seznanjajo s področjem onkologije, prepričana sem, da bodo v njem našli koristne informacije tudi tisti, ki se z onkologijo ukvarjajo že dalj časa. Knjiga ne bo v pomoč pri vsakdanjem delu samo zdravnikom, temveč tudi vsem drugim zdravstvenim delavcem in sodelavcem, ki se srečujejo z onkološkimi bolniki in njihovimi svojci v vseh fazah obravnave od diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije do sledenja.

Učbenik Onkologija je lahko upravičeno v ponos slovenski onkologiji in slovenski medicini nasploh, zato iskrene čestitke urednikoma in avtorjem.

Prof. dr. Borut Gorišek, dr. med.
Maribor, november 2017

RECENZIJA

Pred vami je nov učbenik onkologije, tokrat v spletni obliki, ki je nastal v sodelovanju kateder za onkologijo obeh slovenskih medicinskih fakultet. Uredniki so k sodelovanju povabili širok krog avtorjev.

Koncept knjige ostaja zvest predhodnim učbenikom s področja onkologije. Smiselno je razdeljena v splošni in specialni del. V splošnem delu se bralec lahko seznani z osnovami kancerogeneze in imunologije. V nadaljevanju so pojasnjeni osnovni pojmi na področju epidemiologije raka v svetu in pri nas ter principi presejanja in zgodnjega odkrivanja raka. Diagnostika je razložena v dveh sklopih, ki opisujeta laboratorijsko in slikovno diagnostiko.

Sledijo poglavja, ki prikazujejo načine zdravljenja raka, kot so kirurgija, radioterapija in sistemsko zdravljenje. V naslednjih poglavjih splošnega dela so predstavljeni podporna terapija, paliativna oskrba, pozne posledice raka in urgentna stanja. V splošni del so uvrščeni še raki otrok ter področje družinskih in dednih rakov, ki zajema tudi genetsko svetovanje.

V specialnem delu so v petnajstih poglavjih prikazani raki po posameznih umestitvah, vključno s poglavjem o rakih neznanega izvora. Avtorji predstavljajo posamezne rake multidisciplinarno, kar zagotavlja celovit prikaz področja. S tem si bralec lahko ustvari primerno sliko o posameznih boleznih, od epidemiologije, simptomatike, usmerjene diagnostike in vseh oblik zdravljenja do sledenja bolnikov.

Vsa poglavja so smiselno razdeljena v podsklope in vsebujejo bogato slikovno gradivo, preglednice, shematske prikaze, grafe in fotografije ter relevantno bibliografijo, kar omogoča lažje razumevanje vsebine.

Vsebina novega učbenika Onkologija bo v pomoč mladim zdravnikom, ki se šele seznanjajo s področjem onkologije. Vsekakor bodo v njem našli koristne informacije tudi vsi drugi strokovnjaki, ki se srečujejo z onkološkimi bolniki in njihovimi svojci v vseh fazah obravnave od diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije do sledenja.

Vesel sem novega učbenika, ki bo vodilo vsem, ki se ukvarjajo z rakom. Urednikoma in avtorjem pa so namenjene čestitke za uspešno delo in zahvala za trud, ki so ga vložili v knjigo.

Prof. dr. Zvonimir Rudolf, dr. med.
V Ljubljani, novembra 2017

SEZNAM OKRAJŠAV

ABTI – aspiracijska biopsija s tanko iglo
ACC – rak skorje nadledvične žleze
ACTH – adrenokortikotropni hormon
ADF – navidezni difuzijski koeficient
ADH – antidiuretični hormon
AFP – alfa-fetoprotein
AI – aromatazni inhibitor
ALA – 5-aminolevulinična kislina
ALL – akutna limfoblastna levkemija
ALP – alkalna fosfataza
ALT – alanin aminotransferaza
AML – akutna mieloblastna levkemija
APTČ – aktivirani delni tromboplastinski čas
AR – androgeni receptorji
ARDS – sindrom akutne dihalne stiske
AST – aspartat aminotransferaza
aTg – protitelesa proti tiroglobulkinu
aTPO – protitelesa proti ščitnični peroksidazi

ß-ChG – ß podenota hormona horiogonadotropina
BCC – bazalnocelični karcinom
BHP – benigna hipertrofija prostate
BMV – bris maternične vratu
BOJ – bodoči ostanek jeter
BRT – brahiradioterapija

CA 15-3 – karbohidratni antigen 15-3
CA 19-9 – karbohidratni antigen 19-9
CA 72-4 – karbohidratni antigen 72-4
CA 125 – karbohidratni antigen 125
CBCT – računalniški tomograf s stožčastim žarkom
C-C – kraniokavdalna projekcija
CEA – karcinoembrionalni antigen
CgA – kromogranin A
CIN – cervikalna intraepitelna neoplazija
CIS – karcinom in situ
CISH – kromogena hibridizacija in situ
CPI – zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva
CRP – C-reaktivni protein
CRT – konformna radioterapija
CT – računalniška tomografija
ctDNA – cirkulirajoča tumorska deoksiribonukleinska kislina
CTL – citotoksični limfociti
CTV – klinični tarčni volumen
CYFRA 21-1 – citokeratinski fragment 19
CŽS – centralni živčni sistem

D – dimenzionalen
DC – dendritske celice
DCIS – duktalni karcinom in situ
DIB – debeloigelna biopsija
DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija
DKS – diferencialna krvna slika
DLCO – difuzijska kapaciteta pljuč za ogljikov monoksid
DNA – deoksiribonukleinska kislina
DPD – dihidropirimidin dehidrogenaza
DRP – drobnocelični rak pljuč
DRR – digitalno rekonstruirani posnetek
DSA – digitalna subtrakcijska angiografija
DTIC – dakarbazin
DVH – dozno-volumski histogram
DWI – difuzijsko obteženo slikanje

EBUS – endobronhialni ultrazvok
EBV – virus Epstein-Barr
ECC – endogeni očistek kreatinina
EGFR – receptor za epidermalni rastni faktor
EGS – ezofagogastrični stik

EKG – elektrokardiogram
EM – elektromagnetno
EMTL – embolizacija malignih tumorjev ledvic
EPV – embolizacija portalne vene
ER – estrogenski receptorji
ERCP – retrogradna pankreatikografija
ERD – zniževalci ravni estrogenskih receptorjev
ESA – eritropoezo stimulirajoča zdravila
EUZ – endoskopski ultrazvok

FDG – fluorodeoksiglukoza
FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen v eni sekundi
FFF – brez izravnalnega filtra
FISH – fluorescentna hibridizacija in situ
FLIPI – mednarodni prognostični indeks za folikularne limfome
FN – febrilna nevtropenija
FPE – funkcionalna podenota
FSH – folikle stimulirajoči hormon
FVC – forsirana vitalna kapaciteta

G-CSF – dejavnik, ki pospešuje kolonije granulocitov
GCT – germinalnocelični tumorji, tumorji zarodnih celic
GERB – gastroezofagealna refluksna bolezen
GGT – gama-glutamiltransferaza
GIST – gastrointestinalni stromalni tumor
GM-CSF – dejavnik, ki pospešuje kolonije granulocitov in makrofagov
GnRH – gonadotropin sproščujoči hormon
GPA – stopenjska prognostična ocena
GTV – vidni/tipni tumorski volumen

HAL – heksaminolevulinična kislina
Hb – hemoglobin
HBV – virus hepatitisa B
HCC – hepatocelularni karcinom
HCG – humani horionski gonadotropin
Hct – hematokrit
HCV – virus hepatitisa C
HDL – lipoprotein visoke gostote
HDR – visok pretok doze
HE – hematoksilin in eozin
HE4 – humani nadmodni protein 4
Hh – Hedgehog (signalna pot)
HIAA – hidroksiindolocetna kislina
HIF – s hipoksijo induciran faktor
HIFU – visoko intenzivni ultrazvok
HIPEC – hipertermična intraperitonealna kemoterapija
HIV – virus človeške imunske pomanjkljivosti
HL – Hodgkinov limfom
HLA – človeški levkocitni antigen
HPF – polja velike povečave
HPI – zaviralec signalne poti Hedgehog
HPV – človeški virus papiloma
HRCT – računalniška tomografija z visoko ločljivostjo
HU – Hounsfieldove enote

ICK – imunocitokemija
IE – ireverzibilna elektroporacija
IF-α – interferon alfa
IFN – interferon
IGF – inzulinu podobni rastni faktor
IGRT – slikovno vodena radioterapija
IKP – intrakranialni pritisk
IL – interlevkin
IM – notranji rob
IMRT – intenzitetno modulirana radioterapija
IPC – imunofenotipizacija s pretočnim citometrom
IPI – mednarodni prognostični indeks
IPS – intraepitelijska ploščatocelična sprememba
iPTH – intaktni parathormon
ISH –hibridizacija in situ
ITV – interni tarčni volumen

KM – kožni melanom
KML – kronična mieloična levkemija
KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen
KORP – na kastracijo odporen rak prostate

LCIS – lobularni karcinom in situ
LDH – laktat dehidrogenaza
LDL – lipoprotein nizke gostote
LDR – nizki pretok doze
LET – linearni prenos energije
LH – luteinizirajoči hormon
LHRH – gonadoliberin
LOH – izguba heterozigotnosti

MCH – povprečna količina hemoglobina v eritrocitu
MCHC – povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitu
MCV – povprečni volumen eritrocita
MDR – srednji pretok doze (brahiradioterapija)
MDR – rezistenca na številna zdravila (sistemska terapija)

MEN – multipla endokrina neoplazija
MHC – poglavitni histokompatibilnostni kompleks, poglavitni kompleks tkivne skladnosti
MIBG – metajodbenzilgvanidin
MIBI – metoksi-izobutil-izonitril
MLC – večlistni kolimatorski sistem
MLO – mediolateralna polstranska projekcija
mOS – srednji (mediani) čas celokupnega preživetja
mPFS – srednji (mediani) čas preživetja brez ponovitve bolezni
mp MRI – multiparametrična magnetna resonanca
MPV – povprečni volumen trombocita
MR, MRI – magnetna resonanca
MRCP – magnetnoresonančna holangio-pankreatografija
MRM – modificirana radikalna mastektomija
MWA – mikrovalovna ablacija

NDRP – nedrobnocelični rak pljuč
NHL – ne-Hodgkinov limfom
NK – naravne celice ubijalke
NK1 – nevrokinin 1
NKT – naravne celice ubijalke T
NMKR – nemelanomski kožni rak
NSE – nevronska specifična enolaza
NT-proBNP – N-terminalni pro B-tip natriuretični peptid

OAR – kritični organ
oDP – ocena dnevne proteinurije
OER – razmerje potenciacije s kisikom
ORL – otorinolaringolog, otorinolaringološki
ORR – celokupni odgovor na zdravljenje

P-A, P/A – postero-anteriorna projekcija
PAP – Papanicolaou
PARP – poli(ADP-riboza)polimeraza
PCR – verižna reakcija s polimerazo, reakcija verižne polimerizacije (diagnostične metode)
PCR – ploščatocelični rak (raki glave in vratu)
PCT – prokalcitonin
PČ – protrombinski čas
PD-1 – receptor programirane celične smrti 1
PDGF – iz trombocitov izhajajoči rastni dejavnik
PDI – punkcija z debelo iglo
PD-L1 – ligand programirane celične smrti 1
PDR – pulzni pretok doze
PET – pozitronska emisijska tomografija
P-gp – P-glikopreotein
PHPT – primarni hiperparatiroidizem
PIL – ploščatocelična intraepitelijska lezija
PIL-VS – ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje
PIN – prostatična intraepitelijska neoplazija
PLD – pegilirani liposomalni doksorubicin
PNET – primitivni nevroektodermalni tumor
PNS – perkutana nefrostoma
PP – pankreatični polipeptid
PPPD – pilorus ohranjujoča pankreatoduodenektomija
PR – progesteronski receptorji
PRPD – pilorus resecirajoča pankreatoduodenektomija
PRRT – radionuklidna terapija peptidnega receptorja
PRV – načrtovalni volumen kritičnega organa
PS – stanje splošne zmogljivosti, status performans
PSA – prostatični specifični antigen
PTBD – perkutana transhepatična biliarna drenaža
PTH – perkutana transhepatična holangiografija (diagnostične metode)
PTH – paratiroidni hormon, parathormon (hiperkalcemija, rak obščitnic)
PTH-rP – paratiroidnemu hormonu podobni peptid
PTV – planirni tarčni volumen
PWI – perfuzijsko magnetnoresonančno slikanje

R0 – mikroskopsko popolna resekcija
R1 – mikroskopski ostanek bolezni (po resekciji)
R2 – makroskopski ostanek bolezni (po resekciji)
RBE – relativna biološka učinkovitost
RDČD – rak debelega črevesa in danke
RFA – radiofrekvenčna ablacija
rKORP – razsejani na kastracijo odporen rak prostate
RLA – retroperitonealna limfadenektomija
RMS – rabdomiosarkom
RMV – rak maternične vratu
RNA – ribonukleinska kislina
RNI – rak neznanega izvora
RR – delež odgovorov
RRRS – Register raka Republike Slovenije
rsTSH – rekombinantni humani ščitnico stimulirajoči hormon
RT – radioterapija
RTG – rentgen(ski)
RTG p/c, RTG pc – rentgenogram prsnih organov
RT-PCR – reakcija verižne polimerizacije v realnem času, verižna reakcija s polimerazo v realnem času
R&V – zapisovanje in preverjanje

S100 – protein S100
SCC – ploščatocelični karcinom

SERM – selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev
SHBG – spolne hormone vežoči globulin
SIADH – sindrom nepravilnega izločanja antidiuretičnega hormona
SIRT – selektivna intraarterijska radioembolizacija
SM – nastavitveni rob
SMN – sekundarna maligna novotvorba
SPECT – enofotonska izsevna računalniška tomografija
SR – hitrost sedimentacije eritrocitov
SRS – stereotaktična radiokirurgija
SRT – stereotaktična radioterapija
SSM – povrhnje rastoči tip melanoma
ST – sistemska terapija
SZO – Svetovna zdravstvena organizacija
SZVK – sindrom zgornje vene kave

TACE – transarterijska kemoembolizacija
TBI – obsevanje vsega telesa
TBNA – transbronhialna igelna aspiracija
TENS – transkutana električna stimulacija živcev
Tg – tiroglobulin
TGF – transformirajoči rastni dejavnik
TKI – tirozinkinazni inhibitor
TM – tumorski marker
t-MDS/AML – z zdravljenjem povzročena mielodisplazija/ akutna mieloična levkemija
TME – totalna mezorektalna ekscizija
TNF – dejavnik tumorske nekroze
TNM – tumor, bezgavke in oddaljeni zasevki
TOŽ – tumorji osrednjega živčevja
TRT – teleradioterapija
TRUZ – transrektalni ultrazvok
TSH – ščitnico stimulirajoči hormon

UV – ultravijoličen
UZ - ultrazvok

VaIN – vaginalna intraepitelna neoplazija
VAS – vizualno analogna skala
VATS – videoasistirana torakalna kirurgija
VDIB – vakuumska debeloigelna biopsija
VEGF – žilni endotelni rastni dejavnik
VEGFR – receptor za žilni endotelni rastni dejavnik
VIP – vazoaktivni intestinalni peptid
VLDL – lipoprotein zelo nizke gostote
VMAT – volumetrična ločna radioterapija
VTE – venski trombembolizmi

WHO – Svetovna zdravstvena organizacija

ZNT – zaviralci nadzornih točk
ZDA – Združene države Amerike

SPLOŠNA ONKOLOGIJA

01 UVOD V ONKOLOGIJO

Viljem Kovač

POVZETEK

Onkologija je področje medicine, ki obravnava preventivo, diagnostiko in zdravljenje raka, pa tudi rehabilitacijo onkoloških bolnikov po zdravljenju. Klinična onkologija je izrazito interdisciplinarna veda in rešuje vprašanja, ki se dotikajo drugih medicinskih ved. V polje onkologije spada tudi raziskovanje raka: s translacijskim pristopom želi integrirati odkritja iz temeljnih, kliničnih in populacijskih raziskav v klinično prakso. Pomen onkologije je izjemen, saj je rak ob srčno-žilnih boleznih glavni vzrok umrljivosti prebivalstva v razvitem svetu in tudi v Sloveniji.

Spoznanja o nastanku raka nam narekujejo oblikovanje različnih programov primarne preventive, poznavanje rakov z veliko pogostnostjo pa programe sekundarne prevenive oz. presejalnih testov. Prepoznavanje zgodnjih simptomov in znakov različnih rakov nam omogoča njihovo zgodnejše odkrivanje in s tem bolj uspešno zdravljanje. Onkološka diagnostika vključuje poleg natančne anamneze in kliničnega pregleda tudi laboratorijske, patomorfološke, slikovne in funkcionalne preiskave. Biti mora smiselno načrtovana oz. stopenjska, hitra in natančna. Njen cilj je opredeliti vrsto maligne bolezni in čim bolj natančno zamejiti njen obseg, kar je pomembno za napoved poteka bolezni in omogoča izbiro za bolnika najprimernejšega zdravljanja. Tudi v onkologiji velja načelo, da zdravimo bolnika in ne zgolj bolezen, zato je treba vedno upoštevati tudi bolnikove želje, pričakovanja in psihosocialno okolje, v katerem živi bolnik, ter seveda stanje njegove splošne zmogljivosti in spremljajoče bolezni.

Onkološko zdravljenje razdelimo na tri temeljne oblike: kirurško, radioterapevtsko in sistemsko. Pri oblikovanju terapevtskih algoritmov upoštevamo mednarodne smernice. Največkrat bolniki prejmejo več vrst terapij: zdravljeni so torej kombinirano ali multimodalno, kar v največji meri zvišuje njihove možnosti za ozdravitev. Žal del bolnikov ni primernih za agresivno onkološko zdravljenje ali to ne ponuja dovolj visoke možnosti za njihovo ozdravitev. Ti bolniki so zdravljeni s paliativnim namenom, katerega osnovni cilj je zmanjšati težave, ki jih povzroča maligna bolezen, in izboljšati kakovost preostanka življenja. Kakovost obravnave onkoloških bolnikov in terapevtsko učinkovitost različnih zdravljenj vrednotimo s primerjanjem rezultatov toksičnega profila, preživetja in kakovosti življenja, pridobljenih v kliničnih raziskavah, tako retrospektivnih kot prospektivnih.

KAJ JE ONKOLOGIJA

Onkologija je področje medicine, ki proučuje prevencijo, diagnostiko in zdravljenje raka, pa tudi rehabilitacijo onkoloških bolnikov. Izraz prihaja iz grščine: *onkos* pomeni tumor, oteklina ali bula, *logos* pa veda oz. znanost. Je izrazito interdisciplinarna znanost in sega na različna polja bioloških in medicinskih ved, kot so biokemija, genetika, patofiziologija, imunologija, endokrinologija, nuklearna medicina, patologija, kirurgija, radiofizika ter druge eksperimentalne in klinične vede.

Večkrat uporabljamo izraz klinična onkologija. *Kline* v grščini pomeni postelja, kar nakazuje, da je v središču pozornosti bolnik. Bolnika torej proučujemo v odnosu do njegove bolezni in kako bi lahko vplivali na to bolezen oz. jo zdravili.

V ČEM JE ONKOLOGIJA DRUGAČNA OD DRUGIH MEDICINSKIH VED

Vsaka veda ima svoje značilnosti. Posamične najdemo tudi v vsaki vedi, vendar so v onkologiji zbrane in združene, tako da druga brez druge ne morejo predstavljati vse onkologije. Naj naštejemo nekaj teh značilnosti ali poudarkov.

1. *Epidemiološke značilnost raka.* Kažejo na izjemen pomen obravnave te bolezni in nas vodijo do etioloških dejavnikov.
2. *Pomen citopatološke diagnoze.* Brez morfološke opredelitve tumorja ne moremo ustrezno zdraviti bolezni.
3. *Klasifikacija tumorjev (npr. razvrstitveni sistem TNM).* Pri vseh rakih moramo določiti razširjenost tumorja oz. obseg bolezni v telesu po predhodno določenih mednarodnih merilih. Določitev razširjenosti bolezni je bistveni del diagnostičnega postopka in ima napovedno vrednost.
4. *Specifična onkološka slikovna in funkcionalna diagnostika.* Osnovne metode za določitev razširjenosti bolezni so še vedno slikovne oz. funkcionalne.
5. *Pomen načrtovanja prvega zdravljenja.* V onkologiji je ustrezno prvo zdravljenje največkrat odločilni napovedni dejavnik poteka bolezni.
6. *Večdisciplinarnost – terapevtski algoritmi.* Vsako zdravljenje praviloma poteka po predstavitvi bolnika ali njegove medicinske dokumentacije na večdisciplinarnem konziliju, na katerem se odločamo na podlagi veljavnih smernic za obravnavo bolnikov z določeno vrsto raka.
7. *Vodenje dokumentacije bolnikov.* Skrbno dokumentiranje nam omogoči kakovostno spremljanje bolnika ves čas trajanja njegove bolezni, pa tudi kakršne koli retrospektivne ali prospektivne klinične raziskave.
8. *Podporno in paliativno zdravljenje.* Bolniki imajo vrsto spremljajočih bolezni, sam rak povzroča številne simptome, in tudi stranski učinki specifičnega onkološkega zdravljenja lahko povzročajo resne težave. Tako je nujno bolnike

zdraviti celostno, ob upoštevanju različnih pridruženih dejavnikov, ter hkrati upoštevati, da nekaterih bolnikov ne bomo uspeli ozdraviti, lahko pa s prilagojenim, manj agresivnim zdravljenjem zmanjšamo težave, ki jih povzroča maligna bolezen, in s tem izboljšamo kakovost preostanka njihovega življenja.

9. *Klinične raziskave in translacijska onkologija*. Čeprav so klinične raziskave del vsake klinične veje medicine, je prav za onkologijo značilna tendenca, naj bi se večina obravnavanih bolnikov zdravila v kliničnih raziskavah, ki imajo običajno tudi predklinično komponento, kar omogoča kar najhitrejše vključevanje novih spoznanj v vsakodnevno obravnavo bolnikov. Cilj translacijske medicine je prav integracija odkritij iz temeljnih, kliničnih in populacijskih raziskav v klinično prakso.

EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOLOGIJA

Čeprav epidemiologijo in nastanek raka obravnavamo drugje v tem učbeniku, velja poudariti, da je rak ob krvožilnih boleznih glavni vzrok umrljivosti prebivalstva v razvitem svetu in tudi v Sloveniji.

V Sloveniji se od ustanovitve državnega Registra raka Republike Slovenije (RRRS), tj. od leta 1950, soočamo z večanjem incidence raka – večjim številom bolnikov. Incidenčna stopnja raka v Sloveniji se je od petdesetih let preteklega stoletja povečala za 600 odstotkov pri moških in za 350 odstotkov pri ženskah. V zadnjih desetih letih se je pri moških večala povprečno za 3,1 odstotka na leto, pri ženskah pa za 1,6 odstotka na leto. Leta 2014 je za rakom v Sloveniji zbolelo nekaj več kot 13.700 ljudi. Konec decembra 2012 je živelo več kot 98.000 ljudi, ki so kadar koli od ustanovitve RRRS zboleli za rakom. Izmed rojenih leta 2012 bosta do 75. leta starosti predvidoma za rakom zbolela eden od dveh moških in ena od treh žensk.

Tabela 1. Število novih primerov raka v Sloveniji v letih 2010–2014

Število novih primerov raka v Sloveniji	2010	2011	2012	2013	2014
Moški	7.104	7.378	7.240	7.442	7.459
Ženske	6.147	5.903	6.037	6.275	6.294
Oba spola skupaj	13.251	13.281	13.277	13.717	13.753

Mednarodna agencija za raziskovanje raka (angl. Intrernational Agency for Research on Cancer, IARC) ocenjuje, da je bila Slovenija leta 2012 po *incidenčni stopnji,* starostno standardizirani na evropsko prebivalstvo in za vse raka razen kožnega, ki je za tisto leto znašala 411,3/100.000, na osmem mestu med 40 evropskimi državami. Pred nami so bile Danska, Norveška, Francija, Belgija, Irska, Nizozemska in Češka. Tudi po umrljivostni stopnji smo na osmem mestu; pred nami so Madžarska, Srbija, Makedonija, Hrvaška, Črna gora, Poljska in Danska. Visoko mesto na lestvici umrljivosti gre predvsem na račun raka

debelega črevesa in danke, pri katerem smo na sedmem mestu, raka žolčnika in žolčevodov (tretje mesto), trebušne slinavke (peto mesto), melanoma (šesto mesto), raka mod (peto mesto) in ledvic (sedmo mesto).

Slovenski register raka prispeva podatke tudi v mednarodno raziskavo EUROCARE, ki prikazuje *preživetje* bolnikov z rakom v evropskih državah. Slovenija sicer pri 8 od 10 obravnavanih rakavih boleznih zaostaja za evropskim povprečjem, vendar so razlike zelo majhne (okrog 3 %), razen pri raku prostate. Res pa je, da je Slovenija ena redkih držav, ki z registrom raka pokriva področje vse države; drugod imajo pogosto na voljo le podatke regijskih registrov, ki jih za potrebe državnih statistik ekstrapolirajo.

Podatki, zbrani v registru raka, so dragoceni tudi za strokovno in raziskovalno delo v onkologiji. So izhodišče za večino kliničnih in epidemioloških raziskav. Pomembne so tudi razlike, ki jih ugotavljamo med posameznimi statističnimi regijami v državi. Če se pokažejo, lahko opozarjajo na nesorazmerje v okoljski obremenjenosti, različnih življenjskih slogih in stopnji organiziranosti zdravstvene službe.

PRIMARNA PREVENTIVA

V posebnem poglavju učbenika so razloženi etiološki dejavniki, zakaj nastane rak. Ti nam lahko služijo tudi za izhodišče, kako naj bi se izognili različnim vrstam raka. Prav s tem namenom je bil izdelan evropski kodeks proti raku 2014, ki vključuje dvanajst preprostih in splošnih nasvetov. Zapisani v poenostavljeni obliki, so ti nasveti naslednji:

1. Ne kadite.
2. Ne kadite v navzočnosti drugih.
3. Vzdržujte zdravo, normalno telesno težo.
4. Vsak dan bodite telesno dejavni.
5. Prehranjujete se zdravo.
6. Omejite vse vrste alkoholnih pijač.
7. Čim manj se izpostavljajte sončnim žarkom.
8. Na delovnem mestu se zaščitite pred nevarnimi snovmi, ki povzročajo raka.
9. Varujte se pred ionizirajočim sevanjem.
10. Dojenje manjša ogroženost; iz istega razloga omejite jemanje hormonskih zdravil za lajšanje menopavzalnih težav.
11. Poskrbite, da bodo vaši otroci cepljeni proti hepatitisu B in virusom HPV.
12. Udeležujte se organiziranih presejalnih programov.

V Sloveniji smo leta 2017 sprejeli zelo sodoben protikadilski zakon. Kadi še vedno nezanemarljivih 23 odstotkov odraslih. Nekatere napredne države so si že postavile cilj, da bi kadilo manj kot 5 odstotkov prebivalstva, kar bi jih opredelilo kot nekadilsko družbo.

V državi smo uvedli sicer prostovoljno cepljenje deklic proti HPV. V letih 2013 in 2014 je bila precepljenost v Sloveniji le 45,5-odstotna, zato smo si zadali nalogo, da povečamo precepljenost. Kot možni ukrep, ki bi povečal zaščito populacije pred okužbo s HPV, se ponuja razširitev programa cepljenja tudi na dečke.

PRESEJANJE

Presejanje je zelo učinkovit ukrep sekundarne preventive. Kljub temu da smo v Sloveniji z učinkovito implementacijo presejalnega programa ZORA zmanjšali incidenco raka maternicnega vratu na polovico in da dosegamo nadpovprečne rezultate ozdravitev pri nekaterih manj pogostih rakih, kot so npr. limfomi, rak ščitnice in mezoteliomi, katerih obravnava je omejena na specializirane terciarne ustanove, pa je bila Slovenija leta 2012 v prvi petini evropskih držav po obolevnosti in umrljivosti za rakom.

Poseben izziv je rak debelega črevesa, ki spada med pogoste rake z visoko umrljivostjo. Program SVIT se kaže kot uspešen presejalni program. Najnovejši podatki o raku debelega črevesa in danke so namreč ohrabrujoči, incidenca tega raka se počasi zmanjšuje. Leta 2011 je bilo v Sloveniji registriranih 1632 novih primerov, leta 2014 pa le 1375. Z zgodnejšim odkrivanjem tega raka lahko bistveno vplivamo na preživetje. Tako se je v zadnjih petih letih petletno preživetja pri moških iz predhodnih 56 dvignilo na 64 odstotkov.

S programom DORA smo v letu 2017 uspeli pokriti tako rekoč celotno območje Slovenije. Z mamografskim presejanjem lahko odkrijemo tudi netipljive maligne spremembe v dojkah. Petletno preživetje se je povečalo v zadnjih petih letih s 85,9 na 86,5 odstotka, kar lahko pripišemo spremembi v razporeditvi stadijev bolezni, deloma pa tudi boljšemu zdravljenju.

Za večje preživetje v razvitih evropskih državah pri raku prostate je odgovorno predvsem odkrivanje nenevarnih oblik te bolezni s testom PSA; v Sloveniji se je uporaba testa PSA razširila nekoliko kasneje, zato tako velikih posledic tega testiranja na preživetje bolnikov s to vrsto raka zaenkrat še ni opaziti. Res pa je, da se v zadnjih letih srečujemo s pravo epidemijo tega raka prav zaradi nekritičnega testiranja odrasle moške populacije na PSA.

ONKOLOŠKA PROPEDEVTIKA

V klinični onkologiji imajo anamnestični podatki izjemen pomen, saj nas vodijo do sumljivih simptomov. Prav tako smo pozorni na znake in trajanje bolezni.

Še posebno smo pozorni na sedem znakov, ki sami po sebi še ne pomenijo raka, so pa lahko prvi znak resne bolezni.

- *Kožna sprememba, ki se ne celi*. Te so lahko pogoste pri starostnikih in koži, ki je izpostavljena soncu, ter pri ljudeh, ki opravljajo določene poklice. Sprememba lahko srbi, rosi, se veča. Običajno ne boli, lahko krvavi; v anamnezi je lahko podatek o sočasni poškodbi ali pridruženem vnetju, ki je lahko nacepljeno. Če taka sprememba traja več kot dva meseca, je sumljiva.
- *Sprememba kožnega znamenja*. Kot pri drugih znakih sta pomembni ob anamnezi tudi inspekcija in palpacija. Opazujemo spremembo obarvanosti, reliefa, razjedo idr. Lahko si pomagamo z angleško kratico ABCD, ki opredeljuje asimetričnost (angl. Asimetry), robove znamenja (angl. Borders), barvo (angl. Colour) in premer (angl. Diameter).
- *Zatrdlina v dojki ali kjer koli v njenem podkožju*. Ženske učimo, da si same redno, vsak dan pregledajo dojke z inspekcijo in otipom. Podoben pregled opravimo zdravniki. Enako velja za druge zatrdline, ki jih opazi posameznik, npr. v bezgavčnih ložah, testisih, ustni votlini: tudi te lahko najprej zazna sam, zdravnik pa jih kasneje opredeli natančneje.
- *Spremembe pri odvajanju blata in urina*. Motnje so lahko znak tudi drugih, nemalignih bolezni, zato je pomembno, da ugotovljene motnje opredelimo. Sumljivi so dolgotrajni simptomi, kot so sprememba pogostosti odvajanja, tudi driska ali zaprtje, še posebno kadar se pogosto izmenjujeta, spremenjena obarvanost blata ali morda celo kri v urinu ali blatu.
- *Neobičajni izcedki in krvavitve*. Lahko jih opazimo iz katerega koli dela telesa, seveda tudi v urinu ali blatu. V številnih primerih so lahko opozorilni znaki za raka in jih ne smemo spregledati. Posebno so sumljivi, če jih ne spremlja okužba.
- *Dražeč kašelj in hripavost*. Večina kadilcev ima kronično obstruktivno bolezen pljuč in redno kašlja. Zato smo posebno pozorni na spremembo značilnosti kašlja in trajanje kašlja, še zlasti če se pojavi zadihanost ob naporu ali če ima bolnik ponavljajoče pljučnice. Tudi sprememba (hripavost) ali celo izguba glasu, ki se po krajšem času ne normalizira, sta močno sumljivi za raka glasilk ali ekspanzivno dogajanje v prsnem košu ali na vratu, ki pritiska na živčno nitje, ki oživčuje ta del grla.
- *Motnje pri žvečenju, požiranju in prebavi*. Motnje žvečenja in požiranja se najpogosteje pojavijo zaradi vnetja v ustni votlini in žrelu. Kadar ne minejo oz. se ne pozdravijo, kot bi pričakovali, je treba poiskati vzrok.

Seveda moramo biti pozorni tudi na druge simptome, kot so nepojasnjeno hujšanje, glavoboli ali bolečine. Bistvo onkološke propedevtike je v zgodnji detekciji raka. To pomeni, da je treba pomisliti na možnost raka že ob začetku težav oz. stalno. Ko ne najdemo znakov okužbe, akutne poškodbe, zapletov kardiovaskularne bolezni, je rak tista bolezen, ki ob spregledanih simptomih in znakih bolezni življenjsko najbolj ogroža bolnika.

Hujšanje in izčrpanost sta lahko prva znaka onkološkega obolenja, ki odločilno vplivata na splošno kondicijo bolnika. Tej pravimo tudi *status performans* (PS) ali *stanje splošne zmogljivosti* in pogojuje potek bolezni, od nje pa je odvisno tudi, kakšno zdravljenje bi lahko bilo najbolj primerno za bolnika. Zato je pomembno, da to stanje opišemo natančno in dosledno.

Za opredelitev stanja splošne zmogljivosti uporabljamo različne lestvice. Največkrat je v uporabi lestvica svetovne zdravstvene organizacije (angl. World Health Organization, WHO), ki opiše PS bolnika z eno izmed šestih stopenj od 0 do 5, ali pa njej podobna lestvica ameriških združenj (American Joint Committee on Cancer, AJCC, in Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Najboljšo kondicijo ima bolnik s PS 0 (tabela 2). Občasno uporabljamo tudi Karnofskyjevo lestvico, ki opredeljuje bolnikov PS glede na odstotek zmožnosti. Najboljši PS ima bolnik s 100 odstotki, kar pomeni, da je brez simptomov.

Tabela 2. Stanje splošne zmogljivosti (*status performans*) po lestvici ameriških združenj AJCC in ECOG

Številčna označba splošnega stanja	Klinični opis stanja
0	Brez simptomov, normalna aktivnost
1	Blažji simptomi, lahko ga obravnavamo ambulantno
2	Izrazitejši simptomi, vendar počiva manj kot polovico dneva
3	Počiva več kot polovico dneva
4	Bolnik je nepokreten
5	Mrtev

Ob stanju splošne zmogljivosti moramo opredeliti tudi spremljajoče bolezni (komorbidnost). Po nekaterih raziskavah te še v večji meri vplivajo na potek bolezni kot pa stanje splošne zmogljivosti. Najpogosteje v ta namen uporabljamo indeks komorbidnosti Charlsonove in sod. (angl. Charlson Comorbidity Index, CCI). Še večjo napovedno vrednost ima poenostavljeno točkovanje komorbidnosti (*Simplified Comorbidity Score*, SCS), ki pa se žal uporablja redkeje.

ONKOLOŠKA DIAGNOSTIKA

Brez natančne diagnoze praviloma ne zdravimo raka. Diagnoza napoveduje, kakšen bo potek bolezni, kakšno zdravljenje bo najbolj učinkovito in kako bomo rehabilitirali bolnika.

Pri onkološki diagnostiki veljajo načela:

1. Diagnostika *pred zdravljenjem* mora biti hitra. Čakalne dobe moramo odpraviti ali vsaj skrajšati na razumno dolžino. Sum na raka mora pomeniti prednostno diagnostično obravnavo.
2. Diagnostični postopek mora biti čim bolj preprost, kar pomeni logično stopenjski in poceni.
3. Posebno pozornost moramo posvetiti sporočanju slabe novice, da ima bolnik raka. Zelo pomembno je, da bolniku to sporočimo obzirno in da mu s predstavitvijo, kakšno vrsto zdravljenja mu lahko ponudimo, vlijemo upanje. Pri tem moramo biti stvarni, vendar ne grobi.
4. Diagnostika mora omogočati dovolj natančno opredelitev obsega bolezni in biti mora prilagojena splošnemu stanju zmogljivosti bolnika, ki določa, ali bomo bolnika zdravili ali ne, in če ga bomo zdravili, s kakšnim namenom (paliativni oz. kurativni namen).
5. Za posamezne diagnostične preiskave moramo pridobiti bolnikov pristanek.
6. Obseg diagnostičnih preiskav pri *že zdravljenih* bolnikih mora upoštevati možnosti dodatnega zdravljenja.

OPREDELITEV TUMORJA

Patomorfološka opredelitev tumorja, tj. določitev, za kakšno vrsto raka je bolnik zbolel, je izhodišče onkološke diagnostike. Sledi opredelitev, v kakšnem razmerju je tumor do bolnika oz. v katerem organu je njegov izvor in v kolikšni meri je razširjen po telesu.

Večkrat je tumor težko dostopen, in brez velikega tveganja za resno poškodbo ne moremo odvzeti materiala za histološko preiskavo. V nekaterih primerih skušamo najprej ugotoviti, ali je takšna preiskava sploh potrebna oz. ali gre za benigno ali maligno tvorbo. Takrat se poslužujemo manj invazivnih in bolniku prijaznejših citoloških preiskav, predvsem brisa/skarifikata (sluznice, kože) in aspiracijske biopsije s tanko iglo. Njima velikokrat sledi bioptični odvzem tkiva z debelo iglo, odščip z endoskopskim inštrumentom ali kirurški izrez tkiva dela tumorja.

V obeh primerih pregledamo tkivni odvzemek po ustrezni obdelavi z enostavnim barvanjem, nato pa še z imunocito- ali imunohistološkim barvanjem. V novejšem času vse pogosteje uporabljamo t. i. molekularno diagnostiko, pri čemer določamo izraženost genov, njihovih mutacij ali produktov. Govorimo o tumorskih označevalcih, ki so lahko napovedni prognostični dejavniki preživetja ali pa napovedni prediktivni dejavniki, ki nam povedo, kakšna je verjetnost, da bo tumor odgovoril na določeno vrsto zdravljenja.

Eden glavnih napovednih dejavnikov je anatomska opredelitev razširjenosti bolezni po razvrstitvi TNM. V tej razvrstitvi pomeni T tumor, N bezgavke (nodusi) in M oddaljene zasevke (metastaze). Najprej opredelimo T, pri čemer se je treba zavedati, da je posamezna kategorija T pri posameznih vrstah raka lahko različno opredeljena.

Tx Primarnega tumorja ne moremo opredeliti. Velikokrat se to zgodi pri zelo majhnih tumorjih oz. t. i. tumorjih neznanega izvora, ko je bila bolezen potrjena iz bezgavk ali iz oddaljenih zasevkov.

T0 Ni znakov za primarni tumor.

Tis Rak je *in situ*.

T1 Tumor je majhen. Večinoma je meja ≤ 2 cm, pri pljučnih tumorjih je večja; ≤ 3 cm, lahko je opredeljen anatomsko (mezoteliom) ali pa z globino invazije (melanom).

T2 Tumor je večji, običajno 2–4 cm oz. 2–5 cm (rak dojke) ali 3–7 cm (rak pljuč); prodira v globlje plasti (melanom).

T3 Tumor je velik in praviloma še ne vrašča v sosednje organe in tkiva ali vrašča v za življenje manj pomembne organe in tkiva (npr. rak pljuč v torakalno steno, v mišičje).

T4 Tumor vrašča v sosednji organ.

OPREDELITEV ZASEVKOV

Ne samo tumor, tudi zasevki v področne bezgavke in oddaljeni (sistemski) zasevki lahko povzročajo simptome in znake bolezni. Zato sta tudi pri tej opredelitvi pomembna anamneza in klinični pregled, o čemer smo govorili pri propedevtiki. Ko želimo opredeliti razširjenost bolezni, nas velikokrat vodijo laboratorijski izvidi (npr. patološki jetrni testi), vedno pa skušamo prisotnost zasevkov dokazati s slikovnimi preiskavami in če je smotrno, potrditi s pregledom odvzetega vzorca tkiva. Rentgensko slikanje redko zadostuje; bolj povedne preiskave so UZ, CT in MR, za prikaz kostnih zasevkov tudi scintigrafija skeleta. V novejšem času lahko omenjene preiskave nadomesti preiskava PET-CT. Ta običajno dovolj natančno pokaže, kje v telesu je povečan metabolizem, kar sovpada z mestom primarnega tumorja, področnih in oddaljenih zasevkov. Poleg pomembne pomoči pri natančni določitvi stadija bolezni nam PET-CT služi kot pomoč pri načrtovanju obsevanja in pri oceni metabolnega odgovora na zdravljenje, zlasti pri limfomih.

Stadij N nam torej pove, ali so področne bezgavke metastatsko spremenjene ali ne. To ocenimo na podlagi velikosti bezgavke (običajno so sumljive bezgavke, ki so večje od 1 cm), prisotnosti nekroze v njej ali vidnega preraščanja bezgavčne kapsule; redko zadošča palpatorni izvid. V ta namen uporabljamo slikovne (UZ, CT, MR) ali funkcionalne (PET-CT) preiskave, lahko pa opravimo tudi biopsijo s tanko ali debelo iglo, v skrajnem primeru tudi odstranitev sumljive bezgavke (nodektomija). Pri usmerjanju punkcijske igle si lahko pomagamo z ultrazvo-

kom (UZ vodena punkcija) ali CT (CT vodena punkcija). Velikokrat šele patohistolog v kirurško odstranjeni(h) bezgavki(ah) odkrije zasevek(e) in opredeli, ali maligne celice preraščajo bezgavčno kapsulo.

Razvrščanje na podlagi stadija N je med različnimi vrstami raka zelo različno. Upoštevamo velikost, število, predvsem pa anatomsko nahajanje bezgavk glede na mesto primarnega tumorja.

N0 Področne bezgavke niso sumljivo povečane.

N1-2 Področni zasevki teh stadijev so običajno tehnično še operabilni. Ker so slab napovedni dejavnik preživetja, največkrat zahtevajo kombinirano zdravljenje.

N3 Področni zasevki tega stadija običajno niso več operabilni, močno pa je povečano tudi tveganje za sočasno prisotnost oddaljenih zasevkov v drugih delih telesa.

M0 Ni znakov za oddaljene zasevke.

M1 Oddaljeni zasevki so prisotni. Ugotavljamo in potrjujemo jih z enakimi preiskavami, kot prizadetost področnih bezgavk.

Stadije T, N in M združujemo v celokupni stadij, ki ga označujemo z rimskimi številkami od I do IV (tabela 3). Znotraj posamezne kategorije se uvrščajo različni stadiji T in N, pač glede na posamezne vrste raka, pri čemer velja, da je stadij M1 vedno uvrščen v najvišjo kategorijo oz. celokupni stadij IV.

Tabela 3. Odnos stadijev T, N in M ter celokupnih stadijev I do IV

Stadij 0	Ttis	N0	M0
Stadij I	T1(-T2)	N0	M0
Stadij II-III	T2-4	N0-3	M0
Stadij IV	T1-4	N0-3	M1

DODATNE RAZVRSTITVE V SISTEMU TNM

Velikokrat pred T oz. N napišemo c (cT, cN), kar pomeni, da je stadij bolezni opredeljen klinično, tj. z inspekcijo, palpacijo in slikovno-funkcionalnimi diagnostičnimi metodami. Če razširitev bolezni oceni kirurg med operacijo, pred stadijem T oz. N napišemo s (sT, sN), kar označuje kirurško (angl. surgery) določitev stadija. Najbolj natančno lahko oceni stadij bolezni patolog med histopatološkim pregledom z operacijo odstranjenega tkiva: oceni globino invazije, prodiranje v sosednja tkiva, število vseh odstranjenih in število s karcinomom preraščenih bezgavk ter druge značilnosti bolezni. Stadij, ki ga zavede, je patološki stadij ali pT in pN.

Kadar lahko kirurg med operacijo v celoti odstrani tumorsko tkivo in morebitne prizadete bezgavke, govorimo o popolni odstranitvi tumorja ali resekciji R0.

Če patolog odkrije v resekcijskih robovih operiranega tumorja ali v neposredni bližini resekcijske ploskve tumorske celice, pravimo, da tumor ni bil izrezan mikroskopsko v zdravo in da je resekcija R1. Kadar pa kirurg že sam pove, da ni uspel v celoti odstraniti tumorja ali prizadetih bezgavk in da gre za makroskopski ostanek bolezni v telesu, operacijo opredelimo kot R2.

Stadij bolezni praviloma ostane enak ne glede na to, ali je z zdravljenjem bolezen popolnoma izginila ali ne. Da pa bi vendarle opredelili obseg bolezni v danem času med zdravljenjem ali po končanem zdravljenju, tj. med spremljanjem bolnika, lahko uporabljamo predpono y (ycTNM, ypTNM). Ponovitev bolezni po koncu zdravljenja in po preteku nekega obdobja brez prisotne znane bolezni označimo s predpono r (rTNM), stadij bolezni, ki je bil določen pri obdukciji oz. avtopsiji, pa s predpono a (aTNM).

TERAPEVTSKI ALGORITMI V ONKOLOGIJI

Poznamo tri temeljne načine zdravljenja raka – kirurško, radioterapevtsko in sistemsko zdravljenje –, pa tudi podporno in paliativno zdravljenje. Velikokrat kombiniramo različne oblike zdravljenja.

POMEN NAČRTOVANJA PRVEGA ZDRAVLJENJA

Pri vseh onkoloških boleznih je prvo zdravljenje najpomembnejše. Če je izbrano pravilno in izbrano kakovostno, lahko omogoča ozdravitev ali vsaj podaljša čas do napredovanja bolezni, zmanjša simptome bolezni in zmanjšuje stranske učinke zdravljenja.

Da moramo upoštevati bolnikovo splošno stanje zmogljivosti in komorbidnost, smo že poudarili, posebno pa moramo biti pozorni, podobno kot pri diagnostiki, na bolnikov ozaveščeni pisni pristanek na zdravljenje. Enako pomemben je tudi odkrit pogovor z bolnikom in njegovimi svojci. Bolniku je velikokrat lažje, če ga ti podpirajo pri zdravljenju.

Praviloma vsakega bolnika ali vsaj njegovo dokumentacijo predstavimo multidisciplinarnemu konziliju, ki ga sestavljajo vsaj trije specialisti različnih onkoloških strok. Pri tem se odločimo, kakšno zdravljenje bi bolniku predlagali glede na vrsto in obseg maligne bolezni, njegovo splošno stanje, pridružene bolezni in želje. Pri tem upoštevamo smernice za obravnavo onkoloških bolnikov. Največkrat so slovenske smernice usklajene z ameriškimi in evropskimi. Za zagotavljanje kakovosti in varnosti obravnave bolnika so bile za obravnavo posameznih rakov razvite klinične poti, ki služijo kot orodje, ki zdravstvenemu timu omogoča racionalno in na znanstvenih dokazih utemeljeno obravnavo bolnikov, spremljanje opravljenega dela ter kazalnikov kakovosti, natančnejše dokumentiranje in lažjo notranjo presojo zdravstvene prakse.

KIRURŠKO IN ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

Kirurško zdravljenje je najstarejše onkološko zdravljenje. Večino bolnikov z rakom, zlasti tistih, ki imajo začetno obliko bolezni, še vedno operiramo. Seveda pa pri pretežni večini uporabljamo kombinacijo različnih zdravljenj, pri čemer je kirurgija le ena od uporabljenih terapevtskih modalitet.

Vedno kadar je povečano tveganje za ponovitev bolezni v operativnem polju ali zunaj njega, kirurgijo kombiniramo z dopolnilnim ali adjuvantnim zdravljenjem. To je lahko lokoregionalno oz. obsevalno ali pa sistemsko. Tako zmanjšamo nevarnost lokalne ponovitve bolezni, preprečimo razrast oddaljenih zasevkov in izboljšamo možnosti za ugoden potek in izid bolezni.

NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

Tako zdravljenje pogosto poimenujemo tudi predoperativno zdravljenje. Največkrat je takšno zdravljenje sistemsko, lahko pa ga kombiniramo z radioterapijo (kemoradioterapija).

Na ta način poskušamo zmanjšati obseg vidne bolezni in uničiti sistemske mikrozasevke. Govorimo o »znižanju« stadija (angl. down staging) bolezni, čeprav uradno stadij oz. kategorija TNM ostane enaka, kot je bila določena pred zdravljenjem. Posledično je operacija, ki običajno sledi neoadjuvantnemu zdravljenju, lahko manj obsežna in zato manj mutilirajoča.

ORGANE OHRANJUJOČE ZDRAVLJENJE

Zgoraj opisano neoadjuvantno zdravljenje omogoča manj obsežno operacijo, kot bi bila potrebna sicer, ki ohranja večji del sicer s tumorjem prizadetega organa. Tak kirurški poseg opredelimo kot konzervirajoč (npr. pri operaciji kostnih tumorjev, tumorjev dojke, grla ali pljuč).

Organe lahko ohranimo tudi z nekirurškim lokalnim zdravljenjem, ki temelji na obsevanju, običajno kombiniranem s sistemsko terapijo. Pogoj za uspešno ohranitev funkcije prizadetega organa po takem zdravljenju je, da ta ni pretirano uničen z destruktivnim razraščanjem tumorja v njem. Primer organ ohranjujočega zdravljenja je radio(kemo)terapija raka grla, prostate, mehurja, veke idr. V novejšem času v ta namen uporabljamo tudi stereotaktično obsevanje, s katerim lahko enako učinkovito kot z operacijo zdravimo začetne oblike bolezni, pri čemer je poškodba organa enaka ali celo manjša (npr. začetni rak pljuč pri starejših bolnikih z velikim tveganjem za operativne zaplete).

ZDRAVLJENJE LOKOREGIONALNO RAZŠIRJENIH NEOPERABILNIH TUMORJEV Z RADIOTERAPIJO

To so še vedno potencialno ozdravljivi tumorji, čeprav v manjšem, a še smiselnem odstotku, kot začetna oblika bolezni. Pri zdravljenju teh tumorjev praviloma kombiniramo radioterapijo s sistemskim zdravljenjem, največkrat s ke-

moterapijo. Ta je lahko zaporedna (sekvenčna) ali pa hkratna (konkomitantna, konkurenčna). Kombinacije s tarčnimi zdravili se niso izkazale za bolj uspešne; bolj spodbudni so podatki o kombiniranju radioterapije z imunoterapevtiki.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA Z ODDALJENIMI ZASEVKI

Rak z oddaljenimi zasevki je po razvrstitvi TNM opredeljen kot stadij IV in je le redko ozdravljiv (limfomi, rak testisa). V teh primerih je metoda izbire sistemska terapija. Uporabljamo kemoterapijo, hormonsko terapijo, tarčna zdravila, v zadnjem obdobju tudi imunoterapijo.

Tudi pri tej obliki bolezni kombiniramo sistemsko zdravljenje z lokalnim, največkrat z radioterapijo, katerega namen je praviloma paliativen.

Posebna, potencialno ozdravljiva oblika metastatske bolezni, je t. i. oligometastatska bolezen, pri kateri imamo opravka z omejenim številom (1–5) zasevkov v enem ali največ dveh različnih organih. Pri takih bolnikih je ob sistemskem zdravljenju indicirano tudi lokalno zdravljenje (operacija, radioterapija, radiofrekvenčna ablacija idr.), ki pa ga izvedemo z namenom ozdravitve bolnika.

POMEN BOLNIKOVE ODLOČITVE IN ŠTUDIJSKO ZDRAVLJENJE

Bolnika smo dolžni informirati o vseh možnih načinih zdravljenja in mu obzirno povedati, kakšne učinke zdravljenja pri vsaki obliki pričakujemo ter kakšne stranske učinke imajo. Z bolnikom se skupaj odločimo o vrsti zdravljenja, ki bo najprimernejša zanj.

Znani so podatki, da imajo bolniki, vključeni v klinične raziskave, boljše možnosti za ozdravitev ali zazdravitev kot bolniki s podobno boleznijo, ki niso vključeni v raziskave. Vzrok je bolj natančna obravnava (diagnostika, izvedba zdravljenja, sledenje), ki so je deležni ti bolniki. Zato je pomembno, da bolnike seznanimo z možnostjo študijskega zdravljenja, če izpolnjujejo zahtevana merila za vključitev v določeno klinično raziskavo.

PODPORNO IN PALIATIVNO ZDRAVLJENJE

Velja načelo, da zdravljenje ne sme biti bolj težavno kot bolezen sama. Zdravnikov namen ne sme biti usmerjen le v ozdravitev/zazdravitev za vsako ceno, temveč mora imeti pred očmi predvsem zmanjšanje ali celo odpravo simptomov bolezni, s tem pa izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja.

REHABILITACIJA IN PSIHOONKOLOGIJA

Ker pozdravimo več kot 50 odstotkov raka pri moških in skoraj 60 odstotkov raka pri ženskah (brez upoštevanja kožnega nemelanomskega raka), je zelo pomembno, kako se bodo po ozdravitvi bolezni oz. po končanem zdravljenju bolniki vključili v svoje prejšnje življenje. Tako postaja psihosocialna rehabilitacija ena od ključnih nalog sodobne onkologije.

Rehabilitacija ima več vidikov; je lahko poklicna, družinska in osebna. Je torej kompleksen proces, ki zahteva multidisciplinarni pristop. Glede na težave, ki pestijo onkološke bolnike, zahteva sodelovanje različnih strokovnjakov – onkologa, psihiatra, kliničnega psihologa, socialnega delavca, fizioterapevta, nevroonkologa, prehranskega terapevta, genetskega svetovalca idr. Zelo pomembno je, da znamo pravilno oceniti rehabilitacijski potencial in pripraviti ustrezen rehabilitacijski načrt.

VREDNOTENJE ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

Onkološko zdravljenje lahko ocenjujemo vsaj z dveh vidikov: učinkovitosti in škode, ki jo z njim naredimo bolniku.

UČINKI ZDRAVLJENJA NA TUMOR

Z zdravljenjem lahko dosežemo popolno uničenje tumorja ali njegovih zasevkov, kar dokumentiramo bodisi klinično ali patomorfološko. Govorimo o popolnem odgovoru bolezni na zdravljenje. Če se je tumor zmanjšal več kot 50 odstotkov glede na izhodiščno velikost, govorimo o delnem uspehu ali delnem odgovoru; če se je zmanjšal za manj kot 50 odstotkov ali se celo povečal do 10 odstotkov, gre za stagnacijo; kadar je povečanje večje od 10 odstotkov, govorimo o napredovanju bolezni. Popolni odgovor, delni odgovor in stagnacijo bolezni skupaj imenujemo stopnja kontrolirane bolezni. V uporabi so tudi druge lestvice za ocenjevanje odgovora tumorja na zdravljenje, ki uporabljajo bolj natančne kriterije (npr. RECIST, angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ali so specifične za določeno vrsto raka (npr. BI-RADS, angl. Breast Imaging Reporting And Data System).

Trajanje uspeha ali učinka zdravljenja ocenjujemo z opisom lokalnega stanja bolezni ali s preživetjem. V prvem primeru govorimo o trajanju lokalne kontrole bolezni. Ob celokupnem preživetju ocenjujemo tudi druge, nadomestne kazalnike, ki vplivajo nanj. Tako npr. beležimo preživetje brez ponovitve bolezni (lokalno, področno, sistemsko), preživetje do pojava določenih simptomov, za bolezen specifično preživetje idr.

Morebitni neuspeh zdravljenja ocenjujemo objektivno s slikovnimi in drugimi preiskavami ali pa subjektivno glede na dinamiko prisotnih simptomov bolezni.

ZAPLETI IN NEŽELENE POSLEDICE ZDRAVLJENJA

Zapleti in zgodnje, akutne neželene posledice zdravljenja se pojavljajo med samim zdravljenjem in neposredno po njem. Meja med zgodnjimi in kasnimi neželenimi posledicami zdravljenja je arbitrarno določena; običajno štejemo med zgodnje tiste neželene dogodke, ki se pojavijo do 90 dni po končanem zdravljenju. Za ocenjevanje toksičnih učinkov onkoloških zdravljenj uporabljamo različ-

ne lestvice, najpogosteje lestvico ameriškega nacionalnega inštituta za raka CTCAE (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Zgodnje posledice zdravljenja lahko omilimo ali preprečimo z ustrezno nego in podpornim zdravljenjem. Kasne neželene posledice zdravljenja so običajno napredujoče in se lahko pojavljajo tudi več let pa končanem onkološkem zdravljenju. Zavedanje o možnosti teh posledic in njihovo spremljanje je še posebno pomembno pri ljudeh, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu ali mladosti. Če so ozdravljeni, imajo pred seboj dolgo pričakovano življenjsko dobo, pri čemer se z leti povečuje tveganje za vznik okvar različnih organskih sistemov in predvsem novega, s preteklo terapijo induciranega malignoma.

POMEN DOKUMENTACIJE

Le enotna dokumentacija, ki zajema podatke o bolniku, njegovi bolezni in zdravljenju ter rezultate opravljenih laboratorijskih, slikovnih in funkcionalnih preiskav, kot so si sledile skozi čas, omogoča večletno spremljanje posameznega bolnika. Le tako je mogoče slediti poteku obravnave bolnika, opravljati retrospektivne raziskave, s katerimi preverjamo uspešnost zdravljenja posameznih skupin onkoloških bolnikov, in načrtovati prospektivne klinične raziskave.

Prospektivne raziskave so lahko faze I, ko ocenjujemo, kako agresivno zdravljenje bolniki še prenesejo (določanje maksimalne tolerančne doze zdravil ali obsevanja), in vrednotimo sprejemljivost toksičnosti eksperimentalnega zdravljenja.

V kliničnih raziskavah faze II ocenjujemo učinkovitost novega zdravljenja ter hkrati skrbno spremljamo njegove stranske učinke. Raziskavo moramo prekiniti, če je toksičnost prevelika (stranski učinki gradusa III in IV) ali če vmesna analiza pokaže, da učinkovitost preučevanega zdravljenja ne dosega učinkovitosti uveljavljenih primerljivih zdravljenj.

V kliničnih raziskavah faze III primerjamo učinkovitost in toksičnost dosedanjega najboljšega zdravljenja in novega načina. V obe skupini uvrščamo bolnike po slučajnostnem izboru, z randomizacijo.

Pri študijskem zdravljenju je še posebno pomemben pisni pristanek bolnika, ki mora biti osebno in pisno informiran o koristih študijskega zdravljenja, pa tudi o vseh morebitnih nevarnostih oz. pričakovanih stranskih učinkih.

Klinična onkologija je dinamična veda. Uvajanje novih metod diagnostike in zdravljenja je stalnica in zahteva nenehen študij in kolegialnost med zdravniki, ki si izmenjujejo izkušnje in informacije. Izboljšanje rezultatov zdravljenja lahko dosegamo samo z večjo ozaveščenostjo bolnikov, pozornostjo in sodelovanjem zdravnikov ter ustrezno dostopnostjo novih zdravil ter tehnično opremljenostjo. V Sloveniji se lahko pohvalimo, da so onkološkim bolnikom omogočeni vsi najpomembnejši sodobni načini zdravljenja, tako v kirurgiji kot na področju radioterapije in sistemskega zdravljenjenja.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2014. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2017.
2. Zadnik, V., Primic Žakelj, M., Lokar, K., Jarm, K., Ivanuš, U., Žagar, T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. Radiol Oncol 2017; 51: 47–55.
3. Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., Wittekind, Ch. (ur.). International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 8. izdaja. New York: Wiley Blackwell; 2016.
4. Eniu, A. E., Martei, Y. M., Trimble, E. L., Shulman, L. N. Cancer care and control as a human right: recognizing global oncology as an academic field. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2017; 37: 409–415.
5. Jelerčič, S., Rajer, M. The role of PET-CT in radiotherapy planning of solid tumours. Radiol Oncol 2015; 49: 1–9.

02 KANCEROGENEZA

Srdjan Novaković

POVZETEK

Rak je poligenska bolezen, ki nastane zaradi mutacij ali epigenetskih sprememb v eni sami celici (klonalna teorija nastanka). Prva stopnja v procesu nastanka malignih tumorjev je maligna pretvorba normalne celice. Proces imenujemo kancerogeneza. Je večstopenjski proces, v katerem je prva stopnja iniciacija, sledita promocija in progresija. Kancerogeneza je posledica delovanja številnih znotraj- ali zunajceličnih dejavnikov, ki jih imenujemo kancerogeni dejavniki. Ne glede na vrsto in vir kancerogenih dejavnikov je njihova skupna lastnost, da spreminjajo celično DNA. Kancerogeni dejavniki prizadenejo ekspresijo genov, stimulirajo celično proliferacijo in omogočajo delitev tistih celic, ki imajo poškodovano DNA. Poznamo kancerogene dejavnike, ki neposredno spremenijo zapis v DNA in jih imenujemo mutageni dejavniki, ter tiste, ki ne povzročajo neposredno sprememb v zapisu DNA, temveč so vpleteni v regulacijo izražanja genov. Te imenujemo epigenetski dejavniki. Med bolj znanimi snovmi, ki povzročajo nastanek raka, so kancerogeni dejavniki kemičnega izvora, razni virusi in različne vrste sevanja, kot so UV-svetloba in ionizirajoče sevanje. V nastanek raka so vpleteni predvsem geni, ki spodbujajo delitev celic (med njimi protoonkogeni), geni, ki so neposredno odgovorni za pravilnost podvojevanja DNA in aktivacijo popravljalnih mehanizmov (tumorski supresorski geni), ter geni, ki so odgovorni za sproženje apoptoze. Protoonkogeni so med procesom kancerogeneze zaradi mutacij ali epigenetskih sprememb spodbujeni k čim večji ekspresiji in jih imenujemo onkogeni. Tumorski supresorski geni so spremenjeni tako, da je njihova ekspresija zmanjšana ali da je njihov produkt funkcionalno neaktiven. Prvi pogoj za kancerogenezo je genomska nestabilnost celice, ki je predvsem posledica nedelovanja tumorskih supresorskih genov oz. genov, ki so odgovorni za popravljanje napak na DNA. Genomska nestabilnost omogoča celici, ki se maligno spreminja, da nabere kritično število sprememb, potrebnih za dokončno maligno transformacijo. Razlikujemo dedne oblike raka, ki so posledica genskih sprememb v zarodnih celicah, kar neposredno pomeni tudi v spolnih celicah, ter sporadične oblike raka, ki nastanejo zaradi genskih sprememb v somatskih celicah (različne celice tkiv in organov). V primeru sporadičnih oblik raka se te spremembe ne prenašajo (dedujejo) na potomce, medtem ko se spremembe v spolnih celicah (germinalne spremembe) dedujejo oziroma prenašajo na potom-

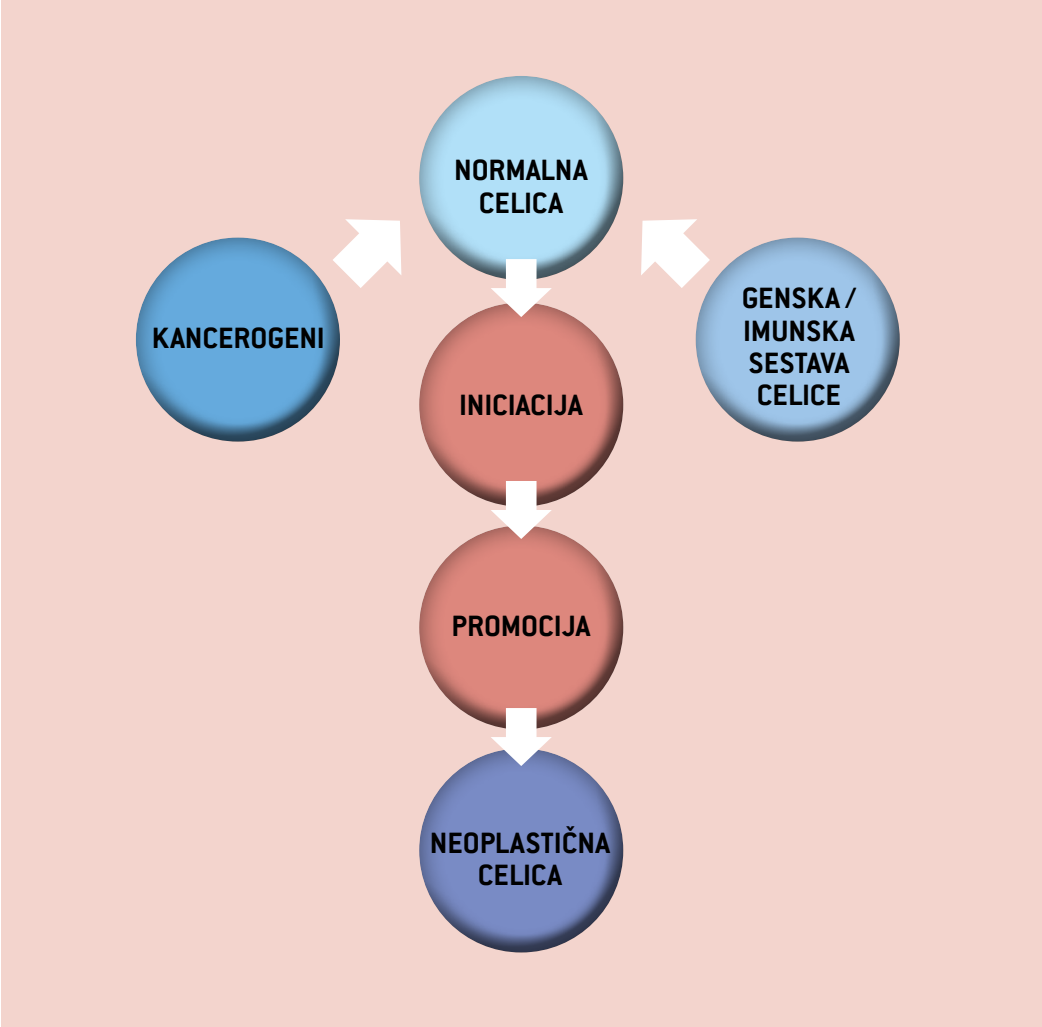
ce. Zaradi takšnega prenosa je pri nosilcih germinalnih sprememb čas, potreben za nastanek raka, krajši in tveganje za nastanek raka večje. Osnovne lastnosti rakaste celice so: samozadostnost za lastno proliferacijo, neodzivnost na signale, ki uravnavajo število celičnih delitev, neodzivnost na signale, ki sprožajo apoptozo, genomska nestabilnost, aktiven vpliv na delovanje imunskega sistema, zmožnost prehoda v limfni in krvni obtok, zmožnost pritrditve v drugih organih in ponovna klonalna rast ter spremenjen metabolizem – anaerobna glikoliza (Warburgov efekt).

KLONALNA TEORIJA NASTANKA RAKA

Po klonalni teoriji nastanka raka rakava bolezen nastane iz ene same spremenjene celice v organizmu. V principu lahko rak nastane iz večine celic v organizmu, zato poznamo več kot dvesto različnih vrst raka. Kompleksen proces kancerogeneze je posledica radikalnih sprememb na celični DNA, in trenutno velja, da je vsaj 1 % vseh človeških genov posredno ali neposredno vpleten v nastanek in širjenje raka. Po Knudsovi teoriji je za samo kancerogenezo pomembno, da spremembe nastanejo na obeh alelih določenega gena (angl. two-hit concept). Danes je jasno, da se spremembe morajo zgoditi tako na genih, ki stimulirajo delitev celic, kot tudi na genih, ki so vpleteni v mehanizme nadzora podvojevanja DNA, aktivacijo popravljalnih mehanizmov ter sprožanje apoptoze – kancerogeneza kot rezultat poškodbe večih različnih genov (angl. multi-hit concept of carcinogenesis). Vse nastale spremembe morajo biti ireverzibilne in se morajo kot take prenesti na naslednjo generacijo celic. Po iniciaciji kancerogenih sprememb še ne govorimo o rakasti celici, kajti za to je potrebna še faza promocije, ko se spremenjena celica deli in tako izraža vse pridobljene nove lastnosti. Kljub temu da maligni tumorji nastajajo iz ene spremenjene celice, niso le preprost skupek povsem enako spremenjenih rakastih celic s povsem enakimi lastnostmi, temveč tkiva, sestavljena iz različnih tipov malignih in nemalignih celic, ki medsebojno komunicirajo in regulirajo celične procese. Vsi ti neposredni vplivi na rakavo celico, ki je v bistvu izrazito genetsko nestabilna, so vzrok za kopičenje različnih sprememb na molekularni ravni v različnih rakastih celicah v istem tumorju. Rezultat tega je, da se tumorske celice istega tumorja močno razlikujejo po svoji genetski zasnovi, da imajo navidezno istovrstni tumorji povsem različno obnašanje ter različen odgovor na enako zdravljenje.

KANCEROGENEZA KOT VEČSTOPENJSKI PROCES

Ne glede na to, ali tumorji nastajajo iz spremenjenih matičnih celic ali iz normalnih diferenciranih celic, je jasno, da je prvi pogoj za kopičenje in izražanje nastalih sprememb v celici njihov prenos v naslednjo generacijo celic. Z drugimi besedami to pomeni, da je prvi pogoj za kancerogenezo neučinkovito delovanje popravljalnih mehanizmov v celici. Ob tem govorimo o dvojni vlogi kancerogenih dejavnikov. Prva vrsta kancerogenih dejavnikov deluje kot **mutageni** impulz in neposredno spremeni celični genetski zapis. S tem povzroči mutacije, ki se prenašajo na naslednje generacije celic. Druga vrsta kancerogenih dejavnikov vpliva na vzorce izražanja cele vrste genov brez neposrednega vpliva na zaporedje DNA. Ta način delovanja imenujemo **epigenetsko** delovanje. Podobno kot pri genetskih spremembah je prav tako tudi pri epigenetskih spremembah potrebno, da se novi vzorec »vtisne v na novo zasnovani celični spomin« in se tak prenese v naslednje generacije celic. V grobem lahko kancerogenezo razdelimo v tri stopnje, ki vključujejo vrsto različnih podstopenj (slika 1).



Slika 1. Stopnje v poteku maligne transformacije celice – kancerogeneze

INICIACIJA

V celicah, ki se delijo, se med podvojevanjem DNA nabirajo mutacije v genih, ki spodbujajo delitev celic (med njimi predvsem protoonkogeni), ter v genih, ki so neposredno odgovorni za pravilnost podvojevanja DNA in aktivacijo popravljalnih mehanizmov (tumorski supresorski geni). Posledica teh mutacij je nekontrolirana (povečana) ekspresija protoonkogenov in/ali inaktivacija tumorskih supresorskih genov. Med to fazo se poleg nabiranja mutacij lahko spremeni metilacijski status promotorskih regij protoonkogenov (zmanjša se stopnja metilacije) in/ali tumorskih supresorskih genov (poveča se stopnja metilacije), kar neposredno vpliva na izražanje genov.

PROMOCIJA

Posledica delovanja promotorskih dejavnikov je namnožitev celic s kritičnimi mutacijami. Z naborom novih mutacij sledi dodatna destabilizacija genoma, kar olajša nadaljnje nabiranje mutacij, katerih število raste proporcionalno s številom celičnih delitev. Pomembne so mutacije v genih, odgovornih za sprožanje apoptoze, s čimer se prepreči programirana celična smrt celic s spremenjeno/poškodovano DNA.

Proces sprožijo različni promotorski dejavniki (npr. fenobarbitoli, dioksin, mikotoksini, hormoni). Za promotorske dejavnike je značilno, da niso kancerogeni, sprožijo pa delitev celic brez poprejšnje metabolne aktivacije ter skrajšajo čas, potreben za nastanek rakaste celice. Po tej fazi nastanejo celice z malignim fenotipom – maligna konverzija.

PROGRESIJA

V tej fazi pride do izražanja pridobljenih lastnosti malignega fenotipa: nenadzorovano podvojevanje rakastih celic, nedelujoč sistem za sprožanje apoptoze, dediferenciacija celic, slabše izražanje adhezijskih molekul, tvorba rastnih dejavnikov, ki spodbujajo nastanek tumorskega krvožilja. Tumor je na začetku brez krvožilja – avaskularna faza rasti tumorja. Z indukcijo tvorbe tumorskega krvožilja se začne vaskularna faza rasti tumorja. Prisotnost krvožilja v tumorju omogoča boljšo preskrbo tumorskega tkiva s hranilnimi snovmi in kisikom, učinkovitejše odstranjevanje metabolnih produktov ter zagotovi transportni sistem za tumorske celice do drugih organov in tkiv. Po drugi strani pa tumorsko krvožilje privede številne imunsko zmožne celice v tumor ter s tem omogoči močnejši protitumorski imunski odgovor.

Sledi klonalna selekcija celic z agresivnejšimi lastnostmi in metastaziranje. Prav zaradi povečane genetske nestabilnosti sledijo nadaljnje mutacijske in epigenetske spremembe, ki omogočajo rakastim celicam, da se uspešno pritrdijo in se razmnožujejo v oddaljenih organih oz. tkivih.

OSNOVNE LASTNOSTI RAKASTIH CELIC

Da bi celica »zaživela« kot rakasta celica, mora torej nabrati celo vrsto sprememb in si pridobiti lastnosti, ki jo naredijo relativno neodvisno od ustaljenih mehanizmov v normalnih celicah. Ker so ti mehanizmi odvisni od vrste celice oz. tkiva, iz katerega celica izhaja, so kombinacije sprememb oz. lastnosti, ki jih mora pridobiti rakasta celica, za različne vrste raka različne.

Ne glede na to, katera vrsta celic se začne maligno spreminjati, je prvi pogoj za kancerogenezo **genomska nestabilnost celice**, ki omogoča celici, ki se maligno spreminja, da nabere kritično število sprememb, potrebnih za dokončno maligno transformacijo.

S tem, da so v tumorski celici neaktivni geni, ki zagotavljajo nadzor nad podvojevanjem DNA (geni, odgovorni za popravljanje poškodb na DNA, angl. DNA damage response), je zagotovljeno, da lahko celica kopiči mutacije. S čezmernim številom celičnih delitev (ki so posledica delovanja mitogenih stimulatorjev iz okolja in aktivnosti onkogenov) se poveča stopnja kopičenja mutacij. To neposredno pomeni, da je genom rakaste celice izrazito nestabilen. Pomeni pa tudi, da so rakaste celice mnogo bolj prilagodljive, kar jim omogoča hitrejše in boljše prilagajanje na vplive iz okolja.

Na splošno lahko strnemo lastnosti rakastih celic v nekaj kategorij.

SAMOZADOSTNOST ZA LASTNO PROLIFERACIJO

Za razliko od normalnih celic rakaste celice same uravnavajo tvorbo in delovanje večine mitogenih signalov, potrebnih za pomnoževanje celic (rastni dejavniki, snovi iz ekstracelularnega matriksa, razne adhezijske molekule). Tumorske celice postajajo samozadostne za lastno proliferacijo na tri načine.

Spodbujajo tvorbo rastnih dejavnikov, kar pomeni, da so vsi potrebni rastni dejavniki (ali vsaj večina) za podvojevanje bodisi nadzorovani znotraj same tumorske celice neodvisno od okolja in signalov iz okolja – avtokrina stimulacija (npr. trombocitni rastni dejavnik – PDGF, transformirajoči rastni dejavnik alfa – TGF alfa), ali pa strukture na tumorskih celicah sprožijo v okolišnih celicah tvorbo rastnih dejavnikov – parakrina stimulacija.

Spreminjajo izražanje receptorjev za rastne dejavnike – receptorji za rastne dejavnike so bodisi čezmerno izraženi (npr. HER2/neu, EGFR – receptor za epidermalni rastni dejavnik) ali pa je njihova struktura spremenjena, tako da za aktivacijo ne potrebujejo specifičnih ligandov (npr. tirozinkinazni receptorji Flt3).

Spreminjajo aktivnost intracelularnih signalnih poti od membranskih celičnih receptorjev v notranjost celice do jedra. Največkrat gre za spremenjene protoonkogene (amplifikacije, mutacije ali translokacije) in posledično za nastanek onkogenov, katerih produkti neprestano silijo celico k delitvi. Znane so številne spremembe v aktivnosti signalnih poti signalizacije prek tirozinkinaznih receptorjev (npr. MAPK/ERK, PI3K/AKT/mTOR).

NEODZIVNOST NA SIGNALE, KI URAVNAVAJO ŠTEVILO CELIČNIH DELITEV

Vsaka normalna celica ima v svojem »spominu« določeno število celičnih delitev. To število je skrbno uravnavano prek različnih mehanizmov, ki se aktivirajo z diferenciacijo in staranjem celice. Večina zunanjih antiproliferativnih signalov je posredovana v obliki solubilnih snovi, ki se vežejo na celične receptorje. Ti aktivirajo sintezo retinoblastomskega proteina (pRB), ki deluje kot zavora za prehod celice iz G1 faze celičnega ciklusa v S-fazo. Protein RB se neposredno veže na protein E2F, ki deluje kot transkripcijski faktor za različne gene, ki so nujno potrebni za prehod celice v S-fazo celičnega ciklusa. Med pomembnejšimi so tudi G1/S in S-ciklini. V rakastih celicah delovanje proteina RB pogosto izostane (zaradi mutacij v genu, metilacije promotorja, nedelovanja signalnih poti), kar omogoči nenadzorovano delovanje E2F in nenadzorovano delitev celice. Drugi način, da se celica neskončno deli, je ponovna aktivacija genov, ki kodirajo podenote encima telomeraze (npr. TERT), ki je neposredno odgovorna za podaljševanje telomer. Z obnavljanjem telomer nastanejo pogoji za neskončno delitev celic. Vlogo pri uravnavanju števila celičnih delitev ima tudi p53, ki zaznava kritične spremembe na DNA (vključno s spremembami v telomerah) in z aktivacijo apoptotičnih genov prepreči celično delitev.

NEODZIVNOST NA SIGNALE, KI SPROŽAJO APOPTOZO

Ob hujših napakah v celični DNA se v normalni celici sprožijo popravljalni mehanizmi, ki bodisi napako popravijo bodisi celico ob večjih napakah preusmerijo v programirano celično smrt – apoptozo. Celica mora na svoji poti maligne transformacije postati neodzivna na te mehanizme, da bi omogočila prenos mutacije in njeno izražanje v hčerinskih celicah. S tem si rakasta celica pridobi še eno pomembno lastnost, to je rezistenco na kemoterapijo in radioterapijo. Večina protitumorskih učinkovin, ki se uporabljajo v klinični praksi, in prav tako radioterapija delujejo prek sprožanja apoptoze v tumorskih celicah. V večini tumorskih celic so prizadete regulatorne poti za sprožanje apoptoze (p53, NF-κB, ubikvitinsko-proteasomski sistem, fosfatidilinozitol 3'-kinazna pot – PI3-K/Akt). Proapoptotični geni so prizadeti z mutacijami, ki onemogočajo njihovo normalno ekspresijo (izražanje), medtem ko so antiapoptotični geni spremenjeni tako, da omogočajo delitev celic kljub velikim napakam v DNA. Večina proapoptotičnih signalov uravnava sproščanje citokroma c iz mitohondrijev. Citokrom c v citoplazmi je osnovni gradbeni element za multiproteinski kompleks (apoptosom), ki je nujno potreben za aktivacijo kaspaze 9 in posledično celotnega kaspaznega sistema. Proapoptotični signalni proteini so BAX, BAK, BID, BIM in p53. Antiapoptotični signalni proteini so BCL-2, BCL-X_L, BCL-W.

GENOMSKA NESTABILNOST

Vse mehanizme, s katerimi celica popravlja napake na DNA in ohranja stabilen genom, imenujemo mehanizmi za popravljanje poškodb na DNA (angl. DNA damage response – DDR). Med popravljalne DDR mehanizme uvrščamo izre-

zovanje baz (angl. base exision repair – BER) za popravljanje napak, nastalih na eni verigi DNA (angl. single strand breaks – SSB), homologno in nehomologno rekombinacijo za popravljanje napak, nastalih na obeh verigah DNA (angl. double strand breaks – DSB), in mehanizem za popravljanje neujemanja v DNA (angl. DNA mismatch repair – MMR). Ker so produkti MMR genov odgovorni za popravljanje napak na DNA pri delitvi celic, so pomebni za stabilnost genoma v celici. Sistem za popravljanje napak neujemanja v DNA popravlja neujemanja posameznih baz in korigira insercijsko-delecijske zanke, ki lahko nastanejo med podvojevanjem DNA. Insercijsko-delecijske zanke so večinoma rezultat vključevanja ali izgube kratkih ponavljajočih se baznih zaporedij znotraj mikrosatelitskih področij (angl. microsatellite sequences). Znak za okvare v sistemu za popravljanje neujemanja so povečane spremembe v mikrosatelitskih regijah in nastanek mikrosatelitske nestabilnosti. Med pomebnejše gene, ki s svojimi proteini sodelujejo v sistemu za popravljanje neujemanja, so *MLH1, MSH2* in *MSH6*.

Poleg znanih protoonkogenov in tumorskih supresorskih genov, ki delujejo prek kontrole celičnih procesov med fazama celičnega cikla G1 in S, obstajajo spremembe, ki so značilne za tumorsko tkivo in ki se pojavljajo v sami organizaciji DNA med formiranjem kromosomov (na ravni delitvenega vretena in segregacije kromosomov). Te lahko povzročijo dodatno kromosomsko nestabilnost. Za tovrstne spremembe so odgovorni centrosomalni oz. mitotični proteini (npr. aurora A, PTTG1), ki se obnašajo kot onkogeni proteini. Podobno kot pri regulaciji celičnega ciklusa tudi pri kromosomskih spremembah na ravni delitvenega vretena lahko govorimo o tumorskih supresorskih genih oz. proteinih (kinaze BUB, MAD2). Prav ti v tem primeru uravnavajo pravilnost segregacije kromosomov.

AKTIVNI VPLIV NA DELOVANJE IMUNSKEGA SISTEMA

S prilagoditvijo tvorbe citokinov in kemokinov ter izražanja antigenov si celica zagotovi dvoje hkrati: slabšo prepoznavnost za imunski sistem (in s tem imunsko neodzivnost) ter neposredno usmerjanje delovanja celic v okolju (imunskih celic ter celic strome). Lastno prepoznavnost pri imunskem sistemu tumorske celice uravnavajo s tvorbo citokinov, ki so soudeleženi pri diferenciaciji celic pomagalk (CD4+ limfociti T). Celice Th0 se diferencirajo v celice Th1 ali Th2 pod vplivom delovanja različnih citokinskih kombinacij, ki vključujejo tudi IL12 oz. IL10. IL10 in TNF-alfa tvorijo tudi tumorske celice in s tem pripomorejo k nastanku večjega števila regulatornih celic, ki zavirajo delovanje citotoksičnih limfocitov T (CD8+).

Rastne dejavnike, ki jih tumorske celice tvorijo v večjih količinah, lahko razdelimo na tiste, ki spodbujajo celično rast – VEGF (vaskularni endotelni rastni dejavnik), EGF (epidermalni rastni dejavnik), in tiste, ki zavirajo rast celic v okolici tumorja. Med te prištevamo TGF-β (transformirajoči rastni dejavnik beta) in razne druge topne strukture, ki prizadenejo predvsem delovanje limfocitov (faktor, ki spremeni delovanje receptorjev CD3, topni ligandi za receptorje smrti, kot npr. Fas ligand, PD-L1). Prav tako tumorske celice s produkcijo kemokinov

usmerjajo migracijske tokove različnih imunskih celic, s čimer zagotavljajo lastno preživetje (npr. s produkcijo kemokinskega liganda 2 – CCL2 – usmerjajo določene podtipe makrofagov na mesta, kjer bo tumor metastaziral – nastanek premetastatskih niš).

ZMOŽNOST PREHODA RAKASTIH CELIC V LIMFNI IN KRVNI OBTOK

Razvoj žilja v tumorju omogoča tudi razširitev bolezni v oddaljene organe – metastaziranje. Prehod tumorskih celic skozi bazalno membrano in stene žilja je pogojen s tvorbo proteaz (npr. metaloproteinaze) v tumorskih celicah. Dokazano je, da je število cirkulirajočih tumorskih celic premo sorazmerno z velikostjo tumorja. Število metastaz pa ni odvisno od števila cirkulirajočih tumorskih celic, saj niso vse tumorske celice, ki so prišle v žilje, sposobne pritrditve v drugih organih in ponovne klonalne rasti. Nastanek metastaz je tako odvisen od sprememb v tumorskih celicah (molekularne spremembe), pa tudi od delovanja novega okolja (organov in tkiv, v katerih metastazirajo) na tumorske celice. Po eni od teorij naj bi celo obstajalo »pozitivno« okolje, ki bi stimuliralo pritrditev tumorskih celic in rast metastaz, ter »negativno« okolje, ki bi onemogočalo te procese.

PRITRDITEV V DRUGIH ORGANIH IN PONOVNA KLONALNA RAST

Samo majhno število tumorskih celic je sposobnih metastaziranja. Pritrditve in ponovne klonalne rasti naj bi bile sposobne samo t. i. tumorske matične celice (angl. tumor stem cells). Te izražajo nujno potrebne pritrditvene antigenske strukture na celični površini in so dovolj dediferencirane, da so sposobne pritrditve in podvojevanja v novem tkivu. Tumorogenost oz. metastatski potencial posamezne vrste tumorja je premo sorazmeren s številom tumorskih matičnih celic. Po svojih lastnostih so primerljive z normalnimi matičnimi celicami. Prav tako kot normalne matične celice so tudi tumorske matične celice sposobne **asimetrične delitve**. To pomeni, da po delitvi nastaneta dve hčerinski celici, od katerih je ena klasična matična celica in druga matična celica, ki se diferencira oz. izgubi sposobnost, da generira nastanek drugih matičnih celic. Asimetrična delitev normalnih in tumorskih matičnih celic je prvi pogoj za ostale skupne lastnosti matičnih celic:

- **samoobnova** – normalne in tumorske matične celice so sposobne samoobnove določenega števila pluripotentnih matičnih celic;
- **diferenciacija** – iz normalnih matičnih celic se diferencirajo zrele somatske celice v natančno reguliranih in usmerjenih procesih; iz tumorskih matičnih celic se diferencirajo tumorske celice, vendar v manj nadzorovanih pogojih;
- **obnavljanje tkiv in organov** – iz normalnih matičnih celic se obnavljajo normalna tkiva ob delovanju strogih regulatornih mehanizmov iz okolja (omejena rast); iz tumorskih matičnih celic se obnavlja in raste tumorsko tkivo ne upoštevaje signale iz okolja (neomejena rast).

SPREMENJENI METABOLIZEM – ANAEROBNA GLIKOLIZA (WARBURGOV EFEKT)

Spremenjeni metabolizem je pomembna značilnost rakavih celic. Spremembe se nanašajo na povečano mlečnokislinsko fermentacijo glukoze (namesto oksidacije piruvata v mitohondrijih) tudi v prisotnosti kisika – Warburgov efekt. Spremembe se nanašajo tudi na produkcijo vrste encimov, ki jih povezujemo z kancerogenezo. Glavno regulatorno vlogo spremenjenega metabolizma v rakastih celicah pripisujejo delovanju proteinov p53 in C-MYC, medtem ko pri raku ledvic spremembo pripisujejo mutacijam v genu VHL. V povezavi s tem je Warburgov efekt lahko prilagoditev rakastih celic, s katero zmanjšajo delovanje mitohondrijev, ki so pomembne strukture za proces apoptoze. Lahko je pa tudi prilagoditev, s katero hitro deleče se celice zadovoljijo svoje povečane potrebe po energiji, ali samo posledica poškodb mitohondrijev.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK RAKA

Najosnovnejša razdelitev dejavnikov tveganja za nastanek raka je delitev na okoljske in podedovane genetske dejavnike.

Med okoljske dejavnike uvrščamo tiste, ki so povezani z življenjskim slogom (npr. kajenje, pitje alkohola, prekomerno sončenje), ali tiste, na katere posameznik nima vpliva (npr. visoka stopnja sevanja, prisotnost nevarnih kemikalij, različne vrste virusnih ali bakterijskih okužb). Med okoljske dejavnike pa uvrščamo tudi t. i. »naravne procese«, ki vključujejo nastanek prostih radikalov, delovanje endogenih hormonov itd.

Podedovani genetski dejavniki so vse spremembe, ki jih starši prenesejo na otroke. Za nastanek raka so pomembne monogenske spremembe v genih, ki so neposredno odgovorni za posamezne vrste raka (npr. mutacije v *APC* pri družinski adenomatozni polipozi – FAP), genske ali epigenetske spremembe v posameznih genih, zaradi katerih je občutno zvišano tveganje za nastanek raka (npr. *BRCA1/2* za raka dojke in/ali jajčnikov; *p53* za Li-Fraumenijev sindrom; *MLH1, MSH2, MSH6* za Lynchev sindrom), ter različne poligenske spremembe, ki so pogosto povezane z delovanjem dodatnih dejavnikov iz okolja.

KANCEROGENI DEJAVNIKI

Kancerogeni dejavniki so tisti, ki lahko sprožijo kancerogenezo in zato spadajo med dejavnike tveganja. V grobem ločimo kancerogene dejavnike na fizikalne, kemične in biološke. Skupna lastnost vseh ne glede na izvor je, da spremenijo celično DNA. Spremenijo jo bodisi tako, da izzovejo mutacije (**mutageni dejavniki),** ali da spremenijo izražanje genov brez poseganja v strukturo DNA (**epigenetski dejavniki**).

MUTAGENI DEJAVNIKI

Fizikalni kancerogeni dejavniki delujejo mutageno na strukturo DNA z različnimi visokoenergetskimi delci. Pri tem lahko neposredno poškodujejo celično DNA ter povzročijo mutacije ali pa te sprožijo z delovanjem prostih radikalov, ki so nastali po obsevanju. Vsaka vrsta sevanja je lahko potencialno nevarna za strukturo DNA, vendar med bolj raziskane prištevamo UV-svetlobo in ionizirajoče sevanje.

Kemični kancerogeni dejavniki lahko na celično DNA delujejo neposredno ali prek svojih metabolnih produktov. Te imenujemo prokancerogeni dejavniki. Metabolna sprememba prokancerogenih dejavnikov v kancerogene se zgodi zaradi delovanja različnih encimov. Med pomembnejše štejemo mikrosomalne encime, kot so od citokroma P450 odvisne monooksigenaze (CYP-i). Kemični kancerogeni dejavniki delujejo mutageno na dva načina: 1) tako da z vezavo na nukleotide v DNA destabilizirajo vezi med komplementarnimi nukleotidi ali 2) kot dejavniki, ki se vežejo med nukleotidi in povzročijo napake pri podvojevanju DNA. Med pomembnejše kancerogene dejavnike prištevamo aflatoksine, heterociklične aromatske amine, benzopirene, *N*-nitrozamine, katrane in akrilamid.

Med biološke kancerogene dejavnike, ki delujejo mutageno, prištevamo predvsem razne viruse. Na celično DNA delujejo na dva načina: 1) neposredno povzročijo mutacije ob svojem pomnoževanju ali 2) posredno s svojimi promotorji vplivajo na izražanje določenih genov. Med pomembnejše viruse, za katere obstajajo dokazi o kancerogenem delovanju, spadajo virus hepatitisa B (hepatocelularni karcinom), Epstein-Barrov virus (Burkittov limfom, nazofaringealni karcinom), humani T-limfocitotropni virus 1 (HTLV-1 – T-celična levkemija/limfom odraslih) ter virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV – Kaposijev sarkom).

EPIGENETSKI DEJAVNIKI

Kancerogeneza je lahko tudi rezultat spontanih mutacij v celicah, ki najpogosteje nastanejo zaradi napak, ki jih povzročijo polimeraze pri podvojevanju DNA. Pri tem procesu nastane v bakteriji *Escherichia coli* in mušici *Drosophila sp.* 1 napaka na 10^8–10^{10} nukleotidov. Še posebno pogost je ta pojav v celicah, ki so izpostavljene nenehnemu pritisku mitogenih signalov. Dejavnike, ki pomenijo stalen stres za celico in ki pri tem neposredno ne prizadenejo nukleotidnega zaporedja DNA, imenujemo epigenetski dejavniki. Epigenetski dejavniki (fizikalni, kemični ali biološki) delujejo predvsem na dva načina: 1) z metilacijo DNA na citozinih, ki so umeščeni pred gvanozini v dinukleotidih CpG, in 2) s posttranslacijskimi spremembami histonov (npr. acetilacija histonov).

Rezultat metilacije citozina je nastanek 5-metilcitozina, ki ima neprimerljivo višji mutageni potencial od navadnega citozina. Še posebno je pomemben metilacijski status dinukleotidov CpG v promotorskih regijah genov. Med kancerogenezo se spremeni metilacija protoonkogenov, tumorskih supresorskih genov ter genov, ki so odgovorni za popravljalne mehanizme na celični DNA. Hipermetilirajo in

s tem utišajo se tumorski supresorski geni ter geni, odgovorni za popravljanje nastalih napak na DNA. Hipometilirajo in se s tem aktivirajo pa protoonkogeni in geni, odgovorni za tumorsko metastaziranje. Sam proces metilacije je neposredno povezan z nastankom mutacij. Tako je lahko hipermetilacija prvi pogoj za nastanek točkovnih mutacij, mutacij zaradi spremembe bralnega okvira, mutacij z drugim pomenom in delecij. Vse naštete mutacije pripeljejo do izgube funkcije genov. Nasprotno pa je hipometilacija možen vzrok za kromosomske mutacije (preureditve in anevploidijo), ki potencirajo izražanje ponovljenih genov.

Osnovna ponavljajoča se enota kromatina je nukleosom, ki je sestavljen iz 146 bp DNA, ovite okrog histonskih proteinov (H2A, H2B, H3 in H4). Specifične strukture histonov vnaprej določijo določen vzorec ekspresije genov (večja ekspresija bolj dostopnih genov). Acetilacija oz. deacetilacija histonov je neposreden vzrok za spremenjeno strukturo histonov in s tem celotnega nukleosoma. Na splošno je acetilacija povezana s povečano aktivacijo genov, medtem ko je deacetilacija povezana s kondenzacijo kromatina in posledično zmanjšano transkripcijo genov. Razen z acetilacijo se struktura histonov lahko spremeni tudi z metilacijo, fosforilacijo, ubikvitinizacijo itd.

GLAVNE KATEGORIJE GENOV, KI SO SOUDELEŽENI PRI NASTANKU RAKA

Rak je poligenska bolezen, ki se izraža na dva različna načina. To sta **sporadični rak**, ki je posledica somatskih mutacij, in **dedni rak,** ki je posledica mutacij v spolnih celicah (tabela 1). Ob upoštevanju kompleksnosti nastanka rakaste celice ter števila potrebnih dogodkov, da si celica zagotovi vse spremembe in uspešno konča pot maligne preobrazbe, je jasno, da prek spolnih celic podedovane mutacije, ki destabilizirajo genom, močno skrajšajo sam proces nastanka raka. Zato je za vse dedne rake značilno, da nastanejo mnogo prej kot sporadični primeri in da so osebe prizadetih družin mnogo bolj ogrožene za različne vrste raka.

Tabela 1. Nekateri dedni sindromi, povezani z nastankom raka

SINDROM	GENI	ZNAČILNI RAKI/TUMORJI
Dedni rak dojk in jajčnikov (HBOC) ali sindrom BRCA	*BRCA1, BRCA2*	Rak dojk Rak jajčnikov Rak prostate Rak trebušne slinavke Maligni melanom (BRCA2)
Lynchev sindrom ali dedni nepolipozni rak širokega črevesa in danke (HNPCC)	*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*	Rak širokega črevesa in danke Rak endometrija Rak jajčnikov Rak želodca Rak trebušne slinavke

SINDROM	GENI	ZNAČILNI RAKI/TUMORJI
Družinska adenomatozna polipoza (FAP)/atenuirana oblika FAP (AFAP)	*APC*	Rak širokega črevesa in danke Rak želodca Rak trebušne slinavke
MUTYH-vezana polipoza (MAP)	*MUTYH*	Rak širokega črevesa in danke
Dedna oblika malignega melanoma	*CDKN2A, CDK4*	Maligni melanom Rak trebušne slinavke
Li-Fraumenijev sindrom	*p53*	Sarkomi mehkih tkiv in osteosarkomi Rak dojk Možganski tumorji Levkemije
Cowdenov sindrom	*PTEN*	Rak dojk Rak ščitnice (adenomi) Rak endometrija (leiomiom) Rak širokega črevesa in danke (adenomi, hamartomi) Rak ledvic
Peutz-Jeghersov sindrom	*STK11*	Rak širokega črevesa in danke (hamartomi, adenomi) Rak želodca (hamartomi, adenomi) Rak dojk Rak jajčnikov Rak testisov Rak trebušne slinavke Rak materničnega vratu, endometrija
Dedni difuzni rak želodca (HDGC)	*CDH1*	Rak želodca Rak širokega črevesa in danke Rak dojk (lobularni)
Juvenilna polipoza (JPS)	*BMPR1A, SMAD4*	Rak širokega črevesa in danke (hamartomi) Rak želodca (hamartomi) Rak trebušne slinavke
Von Hippel-Lindauov sindrom	*VHL*	Rak ledvic (RCC) Feokromocitom Hemangioblastomi centralnega živčnega sistema in mrežnice Nevroendokrini tumorji (trebušna slinavka)
Gorlinov sindrom	*PTCH1*	Bazalnocelični karcinom Meduloblastom
Multipla endokrina neoplazija tipa 1	*MEN1*	Paratiroidni adenomi Adenomi hipofize Nevroendokrini tumorji (prebavnega trakta in trebušne slinavke) Adrenokortikalni karcinomi
Multipla endokrina neoplazija tipa 2	*RET*	Medularni rak ščitnice Feokromocitomi
Retinoblastom	*RB*	Retinoblastomi Sarkomi Melanom
Wilmsovi tumorji 1	*WT1*	Wilmsovi tumorji Gonadoblastomi
Nevrofibromatoza tipa 1 in 2	*NF1, NF2*	Gliomi Tumorji ovojnic perifernih živcev

SINDROM	GENI	ZNAČILNI RAKI/TUMORJI
Ataksija-teleangiektazija (ataxia-teleangiectasia – AT)	*ATM*	Levkemije Limfomi Rak dojk
Pigmentna kseroderma (xeroderma pigmentosum – XPD)	*XPA, XPC*	Bazalnocelični karcinom Ploščatocelični karcinom Melanom
Fanconijeva anemija	*BRCA2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, BRCA1, BRIP1, PALB2, RAD51C, SLX4*	Levkemije Mielodisplastični sindrom Ploščatocelični karcinom glave in vratu, požiralnika, genitalnega trakta Rak dojk Rak jajčnikov
Wernerjev sindrom	*WRN*	Sarkom Melanom Rak ščitnice
Birt-Hogg-Dubejev sindrom	*FLCN*	Rak ledvic (RCC) Kožne lezije

Dognanja, ki so sledila na podlagi preučevanja dednih rakov, so obveljala tudi pri sporadičnih oblikah raka. Postalo je jasno, da so za nastanek raka zares potrebne mutacije tako v genih, ki nadzorujejo in uravnavajo celično delitev, kot tudi v genih, ki nadzorujejo podvojevanje in kakovost podvojene DNA (angl. multi--hit concept of carcinogenesis). Gene, ki so največkrat vpleteni v nastanek raka, lahko v grobem razdelimo v dve skupini: v skupino genov, ki spodbujajo delitev celic (onkogeni), ter skupino genov, ki prek svojih produktov zavirajo delitev celic s poškodovano DNA (tumorski supresorski geni).

ONKOGENI

Protoonkogeni kodirajo proteine, ki nadzorujejo rast in diferenciacijo celic. S spremembami v protoonkogenih nastanejo onkogeni, ki lahko povzročijo nastanek raka. Te spremembe vključujejo aktivacijske mutacije, kromosomske translokacije in amplifikacije. Skupina protoonkogenov vključuje gene, ki kodirajo za različne rastne dejavnike, receptorje ali signalne prenašalce in jedrne transkripcijske faktorje. V to skupino uvrščamo več kot sto različnih genov (tabela 2). Na stopnjo izražanja onkogenov poleg zgoraj naštetih sprememb odločilno vpliva stopnja metilacije, ki je velikokrat znižana. Poleg tega je lahko povečano prevajanje (proto)onkogenov rezultat mutacij v genih, ki narekujejo prepisovanje in prevajanje določenega (proto)onkogena. Onkogeni se dominantno izražajo na celičnem nivoju, kar pomeni, da je potreben samo en mutiran alel za delovanje onkogenega proteina. Za razliko od tumorskih supresorskih geniov so germinalne mutacije v protoonkogenih (nastanek onkogenov) redkeje povezane z določenimi dednimi sindromi. Nasprotno, velikokrat so povezane s sporadičnimi oblikami raka.

Tabela 2. Nekateri onkogeni, proteini, ki jih kodirajo, ter njihova povezava z rakom

Vrsta onkogena	Onkogen	Delovanje proteina	Lokalizacija proteina/ pojavna oblika	Povezava s tumorjem
Rastni dejavniki	*HST*	Fibroblastni rastni dejavnik	Celični izloček	Rak želodca
	SIS	Oblika trombocitnega rastnega dejavnika	Celični izloček	Nekateri možganski tumorji – gliomi
Receptorji za rastne dejavnike	*RET*	Tirozin kinazni receptor	Celična membrana	MEN (multipla endokrina neoplazija)
	ERB-A	Receptor za ščitnične hormone	Jedro	Promielocitna levkemija
	ERB-B	Receptor za epidermalni rastni faktor	Celična membrana	Rak dojk, glioblastom
	ERBB-2	Protein kinazni receptor	Celična membrana	Nevroblastom
Citoplazemski prenašalci signalov	*ABL*	Proteinska kinaza	Citoplazma in jedro	KML (kronična mieloična levkemija), ALL (akutna limfoblastna levkemija)
	H-RAS	GTP-aza	Notranja stran celične membrane	Raki: mehurja, dojk, širokega črevesa, pljuč, trebušne slinavke
	K-RAS	GTP-aza	Notranja stran celične membrane	Melanom, rak ščitnice, širokega črevesa, pljuč, AML (akutna mieloblastna levkemija)
	N-RAS	GTP-aza	Notranja stran celične membrane	Nevroblastom, levkemije
	RAF	Proteinska kinaza	Citoplazma	Melanom, rak širokega črevesa in danke
	SRC	Proteinska kinaza	Citoplazma	Rak širokega črevesa
Transkripcijski dejavniki	*FOS*	Transkripcijski faktor AP1	Jedro	Osteosarkom
	N-MYC	Transkripcijski regulator (protein, ki se veže na DNA)	Jedro	Nevroblastom, pljučni rak
	MYB	Transkripcijski regulator	Jedro	Melanom, limfomi in levkemije

RAS. Proteini, ki jih kodirajo onkogeni *RAS* (*K-RAS*, *H-RAS*, *N-RAS*), so na celičnih membranah in so soudeleženi pri prenosu signalov tako za rastne dejavnike kot za mitogene dejavnike. *K-RAS* je dokazano mutiran pri različnih oblikah raka – od raka trebušne slinavke (v 90 %), širokega črevesa in ščitnice (v 50 %), do pljučnega raka, raka dojke in jajčnikov ter pri hematoloških rakih.

MYC. Za razliko od proteinov, ki jih kodira *RAS*, so proteini, ki jih kodira *MYC*, jedrni fosfoproteini (*C-MYC, N-MYC* IN *L-MYC*). Ti proteini so pomembni transkripcijski dejavniki za različne gene. Na DNA se vežejo v dimerizirani obli-

ki z drugimi proteini (npr. *max*). V normalnih celicah se gen izraža samo v fazi celičnega ciklusa S, medtem ko je v rakastih celicah njegova ekspresija stalna, kar sili celico v ponovne delitve. Onkogen so dokazali pri nevroblastomih, pljučnem raku in raku dojke, vendar je lahko čezmerno izražen tudi pri drugih vrstah raka (npr. dokazane so translokacije, ki vsebujejo *C-MYC* pri Burkittovem limfomu).

SRC. Onkogen, ki kodira citoplazemsko proteinsko tirozin kinazo. V normalnih celicah (ki vsebujejo protoonkogen) je količina tirozinkinaze majhna in strogo nadzorovana. V rakastih celicah onkogen povzroči nastanek povečane količine encima, ki z nenehnim delovanjem (fosforilacija tarčnih molekul) prisili celico, da se neprestano deli. *SRC* je čezmerno izražen pri različnih rakih, vključujoč nevroblastom, drobnocelični rak pljuč, rabdomiosarkom, rak širokega črevesa in rak dojke.

RAF. Kodira serin/treoninkinazo (fosforilacija serina ali treonina). Pri ljudeh so trije različni *RAF* geni: *ARAF, BRAF* in *CRAF*. Najbolj znan je *BRAF*, ki je čezmerno izražen pri malignem melanomu (60 %), papilarnem raku ščitnice (35–50 %), raku širokega črevesa in danke (v 5–20 %) in pri seroznem raku jajčnikov (v 30 %).

TUMORSKI SUPRESORSKI GENI

Glavno delovanje produktov tumorskih supresorskih genov je zaviranje nekontrolirane delitve tumorskih celic. Zato bi bila najprimernejša definicija za tumorske supresorske gene, da so to geni, ki z izgubo svoje normalne funkcije prispevajo k nastanku raka. To pomeni, da med tumorske supresorske gene lahko štejemo različne skupine genov – od zaviralcev od ciklina odvisnih kinaz (CDK), regulatornih genov pri podvojevanju celic in njihove DNA prek genov, ki regulirajo apoptozo, oziroma vse tiste gene, ki aktivno preprečujejo nekontrolirano celično delitev (tabela 3). Za razliko od onkogenov, ki se med kancerogenezo čezmerno izražajo, so tumorski supresorski geni (med kancerogenezo) neaktivni. Inaktivirajo se na dva načina: tako, da je prisotna mutacija v delu, ki kodira strukturne proteine, ali tako, da je regulatorna regija hipermetilirana. V obeh primerih je rezultat enak – odsotnost aktivnega proteina, ki bi nadzoroval celični ciklus in preverjal pravilnost podvojene DNA. V prvem primeru je vzrok neaktivni mutirani protein, v drugem pa zavrta transkripcija gena. Zanimivo je, da se ta dva mehanizma pri tumorskih supresorskih genih velikokrat dopolnjujeta. Tako je pri osebah, ki so podedovale mutacijo v enem alelu tumorskih supresorskih genov, najpogostejši razlog za neaktivnost drugega alela prav hipermetilacija.

Tabela 3. Nekateri tumorski supresorski geni, proteini, ki jih kodirajo, ter njihova povezava z rakom

Gen	Delovanje proteina	Lokalizacija proteina/ pojavna oblika	Povezava s tumorjem
RB	Vezava na E2F protein, zavora celične delitve	Jedro	Retinoblastom, osteosarkom, drobnocelični rak pljuč, rak dojk, mehurja, prostate
p53	Kontrola kakovosti podvojene DNA, transkripcijski faktor, supresija celične delitve	Jedro	Rak mehurja, možganov, dojk, materničnega vratu, širokega črevesa, požiralnika, pljuč, jajčnikov, trebušne slinavke, prostate, želodca, raki kože, rak ščitnice
APC	Veže betakatenin, supresija celične delitve	Citoplazma	Rak širokega črevesa, želodca in jetrni tumorji pri otrocih
p16	Prepreči delovanje Cdk v G1	Jedro	Rak pljuč, raki glave in vratu, trebušne slinavke, dojk
p21	Prepreči delovanje Cdk v G1/S	Jedro	Rak pljuč, raki glave in vratu, trebušne slinavke, dojk
BRCA1	Popravljanje napak na DNA (npr. pomoč pri vezavi RAD51 na DNA – protein za popravljanje napak na DNA), transkripcijski faktor	Jedro	Dedni rak dojk in jajčnikov, rak širokega črevesa, prostate
BRCA2	Popravljanje napak na DNA (npr. pomoč pri vezavi RAD51 na DNA – protein za popravljanje napak na DNA), transkripcijski faktor	Jedro	Dedni rak dojk, rak trebušne slinavke, prostate, žolčnika, želodca, melanom
VHL	Regulacija delovanja nekaterih transkripcijskih faktorjih	Citoplazma	Dedni rak ledvic, hemangioblastomi, feokromocitomi
CDKN2A	Regulator delitve celic (celičnega cikla)	Jedro	Dedni melanom, rak testisov
MLH1	Popravljanje napak na DNA	Jedro	Dedni raki širokega črevesa in danke, endometrija, želodca, jajčnikov
MSH2	Popravljanje napak na DNA	Jedro	Dedni raki širokega črevesa in danke, endometrija, želodca, jajčnikov

Zaviralci CDK

CDK so encimi, ki nadzorujejo napredovanje celice skozi celični ciklus. Delovanje CDK je odvisno od proteinskih aktivatorjev (ciklinov) in od zaviralcev (zaviralci CDK). Če so zaviralci CDK neaktivni, se celica znajde pod stalnim pritiskom delitvenih signalov. Mutacije oz. spremenjeno izražanje nekaterih zaviralcev CDK je povezano z nastankom različnih vrst raka: rak pljuč, raki glave in vratu, trebušne slinavke, dojke. V to skupino tumorskih supresorskih genov spadajo (poleg drugih) *p16*, *p21*, *p27* in tudi *p53*.

Regulatorni geni pri podvojevanju celic in njihove DNA

V to kategorijo tumorskih supresorskih genov razvrščamo gene, ki so neposredno odgovorni za nadzor kakovosti podvojene DNA ali za nadzor prehoda celice med fazami celičnega ciklusa. Govorimo o treh kontrolnih točkah med celičnim

ciklusom, in sicer pred prehodom celice v S-fazo celičnega ciklusa (G1 kontrolna točka DNA), med samo fazo S (S kontrolna točka DNA) in pred prehodom celice v fazo M (G2 kontrolna točka DNA). Med bolj raziskane gene v tej skupini prištevamo *p53*, *APC*, *DCC*, *CDKN2A*, *BRCA1* in *BRCA2*, *RB*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*.

*Retinoblastomski gen (RB)***.** Prvič so ga opisali na začetku devetdesetih let 20. stoletja in predstavlja prototip tumorskega supresorskega gena. Nefosforilirani protein RB se veže na transkripcijski faktor E2F in tako zavira nenadzorovano delitev celice. Neaktivnost gena RB (bodisi zaradi mutacij v samem genu, mutacij v genu p16, ki je v kaskadi regulacije ekspresije E2F pred RB) ima za posledico nenadzorovano celično delitev (natančneje prehod v fazo celičnega ciklusa S). Z nefunkcionalnim genom RB so povezane različne vrste raka: retinoblastom, osteosarkom, drobnocelični rak pljuč, rak dojke, mehurja, prostate.

p53. Imenujemo ga tudi »varuh genoma« in ima verjetno najpomembnejšo funkcijo med vsemi tumorskimi supresorskimi geni. Za razliko od *RB*, ki je predvsem kontrolni gen za celično delitev, je *p53* nekakšna zasilna zavora, ki deluje tako na regulacijo celičnega ciklusa in aktivacijo popravljalnih mehanizmov za poškodovano DNA kot tudi na aktivacijo apoptoze v primeru, da popravljalni mehanizmi niso uspešno opravili svoje naloge. Prav zato je protein p53 v kontrolnih točkah DNA aktiven tako v G1 kot v G2. Mutirani *p53* je povezan z nastankom vsaj polovice znanih rakavih bolezni: rak mehurja, možganov, dojke, materničnega vratu, širokega črevesa, požiralnika, pljuč, jajčnikov, trebušne slinavke, prostate, želodca, raki kože, rak ščitnice. Približno 80–90 % mutacij v *p53* so mutacije z drugačnim pomenom (angl. missense mutation) in se najpogosteje pojavljajo v področju, ki kodira tisti del proteina, ki se veže na DNA. Zanimivo je, da se negativni učinek mutacij v *p53* včasih lahko izraža dominantno (tako kot pri onkogenih). To se zgodi, ko okvarjeni alel kodira spremenjeni protein, ki se veže na normalni protein (ki ga kodira nemutirani alel), in s tem izniči delovanje normalnega proteina. Mutacije *p53* nastajajo večinoma v somatskih celicah, so pa prisotne tudi v germinalnih celicah, v katerih povzročijo nastanek Li-Fraumenijevega sindroma. Ta redki sindrom se deduje avtosomalno dominantno in je povezan z nastankom raka dojke, raka širokega črevesa, sarkomov mehkih tkiv in osteosarkomov, rakov na možganih, levkemij ter nekaterih karcinomov. Osebe z Li-Fraumenijevim sindromom zbolijo za rakom zelo zgodaj in imajo večkrat multiple primarne tumorje. Tudi pri osebah, ki imajo okvarjen samo en alel *p53*, je 50-odstotna verjetnost, da bodo zboleli za rakom pred 30. letom starosti, in celo 90-odstotna verjetnost, da bodo zboleli za rakom pred 70. letom starosti.

APC. Tumorski supresorski gen *APC* je poimenovan po familiarni polipozi črevesa (adenomatous polyposis coli – APC), kjer je prvič bila dokazana mutirana oblika tega gena. Gre za bolezen, za katero je značilno zgodnje pojavljanje številnih polipov (adenomov) v širokem črevesu. Ker so polipi zgodnje predstopnje raka širokega črevesa, je verjetnost nastanka raka pri bolnikih z APC zelo velika. Gen *APC* je mutiran pri najmanj 85 % bolnikov, ki zbolijo za rakom širokega črevesa. Mutacije v genu *APC* spadajo med zgodnje mutacije, ki se pojavljajo v

začetnih fazah nastanka črevesnega raka. Gen *APC* je lahko mutiran tako v somatskih kot v germinalnih celicah. Protein APC se nahaja v citoplazmi. Njegova vloga je, da veže betakatenin, ki je aktivator za različne transkripcijske faktorje, ki stimulirajo celično delitev (c-Myc, ciklin D1). Nefunkcionalni protein APC ne zmore vezave betakatenina (izostanek fosforilacije kompleksa), kar pomeni kopičenje betakatenina v jedru in stimulacijo delitve celic. Razen pri bolnikih z rakom širokega črevesa je *APC* lahko mutiran tudi pri raku želodca in jetrnih tumorjih pri otrocih.

BRCA1 in *BRCA2*. *BRCA1* in *BRCA2* (iz angl. BReast CAncer gene) sta bila odkrita kot pomembna dejavnika pri nastanku dednega raka dojke. Med vsemi raki dojk je 5–10 % dednih rakov. Od teh (dednih rakov) so mutacije v *BRCA1/2* vzrok za nastanek bolezni pri približno polovici primerov. To pomeni, da so mutirane oblike genov *BRCA1/2* odgovorne za nastanek približno 3–5 % vseh rakov dojke. Vloga proteinov BRCA1 in BRCA2 v celici je v nadzoru kakovosti DNA med podvojevanjem v fazi celičnega ciklusa S. Razen z rakom dojke so mutacije v genu *BRCA1* povezane z veliko verjetnostjo za nastanek raka jajčnikov, širokega črevesa in prostate. Prav tako so tudi mutirane oblike gena *BRCA2* (razen z rakom dojke) povezane z večjo verjetnostjo za nastanek raka trebušne slinavke, prostate, žolčnika, želodca in melanoma.

MLH1 in *MSH2*. Geni, ki so odgovorni za popravljanje neujemanja pri podvojevanju DNA (angl. mismatch repair – MMR), so aktivni tekom faze celičnega ciklusa S. Zaradi njihove vloge, da nadzorujejo pravilnost pomnoženih verg DNA po principu komplementarnosti in da popravijo morebitne napake, so poškodbe v teh genih velikokrat povezane z večjim tveganjem za nastanek raka (povečana genomska nestabilnost). *MLH1* in *MSH2* sta tipična predstavnika genov MMR. Nepravilnosti v delovanju teh genov so povezane z nastankom dednega nepolipoznega raka širokega črevesa (angl. hereditary nonpolyposis colon cancer – HNPCC). Verjetnost, da se razvije črevesni rak, je pri nosilcih mutacij v teh genih ocenjena na 80 %. Mutacije, ki so značilne za HNPCC, so pogosto povezane tudi z drugimi vrstami raka, kot so rak endometrija, želodca, hepatobiliarnega trakta, jačnikov, rak na možganih idr.

Geni, ki regulirajo apoptozo

Apoptoza (programirana celična smrt) je pomemben proces, ki se v normalnih celicah sproži pod vplivom različnih zunanjih ali notranjih signalov. Enega od teh signalov sprožijo nadzorni mehanizmi, če pride do hude (nepopravljive) poškodbe DNA. Začne se aktivacija proteaz (kaspaz), ki razkrojijo celične strukture, vključujoč različne proteine in DNA, kar nazadnje pripelje do celične smrti. Proteini, ki jih kodira skupina (družina) genov *BCL-2*, so vpleteni tako v proapoptotično (tisti, ki stimulirajo apoptozo) kot tudi v protiapoptotično (tisti, ki zavirajo apoptozo) usmerjanje procesov v celici. Med proapoptotične proteine spadajo BAX, BAD in BAK, medtem ko BCL-2 in $BCLX_L$ zavirajo proces apoptoze.

TELOMERE IN TELOMERAZA

Število celičnih delitev je v večini normalnih sesalskih celicah strogo omejeno in nadzorovano v sklopu procesov staranja celice. Gre za zapleteno in do danes ne povsem pojasnjeno dogajanje, ki vključuje različne vrste genov – od genov, ki kodirajo različne kinaze, inhibitorje kinaz, do zgodnjih celičnih genov, ki so soudeleženi pri prenosu signalov v celici. Nesporno dejstvo pri teh procesih je, da se konci kromosomov ob pomnoževanju skrajšujejo (angl. replication end problem). Da se strukturni geni podvojujejo v celoti, skrbijo ponavljajoče se sekvence na koncih kromosomov, ki jih imenujemo telomere. Ena od pomembnejših nalog telomer je, da stabilizirajo kromosom in zagotovijo pravilen in popoln prepis DNA. V humanih celicah se sekvenca TTAGGG ponavlja na koncu kromosoma nekje med 1000- do 2000-krat. Za njihovo podaljševanje in vzdrževanje primerne dolžine je odgovoren encim telomeraza. Gen za telomerazo je v večini normalnih diferenciranih celic utišan in zato encim ne nastaja. Zaradi tega se po kritičnem skrajšanju telomer podvojevanje DNA ustavi in celica odmre. Encim telomeraza pa nastaja v rakastih celicah, v katerih zagotavlja obnavljanje telomer in posledično neskončno število celičnih delitev. Na kratko povzeto: telomere lahko pri nastanku rakaste celice igrajo dvojno vlogo. Po eni strani je njihovo skrajševanje ob delujočih mehanizmih za spremljanje kakovosti pomnožene DNA odločilno za preprečevanje kancerogeneze. Po drugi strani, ko nadzorni mehanizmi za kakovost celične DNA niso aktivni, pa je krajšanje telomer lahko vzrok za kromosomsko nestabilnost in kancerogenezo.

MIKRO-RNA (miRNA)

Na prelomu tisočletja so znanstveniki dokazali obstoj kratkih fragmentov RNA (18–25 nukleotidov), zmožnih regulacije izražanja različnih genov. Te kratke fragmente RNA so poimenovali miRNA (mikro-RNA). Danes poznamo več kot 1000 miRNA, ki jih kodirajo tako imenovani »nekodirajoči geni RNA«. Njihov produkt so primarni dvojnovijačni transkripti RNA (pri-miRNA). Ti so normalno dolgi (odvisno od gena, ki jih kodira) in se kot dvojnovijačna RNA transportirajo iz jedra v citoplazmo, kjer se vežejo na encim (DICER). Ta razreže dvojnovijačno RNA na kose, dolge 20–21 nukleotidov, in jo pripravi za vključitev v kompleks proteinov, imenovan RISC. Gre za encimski kompleks, ki po vezavi miRNA na specifične tarčne informacijske RNA (mRNA) v primeru popolnega ujemanja razreže informacijsko RNA (angl. RNA-mediated interference – RNAi). V primeru da ujemanje ob vezavi miRNA na mRNA ni popolno, se ta vezava zgodi na 3' koncu mRNA (angl. 3' untranslated region – UTR) in s tem prepreči prevajanje mRNA. Kateri koli od mehanizmov je aktiviran, je rezultat zmanjšana ali popolnoma ustavljena tvorba določenega proteina v celici. Odvisno od tega, na katero mRNA se veže, lahko miRNA deluje kot klasičen tumorski supresor ali kot onkogen. Za primer: miR-15a, miR-16 in let-7 zavirajo rast različnih tumorjev, kar jih uvršča med tumorske supresorske gene. Delovanje

miR-15a in miR-16 poteka z neposredno vezavo na mRNA za antiapoptotični gen *BCL-2*, medtem ko ima let-7 za tarčo mRNA, ki jo kodira *RAS*. Nasprotno pa miR-155 deluje kot klasični onkogen, saj z vezavo na mRNA različnih genov, ki zavirajo celično delitev, neposredno vpliva na nastanek raka in njegov razvoj.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Novaković, S., Hočevar, M., Jezeršek Novaković, B., Strojan, P., Žgajnar, J. (ur.). Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. 1. izdaja. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009.
2. Mendelsohn, J., Howley, M. P., Israel, A. M., Gray, W. J., Thompson, B. C. The Molecular Basis of Cancer. 4. izdaja. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2015.
3. DeVita, T. V., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. (ur.). Cancer: Principles & Practice of Oncology. Molecular Biology of Cancer. 4. izdaja. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
4. Pelengaris, S., Khan, M. (ur.). The Molecular Biology of Cancer. 2. izdaja. London: John Wiley & Sons, Inc; 2013.
5. Kitamura, T., Qian, B. Z., Pollard, W. J. Immune cell promotion of metastasis. Nat Rev Immunol 2015; 15: 73–86.

03 IMUNOLOGIJA TUMORJEV

Srdjan Novaković

POVZETEK

Drugi korak v procesu nastanka malignih tumorjev je namnožitev rakastih celic in tvorba tumorjev. Med formiranjem tumorjev imajo pomembno vlogo stromalne celice, kot so endotelijske, mezenhimske in imunske celice, fibroblasti in periociti. Proces imenujemo tumorigeneza. Razvoj solidnih tumorjev se začne z lokalno (avaskularno) rastjo in nadaljuje z vaskularno fazo, ko tumorji razvijejo lastno krvožilje. Med razvojem primarnih tumorjev je glavna vloga imunskega sistema, da prepozna in odstrani tumorske celice. Protitumorska imunost predstavlja kompleksen preplet delovanja celic prirojene in pridobljene imunosti. Tumorske celice, ki se izognejo delovanju imunskega sistema, se zaradi velikega prilagoditvenega potenciala aktivno spreminjajo ter tudi vplivajo na organizacijo in delovanje imunskega sistema. Možnost vplivanja na imunski sistem je pomembna pridobitev, s katero si rakaste celice pripravijo in zagotovijo okolje za nemoten razvoj tumorja. Proces preureditve delovanja imunskega sistema med razvojem tumorjev imenujemo imunsko preurejanje (angl. immunoediting). Proces je slojevit in vključuje v grobem tri faze delovanja imunskega sistema. Prva faza je faza eliminacije, ko imunski sistem uspešno prepoznava tumorske celice in jih popolnoma ali delno odstrani (eradicira). Druga faza je faza ravnovesja, ko imunski sistem še vedno nadzira razraščanje tumorja, vendar ne more več zmanjševati tumorske mase. Nastane nekakšno ravnovesje med aktivnim odstranjevanjem tumorskih celic in povečevanjem števila celic v tumorju. Zadnja faza v procesu imunskega preurejanja je faza tolerance. V tej fazi imunski sistem ne zmore več nadzorovati razvoja tumorja (dokončni razvoj tolerance za večino tumorskih celic) in se tumor nemoteno razraste ter tudi razširi v druge organe – metastazira. Po končani imunski preureditvi prevladujejo regulatorne celice (mieloidne supresorske celice, regulatorne celice T in B), ki popolnoma spremenijo delovanje imunskega sistema na tumorske celice – imunski sistem prevzame vlogo spodbujevalca rasti primarnih tumorjev in metastaziranja. Med celice, ki aktivno spodbujajo razvoj tumorjev, prištevamo mieloidne celice monocitne in granulocitne linije, kot so različne podskupine makrofagov (angl. tumor-associated macrophages – TAM; metastasis associated macrophages – MAM), nevtrofilce in mastocite, limfoidne celice (podtipi limfocitov T in B) ter trombocite.

Vloga navedenih celic imunskega sistema je, da zavrejo delovanje še aktivnih citotoksičnih limfocitov T ter s tvorbo bioaktivnih molekul, kot so rastni dejavniki, proangiogeni dejavniki, različni encimi, ki omogočajo neovaskularizacijo in metastaziranje, spodbuja nadaljnjo razrast tumorjev.

DVA OBRAZA DELOVANJA PROTITUMORSKEGA IMUNSKEGA ODGOVORA

Vrednotenje vloge imunskega sistema pri nastanku tumorjev se je skozi čas velikokrat spreminjalo. Osnovna težava pri razumevanju delovanja imunskega sistema v odnosu do tumorskih celic izhaja iz dejstva, da tumorske celice nastanejo iz normalnih celic in si z njimi delijo večino antigenov, ki so prav zato po večini zelo slabo imunogeni. Dokončna uveljavitev teorije o neposrednem nadzoru, ki ga izvaja imunski sistem nad tumorskimi celicami, je sledila šele v devetdesetih letih 20. stoletja, ko so rezultati študij na tako imenovanih »knock-out« miših (miši z nedelujočim genom), poleg delovanja imunskega sistema na tumorje, sprožene s kemičnimi dejavniki, pokazali identično delovanje tudi na spontanih tumorjih. Dejstvo, da se tumorji le razvijejo, pa je nakazalo na spreminjanje učinkovitosti imunskega sistema za prepoznavanje in eliminacijo tumorskih celic. Tekom procesa imunske preureditve imunski sistem izgubi nadzor nad tumorskim razraščanjem in celo deluje kot podpornik za razraščanje primarnih tumorjev in metastaziranje.

Nosilci protitumorske imunosti so efektorske celice, značilne za nespecifično (prirojeno) in specifično (pridobljeno) imunost. Od njihove medsebojne komunikacije sta odvisna jakost in čas trajanja imunskega odgovora.

PRIROJENA PROTITUMORSKA IMUNOST

Nosilci nespecifične (prirojene) protitumorske imunosti so granulociti (nevtrofilci, eozinofilci, bazofilci), naravne celice ubijalke (NK), naravne celice ubijalke T (NKT), limfociti γδT in različne antigen predstavitvene celice – makrofagi in dendritske celice (DC). Za delovanje teh celic ni potrebna predhodna aktivacija, torej ni potrebna predhodna imunizacija. Osnovni način njihovega delovanja na tumorske celice je fagocitoza in tvorba različnih citokinov in kemokinov, s katerimi usmerjajo potek imunskega odgovora. Poseben pomen pri delovanju teh celic imajo receptorji PRR (angl. pattern-recognition receptors). Ti vežejo različne molekule, ki so značilne za patogene organizme, vendar se ne pojavljajo (oz. se pojavljajo redko) pri sesalcih. Poleg zunanjih signalov, ki jih zazanavajo receptorji PRR, naj bi tudi nekateri endogeni signali lahko delovali kot ligandi za te receptorje, še posebej za TLR (angl. toll-like receptors). Med te se uvrščajo sesalski stresni proteini (angl. heat shock proteins – HSP). Nekatere od teh proteinov (fibronektin, heparin sulfat) ob svojem razpadu izločajo tumorske celice in tako vplivajo na delovanje imunskega sistema. Vloga receptorjev PRR je, da

razlikujejo patogene celice v organizmu od normalnih in usmerjajo delovanje imunskega sistema.

Tvorba citokinov in kemokinov je nepogrešljiva spona med efektorji prirojene in pridobljene imunosti. S pomočjo imunomodulatornih citokinov in kemokinov se uravnava število in delovanje fagocitnih celic, delovanje limfocitov B in T ter migracijski tokovi teh celic. Najbolj raziskana regulacijska pot, v katero vstopajo različni citokini kot posredniki med fagocitnimi celicami (efektori prirojene imunosti) in limfociti B in T (efektorji pridobljene imunosti), je usmerjanje nastanka celic pomagalk. Pod vplivom delovanja interferonov (IFNα in IFNβ) se na limfocitih CD4+ Th0 sproži izražanje receptorjev za interlevkin 12 (IL12). Z vezavo IL12 na receptorje se te celice diferencirajo v celice CD4+ Th1. Th1 tvorijo IFNγ, IL2 in dejavnik tumorske nekroze beta (TNFβ) ter aktivirajo celično posredovani imunski odziv, v katerem so efektorske celice CD8+ citotoksični limfociti T – CTL. V prisotnosti IL4, IL15 in dejavnika tumorske nekroze alfa (TNFα) pa se limfociti CD4+ Th0 diferencirajo v celice CD4+ Th2. Te izločajo različne interlevkine (IL4, IL5, IL6, IL10, IL13) in sprožijo delovanje limfocitov B ter tvorbo protiteles.

PRIDOBLJENA PROTITUMORSKA IMUNOST

Za specifičen protitumorski odgovor potrebujemo predhodno stimulacijo – imunizacijo. Nosilci tega odgovora, limfociti B in T, se aktivirajo prek specifičnih receptorjev za posamezne antigene. S tem je definirana njihova specifičnost in nastanek imunološkega spomina. Nastanek specifičnih efektorjev je odvisen od delovanja fagocitnih celic oz. od delovanja t. i. predstavitvenih celic za antigene – APC (DC, makrofagi, limfociti B). APC so pomembne predvsem zaradi pomožnih kostimulatornih molekul, ki jih izražajo na svoji površini (CD80, CD86) in so nujne za stimulacijo naivnih limfocitov v regionalnih bezgavkah (prva imunološka sinapsa). Od citokinov, ki jih tvorijo celice APC (na začetku) in CD4+ Th (pozneje), je odvisno, ali bo nastalo več CTL ali zrelih limfocitov B (regulacija je opisana zgoraj). Proces nastanka specifičnih limfocitov je razdeljen v grobem v tri faze: faza klonalnega pomnoževanja (limfociti B in T delujejo takoj kot efektorske celice), faza zmanjševanja števila limfocitov, faza nastanka in vzdrževanja spominskih celic. Kljub temu da se nekoliko razlikuje nastanek spominskih limfocitov B od nastanka spominskih limfocitov T, lahko na splošno ločimo spominske celice glede na to, kje delujejo. Razlikujemo centralne spominske celice, ki ostanejo v limfatičnih organih (limfociti T) ali v kostnem mozgu (limfociti B), in efektorske spominske celice, ki migrirajo iz limfatičnih organov na mesta pojava antigena.

TUMORSKI ANTIGENI

Izolacija limfocitov T, specifičnih za tumorske antigene, sega v leto 1991. Takrat so prvič izolirali specifične limfocite za humani tumorski antigen MAGE-1. Poleg primarne funkcije, ki jo imajo pri imunskemu odgovoru, tumorske antigene lahko uporabljamo v diagnostiki (ugotavljanje izvora tumorja, subklasifikacija

tumorjev, ugotavljanje minimalne rezidualne bolezni, spremljanje napredovanja tumorjev ali odgovora na zdravljenje) in zdravljenju tumorjev (tarčne terapije, priprava tumorskih vakcin).

Tumorske antigene lahko razdelimo na več skupin.

Edinstveni tumorski antigeni, ki se naj bi izražali samo v eni vrsti tumorja, so zelo redki; približek edinstvenemu tumorskemu antigenu je himerični protein Bcr--Abl, ki nastane po kromosomski translokaciji in fuziji dveh genov – t(9;22) pri bolnikih s kronično mieloično levkemijo (KML).

Tumorski specifični antigeni so tisti, ki so prisotni v tkivu različnih vrst tumorjev, ne najdemo pa jih v normalnih tkivih odraslih oseb (razen v testisih in tkivu posteljice). Bolj znani primeri takšnih antigenov so onkofetalni proteini – karcinoembrionalni antigen (CEA) in alfa-fetoprotein (AFP). V to skupino prištevamo tudi različne oligopeptide (MAGE, BAGE, LAGE, GAGE), ki se pojavljajo pri različnih vrstah tumorjev.

Tkivno specifični diferenciacijski antigeni so prisotni v tumorskem in normalnem tkivu, iz katerega tumor nastane (tumor izraža enake antigene kot tkivo, iz katerega je nastal). Primeri takšnih antigenov so označevalci CD (angl. cluster determinant; cluster of differentiation) pri limfomih.

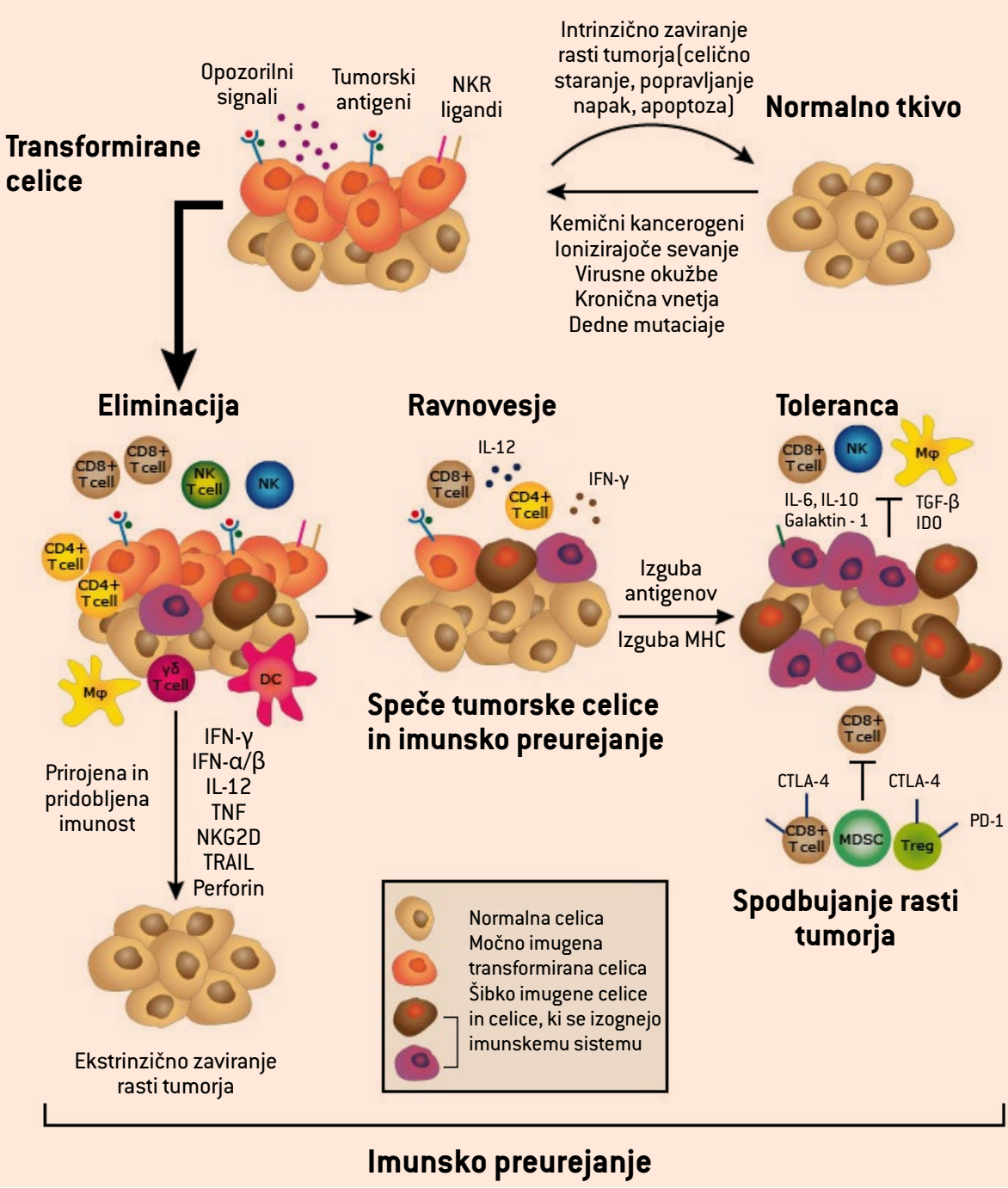
Povečana tvorba glikolipidov in glikoproteinov – tudi kvantitativne spremembe določenih snovi lahko aktivirajo delovanje imunskega sistema in torej lahko služijo kot tumorski antigeni. V večini humanih tumorskih celic je povečana tvorba normalnih ali spremenjenih površinskih glikoproteinov in glikolipidov. Primeri takšnih antigenov so gangliozidi pri melanomu (GM2, GD2, GD3) in mucini pri različnih tumorjih (CA 19-9, CA 125, MUC-1).

Produkti onkogenov in tumorskih supresorskih genov – v primeru onkogenov gre lahko za kvantitativno povečano tvorbo onkogenih proteinov ali izražanje proteinov, ki so mutacijsko spremenjeni in so konstantno aktivni. V primeru tumorskih supresorskih genov gre za tvorbo nefunkcionalnih supresorskih proteinov ali za popoln izostanek njihove tvorbe. Značilni antigeni za to skupino so: povečano izražanje RAS proteinov (~ 10 % vseh humanih tumorjev), mutacijsko spremenjen protein BRAF (~ 60 % melanomov), himerični protein Bcr-Abl (KML), povečana ekspresija Her2/neu (rak dojke in drugi karcinomi), protein mutiranega *p53* (~ 50 % vseh humanih tumorjev).

Virusni antigeni so produkti onkogenih virusov in so zato izrazito imunogeni. Zaradi predhodne imunizacije z virusi je velikokrat imunski odgovor na te antigene specifičen T-celični odgovor. Primeri virusnih antigenov so proteini, značini za Epstein-Barrov virus – EBV (pri B-celičnih limfomih in karcinomih nazofaringsa) in za humani papiloma virus – HPV (povezan z rakom na maternični vratu).

IMUNSKO PREUREJANJE

Imunsko preurejanje je proces, ki se začne takoj ob nastanku tumorskih celic v organizmu. Vključuje v grobem tri faze delovanja imunskega sistema (eliminacija, ravnovesje, razvoj tolerance), v katerih se prepleta delovanje celic, značilnih za nespecifično in za specifično imunost (slika 1). Kompleksnost tega procesa se kaže tudi v njegovi dvojni vlogi, saj poteka po eni strani transformacija imunskega odgovora ter nadzora nad rastjo tumorja, po drugi strani pa aktivno prilagajanje in selekcioniranje tumorskih celic zmožnih preživetja kljub delovanju imunskega sistema.



Slika 1. Preurejanje imunskega sistema pod vplivom delovanja dejavnikov iz tumorskih celic (angl. immunoediting) (Slika je prirejena z dovoljenjem revije Annual Reviews of Immunology)

FAZA ELIMINACIJE TUMORSKIH CELIC

V tej fazi imunski sistem nadzoruje razrast tumorja in z eliminacijo tumorskih celic delno ali popolnoma eradicira tumor. Protitumorski imunski odgovor se začne, ko efektorji prirojene imunosti – NK, NKT, γδT – in različne APC prepoznajo tumorske celice. Sledi nespecifično ubijanje tumorskih celic, ki jo spremljata dva pojava: sproščanje večje količine tumorskih antigenov v okolico in povečana tvorba proinflamatornih citokinov (npr. IL12 in IFNγ). Citokini usmerjajo migracijske tokove imunsko zmožnih celic, in sicer tako, da efektorske celice iz bezgavk potujejo na mesto, kjer je povečana količina antigena, medtem ko se dozorele (maturirane) DC, ki so fagocitirale tumorske celice, premaknejo v bezgavke, kjer povečajo predstavljanje tumorskih antigenov. Rezultat tega je nastanek specifičnih limfocitov T in B ter njihova klonalna pomnožitev. Za tumorske antigene specifični CTL in protitelesa uničujejo preostale tumorske celice v tumorju.

FAZA RAVNOVESJA

Naslednja faza v procesu protitumorske imunosti je, ko imunski sistem še vedno nadzira razraščanje tumorja, vendar ne more več zmanjševati tumorske mase. Nastane ravnovesje med aktivnim odstranjevanjem tumorskih celic in povečevanjem (pomnoževanjem) števila celic v tumorju. V tem delu imunskega preurejanja poteka intenzivno prilagajanje tumorskih celic na pogoje, ki jih narekuje imunski sistem. Posledica tega je selekcioniranje manj imunogenih (razpoznavnih) tumorskih celic, ki so sposobne preživeti v imunsko neprizadetem organizmu. Ker je eliminacija tumorskih celic še vedno prisotna, je tudi pritisk na prilagoditvene mehanizme tumorskih celic precejšen. Zato se izhodiščne tumorske celice dejansko popolnoma razlikujejo po svojih lastnostih od celic v poznejšem obdobju tumorskega razvoja. S tem je pojasnjen navidezni paradoks razraščanja tumorja kljub normalnemu delovanju imunskega sistema.

Prilagoditve, ki jih sprožajo tumorske celice, gredo v različne smeri – od aktivnega poseganja v imunski sistem do lastnega preoblikovanja. Pomembne so spremembe v tako imenovanih »imunoloških genih« v samih tumorskih celicah. Te neposredno vplivajo na razpoznavnost tumorskih celic prek regulacije izražanja antigenskih struktur, regulacije tvorbe citokinov in uravnavanja klonalnih razmerij med različnimi vrstami imunsko zmožnih celic. Pri vseh teh zapletenih procesih tumorske celice »izkoriščajo« prednosti razvoja iz normalnih celic. S temi si delijo skupne antigene in izrabljajo procese imunske tolerance (do organizmu lastnih antigenov), da se tudi same izognejo delovanju imunskega sistema. Takšna selekcija »imunsko neprepoznavnih tumorskih celic« je tista, ki prevesi tehtnico v korist nenadzorovane delitve in razrasti tumorske mase.

FAZA TOLERANCE

Zadnja faza v procesu imunskega preurejanja vključuje dokončni razvoj tolerance za tumorske celice. Imunski sistem popolnoma izgubi kontrolo nad tumorskimi celicami, tumor se nemoteno razraste in tudi razširi v druge organe – metastazira. Po končanem procesu imunske preureditve je stanje v tumorju oz. okolici tumorja takšno: 1) povečana koncentracija regulatornih celic, kot so supresorske celice mieloidnega izvora – MDSC ($CD11b^+$ $CD33^+$ $HLA\text{-}DR^-$), celice T_{reg} ($CD4^+$ $CD25^+$), celice T_H17, B_{reg} ($CD25^+$ $B220^+$); 2) zmanjšana prepoznavnost tumorskih antigenov (bodisi zaradi sprememb v samih tumorskih celicah ali v efektorskih celicah); 3) inhibicija namnoževanja in diferenciacije limfocitov T; 4) neobčutljivost tumorskih celic za apoptotične in/ali nekrotične signale, ki jih posredujejo efektorske celice (npr. CTL); 5) blokada sinteze aktivacijskih citokinov.

Regulatorne celice ščitijo organizem pred avtoimunskimi boleznimi, vendar hkrati tudi zavirajo protitumorski imunski odgovor. Regulatorne celice inhibirajo delovanje celic NK, CD4+ in CD8+ T z izločanjem citokinov (TGF-β, IL10), inhibitornih ligandov, kot so ligandi za programirano celično smrt (PD-L1, B7-H4), ali kemokinov (npr. CCL22, s katerim usmerjajo kopičenje celic Treg). Imunski sistem utišajo tudi s tem, da sprožijo apoptozo celic pomagalk T (Th) z blokado izražanja kostimulatornih molekul na antigen predstavitvenih celicah (APC).

Do zmanjšanja prepoznavnosti tumorskih antigenov lahko privede spremenjen antigenski profil ali zmanjšano izražanje tumorskih antigenov prek molekul MHC I, popolna odsotnost molekul MHC I na površini celice, izražanje neklasičnih molekul MHC, kot so HLA-G in HLA-E, zmanjšanje izražanja adhezijskih molekul ali spremembe v samih efektorskih celicah, ki jih sprožijo tumorske celice z izločanjem imunoregulatornih citokinov. Tumorske celice se na delovanje imunskega sistema prilagajajo tudi tako, da popolnoma ali delno blokirajo delovanje znotrajceličnih transportnih proteinov – proteinov TAP – in izražanje adherentnih molekul. Zaradi napak v postopku procesiranja antigenov (TAP1--peptidni transporterji) prihaja do nepravilnega ali pomankljivega predstavljanja antigenov na površini tumorskih celic. Adhezijske molekule ICAM-1 omogočajo CTL-jem, da vzpostavijo tesnejši stik s potencialno tarčno celico. Pri nekaterih tumorjih je izražanje ICAM-1 znižano in tako se tumorska celica izogne CTL.

Tumorske celice z izločanjem imunosupresorskih citokinov spodbujajo nastanek Treg in MDSC. Najpogostejša imunosupresorska citokina, ki jih izločajo tumorske celice, sta IL10 in TGF-β. IL10 preprečuje zorenje monocitov v DC in s tem pravilno predstavljanje antigenov. TGF-β zmanjša izražanje CD40 na DC in s tem posredno aktivnost kostimulatornih molekul B7. Nezrele DC s premalo izraženimi kostimulatornimi molekulami pa sprožijo neodzivnost oz. toleranco na tumorske antigene. Ugotovljeno je, da je pri bolnikih z rakom dojke, širokega črevesa, pljuč itd. število nezrelih DC glede na število zrelih DC v krvi večje kot pri zdravih ljudeh. Pri nekaterih primarnih tumorjih (dojke, širokega črevesa) so tudi dokazali, da je tumor infiltrirajočih DC malo in da izražajo fenotip, značilen

za nezrele DC. Tudi tumorji, ki izločajo veliko VEGF (vaskularnega endotelnega rastnega dejavnika), imajo slabo prognozo, ker VEGF sproži proliferacijo endotelnih celic in s tem nastanek tumorskega žilja. VEGF naj bi bil tudi povezan z nižjim številom DC v tumorskem tkivu in večjim deležem nezrelih DC.

Inhibicijo namnoževanja in diferenciacije CTL in NK lahko tumorske celice sprožijo s produkcijo ligandov za receptorje smrti (Fas ligandi, TNFR1, TRAIL-R1/DR4, PD-L1 in PD-L2). Tumorske celice pogosto razvijejo rezistenco na perforin in grancim B, ki jih izločajo NK in CTL. To dosežejo s povečano ekspresijo PI-9 (inhibitor serinske proteaze) in katepsina B. PI-9 inhibira grancim B, sicer pa je njegova fiziološka vloga, da zaščiti CTL pred grancimom B ob lastni degranulaciji. Podobno vlogo ima katepsin B, ki inaktivira perforin.

Tumorske celice izločajo tudi dušikov oksid (NO), ki je zelo reaktiven prosti radikal in inducira apoptozo DC. Poleg neposrednega izločanja NO tumorske celice tudi posredno z izločanjem hialuronana inducirajo sintezo NO. Tako kot nezrele DC so tudi DC v apoptozi nezmožne inducirati protitumorski imunski odgovor, temveč inducirajo imunsko toleranco.

IMUNSKI SISTEM KOT SPODBUJEVALEC TUMORSKE RASTI

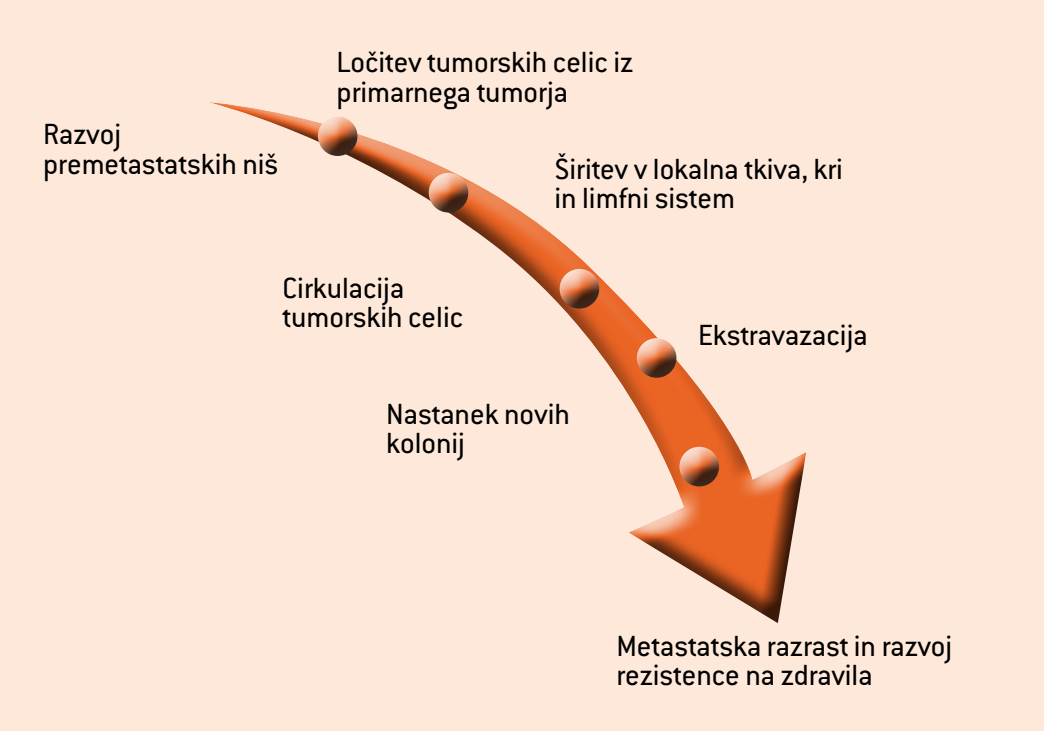
Glavni posledici imunskega preurejanja pod vplivom bioaktivnih molekul, ki jih izločajo tumorske celice, sta toleranca za tumorske celice in aktivna podpora pri nadaljnjem razraščanju in metastaziranju tumorjev.

Podporno delovanje imunskega sistema na razvoj primarnih tumorjev se med procesom imunske preureditve stopnjuje in vključuje predvsem tvorbo rastnih dejavnikov, kot so EGF, IGF (inzulinski rastni dejavnik) in TGF. Na primer: nezrele DC tvorijo TGF-β, ki dodatno spodbuja nastanek celic Treg (regulatorne, CD4+25+). Celice Treg, ki nastanejo iz prekurzorjev Treg, pa so neposredno povezane z zaznavanjem tumorskih antigenov kot organizmu lastnih antigenov, zaradi česar se razvije imunska toleranca (polarizacija Th1/Th2 v korist spodbujanja nadaljnje imunske supresije). Pomembna podpora za tumorje je tudi tvorba proangiogenih dejavnikov, kot sta VEGF in fibroblastni rastni dejavnik 2 (FGF2).

VLOGA IMUNSKEGA SISTEMA PRI METASTAZIRANJU

Še bolj izrazito je podporno delovanje imunskega sistema pri metastaziranju tumorjev. Pri tem imajo pomembno vlogo MDSC ($CD11b^+$ $CD33^+$ $HLA\text{-}DR^-$) monocitne ($CD14^{hi}$ $CD15^-$) in granulocitne linije ($CD14^{low}$ $CD15^+$), različne podskupine makrofagov (angl. tumor-associated macrophages – TAM; metastasis associated macrophages – MAM), nevtrofilci (angl. tumor-associated neutrophils – TAN), mastociti, limfoidne celice (nekateri podtipi limfocitov T – $CD4^+$ $CD25^+$ $FOXP3^+$, T_H17, nekateri podtipi limfocitov B – $CD25^+$ $B220^+$) in trombociti.

Proces metastaziranja tumorjev lahko razdelimo na več faz (slika 2). Dokazano je, da nekateri primarni tumorji tvorijo sistemske dejavnike, kot so citokini, limfokini in eksosomi, s katerimi pripravijo pogoje za pritrditev tumorskih celic v različnih organih. Ta faza se imenuje **priprava premetastatskih niš**. S produkcijo citokinov, limfokinov in eksosomov tumorji usmerjajo migracijske tokove celic imunskega sistema v določen organ in s tem spremenijo klonalno razmerje med regulatornimi celicami in citotoksičnimi efektorskimi celicami (CTL, NK) v korist večje koncentracije regulatornih celic. Celoten potek priprave premetastatskih niš še ni popolnoma raziskan, vendar rezultati različnih študij kažejo na vpletenost nezrelih mieloidnih celic iz kostnega mozga. Koncentracija mieloidnih celic v organih, v katere bodo tumorji metastazirali, je povečana, in te celice naj bi delovale tako, da zmanjšajo število in citotoksično aktivnosti CTL.



Slika 2. Širitev tumorjev v druga tkiva in organe – metastatska kaskada

Da bi se razvile metastatske mikrolezije v sosednjih tkivih ali oddaljenih organih, se morajo tumorske celice ločiti iz primarnih tumorjev in preiti skozi stromo tumorjev. To fazo imenujemo **faza ločitve tumorskih celic** (angl. egress). Pri ločitvi iz primarnih tumorjev pomagajo mieloidne celice, kot so TAM, MDSC in TAN. TAM in MDSC tvorijo metaloproteinaze in cistein katepsinske proteaze ter heparanaze, s katerimi rahljajo stike med tumorskimi celicami v primarnem tumorju in s tem omogočajo njihovo ločitev iz tumorja. S tvorbo kemokinov, kot sta CCL18 in osteonektin, TAM rahljajo stike med tumorskimi celicami in stromalnimi celicami, kar omogoča lažji prehod tumorskih celic skozi stromo. Za hematogeno metastaziranje TAM poskrbijo s tvorbo različnih angiogenih dejavnikov, kot sta VEGFA in angioprotein 2 – ANG2. S tem spodbujajo tvor-

bo tumorskega ožilja, ki je zaradi svoje preprostejše zgradbe lažje prehodno za tumorske celice (dezorganizirano, brez periocitov, s številnimi luknjami v žilni steni). Pomembna oblika podpore metastaziranja je produkcija EGF, ki po vezavi na receptorje (EGFR) na tumorskih celicah spremeni fluidnost celične membrane in posledično poveča invazivnost tumorskih celic. Pri vseh teh procesih imajo tumorske celice aktivno vlogo, saj s tvorbo rastnega dejavnika CSF1 spodbujajo pomnoževanje TAM in si s tem priskrbijo parakrino produkcijo pomembnih dejavnikov (opisani zgoraj). Vloga TAN je pri ločitvi tumorskih celic iz primarnega tumorja manj raziskana. Zaenkrat je znano, da v tumorju naraste število nevtrofilcev in da se ti spremenijo (pridobijo protumorski fenotip) zaradi delovanja TGF-β, ki ga tvorijo tumorske celice.

Ko se enkrat tumorske celice znajdejo v **cirkulatornih sistemih** (krvožilje ali limfni sistem), za njihov varen transport do specifičnih organov poskrbijo MDSC ($CD11b^+$ $CD33^+$ $HLA\text{-}DR^-$), T_{reg} ($CD4^+$ $CD25^+$), T_H17 in B_{reg} ($CD25^+$ $B220^+$). Njihovo delovanje je predvsem v smeri preprečevanja tesnih stikov med tumorskimi celicami in efektorskimi celicami imunskega sistema (CTL, NK). Poleg tega lahko zmanjšujejo citotoksično aktivnost CTL in NK. Pomembno vlogo pri cirkulaciji tumorskih celic imajo tudi trombociti, ki okrog tumorskih celic tvorijo fibrinsko mrežo, s katero jih zaščitijo pred delovanjem NK in CTL. Istočasno jim skupaj s TAM priskrbijo rastne dejavnike, s katerimi aktivirajo serin/treonin kinazno pot (Akt/PKB) za aktivacijo procesov, pomembnih za preživetje celic.

Zadnje faze v procesu metastaziranja so **prehod tumorskih celic iz krvnega ali limfnega žilja (ekstravazacija), njihova pritrditev v tkivih specifičnih organov in ponovna klonalna rast**. Ponovno imajo veliko vlogo pri tem makrofagi, ki jih na mesta metastaziranja usmerjajo tumorske celice s tvorbo kemokina 2 (CCL2). TAM pripravijo tkivo, v katerem se bodo tumorske celice zasidrale tako, da neposredno delujejo na CTL in NK s tvorbo ligandov za receptorje smrti na teh celicah (tvorba PD-L1 in B7-H4) ali posredno s tvorbo CCL22 in aktivacijo Treg.

MAM s tvorbo angiogenih dejavnikov, predvsem VEGF-A, najprej spodbudijo nastanek novega žilja v organih, v katerih bodo metastazirale tumorske celice. Tako nastalo žilje je podobno tumorskemu in zaradi tega omogoča lažji prehod tumorskih celic do tkiv. Sledi pritrditev tumorskih celic v specifičnih organih, pri čemer so v veliko pomoč TAN s tvorbo ekstracelularnih mrež – NET (angl. neutrophil extracellular trap). V te DNA/proteinske strukture se ujamejo tumorske celice in se zadržijo v specifičnih organih (sicer je primarna vloga NET, da ujamejo patogene mikroorganizme in jih uničijo). Podobno naj bi delovali tudi trombociti s fibrinskimi mrežami, ki naj bi poleg zaščite tumorskih celic med transportom omogočale tudi zadrževanje le-teh v specifičnih organih. Poleg tega trombociti tvorijo tudi TGF-β, ki sproži dediferenciacijo celic (proces EMT – angl. endothelial to mesenchymal transition), ter s tem dodatno omogočijo pritrjevanje tumorskih celic in ponovno rast tumorjev.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Novaković, S., Hočevar, M., Jezeršek Novaković, B., Strojan, P., Žgajnar, J. (ur.). Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. 1. izdaja. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009.
2. Mendelsohn, J., Howley, M. P., Israel, A. M., Gray, W. J., Thompson, B. C. The Molecular Basis of Cancer. 4. izdaja. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2015.
3. DeVita, T. V., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. (ur.). Cancer: Principles & Practice of Oncology. Molecular Biology of Cancer. 4. izdaja. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
4. Pelengaris, S., Khan, M. (ur.). The Molecular Biology of Cancer. 2. izdaja. London: John Wiley & Sons, Inc; 2013.
5. Kitamura, T., Qian, B. Z., Pollard, W. J. Immune cell promotion of metastasis. Nat Rev Immunol 2015; 15: 73–86.
6. Turley, J. S., Cremasco, V., Astarita, L. J. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumor microenvironment. Nat Rev Immunol 2015; 15: 669–682.

04 ONKOLOŠKA EPIDEMIOLOGIJA

Vesna Zadnik, Maja Primic-Žakelj

POVZETEK

Onkološka epidemiologija proučuje razširjenost raka med prebivalstvom v raznih časovnih obdobjih in na različnih zemljepisnih področjih. Išče dejavnike, ki večajo ali manjšajo ogroženost z rakom, in preverja povezave med izpostavljenostjo in boleznijo. Najpomembnejši kazalniki za ocenjevanje bremena raka so incidenca, prevalenca, umrljivost in preživetje. Natančni in zanesljivi podatki o zbolelih za rakom na nekem področju se zbirajo v registrih raka; v Sloveniji že od leta 1950 deluje Register raka Republike Slovenije. Vsi podatki o bremenu raka v Sloveniji so dostopni na spletnem portalu SLORA: www.slora.si.

Ocenjujejo, da je leta 2012 po svetu zbolelo za rakom 14 milijonov ljudi, umrlo pa 8 milijonov. Več kot polovica vseh novih primerov in dve tretjini smrti je z manj razvitih svetovnih področij. V Sloveniji letno za rakom zboli skoraj 14.000 ljudi, 6.000 jih umre. Med nami je leta 2013 živelo skoraj 95.000 ljudi z diagnozo rak. Breme raka se ves čas veča, predvsem zaradi staranja prebivalstva; skoraj 90 odstotkov novozbolelih je starejših od 50 let. Med moškimi je najpogostejši rak prostate, pri ženskah pa rak dojke. Če seštejemo bolnike obeh spolov, je na prvem mestu rak debelega črevesa in danke. Relativno petletno preživetje zbolelih v letih 2009–2013 je že večje od 55 odstotkov.

Na to, kdo bo zbolel za katerim od rakov, vplivajo z medsebojnimi učinki številni dejavniki iz okolja in načina življenja, dedna nagnjenost ter naključje. Vse morebitne nevarnostne dejavnike posebne skupine strokovnjakov na podlagi strogo določenih meril razvrščajo v več skupin glede na stopnjo dokazane povezanosti z rakom. Več kot polovico smrti zaradi raka povzročajo dejavniki, ki so povezani z življenjskim slogom. Ogrožajo predvsem tisti dejavniki, ki jih povezujemo z zahodnim načinom življenja: debelost, energijsko prebogata hrana z malo vlakninami ter sedeč način življenja, skupaj z razvadami, kot sta čezmerno pitje alkoholnih pijač in kajenje. Priporočila za zdrav življenjski slog povzema Evropski kodeks proti raku.

UVOD

Onkološka epidemiologija proučuje razširjenost raka med prebivalci v raznih časovnih obdobjih in na različnih zemljepisnih področjih. Ocenjuje značilnosti bolnikov in zdravih ljudi ter ugotavlja, v čem se razlikujejo. Odkriva povezave med izpostavljenostmi in boleznijo ter sklepa o vzročnosti teh povezav. Njen končni cilj je prepoznati nevarnostne dejavnike, zato da bi bolezen lahko učinkovito preprečevali.

ZGODOVINSKI PREGLED

Prvi, za katerega vemo, da se je spraševal o vzrokih za nastanek raka, je bil Hipokrat v 4. stoletju pred našim štetjem. Čeprav je poudarjal pomen okolja pri nastanku bolezni, je menil, da raka povzroča presežek »črnega žolča«, ki ga izdelujeta vranica in želodec, ne pa jetra. Njegov nauk je prevladoval v medicini skozi ves srednji vek in šele v renesansi so začeli dvomiti o tem, ali je njegova razlaga nastanka bolezni pravilna. V znanem delu De morbis artificium je Bernardino Ramazzini leta 1713 zapisal, da redovnice pogosteje kot druge ženske zbolevajo za rakom dojk zato, ker nimajo otrok. To zgodnje klinično odkritje je stoletje kasneje statistično potrdil Domenico Antonio Rigoni-Stern. Ugotovil je, da je rak dojk petkrat pogostejši med nunami kot med drugimi ženskami.

Leta 1775 je sir Percival Pott opisal raka mošnje pri dimnikarjih. Ta povezava poklica in raka je mejnik v onkološki epidemiologiji, saj pomeni prvi opis raka kot poklicne bolezni. Pottovo delo je nadaljeval Henry Butlin, kirurg v bolnišnici svetega Bartolomeja v Londonu. Ugotovil je, da je bilo pri dimnikarjih, ki so nosili zaščitna oblačila, tega raka bistveno manj. S tem je pokazal na pomen okolja pri nastanku raka in na možnosti za njegovo preprečevanje.

Razvoj vitalne statistike, zbiranja podatkov o umrljivosti in vzrokih smrti ob koncu 19. stoletja, je omogočil proučevanje razširjenosti rakavih bolezni v raznih populacijah. William Farr iz Anglije in Marc d'Espin iz Švice sta leta 1853 pripravila poseben sistem poimenovanja in razvrščanja vzrokov smrti, mednarodno klasifikacijo bolezni. Enotno razvrščanje vzrokov smrti je omogočilo boljšo mednarodno primerljivost teh podatkov. Leta 1915 je bila objavljena knjiga z naslovom Umrljivost za rakom po svetu, prva obsežnejša primerjava te vrste v zgodovini.

Potreba po natančnejših, zanesljivejših in obsežnejših podatkih o raku na kakem področju, kot jih je mogoče dobiti na podlagi statistike umrljivosti, je privedla do ustanavljanja populacijskih registrov raka. Prvi populacijski register raka v Evropi je bil ustanovljen leta 1929 v Hamburgu, peti pa je bil slovenski, ustanovljen leta 1950. Danes deluje več kot 300 populacijskih registrov raka, ki pokrivajo okrog 5 % svetovnega prebivalstva. Ustanavljanje registrov je omogočilo pridobivanje natančnejših podatkov o bremenu raka in usmerjalo nadaljnji razvoj onkološke epidemiologije v drugi polovici 20. stoletja.

Čeprav so bile nekatere raziskave opravljene že pred začetkom 20. stoletja, se je onkološka epidemiologija razmahnila predvsem po drugi svetovni vojni. V petdesetih letih prejšnjega stoletja so bili objavljeni izsledki klasičnih raziskav o povezanosti kajenja s pljučnim rakom in nekaterih kemikalij z rakom sečnega mehurja. Proučevanje razlik v incidenci raka po svetu, študije zbolevanja za rakom med priseljenci in izsledki analitičnih epidemioloških raziskav so pripeljali do spoznanja, da je večji delež rakov posledica delovanja kemičnih, fizikalnih in bioloških dejavnikov iz okolja in da je rak končni rezultat medsebojnega učinkovanja dejavnikov iz okolja, dedne zasnove in naključja.

REGISTER RAKA REPUBLIKE SLOVENIJE

Register raka Republike Slovenije (RRRS) je bil ustanovljen pri Onkološkem inštitutu Ljubljana leta 1950 kot posebna služba za zbiranje in obdelavo podatkov o incidenci raka in o preživetju bolnikov z rakom. Prijavljanje raka v Sloveniji je obvezno in predpisano z zakonom. Zbrani podatki so podlaga za ocenjevanje bremena rakavih bolezni v državi, za načrtovanje in ocenjevanje onkološkega varstva na področju primarne in sekundarne preventive, diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije, za načrtovanje zmogljivosti in sredstev, ki so potrebni za obvladovanje rakavih bolezni (osebje, medicinska oprema, posteljne zmogljivosti), ter za klinične in epidemiološke raziskave v Sloveniji in v sklopu širših mednarodnih raziskav.

Osnovni vir podatkov so prijavnice rakavih bolezni, ki jih pošiljajo iz vseh bolnišnic in diagnostičnih centrov, iz ordinacij primarnega zdravstvenega varstva pa le izjemoma, če bolnik ni napoten na nadaljnje preiskave in/ali zdravljenje. Dodatni vir podatkov so obdukcijski zapisniki in zdravniška poročila o vzroku smrti. Podatki o bolezni, ki se zbirajo, so: primarna lokacija, histološka vrsta, razširitev bolezni (klinična in kirurška), način ugotovitve diagnoze ter način zdravljenja. V RRRS šifrirajo podatke posebej izurjene diplomirane in višje medicinske sestre pod nadzorom zdravnika. Za razvrščanje neoplazem po lokacijah se od leta 1997 uporablja 10. revizija Mednarodne klasifikacije bolezni, poškodb in vzrokov smrti, za razvrščanje po morfoloških tipih pa morfološki del Mednarodne klasifikacije bolezni za onkologijo. Kakovost podatkov RRRS merita dva kazalnika: odstotek primerov, ugotovljenih samo na podlagi zdravniških poročil o vzroku smrti, in odstotek histološko potrjenih primerov raka. Popolnost registracije ugotavljamo posredno z razmerjem med umrljivostjo za rakom in incidenco ter ustaljenostjo incidence. Podatki slovenskega RRRS so prav zaradi svoje kakovosti in popolnosti že ves čas zanimivi tudi za mednarodne primerjave. Le nekaj registrov na svetovni ravni ima tako na primer objavljene svoje podatke v vseh desetih zvezkih knjige Rak na petih kontinentih (Cancer Incidence in Five Continents), ki jo izdaja Mednarodna agencija za raziskovanje raka. Podatki o incidenci in umrljivosti za rakom so vključeni tudi v mednarodne podatkovne baze GLOBOCAN, EUCAN, EUREG in ACCIS, preživetje slovenskih bolnikov pa je obdelano v mednarodnih študijah EUROCARE (II–V), CONCORD, RARECARE in EUNICE.

Populacijski register raka opravičuje svoj obstoj, če se zbrani podatki tudi redno obdelujejo, objavljajo in uporabljajo. Zbrane podatke v RRRS obdelujemo in pojasnjujemo v skladu s trenutno perečo problematiko v Sloveniji, z lastnim raziskovalnim programom in s predlogi uporabnikov. Ker je virov informacij več, je čas, potreben za dokončanje zbirke, povezavo in objavo podatkov pri nas in po svetu daljši, običajno 2 do 3 leta. Ena izmed stalnih oblik vračanja obdelanih informacij so letna poročila, ki so od poročila za leto 2001 v celoti dostopna na spletni strani Onkološkega inštituta Ljubljana (www.onko-i.si/rrrs). Vsi podatki od leta 1961 so dostopni tudi prek interaktivnega spletnega portala, ki smo ga poimenovali *SLORA* po začetnih črkah besed Slovenija in rak (www.slora.si). Omogoča preprost in hiter dostop do večine podatkov o raku v Sloveniji ter do evropskih in svetovnih podatkovnih zbirk o raku. S hitrim dostopom do tujih baz tako omogoča tudi primerjavo bremena raka z drugimi državami v Evropski uniji in v svetu. Dodane so tudi obširne strokovne razlage, ki pojasnjujejo podatke in seznanjajo uporabnike z nevarnostnimi dejavniki raka, možnostmi zgodnjega odkrivanja in uspešnostjo zdravljenja raka.

KAZALNIKI ZA OCENJEVANJE BREMENA RAKA

Najpomembnejši kazalnik, s katerim ocenjujemo breme raka v populaciji, je incidenca. *Incidenca* prikaže število vseh v enem koledarskem letu na novo ugotovljenih primerov raka v točno določeni populaciji. Pri nas so v incidenco vključeni primeri bolezni bolnikov s stalnim bivališčem na območju Republike Slovenije, ne glede na to, kje so bili zdravljeni. V incidenco ne štejemo novih primarnih rakov parnega organa iste lokacije, če je bila histološka vrsta obeh rakov, npr. leve in desne dojke, enaka. Prav tako v incidenco ne štejemo novega pojava raka iste histološke vrste na istem organu, npr. multiple lezije v debelem črevesu. Incidenco lahko izražamo kot absolutno število ali pa kot stopnjo, tako da število zbolelih preračunamo na velikost celotne populacije. Groba incidenčna stopnja je število novih primerov raka, preračunano na 100.000 oseb opazovane populacije.

Če analiziramo incidenco v daljšem časovnem obdobju (in se starostna struktura prebivalstva v času spreminja) ali če primerjamo incidenco med populacijami z različno starostno strukturo, je treba uporabiti eno od metod starostne standardizacije. *Starostno standardizirana stopnja* je teoretična incidenčna stopnja, pri kateri predpostavimo, da je starostna struktura opazovane populacije enaka starostni strukturi v standardni populaciji. Registri raka običajno uporabljajo kot standardno svetovno ali evropsko prebivalstvo.

Dodatni kazalniki, s katerimi opisujemo breme raka, so prevalenca, umrljivost in preživetje. *Prevalenca* je število vseh živih bolnikov z rakom na določen datum ne glede na to, kdaj v preteklosti so zboleli. *Umrljivost* je kazalnik, ki pove, koliko ljudi je umrlo v določeni populaciji v določenem obdobju. Tudi umrljivost lahko izražamo kot stopnjo, ki pokaže število smrti, preračunano na 100.000 prebival-

cev. *Preživetje* bolnikov ocenjujemo z odstotkom bolnikov, ki so po izbranem časovnem obdobju od ugotovitve diagnoze še živi. Preživetje bolnikov z rakom običajno opazujemo po enem, treh, petih in desetih letih po diagnozi. Dolžino obdobja izberemo glede na to, kakšna je prognoza opazovane bolezni. Podatki o populacijskem preživetju vseh bolnikov z določenega področja so kompleksna ocena bremena raka v opazovani populaciji. Zrcalijo uspešnost vseh programov onkološkega varstva, od množičnega presejanja in zgodnjega odkrivanja do zdravljenja, rehabilitacije in dolgoletnega spremljanja zdravstvenega stanja bolnikov. Populacijski registri raka največkrat izračunavajo opazovane in relativne odstotke preživetja. *Opazovani odstotek preživetja* upošteva vse vzroke smrti in je odraz dejanske umrljivosti v opazovani skupini bolnikov. Vzroki smrti v posameznih skupinah bolnikov pa so različni, odvisni od lokacije raka ter starosti, spola in socialno-ekonomskega položaja bolnikov. *Relativni odstotek preživetja* upošteva te razlike in je približek preživetja bolnikov v primeru, da bi upoštevali kot vzrok smrti samo proučevanega raka. Je količnik med dejansko opazovanim odstotkom preživetja in odstotkom preživetja, ki bi ga glede na spol in starost v opazovanem obdobju pričakovali v Sloveniji (pričakovano preživetje).

BREME RAKA V SVETU IN SLOVENIJI

Po ocenah strokovnjakov Mednarodne agencije za raziskovanje raka je bilo leta 2012 po svetu 14 milijonov novih primerov raka – 7,4 milijona med moškimi in 4,6 milijona med ženskami. Za rakom je umrlo 8 milijonov ljudi, 32 milijonov jih je bilo živih z diagnozo rak. Natančnejši podatki o bremenu raka v svetu in Evropi so dostopni na spletnih portalih Mednarodne agencije za raziskovanje raka Globocan (svet: http://globocan.iarc.fr) in Eucan (Evropa: http://eco.iarc.fr/eucan/).

Po incidenci so po svetu najpogostejši raki pljuč, dojk, debelega črevesa in danke, prostate in želodca. Vrsta rakov, ki prevladujejo na kakem svetovnem področju, je odvisna predvsem od dejavnikov, ki so povezani z njenim nastankom. Od leta 2000 sta se incidenca in umrljivost povečali za 35 odstotkov. Izračunali so, da bo leta 2030 za rakom zbolelo 21 milijonov ljudi, umrlo pa jih bo 13 milijonov. Pričakovan porast gre v večini na račun večanja populacije in njenega staranja. Več kot polovica vseh novih primerov in dve tretjini smrti za rakom je iz manj razvitih svetovnih področij.

Kljub temu da se breme raka v celoti veča, pa je v zadnjih desetletjih prejšnjega stoletja vsaj na nekaterih področjih opazen napredek pri nadzorovanju raka. Tako se umrljivost za rakom v razvitem svetu od sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja zmanjšuje predvsem na račun rakov, ki so povezani pretežno s kajenjem, pa tudi nekaterih drugih, kot npr. želodčnega raka, raka dojk in maternicnega vratu. Izsledki študije *Eurocare* kažejo, da stopnja preživetja bolnikov z rakom v Evropi narašča.

Naša država spada med območja s srednje visokima zbolevnostjo in umrljivostjo za rakom. Leta 2013 je na novo za rakom zbolelo 13.831 ljudi – 7.494 moških in 6.337 žensk. Od leta 1950 se je incidenca povečala za približno šestkrat. V zadnjem desetletju se je incidenca raka v Sloveniji povečala za 28 % pri moških in za 16 % pri ženskah, umrljivost pa za 15 % pri moških in za 17 % pri ženskah (tabela 1). Starostno standardizirana umrljivostna stopnja raka se v zadnjih desetih letih manjša (povprečno za 0,8 % letno). Zmanjševanje tveganja smrti za rakom ob večanju incidence kaže na to, da je zdravljenje uspešnejše in da vse več bolnikov ozdravi ali živi s to boleznijo, namesto da bi zaradi nje umrli. Ob koncu leta 2013 je v Sloveniji živelo 94.057 ljudi, ki so se (kadar koli) zdravili zaradi raka.

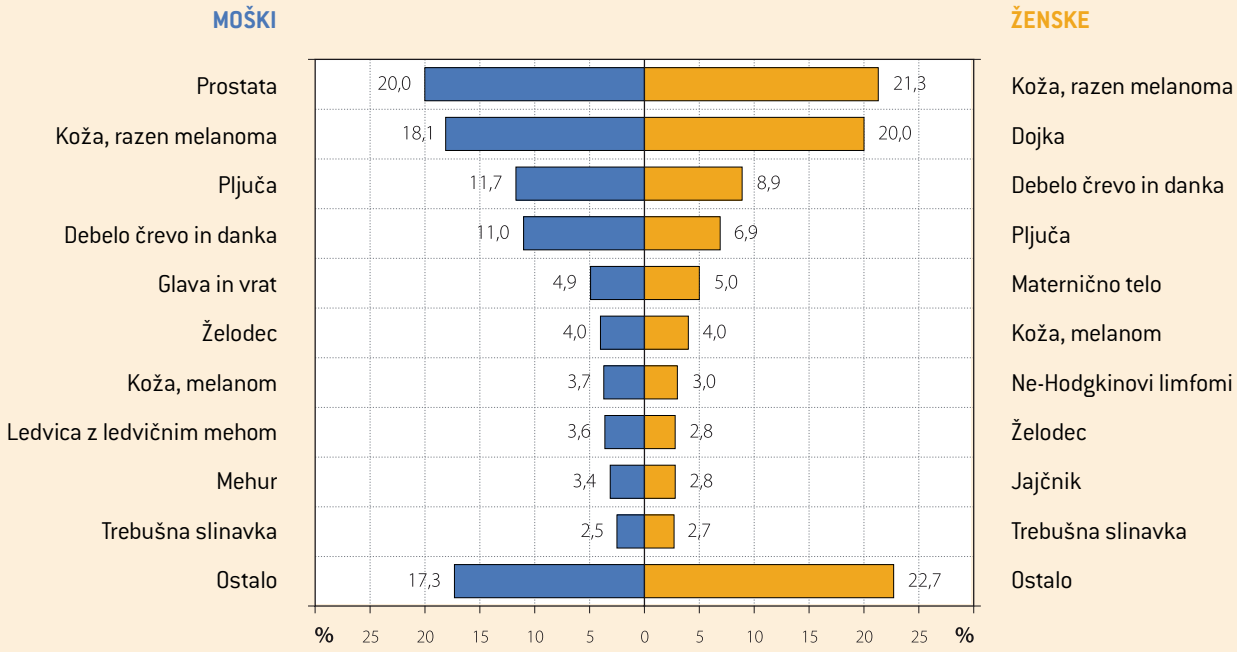
Tabela 1. Breme raka v Sloveniji 2009–2013

INCIDENCA (povprečje v obdobju 2009–2013)	**Moški**	**Ženske**	**Oba spola**
Število novih primerov v enem letu	7.199	6.032	13.231
Tveganje raka do 75. leta starosti (KT*) (%)	37,9	27,0	32,2
Groba incidenčna stopnja na 100.000	709,3	582,4	445,1
Starostno standardizirana incidenčna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	400,9	284,0	225,5
Ocenjeni delež letne spremembe grobe inc. stopnje zadnjih 10 let (%)	2,8	1,6	2,3
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	0,8	0,6	0,7
UMRLJIVOST (povprečje v obdobju 2009–2013)			
Število smrti v enem letu	3.289	2.599	5.888
Tveganje smrti za rakom do 75. leta starosti (KT) (%)	17,0	9,6	13,1
Groba umrljivostna stopnja na 100.000	324,0	251,0	212,5
Starostno standardizirana umrljivostna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	169,2	94,5	95,7
Ocenjeni delež letne spremembe grobe umrlj. stopnje zadnjih 10 let (%)	1,5	1,7	1,6
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	–1,2	–0,5	–0,8
PREVALENCA (na dan 31. 12. 2013)			
Število živih oseb z diagnozo raka ob koncu leta 2013 (prevalenca)	41.607	52.468	94.075
Število živih oseb z diagnozo raka na 100.000 (prevalenčna stopnja)	4.080,5	5.047,6	4.568,7
1-letna prevalenca	5.888	5.213	11.101
5-letna prevalenca	16.047	15.103	31.150

*KT – kumulativno tveganja do 75. leta
** SSS – starostno standardizirana stopnja (standard: svetovna populacija)

Več kot polovica zvečanja incidence gre na račun staranja prebivalstva. Po podatkih RRRS je mogoče predvideti, da bo od rojenih leta 2013 za rakom do 75. leta starosti zbolel eden od treh moških in skoraj ena od štirih žensk. Breme raka je različno v posameznih življenjskih obdobjih. Od 13.831 ljudi, ki so za njim zboleli v Sloveniji leta 2013, je bilo manj kot 1 % otrok in mladostnikov, mlajših od 19 let, skoraj 2 % bolnikov je bilo starih 20–34 let, 8 % 35–49 let, 57 % 50–75 let, približno tretjina pa je bilo ob diagnozi starih 75 let ali več.

Rak seveda ni ena sama bolezen, pač pa več sto različnih bolezni, ki so po pogostosti različne, prav tako imajo različne, bolj ali manj znane nevarnostne dejavnike in različne možnosti zdravljenja. Štirje po številu novih primerov najpogostejši raki dosegajo pri moških in pri ženskah več kot 50-odstotni delež vseh novih primerov rakave bolezni. Pri moških je bil leta 2013 najpogostejši rak prostate (19,7 % vseh rakov, ugotovljenih pri moških) (slika 1). Na prvem mestu je od leta 2005, ko je na tem mestu zamenjal pljučnega raka. Od takrat je pljučni rak po pogostosti zdrsnil na četrto mesto, saj so ga prehiteli še nemelanomski kožni raki ter raki debelega črevesa in danke, katerih incidenca se je večala. Pri ženskah je ostal na prvem mestu rak dojk, ki predstavlja 21,5 % vseh ženskih rakov. Po pogostosti mu sledijo raki kože, debelega črevesa in danke, pljuč in maternicnega telesa (slika 1).

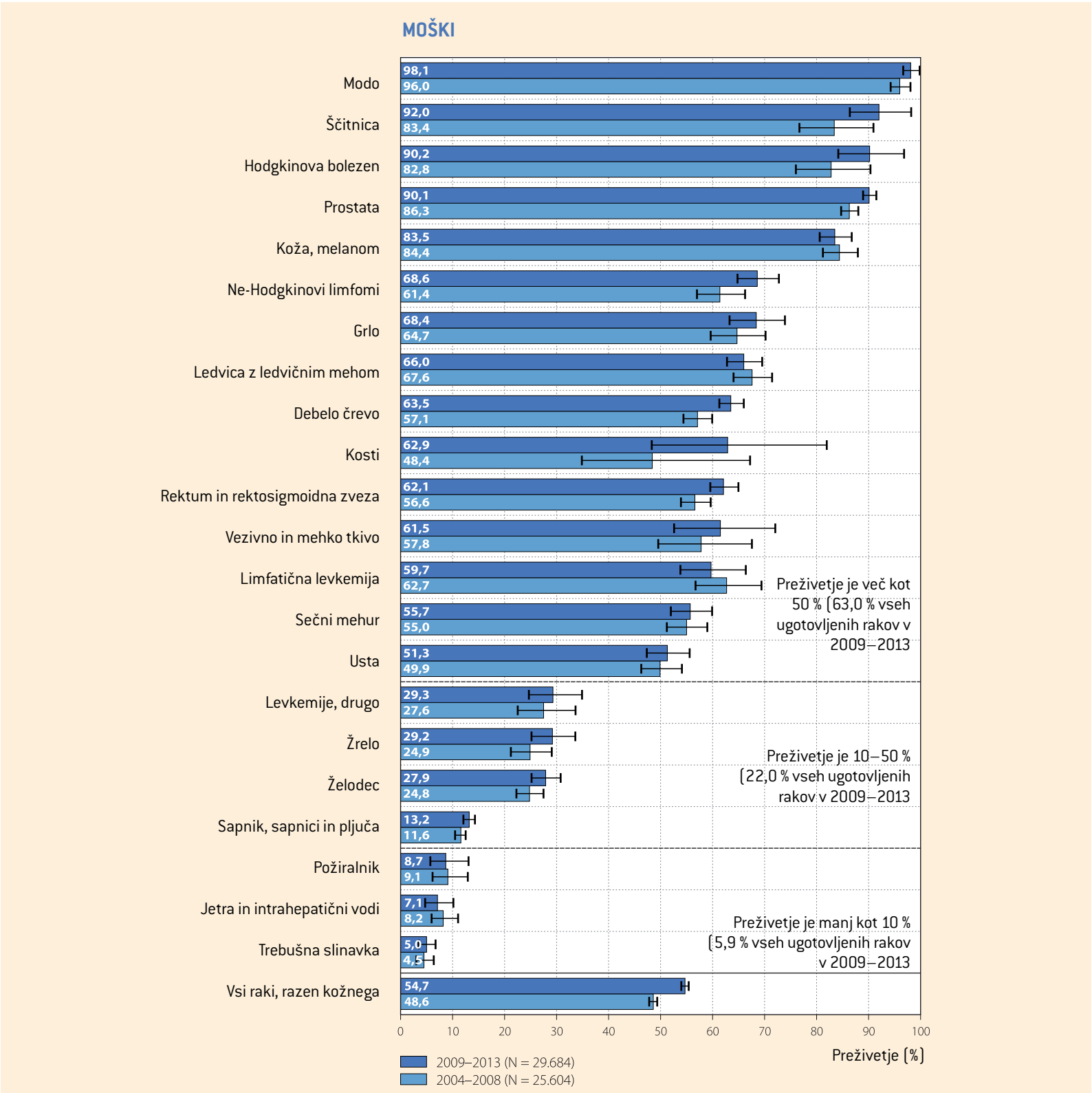


Slika 1. Najpogostejša mesta raka po spolu, Slovenija 2013

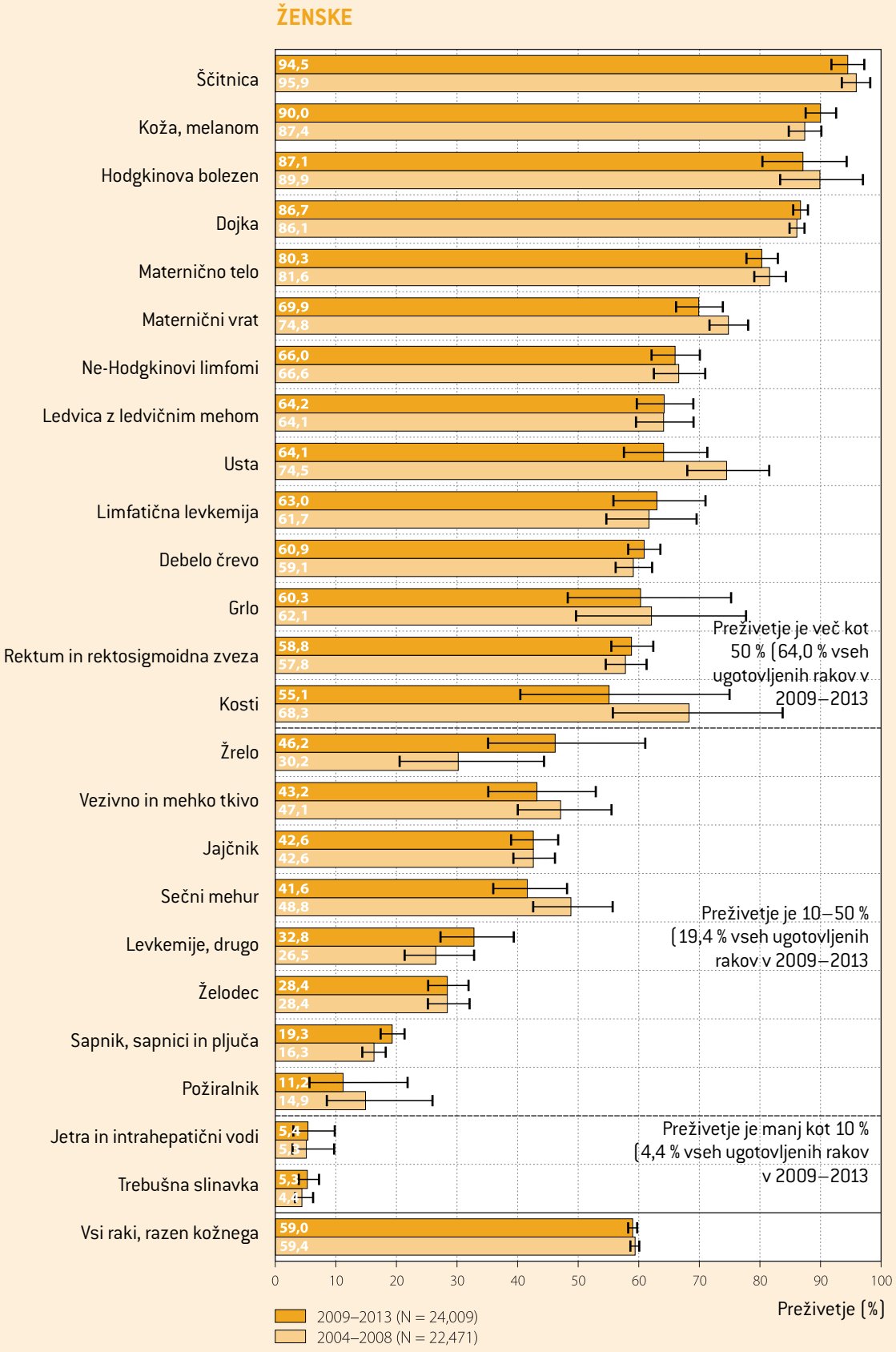
Rakavih bolezni, katerih incidenca se veča, je več kot tistih, katerih incidenca se je ustalila ali se celo manjša. Pri moških se v zadnjih desetih letih manjša incidenca želodčnega in pljučnega raka, incidenca rakov glave in vratu ter raka mehurja pa je ustaljena. Pri vseh ostalih lokacijah se število novih primerov veča. Pri ženskah je treba izpostaviti rak materničnega vratu, ki ga je v Sloveniji od leta 2003, ko smo uvedli organiziran državni presejalni program ZORA, za pol manj. Leta 2003 smo v RRRS vpisali 211 novih bolnic, leta 2014 pa 105. Zabeležili smo še manjšo incidenco rakov jajčnika in želodca, ustaljena je incidenca raka maternice, pri vseh ostalih rakih pa se število novih primerov tudi pri ženskah veča.

Najpogostejši raki so v posameznih življenjskih obdobjih različni. Pri otrocih prevladujejo levkemije, limfomi in možganski tumorji, pri mladostnikih in mladih odraslih moških rak mod oz. rak dojke in kožni melanom pri ženskah. Med 35. in 49. letom sta pri moških najpogostejša kožni rak ter raki glave in vratu, pri ženskah pa rak dojk in kožni rak. Po 50. letu pa sta pri moških v ospredju rak prostate in nemelanomski kožni rak, pri ženskah pa rak dojke in nemelanomski kožni rak.

Relativno petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom se ves čas registracije raka pri obeh spolih izboljšuje. V obdobju 1963–1967 je bilo petletno relativno preživetje 25 % pri moških in 42 % pri ženskah. Čez dvajset let, v obdobju 1983–1987, je bilo preživetje pri obeh spolih za približno 5 % večje, v obdobju 2009–2013 pa je bilo relativno petletno preživetje pri moških že 55 %, pri ženskah pa se je povečalo na 59 %. Večje število bolnikov, ki živijo pet let ali več po diagnozi, odseva izboljšave na različnih področjih, od uvajanja organiziranih presejalnih programov do boljših metod diagnostike in zdravljenja. Več kot 80-odstotno relativno petletno preživetje je bilo pri moških z rakom mod, ščitnice, Hodgkinovo boleznijo, rakom prostate in kožnim melanomom, pri ženskah pa pri bolnicah z rakom ščitnice, kožnim melanomom, Hodgkinovo boleznijo, rakom dojk in materničnega telesa (slika 2). Razliko v preživetju med spoloma je pripisati različnim deležem posameznih rakavih bolezni glede na spol in starost. Ženske zbolevajo pogosteje za prognostično ugodnejšimi raki kot moški.



Slika 2. Petletno relativno preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja) bolnikov, zbolelih za izbranimi raki v letih 2004–2008 in 2009–2013 po spolu



Slika 2. Nadaljevanje

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Nastajanje raka, karcinogeneza, je zapleten, dolgotrajen večstopenjski proces, za katerega je značilna nepovratna sprememba celice v nesmrtno, ki se nadaljuje z nenadzorovano rastjo tumorja in se nezdravljena konča s smrtjo. Na to, kdo bo zbolel za katerim od rakov, vplivajo z medsebojnimi učinki številni dejavniki iz okolja in načina življenja, dedna nagnjenost in naključje.

Nastanka katere koli rakave bolezni tako ni mogoče povezati z enim samim, izoliranim dejavnikom, saj je bolezen vedno končni rezultat delovanja vseh škodljivih, pa tudi zaščitnih dejavnikov, za katere smo odgovorni bodisi sami s svojimi zdravimi ali nezdravimi življenjskimi navadami, s kemikalijami ter fizikalnimi in biološkimi dejavniki onesnaženo delovno ali bivalno okolje, pa tudi dedna nagnjenost, ki se kaže na različne načine, med drugim tudi kot večja ali manjša sposobnost popravljanja napak, ki jih v celičnem jedru povzročajo vsi zunanji dejavniki.

Morebitno rakotvornost posamezne snovi ugotavljajo z bazičnimi in epidemiološkimi raziskavami. Pri bazičnih laboratorijskih raziskavah gre za kratkotrajne poskuse na celičnih kulturah in bakterijah ter dolgotrajne na živalih. Z analitičnimi epidemiološkimi raziskavami preverjajo povezanost med izpostavljenostjo in rakom pri človeku. O tem, ali je ta zveza pri človeku res vzročna, večinoma presojajo skupine strokovnjakov, ki na podlagi strogo določenih meril proučene dejavnike razvrščajo v več skupin glede na stopnjo dokazane povezanosti z rakom.

Eden najobsežnejših in najkakovostnejših seznamov nastaja v Mednarodni agenciji za raziskovanje raka iz Lyona, ki je posebna agencija Svetovne zdravstvene organizacije. V seznamu te agencije so kemikalije, njihove zmesi ali proizvodni postopki, pa tudi virusi in fizikalni dejavniki razvrščeni v štiri skupine. V prvi skupini so tisti, za katere je dovolj dokazov o karcinogenosti za ljudi (med njimi so najbolj znani azbest, tobačni dim, alkoholne pijače, sončno sevanje, humani virusi papiloma, virus hepatitisa B); v drugi skupini so tisti, za katere vzročna zveza še ni dokazana, je pa verjetna. V tretji skupini so kemikalije in drugi dejavniki, ki so jih sicer že proučevali, vendar jih zaenkrat še ni mogoče uvrstiti v nobeno od prej omenjenih skupin in tudi ne v četrto, v katero spadajo kemikalije, ki verjetno za človeka niso karcinogene. Seznam sproti dopolnjujejo na podlagi novih spoznanj, vsem je dostopen na medmrežju (http://monographs.iarc.fr/).

Poenostavljen seznam odpravljivih dejavnikov tveganja, ki največ prispevajo k umrljivosti zaradi raka, sta že leta 1981 objavila Doll in Peto (tabela 2). Več kot polovico smrti zaradi raka povzročijo dejavniki, ki so povezani z življenjskim slogom. Ogrožajo predvsem tisti, ki jih povezujemo z zahodnim načinom življenja: debelost, energijsko prebogata hrana z malo vlakninami ter sedeč način življenja, skupaj z razvadami, kot sta čezmerno uživanje alkoholnih pijač in kajenje. Raki, ki jih povzročajo ti dejavniki tveganja, se lahko pojavijo tako rekoč na katerem koli organu, najpogosteje pa na debelem črevesu in danki, pljučih ter dojki.

Tabela 2. Seznam glavnih odpravljivih dejavnikov tveganja, ki prispevajo k umrljivosti zaradi raka

NEVARNOSTNI DEJAVNIK	DELEŽ VSEH SMRTI ZA RAKOM
Prehrana in telesna dejavnost	30
Kajenje	16
Okužbe	9
Reproduktivni dejavniki in način spolnega življenja	7
Poklic	4
Okolje	1–4
Alkohol	3
Sevanje	3

Med okužbami, ki povzročajo raka, sta v Sloveniji pomembna Helicobacter pylori, ki povzroča želodčnega raka, in nekateri tipi človeškega virusa papiloma, ki povzročajo raka na maternicnem vratu in ustnem delu žrelu. Z omenjenima mikroorganizmoma je pri nas okužena približno tretjina odrasle populacije.

V skupino klasičnih reproduktivnih dejavnikov tveganja spadajo: zgodnja menarha, pozna menopavza, ničrodnost, pozen prvi porod, majhno število otrok ter kratek skupni čas dojenja. Skupna lastnost teh dejavnikov je, da zvišujejo raven spolnih hormonov v telesu in tako vplivajo na nastanek hormonsko odvisnih rakov (rak dojk, rak jajčnikov, rak maternicnega telesa). Nevarnost hormonsko odvisnih rakov večajo tudi dejavniki, ki posredno večajo raven spolnih hormonov v krvnem obtoku: debelost, čezmerno uživanje alkohola, zdravljenje menopavznih težav s hormoni in oralna hormonska kontracepcija. Raziskave so pokazale, da je najpomembnejši reproduktivni nevarnostni dejavnik med Slovenkami ničrodnost. Predvsem je ta faktor pomemben v generacijah, rojenih do leta 1922. V kasnejših generacijah pa se mu pridruži še pozen prvi porod.

Poklicna izpostavljenost in onesnaženost okolja zavzemata šele peto in šesto mesto na lestvici znanih nevarnostnih dejavnikov. Onesnaženo okolje lahko vpliva na zdravje ljudi na različne načine. V medicinski stroki je znanih precej bolezni in stanj, ki so posledica vdihavanja ali uživanja nevarnih snovi v okolju ali drugačnega stika z njimi. Večinoma gre za akutne zastrupitve, ki so posledica nenamerne izpostavljenosti ljudi visokim koncentracijam nevarnih snovi, večinoma delavcev na delovnih mestih. Lahko pa te snovi onesnažijo tudi okolje in pomenijo nevarnost za izpostavljeno prebivalstvo. Dolgotrajnejša izpostavljenost nižjim koncentracijam nekaterih snovi lahko povzroča kronične spremembe. Z javnozdravstvenega vidika so pomembne zlasti bolezni dihalnih poti in alergije, izpostavljenost določenim kemikalijam (pa tudi fizikalnim ali kemičnim dejavnikom) pa lahko prispeva tudi k nastanku raka. Med rake, ki lahko nastanejo kot posledica izpostavljenosti kemikalijam v delovnem ali bivalnem okolju, uvrščajo rake pljuč, kože, sečnega mehurja, popljučnice in potrebušnice (znani

mezoteliom zaradi azbesta), bezgavk, jeter in ledvic, levkemije ter v manjši meri še nekatere druge vrste rakov.

Elektromagnetna (EM) valovanja celotnega spektra, naravnega ali umetnega izvora, v laičnem jeziku označujemo z izrazom sevanja. Mednarodna agencija za raziskovanje raka uvršča sevanje žarkov γ in X ter B območje UV sončnega spektra med kancerogene skupine 1. Ionizirajoče sevanje lahko vodi v katero koli vrsto rakave bolezni; velika prejeta doza žarkov γ in X veča tveganje vseh vrst levkemij (z izjemo kronične limfocitne levkemije) za približno petkrat, več kot petkrat večje je tudi tveganje za nastanek raka ščitnice pri ljudeh, ki so bili izpostavljeni velikim odmerkom sevanja v otroštvu. Dolgotrajna izpostavljenost sončnim žarkom povzroča melanom in druge nemelanomske oblike kožnega raka. S tehnološkim razvojem se v našem življenjskem prostoru stalno veča gostota elektromagnetnih valovanj nižjih frekvenc iz umetnih virov. Do sedaj še nobena znanstvena raziskava ni pokazala neposredne povezave med nizko energijskim EM sevanjem in rakom. Celostne podobe o škodljivosti teh sevanj še nimamo, zato je v vsakdanjem življenju upoštevanje previdnostnega načela gotovo smiselno.

EVROPSKI KODEKS PROTI RAKU

Leta 1986 so strokovnjaki programa Evropa proti raku na podlagi dotedanjih spoznanj, kateri dejavniki iz življenjskega in delovnega okolja so povezani z nastankom raka in kaj je mogoče ukreniti za zmanjšanje nevarnosti te bolezni, izdelali prvo različico Evropskega kodeksa proti raku. Gre za nasvete, kako živeti, da bi kar najbolj zmanjšali individualno ogroženost, v prebivalstvu pa bi tudi ob podpori države zmanjšali zbolevnost in umrljivost za rakom. Nova spoznanja o nevarnostnih dejavnikih raka in tudi o ukrepih za čimprejšnje odkrivanje morebitne bolezni so vodila do dopolnitev kodeksa najprej leta 1995, potem 2003 in nato še leta 2014. Četrto, dopolnjeno različico kodeksa so pripravili strokovnjaki, zbrani pod okriljem Mednarodne agencije za raziskovanje raka. Besedilo, podkrepljeno s strokovnimi utemeljitvami, je dostopno na http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/sl/. Kot so bila že poprejšnja, je tudi večina novih nasvetov taka, da njihovo upoštevanje ne zmanjša le grožnje raka, pač pa tudi drugih kroničnih bolezni, predvsem bolezni srca in žilja, ki so tudi sicer najusodnejše. Čeprav je skrb za lastno zdravje dolžnost vsakega od nas, jo lahko udejanjamo samo v državi, ki podpira zdravje v vseh politikah, zato v preventivi raka in drugih bolezni ne gre pozabiti tudi na odgovornost družbe (tabela 3).

Tabela 3. Evropski kodeks proti raku 2014: 12 nasvetov proti raku

1. Ne kadite in ne uporabljajte tobačnih izdelkov v kakršni koli obliki.
2. Ne kadite v navzočnosti drugih. Ne kadite doma, na delovnem mestu ali v javnih prostorih.
3. Vzdržujte zdravo, normalno telesno težo.
4. Vsak dan bodite telesno dejavni. Omejite čas, ki ga preživite sede.
5. Prehranjujte se zdravo: • jejte veliko polnozrnatih izdelkov, stročnic, zelenjave in sadja; • omejite uživanje visokokalorične hrane (hrane z visoko vsebnostjo sladkorja ali maščob) in se izogibajte sladkim pijačam; • izogibajte se predelanim mesnim izdelkom in omejite uživanje rdečega mesa in preslanih živil.
6. Omejite pitje vseh vrst alkoholnih pijač. Za preprečevanje raka je najbolje, da jih sploh ne pijete.
7. Čim manj se izpostavljajte sončnim žarkom, še zlasti otroci. Uporabljajte zaščito pred soncem. Ne uporabljajte solarijev.
8. Na delovnem mestu se zaščitite pred snovmi, ki povzročajo raka, zato spoštujte navodila o varnosti in zdravju pri delu.
9. Ugotovite, kakšno je sevanje zaradi radona pri vas doma. Redno zračenje pomembno zmanjša koncentracijo radona v zaprtih prostorih.
10. Ženske: • Dojenje zmanjšuje vašo ogroženost z rakom, zato dojite svojega otroka, če je le mogoče. • Omejite jemanje hormonskih zdravil za lajšanje menopavznih težav, saj so povezana z nekaterimi vrstami raka.
11. Poskrbite, da bodo vaši otroci cepljeni proti: • hepatitisu B (novorojenčki); • človeškemu virusu papiloma (HPV) (deklice).
12. Udeležujte se organiziranih presejalnih programov. • Po 50. letu starosti opravite test na prikrito krvavitev v blatu, ki vam ga omogoča program SVIT. • Ženske, redno hodite k ginekologu na pregled celic v brisu materničnega vratu. Če dobite pisno vabilo na pregled v programu ZORA, se nanj nemudoma odzovite. • Ženske, če ste starejše od 50 let, se naročite na preventivni mamografski pregled. Če dobite pisno vabilo programa DORA, se odzovite vabilu.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. Radiol Oncol 2017 22;51:47-55.
2. Primic-Žakelj, M., Zadnik, V., Žagar, T., Zakotnik, B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2009.
3. Dos Santos Silva, I. Cancer Epidemiology: Principal and Methods. Lyon: IARC; 1999.
4. Stewart, B. W., Wild, C. P. (ur.). World Cancer Report 2014. Lyon: IARC; 2014.
5. Primic-Žakelj, M. (ur.). Kaj sporoča prenovljeni evropski kodeks proti raku. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2015.

05 PRESEJANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA

Maja Primic-Žakelj, Vesna Zadnik

POVZETEK

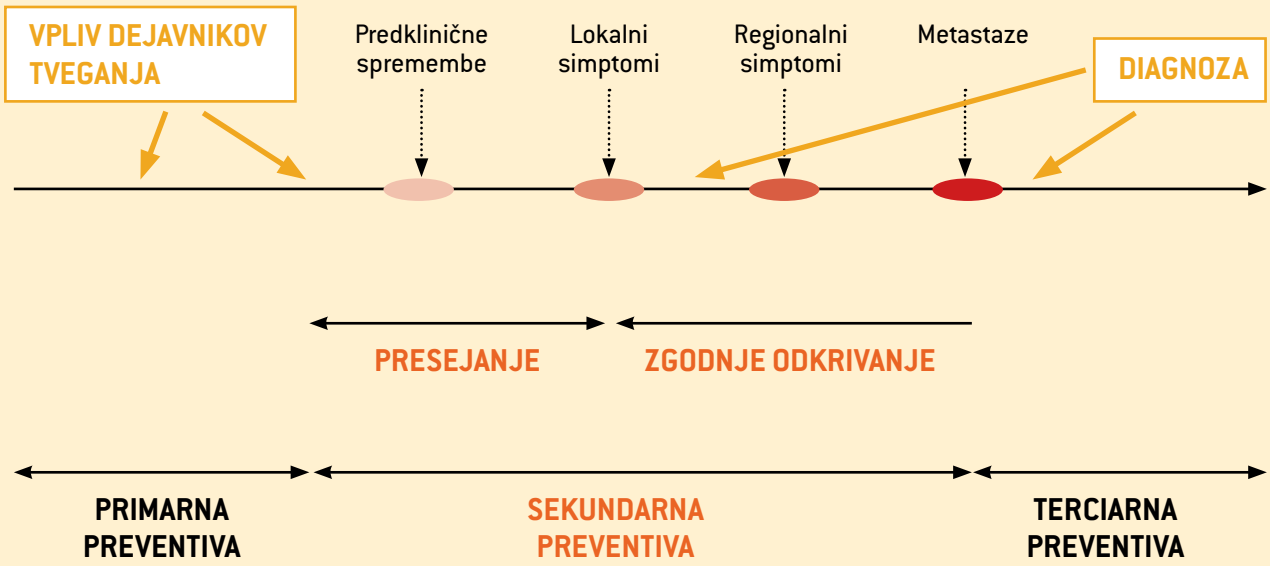
V onkološko sekundarno preventivo uvrščamo dejavnosti, s katerimi iščemo predrakave ali začetne rakave spremembe. Ključna javnozdravstvena ukrepa na tem področju sta zgodnje odkrivanje in presejanje. Pri zgodnjem odkrivanju je pomembna čim hitrejša diagnostika pri kliničnih znakih in simptomih, ki lahko pomenijo začetek rakave bolezni. Po eni strani gre za seznanjenje prebivalstva o možnih znakih in simptomih rakavih bolezni, po drugi za izobraževanje zdravnikov o bolezenskih znakih, pri katerih morajo sprožiti čimprejšnjo diagnostiko. Presejanje pomeni uporabo čim preprostejših preiskav, ki med ljudmi brez kliničnih težav odkrijejo tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka oziroma so izpostavljeni dejavniku tveganja, za katerega je znano, da z veliko verjetnostjo povzroča raka. Presejanja, ki se izvajajo na pobudo posameznika ali njegovega zdravnika, imenujemo individualna ali oportunistična presejanja, če pa so organizirana na populacijski ravni, govorimo o organiziranem presejanju.

Na podlagi priporočil Evropskega sveta in Evropskega kodeksa proti raku ter lokalnih epidemioloških značilnosti je v Sloveniji smiselno izvajati organizirano presejanja za tri lokacije raka:

1. pregledovanje celic v brisu maternične vratu oz. test PAP za ugotavljanje predrakavih sprememb maternične vratu v starostni skupini 20–64 let na tri leta – državni program ZORA;
2. mamografski pregled za odkrivanje raka dojk za ženske med 50. in 69. letom na dve leti – državni program DORA;
3. test blata na prikrito krvavitev za odkrivanje raka debelega črevesa in danke pri moških in ženskah med 50. in 74. letom na dve leti – državni program SVIT.

UVOD

Onkološka sekundarna preventiva zajema skupek ukrepov, s katerimi iščemo zgodnje znake raka ali predrakave spremembe, za katere vemo, da iz njih lahko nastane rak. Njen glavni cilj je zmanjšati umrljivost za rakom. Zdravljenje večine rakov je namreč uspešnejše, če so odkriti na začetni stopnji. Umestitev sekundarne preventive v naravni potek rakave bolezni prikazuje slika 1.



Slika 1. Umestitev sekundarne preventive v naravni potek rakave bolezni

Ključna javnozdravstvena ukrepa, ki se izvajata v okviru onkološke sekundarne preventive, sta zgodnje odkrivanje bolezni in presejanje. Razlike med njima so opisane v nadaljevanju, najznačilnejše pa povzete v tabeli 1.

Tabela 1. Primerjava zgodnjega odkrivanja in presejanja raka

	ZGODNJE ODKRIVANJE	PRESEJANJE
Cilji	Diagnoza bolezni v stadiju 1	Diagnoza predrakavih sprememb, raka in situ, mikroinvazijskega raka (stadij 0)
Ciljna skupina	Bolniki z začetnimi simptomi ali znaki	Zdravi ljudje brez zdravstvenih težav
Metode	Izobraževanje zdravstvenih delavcev Ozaveščanje prebivalstva	Presejalni testi
Rezultati	Zmanjšanje umrljivosti	Zmanjšanje incidence in/ali umrljivosti

ZGODNJE ODKRIVANJE

Med ukrepe za zgodnje odkrivanja raka uvrščamo vse tiste, ki pomagajo pri čim hitrejšem odkrivanju bolezni, ki se je že izrazila s kliničnimi simptomi ali znaki. S tem se v populaciji poveča delež bolnikov z zgodnjimi stadiji bolezni, zmanjša pa se delež tistih z napredovalo boleznijo. Od tu izvira tudi angleški izraz za zgodnje odkrivanje – downstaging oz. zniževanje stadija.

V okviru zgodnjega odkrivanja naj bi po eni strani z zdravstveno vzgojo opozarjali prebivalstvo na zgodnje simptome in znake raka, po drugi pa usposobili zdravnike, da bi tovrstne znake čim prej diagnostično ovrednotili. Seveda rakave bolezni nimajo povsem svojih, za raka tipičnih znakov. V resnici se za njimi večinoma ne skriva rak: ker pa se lahko, naj o naravi sprememb presoja zdravnik. Izkušnje po svetu, pa tudi naše, namreč kažejo, da ljudje predolgo odlašajo z obiskom pri zdravniku in s tem zamudijo čas, ko bi bolezen lahko še uspešno zdravili.

Med znake in simptome, na katere je treba opozarjati ljudi, spadajo:

- bula v dojki ali kjer koli v telesu,
- ranica, ki se ne zaceli (tudi v ustih),
- materino znamenje, ki je spremenilo obliko, velikost ali barvo,
- neobičajna krvavitev iz katere koli telesne votline (kri v izpljunku, urinu, blatu ali izcedku iz maternice),
- trdovraten kašelj,
- hripavost,
- spremembe pri mali ali veliki potrebi,
- nepojasnjeno hujšanje.

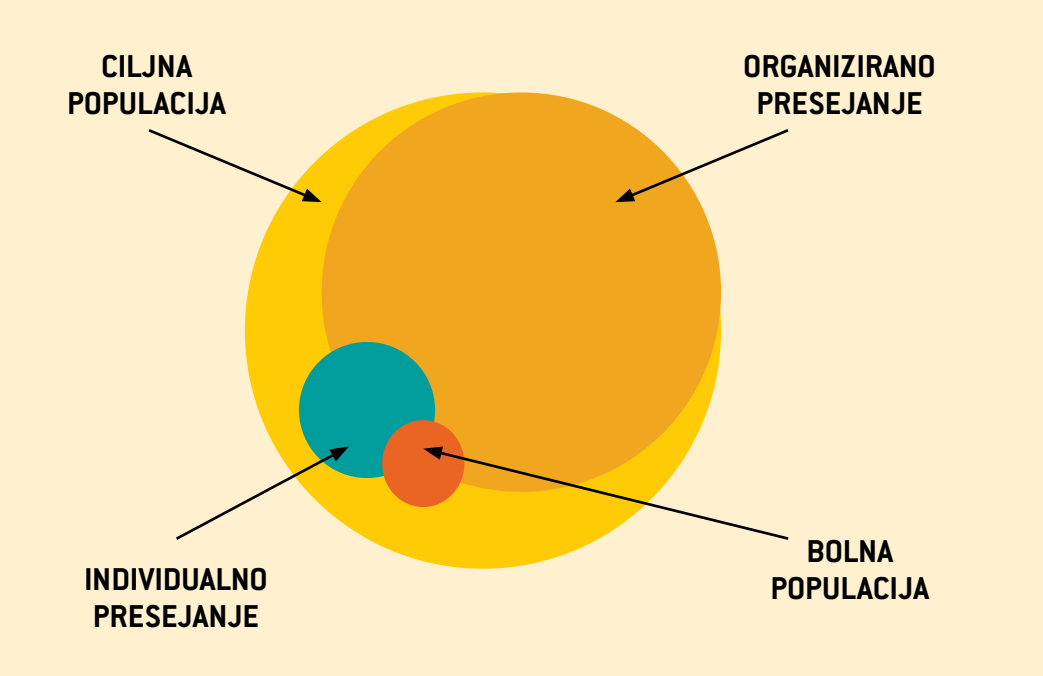
PRESEJANJE

Presejanje pomeni uporabo čim preprostejših preiskav, s katerimi med ljudmi brez kliničnih težav odkrijemo tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka oziroma so izpostavljeni dejavniku tveganja, za katerega je znano, da z veliko verjetnostjo povzroča raka. V angleščini za tak način odkrivanja raka uporabljajo izraz screening, v slovenščini pa se uveljavlja kot prevod tega izraza beseda presejanje, saj nam take preiskave kot s sitom izmed navidezno zdravih izločijo tiste, ki bi lahko bili bolni; v bistvu gre za preventivne preglede. Nobena od presejalnih preiskav ne da končne diagnoze; presejalna preiskava samo odkriva tiste, pri katerih so smiselne in potrebne še dodatne, diagnostične preiskave, ki so v domeni klinične medicine.

Presejanja se izvajajo samo pri ljudeh v tistem delu populacije, pri katerih je velika verjetnost, da bodo zboleli za določenim rakom. V tako imenovane ogrožene skupine spadajo tisti, za katere vemo, da nanje deluje kateri od znanih

nevarnostnih dejavnikov, za rak dojk npr. družinska obremenitev in prvi porod po 30. letu starosti. Za večino rakov je najpomembnejši nevarnostni dejavnik starost, saj zboli tudi veliko tistih, ki niso bili izpostavljeni nobenemu od drugih znanih nevarnostnih dejavnikov. Zato je za odločitev o tem, ali uporabiti presejalni test ali ne, najpomembnejša starost preiskovanca.

Presejalne preiskave se lahko izvajajo na pobudo posameznika ali njegovega zdravnika (t. i. individualno, priložnostno ali oportunistično presejanje), lahko pa so organizirane na populacijski ravni (t. i. masovno, populacijsko ali organizirano presejanje) (slika 2). V organiziranem presejanju na preiskave vabimo ogroženo populacijo bodisi z osebnimi vabili bodisi z oglaševanjem v sredstvih javnega obveščanja.



Slika 2. Različni deleži pregledane populacije in ugotovljenih primerov pri individualnem in organiziranem presejanju

Pri ocenjevanju, ali je bolezen primerna, da zanjo uvedemo populacijsko presejanje, še danes veljajo merila, ki sta jih postavila Wilson in Junger že leta 1968:

- bolezen mora biti pomemben javnozdravstveni problem;
- bolezen mora imeti predklinično fazo, ki jo je moč odkriti;
- presejalna preiskava mora biti zanesljiva, cenovno sprejemljiva, preprosta za izvedbo in sprejemljiva za preiskovance;
- na razpolago je treba imeti dovolj opreme in osebja za diagnostiko pri presejanju odkritih sprememb in za njihovo zdravljenje;
- zdravljenje mora biti uspešno.

Priložnostno presejanje je iz organizacijsko-finančnega vidika relativno preprosto. Njegova slaba stran pa je, da se ga udeležuje premajhen delež ogrožene populacije, večinoma zdravstveno bolj ozaveščeni; učinek v zdravju prebivalstva

nasploh je zato majhen. Nasprotno pa je za zagon in izvajanje organiziranih presejalnih programov potreben precejšen organizacijsko-finančni vložek, pričakovano izboljšanje zdravja populacije pa je večje. Seveda je tudi pri populacijskem presejanju nujno zagotoviti dovolj velik delež pregledanosti. Če želimo s populacijskim presejalnim programom zmanjšati umrljivost, se mora preiskav udeležiti vsaj 70 odstotkov ciljne populacije.

Iskanje raka pri velikem številu ljudi, od katerih mnogi sploh ne bodo zboleli ali umrli za rakom, ima tudi svojo slabo stran: če drugega ne, lahko povzroči zaskrbljenost ob misli na morebitno bolezen, pa tudi sama preiskava je lahko neugodna ali boleča. Kot večina preiskav v medicini imajo tudi presejalne nekaj napačno pozitivnih in napačno negativnih rezultatov. Njihov delež je sicer majhen, vendar če je rezultat napačno negativen, lahko preiskovancu nepravilno zagotovimo, da je zdrav, pa v resnici že ima začetno bolezen. Napačno pozitivni rezultati pa povzročajo po nepotrebnem zaskrbljenost in nadaljnje preiskave. Prav zato je v presejanju pomembna čim večja kakovost, ki zagotavlja kar najmanjši delež napačnih izvidov.

MEDNARODNA PRIPOROČILA O PRESEJANJU ZA RAKA

Svet Evropske unije je leta 2003 sprejel priporočila o presejanju za raka, ki obvezujejo države članice, da pri uvajanju organiziranih presejalnih upoštevajo naslednje ukrepe:

1. Implementacija presejalnih programov

a) Države naj uvedejo tiste sistematične populacijske presejalne programe, za katere je znanstveno potrjeno, da zmanjšujejo umrljivost za rakom.

b) Presejalni programi naj bodo organizirani v skladu z evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti.

c) Udeleženci programov morajo biti seznanjeni z vsemi prednostmi in pomanjkljivostmi presejanja.

č) Zagotoviti je treba vse nadaljnje diagnostične postopke, zdravljenje in psihološko podporo v skladu z enotnimi, na dokazih temelječimi smernicami.

d) Zagotoviti je treba dovolj človeških in finančnih virov za primerno organizacijo in za nadziranje kakovosti.

e) Pri odločanju o uvedbi presejalnih programov na državni ali regijski ravni naj države upoštevajo breme bolezni in zdravstvene zmogljivosti, ki so na voljo, možne stranske učinke presejanja in njegove stroške ter izkušnje iz raziskav in pilotnih projektov.

f) Vzpostaviti je treba sistem za vabljenje ljudi in za zagotavljanje kakovosti na vseh ravneh.

g) Pred uvedbo presejanja je treba poskrbeti za ustrezno zakonodajo v zvezi z varovanjem osebnih podatkov.

2. Registracija in upravljanje s podatki

a) Za vodenje organiziranih presejalnih programov je treba zagotoviti centraliziran informacijski sistem.

b) Poskrbeti je treba, da so vsi ljudje iz ciljne skupine povabljeni na presejalni pregled in da je udeležba čim večja.

c) Zbirati in obdelati je treba vse podatke, ki se nanašajo na izvide presejalne preiskave in diagnostičnih preiskav.

č) Podatke je treba zbirati in obdelati v skladu z zakonskimi predpisi o varovanju osebnih podatkov.

3. Nadzorovanje

a) Redno je treba spremljati in nadzirati kazalnike uspešnosti programa in o njih seznanjati javnost in osebje, ki sodeluje pri presejanju.

b) Pri vzpostavitvi in vzdrževanju presejalne baze podatkov je treba upoštevati standarde, opredeljene v evropskem omrežju registrov raka, seveda v skladu z zakonodajo o varovanju osebnih podatkov.

c) Presejalne programe je treba nadzirati v rednih intervalih.

4. Izobraževanje

a) Vse osebje, ki sodeluje pri presejanju, mora biti ustrezno usposobljeno, da lahko zagotavlja čim kakovostnejše presejanje.

5. Odziv

a) Pri organiziranem presejanju je treba zagotoviti čim večji odziv ciljne skupine, ki mora biti z vsemi postopki ustrezno seznanjena.

b) Posebej je treba paziti na enako dostopnost presejanja za vse skupine prebivalstva, pri čemer je treba upoštevati tudi posebne potrebe nekaterih skupin.

6. Uvajanje novih presejalnih testov

a) Nove presejalne teste naj bi v rutinsko zdravstveno varstvo uvedli šele potem, ko bi se izkazali za učinkovite v randomiziranih kliničnih raziskavah in ko je dovolj dokazov o njihovi stroškovni učinkovitosti.

b) Pri novih presejalnih testih je treba raziskovati ne le vpliv na umrljivost, pač pa tudi na zdravljenje, stranske učinke in na kakovost življenja.

c) Pri raziskovanju novih metod je treba združiti izsledke več različnih raziskav.

č) Tudi pred uvajanjem modifikacij že obstoječih presejalnih testov je treba počakati na oceno njihove učinkovitosti.

Pogoje iz teh priporočil izpolnjujejo trije presejalni testi:

- pregledovanje celic v brisu maternicnega vratu oz. test PAP za ugotavljanje predrakavih sprememb maternicnega vratu (začetek med 20. in 30. letom);
- mamografski pregled za odkrivanje raka dojk (ženske med 50. in 69. letom);

- test blata na prikrito krvavitev za odkrivanje raka debelega črevesa in danke (moški in ženske med 50. in 74. letom).

Svet Evropske unije se ni odločil, da bi priporočil tudi intervale, v katerih naj bi ponavljali presejalne preiskave. Prav tako je podal samo največji starostni razpon udeležencev v presejalnih programih. Posameznim državam je svetovano, naj oboje določijo same glede na epidemiološke značilnosti bolezni v populaciji in zmogljivost zdravstvenega sistema.

Za vse druge potencialne presejalne preiskave pa javnozdravstvena stroka meni, da jih ne bi smeli izvajati v rednem zdravstvenem varstvu. Če že, naj se izvajajo samo kot raziskovalni programi, ki morajo šele ovrednotili vpliv tovrstnih preiskav na zdravje prebivalstva.

Zaenkrat še ni dovolj dokazov, da so kot presejalne umestne naslednje preiskave za rake:

- prostate: določanje ravni za prostato specifičnega antigena (PSA),
- želodca: ugotavljanje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori, radiološka/endoskopska preiskava,
- debelega črevesa in danke: fleksibilna sigmoidoskopija,
- jajčnikov: določanje CA125 in/ali ultrazvočna preiskava,
- pljuč: spiralna računalniška tomografija,
- kože (melanom): pregledovanje kožnih znamenj,
- ustne votline in žrela: klinični pregled ustne votline.

Nikakor pa za presejanje niso učinkovite preiskave za naslednje rake:

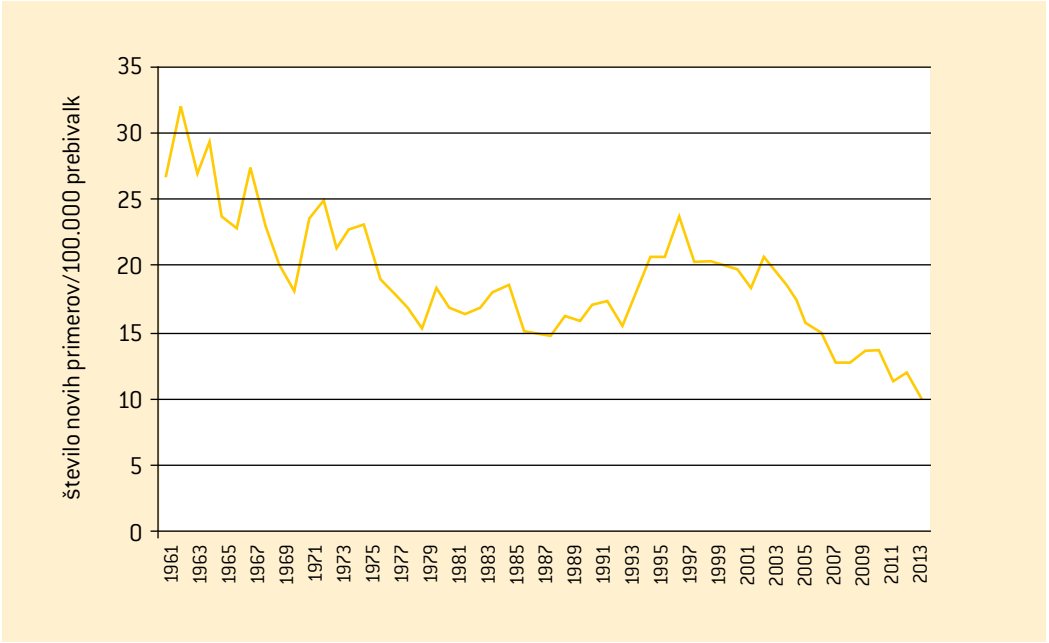
- neuroblastom: določanje homovanilinske in vanilmandljeve kisline v urinu,
- pljučni rak: rentgenska preiskava,
- dojk: samopregledovanje,
- mod: samopregledovanje.

PRESEJANJE ZA RAKA V SLOVENIJI

V Sloveniji izvajamo vse tri priporočene populacijske presejalne programe: za raka materničnega vratu (Program ZORA), za raka dojk (Program DORA) in za raka debelega črevesa in danke (Program SVIT).

Program ZORA (http://zora.onko-i.si/**):** Rak materničnega vratu (RMV) je ena od redkih rakavih bolezni, ki jo je mogoče preprečiti z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Preiskavo celic v brisu materničnega vratu sta že leta 1941 opisala Papanicolaou in Traut, zato se imenuje tudi test PAP. Preiskava se je v petdesetih letih prejšnjega stoletja začela uveljavljati kot presejalna za odkrivanje predrakavih sprememb pri na videz zdravih ženskah. Čeprav so bili v Sloveniji že leta 1960 uvedeni preventivni ginekološki pregledi z odvzemom

brisa materničnega vratu za odkrivanje predrakavih sprememb, tj. individualno ali oportunistično presejanje (neorganiziran program), ni kakovosti celotnega presejalnega postopka, tj. od odvzema brisa do njegovega pregleda v laboratoriju, nihče sistematično spremljal. Prav tako niso bila vzpostavljena merila, po katerih bi bilo mogoče spremljati kakovost presejalnih postopkov, diagnostična obravnava žensk pa je bila kljub strokovnim priporočilom neusklajena. Te pomanjkljivosti je bolj ali manj odsevala tudi incidenca raka materničnega vratu, ki jo od leta 1950 spremlja Register raka Republike Slovenije (RRRS). Po podatkih RRRS (slika 3) se je letna incidenca manjšala od leta 1962 (34/100.000 žensk) do leta 1979, ko je bila najmanjša doslej (14/100.000 žensk). Od takrat do leta 1993 v grobi incidenci ni bilo pomembnejših sprememb, leta 1994 pa se je začela znova večati in je leta 1997 dosegla vrh (23,1/100.000, 241 novih primerov). Incidenca se je večala predvsem med ženskami, mlajšimi od 54 let.



Slika 3. Groba incidenčna stopnja raka materničnega vratu v Sloveniji v obdobju 1961–2014

Neučinkovitost dotedanjega sistema preventivnih ginekoloških pregledov naj bi izboljšal organiziran presejalni program, ki je po začetni pilotni fazi v ljubljanski in obalni zdravstveni regiji stekel na državni ravni leta 2003. Državni program ZORA (po črkah iz naslova programa – **Z**godnje **O**drkivanje pred**RA**kavih sprememb materničnega vratu) je bil vzpostavljen zato, da bi zmanjšali zbolevnost in umrljivost za rakom materničnega vratu v Sloveniji. Program ima za cilj povečati delež žensk v ciljni starostni skupini od 20 do 64 let, ki se udeležujejo rednih presejalnih pregledov brisa materničnega vratu, na najmanj 70 %, tudi s pisnimi vabili tistim, ki se teh pregledov same ne udeležujejo. Za pošiljanje vabil ženskam, ki so si že izbrale svojega ginekologa (t. i. »opredeljenim ženskam«), a v določenem intervalu (3 leta) same ne pridejo na pregled, so zadolženi ginekologi, neopredeljenim pa jih pošilja Register ZORA. Ta deluje tudi kot varnostni

mehanizem: vabila pošilja vsem ženskam ustrezne starosti, ki v štirih letih nimajo registriranega izvida. Ker mora vsak organizirani program stremeti tudi k vrhunski kakovosti vseh postopkov, so bile tudi za vse postopke v programu ZORA izdelane smernice za zagotavljanje kakovosti. Poleg smernic so bile pripravljene tudi zakonske podlage, ki so jih potrdili ustrezni državni organi.

Pomemben dosežek programa je vzpostavitev centralnega informacijskega sistema (Registra ZORA) na Onkološkem inštitutu Ljubljana v službi Epidemiologija in register raka, v katerem se zbirajo vsi izvidi brisov maternične vratu in izvidi patohistoloških preiskav iz vseh slovenskih laboratorijev za ginekološko citopatologijo. Skupaj s podatki RRS omogoča spremljanje stopnje pregledanosti, presejalnega postopka in morebitnih diagnostičnih postopkov. Predpogoj za uvedbo takega sistema je bila standardizacija dejavnosti laboratorijev za ginekološko citopatologijo, kar omogoča spremljanje dela laboratorijev. Do leta 2003 take ocene niso bile dosegljive.

V dobrih treh letih po začetku organiziranega presejanja za odkrivanje RMV se je v ciljni skupini žensk, zajetih v program ZORA (od 20 do 64 let), povečala stopnja pregledanosti (delež žensk z najmanj enim izvidom brisa maternične vratu v zadnjih treh letih) na ciljno vrednost 70 %. Pregledanost je zadovoljiva le v skupini do 50. leta starosti, ko je ogroženost žensk največja, premajhna pa je pri starejših, med 50. in 64. letom. Več skrbi bo treba posvetiti tudi regijskim razlikam in povečati odziv tam, kjer je še vedno premajhen. Podatki RRRS kažejo, da se incidenca RMV zmanjšuje; leta 2007 je bilo registriranih 151 novih primerov, kar je za 23 % manj kot leta 2003, leta 2014 pa le 105 – za polovico manj kot leta 2003.

Program DORA (http://dora.onko-i.si/**):** Podobno kot drugod v razvitem svetu je tudi v Sloveniji rak dojke najpogostejši rak pri ženskah. V zadnjih letih zboli v Sloveniji letno več kot 1000 žensk. Čeprav se preživetje bolnic izboljšuje, pa ostaja rak dojk pri ženskah na prvem mestu med vzroki smrti zaradi raka. Eden od razlogov je zagotovo ta, da je pri nas premalo bolezni odkrite v omejenem stadiju, ko je zdravljenje najuspešnejše. Zato stroka že več kot deset let opozarja na to, da je stanje mogoče izboljšati le z organiziranim, populacijskim presejalnim programom z mamografijo.

Leta 2004 je Zdravstveni svet sprejel in potrdil Predlog za uvajanje programa organiziranega presejanja za raka dojk v Sloveniji ter pripravo strokovnih in organizacijskih temeljev poveril Onkološkemu inštitutu Ljubljana. Program DORA, kot smo ga poimenovali po zgledu programa ZORA, predvideva centralno vodenje, dva presejalno-diagnostična centra v Ljubljani in Mariboru ter dodatne presejalne enote.

Načrt programa DORA sledi evropskim smernicam za zagotavljanje kakovosti v mamografskem presejanju. Obravnava zdravih žensk, ki prihajajo na presejalno mamografijo, je ločena od obravnave simptomatskih. V skladu s temi smernicami so ključni elementi kakovostnega presejalnega programa za raka dojk ustrezna izobraženost in strokovna usposobljenost multidisciplinarnega tima, ki

sodeluje v presejanju in diagnostiki, predvsem radiologov in radioloških inženirjev, patologov, kirurgov, medicinskih sester in administrativnega osebja. Za mamografske naprave so predpisani kazalniki tehnične kakovosti, ki jih je treba preverjati dnevno. Vse mamografske slike so digitalne, neodvisno jih odčitavata po dva radiologa; s tretjim, nadzornim, pa se na posebnem sestanku skupaj odločijo, kakšen naj bo postopek pri ženski, pri kateri sta prva dva odčitovalca zapisala različen izvid. Če je potrebna diagnostična obravnava, je vključen multidisciplinarni tim. Za program je vzpostavljen poseben informacijski sistem – aplikacija DORA, ki omogoča redno spremljanje kazalnikov kakovosti programa in nemoten potek dela. Ciljna populacija žensk, ki so na dve leti povabljene na presejalno mamografijo, je stara 50 do 69 let. Za dosego ustreznega odziva so uporabljene posebne metode promocije programa. Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti med redno pregledovanimi ženskami, kar je tudi končni cilj programa DORA.

Leta 2007 je bil vzpostavljen prvi presejalni in diagnostični center na Onkološkem inštitutu Ljubljana, program pa je začel delovati v mestni občini Ljubljana. Poteka tako, da ženska dobi tri tedne pred naročenim pregledom pisno vabilo. Ko pride na pregled, jo v presejalnem centru sprejme zdravstveni administrator, radiološki inženir pa opravi presejalno mamografijo. Če je rezultat mamografije pozitiven, opravi odgovorni radiolog dodatne preiskave, ki so lahko neinvazivne (povečava, kompresija, druge projekcije, ultrazvočni pregled) in/ali invazivne (debeloigelna biopsija). Odgovorni radiolog mora biti izkušen v mamografskem odčitavanju in v vseh metodah nadaljnje diagnostike, za kar mora opraviti predpisan program usposabljanja. Radiolog odčitovalec mora letno odčitati najmanj 5000 presejalnih mamografij. Nadaljnja obdelava v okviru programa DORA poteka trenutno v presejalno-diagnostičnem centru na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Ko bo presejanje steklo v vsej Sloveniji, pa bo imel to nalogo tudi center v Mariboru (UKC Maribor).

Osrednjo vlogo pri presejanju ima ženska. Komunikacija z njo poteka tako, da ne povzroča posredne ali neposredne škode. Pomembno je, da ženske seznanimo s koristmi in tveganji presejanja. Informacije, jih ženska prejme, so uravnotežene, iskrene, primerne, utemeljene na z dokazi podprti medicini, preverljive, spoštljive in prirejene individualnim potrebam, kolikor je le mogoče. Ženske zato poleg vabila prejmejo tudi zgibanko, v kateri sta razložena potek in namen presejanja, na voljo pa je tudi telefonska številka, na katero lahko pokličejo za spremembo datuma pregleda ali za dodatna pojasnila.

Program DORA je poslal prva vabila na presejalni pregled marca 2008. Zaradi strokovnih razlogov se program širi po Sloveniji postopoma; leta 2015 je deloval v osrednjem in severozahodnem delu države. Tega leta so opravili več kot 39.000 mamografij, odkrili pa nekaj več kot 200 rakov dojk, večino od teh v začetnem stadiju bolezni. Udeležba v programu je bila 82-odstotna, kar je zelo spodbudno in podpira pričakovanja o zmanjšanju umrljivosti za rakom dojk v starostni skupini 50–69 let v bližnji prihodnosti.

Program SVIT (http://www.program-svit.si/**):** Program je namenjen odkrivanju in zdravljenju predrakavih sprememb in začetnega raka debelega črevesa in danke. V zadnjih letih zboli za rakom debelega črevesa in danke več kot 1500 Slovencev. Po pogostosti je ta bolezen pri obeh spolih skupaj na drugem mestu med vsemi rakavimi boleznimi, takoj za kožnim rakom, in je zato pomemben javnozdravstveni problem. Ta je še bolj pereč zato, ker danes pretežni del teh rakov odkrivajo v razširjenem stadiju, ko so možnosti zdravljenja bistveno manjše, kot če je bolezen odkrita v omejenem stadiju, ko še ni zasevkov v bezgavkah ali oddaljenih organih. Po podatkih RRS je petletno relativno preživetje bolnikov, diagnosticiranih v omejenem stadiju, več kot 92-odstotno; žal je v tem stadiju odkritih le nekaj več kot 15 odstotkov vseh primerov.

Prikrita krvavitev v blatu je lahko zgodnji znanilec morebitnih resnih sprememb v debelem črevesu in danki. Številne raziskave so pokazale, da redno pregledovanje blata v starosti 50–74 let, pri pozitivnih pa dodatna kolonoskopija in zdravljenje odkritih sprememb, zmanjšajo umrljivost za tem rakom. Program SVIT, ki ga vodijo in koordinirajo na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje, je organiziran skladno z evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka debelega črevesa in danke. Vsako drugo leto k sodelovanju povabijo moške in ženske, stare 50–74 let, da si doma vzamejo dva vzorca blata in ju po pošti pošljejo v centralni laboratorij programa SVIT. Tam opravijo preiskavo na prikrito krvavitev z imunokemično metodo. Vsi s pozitivnim izvidom opravijo kolonoskopijo in so, če je potrebno, usmerjeni na zdravljenje.

Letno k sodelovanju v programu SVIT povabijo okrog 300.000 oseb, blato jih v laboratorij odpošlje skoraj 60 odstotkov. V okviru programa so leta 2015 izvedli skoraj 10.000 kolonoskopij in odkrili 205 primerov rakov. Odzivnost se razlikuje po spolu (bistveno večja je pri ženskah) in po regijah stalnega bivališča (manjši odziv je v severovzhodni Sloveniji in na obali).

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Hakama, M., Coleman, M. P., Alexe, D. M., Auvinen, A. Cancer Screening. V: Coleman, M. P., Alexe, D. M., Albreht, T., McKee, M. (ur.). Responding to the Challenge of Cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of RS; 2008.
2. Commission of the European Communities. Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening. Brussels: COM; 2003.
3. Armaroli, P., Villain, P., Suonio, E. in sod. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. Cancer Epidemiol 2015; 39 (Suppl 1): S139–S152.
4. http://zora.onko-i.si/.
5. http://dora.onko-i.si/.
6. http://www.program-svit.si/.

06 DIAGNOSTIČNE METODE V ONKOLOGIJI: LABORATORIJSKE METODE

Barbara Možina, Katarina Lenart, Alenka Grošel, Blaž Krhin, Veronika Kloboves-Prevodnik, Barbara Gazič

POVZETEK

Med diagnostične laboratorijske metode, ki se uporabljajo v onkologiji, spadajo medicinska biokemija, citopatologija in histopatologija. Pomembne so za (i) opredelitev funkcijskega stanja organizma pred in med zdravljenjem ter po njem – omogočajo spremljanje delovanja življenjsko pomembnih organov, ki je lahko spremenjeno zaradi maligne ali druge bolezni ali zdravljenja s sistemsko terapijo, radioterapijo, in/ali kirurgijo; (ii) prepoznavo morfoloških, antigenskih in molekularnih značilnosti malignih tumorjev, ki usmerjajo zdravljenje in imajo napovedni pomen; (iii) določitev stadija bolezni; (iv) spremljanje zdravljenja; (v) spremljanje dinamike bolezni med zdravljenjem in po končanem zdravljenju. Imajo torej ključno vlogo v fazi načrtovanja onkološkega zdravljenja kot tudi v spremljanju njegove varnosti ter učinkovitosti. Medicinske biokemične preiskave vključujejo hematološke in urinske preiskave, teste koagulacije, funkcijske teste, osnovne preiskave elektrolitov, substratov, encimov, proteinov, tumorskih označevalcev ter ščitničnih hormonov in protiteles. Citopatološka in histopatološka preiskava omogočata opredelitev vrste oz. histološkega tipa benignih in malignih tumorjev ter določanje napovednih dejavnikov, pomembnih za načrtovanje zdravljenja in prognozo. Metodi temeljita na preučevanju morfoloških značilnosti celic in tkiv s svetlobnim mikroskopom ter določanju antigenskih in molekularnih značilnosti z dodatnimi imunofenotipskimi in molekularnimi metodami. Citopatološka preiskava je hitra, zanesljiva in bolniku prijazna metoda, ki jo opravimo, kadar sumimo na malignom, z namenom, da ugotovimo, ali sta nadaljnja diagnostična obdelava in onkološko zdravljenje sploh potrebna. Histopatološka preiskava je zlati standard, na katerem še vedno temelji načrtovanje specifičnega onkološkega zdravljenja, zato jo opravimo pri vseh bolnikih, pri katerih smo s citopatološko preiskavo ali slikovnimi metodami postavili utemeljen sum na maligno bolezen.

Barbara Možina, Katarina Lenart, Alenka Grošel, Blaž Krhin

MEDICINSKA BIOKEMIJA

Medicinska biokemija je nujna za uspešno obravnavo bolnika; ta brez laboratorijskih preiskav ni mogoča. Najpogosteje se uporabljajo različne hematološke in urinske preiskave, testi koagulacije, funkcijski testi, osnovne biokemične preiskave elektrolitov, substratov, encimov, proteinov, tumorskih označevalcev ter ščitničnih hormonov in protiteles.

Laboratorijske preiskave so pomembne v diagnostiki raka, pri odločanju o nadaljnjih diagnostičnih postopkih pred in med zdravljenjem ter za sledenje bolnikov med zdravljenjem in po končanem zdravljenju. Pomembne so tudi pri spremljanju in ugotavljanju toksičnih učinkov kemoterapije, imunoterapije in radioterapije. Sama maligna bolezen in njeno zdravljenje lahko v organizmu sprožita patofiziološke procese, ki vplivajo na rezultate biokemičnih preiskav v vseh fazah laboratorijskega procesa, od odvzema biološkega materiala do izdaje izvida.

Laboratorijske preiskave se lahko izvajajo v različnih vrstah biološkega materiala, kot so kri, urin, blato, aspirat kostnega mozga idr. Za pravilno vrednotenje rezultatov laboratorijskih preiskav so zelo pomembni pravilni postopki odvzema, zbiranja, transporta in priprave bioloških vzorcev.

BIOLOŠKI DEJAVNIKI, KI LAHKO VPLIVAJO NA REZULTATE LABORATORIJSKIH PREISKAV

Poleg bolezni povzročajo spremembe rezultatov laboratorijskih preiskav tudi različni **biološki dejavniki**:

a) na katere lahko vplivamo (post, dieta, telesna teža, prehrana, mišična masa, telesna dejavnost, počitek, uživanje alkohola, nosečnost, vnos zdravil;

b) na katere ne moremo vplivati (starost, spol, rasa in dedni dejavniki).

Zaužiti **obrok hrane** ali **post** imata neposreden vpliv na metabolizem v organizmu in s tem tudi na rezultate nekaterih laboratorijskih preiskav. Priporoča se standardiziran odvzem venske krvi zjutraj na tešče, kar pomeni, da odvzem krvi opravimo 12 ur po zadnjem obroku. Seveda pa je večino laboratorijskih preiskav mogoče opraviti tudi v krvnih vzorcih, odvzetih v popoldanskem času, in se tako prilagoditi bolnikom in različnim možnostim ter potrebam posameznega naročnika oz. uporabnika (klinike, bolnišnice, ambulante, laboratorija).

Na spremembe rezultatov laboratorijskih preiskav vplivajo tudi **biološki ritmi.** Biološki ritmi so ciklične periode, ki lahko trajajo različno dolgo. V klinični biokemiji so najpomembnejši tisti ritmi, ki trajajo v povprečju 1 dan (20 do 28 ur) in jih imenujemo cirkadialni ritmi. V praksi to pomeni, da so v vzorcih, odvzetih v različnih urah dneva, koncentracije istih analitov različne. Pri nekaterih analitih

so te razlike zelo majhne (tudi pod 1 %), pri nekaterih pa so razlike lahko zelo velike (100 %, npr. železo, kortizol).

Pri interpretaciji in spremljanju rezultatov laboratorijskih preiskav in njihovem vrednotenju glede na orientacijske referenčne vrednosti je treba **upoštevati vse dejavnike in okoliščine,** ki lahko vplivajo na njihove vrednosti.

ORIENTACIJSKE REFERENČNE VREDNOSTI LABORATORIJSKIH PREISKAV

Rezultate laboratorijskih preiskav vrednotimo glede na t. i. orientacijsko referenčno območje. Orientacijsko referenčno območje oz. referenčne vrednosti so običajno določene na podlagi številnih analiz pri zdravih ljudeh po predpisanih standardiziranih postopkih in jih uporabljamo kot pripomoček pri interpretaciji rezultatov laboratorijskih preiskav. Pri interpretaciji je treba upoštevati, da se referenčne vrednosti za posamezne preiskave lahko razlikujejo glede na spol, starost, čas odvzema v dnevu in druge biološke ritme. Referenčne vrednosti se lahko razlikujejo tudi med različnimi laboratoriji, saj v različnih laboratorijih uporabljamo različne metode in različne analizatorje. Rezultate laboratorijskih preiskav vedno vrednotimo glede na referenčne vrednosti, ki veljajo v laboratoriju, v katerem je bila opravljena analiza.

NAJPOGOSTEJŠE LABORATORIJSKE PREISKAVE PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKIH

Hematološke preiskave

Hemogram z diferencialno krvno sliko je temeljna hematološka laboratorijska preiskava, ki je zdravniku v pomoč pri usmeritvi bolnika v nadaljnje postopke diagnostike ali zdravljenja.

Hematološke laboratorijske preiskave izvajamo v krvi. Kri sestavljajo krvne celice (eritrociti, levkociti in trombociti) in tekočina, ki jo imenujemo krvna plazma.

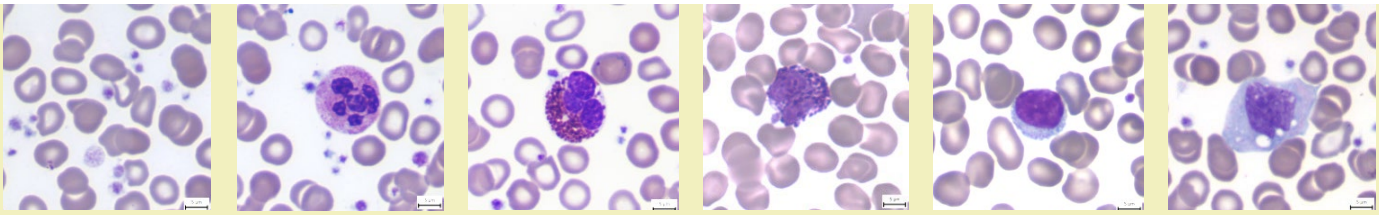
Glede na tri glavne krvne celične vrste razlikujemo:

- belo krvno sliko; **levkociti** in **diferencialna krvna slika** (DKS),
- rdečo krvno sliko; eritrociti (slika 1a), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) in eritrocitni indeksi, ki vključujejo povprečni volumen eritrocita (angl. Mean Corpuscular Volume – **MCV**), povprečno količino hemoglobina v eritrocitu (angl. Mean Corpuscular Hemoglobin – **MCH**), povprečno koncentracijo hemoglobina v eritrocitu (angl. Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration – **MCHC**) in **retikulociti**;
- **trombociti** in povprečni volumen trombocita (angl. Mean Platelet Volume – **MPV**).

Glavna naloga levkocitov je zaščita organizma in boj proti okužbam. Njihovo število v krvi je pomembno v diagnostiki in spremljanju zdravljenja, v pomoč

pa je tudi pri razlikovanju med virusnimi in bakterijskimi okužbami; daje tudi informacijo o imunološkem stanju organizma. Levkocite podajamo kot številčno koncentracijo v litru krvi (109/l), komponente diferencialne krvne slike pa kot odstotek posameznih podvrsti levkocitov, čeprav je bolj kot odstotek pomembna njihova številčna koncentracija. Če je številčna koncentracija levkocitov znižana, govorimo o levkopeniji, če je zvišana, pa o levkocitozi.

Diferencialna krvna slika nam poda razmerje med posameznimi podvrstami levkocitov. Ločimo pet osnovnih podvrst levkocitov, ki se med seboj ločijo po funkciji in zgradbi: **nevtrofilne, eozinofilne** in **bazofilne** (slika 1b–č) **granulocite**, **limfocite** (slika 1d) ter **monocite** (slika 1e).



a) Eritrociti in trombociti
b) Nevtrofilni granulocit
c) Eozinofilni granulocit
č) Bazofilni granulocit
d) Limfocit
e) Monocit

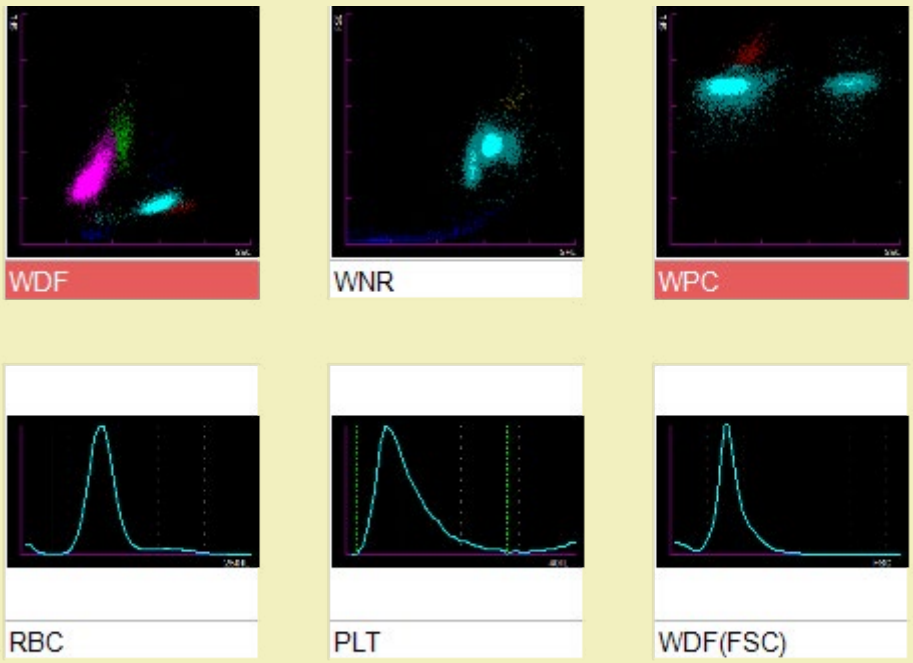
Slika 1. Krvne celične vrste

Podvrste levkocitov so pri zdravih ljudeh prisotne v krvi v relativno stabilnem razmerju. Odvisno od tega, kaj se dogaja v telesu, se razmerje med njimi lahko začasno spremeni. Okužba lahko spodbudi telo, da se poveča število **nevtrofilcev**, ki so potrebni za boj proti bakterijam. Alergije so lahko vzrok za povečano število **eozinofilcev**. Večje število **limfocitov** običajno povezujemo z virusno okužbo, vendar pa je lahko povišano tudi v primeru nekaterih limfoproliferativnih bolezni. V krvi so normalno prisotni le zreli in maloštevilni **nezreli granulociti**. V kostnem mozgu, kjer levkociti nastajajo, pa najdemo vse razvojne stopnje nevtrofilnih, eozinofilnih in bazofilnih granulocitov (mieloblast, promielocit, mielocit, metamielocit, nesegmentirani granulocit, segmentirani granulocit).

Eritrociti (slika 1a) nastajajo v kostnem mozgu in se, ko dozorijo, sprostijo v krvni obtok. Njihova naloga je prenos kisika iz pljuč v periferna tkiva, sodelujejo pa tudi pri prenosu ogljikovega dioksida iz tkiv. Njihova glavna sestavina je protein hemoglobin. Normalna življenjska doba eritrocitov v krvi je od 100 do 120 dni. **Trombociti** (slika 1a) so posebne celice, ki imajo pomembno vlogo pri normalnem strjevanju krvi. Osebe, ki nimajo dovolj trombocitov (trombocitopenija), so lahko izpostavljene večjemu tveganju za prekomerno krvavitev ali tveganju za njen nastanek.

Pri onkoloških bolnikih je hemogram z diferencialno krvno sliko (slika 2) pomembna laboratorijska preiskava za spremljanje delovanja kostnega mozga. Zavora delovanja kostnega mozga ali mielosupresija se odraža kot zmanjšano nastajanje krvnih celic v kostnem mozgu. Vzrok mielosupresije je lahko zdravljenje

s citostatiki, nekaterimi tarčnimi zdravili ali obsevanjem, pa tudi infiltracija kostnega mozga z malignimi celicami. Posledica zavore in motenj v dozorevanju krvnih celic v kostnem mozgu so anemija, trombocitopenija, levkopenija in nevtropenija.



Slika 2. Razsevni grafikoni avtomatizirane analize hematološkega vzorca

Levkopenija in nevtropenija sta pričakovana neželena učinka zdravljenja s citotoksičnimi zdravili in obsevanjem. Najpogosteje se razvijeta med 7. in 14. dnem po zdravljenju; redkeje se pojavlja trombocitopenija, medtem ko je anemija pogostejša po dalj časa trajajočem citostatskem zdravljenju. V času levkopenije je pri bolnikih povečano tveganje za nastanek okužb in z njimi povezanih zapletov pri zdravljenju. Tveganje za okužbo je zlasti veliko pri znižanju številčne koncentracije nevtrofilcev pod 0,5 x 10^9/l (nevtropenija). Nevtropenije so lahko vzrok za podaljševanje intervalov med posameznimi aplikacijami kemoterapije ali celo za znižanje njihovih odmerkov, kar zmanjšuje intenzivnost zdravljenja. Nezrele celice granulocitne vrste so pri onkoloških bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo in/ali so obsevani, vedno prisotne v nizkem deležu. Zelo pomemben podatek za zdravnika je pravo število nevtrofilcev, ki predstavlja populacijo granulocitov brez nezrelih oblik (promielociti, mielociti in metamielociti). S tem podatkom lahko zdravnik v najkrajšem možnem času sprejme odločitev o nadaljevanju oz. prenehanju zdravljenja in bolnika usmeri v nadaljnjo obravnavo.

Pri onkoloških bolnikih se lahko v periferno kri sprostijo tudi nezrele celice rdeče vrste, ki jih imenujemo **eritroblasti**.

Retikulociti, ki jih najdemo v periferni krvi, so še ne povsem zreli eritrociti, sproščeni iz kostnega mozga, ki se v krvnem obtoku nahajajo le 18 do 36 ur, na-

kar dozorijo v eritrocite. Odražajo trenutno stanje eritropoeze (proces nastajanja in zorenja eritrocitov) v kostnem mozgu. Številčna koncentracija retikulocitov je pomembna v diagnostiki in zdravljenju različnih vrst anemij.

Hitrost sedimentacije eritrocitov (SR) je preiskava, ki jo uporabljamo pri nespecifičnih znakih bolezni in jo interpretiramo skupaj z drugimi laboratorijskimi preiskavami. Največkrat je pospešena pri akutnih in kroničnih okužbah, raznih vnetjih, sistemskih boleznih veziva ter razširjenih malignih procesih z razpadom tumorja. Pri okužbah se poviša nekoliko z zamikom in praviloma traja dlje od same okužbe. Do pospešene sedimentacije eritrocitov pride zaradi prisotnosti makromolekul, ki vežejo eritrocite (npr. fibrinogen, globuline alfa in gama, albumin), viskoznosti plazme, na katero vplivajo proteini, raztopljeni v plazmi, izgube elektrostatičnega naboja eritrocitne membrane, števila, lastnosti in oblike eritrocitov ter prisotnosti lipoproteinov v plazmi.

Osnovne biokemične preiskave

Te preiskave nimajo neposredne vloge v diagnostiki rakavih bolezni, ker niso specifične. Zdravniku torej ne zadoščajo, da bi z njihovo pomočjo postavil diagnozo, lahko pa so v pomoč pri odločanju o nadaljnji diagnostiki in zdravljenju. Nekatere osnovne biokemične preiskave lahko uporabljamo za ugotavljanje funkcijskega stanja organizma, npr. stopnje okvare ledvic (nefrotoksičnosti), jeter (hepatotoksičnosti) ali srca (kardiotoksičnosti) pred in med zdravljenjem raka s kemoterapevtiki ter po njem.

Elektroliti (**natrij, kalij, kloridi**) so ključni za normalno delovanje procesov v telesu, za t. i. celično presnovo. Pomagajo pri regulaciji količine vode v telesu ter vzdrževanju kislinsko-baznega ravnotežja.

Glukoza, osnovni in najpomembnejši ogljikov hidrat, je za celice glavni vir energije, zato mora biti telesu ves čas na razpolago. Koncentracija glukoze v krvi je skrbno uravnavana, pomembno vlogo pri tem ima hormon insulin.

Kalcij ima ključno vlogo za normalno delovanje mišic, živčevja ter srca, v procesu strjevanja krvi in je pomemben gradnik kosti. Spremljanje koncentracije kalcija v krvi je pomembno tudi pri motenem delovanju obščitničnih (paratiroidnih) žlez. Povečane vrednosti kalcija (hiperkalcemija) v serumu pogosto ugotovimo pri bolnikih s plazmocitomom, nedrobnoceličnim rakom pljuč in rakom ledvic ter pri bolnicah z razsejanim rakom dojke. Tako stanje spada med urgentna stanja, saj neprepoznana hiperkalcemija lahko vodi do motenj srčnega ritma in zavesti, ledvične odpovedi in smrti.

Fosfor je v telesu prisoten v obliki fosfatov. Sodeluje pri številnih znotrajceličnih procesih, predvsem kot aktivator različnih encimov. Ima pomembno vlogo pri nastajanju in shranjevanju energije v celicah in je pomemben gradnik celičnih membran. Fosfati so pomembni za delovanje mišic in živčevja ter (skupaj s kalcijem) v procesih izgradnje kosti in zob. Fosfat je sodeluje tudi pri vzdrževanju kislinsko-baznega ravnotežja. Pri onkoloških bolnikih ugotavljamo zvišane koncentracije fosfata v krvi pri levkemijah in limfomih, v obdobju po kemoterapiji

(zaradi propadanja tumorskega tkiva) in pri različnih boleznih kosti. Do znižanja koncentracije fosfatov lahko pride pri različnih presnovnih stanjih, kot so hipokaliemija, metabolna in respiratorna acidoza, diureza, primarni hipoparatireodizem in hiperkalciemija, ali pa je hipofosfatemija posledica uporabe nekaterih zdravil (bisfosfonati in denosumab).

Magnezij sodeluje pri aktivnosti številnih encimov in procesov, povezanih z nastankom energije v celici. Njegova koncentracija vpliva na membranski potencial, zato ima pomembno vlogo pri delovanju mišic in živčevja. Znižane koncentracije ugotavljamo pri litičnih tumorjih kosti, pogosto pa se znižana koncentracija magnezija pojavlja v kombinaciji z drugimi motnjami v elektrolitski homeostazi.

Lipidni status vključuje določitev koncentracije različnih vrst maščob: holesterola, LDL-holesterola, HDL-holesterola in trigliceridov. **Holesterol** je nujno potreben za življenje saj je sestavni del celičnih membran. Sodeluje tudi pri sintezi steroidnih hormonov. V krvi se holesterol prenaša vezan na proteine v obliki lipoproteinskih kompleksov (**LDL, HDL, VLDL**). **Trigliceridi** v krvi so vir energije za mišice. Z oceno lipidnega statusa lahko določimo tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni. Pri ocenjevanju ustreznosti prehrane in prehranskega stanja bolnikov z rakom je to ena od osnovnih laboratorijskih preiskav.

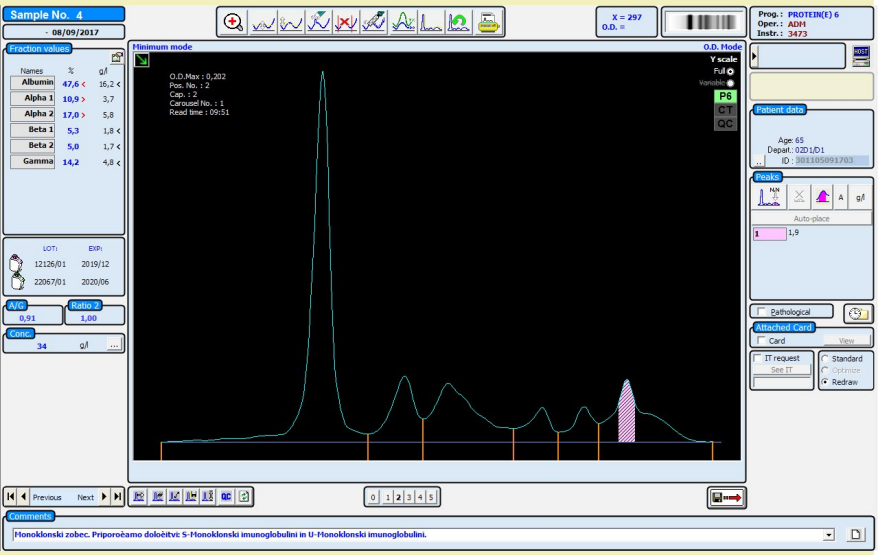
α-amilaza in **lipaza** sta encima trebušne slinavke, ključna za presnovo ogljikovih hidratov oz. nekaterih maščob. α-amilaza sodeluje predvsem pri razgradnji ogljikovih hidratov, lipaza pa pri razgradnji trigliceridov. Določitev α-amilaze uporabljamo v diagnostiki akutnega pankreatitisa in drugih bolezni, povezanih s pankreasom (tudi raka pankreasa); zvišane vrednosti so lahko posledica žolčnih kamnov, raka jajčnikov, pljuč ali vnetja slepega črevesa (čeprav jih v diagnostiki teh stanjih ne uporabljamo). Aktivnost encima lipaze določamo za potrebe diagnostike in spremljanja akutnega pankreatitisa in drugih stanj, povezanih s pankreasom, občasno tudi pri cistični fibrozi, celiakiji in Chronovi bolezni.

Akutno ali kronično vnetje jeter (hepatitis), druge bolezni jeter in/ali njihove poškodbe odkrivamo, vrednotimo ter spremljamo s pomočjo testov jetrne funkcije. Uporabljamo jih tudi za oceno učinkov kemoterapije in drugih zdravil na delovanje jeter. Med jetrne teste običajno uvrščamo: ALT, ALP, AST, bilirubin, proteine, GGT, LDH, protrombinski čas. Alanin aminotransferaza (**ALT**) je encim, ki se nahaja v celicah jeter in ledvic. V manjših količinah ga najdemo tudi v celicah srca in mišic. Aspartat aminotransferaza (**AST**) je encim v celicah srca in jeter. V manjših količinah ga najdemo tudi v celicah jeter in mišic. Ob poškodbah tkiv oz. celic se oba encima sproščata v serum. Alkalna fosfataza (**ALP**) je encim, ki se v večjih količinah nahaja v jetrnih in kostnih celicah. Najdemo ga še v celicah ledvic, prebavil in v placenti. Zvišane vrednosti ALP v krvi zasledimo najpogosteje v primeru bolezni ali poškodb jeter in kosti, tudi pri zasevkih vanje. Gama-glutamiltransferaza (**GGT**) je encim, ki ga najdemo v ledvicah, jetrih, žolču, vranici, trebušni slinavki, vendar ga v kri preide največ prav iz jetrnih celic. Laktat dehidrogenaza (**LDH**) je encim, ki je vključen v nastajanje energije v celicah. Najdemo ga v večini celic telesa, največ v celicah srca, jeter, mišic, ledvic, pljuč in v eritrocitih; ob njihovem razpadu se sprošča

v kri ali druge telesne tekočine. Ker se nahaja v najrazličnejših vrstah celic, je nespecifičen označevalec celične poškodbe. Pogosto so vrednosti LDH zvišane pri hitro rastočih in hitro razpadajočih tumorjih (limfomi, seminomi in visoko maligni tumorji), zato je v nekaterih primerih uporaben tudi kot tumorski označevalec. Pri bolnikih z agresivnimi vrstami limfomov, prav na podlagi vrednosti LDH določimo t. i. mednarodni prognostični indeks (IPI), s pomočjo katerega opredelimo prognozo bolezni in način zdravljenja. Pri germinalnih tumorjih mod je LDH del prognostičnega sistema (poleg AFP in hCG).

Bilirubin nastaja v jetrih kot odpadni produkt pri razgradnji hemoglobina. Iz telesa se izloča skozi jetra z blatom in urinom, zato je njegova vrednost v pomoč pri oceni izločevalne funkcije jetrnih in žolčnih vodov. Določamo ga pri jetrnih boleznih, preiskava pa se uporablja tudi za sledenje prekomerne razgradnje hemoglobina pri hemolitičnih anemijah.

Določitev koncentracije proteinov (**celokupni proteini, albumin**) uporabljamo za oceno funkcije jeter in ledvic ter prehranskega stanja bolnika. V krvi se nahajata dve glavni skupini proteinov: albumini in globulini. Z **elektroforezo serumskih proteinov** ločimo ti dve skupini na pet manjših frakcij (slika 3) in ovrednotimo njihove koncentracije. Prva in največja frakcija (skoraj polovica vseh proteinov v serumu) so **albumini**. Sodelujejo pri vzdrževanju koloidnoosmotskega (onkotskega) tlaka, udeleženi so pri transportu številnih snovi, tudi zdravil, in so pomembni za rast ter celjenje tkiv. Druga frakcija so **globulini alfa-1**. V tej frakciji najdemo npr. lipoproteine visoke gostote (HDL). V frakciji **globulini alfa-2** se med drugimi nahaja tudi protein haptoglobin, ki se lahko veže na hemoglobin. V frakciji **globulini beta** so številni proteini, odgovorni za transport snovi v krvi. Mednje spada **transferin**, ki je vpleten v transport železa in pomaga v boju proti okužbi. Pri onkoloških bolnikih je ena najpomembnejših frakcija **globulini gama**. V tej frakciji se nahajajo protitelesa. Pomagajo pri preprečevanju in v boju proti okužbi z različnimi povzročitelji. Vsaka od naštetih petih proteinskih skupin se v električnem polju premika z drugačno hitrostjo in pri tem tvori specifičen vzorec. Ta vzorec nam pomaga identificirati nekatere bolezni: v pomoč je pri odkrivanju nekaterih vrst raka, težav z ledvicami ali jetri ter bolezni, povezanih s pomanjkljivim imunskim odgovorom. Zvišane koncentracije globulinov gama ugotavljamo pri okužbah ali kroničnih boleznih. Pri bolnikih z nekaterimi limfoproliferativnimi boleznimi ja koncentracija zvišana zaradi prisotnosti monoklonskih imunoglobulinov.



Slika 3. Grafikon elektroforeze serumskih proteinov

Ob razpadu ali poškodbi celice se v kri sprostijo purini, ki so sestavine nekaterih celičnih struktur, npr. DNA. Purini se pretvorijo v **urat**; visoke koncentracije urata v krvi so lahko posledica protina ter akutne ali kronične ledvične bolezni. Pri onkoloških bolnikih je koncentracija urata pogosto povišana zaradi intenzivnega razpada celic med zdravljenjem s kemoterapijo ali obsevanjem.

Pri presnovi proteinov nastajajo aminokisline in amonijak, ki je toksičen. Ta se v jetrih pretvori v manj toksično sečnino. **Sečnina** se iz jeter izloči v krvni obtok, iz telesa pa z urinom. Poškodbe ali bolezni jeter lahko vodijo v zmanjšano nastajanje sečnine. Povišana koncentracija sečnine v krvi je lahko posledica motenega delovanja ledvic (npr. zaradi kemoterapije) ali prekomerne razgradnje proteinov.

Preiskave, ki nam omogočajo oceno stanja železa v telesu, so določanje koncentracije železa, transferina in feritina. **Železo** je esencialni element, potreben za tvorbo hemoglobina oz. eritrocitov. Železo v serumu je le del železa, ki je v telesu, oz. delež železa v tekočem delu krvi (preostalo železo je v eritrocitih). **Transferin** je najpomembnejši protein, ki sodeluje pri prenosu železa po telesu. Koncentracija **feritina** je pokazatelj stanja zalog železa v telesu.

C-reaktivni protein (**CRP**) je beljakovina, ki nastaja v jetrih. Njegova koncentracija se znatno poveča ob poškodbah tkiv, okužbah, vnetjih in revmatskih obolenjih. Zvišane vrednosti CRP v krvi so značilne tudi za onkološke bolnike in so posledica maligne bolezni.

Prokalcitonin (**PCT**) je protein, ki običajno kot predhodnik kalcitonina nastaja v celicah C ščitnice. V primeru sistemskih bakterijskih okužb (sepsa) pa nastaja tudi v nekaterih drugih tkivih oz. celicah. Višje koncentracije PCT lahko opazimo tudi pri poškodbah, opeklinah in kirurških posegih. Zvišane vrednosti CRP in PCT so pri onkoloških bolnikih pogoste in so posledica zapletov, povezanih z zdravljenjem maligne bolezni.

N-terminalni pro B-tip natriuretični peptid (**NT-proBNP**) se uporablja v diagnostiki in za oceno obsega srčnega popuščanja (akutnega in kroničnega), ki je med drugim lahko tudi posledica kardiotoksičnega učinka nekaterih onkoloških zdravil.

Intaktni parathormon (**iPTH**) je hormon, ki nam pomaga opredeliti disfunkcijo obščitničnih žlez oz. razlikovati med primarnim, sekundarnim in terciarnim hiperparatiroidizmom (prekomernim izločanjem PTH). Z določitvijo iPTH med operativnim posegom potrdimo uspešno odstranitev žleze, ki je povzročala hiperparatiroidizem.

Testosteron je moški spolni hormon, ki ga pri onkoloških bolnikih določamo predvsem z namenom spremljati kaheksijo, določamo pa ga tudi med zdravljenjem hormonsko odvisnega raka prostate.
Kaheksija je kompleksen in večplasten sindrom, za katerega je značilno stanje kroničnega vnetja, ki se pri onkoloških bolnikih razvije kot posledica maligne bolezni. Povzroča presnovne spremembe, ki vodijo v izgubo puste in maščobne mase ter zmanjšanje splošne zmogljivosti. Koncentracije testosterona pri teh bolnikih odražajo njihovo splošno stanje.

Bolniki s hormonsko odvisnim rakom prostate prejemajo zdravila, ki zavirajo izločanje androgenih hormonov (testosterona in drugih). Koncentracije testosterona so merilo učinkovitosti tovrstnega zdravljenja.

Vitamin B12 in **folat** sta ključnega pomena v procesih nastajanja celic. Določitev je zato pomembna za ugotavljanje nekaterih anemij (megaloblastna, perniciozna), ki nastanejo zaradi njunega pomanjkanja. Uporabljamo ju lahko tudi za oceno prehranskega stanja bolnika (podhranjenost, neustrezna absorpcija).

Kreatinin je končni presnovni produkt fosfokreatina v mišicah. Kreatinin se v celoti izloča s filtracijo skozi glomerule v ledvicah, zato je dober pokazatelj ledvične funkcije. Količina nastalega kreatinina je odvisna od velikosti in mišične mase posameznika (moški imajo višje vrednosti kot ženske ali otroci), telesne dejavnosti in drugih dejavnikov.

Boljšo oceno ledvične funkcije nam da **ocena glomerulnega očistka kreatinina (ocena hitrosti glomerulne filtracije)**. To je izračunana vrednost, v kateri so upoštevani kreatinin v krvi, kreatinin, izločen z urinom v 24 urah, telesna višina in teža bolnika. Za natančno oceno glomerulnega očistka kreatinina je potrebno zbiranje 24-urnega urina, ki pa je za bolnike zahteven in zamuden postopek. Zato pogosto uporabljamo približek ocene, ki upošteva samo kreatinin v krvi, telesno višino in težo bolnika. Z merjenjem kreatinina in z oceno glomerularnega očistka kreatinina ugotavljamo stopnjo ledvične okvare, obstoječe pred začetkom onkološkega zdravljenja, in nefrotoksičnost pri zdravljenju raka uporabljenih kemoterapevtikov. Nefrotoksični učinek kemoterapevtikov lahko ugotavljamo tudi z merjenjem koncentracij kalija, magnezija, kalcija in fosfatov v krvi.

Tumorski označevalci

Tumorski označevalci so snovi, ki jih odkrijemo v zvišanih koncentracijah v telesnih tekočinah in tkivih pri bolnikih z določenimi vrstami raka. Nemaligne celice jih bodisi ne izločajo ali pa so prisotni v zelo nizkih koncentracijah. **V širšem pomenu** so tumorski označevalci vse snovi v telesu, v primeru katerih rezultati laboratorijske analize neposredno ali posredno kažejo na prisotnost oz. aktivnost tumorskih celic v telesu. **V ožjem pomenu** so to navadno proteini, ki jih proizvajajo in izločajo tumorske celice. Serumske koncentracije tumorskih označevalcev ne odražajo velikosti tumorske mase, niso organsko specifični ali specifični za posamezno vrsto raka. **Njihove vrednosti so lahko zvišane tudi pri nekaterih nerakavih boleznih ali pri več različnih rakih.**

V klinični onkologiji je določanje tumorskih označevalcev lahko v pomoč pri ugotavljanju maligne bolezni in napovedovanju njenega poteka, pri določanju razširjenosti oz. stadija bolezni, pri izbiri načina zdravljenja in pri zgodnjem odkrivanju ponovitve ter napredovanja bolezni. Doslej znani označevalci niso primerni za zgodnje odkrivanje raka pri bolnikih, ki so še brez znane maligne bolezni, zato jih ne uporabljamo v presejalnih programih. Nekateri tumorski označevalci so primernejši za spremljanje dinamike bolezni, drugi za zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni oz. njenega napredovanja.

Če so serumski tumorski označevalci pravilno izbrani in rezultati njihove analize pravilno interpretirani, so nedvomno v pomoč pri kliničnem delu. Za tumorske označevalce velja enako kot za druge preiskave v onkologiji: vedeti moramo, kako bomo ukrepali v primeru njihovega povišanja oz. kakšna je korist od preiskave za bolnika. Vrednosti tumorskih označevalcev, izmerjene z različnimi metodami ali z enakimi metodami različnih proizvajalcev, se med seboj pogosto zelo razlikujejo. Vzrok je lahko v različnih protitelesih, ki so uporabljena v testnih reagentih. Posledica tega je lahko napačna interpretacija rezultatov. Priporočljivo je, da pri bolnikih, pri katerih je indicirana določitev tumorskih označevalcev, te analiziramo v istem laboratoriju, ki uporablja vedno enako analitično metodo in reagente, pri vrednotenju rezultatov pa upoštevamo referenčno območje, ki velja za ta laboratorij.

CEA (karcinoembrionalni antigen) je med najpogosteje uporabljenimi tumorskimi označevalci. Je nespecifičen za posamezno vrsto raka. Zvišane koncentracije ugotavljamo pri bolnikih z rakom dojke, trebušne slinavke, pljuč, želodca, ščitnice, jeter, mehurja, jajčnikov in endometrija. Povišan je lahko tudi pri kadilcih, ki nimajo raka. Je pokazatelj prisotnosti tumorskih celic v telesu in zato v pomoč pri določanju stadija bolezni in prognoze bolezni. Primeren je za spremljanje učinkovitosti zdravljenja oz. odziva na zdravljenje in za odkrivanje ponovitve bolezni.

CA 15-3 (karbohidratni antigen 15-3) nastaja v sekretornem epiteliju različnih organov. Zvišane serumske koncentracije CA 15-3 zasledimo predvsem pri bolnicah z rakom dojke, vendar je raven označevalca lahko zvišana tudi pri bolnikih z drugimi vrstami raka, kot so npr. rak pljuč, prostate, jajčnikov, maternicnega vratu in raki prebavil. Uporabljamo ga za spremljanje odziva na zdravljenje pri sistemsko razširjeni obliki raka dojke, medtem ko opuščajo njegovo uporabo pri sledenju lokalno omejene bolezni.

CA 19-9 (karbohidratni antigen 19-9) je pogosto zvišan v serumu bolnikov s tumorji gastrointestinalnega trakta. Serumske koncentracije CA 19-9 so zvišane pri bolnikih z rakom trebušne slinavke in jeter, pogosto pa tudi pri bolnikih z rakom debelega črevesa, danke, želodca in jajčnikov. CA 19-9 je lahko povišan tudi v primeru vnetja žolčnika ali trebušne slinavke. Primeren je za spremljanje odziva na zdravljenje in ugotavljanje ponovitve raka trebušne slinavke po končanem zdravljenju.

CA 125 (karbohidratni antigen 125) je glikoprotein, ki nastaja pri več kot 80 odstotkih bolnic z nemucinoznim rakom jajčnikov. Zvišane serumske koncentracije CA 125 zasledimo tudi pri bolnicah z nerakavimi ginekološkimi boleznimi in pri nekaterih bolnikih z rakom pljuč in prostate. CA 125 določamo pri spremljanju zdravljenja napredovalega raka jajčnikov ali pri odkrivanju ponovitve bolezni, včasih tudi za oceno tumorske mase v medeničnem prostoru. Za presejanje žensk, ki ne kažejo znakov bolezni, njegova uporaba ni smiselna. Samo pri izbranih ženskah, ki imajo visoko tveganje za nastanek raka jajčnikov, včasih lahko pomaga pri zgodnjem odkritju bolezni.

HE4 (humani nadmodni protein 4) se v krvi pojavlja v visokih koncentracijah predvsem pri seroznih, endometrioidnih in svetloceličnih epitelijskih tumorjih jajčnikov. Izraža se neodvisno od vrednosti CA 125 ter se v kombinaciji z njim uporablja pri ženskah z napredovalim rakom jajčnikov za spremljanje odgovora na zdravljenje in za ugotavljanje ponovitve bolezni . HE4 in CA 125 sta v matematični formuli ROMA (angl. Risk of Malignancy Algorithm) lahko v pomoč za oceno tveganja za epitelijski rak jajčnikov.

AFP (alfa-fetoprotein) je onkofetalni antigen, ki je po rojstvu prisoten v krvi v zelo nizkih koncentracijah. Značilno zvišan je pri bolnikih z germinalnimi tumorji in hepatocelularnim karcinomom. Zvišane vrednosti AFP v serumu zasledimo tudi pri odraslih bolnikih z nekaterimi drugimi malignimi (rak trebušne slinavke, rak pljuč, rak želodca) in nemalignimi boleznimi (akutni virusni hepatitis, jetrna ciroza, obstruktivni ikterus).

hCG (humani horionski gonadotropin) je hormon, sialoglikoprotein s podenotama alfa in beta, ki ga proizvaja placenta med nosečnostjo. Molekule hCG, ki jih proizvajajo maligno spremenjene celice, so kemično različnih oblik (hiperglikoziliran hCG, asialo hCG, degradacijski produkti hCG in prostih podenot) in jih uporabljamo kot tumorski označevalec pri bolnikih z germinalnimi tumorji. Pri raku mod določitev hCG skupaj z AFP in LDH služi kot pomoč v diagnostiki, za določitev stadija bolezni, pri sprotnem spremljanju učinkovitosti zdravljenja in v obdobju sledenja za prepoznavo ponovitve bolezni.



Slika 4. Spremljanje dinamike vrednosti PSA med zdravljenjem

PSA (prostatični specifični antigen) je med tumorskimi označevalci najbolj organsko specifičen, saj nastaja skoraj izključno v celicah prostate. Pri bolnikih s patološkimi spremembami v prostati, zlasti z rakom, naraste koncentracija PSA v krvi (slika 4). Žal so zvišane vrednosti PSA v krvi lahko tudi posledica nerakavih stanj (npr. benigna hipertrofija prostate, vnetje prostate) ali mehaničnih pritiskov na prostato (npr. pri rektalnem pregledu ali biopsiji prostate). Na podlagi serumske koncentracije PSA, digitalnega rektalnega pregleda in ultrazvočne preiskave prostate lahko z veliko verjetnostjo razločimo med rakavo in nerakavo spremembo v prostati.

CA 72-4 (karbohidratni antigen 72-4) je glikoprotein, ki se pojavlja na površini maligno spremenjenih celic raka jajčnikov, dojk, želodca, debelega črevesa in trebušne slinavke.

NSE (nevronska specifična enolaza) je encim, ki je prisoten v visoki koncentraciji v nevronih in nevroendokrinih celicah, kot tudi v malignih tumorjih, ki nastanejo iz teh celic. V klinični onkologiji ga uporabljamo za sledenje med zdravljenjem

in po zdravljenju drobnoceličnega raka pljuč, nevroblastoma in nekaterih drugih vrstah raka (tumorji možgan, karcinoidni tumorji, melanom, medularni rak ščitnice, endokrini tumorji trebušne slinavke).

S100 (protein S100) je protein, ki je prisoten v različnih zdravih tkivih. Nahaja se v citosolu in na membranah celic centralnega živčnega sistema. Fiziološka funkcija intracelularnega proteina S100 je regulacija proteinske fosforilacije. Sproščanje proteina S100 v serum kaže na celično poškodbo ali na povečano propustnost krvno-možganske pregrade. Uporabljamo ga lahko kot tumorski označevalec pri bolnikih z nevrinomom, glioblastomom, astrocitomom in meningeomom. Protein S100 se nahaja tudi v makrofagih, monocitih in melanocitih. Ima pomembno vlogo v spremljanju bolnikov z malignim melanomom.

CYFRA 21-1 (citokeratinski fragment 19) je strukturni protein, potreben za stabilnost epitelijskih celic. V povezavi z drugimi kliničnimi histopatološkimi podatki je pomemben v diferencialni diagnostiki rakavih in nerakavih bolezni pljuč. Cyfra 21-1 je zvišan pri vseh vrstah raka pljuč, najbolj občutljiv pa je pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč. Najprimernejši je za spremljanje poteka bolezni, saj raven tumorskega označevalca pozitivno korelira z napredovanjem bolezni.

Ščitnični hormoni in protitelesa

Osnovne laboratorijske preiskave ščitnice (**TSH, prosti T4, prosti T3**) uporabljamo kot pomoč pri oceni funkcijskega stanja ščitnice (evtiroza, hipotiroza, hipertitoza). Navedene preiskave uporabljamo tudi pri spremljanju učinkov zdravljenja raka ščitnice (po operaciji ali ablaciji ščitnice z radioaktivnim jodom, obsevanju ali zavorni terapiji s tiroksinom). Uporabljamo jih tudi pri drugih rakavih obolenjih, kadar obstaja možnost, da z zdravljenjem teh vplivamo tudi na delovanje ščitnice.

Protitelesa proti ščitnični peroksidazi (**aTPO**) in protitelesa proti tiroglobulinu (**aTg**) uporabljamo kot označevalce v diagnostiki avtoimunskih bolezni ščitnice (Hashimotov tiroiditis, bazedovka); aTg uporabljamo tudi pri vrednotenju zanesljivosti rezultatov določitve tiroglobulina.

Tiroglobulin (**Tg**) je kot tumorski označevalec pomemben za spremljanje zdravljenja diferenciranih rakov ščitnice ter odkrivanje njihove ponovitve po zdravljenju.

Povišane vrednosti **kalcitonina** v krvi ugotavljamo pri bolnikih z medularnim rakom ščitnice. Uporabljamo ga za spremljanje zdravljenja tega raka in prepoznavo njegove ponovitve.

Testi koagulacije (hemostaze)

Pri poškodbi žilne stene se žila skrči, kar zmanjša pretok krvi; na poškodovano mesto se začnejo odlagati trombociti, nastane primarni trombocitni strdek. To je proces primarne hemostaze, kateri sledi sekundarna hemostaza, v kateri ob sodelovanju številnih proteinov nastaja fibrin, ki se vgradi v trombocitni strdek. Nastane trombocitno-fibrinski strdek, ki dokončno ustavi krvavitev. Strdek se razgradi v procesu fibrinolize.

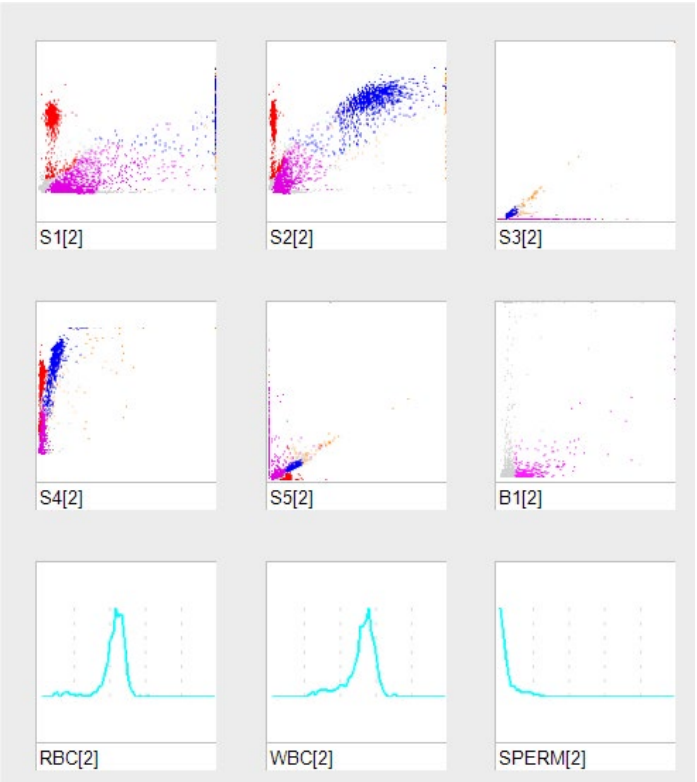
Vzroki za motnje hemostaze so lahko različni (bolezni, zdravila, dedni dejavniki). Pri onkoloških bolnikih je lahko vzrok motenj hemostaze sama maligna bolezen ali pa so te posledica zdravljenja. Ti bolniki so pogosteje nagnjeni tako k nastanku tromboz, kot tudi h krvavitvam. Motnje v procesih strjevanja krvi prepoznamo z različnimi laboratorijskimi preiskavami.

Protrombinski čas (**PČ, INR**) je presejalna preiskava, ki jo uporabljamo za odkrivanje prirojenih ali pridobljenih motenj v strjevanju krvi. Običajno jo določamo pred operativnimi posegi. Preiskavo PČ uporabljamo tudi za spremljanje jetrne funkcije in ima zelo pomembno vlogo pri nadzoru peroralne antikoagulacijske terapije (npr. Marevan, Sintrom).

Aktivirani delni tromboplastinski čas (**APTČ**) je presejalna preiskava za odkrivanje prirojenih ali pridobljenih motenj v koagulaciji. Preiskava je namenjena tudi za spremljanje bolnikov, ki so na terapiji s heparinom.

D-dimer je preiskava, ki nam pomaga izključiti stanja, pri katerih nastajajo krvni strdki (npr. globoka venska tromboza, pljučna embolija, diseminirana intravaskularna koagulacija), kar pomeni, da je klinično pomemben predvsem rezultat znotraj območja orientacijskih referenčnih vrednosti. Zvišane vrednosti D-dimera ne potrjujejo prisotnosti krvnih strdkov, saj je koncentracija D-dimera zvišana tudi pri številnih drugih stanjih, kot so krvavitev, vnetje, poškodba, rak, hematom, nosečnost.

Zapiralni čas je presejalna preiskava za ugotavljanje motenj v primarni hemostazi (npr. von Willebrandova bolezen) ter prirojenih in pridobljenih motenj funkcije trombocitov, ki so lahko bodisi posledica bolezni (npr. bolezni jeter, uremija) ali nekaterih zdravil (npr. acetilsalicilna kislina – Aspirin). Preiskavo je smiselno opraviti pri bolnikih pred kirurškim posegom, pri katerih je tveganje za krvavitev povečano zaradi zgoraj naštetih razlogov.



Slika 5. Razsevni grafikoni avtomatizirane analize urinskega vzorca

Preiskave urina

V priložnostnem vzorcu urina opravimo osnovno urinsko analizo, ki se uporablja kot presejalni test za določanje snovi ali celic, ki se v urinu pojavijo v primerih različnih bolezenskih stanj ledvic in sečnih poti. Pri onkoloških bolnikih so te preiskave pomembne zaradi nefrotoksičnih učinkov terapije in spremljajočih okužb sečnih poti. **Osnovna urinska analiza** vključuje deset preiskav: določitev glukoze, bilirubina, ketonov, relativne gostote, hemoglobina, pH, proteinov, urobilinogena, nitritov in levkocitov (slika 5). Obenem z osnovno urinsko analizo izvajamo tudi **analizo strukturnih elementov**. Z njo ovrednotimo prisotnost celic (levkocitov, eritrocitov in epitelnih celic), bakterij in različnih vrst cilindrov.



Slika 6. Mikroskopski pregled urinskega sedimenta

V primeru, da katera od navedenih preiskav odstopa od normalnih vrednosti, pripravimo urinski sediment in ga pregledamo s faznokontrastnim mikroskopom (slika 6).

Določitev **proteinov v urinu** je pomembna za oceno in spremljanje delovanja ledvic. Proteine v urinu določamo v naključnem vzorcu urina. Ob tem podamo tudi izračunano **oceno dnevne proteinurije (oDP)**. Dnevno izločeno količino proteinov določimo, kadar bolnik urin zbira 24 ur. Zvišana koncentracija proteinov v urinu je lahko prehodna (npr. stres, okužba) ali stalna (npr. poškodba ledvic zaradi sladkorne bolezni ali zvišanega krvnega pritiska). Pri onkoloških bolnikih so zvišane koncentracije proteinov v urinu poleg naštetega lahko tudi posledica nefrotoksičnih učinkov kemoterapije, nekaterih bioloških zdravil in radioterapije. V zbranem 24-urnem urinu lahko določimo tudi druge analite, ki so pomembni za prepoznavo drugih bolezenskih stanj ledvic oz. organizma, in jih določamo tudi v krvi (npr. kreatinin, sečnina, kalcij, fosfat, urat, natrij, kalij idr.).

Preiskava blata na prikrito krvavitev

Preiskava blata na prikrito krvavitev se najpogosteje uporablja za potrebe presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb ter raka na debelem črevesu in danki. Pri onkoloških bolnikih služi za odkrivanje krvavitev v prebavnem traktu, ki so posledica bolezenskega dogajanja ali nezaželena posledica onkološkega zdravljenja.

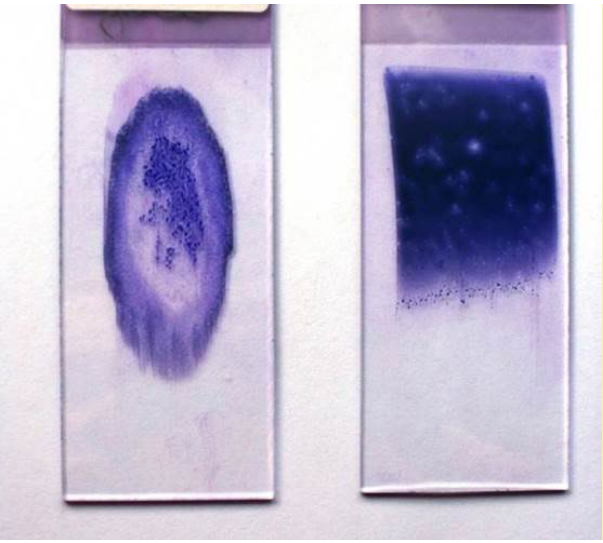
Citološka ocena aspirata kostnega mozga

Citološka ocena aspirata kostnega mozga je dopolnilna preiskava, opravljena v okviru diagnostičnega postopka pri sumu na hematološko obolenje (maligne in nemaligne narave), za oceno razširjenosti nekaterih rakov in oceno uspešnosti zdravljenja. Izvajamo jo z mikroskopskim pregledom preparatov kostnega mozga (slika 7). Zaradi dostopnosti kostnega mozga, ki ga pridobimo s punkcijo, lahko aspirat, pa tudi biopsija in celična kultura kostnega mozga igrajo pomembno vlogo v diagnostiki pri bolnikih s povišano telesno temperaturo brez znanega vzroka ali z različnimi presnovni motnjami.

Preiskavo je smiselno izvesti po kritični presoji kliničnih podatkov in rezultatov preteklih laboratorijskih preiskav, vključno analize krvne slike in mikroskopskega pregleda razmaza krvi. Poleg citološke ocene služi aspirat kostnega mozga tudi za izvedbo citogenetičnih in molekularnih preiskav ter meritev na pretočnem citometru. Te so ključne za diagnostično opredelitev nekaterih rakov, še posebno levkemij in limfomov.

Izvid citološke ocene aspirata kostnega mozga vključuje mielogram in pripadajoče mnenje. Zato preiskava ni pomembna le za diagnozo in zamejitev različnih

hematoloških bolezni, temveč daje pomembne informacije tudi o celularnosti kostnega mozga, prisotnih morfoloških spremembah celic in o prisotnosti posameznih razvojnih oblik različnih vrst celic.



Slika 7. Mikroskopski preparat aspirata kostnega mozga

Veronika Kloboves-Prevodnik

CITOPATOLOGIJA

Citopatologija je veda, ki preučuje patološko spremenjene celice, predvsem njihove morfološke značilnosti, izvor, strukturo in delovanje. Razdelimo jo na eksfoliativno in aspiracijsko citopatologijo. Eksfoliativna citopatologija preučuje odluščene celice iz sluznic, kože, seroznih površin, možganskih ovojnic, sten cist idr. Celice se lahko odluščijo spontano ali pa jih odluščimo s krtačenjem, praskanjem, aspiracijo ali izpiranjem. Aspiracijska citopatologija preučuje celice, ki jih pridobimo iz tumorjev z aspirascijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI).

Glavni namen citopatološke preiskave je diagnostika neoplazem ter opredelitev njihovega celičnega izvora (histogeneze) in biološkega potenciala (benigno, maligno). Citopatološka preiskava je občutljiva diagnostična metoda, vendar manj specifična od histopatološke preiskave. Vzroka sta dva: ker v citoloških vzorcih ni ohranjena arhitektura tkiva in ker uporaba dodatnih imunofenotipskih in molekularnih metod zaradi majhnega števila celic v vzorcih ni zmeraj mogoča.

Za citopatološko preiskavo so primerni vsi vzorci, ki vsebujejo odluščene ali aspirirane celice (tabela 1). Preiskava temelji na preučevanju morfoloških značilnosti celic s svetlobnim mikroskopom ter določanju njihovih antigenskih in molekularnih značilnosti s pomočjo dodatnih imunofenotipskih in molekularnih metod. Za pregled s svetlobnim mikroskopom iz vzorcev naredimo razmaze, ki jih posušimo na zraku ali fiksiramo v alkoholnem fiksativu (Delaunay) in pobarvamo po Giemsi ali Papanicolaouu. Za dodatne imunofenotipske in molekularne analize pripravimo suspenzijo celic v celičnem mediju, ki ohrani antigenske in molekularne lastnosti celic.

Številne bolezenske procese lahko opredelimo le z mikroskopskim pregledom in diagnozo postavimo zgolj na podlagi morfoloških značilnosti celic. Pri bolj zapletenih primerih, kot so diagnostika malignih neoplazem neznanega izvora, limfomov in levkemij ter določanje napovednih dejavnikov, pomembnih za načrtovanje zdravljenja, so potrebne dodatne metode. Največ uporabljamo metodo imunocitokemije (ICK), imunofenotipizacije s pretočnim citometrom (IPC), molekularne preiskave (in situ hibridizacija (ISH), fluorescentna in situ hibridizacija (FISH), reakcija verižne polimerizacije (PCR), sekvecioniranje genov) in citogenetiko (kariogram). V citopatologiji uporabljamo enake dodatne metode kot v histopatologiji, le da so prirejene za citološke vzorce.

Tabela 1. Vzorci za citopatološko preiskavo, načini odvzema in transporta

Vzorec	Način odvzema	Količina/volumen	Transport	Posebnosti
Tumor/bezgavka	ABTI pod kontrolo očesa, UZ, CT, MR ali endoskopa	V celoti: razmazi* in epruveta s celicami v celičnem mediju	Na sobni temperaturi, v 24 urah	Možen odvzem vzorca za mikrobiološke preiskave, molekularno genetske analize in določanje napovednih dejavnikov (ER, PR, HER-2, EGFR, ALK, ROSE-1, PDL1 idr.)
Vsebina ciste, psevdociste, abscesa	ABTI pod kontrolo očesa, UZ, CT, MR ali endoskopa	V celoti v brizgalki ali transportni posodici	Takoj	V vsebini ciste je možno določiti tumorske označevalce z biokemičnimi preiskavami.
Kožne spremembe, sumljive za epitelijske neoplazme	Skarifikat, ABTI	Razmazi*	24 ur	Skarifikat in ABTI pigmentiranih sprememb nista indicirani!
Površina kože, sluznic, seroznih površin	Bris; odvzem vzorca z loparčkom, krtačko; pod kontrolo očesa ali endoskopsko	Razmazi*	24 ur ali v skladu s smernicami (npr. BMV)	Odvzem brisa z vatirano palčko ni primeren. BMV takoj po odvzemu popršimo s fiksativom v pršilu (npr. Mercofix). Bris za testiranje na visoko tvegane viruse HPV odvzamemo s krtačko, ki jo vstavimo v transportno posodico po navodilu proizvajalca.
Izcedek	Kapljico izcedka ujamemo na objektno steklo in razmažemo.	Razmazi*	24 ur	
Izlivi (plevralni, perikardialni, abdominalni)	Punkcija	Do 100 ml; poslati je treba čim več vzorca, če je mogoče 100 ml.	24 ur	
Likvor	Punkcija	3 ml, pri sumu na levkemijo ali limfom od 5–10 ml	Transport takoj po odvzemu, na ledu!	
Sputum	Bolnik izkašljano vsebino izpljune v transportno posodico.	V celoti	Svež, nefiksiran vzorec, transport takoj po odvzemu	
Bronhoalveolarni izpirek	Bronhoskopsko	Do 100 ml	Transport takoj po odvzemu	
Urin, izpirek mehurja	Z uriniranjem, izpiranje mehurja s fiziološko raztopino med cistoskopijo	100 ml	Transport takoj po odvzemu	Odvzeti je treba drugi jutranji urin, srednji curek. Vzorci 24-urnega urina niso primerni!
Kostni mozeg	Aspiracija s tanko iglo	Razmazi* in 4 ml v epruveti s K2EDTA	Takoj po odvzemu	
Periferna kri	Venopunkcija	Razmazi* in 4 ml vzorca v epruveti s K2EDTA		Preiskava je indicirana pri sumu na limfom/levkemijo ali pri sumu na druge maligne celice.

Vzorec	Način odvzema	Količina/volumen	Transport	Posebnosti
Steklovina	Vitrektomija	V celoti: nerazredčena steklovina v celičnem mediju (1 ml) in razredčena steklovina v kontejnerju	Transport takoj po odvzemu!	
Tkivni bioptični vzorci	Debeloigelna, endoskopska ali kirurška biopsija	Odtisi na stekla in košček tkiva v epruveti s celičnim medijem	Takoj po odvzemu	

*Običajno naredimo dva razmaza, enega posušimo na zraku, drugega fiksiramo v alkoholnem fiksativu ali popršimo s fiksativom v pršilu.
ABTI – aspiracijska biopsija s tanko iglo; UZ – ultrazvok; CT – računalniška tomografija; MR – magnetna resonanca; BMV – bris materničnega vratu; ER – estrogenski receptorji; PR – progesteronski receptorji.

Citopatološka preiskava je indicirana pri sumu na tumor, da razločimo med vnetno-reaktivnim bolezenskim procesom, pri katerem ni potrebno onkološko zdravljenje, in neoplazmo, ki zahteva nadaljnjo diagnostiko in specifično onkološko zdravljenje. S preiskavo opredelimo naravo (benigno, maligno) in celični izvor novotvorbe (karcinom, maligni melanom, sarkom, limfom, levkemija idr.). V večini primerov lahko postavimo zelo natančno diagnozo in povemo, za kakšno vrsto novotvorbe gre (žlezni karcinom dojke, Warthinov tumor, rabdomiosarkom, akutna limfoblastna levkemija/limfom idr.). Rezultati citopatološke preiskave so pomembni zaradi načrtovanja nadaljnjih diagnostičnih postopkov in zdravljenja. S preiskavo lahko izberemo tudi mesto, ki je najprimernejše za biopsijo in histopatološko preiskavo.

Citopatološko preiskavo lahko opravimo pred zdravljenjem, med zdravljenjem ali po končanem zdravljenju neoplazme. Pred zdravljenjem jo opravimo z namenom postaviti diagnozo, ugotoviti razširjenost maligne neoplazme ali določiti napovedne dejavnike, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja. Med zdravljenjem in po končanem zdravljenju jo opravimo zaradi ocene uspešnosti zdravljenja. Napravimo jo, tudi kadar sumimo na ponovitev neoplazme. Zaradi zanesljivosti, enostavnosti in dostopne cene citopatološko preiskavo lahko uporabimo tudi kot presejalni test za zgodnje odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb. Med najbolj uspešnimi in najbolj pogosto uporabljanimi presejalnimi testi je prav pregled brisa materničnega vratu (BMV), zaradi katerega sta se v svetu in pri nas močno zmanjšali obolevnost in umrljivost za rakom na materničnem vratu.

Rezultat citopatološke preiskave je odvisen od indikacij za preiskavo, kliničnih podatkov, odvzema, transporta in priprave vzorca ter ne nazadnje od izkušenosti citopatologa, ki pregleduje vzorce. Indikacije za preiskavo pomembno vplivajo na rezultat preiskave, zato je pri odločitvi za citopatološko preiskavo treba upoštevati, da je ta smiselna, le pri sumu na:

- neoplazmo, ki je jasno tipna ali vidna s slikovno diagnostiko;
- maligne celice v telesnih tekočinah;
- predrakave in rakave spremembe na epitelijskih površinah.

Pri bolnikih s povečanimi bezgavkami je indicirana le v primeru, če na podlagi anamneze in kliničnega pregleda sumimo na zasevek v bezgavki ali limfom, ali če se bezgavke po antibiotični terapiji ne zmanjšajo. Preiskava je indicirana, tudi kadar sumimo na cisto, psevdocisto in absces.

Za interpretacijo rezultatov citopatološke preiskave so odločilnega pomena klinični podatki o trenutni bolezni in morebitnem predhodnem onkološkem zdravljenju, predvsem pa podatki o že obstoječi citopatološki ali histopatološki diagnozi.

Vrste vzorcev, ki jih pošiljamo na citopatološko preiskavo, način odvzema in transporta so prikazani v tabeli 1. Vzorce za citopatološko preiskavo mora odvzeti izkušen zdravnik, ki je usposobljen za odvzem in pripravo vzorcev (slika 8). Kadar je odvzem vzorca zahteven in obremenjujoč za bolnika (ultrazvočno (UZ) vodene ABTI oz. ABTI, ki jih napravimo pod nadzorom računalniške tumografije (CT) ali magnetne resonance (MR), endoskopsko vodene ABTI)), priporočamo nadzor količine in ustreznosti vzorca že med posegom.



Slika 8. Rezultat citopatološke preiskave je odvisen od priprave vzorca za pregled s svetlobnim mikroskopom. A) Ustrezen preparat je tanek in enakomeren, celice na preparatu so v enem sloju. B) Neustrezen preparat je debel in neenakomeren, celice so v več slojih in jih zato s svetlobnim mikroskopom ne vidimo.

Rezultat citopatološke preiskave je citopatološka diagnoza. Temelji na mednarodno sprejetih klasifikacijah. Zaradi lažjega razumevanja diagnoze te razvrstimo v kategorije, ki hkrati opredeljujejo ustreznost vzorca in biološki potencial celic. Uporabljamo pet kategorij.

1. Nediagnostična ali neuporabna: patološkega procesa ni mogoče opredeliti, ker v vzorcu ni celic ali pa jih je premalo, da bi lahko postavili diagnozo. Diagnoze ni mogoče postaviti tudi v primerih, ko so celice degenerirane, mehansko poškodovane, prekrite s krvjo in vnetnicami ali pa je vzorec tehnično neustrezen za pregled s svetlobnim mikroskopom (debel, neprimerno raz-

mazan, neustrezno pobarvan). Odvzem vzorca je treba ponoviti ali uporabiti druge diagnostične metode.

2. Benigna: neneoplastične spremembe in benigne neoplazme. Specifično onkološko zdravljenje praviloma ni potrebno.
3. Atipija: najverjetneje neneoplastične spremembe ali benigne neoplazme. S svetlobnim mikroskopom odkrijemo celice z blago atipijo. Čeprav je tveganje za maligno bolezen majhno, je potrebno klinično spremljanje ali ponovitev citopatološke preiskave, včasih pa tudi biopsija in histopaloški pregled.
4. Sumljiva: najverjetneje maligna neoplazma. Postavitev diagnoze maligne bolezni ni mogoča, ker je v vzorcu malo sumljivih celic, znaki malignosti na celicah niso jasno izraženi ali pa so celice degenerirane, prekrite s krvjo, nekrozo in vnetnicami. Tveganje za maligno neoplazmo je zelo veliko, zato je nujna ponovitev preiskave ali biopsija in histopatološka preiskava.
5. Maligna: maligne neoplazme. Potrebna sta nadaljnja diagnostika s histopatološko preiskavo in specifično onkološko zdravljenje. Histopatološke preiskave ne napravimo le izjemoma: kadar so bolniki v slabi fizični kondiciji ali imajo spremembe na mestu, kjer biopsija ni izvedljiva. Te bolnike torej zdravimo na podlagi rezultatov citopatološke preiskave. Histopatološka preiskava ni indicirana tudi v primerih, ko gre za ponovitev malignih neoplazem – opravimo jo le, če rezultati citopatološke preiskave niso konkluzivni.

Poleg splošno uveljavljenih kategorij občasno uporabljamo tudi kategoriji »nereprezentativno« in »nejasni biološki potencial«. V kategorijo »nereprezentativno« uvrščamo vzorce, v katerih nismo našli malignih celic. Ker obstaja verjetnost, da vzorec ni bil odvzet iz pravega mesta, je treba citopatološko preiskavo ponoviti. V kategorijo »nejasen biološki potencial« uvrščamo mejno maligne neoplazme in neoplazme, pri katerih ni mogoče opredeliti biološkega potenciala le s citopatološko preiskavo. Potrebni sta biopsija in histopatološka preiskava.

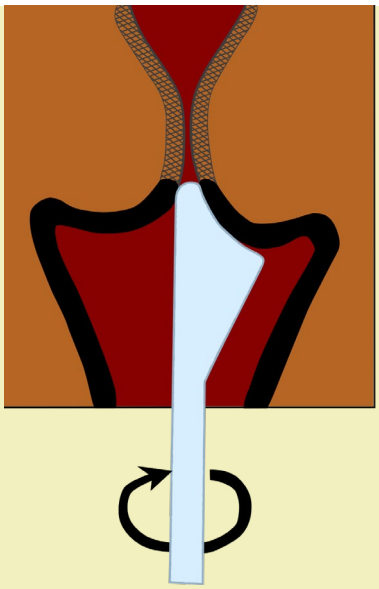
EKSFOLIATIVNA CITOPATOLOGIJA

Eksfoliativno citopatologijo razdelimo na dve veliki področji: ginekološko in neginekološko eksfoliativno citopatologijo. V ginekološko eksfoliativno citopatologijo uvrščamo vzorce z odluščenimi celicami, ki jih odvzamemo iz maternične votline, vratu maternice, nožnice in vulve. V vsakdanji praksi se najpogosteje srečujemo z brisom materničnega vratu. V neginekološko eksfoliativno citopatologijo uvrščamo izlive v telesne votline, likvor, urin, sputum, izpirke, brise, skarifikate, krtačenja, aspirate, izcedke in odtise tkivnih vzorcev.

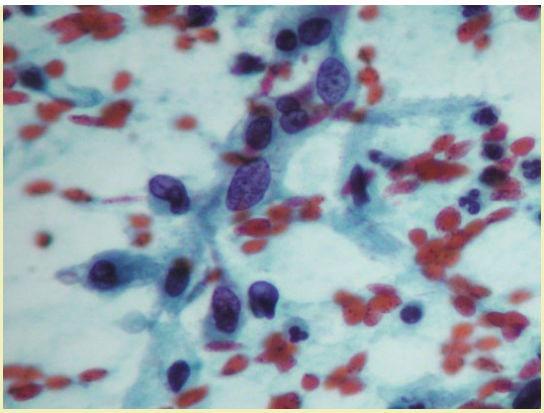
Bris materničnega vratu

BMV je najstarejši in najuspešnejši presejalni test. Uporabljamo ga za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu. Z Auerjevo spatulo in krtačko ga iz transformacijske cone, kjer nastane največ predrakavih in rakavih sprememb, odvzame zdravnik (slika 9). Namen odvzema brisa je, da preprečimo

nastanek raka ali da ga odkrijemo v tako zgodnji fazi, da je bolezen še popolnoma ozdravljiva.



Slika 9. Odvzem BMV z Auerjevo spatulo



Slika 10. Citološka slika ploščatoceličnega raka na maternicnem vratu (barvanje po Papanicolaouu, 40-x)

Nastanek predrakavih in rakavih sprememb na maternicnem vratu je povezan z infekcijo s človeškimi virusi papiloma (angl. Human Papilloma Virus, HPV). HPV delimo na HPV z nizkim tveganjem in HPV z visokim tveganjem za nastanek predrakavih sprememb in raka. HPV z nizkim tveganjem povzročajo genitalne bradavice in predrakave spremembe nizke stopnje, ki se praviloma ne razvijejo v raka. HPV z visokim tveganjem povzročajo raka in predrakave spremembe visoke stopnje, ki se lahko razvijejo v raka, če jih pravočasno ne odkrijemo in zdravimo.

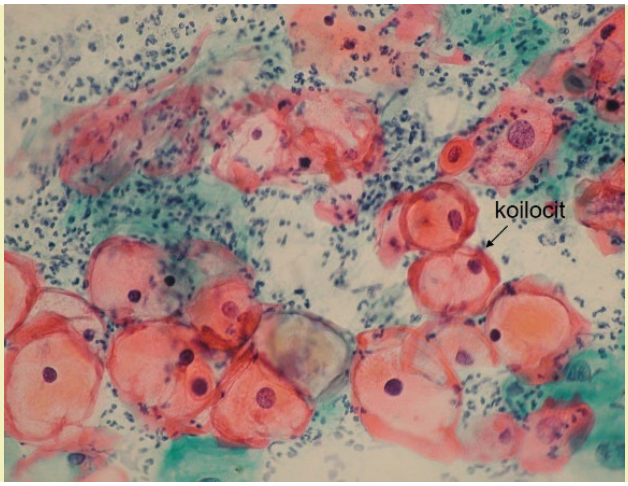
Skoraj vsaka spolno aktivna ženska se vsaj enkrat v življenju okuži s HPV. Večina okužb poteka brez kliničnih znakov, zato okužena oseba sploh ne ve za okužbo. Te okužbe so običajno prehodne in izzvenijo brez posledic v enem do dveh letih. Pri manjšem deležu okuženih oseb (do 10 %) pa okužba ne izzveni; takim okužbam pravimo dolgotrajne okužbe. Le dolgotrajna okužba z visoko tveganimi genotipi HPV lahko povzroči predrakave spremembe in raka spolovil, zadnjika in druge redkejše vrste raka (slika 10). Okužba je lahko tudi latentna. V teh primerih okužba ne izzveni, postane neaktivna in se lahko kadar koli ponovno aktivira. Pogosto ne moremo določiti, kdaj je prišlo do prve okužbe. Zato se okužba lahko pojavi tudi pri ženskah, ki so v dolgotrajni in stabilni partnerski zvezi ali že dlje časa niso imele intimnih stikov. Dokaz okužbe s HPV zato ne pomeni nezvestobe v partnerski zvezi.

Predrakave in rakave spremembe maternicnega vratu odkrivamo s preventivnimi programi. Preventivni programi so lahko oportunistični (ženska se sama odloči za pregled) ali organizirani (žensko se na pregled povabi). Oportunistični programi ne dajejo dobrih rezultatov. Tak način odkrivanja raka na maternicnem

vratu smo v preteklosti uporabljali tudi v Sloveniji. V programu je sodelovala le polovica Slovenk, posledično se je groba incidenčna stopnja raka na maternič-nem vratu večala in dosegla maksimum 20,7 obolelih žensk na 100.000 zdravih žensk. Zato je Slovenija leta 2003 začela izvajati organizirani državni program za zgodnje odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu (ZORA), s katerim se je incidenca raka na materničnem vratu v dvanajstih letih delovanja programa zmanjšala za polovico.

V organiziranih programih za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu se uporabljata dva testa: citopatološka preiskava BMV in test na visoko tvegane HPV. Citopatološka preiskava, pri kateri vzorec BMV pregle-damo s svetlobnim mikroskopom, je starejši test in ga še vedno uporabljajo v večini držav z organiziranimi programi za odkrivanje raka na materničnem vra-tu. Ker s testom na visoko tvegane HPV odkrijemo več predrakavih sprememb in raka, v prihodnosti pričakujemo, da bo ta nadomestil citopatološko preiskavo BMV. Uporabo testa HPV priporočajo tudi evropske smernice za presejanje raka materničnega vratu iz leta 2015.

Tudi v Sloveniji za odkrivanje predrakavih in rakvah sprememb na vratu ma-ternice še vedno uporabljamo citopatološko preiskavo BMV. Ženske, pri katerih s citopatološko preiskavo odkrijemo predrakave spremembe visoke stopnje ali raka, napotimo na kolposkopijo z biopsijo in histopatološko preiskavo. Problem so ženske, pri katerih s citopatološko preiskavo odkrijemo atipične ploščate ali žlezne celice oz. predrakave spremembe nizke stopnje (slika 11). V tej skupini je tveganje za predrakave spremembe in raka premajhno, da bi jih napotili na kolposkopijo, in hkrati dovolj visoko, da sta potrebna dodatna diagnostika in dolgotrajno spremljanje. Za te ženske zato priporočamo ponovni odvzem BMV za citopatološko preiskavo in testiranje na visoko tvegane HPV.



Slika 11. Citološka slika predrakavih sprememb na materničnem vratu nizke stopnje (barvanje po Papanicolaouu, 20-x)

Za poročanje o citopatološki preiskavi BMV v večini razvitih držav in tudi v Slo-veniji uporabljamo klasifikacijo po Bethesdi. Patološke spremembe razdelimo v štiri večje skupine:

1. normalni BMV;
2. neneoplastične spremembe:

a) vnetje,
b) regeneracija,
c) hiper-/parakeratoza,
č) mehanski vpliv maternične vložka (IUD),
d) žlezne celice po histerektomiji,
e) vpliv terapije,
f) endometrijske celice po 45. letu,
g) tubarna metaplazija,
h) folikularni cervicitis,
i) drugo;

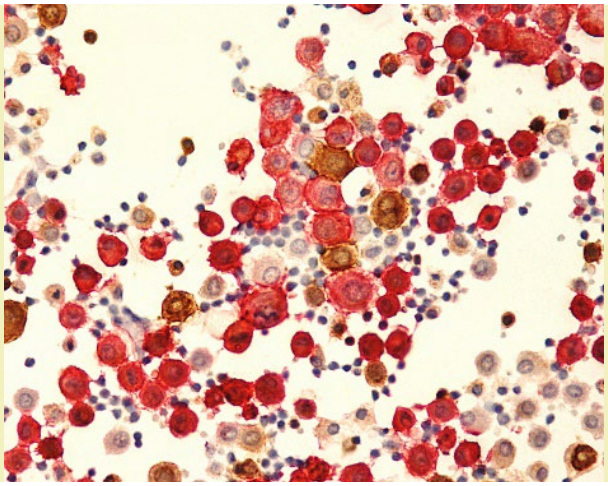
3. patološke spremembe:
   a) spremembe na ploščatih celicah:
      i) atipične ploščate celice, neopredeljene,
      ii) atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL-VS),
      iii) ploščatocelična intraepitelijske lezija (PIL) nizke stopnje (blago diskariotične celice),
      iv) PIL visoke stopnje (zmerno/hudo diskariotične celice),
      v) ploščatocelični karcinom;
   b) spremembe na žleznih celicah (endocervikalnih, endometrijskih, metastatskih, neopredeljenih):
      i) atipične žlezne celice, neopredeljene,
      ii) atipične železne celice, verjetno neoplastične,
      iii) endocervikalni adenokarcinom in situ,
      iv) adenokarcinom;
   c) spremembe na drugih celicah:
      i) sumljive celice, neopredeljene,
      ii) druge maligne celice;
4. BMV ni mogoče oceniti.

Izlivi v telesne votline

Plevralna, perikardialna in abdominalna votlina so obdane s slojem mezotelijskih celic. Pri zdravih ljudeh je v votlinah le malo tekočine, ki zagotavlja vlažnost ter zmanjšuje trenje pri dihanju, utripanju srca in peristaltiki. Zaradi različnih bolezni se v votlinah začne nabirati tekočina. Glede na sestavo je tekočina transudat ali eksudat. Transudat je filtrat plazme, ki nastane zaradi neravnotežja med hidrostatskim in onkotskim tlakom v krvno-žilnem sistemu. Najpogosteje nastane zaradi kongestivne odpovedi srca, jetrne ciroze in nefrotskega sindroma. Ima majhno vsebnost proteinov, vrednost LDH je nizka, celic v njem je malo. Zato citopatološka preiskava transudata ni smiselna. Eksudat nastane zaradi okvare mezotela pri malignomih, vnetjih, avtoimunih boleznih, infarktu pljuč ali poškodbah. Ima visoko vsebnost proteinov, vrednost LDH je visoka, celic je veliko.

Izlive za citopatološko preiskavo pridobimo s punkcijo. Najprej je treba ugotoviti, ali gre za transudat ali eksudat, saj je citopatološka preiskava indicirana le pri eksudatih. S citopatološko preiskavo eksudata lahko diagnosticiramo različne vnetne procese in malignome. Pri vnetnih procesih določimo število vnetnih celic na volumsko enoto in določimo delež posameznih belih krvnih celic. Pri bolnikih, pri katerih sumimo na malignom, opredelimo, ali so v izlivu maligne celice, za kakšno vrsto malignih celic gre (karcinom, mezoteliom, melanom, limfom idr.), izvor karcinomskih celic (dojka, pljuča, prebavni trakt, prostata idr.), in določimo napovedne dejavnike, pomembne za načrtovanje zdravljenja (hormonski receptorji, pomnožitev HER2 onkogena, mutacije BRAF, status onkogena EGFR idr.).

S svetlobnomikroskopskim pregledom najdemo v vzorcih eksudatov različne celice: vnetnice (limfocite, nevtrofilce, eozinofilce, tkivne bazofilce, makrofage), mezotelijske in maligne celice. Mezotelijske celice so lahko pomnožene, atipične ali podobne malignim. Tudi limfociti so lahko podobni nekaterim limfomskim celicam. Zato svetlobno mikroskopski pregled pogosto ne zadošča za postavitev diagnoze malignoma; potrebne so dodatne imunofenotipske in molekularne preiskave. Imunocitokemična barvanja uporabljamo za ločevanje med mezotelijskimi in malignimi celicami (slika 12) ter za določitev vrste in izvora malignih celic. Pri sumu na limfom ali levkemijo so potrebne imunofenotipske analize s pretočnim citometrom, včasih pa tudi molekularne analize za določitev klonalnosti limfatičnih celic.

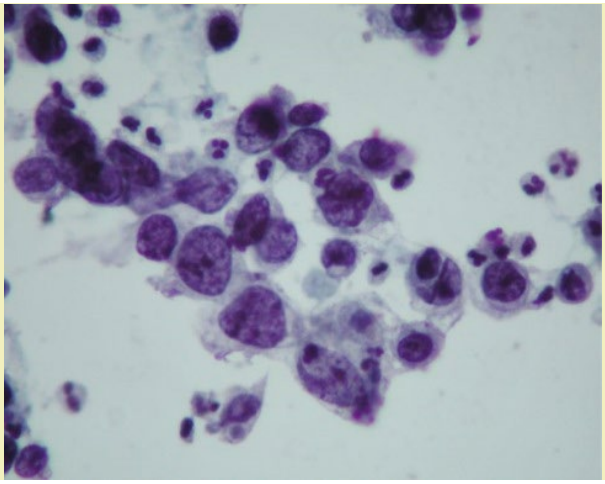


Slika 12. ICK barvanje na BerEP4 in klaretinin za razlikovanje med malignimi in mezotelijskimi celicami. Maligne celice so obarvane rdeče, mezotelijske celice pa rjavo (ICK barvanje na BerEp4 in kalretinin, 20-x).

Urin

V normalnem urinu je malo celic. Z svetlobnomikroskopskim pregledom običajno najdemo le posamezne urotelijske celice, vnetnice ali eritrocite. Citopatološka preiskava urina je indicirana pri sumu na malignom. Najpogosteje pregledujemo urin, ki ga bolnik izloči z uriniranjem. Pregledujemo tudi izpirke sečnega mehurja in urin iz katetra. Med cistoskopskim pregledom zdravnik mehur izpere s fiziološko raztopino, da pridobi celice za citopatološko preiskavo. Pri sumu na urotelijski karcinom v pielonu ali sečevodu je potreben selektivni odvzem urina s katetrom.

Glavni cilj citopatološke preiskave urina je odkriti klinično pomemben urotelijski karcinom. Glede na klinični potek ločimo urotelijske karcinome visokega gradusa in urotelijkse karcinome nizkega gradusa. Urotelijski karcinomi visokega gradusa (slika 13), med katere spadajo papilarni tumorji visokega gradusa in karcinom *in situ*, so agresivne neoplazme, ki se ponavljajo, rastejo invazivno ter limfogeno in hematogeno zasevajo. Celična in jedrna atipija sta izraziti, zato jih s citopatološko preiskavo urina zanesljivo diagnosticiramo. Urotelijske neoplazme nizkega gradusa, med katere spadajo urotelijski papilomi, papilarna urotelijska neoplazma nizkega malignega potenciala in papilarni urotelijski karcinom nizkega gradusa, so neagresivne neoplazme, ki se ponavljajo, vendar ne rastejo invazivno in tako rekoč ne zasevajo. Celice so podobne normalnim urotelijskim celicam, celična in jedrna atipija sta blago izraženi, zato teh neoplazem s citološko preiskavo ni mogoče zanesljivo diagnosticirati.



Slika 13. Citološka slika urotelijskega karcinoma visokega gradusa (barvanje po Panicolaouu, 40-x)

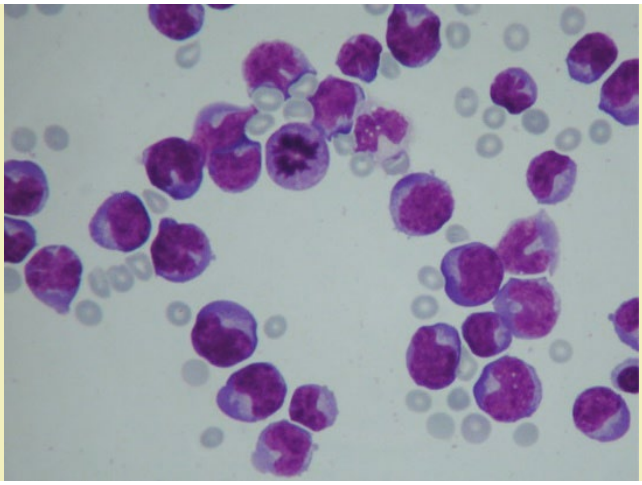
Cerebrospinalna tekočina

Večino vzorcev likvorja pridobimo z lumbalno punkcijo, lahko pa tudi s punkcijo cisterne magne, punkcijo lateralnih ventriklov med nevrokirurško operacijo ali iz intraventrikularnega katetrskega sistema (rezervoar Ommaya), ki ga uporabljamo za odvzem likvorja in aplikacijo kemoterapije. Za citopatološko preiskavo je treba odvzeti najmanj 1 ml likvorja, čeprav priporočamo odvzem vsaj 3 ml likvorja. Kadar so za postavitev diagnoze potrebne dodatne imunocitokemične, pretočno citometrične in molekularne preiskave, je optimalna količina likvorja 10 ml. Tako količino priporočamo pri sumu na limfom ali levkemijo in kadar sumimo na rak neznanega izvora.

Celice v likvorju, ki ga po odvzemu hranimo na sobni temperaturi, niso obstojne in propadajo. Po treh urah je v takem vzorcu le še 10 odstotkov celic. Zato je treba likvor poslati v citopatološki laboratorij takoj po odvzemu. Med transportom mora biti vzorec na ledu.

Likvor zdravega človeka vsebuje malo celic, posamezne limfocite, monocite, lahko pa tudi hrustančne celice in ependimske celice. Citopatološka preiskava likvorja je indicirana pri boleznih centralnega živčnega sistema, tako pri sumu na infekt, avtoimune bolezni in malignome. Povzročitelja vnetja s citopatološko

preiskavo praviloma ni mogoče ugotoviti, zato je treba vzorec poslati tudi na mikrobiološke preiskave. Maligne celice v likvorju najdemo le, če malignom vrašča v ventrikle ali meninge (slika 14). Zato je občutljivost citopatološke preiskave likvorja na maligne celice okoli 60-odstotna in se zviša na 84 odstotkov, če v preiskavo pošljemo dva zaporedna vzorca. Občutljivost preiskave je odvisna tudi od volumna vzorca (optimalno več kot 3 ml), od stopnje prizadetosti mening in mesta odvzema. Specifičnost preiskave je zelo visoka, 97–98 odstotkov.



Slika 14. Citološka slika difuznega velikoceličnega limfoma B v likvorju (barvanje po Giemsi, 40-x)

Izcedki

S citopatološko preiskavo pregledujemo izcedke žlez z zunanjim izločanjem, nožnice, fistul ali ran. Izcedek lahko ujamemo na objektno steklo ali ga odvzamemo z lesenim ali plastičnim loparčkom. Vatirana palčka za odvzem izcedka ni primerna. Kapljico izcedka na steklu razmažemo in naredimo tanek, enoslojni razmaz za pregled s svetlobnim mikroskopom.

Najpogosteje pregledujemo izcedke iz dojk. Diagnostična vrednost citopatološkega pregleda izcedka iz dojke je majhna, ker v večini primerov nastane zaradi fizioloških sprememb, kot so menstruacija, nosečnost ali dojenje. Zelo poredko je znak patoloških sprememb, predvsem intraduktalnih papilomov in fibrocističnih sprememb. Pri železnem karcinomu dojk najdemo izcedek le pri 10 odstotkih bolnic.

Izmeček

Izmeček ali sputum je vsebina, ki jo bolnik izkašlja iz spodnjih dihalnih poti (traheja, bronhi). V diagnostiki malignomov pljuč se skoraj ne uporablja več, ker je občutljivost preiskave premajhna.

Drugi vzorci neginekološke eksfoliativne citopatologije

S citopatološko preiskavo lahko pregledujemo celice s površine epitelija sluznic in kože. Celice za preiskavo pridobimo z brisom (ustna sluznica), krtačenjem (sapnik, bronhi, požiralnik, žolčevod), izpiranjem (bronhoalveolarna lavaža – BAL, telesne votline, sečni mehur), skarifikatom (koža). Glavni namen preiskave je diagnostika predrakavih in rakavih sprememb.

ASPIRACIJSKA CITOPATOLOGIJA

ABTI je poseg, pri katerem z iglo, ki je vpeta v 10 ml brizgalko, izrežemo celice, ki jih s pomočjo negativnega pritiska posesamo (aspiriramo) iz patoloških sprememb (slika 15). Iz tako dobljenega vzorca naredimo razmaze na objektna stekelca za pregled s svetlobnim mikroskopom. Iz ostanka vzorca lahko po potrebi naredimo suspenzijo celic za dodatne imunofenotipske in molekularno genetske preiskave. Ostanek vzorca lahko pošljemo tudi na dodatne mikrobiološke preiskave, kadar nas zanima, katere bakterije, glive ali virusi so povzročili vnetje in s katerimi zdravili ga bomo najučinkoviteje pozdravili. ABTI uporabljamo predvsem za opredelitev tipnih in netipnih sprememb, ki jih odkrijemo s slikovno diagnostiko. ABTI tipnih sprememb napravimo pod nadzorom očesa, ABTI netipnih sprememb pa pod nadzorom UZ, CT, MR in/ali endoskopa. Zdravstvenih zapletov po opravljeni ABTI praviloma ni ali pa so blagi in prehodni (krvavitev v podkožje, izjemoma vnetje). Resni zapleti so redki (huda bolečina, poškodba zaradi padca ob kolapsu, pnevmotoraks). Poseg je praviloma neboleč, podobno kot odvzem venske krvi, zato anestezija ni potrebna. Izvajamo ga ambulantno. V večini primerov diagnozo postavimo v 24 urah po odvzemu vzorca, po potrebi pa tudi prej.



Slika 15. ABTI tipne spremembe v dojki

Rezultati ABTI tipnih sprememb so najboljši, če vzorce za citopatološko preiskavo odvzame in interpretira patolog, ki je specializiran za delo na področju citopatologije. Prednost takega načina dela je, da patolog po opravljeni ABTI že ob bolniku s svetlobnim mikroskopom preveri ustreznost vzorca, po potrebi ponovi ABTI, odvzame material za dodatne preiskave ali za določitev napovednih dejavnikov, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja. Rezultati ABTI netipnih sprememb so najboljši, če vzorce odvzame za to usposobljen radiolog ob prisotnosti patologa, ki preveri, ali je v vzorcu zadosti ustreznih celic za postavitev diagnoze. Tak način dela zmanjša delež nediagnostičnih vzorcev in omogoča optimalno pripravo vzorcev za pregled s svetlobnim mikroskopom in dodatne imunofenotipske in molekularne preiskave.

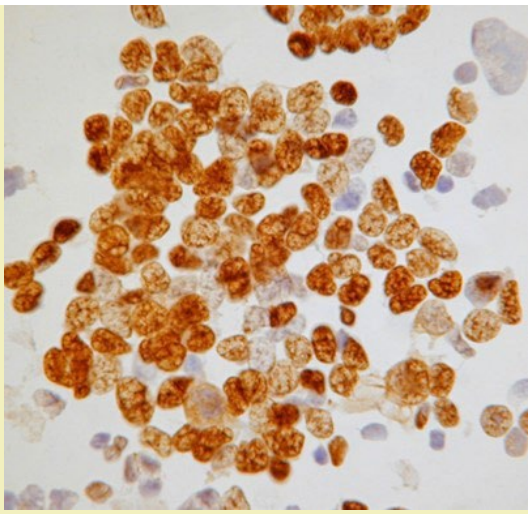
Dojka

Citopatološko preiskavo dojke uporabljamo za opredelitev neneoplastičnih procesov (vnetje, cista, maščobna nekroza, fibrocistične spremembe idr.), primarnih benignih in malignih neoplazem, sekundarnih neoplazem (zasevki karcinomov, malignega melanoma, sarkomov ali hematolimfoidnih neoplazem in napovednih dejavnikov, pomembnih za načrtovanje zdravljenja (estrogenski in progesteronski receptorji, HER2). Vzorce za citopatološko preiskavo pridobimo z ABTI, skarifikatom ali brisom. Največ se uporablja ABTI, ki jo lahko izvedemo pod nadzorom očesa ali UZ.

Patološke spremembe v dojki glede na klinično sliko razdelimo na tipne in netipne. Tipne spremembe bolnice opazijo same ali pa jih odkrije naključno zdravnik pri pregledu dojk. Bolezen se lahko kaže tudi z različnimi drugimi znaki (uvlečena prsna bradavica ali koža nad tumorjem, pomarančna ali pordela koža, bolečina, izcedek, ekcematoidne spremembe na prsni bradavici), zaradi katerih bolnice poiščejo zdravniško pomoč. Večina tipnih sprememb je benignih in zdravljenje ni potrebno. Zdravljenje je potrebno pri 10 odstotkih bolnic, ki imajo maligne neoplazme. Netipnih sprememb bolnice ne opazijo, odkrijemo jih pri pregledu v okviru državnega presejalnega programa za odkrivanje raka dojk ali naključno z ultrazvočnim ali mamografskim pregledom dojke. Za diagnostiko tipnih sprememb uporabljamo ABTI, za diagnostiko netipnih sprememb pa debeloigelno biopsijo (DIB) ali vakuumsko debeloigelno biopsijo (VDIB). Zanesljivost diagnostike tipnega raka dojke se poveča s trojnim pristopom, pri katerem diagnozo raka postavimo na podlagi rezultatov kliničnega pregleda, mamografije/UZ in ABTI.

Občutljivost in specifičnost ABTI za odkrivanje raka dojke se gibljeta od 77 do 97 in od 92 do 99 odstotkov. Odvisni sta od izkušenosti zdravnika, ki opravi ABTI, in izkušenosti patologa, ki pregleduje vzorce. Rezultati so najboljši, če vzorce za citopatološko preiskavo odvzame in interpretira patolog, ki je specializiran za delo na področju citopatologije dojke.

Za poročanje o rezultatih citopatološke preiskave se uporablja sistem, po katerem opisne ocene razdelimo v kategorije od C1 do C5. Kategorija C1 pomeni nediagnostično, kategorija C2 benigno, kategorija C3 atipijo – najverjetneje benigno, kategorija C4 sumljivo – najverjetneje maligno in kategorija C5 maligno. Vzorec je nediagnostičen (C1), če v vzorcu ni atipičnih celic in vsebuje manj kot šest skupin dobro ohranjenih duktalnih celic. Slabo tipne spremembe, ki jih ne zadenemo z ABTI, hemoragični, nekrotični ali cistično degeneriani tumorji, tumorji z obilno vezivno stromo in maloštevilnimi neoplastičnimi celicami so najpogostejši razlogi za nediagnostične vzorce. Predvideva se, da se v diagnostični kategoriji (C1) skriva do 27 odstotkov malignih neoplazem, zato je v teh primerih nujna nadaljnja diagnostika in ponovna ABTI ali biopsija s histopatološkim pregledom.



Slika 16. ICK barvanje za prikaz estrogenskih receptorjev v vzorcu ABTI dojke (ICK barvanje na estrogenske receptorje, 40-x)

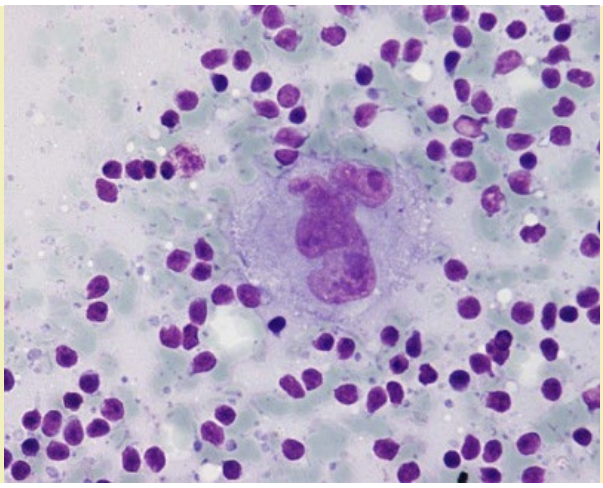
V zdravljenju rak dojk ima ABTI pomembno vlogo tudi pri oceni razširjenosti bolezni, napovedi odgovora na zdravljenje in potrditvi ponovitve bolezni. Zasevki raka dojke v pazdušne bezgavke pomembno vplivajo na način zdravljenja. Diagnosticiramo jih z UZ-vodeno ABTI pred operativnim zdravljenjem ali s pregledom odtisa prve drenažne bezgavke med operacijo. V primeru pozitivnega izvida bo kirurg med operacijo raka dojke odstranil tudi pazdušne bezgavke. Napovedne dejavnike, pomembne za načrtovanje zdravljenja (estrogenski in progesteronski receptorji, HER2), s ci-

topatološko preiskavo lahko določimo v primarnih tumorjih ali zasevkih (slika 16). Izražanje hormonskih receptorjev in HER2 v zasevkih je lahko drugačno kot v primarnem tumorju, zato jih je treba ob ponovitvi bolezni ponovno določiti.

Bezgavke

V vsakodnevni klinični praksi se pogosto srečamo s povečanimi bezgavkami. Povečajo se zaradi reaktivnega limfadenitisa, vnetja ter primarnih (limfomi) in sekundarnih (zasevki) neoplazem. Reaktivni limfadenitis je nespecifična, reaktivna proliferacija limfatičnih celic zaradi aktivacije humoralnega ali/in celičnega imunskega sistema. Vnetje v bezgavkah je najpogosteje zaplet vnetja v okolnih tkivih, iz katerih se patogeni mikroorganizmi po limfnih žilah razširijo v bezgavke (eksudativno granulocitno vnetje, absces, nekrozantno vnetje, granulomsko vnetje). V zahodnem svetu in tudi pri nas so najpogostejše primarne maligne neoplazme bezgavk zreli limfomi B, predvsem difuzni velikocelični limfom B in drobnocelični limfomi B (folikularni limfom, limfocitni limfom/kronična limfocitna levkemija B, limfom plaščnih celic, limfom marginalne cone, limfoplazmacitni limfom). Med sekundarnimi neoplazmami v bezgavkah so najpogostejši zasevki karcinomov.

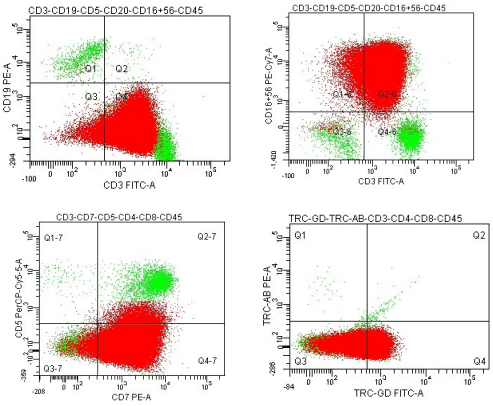
Za diagnostiko patoloških procesov v bezgavkah uporabljamo ABTI. Izvedemo jo lahko pod nadzorom očesa, UZ, CT, MR ali endoskopsko. V diagnostiki sekundarnih neoplazem je treba opredeliti vrsto in izvor malignoma ter napovedne dejavnike, ki so pomembni za načrtovanje specifičnega onkološkega zdravljenja. Pri sumu na limfom je treba ločiti med reaktivnim limfadenitisom in limfomom, določiti imunofenotipske lastnosti limfomskih celic s pretočnim citometrom in klasificirati limfom. V citopatologiji lahko klasificiramo le tiste limfome, ki imajo značilno citološko sliko in značilne imunofenotipske in molekularne lastnosti. Limfomov, pri katerih je za klasifikacijo pomembna arhitektura tkiva, ni mogoče klasificirati, potrebna je histopatološka preiskava. Tak primer je klasični Hodgkinov limfom (slika17).



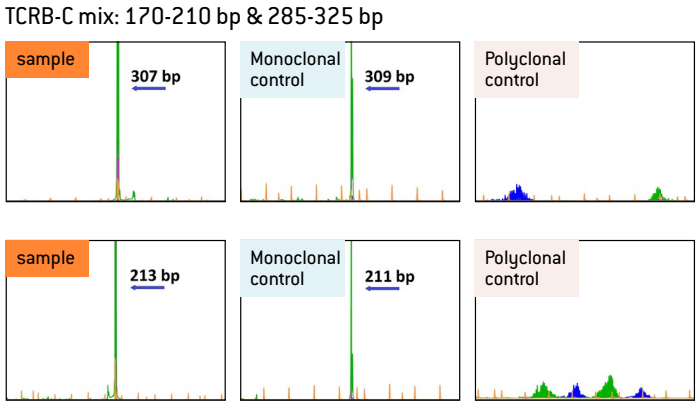
Slika 17. Citološka slika klasičnega Hodgkinovega limfoma v vzorcu ABTI bezgavke (barvanje po Giemsi, 40-x)

Mikroskopski pregled citološkega vzorca praviloma ne zadošča za zanesljivo razlikovanje med reaktivnimi limfocitnimi proliferacijami in limfomom, še manj pa za klasificiranje limfomov. Uporaba citolopatogije v diagnostiki limfomov je zato smiselna le, če imamo na voljo dodatne imunofenotipske in molekularnogenetske preiskave. Med imunofenotipskimi analizami največ uporabljamo IPC (slika 18), med molekularno gentskimi preiskavami pa analizo klonalnosti limfocitnih populacij z metodo PCR (slika 19).

- CD45+
- CD3d+
- CD7+
- CD16+56+
- $TCR_{\gamma\delta}$ +
- CD52d+
- CD5-
- CD4-
- CD8-
- CD10-



Slika 18. Antigenske lastnosti limfomskih celic in normalnih limfocitov T, določenih z IPC. Izraženje antigenov CD3, CD5, CD4 in CD8 je v limfomskih celicah spremenjeno. Populacija limfomskih celic je označena z rdečo, populacija limfocitov T pa z zeleno.



Slika19. Analiza klonalnosti limfocitnih populacij z metodo BIOMED 2 je pokazala monoklonalne celice T. Rezultat je skladen z rezultati IPC, ki so prikazani na sliki 11, in potrjuje diagnozo limfoma T.

Pri sumu na limfom sta citopatološka in histopatološka preiskava bezgavk, kostnega mozga in drugih limfatičnih organov komplementarni diagnostični metodi, brez katerih ni mogoče načrtovati sodobnega onkološkega zdravljenja. Kadar sumimo na limfom v bezgavkah in drugih ekstanodalnih limfatičnih tkivih, najprej opravimo citopatološko preiskavo, da potrdimo ali ovržemo sum na limfom in izberemo bezgavko, ki je primerna za biopsijo in histološki pregled. Histopatološka preiskava je obvezna pred prvim onkološkim zdravljenjem. Če kirurška biopsija ni izvedljiva zaradi lokalizacije limfoma ali bolnikovega splošnega slabega stanja, lahko bolnika zdravimo tudi na podlagi rezultatov citopatološke preiskave, ki pa mora hematoonkologu zagotoviti vse podatke, ki bi jih sicer dobil s histopatološko preiskavo. Samo s citopatološko preiskavo diagnosticiramo primarne limfome iz vzorcev likvorjev, steklovine, intraokularnih tumorjev in izlivov.

Citopatološko preiskavo uporabljamo tudi za ugotavljanje razširjenosti limfoma, oceno uspeha zdravljenja, diagnosticiranje transformacije indolentnega v agresivni limfom, potrditev ponovitve bolezni in določanje napovednih dejavnikov, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja (npr. CD20).

Ščitnica

Gomolji ali zatrdline v ščitnici so znak različnih bolezni žleze. Na področjih z zadostno vsebnostjo joda v prehrani, med katerimi je tudi Slovenija, ima tipne gomolje v ščitnici 5 odstotkov žensk in 1 odstotek moških. Z ultrazvočno preiskavo najdemo gomolje ščitnice pri 16 do 68 odstotkih preiskovancev. Gomolji so pogostejši pri ženskah in starejših. Raka ščitnice lahko dokažemo pri 7 do 15 odstotkih preiskovancev. ABTI ima pri evtireotičnih bolnikih z gomolji v ščitnici pomembno vlogo. Pri tistih z benignimi spremembami znižuje število nepotrebnih kirurških biopsij, bolnike s sumom na malignom ali z že potrjenim malignomom pa usmeri h kirurgu. Tako za tipne kot netipne gomolje se praviloma uporablja le ABTI, ki jo napravimo pod nadzorom UZ.

Za poročanje o patoloških spremembah v ščitnici v svetu in pri nas uporabljamo klasifikacijo po Bethesdi. Patološke spremembe razdelimo v šest diagnostičnih kategorij:

1. nediagnostično ali neuporabno (Bethesda I),
2. benigno (Bethesda II),
3. atipija folikularnih celic, neopredeljena (AFC-N) ali folikularna lezija, neopredeljena (Bethesda III),
4. folikularna neoplazma ali sumljivo za folikularno neoplazmo (Bethesda IV) (če je neoplazma sestavljena iz Hürthlovih onkocitnih celic v diagnozi napišemo neoplazma ali sumljivo za neoplazmo Hürthlovih celic),
5. sumljivo za malignom (Bethesda V),
6. maligno (Bethesda VI).

Z uporabo klasifikacije po Bethesdi se je povečala zanesljivost citopatološke diagnostike patoloških sprememb v ščitnici. Klasifikacija omogoča tudi napoved tveganja za malignom ščitnice. Tveganje za malignom je najmanjše v kategorijah po Bethesdi I in II (≤ 4 %) in največje v kategorijah V in VI (60–75 in 97–99 %). V kategoriji po Bethesdi III in IV je tveganje za malignom srednje (5–15 in 15–45 %). Pri vseh patoloških spremembah v ščitnici, ki jih razporedimo v kategorijo Bethesda IV ali več, sta potrebna kirurško zdravljenje in histološki pregled.

ABTI s pridom uporabljamo tudi pri opredeljevanju bolezenskih sprememb v žlezah slinavkah, pljučih in mediastinumu, trebušni slinavki, biliarnem sistemu, jetrih, ledvicah, nadledvičnici, ovarijih, mehkih tkivih in kosteh ter v očesu. Pomembno vlogo ima tudi pri bolnikih z znanimi zasevki, pri katerih kljub številnim diagnostičnim preiskavam ni mogoče ugotoviti izvora malignoma (t. i. origo ignota, do 5 % bolnikov z rakom). Pri njih je prav citološka preiskava pogosto tista, s katero diagnosticiramo maligno bolezen. Razvoj številnih novih protiteles nam je v zadnjem času omogočil, da že v začetku diagnostičnega postopka opredelimo izvor malignoma. S tem usmerimo in skrajšamo diagnostični postopek in pridobimo pomembne informacije za načrtovanje zdravljenja.

Barbara Gazič

HISTOPATOLOGIJA

Patologija je veda o bolezni. Njeno ime izvira iz grških besed pathos (bolezen) in logos (veda) in vključuje vedenje o vzrokih (etiologiji) bolezni, mehanizmih nastanka in razvoja bolezni (patogenezi) ter makroskopskih in mikroskopskih spremembah organov, tkiv in celic (morfologiji), kar omogoča natančno opredelitev narave bolezni (diagnozo), napoved poteka bolezni (prognozo) in omogoča izbiro ustreznega zdravljenja. Najpomembnejša naloga patologa je prepoznava bolezni in postavitev diagnoze na podlagi ugotavljanja morfoloških sprememb v celici, tkivu ali organu. Za postavitev pravilne histološke diagnoze je treba bolezni pravilno razvrstiti. Bolezni moramo opisati, opredeliti in poimenovati, preden jih lahko diagnosticiramo, zdravimo in preučujemo. Strokovno strinjanje (konsenz) glede definicije in terminologije pri posamezni bolezni je podlaga klinične prakse in raziskav. Dober razvrstitveni sistem (klasifikacija) mora vsebovati entitete, ki so jasno opredeljene, klinično prepoznavne in se med seboj ne prekrivajo. Klasifikacijo bolezni omogočata dva osnovna procesa: identifikacija posameznih bolezenskih kategorij in razvrščanje posameznih bolezni v določeno kategorijo. Oba procesa sta osrednji delpatologovega dela. Onkološki patolog s pregledom vzorca kirurško odstranjenega tumorja poleg diagnoze opredeli tudi regionalno razširjenost (stadij) bolezni, radikalnost operacije in uspešnost morebitnega predoperativnega (neoadjuvantnega) zdravljenja. S pomočjo imunohistokemičnih in molekularnih preiskav patolog opredeli tudi dodatne lastnosti tumorja oz. dejavnike, ki jih na podlagi morfoloških lastnosti ni mogoče določiti, vendar pa tako kot histološki tip tumorja, stopnja malignosti (diferenciacije) in stadij vplivajo na potek bolezni in/ali odgovor na specifično (biološko/tarčno) zdravljenje.

HISTOPATOLOŠKA RAZVRSTITEV IN LASTNOSTI TUMORJEV

Osnovna lastnost tumorskih celic je njihova prekomerna in nenadzorovana rast. Tumorske celice imajo okvarjene mehanizme, ki uravnavajo njihovo delitev. Z nenadzorovano rastjo tumorji vplivajo na normalne celice v okolici in jim jemljejo hranila in kisik. Tumorje razvrščamo glede na:

- naravo (na benigne in maligne);
- tkivno diferenciacijo (na epitelijske, mezenhimske, nevroektodermalne, embrionalne, tumorje zarodnih celic in tumorje hematopoetskih in limfatičnih tkiv);
- izvor tkiva (na ektodermalne, mezodermalne in endodermalne).

V vsaki kategoriji je več tipov tako benignih kot malignih tumorjev, pri številnih tumorjih pa obstaja tudi več podtipov. V tabeli 2 so prikazane osnovne kategorije in posamezni primeri nekaterih benignih in malignih tumorjev. Njihovo število

je dejansko mnogo večje: v vsaki klasifikaciji tumorjev posameznih organskih sistemov je opisanih več deset različnih entitet. Benigni tumorji so morfološko zelo podobni normalnim tkivom, so dobro diferencirani, rastejo počasi, so dobro omejeni in ne zasevajo. Maligni tumorji so morfološko lahko precej različni od izvornega tkiva. Lahko so dobro, zmerno ali slabo diferencirani ali pa povsem nediferencirani (anaplastični), zato včasih na podlagi histološke slike sploh ne moremo določiti njihovega izvora. Praviloma rastejo hitro, so slabo omejeni, infiltrirajo normalno tkivo v okolici in lahko zasevajo po limfnih (limfogeno) ali/in krvnih žilah (hematogeno).

Tabela 2. Osnovne kategorije in primeri posameznih tipov benignih in malignih tumorjev

		Narava tumorja	
Izvor celice	**Tkivna diferenciacija**	**Benigni tumorji**	**Maligni tumorji**
Ektoderm	Ploščati epitel	Papilom	Ploščatocelični karcinom
	Melanocit	Nevus	Maligni melanom
Mezoderm	Maščevje	Lipom	Liposarkom
	Hrustanec	Hondrom	Hondrosarkom
	Kost	Osteom	Osteogeni sarkom
	Krvne žile	Hemangiom	Angiosarkom
	Vezivo	Fibrom	Fibrosarkom
	Gladko mišičje	Leiomiom	Leiomiosarkom
	Progasto mišičje	Rabdomiom	Rabdomiosarkom
	Celice kostnega mozga ali limfatičnih tkiv		Levkemija/limfom
Endoderm	Žlezni epitel	Adenom	Adenokarcinom
	Hepatociti	Adenom	Hepatocelični karcinom

VZORCI ZA HISTOPATOLOŠKA PREISKAVO

Za načrtovanje optimalnega zdravljenja tumorjev je potreben mikroskopski pregled bioptičnega tkivnega vzorca, na podlagi katerega postavimo histološko diagnozo. Glede na način odvzema tkiva ločimo več vrst biopsij. Igelna biopsija ali biopsija z debelo iglo je diagnostični postopek, pri katerem s pomočjo igel različnega premera (od 0,7 do 3,2 mm) radiolog odvzame za potrebe histološke preiskave stebričast vzorec tkiva. Če je tumor slabo tipen ali ni tipen, opravi biopsijo pod nadzorom ultrazvoka, rentgena ali računalniške tomografije. Endoskopsko biopsijo – odščip – opravi endoskopist, ki s pomočjo kleščic na endoskopu odvzame majhen del tkiva znotraj votlega organa. Kiretaža ali abrazija je postopek, v katerem s posebnim instrumentom (kireto) izpraskamo tkivni vzorec. Ekscizija je kirurška biopsija z izrezanjem, pri kateri v celoti odstranimo manjše, povrhnje ležeče tumorje; resekcija pa je kirurška odstranitev tumorja, skupaj z organom, v katerem je vzniknil tumor. Ne glede na način odvzema tkiva oz. vrsto biopsije je treba majhne vzorce tkiva takoj fiksirati v formalinu, da preprečimo avtolitične procese, ki lahko zelo hitro povsem uničijo tkivo do te mere, da histološki pre-

gled in opredelitev tkiva nista več mogoča. Večje vzorce, ekscizije in resekcije, pošlje kirurg takoj po odvzemu nefiksirane na oddelek za patologijo, kjer jih v skladu s standardiziranimi postopki oskrbi patolog. Patolog lahko odvzame del svežega tkiva za t. i. tumorsko banko oz. morebitne molekularnogenetske preiskave ali za preiskave s pretočnim citometrom, preostanek tumorja pa fiksira v formalinu.

PREISKOVALNE METODE V HISTOPATOLOGIJI

V večini primerov je mogoče diagnozo postaviti že z mikroskopskim pregledom rutinsko obarvanih histoloških preparatov. Ker je večina tkiv brez barve, jih je treba ustrezno obarvati, da jih s svetlobnim mikroskopom sploh lahko vidimo in ločimo med seboj posamezne tkivne sestavine. V ta namen uporabljamo mešanico kislih in bazičnih barvil, ki selektivno obarvajo različne tkivne elemente. Sestavine, ki vsebujejo kisline (npr. jedrne beljakovine), reagirajo z bazičnimi barvili, kisla barvila pa reagirajo z bazičnimi komponentami (npr. citoplazemskimi beljakovinami). Barvanje s hematoksilinom in eozinom (HE) je temeljna metoda, ki se v ta namen uporablja v histopatologiji. Hematoksilin obarva jedra modro, eozin pa citoplazmo rožnato. Uporabljamo pa tudi druga t. i. specialna barvanja, s katerimi lahko bolj selektivno prikažemo določene tkivne strukture, kot so retikulin, elastična vlakna, kolagen, amiloid, fibrin itd., ali pa patogene bakterije in glive.

Kadar na podlagi rutinskega in specialnih barvanj ne moremo natančno opredeliti tipa tumorja in njegovih lastnosti, uporabimo naprednejše preiskovalne metode, kot so imunohistokemija, fluorescenčna in situ hibridizacija (FISH) in molekularnogenetske preiskave. Imunohistokemija je večstopenjska metoda, ki vključuje interakcijo med tarčnim antigenom (beljakovino, ki jo želimo v tumorskih celicah dokazati) in specifičnim protitelesom, ki je označeno tako, da ga lahko vidimo s svetlobnim ali fluorescenčnim mikroskopom. S tem dokažemo prisotnost ali odsotnost določenega tarčnega antigena v celicah tumorja. Za razliko od imunohistokemije, ki jo uporabljamo za detekcijo specifičnih celičnih beljakovin, pa nam in situ hibridizacija (ISH) omogoča detekcijo tarčnih sekvenc RNA ali DNA. Za vizualni prikaz tarčnih sekvenc nukleinskih kislin uporabljamo različne detekcijske sisteme. Pri FISH uporabljamo fluorescenčna barvila in fluorescenčni mikroskop, pri kromogeni in situ hibridizaciji (CISH) pa kromogena barvila in svetlobni mikroskop. V procesu preiskave komplementarna veriga DNA ali RNA, ki jo imenujemo sonda ali ‚proba', ob višji temperaturi hibridizira s tarčno sekvenco DNA ali RNA v tumorski celici. Nehibridizirane sonde speremo, fluorescenčno ali kromogeno barvilo na hibridizirani sondi pa nam prikaže mesto hibridizacije oz. tarčne sekvence nukleinske kisline. Tako lahko dokažemo pomnožitev (amplifikacijo) ali pa translokacijo določenega gena. Imunohistikemične in ISH preiskave uporabljamo v patologiji predvsem za opredelitev limfomov in sarkomov, vse pogosteje pa tudi za ugotavljanje napovednih (prognostičnih in prediktivnih) dejavnikov.

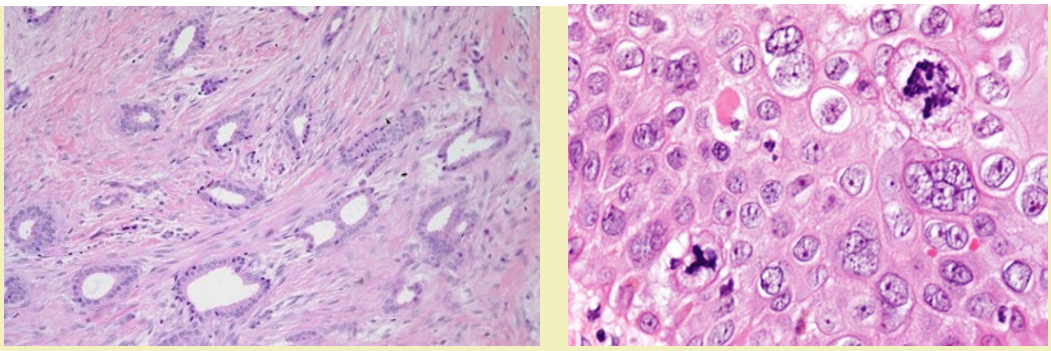
Histološki pregled tumorjev

Patolog na podlagi mikroskopskega pregleda standardno obarvanih preparatov in rezultatov dodatnih preiskav svoje ugotovitve zapiše v obliki standardiziranega izvida. To pomeni, da mora pri vsakem tumorju določiti vse zahtevane parametre, ki so potrebni za napoved poteka bolezni in izbiro ustreznega zdravljenja, in jih zapisati v izvid na dogovorjen, vedno enak način. Patolog z mikroskopskim pregledom določi histološki tip tumorja, ki je podlaga histološke diagnoze, določi pa tudi stopnjo malignosti (gradus) in razširjenost bolezni (stadij), oceni radikalnost kirurškega posega in uspešnost morebitnega predoperativnega zdravljenja ter navede rezultate dodatnih preiskav za ugotavljanje napovednih dejavnikov.

Glede na postavljeno histološko diagnozo zdravimo tumorje kirurško, z radioterapijo ali s sistemsko terapijo (kemoterapijo, tarčnimi zdravili, imunoterapijo). Različni tumorji se lahko med seboj močno razlikujejo po odzivnosti na različna zdravljenja: za dosego optimalnega učinka jih pogosto zdravimo s kombinacijo dveh ali vseh naštetih terapevtskih načinov. Stopnjo malignosti tumorja, ki jo imenujemo tudi histološki gradus, opredeli patolog z mikroskopskim pregledom tumorskega tkiva. Nekateri tumorji so po svoji naravi bolj, drugi pa manj agresivni. Višja kot je stopnja malignosti, višji je histološki gradus, kar pomeni, da je tumor slabše diferenciran in hkrati bolj agresiven. Histološka merila za oceno gradusa se pri različnih vrstah tumorja nekoliko razlikujejo, na splošno pa patolog pri gradiranju tumorja oceni:

- atipije jeder tumorskih celic;
- mitotski indeks (število mitoz na določeni površini tumorja);
- stopnjo diferenciacije (podobnost tumorja ustreznemu normalnemu tkivu);
- pri nekaterih tumorjih tudi prisotnost in obseg nekroze.

Večino tumorjev razvrščamo glede na gradus v tri skupine, in sicer v tumorje nizke stopnje malignosti (gradus 1), tumorje srednje stopnje malignosti (gradus 2) in tumorje visoke stopnje malignosti (gradus 3). Med tumorje, pri katerih je stopnja malignosti tesno povezana s potekom in izidom bolezni, spadajo zlasti rak dojke (sliki 20A in 20B), rak prostate in sarkomi.



A) Dobro diferenciran karcinom dojke (gradus 1), HE 40-x

B) Slabo diferenciran karcinom dojke (gradus 3), HE 40-x

Slika 20. Karcinom dojke

Za oceno razširjenosti oz. stadija maligne bolezni uporabljamo v onkologiji sistem TNM, v katerem s komponento T (tumor) opredelimo razširjenost primarnega tumorja, s komponento N (angl. node) prizadetost oz. neprizadetost področnih bezgavk, s komponento M (metastaze) pa prisotnost oz. odsotnost oddaljenih zasevkov. Različne kombinacije kategorij T, N in M združujemo v stadije.

Razširjenost bolezni lahko ocenimo tudi na podlagi kliničnega pregleda ter endoskopskih in slikovnih preiskav. V tem primeru govorimo o klinični zamejitvi oz. kliničnem stadiju (cTNM). Patološka zamejitev (pTNM), ki jo določi patolog na podlagi natančnega makroskopskega in mikroskopskega pregleda kirurškega resektata, je precej bolj natančna in zanesljiva. Patolog lahko določi stadij tudi na kirurškem vzorcu, pridobljenem po končanem predoperativnem zdravljenju (ypTNM), pri čemer ocenjuje učinek predoperativnega zdravljenja s kemo- in/ali radioterapijo. Učinek neoadjuvantnega zdravljenja močno vpliva na prognozo in nadaljnje zdravljenje.

Razširjenosti primarnega tumorja (pT) ocenimo z vrednostjo od 1 do 4 glede na velikost tumorja (npr. pri raku dojke), ohranjenost gibljivosti strukture, iz katere je vzniknil (npr. pri raku glasilk), ali glede na razširjenost tumorja na posamezne strukture prizadetega organa (npr. pri raku širokega črevesa, pri katerem ocenjujemo, katere plasti črevesne stene prerašča tumor) oz. ali vrašča v sosednje strukture in organe. Pri posameznih vrstah tumorjev (npr. pri germinativnih tumorjih testisa) je ocena pT odvisna tudi od prisotnosti tumorskih celic v limfnih ali krvnih žilah. Za isto številčno oceno razširjenosti primarnega tumorja (pT) veljajo za tumorje v različnih organih različna merila.

Za natančno oceno prizadetosti področnih bezgavk (pN) mora patolog izolirati in mikroskopsko pregledati vse bezgavke, ki jih je skupaj s tumorjem odstranil kirurg. Ocena je tem bolj zanesljiva, čim več bezgavk odstrani kirurg oz. pregleda patolog. Če je število izoliranih in pregledanih bezgavk majhno, obstaja možnost, da je patolog katero izmed metastatskih bezgavk spregledal in zaradi tega podcenil razširjenost bolezni. Status bezgavk izrazimo kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk. Na podlagi statusa bezgavk patolog s številčnimi vrednostmi od 0 do 3 določi stadij pN. pN0 pomeni, da v nobeni od pregledanih bezgavk ni zasevkov; ostale vrednosti (1–3) veljajo za različno število in/ali velikost prizadetih bezgavk v različnih organih. Pri nekaterih tumorjih (npr. pri melanomu, karcinomu dojke in karcinomu zunanjih spolovil) namesto takojšnje odstranitve vseh področnih bezgavk kirurg najprej odstrani t. i. varovalno bezgavko (angl. sentinel node). Varovalna bezgavka je prva bezgavka (lahko gre tudi za več bezgavk), v katero se steka limfa iz področja, v katerem leži tumor. V tej bezgavki se nakopičita izotop in/ali barvilo, ki ga kirurg pred operacijo vbrizga v področje tumorja, kar omogoča njeno identifikacijo. Varovalno bezgavko patolog po odstranitvi mikroskopsko v celoti natančno pregleda. Če v varovalni bezgavki ni zasevkov, je možnost zasevkov v preostalih bezgavkah izjemno majhna, zato odstranitev vseh področnih bezgavk ni potrebna.

Oznaka M se nanaša na prisotnost oddaljenih metastaz, pri čemer M0 pomeni, da oddaljenih metastaz ni, in M1, da so oddaljene metastaze prisotne. Patolog

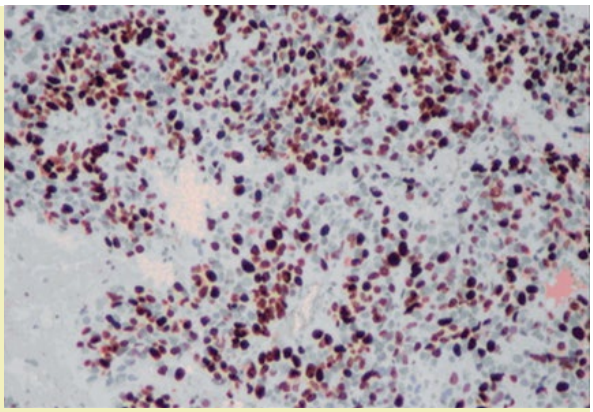
le redko dobi vzorec oddaljene metastaze, ki ga lahko histološko potrdi, zato v svojem izvidu kategorijo M večkrat izpusti.

Patolog mora pri pregledu kirurško odstranjenega vzorca s tumorjem pravilno oceniti tudi radikalnost operacije oz. oddaljenost tumorja od kirurških robov. Zanesljivo lahko oceni kirurške robove le, če kirurg pošlje na histološko preiskavo nefiksirani vzorec, kakršnega je odstranil pri operaciji. Patolog kirurške robove najprej obarva s posebnim tušem, ki trajno obarva tkivo, in šele nato preparat prereže v skladu z doktrino makroskopske obdelave, običajno preko tumorja, vzdolž daljše osi vzorca. Z natančnim makroskopskim pregledom oceni razdaljo med tumorjem in kirurškim robom in iz mest, kjer je tumor robu najbliže, odvzame vzorce tkiva za histološki pregled. V primeru, da je že pri makroskopskem ogledu preparata očitno vidna rast tumorja v kirurški rob, govorimo o resekciji R2; v primeru, da je tumor viden v kirurškem robu šele pri mikroskopskem pregledu, pa o resekciji R1. Če v kirurških robovih ni tumorja, govorimo o resekciji R0. Po neradikalnem kirurškem posegu obstaja velika verjetnost, da se bo tumor brez dodatnega zdravljenja ponovil; potrebna je ponovna ekscizija (reekscizija) prizadetega kirurškega robu ali vsaj dodatno, adjuvantno zdravljenje z radioterapijo in/ali sistemsko terapijo. Po resekciji R0 je verjetnost ponovitve tumorja tem manjša, čim večja je razdalja med robom tumorja in kirurškim robom.

V nekaterih primerih se pred kirurškim zdravljenjem odločimo za predoperativno (neoadjuvantno) radioterapijo in/ali sistemsko terapijo. Eden od namenov neoadjuvantne terapije je, da skušamo tumor pred operacijo zmanjšati in s tem omogočiti kasnejšo popolno, radikalno odstranitev tumorja s čim manj obsežnim in s tem mutilantim kirurškim posegom. Posamezni tumorji so izhodiščno preveliki in pri njih kakršen koli kirurški poseg ni smiseln (inoperabilni); z neoadjuvantnim zdravljenjem jih skušamo zmanjšati do te mere, da bi jih sploh lahko operirali. Učinek predoperativne kemoterapije oceni patolog z natančnim mikroskopskim pregledom kirurškega preparata. Če v njem vitalnih tumorskih celic ni več, ocenimo učinek predoperativne terapije kot »popolni odgovor« na neoadjuvantno zdravljenje; če najdemo le mikroskopske ostanke tumorja, ocenimo učinek kot dober. Prognoza bolezni je v primerih »popolnega ali dobrega odgovora« bistveno boljša kot v primerih, ko so spremembe v tumorju po neoadjuvantnem zdravljenju manj izrazite ali pa sprememb sploh ni, ker pomeni, da to zdravljenje ni bilo učinkovito. Patološka ocena učinka predoperativne terapije (ypTNM) pomembno vpliva tudi na izbiro pooperativnega zdravljenja.

Napovedni dejavniki so tiste lastnosti primarnega tumorja, ki bodisi napovedujejo potek bolezni (te imenujemo prognostični dejavniki) ali pa so povezani z odgovorom na radioterapevtsko in/ali sistemsko zdravljenje (te imenujemo prediktivni dejavniki).

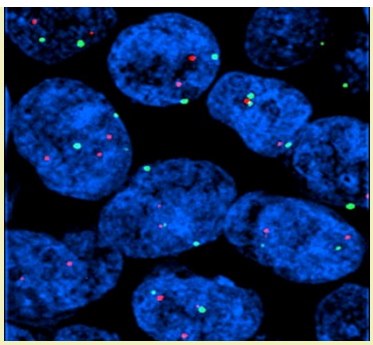
Najpomembnejši prognostični dejavniki so histološki tip tumorja, histološki gradus in stadij (pTNM). Pri nekaterih tumorjih sta pomembna negativna prognostična dejavnika tudi prisotnost invazije v krvne in/ali limfne žile (vaskularna invazija) ter prisotnost širjenja tumorskih celic ob večjih živcih (perinevralna invazija). Eden od pomembnih prognostičnih dejavnikov pri številnih tumorjih je proliferacijska aktivnost, ki jo lahko ovrednotimo na različne načine. Ena od



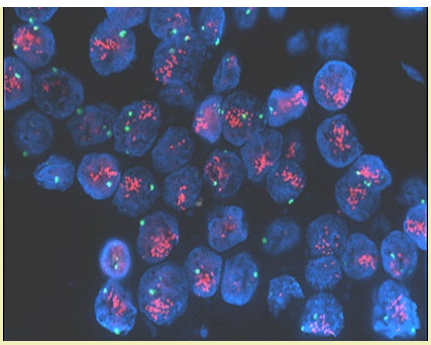
Slika 21. Na antigen Ki67 vezano protitelo MIB-1 prikaže številna pozitivna jedra v tumorskih celicah, kar je znak visoke proliferacijske aktivnosti tumorja, MIB 10-x.

enostavnejših možnosti je opredelitev mitotske aktivnosti, ki jo določimo na podlagi števila mitoz, najdenih na določeni površini tumorskega tkiva. Mitotska aktivnost je pri večini tumorjev tudi ena od komponent, ki jih ocenjujemo z namenom določitve histološkega gradusa. Proliferacijsko aktivnost največkrat ocenjujemo imunohistokemično, z deležem tumorskih celic, ki so pozitivne na jedrni antigen Ki67. Tega izražajo le deleče se celice v fazah celičnega cikla G1, S, G2 in M, ne izražajo pa ga mirujoče celice v fazi G0. Imunohistokemično ga prikažemo s protitelesom MIB-1, ki se veže na jedrni antigen Ki67 (slika 21).

Prediktivni napovedni dejavniki so tiste lastnosti tumorja, na podlagi katerih lahko sklepamo, ali je tumor občutljiv na določeno zdravilo ali obsevanje in se bo dobro odzval na tako zdravljenje. Določamo jih imunohistokemično, s preiskavo FISH ali pa z molekularnogenetskimi preiskavami. Klasični primer prediktivnih dejavnikov so hormonski receptorji, estrogenski (ER) in progesteronski (PR), v tkivu karcinoma dojke. Tumorji, ki izražajo hormonske receptorje (hormonsko odvisni tumorji), so občutljivi na zdravljenje s hormonsko blokado. Izražanje teh receptorjev določamo imunohistokemično. Ker obstaja neposredna zveza med deležem tumorskih celic, ki izražajo hormonske receptorje, in odgovorom na hormonsko zdravljenje, mora patolog pri interpretaciji imunohistokemične reakcije na ER in PR oceniti tudi delež pozitivnih tumorskih celic. Pri tumorjih, ki ne izražajo hormonskih receptorjev (hormonsko neodvisni tumorji), ne pričakujemo učinka hormonskega zdravljenja, zato bolnic ne zdravimo s hormonsko blokado. Podobno velja za zdravljenje s tarčnim zdravilom trastuzumabom, ki je učinkovito le pri tistih bolnicah s karcinomom dojke, ki imajo v membrani tumorskih celic prekomerno izraženi receptor HER2 oz. v jedru pomnoženi gen *HER2*, ki kodira ta receptor. Prekomerno izraženi protein dokažemo imunohistokemično, pomnoženi gen pa s preiskavo FISH (sliki 22A in 22B).



A) V jedrih prikazanih tumorskih celic sta dva ali trije rdeči signali, ki označujejo gen HER2: HER2 ni pomnožen (FISH HER2).



B) V jedrih prikazanih tumorskih celic so številni rdeči signali, ki označujejo gen HER2: HER2 je pomnožen (FISH HER2).

Slika 22. Prikaz pomnoženega gena s preiskavo FISH

Tarčno zdravljenje je uspešno tudi pri nekaterih tumorjih, ki imajo translokacijo gena *ALK*. Translokacijo lahko dokažemo z metodo FISH. V primeru, da translokacija ni prisotna, vidimo v jedru tumorske celice zeleni in rdeči signal blizu drug drugega, v primeru translokacije pa sta zeleni in rdeči signal razmaknjena, ker se je spremenila lega gena *ALK* glede na centromerno regijo kromosoma. Bolnike v primeru dokazane translokacije uspešno zdravimo z biološkim zdravilom crizotinib. V zadnjem času imunohistokemično ugotavljamo tudi občutljivost nekaterih tumorjev na zdravljenje z imunoterapijo. Tumorje, katerih celice prekomerno izražajo ligand PD-L1, lahko uspešno zdravimo z inhibitorji PD-1/PD-L1. Ti s prekinitvijo povezave med receptorjem PD-1 in ligandom PD-L1 preprečujejo supresijo bolnikovega imunskega sistema, ki jo sproža vezava PD-L1 na PD-1, in omogočijo, da bolnikove imunske celice same poiščejo ter uničijo tumorske celice oz. preprečijo, da bi se te izognile imunskemu odgovoru organizma.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Rifai, N. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 6. izdaja. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017.
2. Guder, W. G., Narayanan, S. Pre-Examination Procedures in Laboratory Diagnostics: Preanalytical Aspects and Their Impact on the Quality of Medical Laboratory Results. Berlin, Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2015.
3. Geisinger, K. R., Stanley, M. W., Rabb, S. S., Silverman, J. F., Abati, A. Modern Cytopathology. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003.
4. Cibas, E. S., Ducatman, B. S. Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlation. 4. izdaja. Philadephia: Elisver; 2014.
5. Primic Žakelj, M., Ivanuš, U. (ur.). 7. izobraževalni dan programa ZORA. Brdo pri Kranju, 17. maj 2017. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2017.
6. Rosenthal, D. L., Wojcik, E. M., Kurtycz, D. F. I. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. Heildelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2016.
7. Bračko, M. Patologija v onkologiji. V: Novaković, S., Hočevar, M., Jezeršek Novaković, B., Strojan, P., Žgajnar, J. (ur.). Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009: 85–88.
8. Zidar, N., Gale, N. Osnove patologije. Ljubljana: Katedra za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani; 2011.
9. Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C. Robbins Basic Pathology. 9. izdaja. Philadelphia: Saunders; 2013.
10. Swerdlow, S. H., Campo, E., Lee Haris, N., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., in sod. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2017.

07 DIAGNOSTIČNE METODE V ONKOLOGIJI: RADIOLOŠKE IN NUKLEARNOMEDICINSKE METODE

Maja Marolt Mušič, Katarina Šurlan Popović, Igor Kocijančič, Jernej Vidmar, Vladka Salapura, Peter Popović, Ivana Žagar

POVZETEK

Radiološke in nuklearnomedicinske diagnostične metode so pomemben del celovite obravnave onkoloških bolnikov. Zajemajo odkrivanje rakave bolezni, zamejitev bolezni, ugotavljanje ponovitve bolezni, sledenje učinka zdravljenja ter odkrivanje zapletov tako same bolezni kot tudi zdravljenja. Preiskave delimo na radiološke in funkcionalne oz. nuklearnomedicinske.

Med radiološke preiskave štejemo klasične rentgenske (RTG), ultrazvočne (UZ), CT in MR preiskave. Pod kontrolo različnih preiskovalnih metod lahko tudi odvzamemo biološki material za nadaljnjo analizo, apliciramo zdravila ali izvajamo paliativne posege, ki izboljšajo stanje bolnikov.

Z nuklearnomedicinskimi metodami odkrivamo motnje v delovanju tkiv in organov in pridobimo bolj celovit vpogled v obseg in morebitno ponovitev bolezni. Z apliciranimi radiofarmaki označimo lahko še netipne rakaste ali predrakaste spremembe, tudi varovalne bezgavke, kar omogoča bolj ciljano zdravljenje. Nekatere oblike rakave bolezni lahko z aplikacijo radiofarmakov tudi zdravimo.

Maja Marolt Mušič

RADIOLOŠKE DIAGNOSTIČNE IN INTERVENCIJSKE METODE

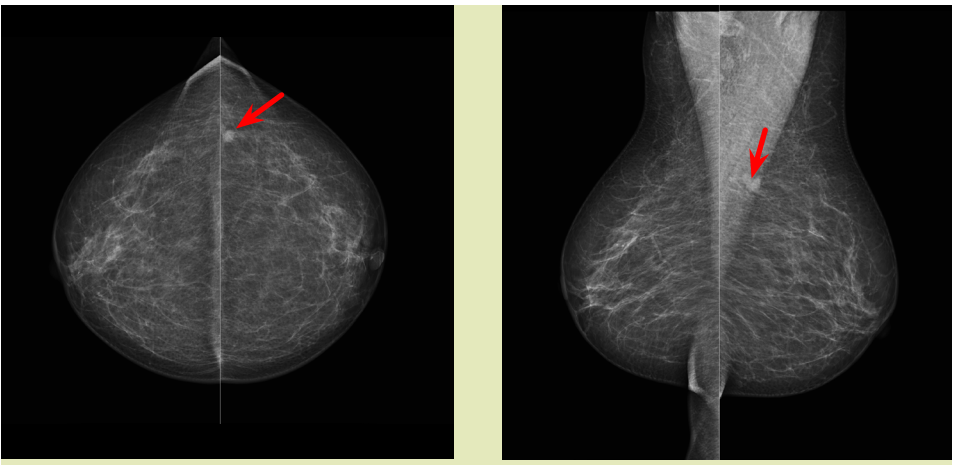
V radiološki diagnostiki pri onkoloških bolnikih uporabljamo naslednje diagnostične metode:

- klasično rentgensko slikanje (RTG), vključno z mamografijo,
- ultrazvočno preiskavo (UZ),
- računalniško tomografijo (CT),
- magnetno resonanco (MR),
- intervencijske posege pod kontrolo različnih metod.

Navedene metode so pomembne tako za odkrivanje in zamejitev rakave bolezni kot tudi v vseh fazah zdravljenja in med sledenjem onkoloških bolnikov. Pomen posameznih radioloških metod kot tudi algoritmi njihove uporabe so predstavljeni v podpoglavjih.

Odkrivanje rakave bolezni lahko poteka načrtno s presejanjem ali naključno ob izraženih težavah oz. pri rutinskih pregledih.

- *Presejanje (t. i. screening)* Izmed vseh slikovnih preiskav, ki so danes na voljo, samo mamografijo uporabljamo kot preventivno metodo za presejanje pri raku dojke. Od drugih slikovnih preiskav je pogosto omenjana nizkodozna CT preiskava pljuč v povezavi z zgodnjim odkrivanjem raka pljuč, ki je v nekaterih državah ZDA že uvedena kot presejalna metoda, čeprav še vedno ni opredeljena tarčna populacija oziroma niso poenoteni vključitveni kriteriji.



Slika 1. Presejalna mamografija, opravljena v dveh standardnih projekcijah, pri katerih je v zunanjem zgornjem kvadrantu leve dojke vidna majhna, klinično netipna tumorska formacija – rak dojke

V Sloveniji poteka od leta 2008 preventivni program za zgodnje odkrivanje raka dojke DORA, ki temelji na rentgenski diagnostiki oziroma mamografiji (slika 1). Cilj programa je odkrivanje rakastih, klinično še netipnih sprememb v dojkah, izboljšati prognozo bolnic z rakom dojke in zmanjšati umrljivost zaradi te bolezni za 30 odstotkov. V program DORA so vabljene asimptomatske ženske od 50. do 69. leta starosti, ki vsaki dve leti opravijo mamografsko slikanje dojk.

- *Naključno odkritje rakave bolezni* Številni primeri raka so pogosto odkriti ob rutinskih slikovnih preiskavah, ki so opravljene ob različnih priložnostih:
  - bolniki z različnimi simptomi, ki niso nujno povezani s kasneje ugotovljeno maligno boleznijo, so napoteni na slikovne preiskave, pri katerih so odkrite spremembe, sumljive za rakavo bolezen; npr. naključno je odkritih skoraj polovica malignih tumorjev ledvic, ko bolniki še nimajo kliničnih težav zaradi ledvičnega tumorja;
  - pri slikovnih preiskavah, opravljenih v sklopu priprav za operativni poseg, npr. naključno odkrita sprememba v pljučnem parenhimu, ki je sumljiva za primarni pljučni rak;
  - asimptomatski bolniki, ki opravljajo preiskave v sklopu rutinskih pregledov (ob nastopu delovnega razmerja, pred vozniškim izpitom ipd.).

Zamejitev novo odkrite rakave bolezni Slikovne preiskave so sestavni del zamejitvenih preiskav pri novo odkriti bolezni. Pomembno je, da poleg velikosti tumorja in lokalnega stanja, tj. vraščanja tumorja v sosednje strukture in organe, ocenimo, ali so prizadete področne bezgavke in potrdimo oziroma izključimo prisotnost oddaljenih zasevkov. Za opredelitev stadija bolezni uporabljamo mednarodno uveljavljeno klasifikacijo TNM. Stadij bolezni odločilno vpliva na izbiro zdravljenja in prognozo.

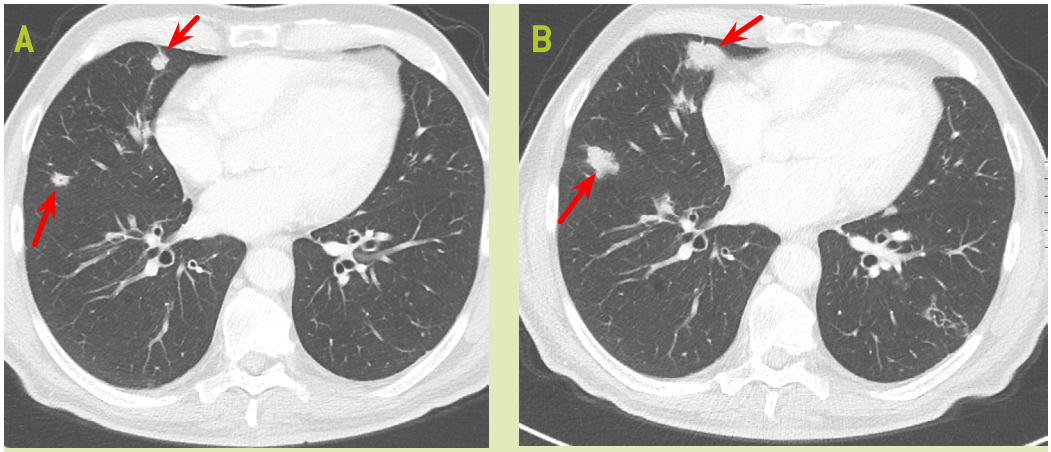
Velikost primarnega tumorja je v klasifikaciji TNM obravnavana različno glede na vrsto oziroma lokacijo tumorja, npr. pri raku dojke pomeni stadij T1 tumor velikosti do 2 cm, medtem ko pri raku črevesja stadij T1 pomeni, da tumor še ne vrašča v lamino muscularis proprio. Zato je izbor metode, s katero bomo opravili zamejitev, odvisen prav od tega, za kateri tumor gre. Primer: pri raku debelega črevesa dobimo vse pomembne informacije s CT preiskavo, medtem ko je treba odnos do pomembnih struktur pri raku danke opredeliti z MR preiskavo. Katera diagnostična preiskava je najbolj ustrezna za zamejitev bolezni, je opredeljeno v smernicah za obravnavo posamezne vrste raka.

Prizadetost področnih bezgavk ocenjujemo z različnimi slikovnimi metodami, npr. pri raku dojke z UZ preiskavo pazduhe, pri raku debelega črevesa s CT preiskavo in pri raku prostate, danke ali maternicnega vratu z MR preiskavo. Pomanjkljivost vseh naštetih preiskav je, da verjetnost za prizadetost bezgavk ocenjujemo glede na njihovo velikost in obliko. Zavedati se moramo, da je zasevek lahko prisoten že v normalno velikih bezgavkah. Natančnejšo informacijo ponuja, ne glede na velikost bezgavke, funkcionalna PET/CT preiskava.

Glede oddaljenih zasevkov dobimo največ informacij bodisi s CT preiskavo ali PET/CT preiskavo.

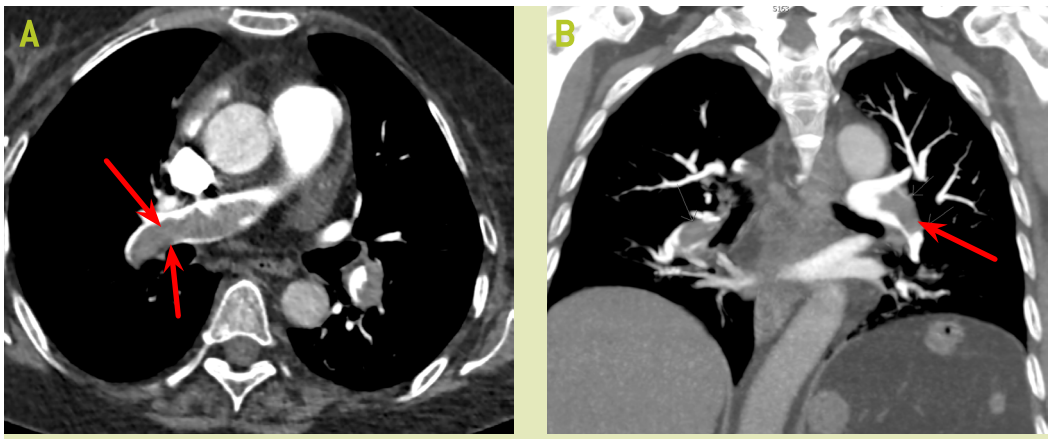
Natančna zamejitev bolezni je pomembna za načrtovanje zdravljenja: za način, kako bomo pristopili k zdravljenju, kot tudi za načrtovanje izvedbe kirurškega ali radioterapevtskega zdravljenja. Primer: pri bolnici z lokalno napredovalim rakom dojke in prizadetostjo pazdušnih bezgavk bomo začeli zdravljenje z neoadjuvantno sistemsko terapijo in nadaljevali s kirurškim zdravljenjem, bolnica, pri kateri nismo dokazali bolezni v pazdušnih bezgavkah, pa bo najprej operirana.

Ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja CT preiskava je najboljša radiološka metoda, s katero spremljamo učinek zdravljenja. Preiskava je izvedena hitro in je ponovljiva. Pri CT preiskavi vedno, razen kadar obstajajo kontraindikacije (alergija na kontrastno sredstvo, slaba ledvična funkcija) uporabimo intravensko kontrastno sredstvo. Za oceno učinka terapije uporabljamo mednarodno uveljavljene kriterije RECIST (angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Učinek terapije ocenimo bodisi kot popolni odgovor, delni odgovor, stagnacijo bolezni ali kot napredovanje bolezni (slika 2). Pri tumorjih centralnega živčnega sistema je metoda izbora za sledenje bolezni po zdravljenju MR.



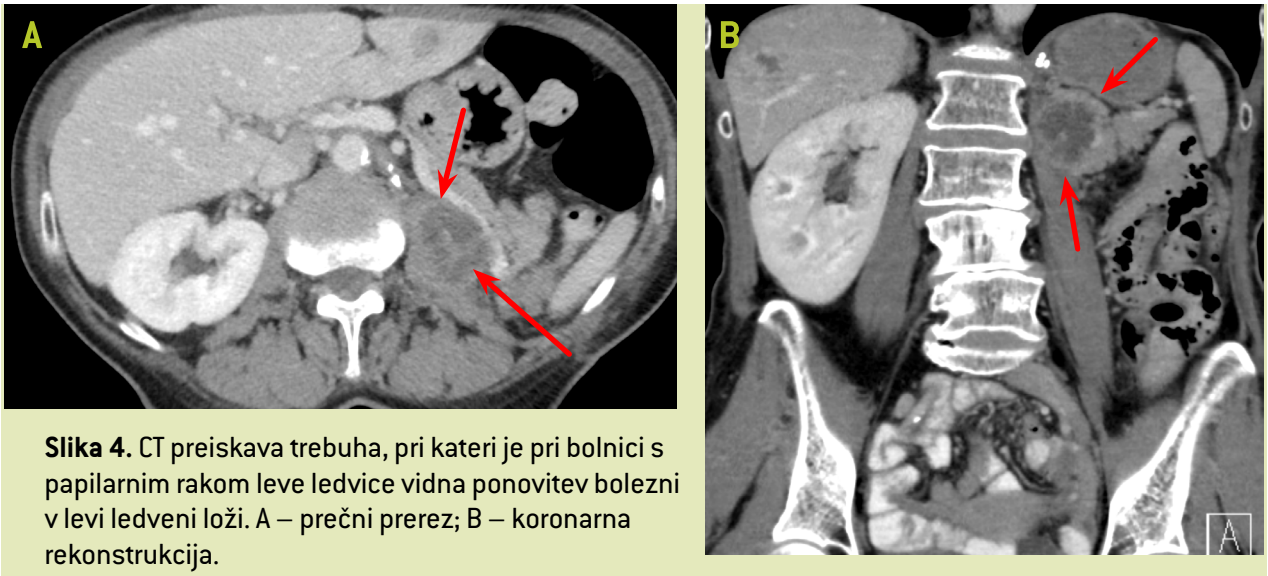
Slika 2. CT preiskava pljuč: A – osnovna preiskava pri bolniku z rakom debelega črevesa, pri kateri so vidni zasevki v pljučih; B – kontrolna preiskava pokaže progres pljučnih zasevkov

Ugotavljanje zapletov med zdravljenjem Z radiološkimi metodami lahko ugotavljamo zaplete, ki so povezani s samo boleznijo ali njenim zdravljenjem. Primer: tveganje za nastanek pljučne embolije je pri onkoloških bolnikih povišano in CT angiografija je metoda izbora pri sumu na omenjeni zaplet (slika 3). Pri bolniku, ki prejema sistemsko terapijo in ima na novo ugotovljeno povišanje vrednosti jetrnih testov, z UZ preiskavo izključimo napredovanje bolezni v jetrnem parenhimu in s tem potrdimo, da so povišane vrednosti jetrnih testov posledica sistemske terapije.



Slika 3. CT preiskava pljuč: masivna pljučna embolija, ki sega v obe pljučni arteriji. A – prečni prerez; B – koronarna rekonstrukcija.

Ponovitev bolezni Ob sumu na ponovitev bolezni z radiološkimi preiskavami ugotovimo mesto ponovitve, npr. jetrni parenhim, retroperitonalne bezgavke, skelet (slika 4). Kadar je prizadet skelet, lahko s slikovnimi preiskavami ocenimo, ali obstaja verjetnost patološkega zloma, kar narekuje nadaljnje ukrepanje.



Slika 4. CT preiskava trebuha, pri kateri je pri bolnici s papilarnim rakom leve ledvice vidna ponovitev bolezni v levi ledveni loži. A – prečni prerez; B – koronarna rekonstrukcija.

Intervencijski posegi Najbolj pogosta intervencijska preiskava je punkcija, ki je lahko tankoigelna ali debeloigelna. Preiskavo opravljamo pod kontrolo različnih radioloških metod, najpogosteje pa v ta namen uporabljamo UZ. Preiskava je pomembna za pridobitev celičnega ali tkivnega vzorca iz opazovane lezije, s katerim lahko potrdimo naravo bolezni. Pod kontrolo različnih radioloških tehnik lahko opravimo tudi terapevske posege, ki pomembno olajšajo simptome bolezni (npr. vstavitev nefrostomskega katetra pri hidronefrozi, ki pomembno izboljša ledvično funkcijo), ali interventne posege, s katerimi učinkujemo na sam tumor (npr. različne vrste ablacij, aplikacije zdravil v tumor). Več o interventnih posegih je razloženo v podpoglavju o interventni radiologiji.

Specialist radiolog in specialist nuklearne medicine sta pomembna člana multidisciplinarnega onkološkega tima. Skupaj z drugimi specialisti s področja onkologije pomembno prispevata k načrtovanju zdravljenja onkoloških bolnikov. Ocenita in svetujeta, katere slikovne preiskave so najbolj primerne za prikaz določene patologije in kateri interventni posegi bodo primerni, kadar je potrebno lajšanje zapletov bolezni ali samega zdravljenja.

Katarina Šurlan Popović

TUMORJI CENTRALNEGA ŽIVČNEGA SISTEMA

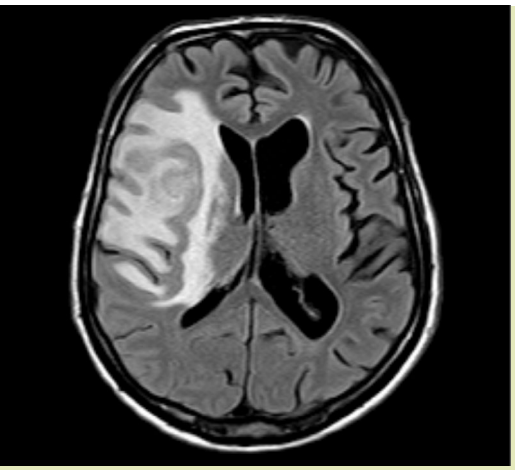
Z radiološkimi preiskovalnimi metodami ocenjujemo morfološke in biološke lastnosti tumorjev centralnega živčnega sistema (CŽS). Omogočajo nam prepoznavo vrste tumorjev, njihovo razširjenost, oceno njihove malignosti ter spremljanje uspešnosti zdravljenja (tabela 1).

Tabela 1. Radiološke značilnosti najpogostejših malignih tumorjev centralnega živčnega sistema

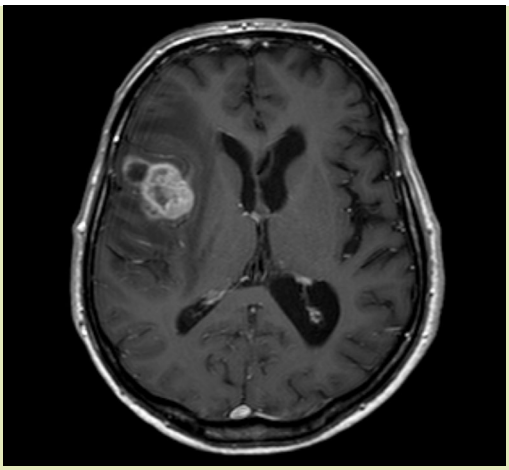
Tumor	Mesto	Omejenost	Edem	Ca	KS	Krvavitev	DWI	PWI	MRS
Difuzni astrocitom	Bela možganovina in jedra sive možganovine	Slabo omejen	Redko	Redko	Ne	Redko	Ni restrikcije	Nizek volumen krvi	↑ Cho ↓ NAA
Anaplastični astrocitom	Bela možganovina, talamus, pons	Slabo omejen	Da	Redko	Občasno	Redko	Ni restrikcije	Povečan volumen krvi	↑ Cho ↓ NAA
Glioblastom	Bela možganovina in jedra sive možganovine	Slabo omejen	Da	Redko	Pogosto in heterogeno	Občasno	Ni restrikcije	Povečan volumen krvi	↑ Cho ↓ NAA ↑ lipid/ laktat
Oligodendro-gliom	Bela možganovina in skorja sive možganovine	Omejen	Manjši edem	Pogosto	Pogosto	Redko	Ni restrikcije	Povečan volumen krvi	↑ Cho ↓ NAA
Primarni limfom	Periventriku-larna bela možganovina, bazalna jedra	Omejen	Manjši edem	Redko	Intezivno in homogeno	Pogoste petehialne krvavitve	Restrikcija	Nizek volumen krvi	↑ Cho ↓ NAA
Zasevki	Meja sive in bele možganovine	Omejeni	Da	Redko	Da	Redko	Ni restrikcije	Povečan volumen krvi	↑ lipid ↑ Cho ↓ Cr

Ca – kalcinacije, KS – kontrastno sredstvo, DWI – difuzijsko obteženo slikanje, PWI – magnetnoresonančno perfuzijsko slikanje, MRS – magnetnoresonančna spektroskopija, Cho – holin, NAA – N-acetil aspartat, Cr – kreatin

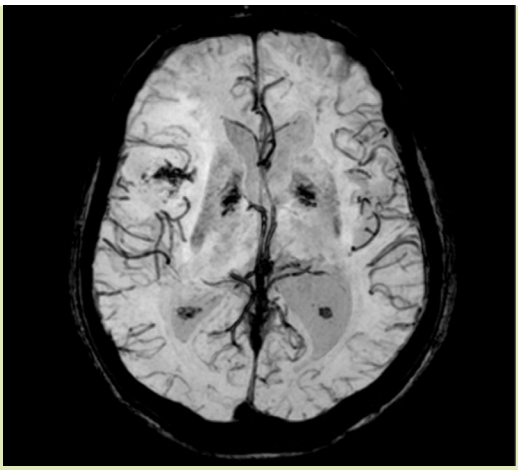
Radiološki slikovni metodi, ki jih uporabljamo, sta CT in MR. CT uporabimo kot prvo metodo za izključitev bolezenskih sprememb možganovine pri bolnikih z nenadno nevrološko simptomatiko. V primerjavi z MR bolje prikaže kalcinacije. MR z uporabo kontrastnega sredstva je radiološka metoda izbora za oceno tumorjev CŽS. Z MR natančno opredelimo anatomski položaj tumorja, z uporabo funkcionalnih MR metod pa lahko opredelimo vrsto tumorja in stopnjo malignosti (slike 5–7). S pomočjo magnetnoresonančne spektroskopije pridobimo



Slika 5. FLAIR poudarjena sekvenca pri bolniku z glioblastomom desno frontalno pokaže obsežen vazogeni edem možganovine.

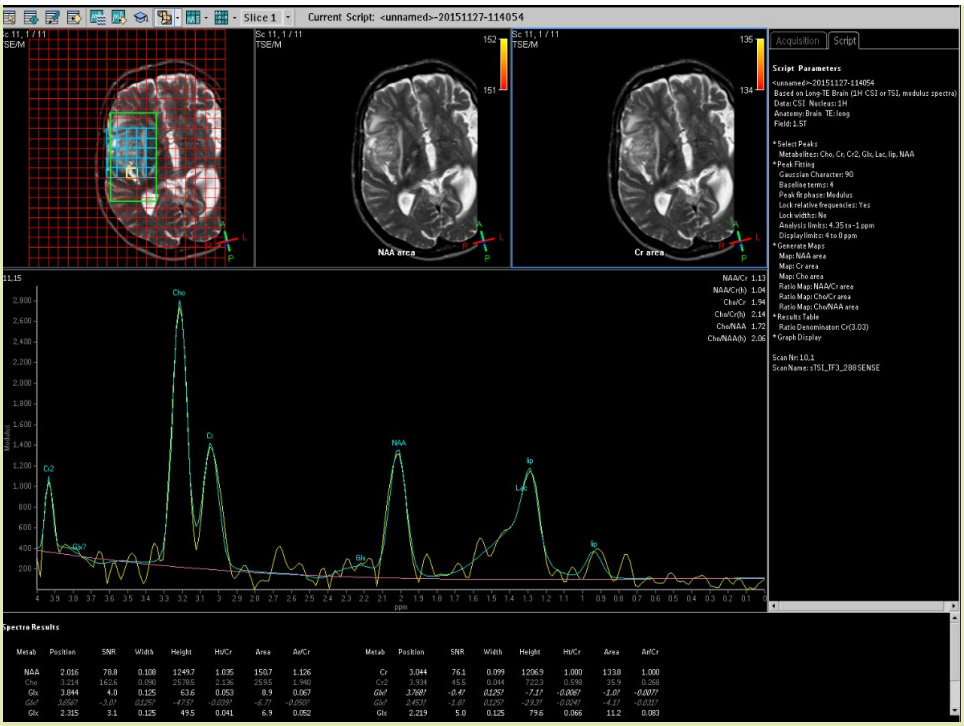


Slika 6. Na T1 poudarjeni sekvenci z gadolinijevim kontrastnim sredstvom pri istem bolniku je vidno heterogeno kopičenje kontrastnega sredstva v področju tumorja.



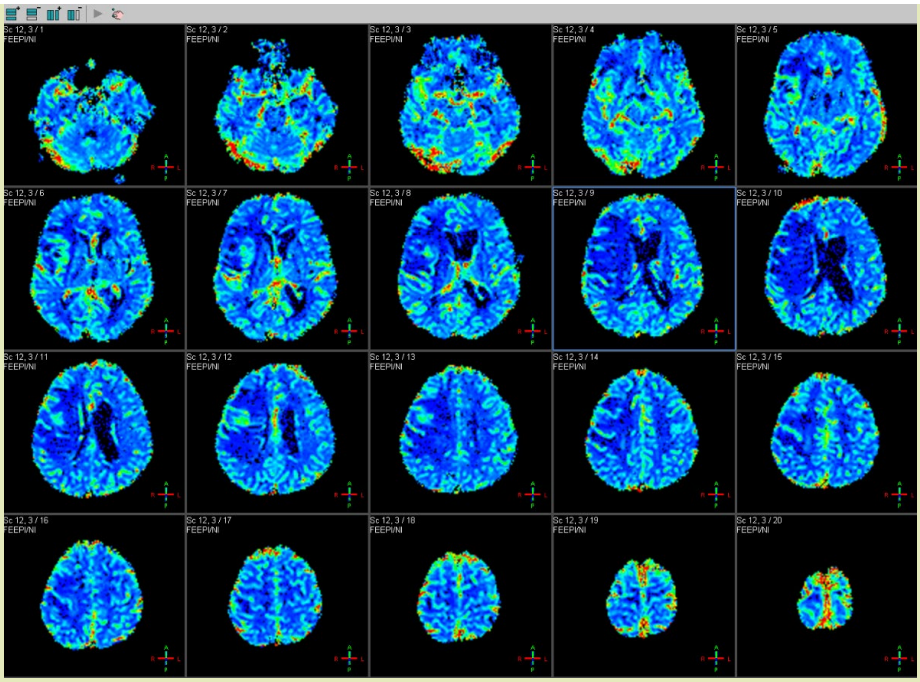
Slika 7. SWI poudarjena sekvenca pokaže drobne parenhimske krvavitve v glioblastomu.

podatke o biokemični sestavi tkiv in celic, s katerimi posredno sklepamo o celični proliferaciji, vitalnosti živčnih celic in celičnem metabolizmu možganskih tumorjev. Tkivo tumorjev CŽS ima višje vrednosti holina, znižan ali odsoten vrh NAA (N-acetil aspartata), prisotni so lahko vrhovi laktata ali lipidov, ki jih v normalnem tkivu ne zaznamo (slika 8).



Slika 8. MR spektroskopija pokaže povišan zobec holina (Cho), znižan NAA (N-acetilaspartat) in zobec laktata, kar je značilno za možganske tumorje višjega gradusa, kot je glioblastom.

Perfuzijsko magnetnoresonančno slikanje (PWI) temelji na uporabi gadolinijevega kontrastnega sredstva, ki ob prehodu skozi mikrocirkulacijo povzroči znižanje jakosti signala. V radiološki diagnostiki tumorjev CŽS se uporablja za neinvazivno oceno prepustnosti možganske krvne prepreke in razvoja tumorskega žilja, s katerima ocenjujemo malignosti tumorja in skušamo napovedati uspešnost zdravljenja (slika 9).



Slika 9. Na MR perfuzijskem slikanju je v glioblastomu povečan volumen krvi.

Difuzijsko obteženo slikanje (DWI) temelji na razliki v jakosti signala, ki je posledica gibanja molekul vode z difuzijo. Spremembo v difuziji vode količinsko izrazimo s spremembo vrednosti navideznega difuzijskega koeficienta (ADC). Slikovno pa jih prikažemo z mapami navideznega difuzijskega koeficienta in difuzijskimi mapami. Tumor z višjim histološkim gradusom je bolj gostoceličen in ima zaradi tega nižje vrednosti ADC.

Digitalno subtrakcijsko angiografijo (DSA) uporabljamo le kot uvod v zdravljenje tumorjev z embolizacijo.

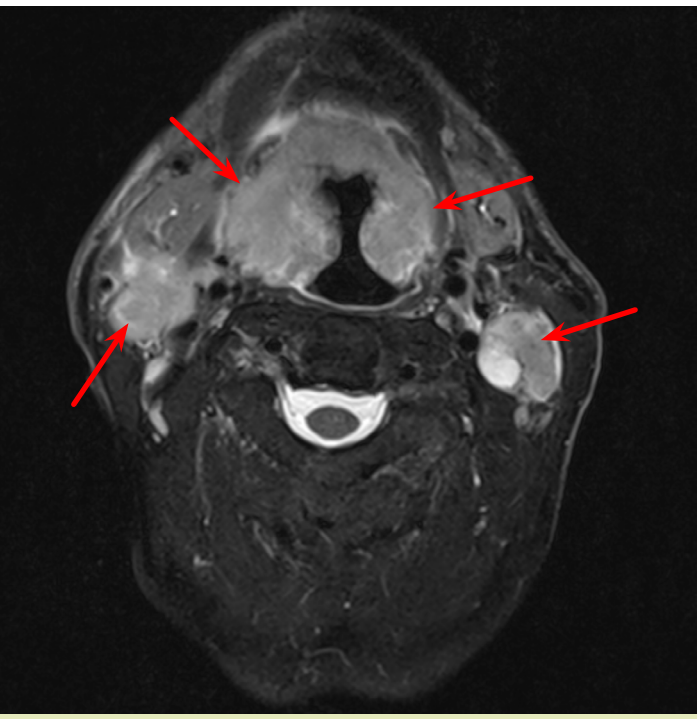
Pri radiološki oceni tumorjev v področju CŽS moramo opredeliti, ali gre za intraaksialno oziroma intraparenhimsko ali ekstraaksialno tumorsko spremembo. Intraaksialne tumorske spremembe zrastejo v parenhimu možganovine ali hrbtenjače. Med njimi so najpogostejši zasevki, ki izhajajo iz malignomov pljuč (50 %), dojk (15 %), melanoma (11 %) in ledvic (8 %). Sledijo tumorji glialnega izvora (atrocitomi in oligodendrogliom) in primarni ali sistemski limfom.

Ekstraksialne tumorske spremembe ležijo zunaj možganskega ali hrbtenjačnega parenhima, in sicer v področju mening, epiduralnega prostora ali v ventriklih. Tudi med ekstraksialnimi spremembami so najpogostejši zasevki, sledijo benigni tumorji možganskih ovojnic (meningeomi) in ovojnic možganskih živcev (nevrinomi, švanomi).

Katarina Šurlan Popović

TUMORJI GLAVE IN VRATU

Približno 90 odstotkov vseh malignih tumorjev ekstrakranialnega dela glave in vratu so ploščatocelični karcinomi, ki vzniknejo v sluznici zgornjega dela dihalne in prebavne poti. Diagnoza, ki je sprva postavljena klinično, je vedno potrjena z endoskopskim pregledom in histopatološko preiskavo bioptičnega vzorca tumorja. Ker rast tovrstnih tumorjev ni omejna samo na sluznico, temveč zajema tudi globje stukture, česar s kliničnim in endoskopskim pregledom ne moremo ustrezno opredeliti, je potrebna dodatna slikovna in/ali funkcionalna diagnostična obdelava.



Slika 10. MR preiskava vratu pokaže velik tumor hipofarinksa s tumorsko spremenjenimi bezgavkami na vratu obojestransko.

Radiološki preiskovalni metodi, ki ju uporabljamo za prikaz anatomskih struktur in bolezenskih sprememb v področju glave in vratu, sta CT in MR s kontrastnim sredstvom. MR pomeni zlati standard za določitev stadija bolezni in razširjenosti tumorja v področje znotrajlobanjskih struktur (slika 10). CT nam z veliko natančnostjo pokaže širitev tumorja v kostne strukture obnosnih votlin, orbite in lobanjsko bazo ter omogoča (enako kot MR) oceno prizadetosti področnih bezgavk vratu. Za oceno stanja bezgavk na vratu lahko uporabimo tudi UZ. PET/CT uporabljamo poleg CT in MR, kadar obstaja sum na ponovitev tumorja po končanem zdravljenu ali kadar pri bolniku s CT in/ali MR preiskavo odkrijemo močno povečane tumorsko spremenjene bezgavke na vratu, pri čemer pa ne prepoznamo radioloških znakov primarnega tumorja.

Ostali pogostejši maligni tumorji glave in vratu so adenokarcinomi in sarkomi, ki se pogosto razraščajo pod sluznico, kar pomeni, da so težje prepoznani pri kliničnemu pregledu in endoskopiji. V takih primerih je CT in/ali MRI preiskava pomembna ne samo za zamejitev bolezni, temveč tudi za postavitev diagnoze.

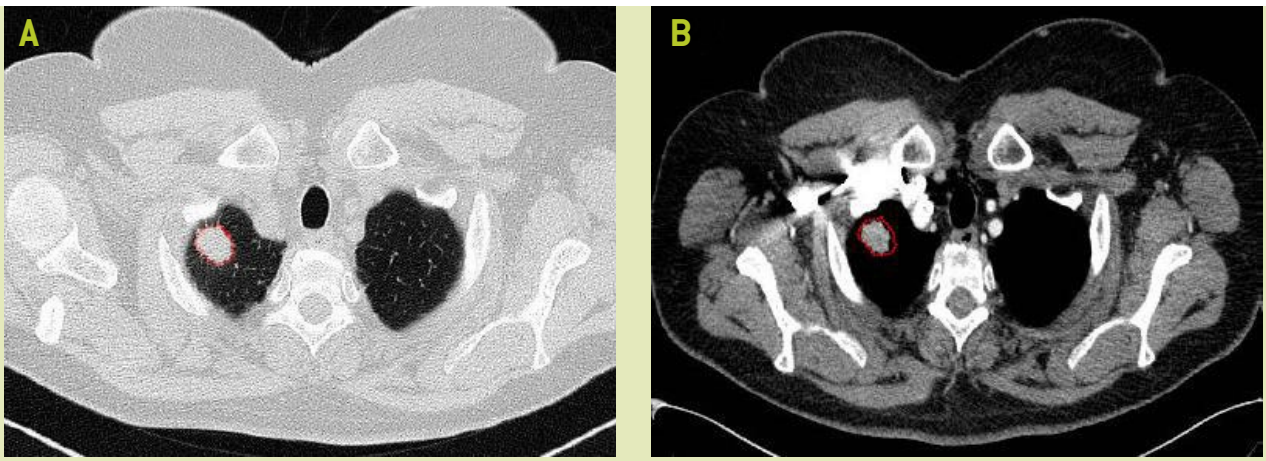
Igor Kocijančič, Jernej Vidmar

TUMORJI PRSNIH ORGANOV

Radiološke preiskave prsnih organov so obvezni sestavni del obravnave pri vseh onkoloških bolnikih. Sem spadajo RTG prsnih organov (RTG p/c), CT prsnega koša in UZ prsnega koša. MR prsnega koša uporabljamo le pri določenih indikacijah, medtem ko je PET/CT dopolnilna preiskava.

Z navedenimi preiskavami odkrivamo primarne pljučne tumorje, pljučne metastaze, primarne in sekundarne tumorje mediastinuma in plevre ter zasevke v skeletu. V pomembno pomoč so nam pri zamejitvi in določanju stadija onkološke bolezni.

Pri sumu na *pljučni rak* in za določitev stadija bolezni je standardna slikovna metoda CT preiskava prsnih organov, ki jo dopolni PET/CT preiskava celotnega telesa (slika 11). CT preiskavo običajno opravimo pred bronhoskopijo; njen namen je prikazati razsežnost bolezni, določiti najugodnejše mesto za bronhoskopski odvzem celičnega in/ali tkivnega vzorca, izogniti se nepotrebnim drugim diagnostičnim postopkom (v primeru ugotovljenega neresektabilnega raka) ali potrditi benigno naravo vidnih sprememb. CT preiskavo praviloma izvedemo z uporabo kontrastnega sredstva, predvsem z namenom boljšega prikaza mediastinalnih struktur (odnos tumorja do velikih žil, vraščanje tumorja v mediastinum, zajetost mediastinalnih in hilarnih bezgavk) (slika 12). CT preiskava prsnega koša zajame tudi zgornji del trebuha, s čimer prikažemo tudi jetrni parenhim in nadledvičnici, ki sta organa, v katera pljučni tumorji pogosto zasevajo. Kljub temu da je CT preiskava bistveno natančnejša od RTG p/c, napačno opredeli stadij pljučnega raka pri pomembnem delu bolnikov (do 30 %) (v primerjavi s kirurško oziroma patološko določenim stadijem kot standard).



Slika 11. CT preiskava prsnega koša: topografija primarnega pljučnega tumorja (rdeče očrtan) in njegove značilnosti v pljučnem (A) in mediastinalnem (B) oknu



Slika 12. CT preiskava prsnega koša s kontrastom: prikaz povečanih mediastinalnih bezgavk (očrtano z rdečim) pri razširjeni maligni bolezni

MR prsnega koša je boljša preiskava od CT le v določenih okoliščinah; pri sindromu zgornje vene kave omogoča prikaz zgornje vene kave v koronarni ravnini, brez uporabe paramagnetnega kontrastnega sredstva prikaže vraščanje tumorja v srce oziroma perikard. Tudi prikaz vraščanja tumorja v mediastinum in hilusa je v nekaterih primernih z MR boljši kot s CT, vendar le ob uporabi kontrastnega sredstva in z uskladitvijo slikanja s srčnim ritmom oziroma nadzorovanim prožen-jem (angl. *gatting*).

UZ preiskava prsnega koša se uporablja predvsem za prikaz plevralnega prostora (plevralni izliv kot možni znak vraščanja tumorja v plevro, kar je treba potrditi še z diagnostično punkcijo izliva in s citološko analizo punktata), za oceno gibanja prepone med dihanjem (prizadetost mediastinuma oziroma freničnega živca) in za pregled mehkih delov prsnega koša.

Za prikaz mediastinalnih tumorjev (limfomi, timomi, teratomi, tumorji ščitnice, nevrogeni tumorji idr.) uporabljamo RTG p/c in CT, čeprav je v tem primeru CT preiskava v izraziti prednosti glede zmožnosti ocene razsežnosti bolezni v mediastinumu in prikaza sprememb v pljučnem parenhimu, ki lahko spremljajo bolezni, primarno lokalizirane v mediastinumu.

Pri pogostem ponavljanju CT preiskave se je treba zavedati potencialne škodljivosti ionizirajočega sevanja, ki mu je izpostavljen bolnik med preiskavo. Doza sevanja, ki jo prejme bolnik pri eni sami CT preiskavi prsnega koša, je namreč primerljiva z dozo, prejeto pri 100 do 120 RTG p/c. Ponavljajoče CT preiskave prsnega koša povečujejo tveganje za nastanek stohastičnih učinkov ionizirajočega sevanja, kot so indukcija malignih tumorjev, levkemije in dedni učinki. Zato naj RTG p/c nadomesti CT preiskavo za potrebe spremljanja učinkovitost zdravljenja vedno, kadar je to mogoče. CT preiskava ostaja nenadomestljiva za oceno velikosti in iskanje ostankov mediastinalnih tumorjev, čeprav ne more oceniti njihove vitalnosti.

PET/CT je funkcionalna slikovna preiskava, ki dopolnjuje RTG p/c in CT preiskavo. Pri bolnikih s tumorji prsnih organov jo uporabljamo v diagnostične namene za določitev stadija maligne bolezni, lahko tudi za oceno učinkovitosti zdravljenja in ugotavljanje ponovitev bolezni. Pri pljučnem raku uporabljamo PET/CT celotnega telesa.

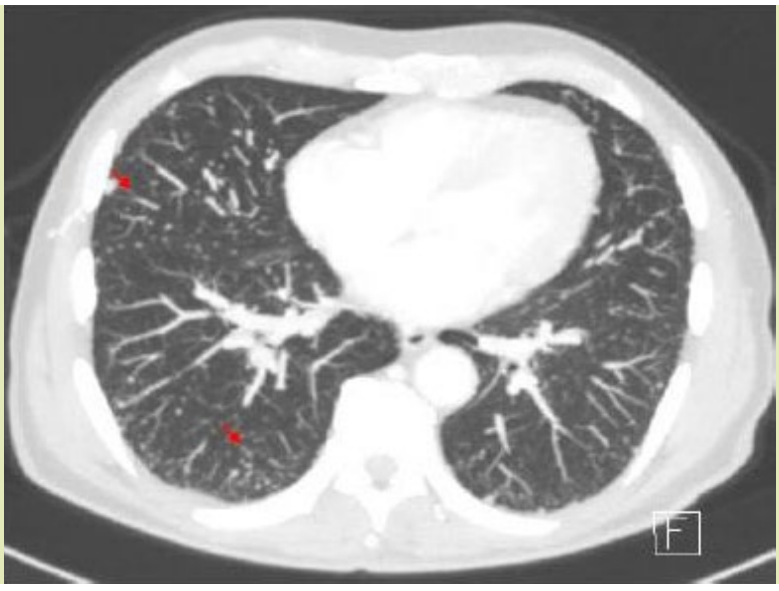
Primarne tumorje plevre, med njimi je najpogostejši maligni mezoteliom, dobro prikažemo z RTG p/c, ki ga uporabljamo tudi za sledenje bolezni. S CT preiskavo

bolj natančno kot z RTG p/c zamejimo bolezen in ocenimo njeno vraščanje v mediastinum ter v mehke dele prsnega koša; je tudi edina uporabna metoda za oceno ostanka in spremljanje bolezni po kirurškem zdravljenju. Pri oceni vraščanja mezotelioma v mehke dele prsnega koša ima prednost MR preiskava, ki omogoča ločevanje med mezoteliomom in benignimi tumorji plevre (potrebna je uporaba kontrastnega sredstva).

UZ je metoda, s katero dobro ocenimo plevralni izliv, ki pogosto spremlja bolezni plevre, uporaben pa je tudi kot pomoč (usmerjanje punkcijske igle) pri odvzemu citološkega vzorca, bodisi iz tumorja ali plevralnega izliva.

Standardna izhodiščna radiološka preiskava za iskanje in prikaz *pljučnih metastaz* je RTG p/c. vendar z njo lahko zgrešimo spremembe, ki so manjše od 7 mm. Večrezinska spiralna CT preiskava prsnega koša je v tem pogledu mnogo bolj občutljiva, saj z njo prikažemo nodule v pljučnem parenhimu, velike le 2 do 3 mm. Ob tem pa se moramo zavedati, da je večina tako drobnih nodulov benigne narave, tudi če ti niso kalcinirani. S CT tudi ni smiselno ugotavljati še drugih manjših metastaz v pljučih ob že znani metastatski prizadetosti pljuč; izjema so bolniki, pri katerh načrtujemo kirurško odstranitev že znanih metastaz.

Pljučna limfangiokarcinomatoza (karcinomatozni limfangitis) je rezultat limfogenega zasevanja malignih tumorjev v pljuča. Za prikaz limfangitisa je nepogrešljiva in edina natančna metoda CT preiskava pljučnega parenhima z visoko ločljivostjo (angl. High Resolution CT, HRCT), pri kateri z rezinami debeline 1 mm natančno prikažemo pljučni intersticij, ki je primarno mesto limfogenega zasevanja v pljuča (slika 13). S tovrstno CT preiskavo lahko najdemo spremembe v pljučnem intersticiju tudi ob normalni RTG p/c. Za prikaz prizadetosti plevre ob limfangiozi se je kot zelo natančna metoda izkazala UZ preiskava plevre.



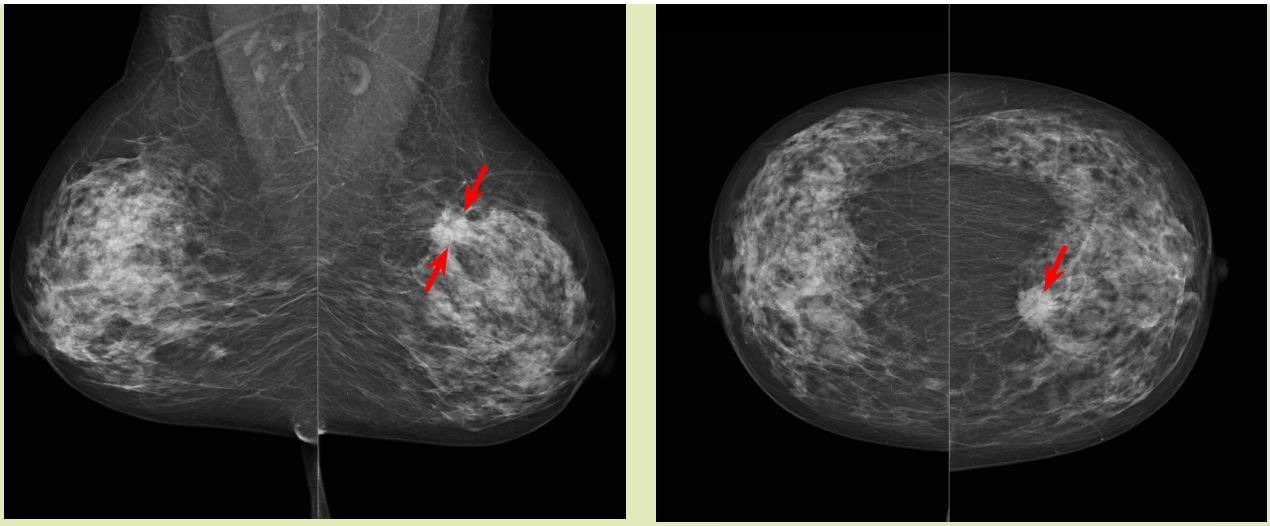
Slika 13. CT preiskava pljučnega parenhima z rekonstrukcijskim algoritmom MIP (angl. Maximum Intensity Projection): prikaz pljučne limfangiokarcinomatoze kot številnih, drobnih in difuzno razporejenih nodularnih zadebelitev v pljučih, ki sledijo poteku interlobularnih sept (puščice)

Maja Marolt Mušič

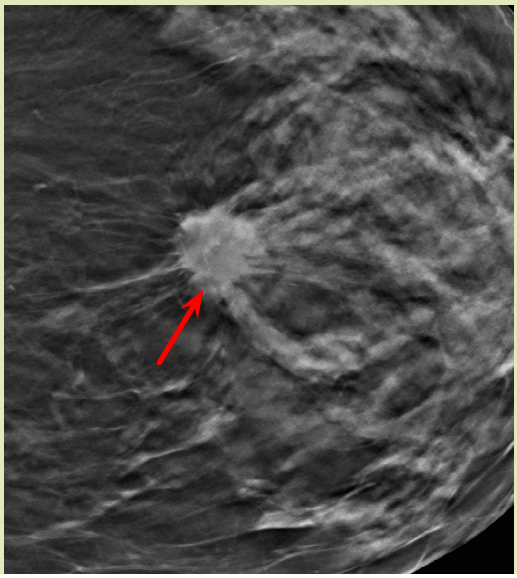
TUMORJI DOJK

V diagnostiki raka dojk je osnovna in najpomembnejša metoda *mamografija* (slika 14). Uporabljamo jo za preventivni pregled vseh asimptomatskih žensk, starejših od 50 let (t. i. presejanje), preventivni pregled asimptomatskih žensk s povišanim tveganjem, ki so starejše od 40 let, in za diagnostični pregled pri simptomatskih ženskah, starejših od 35 let.

Pri mamografiji je dojka stisnjena med dve kompresijski plošči; za slikanje uporabljamo rentgenske žarke. Mamografijo izvajamo v dveh osnovnih projekcijah: medio-lateralna polstranska (MLO) in kranio-kavdalna (C-C). Kadar so na ma-

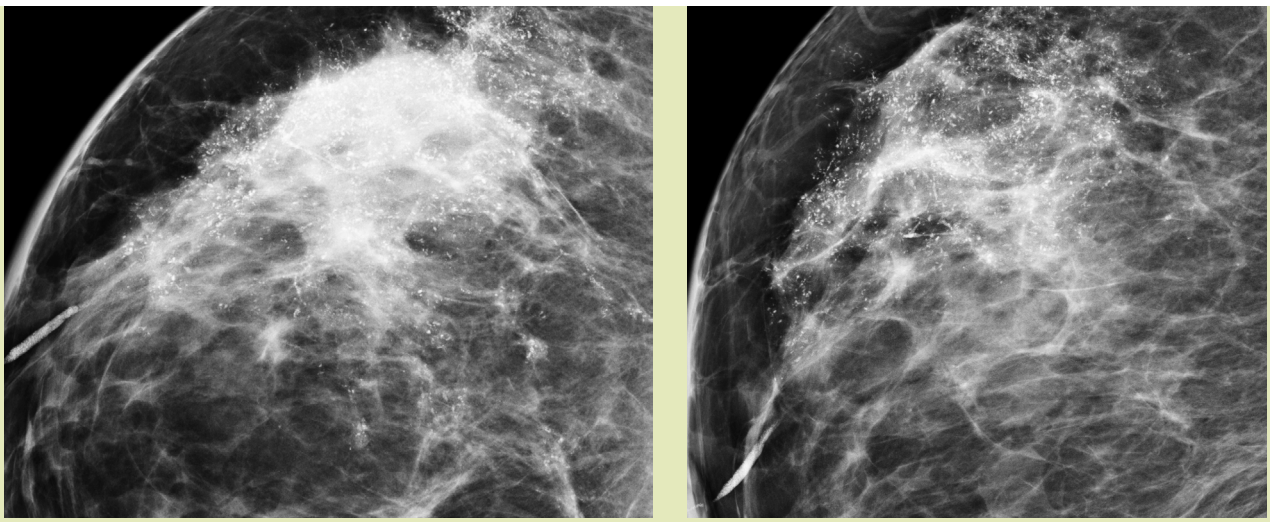


Slika 14. Mamografija dojk: v notranjem zgornjem kvadrantu leve dojke je vidna klinično netipna sprememba, ki se je kasneje izkazala za maligno



Slika 15. Maligna sprememba v levi dojki, bolj jasno prikazana z uporabo tomosinteze

mografiji vidne spremembe, ki jih je treba dodatno opredeliti, uporabljamo dodatne rentgenske posnetke (kompresija in povečava) ali dodatne projekcije za prikaz lateralnega (X-CC projekcija) ali medialnega (t. i. dekolte projekcija) dela dojke. V zadnjih letih se je uveljavila tudi *tomosinteza,* preiskovalna metoda, ki je podobna mamografiji (slika 15). Osnovna razlika je ta, da se pri tomosintezi rentgenska cev giblje nad dojko in med gibanjem opravi več slikanj, ki jih računalnik rekonstruira. Zato je pri tomosintezi manj prekrivanja sosednjih struktur, patološke spremembe lahko natančneje razločimo.



Slika 16. Mamografija s povečavo: prikaz duktalno potekajočih mikrokalcinacij pri DCIS

Mamografija je kot metoda slikanja bolj občutljiva, kadar je v dojkah prisotnega manj žleznega tkiva. Je edina metoda, ki služi prikazu mikrokalcinacij, ki so prisotne skoraj pri polovici karcinomov (slika 16). Za opis normalnih in patoloških sprememb v dojkah uporabljamo klasifikacijo BI-RADS (angl. Breast Imaging Reporting And Data Sistem). BI-RADS je klasifikacija ameriškega združenja radiologov (ACR, angl. American College of Radiologists), ki je bila narejena z namenom, da se standardizira odčitavanje mamografij, poenoti terminologija, sistem poročanja in vzpostavi enotna kontrola kakovosti. Poleg gostote dojk na mamografiji ocenjujemo prisotnost tumorskih formacij, asimetričnih zgostitev, strukturnih motenj in mikrokalcinacij. Mamografski izvid mora vsebovati oceno gostote (zgradbe) dojk (ACR tipi A–D), oceno patoloških sprememb v dojkah, primerjavo s predhodnimi mamografijami in zaključno oceno s priporočilom za nadaljnji postopek (tabela 2).

Tabela 2. BI RADS: zaključna ocena mamografije

BI-RADS tip	Opis
0	Mamografija ni zadostna, potrebne so dodatne radiološke obdelave (dodatne projekcije, kompresije, UZ).
1	Normalen izvid
2	Benigne spremembe
3	Verjetno benigne spremembe; potrebna je kontrola v krajšem časovnem razmaku.
4a	Bolj verjetno benigne spremembe; potrebna je dodatna obdelava.
4b	Bolj verjetno maligne spremembe; potrebna je dodatna invazivna obdelava.
5	Velika verjetnost malignoma



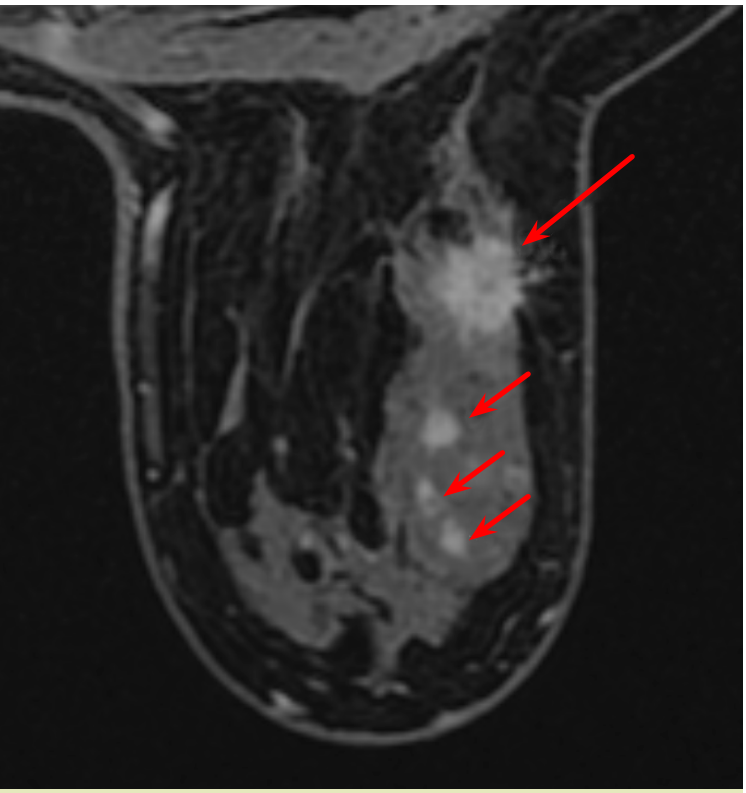
Slika 17. UZ dojke: UZ izgled maligne spremembe v dojki

UZ preiskava dojk je odlična dopolnilna diagnostična preiskava za oceno mamografsko vidnih sprememb v dojkah, vendar ne more nadomestiti mamografije. Kot osnovno diagnostično preiskavo jo uporabljamo le pri mladih ženskah, starih do 35 let, pri katerih je mamografija zaradi goste strukture dojke slabo pregledna (slika 17). Istočasna uporaba mamografije in UZ pri ženskah z gosto žlezno strukturo dojk zviša občutljivost za odkrivanje raka dojk (tabela 3). Pri UZ preiskavi ciljano pregledujemo tiste dele dojk, ki so mamografsko slabo pregledni, oz. skušamo bolj natančno opredeliti mamografsko vidne spremembe. Z UZ preiskavo lahko razlikujemo med tekočinskimi in solidnimi spremembami. Pri preiskavi ni škodljivih rentgenskih žarkov. UZ preiskava slabo prikaže mikrokalcinacije, ki so pogosto prvi znak preinvazivnega duktalnega karcinoma. Pri že potrjenem raku dojk in mamografsko gostih dojkah uporabljamo UZ za izključitev dodatnih tumorskih jeder v dojki in za predoperativni pregled področnih bezgavk v pazduhi (na strani ugotovljenega tumorja). Pod UZ kontrolo izvajamo tudi tankoigelne ali debeloigelne punkcije.

Tabela 3. Primerjava občutljivosti mamografije in UZ preiskave dojk glede na gostoto žleznega tkiva

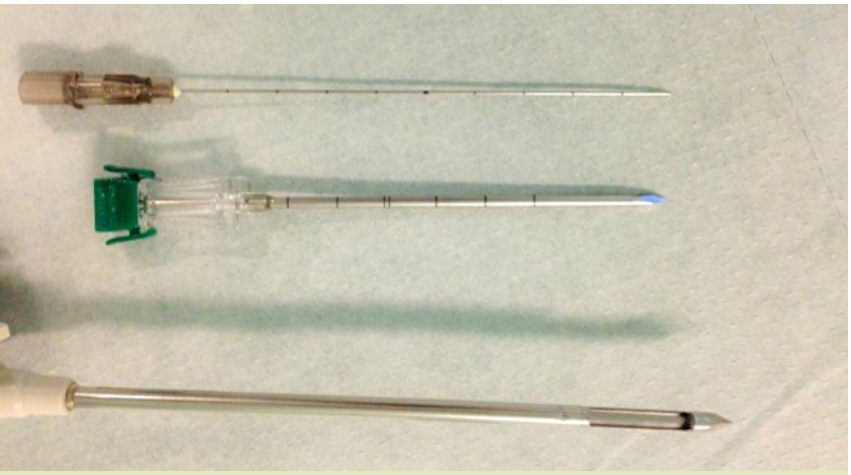
Gostota žleznega tkiva/ občutljivost preiskave	ACR tip	Delež žleznega tkiva	Mamografija	UZ
Maščobno preformirana dojka	1	< 25 %	+++	–
Delno maščobno preformirana dojka	2	25–50 %	++	–
Zmerno gosta dojka	3	50–75 %	+	+
Izrazito gosta dojka	4	> 75 %	-	++

MR preiskava dojk je zelo občutljiva diagnostična metoda za odkrivanje sprememb v dojkah, vendar je slabo specifična, ločevanje med malignimi in benignimi spremembami je nezanesljivo. Preiskavo uporabljamo kot dopolnilo mamografije. Pri MR preiskavi uporabljamo različne sekvence, pred intravensko aplikacijo paramagnetnega kontrastnega sredstva in po njej. Najprimernejši čas za preiskavo je drugi teden menstrualnega ciklusa, ker takrat normalno žlezno tkivo najmanj kopiči paramagnetno kontrastno sredstvo. V diagnostiki raka dojk izvajamo dinamično MR preiskavo, ki po intravenski uporabi paramagnetnega kontrastnega sredstva prikaže različno hitrost kopičenja v tkivih, na podlagi katerega je mogoče sklepati o vrsti patologije. Za maligno žilje je značilna večja prepustnost sten, kar povzroči izstopanje kontrasta in nabiranje v medceličnin tumorja (»wash-in«). Po drugi strani arterio-venski šanti v malignem žilju omogočijo hitro izplavljanje kontrasta (»wash-out«). Preiskava z MR je relativno draga in dolgotrajna. Mikrokalcinacije se z MR slabo prikažejo. V primerjavi z ostalimi preiskavami ima MR nekaj prednosti: metoda je bolj občutljiva od mamografije, zanesljivost ni odvisna od gostote žleznega tkiva in ni škodljivega rentgenskega sevanja. Preiskavo dojk z MR opravimo, kadar s predhodnimi klasičnimi diagnostičnimi metodami (dodatnim RTG slikanjem, UZ, punkcijami) nismo uspeli dokončno pojasniti narave sprememb v dojki. Z MR lahko natančno opredelimo velikost karcinoma, izključimo dodatna tumorska jedra v isti ali drugi dojki (multifokalnost, multicentričnost, bilateralnost), kar je ključnega pomena za načrtovanje obsega operacije (slika 18). Ocenimo lahko odgovor na sistemsko terapijo in odkrijemo tumor v dojki po predhodno že znanih zasevkih v pazduhi. Z MR lahko tudi dokažemo poškodbo silikonskega vsadka.



Slika 18. MR dojke: poleg predhodno že znane maligne spremembe v dojki, preiskava prikaže v smeri proti mamili še več manjših tumorskih jeder (označeno s puščicami)

Z mamografijo, UZ in MR pogosto odkrijemo majhne, klinično netipne tumorje. Njihovo histološko naravo opredelimo s *punkcijo (biopsijo),* tj. odvzemom materiala (celice, tkivo) iz ciljnega mesta v dojki. Igelne biopsije so v primerjavi s kirurško diagnostično operacijo manj invazivne, kratkotrajne, ne potrebujejo splošne anastezije ali hospitalizacije in so bistveno cenejše. Po kirurškem posegu v dojki pogosto nastanejo brazgotine, ki motijo interpretacijo kasnejših mamografij. Poznamo vrsto invazivnih radioloških posegov na dojkah: tankoigelne in debeloigelne biopsije pod kontrolo RTG, UZ ali MR, označitve (t. i. lokalizacije) netipnih tumorjev z radioizotopom ali žico. Za kateri način se bomo odločili, je odvisno od radiološke diagnostične metode, s katero smo prikazali sumljivo spremembo v dojki. Če je tumor viden z mamografijo, UZ ali le z MR, lahko izvedemo punkcijo pod kontrolo RTG (stereotaktično) ali pod kontrolo UZ ali MR. Punkcije izvajamo s tanko iglo (citološka punkcija) debeline 0,7 mm (22 G), z debelo iglo (histološka punkcija) debeline 2,1 mm (14 G) ali z iglo debeline 4 mm (8 G) in s pomočjo vakuuma (vakuumska biopsija) (slika 19). Pri tankoigelni iglo uvedemo do tumorja pod nadzorom UZ ali stereotaktično in nato celice posrkamo (aspiriramo). Zapleti po tankoigelnih punkciji so redki. Ker s tanko iglo včasih ne dobimo dovolj materiala za diagnozo, pogosteje uporabljamo debeloigelno punkcijo. Pri debeloigelni punkciji mesto vboda omrtvimo. Iz lezije odvzamemo 3 do 5 stebričkov tkiva dolžine vsaj 15 mm, ki jih shranimo v formalinu. Kadar punktiramo mikrokalcinacije, stebričke tkiva po punkciji slikamo. Prikaz kalcinacij v stebričkih je dokaz pravilnega odvzema tkiva. Zapleti med posegom in po njem so redki. Pri punkciji pod nadzorom UZ spremljamo pomikanje igle skozi tkivo in njeno lego v tumorju. Vzorce tkiva lahko odvzamemo iz različnih delov tumorja; poseg je relativno hitro opravljen, punktiramo lahko majhne dojke in težje dostopne predele (pazduha in področje tik ob torakalni steni, ki je pri stereotaktični punkciji nedostopno). Zaradi zgoraj naštetih prednosti ultrazvočno vodeno biopsijo uporabljamo pogosteje kot stereotaktično; glavni pogoj je, da je lezija UZ vidna. Vakumska debeloigelna punkcija se razlikuje od debeloigelne ne le po debelini igle, temveč tudi po načinu odvzema tkiva. Za razliko od klasične histološke biopsije igla med odvzemom ostane v dojki in jo vrtimo okoli osi. Zadošča en sam vbod kože. Igla z rezilom s pomočjo vakuuma izreže in izsesa vzorce za histopatološki pregled. Po posegu lahko na mestu biopsije vstavimo označevalec (kovinsko sponko), da bi spremembo ob kontroli ali operaciji lažje našli. Z vakuumsko debeloigelno biopsijo dobimo večje število vzorcev tkiva z enim samim vbodom, ki so zaradi vakumskega izsesavanja tkiva in krvi običajno bolj kakovostni. Komplikacije po preiskavi, npr. krvavitev, hematom, vasovagalna reakcija, infekt, parastezije in slabost, so redke.



Slika 19. Primerjava debelin igel, ki jih uporabljamo pri punkcijah

Maja Marolt Mušič

TUMORJI TREBUHA

V diagnostiki trebušnih organov radiološke preiskave uporabljamo stopenjsko.

RTG preiskavo trebuha uporabljamo redko, največkrat kot osnovno metodo za ugotavljanje prostega zraka, za izključitev zapore črevesa (ileusa) in dokaz prisotnosti kalcinacij v trebuhu, npr. v poteku urotrakta. Preiskavo naredimo v dveh projekcijah: stoje in leže na levem boku. Na posnetku stoje iščemo prisotnost prostega zraka, ki je viden kot tanek radiolucenten plašč med jetri in desnim obrisom prepone ali med želodcem in levim obrisom prepone. Pri bolnikih, ki zaradi svojega zdravstvenega stanja ne morejo stati, posnetek naredimo na levem boku. Bolnik mora tako ležati vsaj 10 minut pred slikanjem, da se zrak nabere nad zgornjo površino jeter. Na posnetku leže lahko vidimo prekomerno razširjene vijuge tankega ali debelega črevesa, ki so rentgenski znak ileusa.

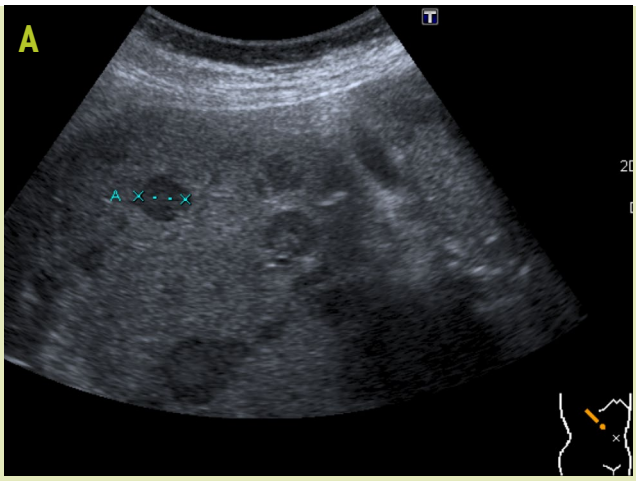
UZ trebuha je običajno prva radiološka preiskava, s katero ugotovimo prisotnost bolezni v trebušni votlini. Bolnik mora biti pred preiskavo tešč vsaj 6 ur, za oceno male medenice mora imeti zmerno poln sečni mehur. Pri neopredeljenih spremembah lahko apliciramo UZ kontrastno sredstvo, s katerim v realnem času ocenjujemo mikrocirkulacijo. Glede na način obarvanja vidne spremembe v različnih fazah (arterijska, venska, parenhimska) največkrat lahko opredelimo njen izvor. Pod UZ kontrolo najbolj pogosto odvzamemo vzorce za citološko ali histološko preiskavo. Okvirno lahko tudi ocenimo, ali se je rakava bolezen, ki sicer izvira zunaj trebušne votline, že razširila v trebušne organe.

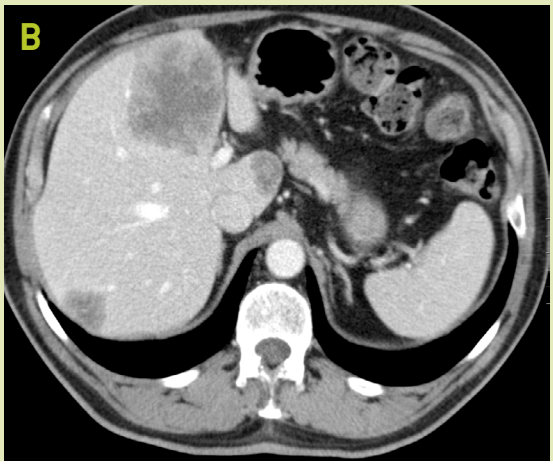
CT trebuha izvajamo za natančnejšo opredelitev UZ vidnih sprememb, za zamejitev bolezni ter za sledenje učinka terapije. CT preiskavo pri bolnikih s primerno ledvično funkcijo lahko opravimo pred aplikacijo KS in po njej v več fazah, za sledenje bolnikov običajno uporabljamo le vensko fazo obarvanja.

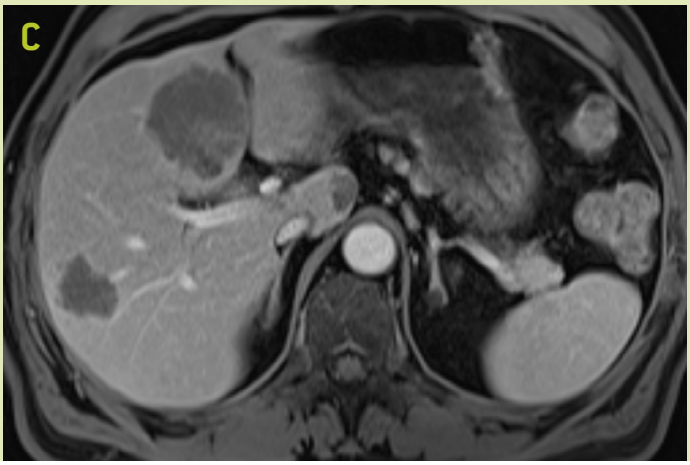
Preiskava z *MR* je usmerjena preiskava, ki običajno zajame manjše področje in je namenjena oceni lokalnega stanja. Tudi pri MR preiskavi uporabljamo različna kontrastna sredstva: na osnovi gadolinija, ki ostaja v intravaskularnem prostoru, in inhepatospecifično, ki prehaja v normalne jetrne celice. V zadnjih letih pri MR preiskavi uporabljamo dodatni tehniki; difuzijsko slikanje in perfuzijo. Pri difuzijskem slikanju ocenjujemo naključno gibanje molekul vode v medceličnem prostoru. V tkivih, ki so gostocelularna, kot npr. maligno tkivo, je gibanje molekul vode omejeno, zato ima to področje znake restrikcije difuzije. Pri perfuzijskem slikanju lahko merimo količino vplavljenega in izplavljenega kontrastnega sredstva na določeno površino in tako še pred spremembo velikosti tumorske formacije dobimo podatke o učinku kemoterapije ali radioterapije.

Spremembe v *jetrnem parenhimu* so lahko benigne ali maligne narave. Tudi pri onkoloških bolnikih je večina majhnih sprememb (< 1 cm) benigne narave. Najbolj pogosta benigna sprememba v jetrih je biliarna cista, ki je na UZ preiskavi

vidna kot anehogena, dobro omejena sprememba z dorzalno akustično senco. Na CT preiskavi je vidna kot dobro omejena sprememba, nizkega števila Hounsfieldovih enot (do 20). Po aplikaciji kontrastnega sredstva se ne glede na izbrano metodo ne obarva. Nekatere benigne spremembe imajo na vseh metodah preiskav tipičen način barvanja, npr. fokalna nodularna hiperplazija ali hemangiom, medtem ko so jetrni zasevki najbolj vidni v parenhimski fazi jetrnega obarvanja. Zasevki v jetrnem parenhimu so najbolj pogosta maligna sprememba v jetrih in imajo na UZ tipičen izgled (slika 20A). S CT preiskavo opredelimo število in lego zasevkov in ocenimo velikost ostanka normalnega jetrnega parenhima po operativnem posegu (slika 20B). MR preiskava jeter je najbolj občutljiva metoda za oceno števila zasevkov in jo običajno opravimo pred operacijo jetrnih zasevkov (slika 20C). Prav tako jo opravljamo z namenom opredelitve drugih jetrnih sprememb. V jetrih lahko vzniknejo tudi primarni malignomi, npr. hepatocelularni karcinom, ali tumorji žolčnih vodov, ki povzročajo njihovo zaporo. Z UZ preiskavo redno kontroliramo bolnike z jetrno cirozo, da bi čimprej ugotovili nastanek hepatocelularnega karcinoma. Kadar CT ali MR preiskava pri bolnikih z jetrno cirozo pokaže tipično obarvanje, značilno za hepatocelularni karcinom, to zadostuje za diagnozo in dodatna potrditev malignoma z biopsijo ni potrebna.







Slika 20. Zasevek v jetrnem parenhimu: A – UZ preiskava; B – CT preiskava, opravljena v portalni fazi jetrnega obarvanja; C – MR preiskava, prav tako opravljena v portalni fazi jetrnega obarvanja



Slika 21. CT preiskava trebušne slinavke, ki v arterijski fazi pokaže hipodenzel areal – področje adenokarcinoma, z nekoliko širšim pankreatičnim vodom distalno od tumorja

Pri *trebušni slinavki* z UZ preiskavo ocenjujemo njen izgled in širino voda. Najbolj pogost maligni tumor trebušne slinavke je duktalni adenokarcinom, ki pogosto vznikne v glavi trebušne slinavke in je hipoehogen glede na normalni parenhim, ob tem staje lahko vidna razširjeni pankreatični in skupni žolčni vod. Natančno zamejitev bolezni v trebušni slinavki opravimo s CT preiskavo (slika 21). Na CT je tumor viden kot slabše omejena, hipodenzna formacija. Ocenimo infiltracijo v sosednje organe (dvanajstnik, jetra, želodec), žilne strukture (portalno in zgornjo mezenterično veno) in področne bezgavke ter izključimo oddaljene zasevke (jetra, peritonej). Za prikaz voda naredimo magnetnoresonančno holangio-pankreatografijo (MRCP).

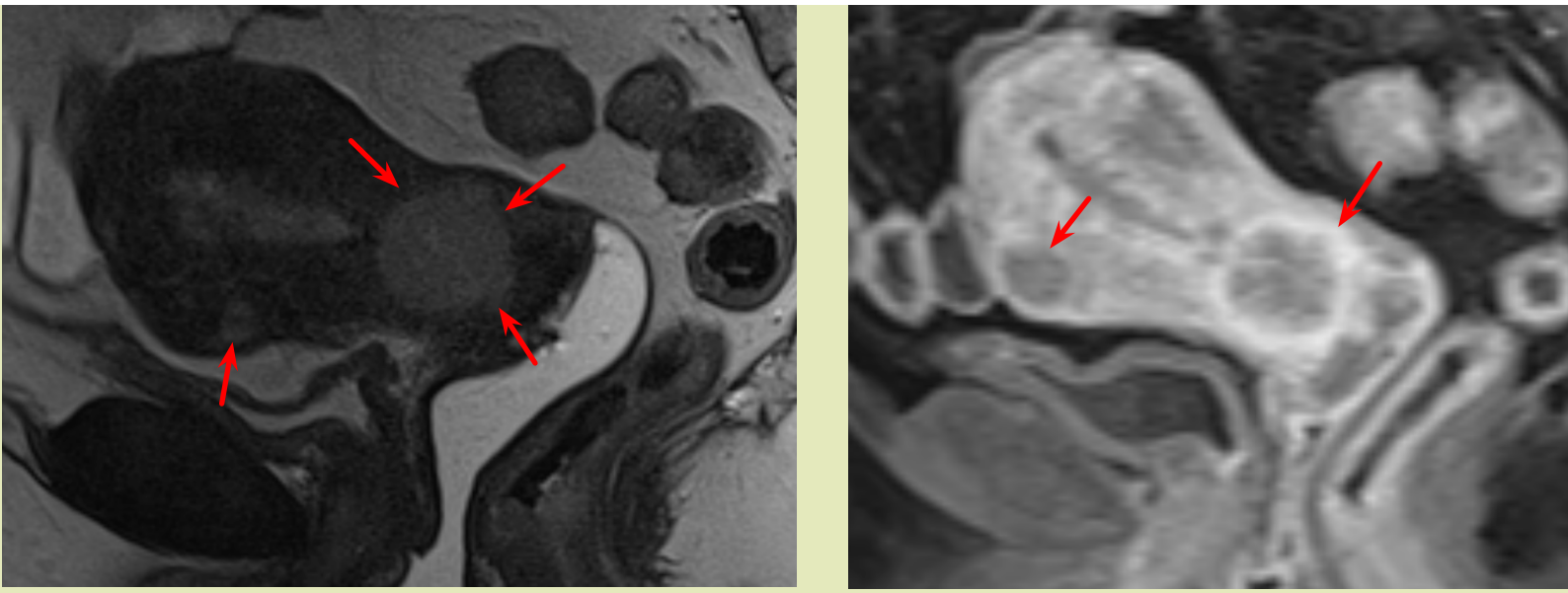
Pri raku želodca s CT preiskavo ocenimo preraščanje tumorja preko želodčne stene, prizadetost področnih bezgavk in vraščanje v sosednje strukture (jetra, trebušna slinavka, vranica). Na CT preiskavi lahko ugotovimo zadebelitev želodčne stene (linitis plastica), ki pri endoskopski preiskavi ni vidna. Za oceno želodčne stene moramo želodec pred preiskavo napolniti s tekočino (bolnik neposredno pred preiskavo popije večjo količino vode), motiliteto zmanjšamo z intravensko aplikacijo spazmolitika.

Normalni *nadledvični žlezi* sta na UZ preiskavi običajno slabo vidni, zlasti leva. Najbolj primerna preiskava za oceno nadledvičnic je CT preiskava. V nadledvičnicah pogosto vidimo benigne tumorje – nefunkcionalne adenome. CT preiskava lahko razlikuje med adenomom in maligno spremembo. Če sprememba v nadledvičnici meri pod 3 cm in ima na nativni CT preiskavi vrednosti < 10 Hounsfieldovih enot (maščoba), jo lahko opredelimo kot adenom in nadaljnja diagnostika ni potrebna. Približno 30 odstotkov adenomov ne vsebuje dovolj intracelularne maščobe: pri teh lahko izračunamo indeks izplavljanja kontrastnega sredstva, ki se razlikuje od indeksa pri malignih spremembah. Adenom lahko potrdimo tudi z MR preiskavo, prisotnost intracelularne maščobe dokažemo na sekvenci s kemičnim pomikom. Med primarnimi malignimi tumorji nadledvičnic, ki so redki, je najbolj pogost karcinom. Ta izhaja iz skorje nadledvične in je ob odkritju večji, neostro razmejen, v njem so prisotne nekroze.

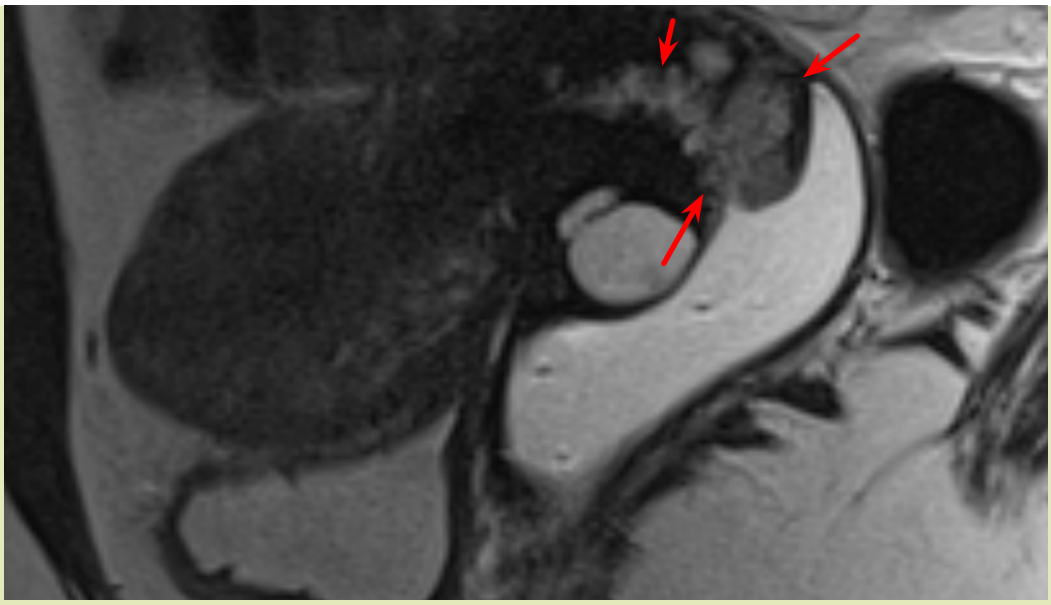
Primarni maligni tumorji *vranice* so izjemno redki; v vranici so najbolj pogosti limfomski infiltrati. Pri bolnikih z limfomom lahko v normalno veliki vranici vidimo UZ hipoehogene, na CT preiskavi pa hipodenzne infiltrate različnih velikosti ali pa je vranica v celoti povečana (splenomegalija).

V *ledvicah* je najpogostejši maligni tumor svetlo celični karcinom (hipernefrom). Pogosto ga najdemo ob preventivnih UZ pregledih, ko bolnik še nima kliničnih težav. Majhni hipernefomi so vidni kot hiperehogeni tumorji, ki se bočijo zunaj ledvične konture. Večji hipernefromi so heterogene strukture, v njih so vidna hipoehogena področja, ki predstavljajo področja nekroze. Za zamejitev bolezni opravimo večfazno CT preskavo, s katero moramo opredeliti velikost tumorja, odnos do fascije, vraščanje v žilne strukture (ledvično in votlo veno) oziroma sosednje organe. Na UZ pregledu ledvic pogosto najdemo tudi cistične spremembe. Kadar so v cistični spremembi vidne pregrade, neenakomerne kalcinacije, nodularne zadebelitve, solidna področja in obarvanja po aplikaciji kontrastnega sredstva, obstaja utemeljen sum za maligno alteracijo.

Z UZ preiskavo pregledamo tudi *sečni mehur*, v katerem lahko opazimo polipoidne zadebelitve stene, ki jih bolj natančno opredelimo s cistoskopijo. Ocenimo tudi ostale organe male medenice, pri čemer moramo biti pozorni na debelino *endometrija* in multilokularne spremembe *jajčnikov* (slika 22). Za oceno tega področja je bolj primeren transvaginalni UZ. Pri UZ neopredeljenih spremembah v področju jajčnikov opravimo MR. Pri spremembah, ki so že potrjene ali pa so močno sumljive za rak jajčnikov, s CT preiskavo opredelimo lokalni obseg bolezni, vraščanje v mezenterij, omentum, črevesne vijuge in predvsem prisotnost bolezni v zgornji polovici trebuha in prsnem košu.



Slika 22. MR preiskava pri raku telesa maternice pokaže dve področji malignega vraščanja tumorja v zunanjo polovico materničnega telesa: A – T2-obtežena sekvenca nativno; B – T1-obtežena sekvenca po i.v. aplikaciji kontrasta



Slika 23. MR preiskava pri raku materničnega vratu pokaže zamejen tumor na maternični vrat, ki vrašča endocervikalno.

MR preiskava je ključnega pomena za oceno lokalnega stanja bolezni pri raku materničnega vratu, endometrija, prostate, danke in zadnjika. Pri raku *danke* z MR preiskavo ocenimo odnos tumorja do mezorektalne fascije, kar narekuje izbor zdravljenja (neoadjuvantna radiokemoterapija ali operacija). Enako pomembna je MR preiskava pri raku materničnega vratu, pri katerm se glede na lokalno stanje odločamo med primarno radioterapijo in operativnim posegom (slika 23). Z MR ocenjujemo tudi prizadetost bezgavk glede na njihovo velikost in izgled.

Pri potrjeni maligni bolezni *ostalih delov* črevesa zadostuje CT preiskava, s katero ugotovimo morebitno preraščanje preko črevesne stene, prisotnost patološko spremenjenih bezgavk v mezenteriju in retroperitoneju, vraščanje v peritonej in morebitno prisotnost oddaljenih zasevkov.

Pri UZ ali CT preiskavi trebuha moramo pregledati tudi področje ob velikih žilah – *retroperitonej*, zlasti kadar pregledujemo bolnike z znanimi tumorji testisov ali prostate. Ocenjujemo tudi prisotnost proste tekočine v trebuhu, ki pogosto pomeni prizadetost peritoneja, in patoloških bezgavk v mezenteriju, ki so najbolj pogoste pri bolnikih z limfomom.

Vladka Salapura

TUMORJI MIŠIČNO-KOSTNEGA SISTEMA

Izbira diagnostične metode je v radiološki diagnostiki tumorjev in tumorjem podobnih najdb mišično-kostnega sistema izjemnega pomena za hitro in pravilno opredelitev sprememb. Zelo pomembno je, da radiološko diagnozo postavimo pred invazivnimi diagnostičnimi postopki (kostna biopsija, biopsija mehkih tkiv), ki spremenijo radiološke značilnosti tumorja na mestu odvzema tkiva in so v določenih primerih lahko zavajajoči.

Nativno RTG slikanje Zaradi velike absorpcije rentgenskih žarkov se struktura normalne kostnine na nativni RTG sliki dobro prikaže. Zato dobro ločimo zaradi destrukcije razredčeno področje kostnine (osteolitični proces), ki se na RTG sliki pokaže kot temnejše področje z zmanjšano absorpcijo kostnine in brez normalne trabekularne strukture ter področja sklerotične novotvorbe kostnine (osteoblastni proces) z zvišano absorpcijo žarkov (slika 24). Reakcija pokostnice na rast tumorja (periostalna reakcija) je dobro vidna na RTG sliki in je eden izmed zgodnjih RTG znakov tumorske rasti. Tip periostalne reakcije posredno govori o hitrosti rasti in naravi tumorja. Ločimo benigni (linearen vzorec) in maligni (žarkast oziroma radiaren, čebulast oziroma lamelaren in amorfen vzorec) tip periostalne reakcije (slika 25). Prizadetost aksialnega skeleta (medenica, hrbte-



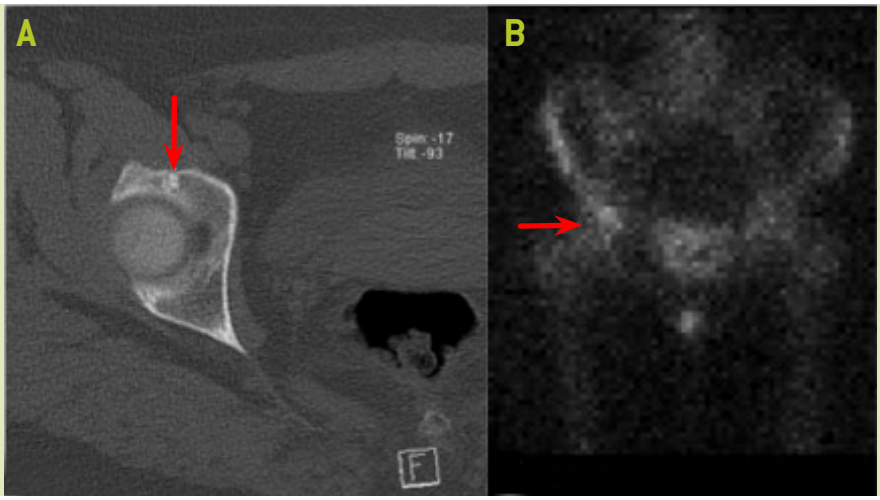
Slika 24. RTG slika prikazuje agresivno tumorsko formacijo s sklerotičnimi in litičnimi predeli (puščice).



Slika 25. Periostalna reakcija na RTG pri primarnem malignem tumorju (puščici)

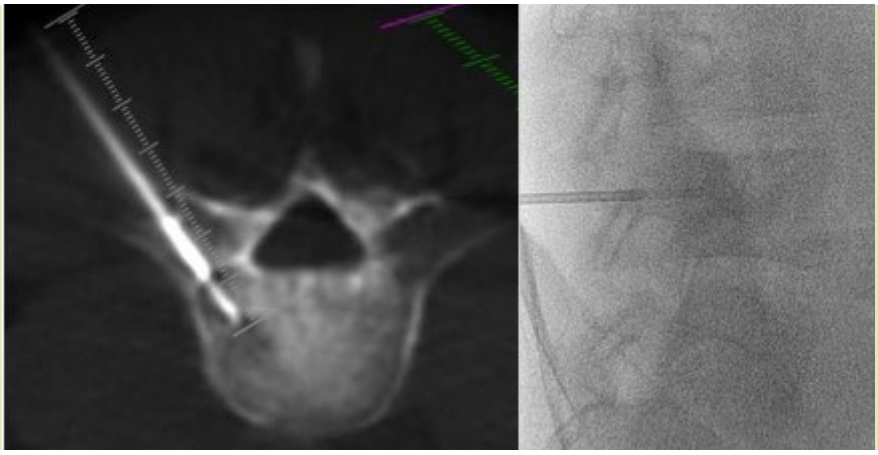
nica) govori v prid hematopoetskega izvora tumorja. Največje število malignih tumorjev prizadene medenico in dolge kosti. Lokalizacija spremembe na RTG sliki glede na vzdolžno in prečno os dolge kosti je pri opredelitvi tumorske spremembe v veliko pomoč. Določeni tumorji vzniknejo najpogosteje v kortikalnem (osteoid osteom, neosifirajoči fobrom) oziroma v medularnem delu dolge kosti (tumorji hrustančnega tkiva), kar običajno dokončno opredeli tip tumorja. Enako pomembno je, ali se tumor nahaja v epifiznem, metadiafiznem ali diafiznem delu dolge kosti (velikocelični tumor se vedno nahaja epifizarno). Če je na RTG sliki vidnih več sprememb enakih značilnosti, lahko sklepamo, da gre najverjetneje za zasevke. Zelo pomembna je meja med tumorsko spremembo in okolico. Širok in nejasen prehod med zdravo kostjo in tumorjem (široka cona tranzicije) ter rast tumorja skozi korteks kosti v okolna mehka tkiva govori v prid agresivni naravi tumorja. Na RTG sliki so dobro razvidne tudi kalcinacije v tumorju in okolnih mehkih tkivih. Njihova razporeditev je lahko izjemno pomembna. Omejeni tumor s sklerotičnim robom in oster prehod med zdravo kostjo in tumorjem, ki se na RTG sliki dobro diferencira, običajno pomeni, da gre za benigno tumorsko spremembo.

CT Omogoča boljši in natančnejši prikaz kostnine ter daje možnost ocene vrste tkiva, ki sestavlja tumor, zlasti če gre za kalcinacije ali maščobno tkivo. Razporeditev kalcinacij je diagnostičnega pomena pri miositis osifikansu, pri katerem njihova periferna razporeditev dokončno opredeli tumorski proces. Prednost CT preiskave je odličen prikaz kortikalne kosti in je zlasti pomembna pri diagnostiki osteoid osteoma, ker natančno prikaže tako nidus tumorja s kalcinacijami kot njegov periferni sklerotični rob. CT preiskava je tako skupaj s scintigrafijo kosti metoda izbora za diagnozo osteoid osteoma ali osteoblastoma (slika 26). CT zelo dobro prikaže tudi mejo med zdravo in obolelo kostjo in odnos do okolnih vitalnih struktur ter omogoča odličen slikovni nadzor izvedbe biopsije kosti in globokih mehkotkivnih tumorskih sprememb (ki niso primerne za UZ vodeno punkcijo oziroma biopsijo). Sodobna tehnologija nam omogoča sočasno uporabo CT, diaskopije in računalniško vodenega sistema za načrtovanje biopsijske poti, kar zagotavlja kar najbolj natančen in varen odvzem tkiva iz sicer težko dostopnih lezij (slika 27). CT slikovni nadzor omogoča tudi izvajanje terapije z



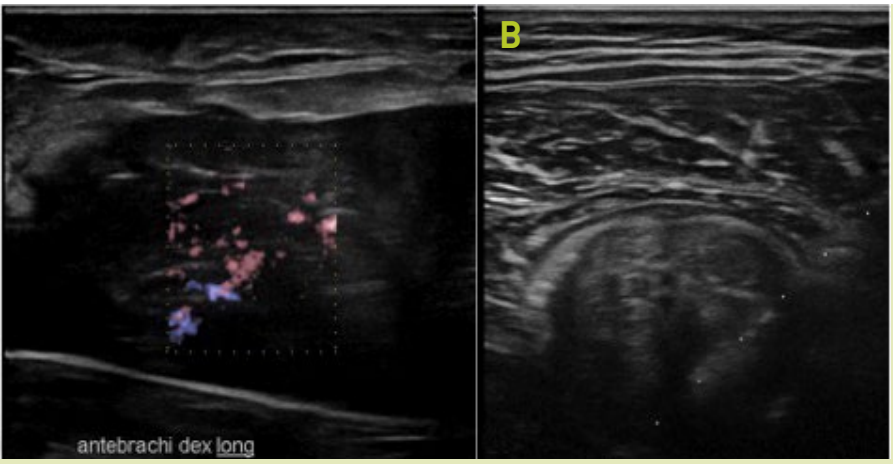
Slika 26. A – CT preiskava prikazuje osteoid osteom v strehi acetabuluma (puščica); B – scintigrafija kosti prikaže značilno kopičenje osteoid osteoma (puščica).

različnimi tehnikami ablacije tumorjev (radiofrekvenčna ablacija, krioablacija, laserska ali mikrovalovna ablacija).

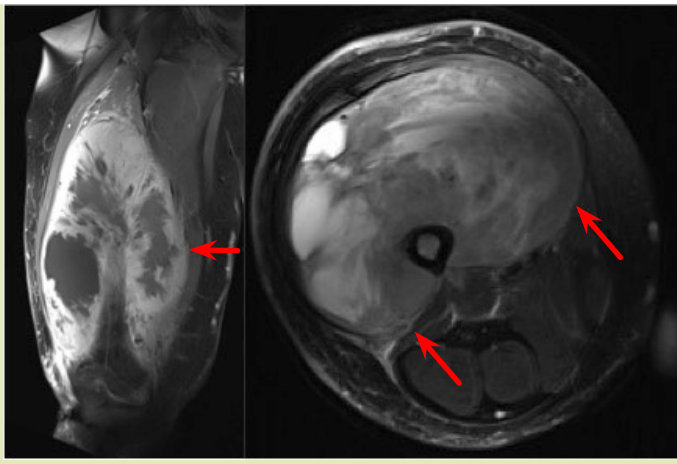


Slika 27. Računalniško vodena biopsija ledvenega vretenca s sočasno uporabo CT in diaskopskega nadzora

UZ Uporabljamo ga predvsem za diagnostiko povrhnjih mehkotkivnih tumorjev. Z UZ preiskavo dobro prikažemo podkožno in maščobno tkivo, mišičje zgornjih in spodnjih okončin, vrhnje mišičje trupa in večino perifernih živcev zgornjih in spodnjih okončin, zato preiskavo lahko uporabimo za prikaz povrhnjih nevrinomov perifernih živcev ali posttravmatskih sprememb po poškodbi živca (posttravmatski nevrinom). Z UZ preiskavo lahko ocenimo obsklepna mehka tkiva, medtem ko je prikaz kostnine in globokih ter drobnih in intrartikularnih mehkotkivnih struktur z UZ omejen. Z uporabo doplerja lahko dobro opredelimo prekrvljenost tumorjev povrhnjih mehkih tkiv in arteriovenske malformacije v podkožju ali povrhnji muskulaturi (ali gre za visoko ali nizko pretočne malformacije). UZ pogosto uporabljamo tudi za slikovni nadzor pri izvajanju mehkotkivnih biopsij z UZ vidnih tumorskih sprememb (slika 28).



Slika 28. A – UZ slika doplersko dobro prekrvljene povrhnje tumorske spremembe podlakti; B – UZ vodena biopsijska pot punkcije tumorja goleni (točkasta linija)



Slika 29. MR preiskava (T1-poudarjena sekvenca v koronalni in axialni ravnini z gadolinijevim kontrastnim sredstvom): viden je velik liposarkom stegna

MR Kadar želimo prikazati globoko ležeče mehkotkivne in kostne strukture, ima največjo prostorsko in kontrastno ločljivost MR preiskava. Z uporabo poljubnih ravnin in ustreznih sekvenc pri MR preiskavi lahko zelo natančno opredelimo celotno razsežnost tumorja, kar je nujno potrebno za oceno pred načrtovanim zdravljenjem. Pri MR preiskavi lahko najbolj natančno opredelimo njegov odnos do sosednjih struktur (žile, živci, mišice, sosednji sklepi) oziroma njihovo zajetost s tumorskim tkivom ter edem kostnine in vnetno reakcijo v okolici tumorja (slika 29). Manjše kalcinacije in podrobnosti kostne strukture lažje opredelimo pri CT preiskavi. Prekrvljenost tumorske mase ocenimo z intravensko aplikacijo paramagnetnega kontrastnega sredstva. Tumorji, ki rastejo hitro in so bolj agresivni, imajo običajno veliko patološkega žilja ter hitro in v veliki meri privzemajo kontrastno sredstvo. MR preiskava z uporabo paramagnetnega kontrastnega sredstva je nenadomestljiva tudi pri oceni učinkovitosti zdravljenja (odgovor na sistemsko zdravljenje) in ponovnemu pojavu tumorja.

BENIGNI TUMORJI KOSTI

Benigni kostni tumorji so najbolj pogosto naključno ugotovljene kostne tvorbe. Radiološko so lahko litični (citični, balonirani) ali sklerotični ter se razlikujejo glede na prisotnost periostalne reakcije, sklerotičnega roba, kalcinacij ter mesta nahajanja. Klinično se razlikujejo glede na prisotnost bolečnosti in starost bolnikov. Značilnosti benignih kostnih sprememb so prikazane v tabeli 4.

Tabela 4. Značilnosti benignih kostnih sprememb

Mlajši od 30 let	Brez periostitisa ali bolečin	Epifizarno	Številne lezije
Eozinofilni granulom	Fibrozna displazija	Hondroblastom	Fibrozna displazija, enhondrom, eozinofilni granulom, vnetje, hiperparatiroidizem
Anevrizmatska kostna cista	Enhondrom	Vnetje	Fibrozna displazija
Neosifirajoči fibrom	Neosifirajoči fibrom	Velikocelični tumor	Eozinofilni granulom
Hondroblastom	Solitarna kostna cista	Degenerativna cista	Enhondom
Solitarna kostna cista		Eozinofilni granulom, anevrizmatska kostna cista	Vnetje, hiperparatireoidizem

MALIGNI TUMORJI KOSTI

Radiološke značilnosti malignih tumorjev kosti so maligni tip periostalne reakcije, široka cona tranzicije, destrukcija kortikalisa in širjenje v okolna mehka tkiva brez jasne omejitve ter krožna rast tumorske mase glede na vzdolžno os dolge kosti (tabela 5). Veliko večino primarnih malignih kostnih tumorjev lahko opredelimo glede na starost bolnikov. Tako se osteosarkom in Ewingov sarkom kot edina primarna maligna tumorja kosti pojavljata v otroštvu; po 40. letu so pogosti le multipli mielom, hondrosarkom in zasevki. V tabeli 6 so prikazani mehkotkivni tumorji, ki izhajajo iz drugih (nekostnih) tkiv.

Tabela 5. Osnovne klinične in radiološke značilnosti najpogostejših malignih tumorjev kosti

Maligni kostni tumor	Starost	Značilnosti
Osteosarkom	< 30 let	Najpogostejši, največkrat na diafizi dolge kosti, destruktiven, z očitno tvorbo nove kostnine (skleroza), občasno popolnoma litičen
Ewingov sarkom	< 30 let	Permeativen (številne majhne litične lezije), največkrat na diafizi kosti, peristalna reakcija je amorfna in radialna (»onion-skinned«)
Hondrosarkom	> 40 let	Litičen, destruktiven, amorfne kalcinacije hondroidnega matriksa
Multipli mielom	> 30 let	Difuzen permeativen videz (»švicarski sir«), pogosto na lobanji, litične lezije brez roba skeroze
Limfom	30–40 let	Redkejši, podoben Ewingovem sarkomu, se pojavi tudi pri starejših, pogosto asimptomatsko
Zasevki	> 40 let	Večinoma mešano sklerotično-litične

Tabela 6. Osnovne klinične in radiološke značilnosti tumorjev, ki izhajajo iz drugih (nekostnih) tkiv

Vrsta tumorja	Značilnosti
Žilni tumorji	
Hemangiom	Benigen, na nativnem RTG mrežaste strukture, lahko vsebuje kalcinacije, pogosto v korpusih vretenc in dolgih ali lobanjskih kosteh
Angiosarkom	Redek, popolnoma litičen, zelo destruktiven
Glomus tumor	Benigen, z ostro sklerotično mejo, na terminalnih falangah
Tumorji živčevja	
Nevrofibrom (NF) in nevrilemom	Iz Schwannovih celic, NF je lahko maligen, tvorita s sklerozo omejene erozije na površini kosti (zaradi pritiska mase)
Nevrofibromatoza	Madeži cafe-au-lait, skolioza, psevdoartroza tibije, maligna alteracija v 5–12 %
Tumorji maščevja	
Lipom (L) in liposarkom (LS)	L: ovalna lična sprememba, na RTG lucentnega videza, omejena s sklerozo LS: slabo omejeno lično področje, lucentno področje maščobe izzveni

Tumorji, povezani s sklepi	
Sinivialna hondromatoza	Benigna sprememba, tvorba hrustanca v sinoviji, s številnimi kalcinacijami
Tenosinovijalni velikocelični tumor	Benigna proliferacija sinovije z vilonodularnimi masami in depoziti hemosiderina, zadebeljena sinovija, z robom skleroze omejene erozije kostnine
Sinoviom	Visoko maligen tumor, < 35 let, izhaja iz sinovialnih struktur ob kolenskem (najpogosteje) sklepu, tvori amorfne kalcinacije (v mehkotkivni masi, ki je vezana na sklep)
Intraosalni ganglion	Benigna, relativno redka, ovalna ekscentrična osteolitična lezija, z robom skleroze, povzroča bolečino

Osteosarkom Je najbolj pogost primarni maligni tumor kosti. Pojavlja se izključno pri otrocih in mladih odraslih, značilno na koncu dolge kosti, najpogosteje v distalni metadiafizi femurja (okoli kolena). Tumor je običajno zelo značilnega agresivnega videza in dela obsežno destrukcijo kostnine s tvorbo nove kostnine oziroma reaktivno sklerozo. Poleg klasičnega centralnega tipa sta posebna tipa osteosarkoma *teleangiektatični* (večinoma litičen) osteosarkom in *parostealni osteosarkom*, ki nastane iz periosta kostnine in raste zunaj kosti. Na MR preiskavi ima osteosarkom običajno obsežno mehkotkivno komponento s heterogenim signalom ter močno privzema kontrastno sredstvo.

Ewingov sarkom Ima značilen permeativen vzorec (luknjičast videz) in se pojavlja v diafizi dolge kosti (40 %) pri otrocih. Redkeje nastane metafizarno ali metadiafizarno v ploščatih kosteh. Čeprav gre najpogosteje za litičen tumor, lahko vključuje tudi področja tvorbe nove kostnine s sklerotičnimi predeli. Ewingov sarkom pogosto kaže čebulni (lamelarni) tip maligne periostalne reakcije, čeprav drugi tipi tudi niso izključeni.

Multipli mielom Običajno se pojavi po 40. letu starosti. Ima značilen difuzen permeativen vzorec, ki je lahko podoben spremembam, kot jih vidimo pri Ewingovem sarkomu ali primarnem limfomu kosti. Lezije se pogosto pojavljajo na lobanji in so brez sklerotičnega roba oziroma so scintigrafsko negativne. Najdemo jih tudi na preostalih delih aksialnega skleta.

Hondrosarkom Pojavlja se pri bolnikih, ki so starejših od 40 let. Tumor ima spremenljiv videz in je lahko za diagnostika zelo zahteven oziroma velik izziv. Tako radiološko kot histološko je težko ločiti med osteohondromom in nizko malignim hondrosarkomom.

Zasevki Najpogosteje jih najdemo pri bolnikih, starejših od 40 let. Zasevki so lahko zelo različnega videza, od povsem litičnih do mešanih in popolnoma sklerotičnih. Rob skleroze je lahko prisoten ali pa tudi ne. Glede na radiološke značilnosti zasevkov je skoraj nemogoče opredeliti mesto primarnega tumorja. Izjema je karcinom prostate z zasevki, ki so praviloma povsem sklerotični, ali karciom ledvic s povsem litičnimi zasevki.

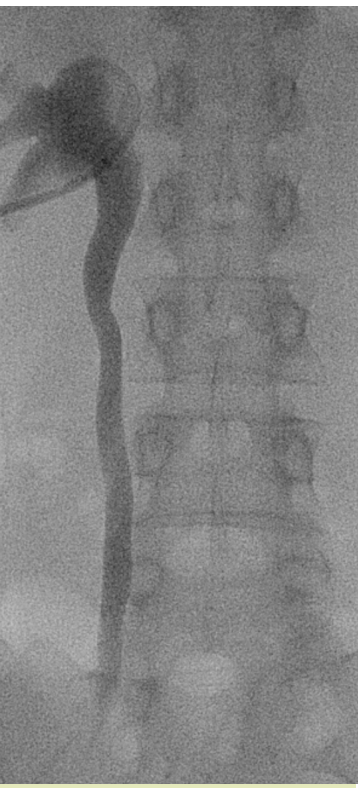
Peter Popović

INTERVENCIJSKI POSEGI V ONKOLOGIJI

Maloinvazivne posege intervencijske onkologije v grobem delimo na nežilne in znotrajžilne. Njihov namen je kurativno ali paliativno zdravljenje številnih bolezenskih stanj, lahko pa so izvedeni z namenom izboljšati učinek zdravljenja z zdravili ali pred tveganim operativnim posegom spremeniti stanje bolezni, da bo operacija potekala varneje in bo uspešnejša.

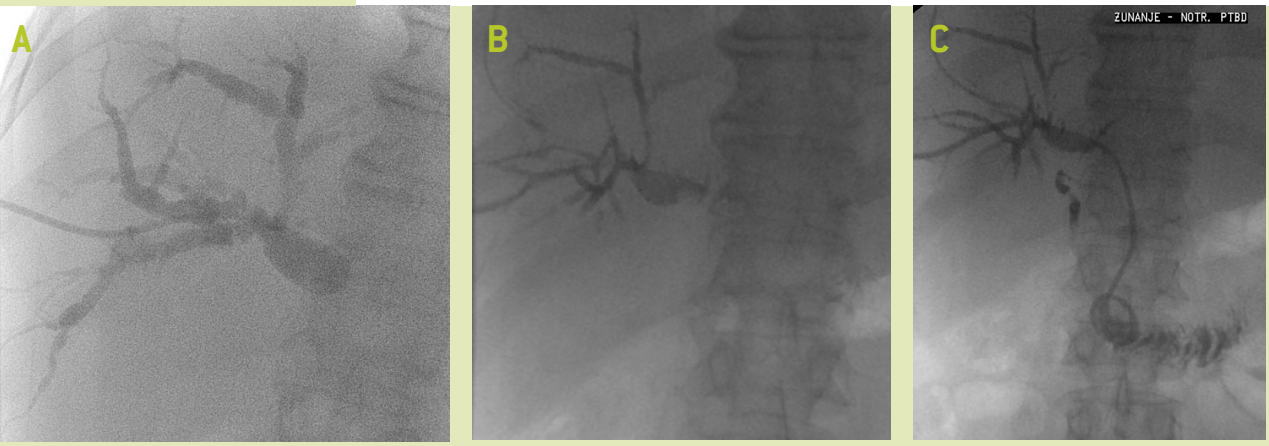
NEŽILNI POSEGI

Malignih zožitev prebavne cevi od požiralnika do danke v določenem odstotku ni mogoče v celoti kirurško odstraniti. S paliativnimi posegi intervencijske onkologije jih širimo z **balonom in vanje vstavljamo kovinske opornice ali proteze,** kar izboljša kakovost življenja, v nekaterih primerih pa omogoča tudi daljše preživetje. Izboljšano splošno stanje bolnika hkrati omogoča izpeljavo specifičnega onkološkega zdravljenja, kar sicer ne bi bilo izvedljivo.



Slika 30. Perkutana nefrostoma pri bolniku z rakom prebavil

Zunanjo drenažo seča pri zastoju, ki ga povzroči zapora sečevoda, izvajamo s **perkutano nefrostomo** (PNS), ki je relativno preprost, zanesljiv in učinkovit poseg. Najpogostejši vzroki za zastoj seča so maligna obolenja v mali medenici (tumorji prebavil, rodil, mehurja in prostate). V lokalni anesteziji, pod kontrolo UZ in rentgentske diaskopije, punktiramo spodnje kalikse razširjenega votlega sistema ledvice in skozi ledvični parenhim vstavimo drenažni kateter (slika 30). Drenaža seča s PNS omogoča vzpostaviti izločevalno funkcijo ledvic, ki je pogoj za zdravljenje s citostatiki, radioterapijo ali kirurško zdravljenje.



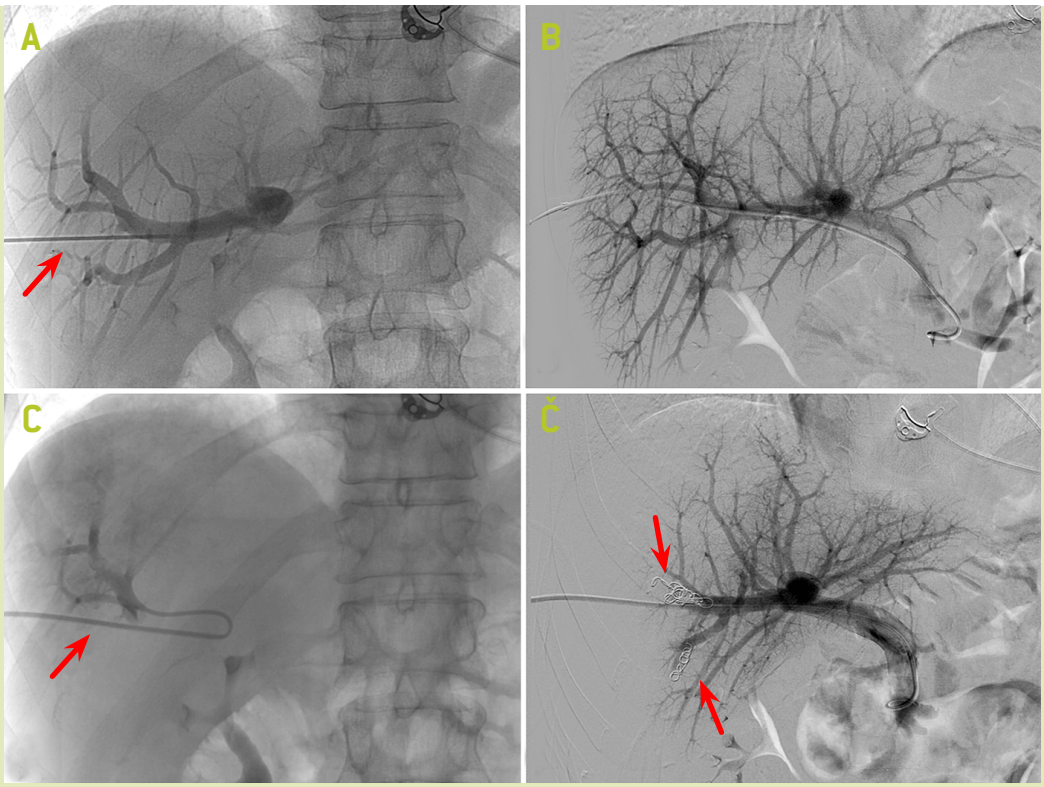
Slika 31. Perkutana drenaža žolča pri bolniku z rakom žolčevoda:
A – Prikaz žolčevoda (holangiografija) s kontrastnim sredstvom, vbrizganim skozi kateter zunanje drenaže žolča; vidna je zapora distalnega dela žolčevoda.
B – Zunanja drenaža žolča
C – Po nekajdnevni drenaži menjava zunanje drenaže z notranjo drenažo; rekanalizacija zapore (zunanji del drena je zaprt, žolč odteka v prebavni trakt)

Drenažo zastoja žolča pri zaporah žolčevodov izvajamo s **perkutano transhepatično biliarno drenažo** (PTBD), ki jo največkrat uporabljamo pri visoko ležečem tumorju žolčevodov, pri tumorjih glave trebušne slinavke in recidivnih tumorjih na mestu operativno narejene povezave žolčnih izvodil z rekonstruiranim črevesjem, ki ni dostopno za retrogradno endoskopsko drenažo. Razširjeni žolčni vod punktiramo z iglo skozi kožo in jetra pod kontrolo UZ. Po aspiraciji žolča v žolčevode vbrizgamo kontrastno sredstvo in rentgensko slikamo – naredimo diagnostično **perkutano transhepatalno holangiografijo** (PTH) (slika 31A). Glede na položaj konice katetra v žolčnih vodih ločimo dve vrsti drenaž: zunanjo in notranjo drenažo. **Zunanjo PTBD** izvedemo v primerih, ko nam z vodilno žico ali katetrom ne uspe premostiti ovire v žolčnih vodih: konico katetra postavimo pred zaporo, žolč dreniramo navzven v vrečko (slika 31B). **Notranjo PTBD** napravimo takrat, ko s katetrom premostimo oviro. Kateter ima v steni odprtine pred oviro in za njo: skozi proksimalne odprtine odteka žolč v kateter ter nato skozi distalne odprtine v dvanajstnik, kjer leži konica katetra (slika 31C). PTBD omogoča normalizacijo ali vsaj izboljšanje delovanja jeter, popravi se splošno zdravstveno stanje bolnikov; zlatenica in srbečica v večini primerov izgineta ali se vsaj zmanjšata. Izboljšano zdravstveno stanje zmanjšuje tveganje pri operativnih posegih, medtem ko paliativna PTBD omogoča boljšo kakovost življenja. Bolniki s pričakovanim preživetjem daljšim od treh mesecev so kandidati za vstavitev **metalne opornice** (t. i. stenta). Pri distalno ležečih tumorjih v višini vtočišča v Vaterjevo papilo, vstavimo stent bodisi skozi leve ali desne žolčne vode. Distalni del opornice leži 1 cm globoko v dvanajstniku, kar omogoča lažji endoskopski pristop v primeru, da bi bila potrebna ponovna intervencija.

Bilateralni pristop in **bilateralno stentiranje** pride v poštev pri hilarni obliki tumorja. Pri bolnikih s hilarno obliko holangiokarcinoma vstavimo opornice v desne in leve intrahepatalne žolčne vode. Proksimalni konec opornice leži v perifernih intrahepatalnih žolčnih vodih, kar zmanjšuje verjetnost zapore, ki jo povzroča rast tumorja. Distalni del opornice leži v skupnem žolčnem izvodilu.

Embolizacija portalne vene (EPV) je poseg intervencijske radiologije, ki ga opravljamo pri bolnikih pred načrtovano obsežno resekcijo jeter, običajno zaradi primarnih ali sekundarnih jetrnih tumorjev. EPV izvajamo v lokalni anesteziji, s pomočjo perkutanega, transhepatičnega pristopa, pod UZ in diaskopsko kontrolo. Indicirana je za bolnike, pri katerih je pričakovati, da bo pooperativni ostanek jeter (FLR) premajhen za varno izvedbo resekcije (slika 32A). Skozi kateter, uveden v intrahepatalne veje portalne vene, izvršimo primarno embolizacijo z mikrodelci, po doseženi tako rekoč popolni zaustavitvi toka krvi pa dodatno emboliziramo še s spiralami (slika 32A–C). Z EPV zmanjšamo tok portalne krvi v oboleli jetrni parenhim oz. ga preusmerimo v zdravi, s tumorjem neprizadeti del jeter ter s tem povzročimo hipertrofijo zdravega dela jeter (slika 32Č). Ob pravilni uporabi EPV se poveča volumen FLR ter posledično zmanjšata jetrna odpoved in umrljivost v perioperativnem obdobju. Načrtovani FLR, ki še zagotavlja primerno jetrno funkcijo po operaciji, je vsaj 20 odstotkov celotnega volumna zdravih jeter. Ob okvari jetrnega parenhima (npr. zaradi kemoterapije ali jetrne

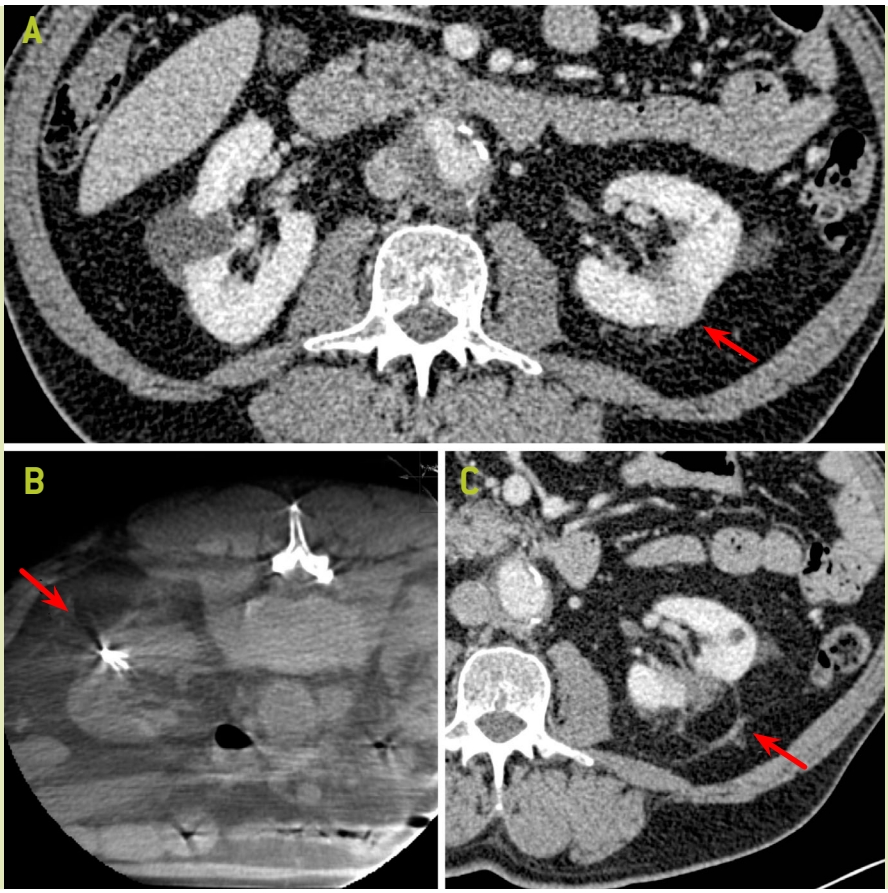
ciroze) je zaradi slabše jetrne funkcije primeren odstotek volumna FLR okrog 30 do 40 odstotkov. Uspešnost hipertrofije zdravih predelov jeter kontroliramo 4 do 6 tednov po embolizaciji s pomočjo CT ali MR volumetrije.



Slika 32. Embolizacija portalne vene:
A – Poseg se začne s punkcijo veje desne portalne vene; primerno lego potrdimo s kontrastnim sredstvom.
B – Portografija
C – Preko katetra (puščica) selektivno embboliziramo veje portalne vene za desna jetra.
Č – Kontrolna venografija portalne vene pokaže zaprte vene za desni jetrni reženj in kovinski spirali v glavnih sektorskih vejah (črni puščici).

Perkutane ablativne metode izvajamo v splošni anesteziji ali zmerni sedaciji, pod kontrolo CT, CBCT, UZ ali kombinacijo teh metod (slika 33A-C). Najbolj razširjena perkutana ablativna metoda pri nas in v svetu je **radiofrekvenčna ablacija (RFA)**. Najbolj pogosto jo izvajamo za zdravljenje primarnih ali sekundarnih malignih tumorjev jeter in ledvic. Pri ostalih perkutanih metodah dosežemo nekrozo tumorja z izpostavitvijo tumorskih celic **kemični substanci (alkohol, ocetni kislini)**, visoki ali nizki temperaturi (**mikrovalovna ablacija – MWA, krioablacija**), **ireverzibilni elektroporaciji (IE)**, ki poškoduje celične membrane, ali **visoko intenzivnemu ultrazvoku (HIFU)**. Pri RFA in MWA je smrt tumorske celice posledica koagulacijske nekroze (+100 °C), pri krioablaciji pa posledica ozmotske lize tumorskih celic zaradi zamrzovanja tumorja (–20 °C). Prednost MWA pred RFA je ta, da je njen učinek v bližini žil večji, ker ni toplotno-hladilnega učinka (heat-sink effect), ki je pomankljivost RFA, da je področje ablacije večje in čas ablacije krajši. Krioablacije ne uporabljamo za zdravljenje jetrnih lezij zaradi možnosti razvoja »kriošoka«, ki je življenjsko ogrožajoče stanje in lahko povzroči multiorgansko odpoved ter sistemsko ko-

agulopatijo. Večinoma jo uporabljamo za zdravljenje zgodnjega raka ledvičnih celic. IE je metoda, pri kateri skozi perkutano vstavljeno elektrodo v tumor pošiljamo električne pulze, ki povzročijo ireverzibilno poškodbo celičnih membran (porušenje homeostaze); posledica je celična smrt v apoptozi. Prednosti metode so, da ni poškodbe okoliških struktur (žil, žolčnih vodov) in da ni toplotno-hladilnega učinka, kar omogoča zdravljenje tumorjev na mestih, ki niso primerna za zdravljenje z RFA. Pomanjkljivost metode je, da zahteva splošno anestezijo in globoko nevromuskularno blokado. Metoda je še vedno v fazi preverjanja, dolgoročnih rezultatov zdravljenja ni.



Slika 33. Zdravljenje tumorja ledvice z radiofrekvenčno ablacijo (RFA):
A – Na CT posnetku je prikazan tumor v korteksu leve ledvice (hipernefrom, histološko potrjen).
B – CBCT kontrola položaja igel RFA v tumorju (bolnik med posegom leži na trebuhu)
C – Na kontrolnih CT posnetkih tumor ni kopičil kontrasta, kar je znak popolnega odgovora na zdravljenje.

S perkutanimi ablativnimi metodami zdravimo tumorje v jetrih, ledvicah, pljučih, pankreasu, prostati, dojki, kosteh in drugod. RFA je metoda izbora pri bolnikih s hepatocelularnim karcinomom velikosti do 2 cm oz. zgodnjega stadija, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje. Pri teh bolnikih lahko pričakujemo 70-odstotno petletno preživetje. Pri bolnikih s tumorji velikosti od 3 do 5 cm je RFA v kombinaciji s transarterijsko kemoembolizacijo (TACE) bolj učinkovita od same RFA. Tradicionalno je metoda izbora za zdravljenje karcinoma ledvice stadija T1 delna ali popolna odstranitev organa (nefrektomija), kar pa ni optimalno zdravljenje za vse tovrstne bolnike. Določen delež bolnikov noče tako obsežne operacije ali zanjo ni primeren oz. bi po operaciji ostalo premalo funkcionalnega ledvičnega tkiva. RFA, MWA in krioablacija so pri takih bolnikih kurativne perkutane metode zdravljenja. Slikovno vodene perkutane ablacijske metode so torej indicirane pri skupini bolnikov z začetnimi (stadij T1) tumorji, kot so npr. bolniki z multiplimi ali bilateralnimi tumorji, z že znano ledvično

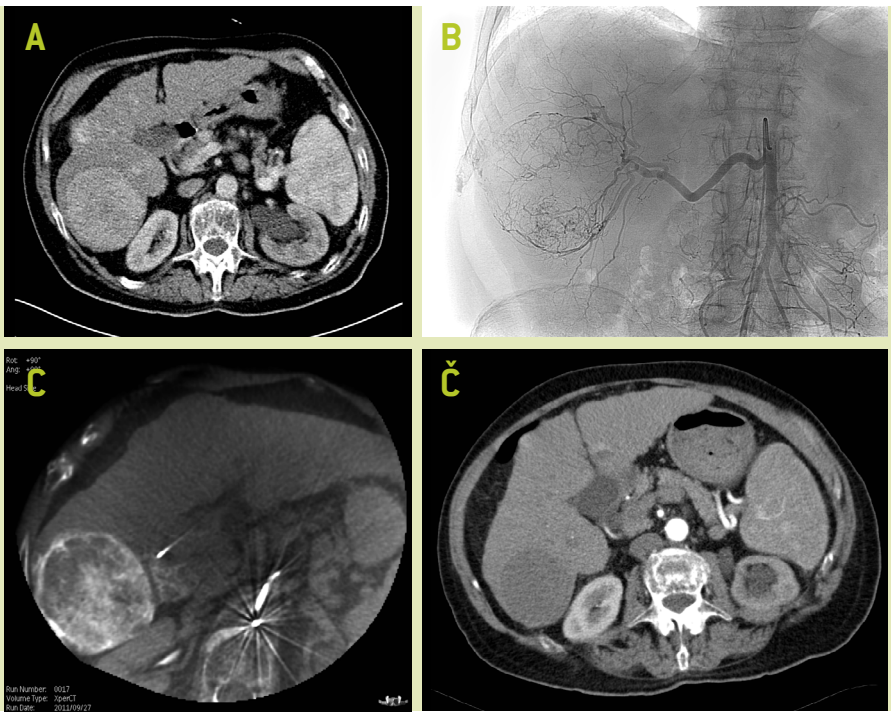
okvaro, solitarno ledvico ali bolniki, ki zaradi splošnega stanja niso primerni za večji operativni poseg oz. s sindromi, pri katerih pričakujemo metahrone tumorje. Ledvični karcinomi, manjši od 4 cm, so za ablacijo najbolj primerni: rezultati ablacije so pri njih primerljivimi z rezultatu kirurške resekcije (slika 33A-C). Petletno preživetje brez metastaz je 95- do 100-odstotno, kar je primerljivo s petletnim preživetjem brez metastaz pri bolnikih z opravljeno parcialno nefrektomijo (98 %).

Iz radiološkega prikaza patološkega procesa lahko radiolog s pomočjo slikovno vodene **perkutane (biopsijske) punkcije** skozi iglo odvzame material za citološko ali histološko preiskavo, ki opredeli histološko naravo bolezni. Poseg opravljamo v lokalni anesteziji, večinoma pod kontrolo UZ ali CT. Radiolog lahko odločilno prispeva k rešitvi številnih kliničnih vprašanj in problemov ter v nekaterih primerih v celoti nadomesti sicer nujni kirurški poseg. Vzorce celic ali tkiv lahko odvzamemo s skoraj vseh področij telesa.

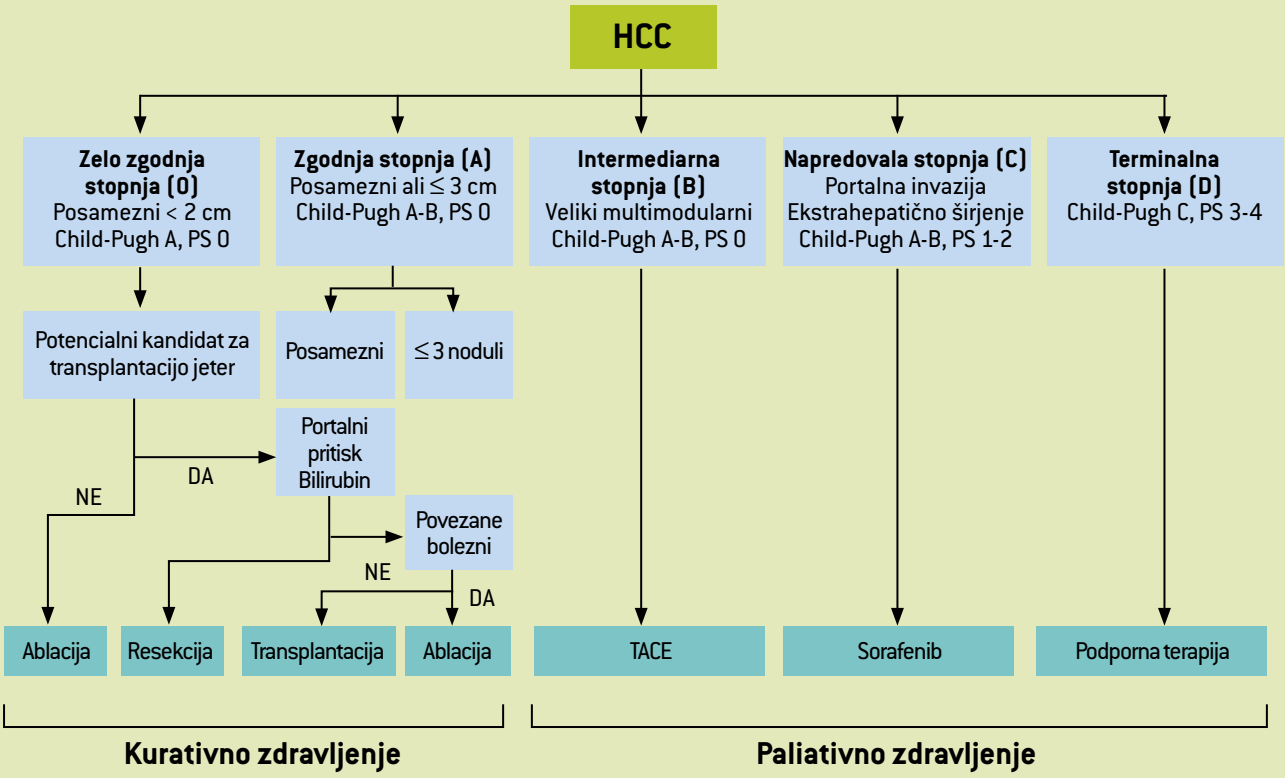
ZNOTRAJŽILNI POSEGI

Primarne in sekundarne maligne tumorje jeter zdravimo s paliativnimi intraarterijskimi metodami, kot sta **selektivna intraarterijska kemoembolizacija in selektivna intraarterijska radioembolizacija** (SIRT). Kemoembolizacija je poseg intervencijske radiologije; namenjena je lokalni perkutani intraarterijski aplikaciji kemoterapevtika v kombinaciji z nosilcem citostatika (slika 34A-Č). Intraarterijsko aplikacijo mešanice lipiodola in citostatika imenujemo konvencionalna kemoembolizacija (cTACE). V zadnjem času za kemoembolizacijo uporabljamo večinoma novo embolizacijsko sredstvo (angl. drug-eluting beads, DEB), ki nase zelo dobro veže citostatika doksorubicin in irinotekan, zaradi česar je učinek občutno večji in nekroza tumorja obsežnejša. Vezava doksorubicina na delce imenujemo **DEBDOX TACE,** vezavo irinotekana na delce pa **DEBIRI TACE**. Največ izkušenj z znotrajžilnim zdravljenjem jetrnih lezij imamo prav pri zdravljenju hepatocelularnega karcinoma, pri katerem je TACE že vrsto let uvrščen med standardne postopke zdravljenja, bodisi kot metoda izbora pri bolnikih v srednjem stadiju bolezni, bodisi pri bolnikih v zgodnjem stadiju bolezni, ki niso primerni kandidati za kurativne metode zdravljenja (transplantacijo, operativno zdravljenje, ablativne metode). TACE lahko služi kot premostitveni poseg pred transplantacijo jeter (kadar je čas do transplantacije daljši od 6 mesecev), lahko pa poseg izvedemo, kadar je cilj zmanjšanje tumorja z namenom zadostiti kriterijem za transplantacijo jeter ali resekcijo tumorja. Poseg izvajamo v lokalni anesteziji z antibiotično zaščito. Aplikacijo naredimo preko katetra, uvedenega superselektivno v arterijo, ki prehranjuje tumor. Semiselektivno in superselektivno kemoembolizacijo nam omogoča uporaba mikrokatetrske tehnike in uporaba trodimenzionalne CT tehnologije Cone Beam, ki jo uporabljamo za prepoznavo prehranjevalne arterije (slika 34C). Zdravljenje bolnikov s hepatocelularnim karcinomom mora ostati v domeni multidisciplinarnega tima, ki vključuje hepatologe, onkologe, radiologe, interventne radiologe in kirurge, saj le tako lahko zagotavljamo največjo možno dobrobit za bolnike in zmanjšamo zaplete zdra-

vljenja. Razvrstitev bolnikov po klasifikaciji BCLC (angl. Barcelona Clinic Liver Cancer) omogoča natančnejšo napoved poteka bolezni in zdravljenja (slika 35). Odločitev o optimalni metodi zdravljenja je odvisna od stopnje jetrne okvare, razširjenosti bolezni, števila in velikosti lezij, prehodnosti portalne vene in njenih vej ter seveda splošnega stanja bolnika.



Slika 34. Zdravljenje hepatocelularnega karcinoma z DEBDOX TACE:
A – MR posnetek: tumor v VI. segmentu jeter
B – Angiografija trunkus celiakusa; vidna je hipervaskularna lezija v VI. segmentu jeter.
C – CBCT potrditev, da se tarčna lezija prehranjuje iz arterije za VI. segment jeter
Č – Popolni odgovor na zdravljenje po dveh ciklusih DEBDOX (kriteriji mRECIST)



Slika 35. Klasifikacija BCLC (angl. Barcelona Clinic Liver Cancer)

Pri SIRT lokalno in perkutano intraarterijsko apliciramo v hepatično arterijo radioaktivni itrij (^{89}Y), ki je vezan na nosilce (delce velikosti 40–60 μ). Nekroza tumorja je posledica sevanja beta radioaktivnega itrija. Poseg poteka v dveh delih, zaradi česar je potrebna dvojna hospitalizacija. Med prvo hospitalizacijo je treba embolizirati gastroduodenalno arterijo in desno želodčno arterijo, s čimer izključimo komunikacijo s prebavnim traktom. Po selektivni kateterizaciji hepatične arterije, ki prehranjuje reženj jeter, v katerem so tumorji, sledi aplikacija makroagregatov albumina, na katerega je vezan tehnecij (^{99m}Tc). Po aplikaciji naredimo SPECT, da preverimo, ali smo prekinili komunikacijo s prebavnim traktom in pljuči. Če smo bili uspešni, sledi aplikacija itrija (7 do 14 dni po prvem posegu). Potrebno dozo radioaktivnega itrija (GBq) izračunamo za vsakega bolnika posebej glede na njegovo telesno težo, višino ter volumen jeter in tumorjev. Med drugo hospitalizacijo ponovno opravimo aniografijo trunkus celiakusa: po potrditvi primernosti lege katetra v eni od hepatičnih arterij počasi apliciramo radioaktivni itrij in pazimo, da ne pride do refluksa. SIRT je indiciran pri bolnikih s hepatocelularnim karcinomom v srednjem in napredovalem stadiju bolezni, ki niso dobri kandidati za DEBDOX TACE ali pri bolnikih, pri katerih je prišlo do progresa po DEBDOX TACE.

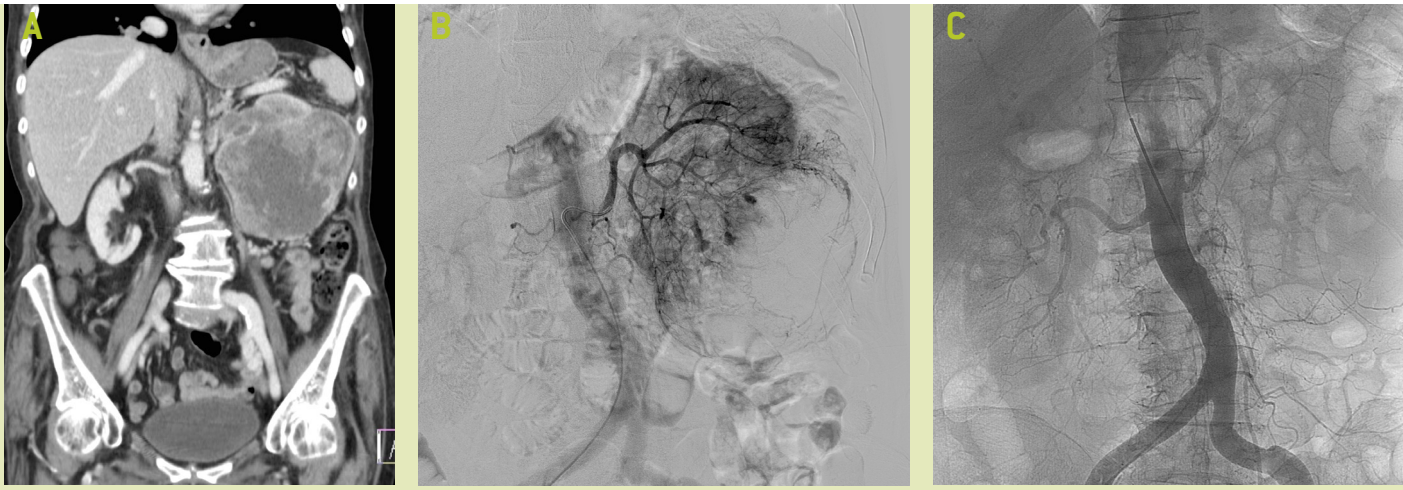
DEBIRI TACE in SIRT jetrnih zasevkov kolorektalnega karcinoma sta možnosti, ki so nam trenutno na voljo, potem ko so izkoriščene vse druge možnosti sistemskega in operativnega zdravljenja, če seveda tudi bolnikovo splošno stanje ustreza kriterijem za poseg. Po do sedaj znanih podatkih gre za varen in učinkovit poseg. Prednost posega je tudi, da ga je mogoče večkrat ponoviti. Trenutno v svetu poteka več raziskav z uporabo DEBIRI TACE in SIRT, bodisi v neoadjuvantnem zdravljenju pred načrtovano kirurško resekcijo, bodisi v prvi in nadaljnjih linijah zdravljenja v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili. Nujen je seveda interdisciplinarni pristop. V prihodnosti je pričakovati uporabo vseh možnih posegov (sistemska kemoterapija v kombinaciji z RFA, TACE in SIRT) že zgodaj po odkritju bolezni. Namen je doseči čim večjo resektabilnost tumorjev oz. zasevkov in povečati možnosti bolnika za ozdravitev, podaljšati čas do napredovanja bolezni ali zgolj zagotoviti čim boljšo kakovost preostanka življenja.

Z DEBDOX TACE in SIRT zdravimo s paliativnim namenom še neoperabilne intrahepatične holangiokarcinome, neoperabilne jetrne zasevke karcinoma želodca, dojke in simptomatske zasevke nevroendokrinih tumorjev. Uspeh zdravljenja ocenjujemo klinično, laboratorijsko in z radiološkim prikazom.

Tumorje, ki krvavijo, zdravimo s **transarterijsko embolizacijo**. Z embolizacijo arterije najpogosteje ustavljamo življenjsko nevarne krvavitve. Embolizacijo izvajamo čim bolj selektivno, da ne povzročamo nepotrebne ishemije zdravih struktur. Žile lahko zapiramo s spiralami ali s tekočimi sredstvi in sredstvi, ki se po aplikaciji v žilnem lumnu strdijo in lepijo na žilno steno.

Embolizacija malignih tumorjev ledvic (EMTL) v napredovalem stadiju bolezni prihaja v poštev v dveh primerih: kot predoperativna embolizacija potencialno resektabilnih ledvičnih tumorjev in kot paliativna embolizacija napredovalih tumorjev. Namen **predoperativne EMTL** je lažja kirurška odstranitev tumor-

ja in zmanjšanje izgube krvi med operacijo. Kot embolizacijsko sredstvo lahko uporabljamo alkohol, čeprav so pogosteje v uporabi cianoakrilat ali mikrodelci. Resorbilne materiale uporabljamo le redko. Ob uporabi mikrospiral je treba zagotoviti, da so te nameščene dovolj distalno, da ne ovirajo ligacije ledvične arterije med operacijo (slika 36A-C). Namen **paliativne EMTL** je lajšanje oz. odprava določenih simptomov in posledično izboljšanje kakovosti življenja. Embolizacija je indicirana v primerih, kot so makrohematurija z anemijo, ob rezistentni bolečini zaradi tumorja, srčno popuščanje zaradi arteriovenskega obvoda, arterijska hipertenzija, hiperkalciemija in policitemija.



Slika 36. Predoperativna embolizacija tumorja desne ledvice:
A – CT posnetek tumorja v levi ledvici
B – Angiografija pred embolizacijo
C – Kontrolna angiografija po embolizaciji

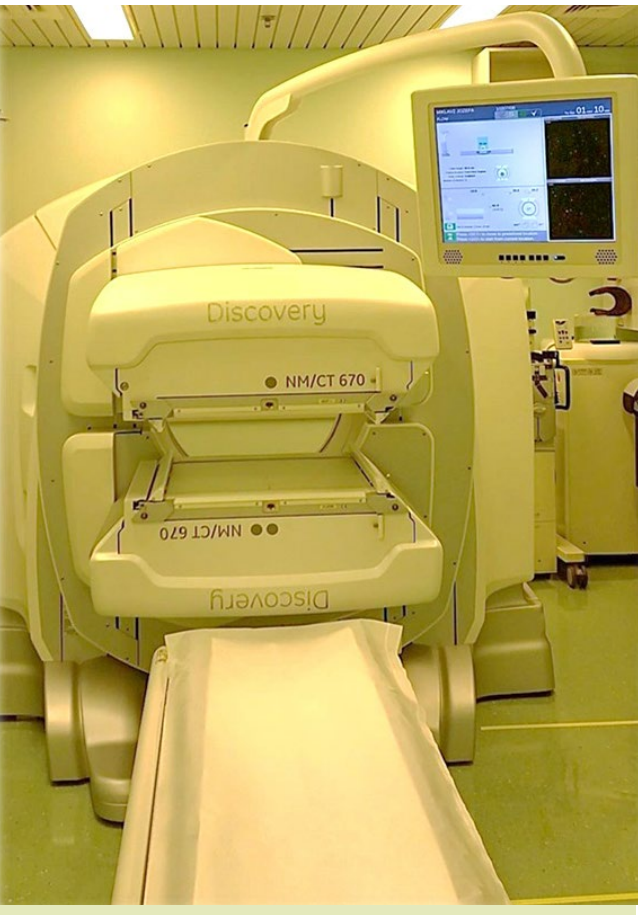
Ivana Žagar

NUKLEARNOMEDICINSKE METODE

Nuklearna medicina je področje medicine, ki ugotavlja motnje v delovanju tkiv in organov in jo lahko v nekaterih primerih z uporabo radioaktivnih snovi (radionuklidi ali radiofarmaki) uporabljamo tudi v zdravljenju. Največ sprememb je doživela na področju onkološke diagnostike, zlasti z uvedbo pozitronske emisijske tomografije (PET). Pomembno vlogo ima tudi v radioizotopno vodeni kirurgiji.

NAPRAVE IN POSEGI V NUKLEARNI MEDICINI

Kamera gama je slikovna aparatura, ki jo uporabljamo za registracijo razporeditve radiofarmaka v telesu bolnika. Njen glavni element je kristalni scintilacijski detektor v obliki okrogle ali pravokotne plošče premera ali širine, ki ustreza širini bolnikovega telesa. Gama sevanje se absorbira v kristalu po načelih fotoefekta ali Comptonovega efekta. Pri tem se iz valenčnih lupin atomov izbijajo elektroni in potujejo po kristalni mreži. Ko elektron izpolni predhodno nastalo vrzel, pride do emisije novega fotona z valovno dolžino svetlobe, kar imenujemo scintilacija. Pod kristalom je izmenljiv kolimator, v katerem je množica vzporednih luknjic, skozi katere kristal »vidi« posamezne dele telesa. Svetlobo, ki nastaja pri scintilacijah, vodi svetlobni vodnik do fotopomnoževalk. Električne impulze, ki nastanejo na njihovem izhodu, zbira posebno pozicijsko vezje, ki registrira prispevke posameznih fotopomnoževalk glede na njihovo geometrično lego v vidnem polju kamere. Sodobna generacija kamer gama je digitalizirana že na ravni izhoda impulza iz fotopomnoževalk: ta pokaže serijo številk, ki jo sistem primerja s svojimi digitalnimi tabelami in računalniku sporoči lego dogodka v vidnem polju.



Slika 37. Naprava SPECT/CT

Nuklearnomedicinske preiskovalne metode v onkologiji pogosto zahtevajo pregled vsega telesa in iz obeh strani, sprednje in zadnje. Zato je bil razvit poseben tip kamere gama z velikimi detektorji četverokotne oblike, ki izrabijo vso koristno površino kristala. Ti detektorji »potujejo« nad in/ali pod bolnikom in postopno preiščejo vse telo. *Enofotonska izsevna tomografija* (angl. single-photon emission computed tomogrophy, SPECT) izrablja osnovno tehnologijo kamer gama, dodani pa sta zmožnost krožnega gibanja detektorja okrog vzdolžne osi bolnika in računalniška rekonstrukcija trodimenzionalne mreže pridobljenih podatkov (trodimenzionalni posnetki). SPECT ima večjo občutljivost kot planarna scintigrafija, značilna za kamere gama.

SPECT/CT je hibridna tehnika nuklearnomedicinskega slikanja. Združuje enofotonsko izsevno tomografijo in računalniško tomografijo (CT), ki jo uporabljamo za korekcijo atenuacije žarkov gama. S fuzijo (zlitjem) CT posnetkov in SPECT slik pridobimo dodatno informacijo o anatomiji preiskovanega področja, kar izboljša specifičnost preiskave (slika 37).

Nekateri pogosteje uporabljani diagnostični postopki v nuklearni medicini so prikazani v tabeli 7.

Tabela 7. Diagnostični posegi v nuklearni medicini

Nuklearnomedicinska preiskava	Indikacije	Princip preiskave	Radiofarmak
PET/CT	Presnovno aktivni tumorji: – ocena razširjenosti bolezni – ugotavljanje ponovitve bolezni in učinkovitosti zdravljenja – določanje obsevalnih polj	Privzem označenega derivata glukoze v presnovno aktivnem tumorju	18-F-FDG
Scintigrafija skeleta	– Maligne bolezni – Okultni zlomi kosti – Osteomielitis – Avaskularna nekroza – Artritis – Refleksna simpatična distrofija – Infarkti kosti – Viabilnost kostnih presadkov – Nepojasnjena bolečina v kosteh – Distribucija osteoblastne aktivnosti pred terapijo bolečin z radionuklidi	Zvišana perfuzija in/ali osteoblastna aktivnost	99mTc-fosfonat
Limfoscintigrafija	Ugotavljanje prvih drenažnih bezgavk	Kopičenje označenih beljakovinskih delcev v bezgavkah	99mTc-nanokoloid
Lokalizacija netipnih lezij	Ugotavljanje netipnih lezij v dojki	Kopičenje označenih beljakovinskih delcev v tumorju	99mTc-makroagregat
Prožena radionuklidna ventrikulografija	Ugotavljanje funkcijske rezerve srca pred kemoterapijo in med njo	Iz sprememb radioaktivnosti med sistolo in diastolo izračunamo iztisni delež levega prekata	99mTc-eritrociti
Scintigrafija z analogi somatostatina	– Detekcija in lokalizacija sumljivih nevroendokrinih in nekaterih drugih tumorjev in njihovih metastaz – Ugotavljanje razširjenosti in ponovitve bolezni pri bolnikih z nevroendokrinim tumorjem – Določitev stanja somatostatinskih receptorjev za radionuklidno terapijo s peptidnimi analogi in za oceno učinka te terapije	Vezava radiofarmaka na somatostatinske receptorje razreda 2 in 5	111-In-pentetreotid 99mTc-tektrotyd
Scintigrafija telesa z MIBG	Ugotavljanje kromafinih tumorjev nevroektodermalnega izvora: feokromocitom, nevroblastom, paragangliom	Kopičenje analoga noradrenalina (meta-jodbenzilgvanidin) v intracelularnih veziklih tumorskih celic	123-I-MIBG ali 131-I-MIBG

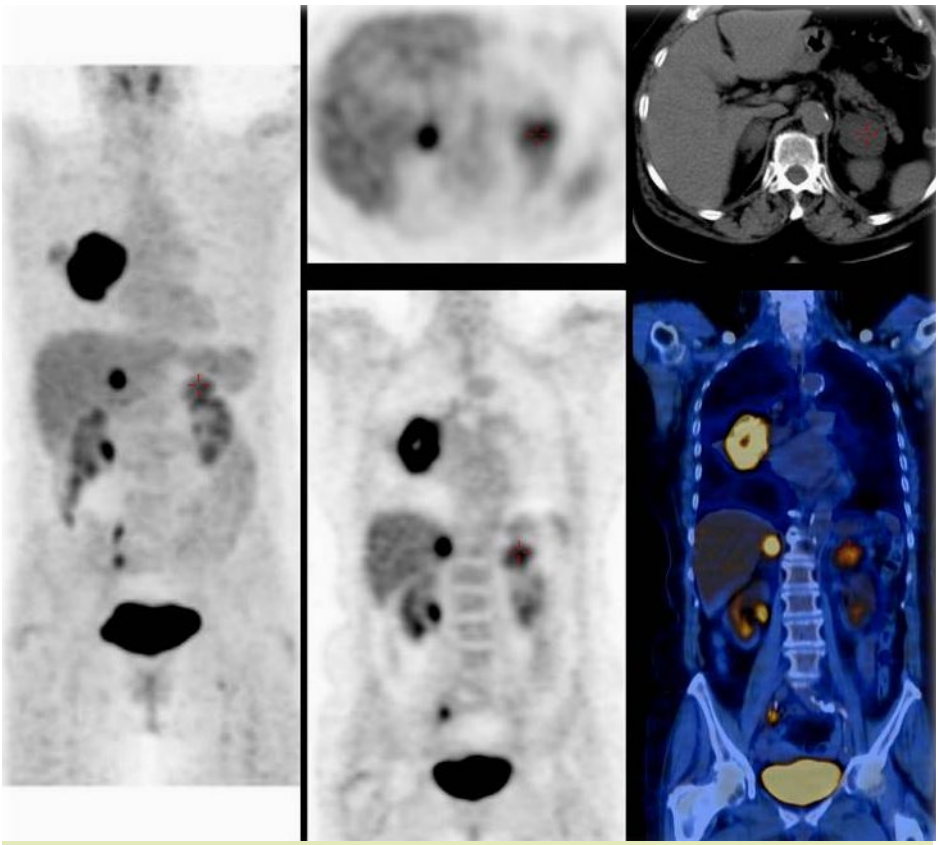
Nuklearno-medicinska preiskava	Indikacije	Princip preiskave	Radiofarmak
Scintigrafija telesa z radiojodom	– Ugotavljanje pooperativnega ostanka ščitnice, uspešnosti ablacije ali zdravljenja z I-131 – Ugotavljanje morebitnih zasevkov ali lokalne ponovitve diferenciranega raka ščitnice	Selektivno kopičenje radiojoda v ostankih aktivnega ščitničnega tkiva, recidivu ali zasevkih diferenciranega raka ščitnice	131-I
Scintigrafija obščitnic	– Primarni hiperparatiroidizem – Redko sekundarni hiperparatiroidizem	Kopičenje radiofarmaka v obščitničnih adenomih	99mTc-MIBI
Sekvenčna scintigrafija ledvic	– Dokazovanje zapore votlega sistema ledvic in razlikovanje med zaporo in zastojem v razširjenem, neobstruiranem votlem sistemu – Ocena in sledenje ledvične funkcije pred kemoterapijo in med kemoterapijo in/ali radioterapijo ter zdravljenjem z drugimi nefrotoksičnimi zdravili – Ocena relativnega funkcijskega deleža posamezne ledvice	Tubularna sekrecija radiofarmaka; aplikacija diuretika med preiskavo pospeši praznjenje pri hidronefrozi, ne pa pri zapori	99mTc-MAG3
SPECT/CT	Natančnejši prikaz: – varovalnih bezgavk pri limfoscintigrafiji – natančnejša opredelitev sprememb v skeletu in nekaterih tumorjev (nevroendokrini, ščitnice, obščitnic)	Glede na indikacijo	Glede na indikacijo



Slika 38. Naprava PET/CT

Pozitronska emisijska tomografija (PET) je funkcijska slikovna preiskovalna metoda, pri kateri bolnikom v veno vbrizgamo radiofarmak, ki ima nase vezan pozitronski sevalec. Ta vstopa v presnovne procese v telesu kot druge prisotne snovi, njegovo razporeditev v organih in tkivih telesa pa zaznamo s pomočjo posebnih naprav, t. i. PET/CT skenerjev (slika 38). Princip registracije pozitronov temelji na njihovi anihilaciji, pri čemer prihaja do izsevanja dveh fotonov (vsak z energijo 510 keV) pod kotom 180 stopinj, kar zazna naprava z nasprotno usmerjenima detektorjema. Sodobne PET naprave vključujejo po sto in več majhnih kristalov, ki so razporejeni v vzporedno povezanih obročih okrog bolnika in koincidenčno povezani z več nasproti ležečimi detektorji. Za razliko od drugih metod slikovne diagnostike (UZ, CT, MR), PET prikaže presnovne spremembe, ki se pogosto pojavljajo pred strukturnimi spremembami.

Prednosti PET so natančnejša ocena razširjenosti bolezni pred zdravljenjem ter zaradi tega bolj selektivna operacija oziroma bolj usmerjeno radioterapevtsko ali sistemsko zdravljenje, zgodnejše in natančnejše ugotavljanje ponovitve



Slika 39. PET/CT preiskava z 18-F-FDG. Obsežno patološko kopičenje radiofarmaka je videti v primarnem tumorju centralno v desnem pljučnem krilu. Jasno patološko kopičenje je še v desni nadledvičnici (zasevek) in manj intenzivno v levi nadledvičnici (zasevek ali benigni proces).

bolezni, zgodnejša ocena učinkovitosti zdravljenja in natančnejše določanje obsega obsevalnih polj ter s tem učinkovitejša radioterapija z manj stranskimi učinki. Najpogosteje uporabljamo fluorov izotop fluor 18 in z njim označeni radiofarmak fluorodeoksiglukozo (18-F-FDG). Ta je uporaben predvsem v diagnostiki raka pljuč, debelega črevesa in danke, limfomov, melanoma, raka glave in vratu, dojk, požiralnika, trebušne slinavke, možganov in ščitnice (slika 39).

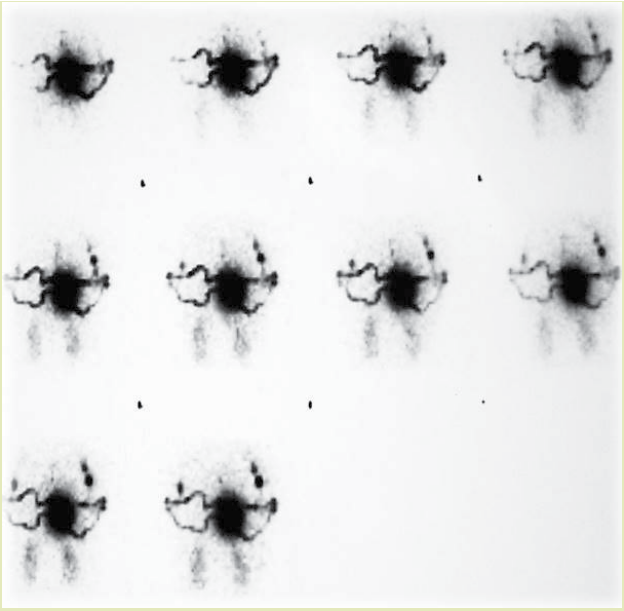
Preiskavo z 18-F-FDG omejujejo prostorska ločljivost (ne omogoča odkrivanje lezij, manjših od 5 mm), slabo ali odsotno kopičenje 18-F--FDG v celicah nekaterih malignomov (npr. rak prostate), kopičenje 18-F-FDG v normalnih, nemalignih tkivih oziroma organih, v katerih poteka živahna presnova glukoze (možgani, srce) in skozi katere se ta izloča (ledvica in votli sistem sečil), in kopičenje 18-F-FDG v vnetnih področjih, svežih pooperativnih brazgotinah ter poškodbah. Posledice opisanih omejitev so lahko lažno pozitivni ali lažno negativni izvidi. V veliki meri se temu lahko izognemo z uporabo kombiniranih PET/CT naprav, ki z združevanjem PET in CT posnetkov omogočajo bolj natančno lokalizacijo lezij in s tem večjo specifičnost preiskave.

NOVEJŠI POSEGI V NUKLEARNI MEDICINI

Radionuklidno vodena kirurgija je novejši način diagnostike in zdravljenja, pri katerem tesno sodelujejo zdravniki različnih strok: nuklearne medicine, kirurgije, citopatologije, histopatologije in radiologije. Prispevek nuklearne medicine zajema limfoscintigrafijo (predvsem pri bolnicah/bolnikih z rakom dojke, melanomom in rakom vulve), radionuklidno lokalizacijo netipnih lezij v dojki in lokalizacijo adenomov obščitnic.

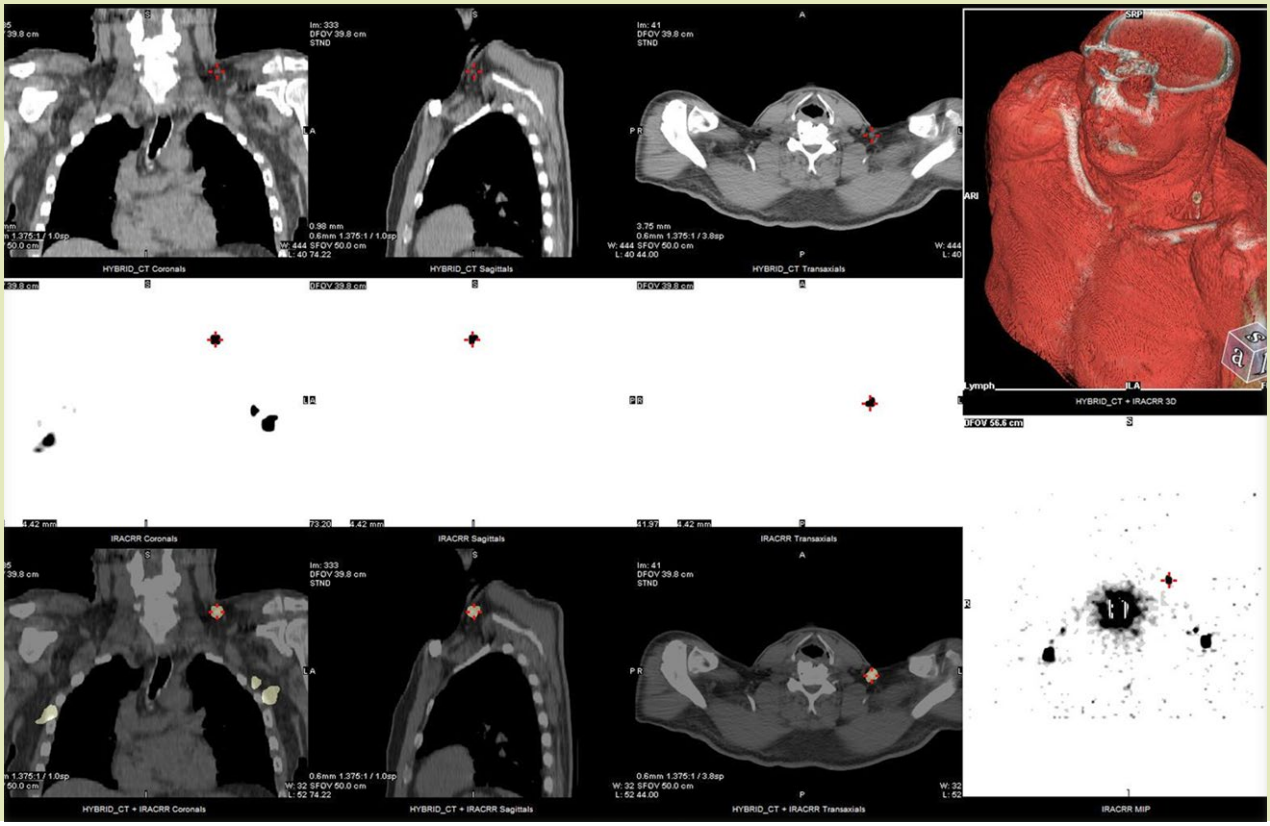
Z *limfoscintigrafijo* ugotavljamo lego varovalne bezgavke, to je tiste bezgavke, v katero se drenira limfa neposredno iz tumorja in v kateri se v primeru področnega zasevanja tumorske celice najprej ujamejo. Izvajamo jo tako, da ob tumor ali pooperativno brazgotino vbrizgamo z izotopom, ki je v tem primeru metastabilni tehnecij 99 (99mTc), označeni nanokoloid. Ta vstopa v kapilarni sistem

in se zaustavi v eni ali več varovalnih bezgavkah, ki se lahko nahajajo v eni ali več bezgavčnih ložah. Potovanje radiokoloida in njegovo kopičenje v bezgavkah zaznamo s kamero gama, nastavljeno nad mestom vbrizga nanokoloida in nad pripadajočo bezgavčno ložo (sliki 40 in 41). Snemamo neposredno po aplikaciji radiokoloida in tudi kasneje (po 2 do 5 urah, včasih tudi po 18 do 20 urah). Lego varovalnih bezgavk označimo na kožo.

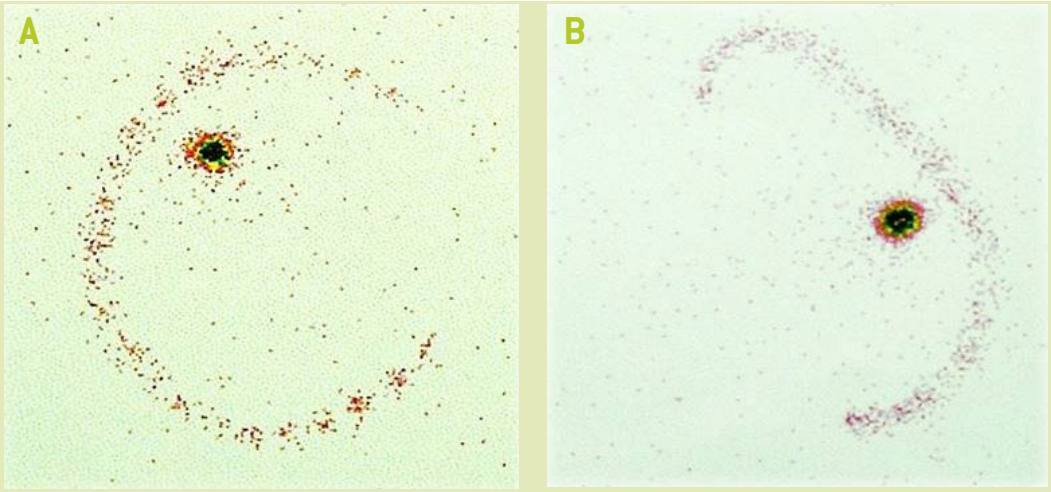


Slika 40. Limfoscintigrafija: sekvenčni scintigram štirih limfnih vodov v postero-anteriorni projekciji, ki vodijo od mesta vbrizga ob brazgotini, nastali po operaciji melanoma na hrbtu, do varovalnih bezgavk v pazduhah (dveh bezgavk v desni pazduhi in ene bezgavke v levi pazduhi)

Slika 41. Natančnejša lokalizacija varovalnih bezgavk s pomočjo SPECT/CT: aktivne bezgavke obojestransko aksilarno in levo supraklavikularno



Radioizotopno *lokalizacijo netipne lezije v dojki* izvajamo v primerih, ko je indicirana patohistološka preiskava lezije. V sicer netipno spremembo pod rentgensko ali UZ kontrolo vbrizgamo z izotopom (99mTc) označeni makroagregat (albumin), ki zaradi svoje velikosti ostane na mestu aplikacije in s tem označi netipno spremembo. Zaznamo jo s kamero gama in njeno lego označimo na kožo (slika 42).

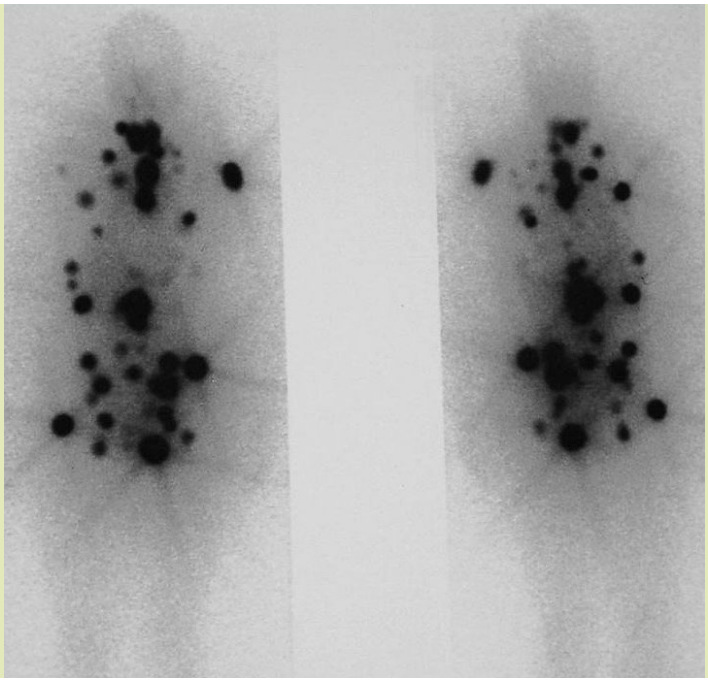


Slika 42. Netipna lezija v desni dojki po aplikaciji 99mTc-makroagregata albumina pod nadzorom UZ. A – Antero-posteriorna projekcija; B – Desna stranska projekcija

Izotopna *lokalizacija adenomov obščitnic* omogoča minimalno invaziven kirurški poseg. Izvajamo jo tako, da intravenozno vbrizgamo z 99mTc, označen MIBI (2-metoksi izobutil izonitril), ki se kopiči tako v ščitnici kot v adenomih obščitnic, vendar pa se iz ščitnice hitreje izplavi. Pozni posnetki (po 1,5 do 2 urah) nam odkrijejo mesto adenoma in omogočijo njegovo označitev na kožo.

Pri ugotavljanju razširjenosti in zdravljenju diferenciranega raka ščitnice z radiojodom uporabljamo v zadnjem obdobju poleg radiojoda (131-I) tudi *rekombinantni humani TSH (rhTSH)*. Pri tem raku po operaciji tradicionalno uporabljamo radiojod, ki služi za ablacijo ostanka ščitnice, v diagnostične namene (za testiranje telesa z radiojodom) in za zdravljenje neoperabilnih zasevkov ali lokalnega recidiva. Testiranje telesa z radiojodom rutinsko izvedemo 6 do 12 mesecev po predhodni ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom. S tem preverimo uspešnost ablacije in ugotavljamo prisotnost morebitnih oddaljenih zasevkov ter lokalnega ali področnega recidiva. Testiranje z radiojodom ponovno opravimo pri sumu na ponovitev bolezni. V primeru, da s tovrstnim testiranjem potrdimo ponovitev bolezni, nadaljujemo z zdravljenjem z radiojodom, saj se ta kopiči selektivno v neoplastičnem tkivu ščitnice. Učinkovito testiranje telesa, ablacijo ostanka ščitnice in zdravljenje z radiojodom dosežemo le, kadar so vrednosti TSH večje od 30 mE/L. To vrednost TSH lahko dosežemo s prekinitvijo hormonskega zdravljenja z L-tiroksinom (t. i. hormonska pavza) za 4 do 6 tednov, kar izzove porast endogenega TSH). V zadnjih letih v ta namen uporabljamo tudi rekombinantni humani TSH (rhTSH); uporabljamo ga pri bolnikih, pri katerih je hipotireoza kon-

traindicirana (hude bolezni srca in ožilja, zasevki v centralnem živčnem sistemu, hude psihične motnje v stanju hipotireoze, napredovanje bolezni, ugotovljeno ob več tednov zvišanem endogenem TSH), pri katerih povišanja endogenega TSH ne moremo doseči (dobro diferencirani tumorji, ki izločajo ščitnične hormone, okvara hipofize, kontraindicirana kirurška odstranitev ščitnice). V mišico apliciramo rhTSH dva dni zapored, tretji dan apliciramo testni ali terapevtski odmerek radiojoda in nato od 2 do 5 dni kasneje poslikamo telo s kamero gama (slika 43). V primeru testiranja telesa z radiojodom peti dan določimo tumorski marker tireoglobulin, ki je še posebno občutljiv pri povišanem TSH. Stranski učinki, ki jih povzroča rhTSH, so redki in blagi.



Slika 43. Scintigram, posnet po zdravljenju z radiojodom in uporabi rhTSH, pri bolnici s številnimi zasevki diferenciranega raka ščitnice

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Osborne, A. G. Osborn's Brain: Imaging, Pathology and Anatomy. Amirsys; 2013.
2. Haaga, J. R., Boll, D. CT and MRI of the Whole Body. Philadelphia: Elsevier, 2016.
3. http://www.radiologyassistant.nl.
4. D'Orsi, C. J., Sickles, E. A., Mendelson, E. B. in sod. ACR BI-RADS® Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System. American College of Radiology; 2013.
5. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Boagaerts, J. in sod. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009. 45: 228–247.
6. Helms, C. A. Malignant Bone and Soft Tissue Tumors. V: Fundamentals of Diagnostic Radiology. 3. izdaja. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 2808–2848.
7. Watt, I., Cobby, M. V., Sutton, D. (ur.). Tumors and Tumor Like Conditions of Bone. New York, Edinburg, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo: Churchill Livnigstone, 1998: 169–202.
8. Jevtič, V., Matela, J., Šurlan, M. Diagnostična in intervencijska radiologija. Splošni del. Maribor: Založba Pivec; 2014.
9. Gervais, D. A., Sabharwal, T. Interventional Radiology Procedures in Biopsy and Drainage. London: Springer Verlag; 2011.
10. Reske, S. N., Kotzerke, J. FDG-PET for clinical use. Eur J Nucl Med 2001; 28: 1707–1723.
11. Mariani, G., Flotats, A., Israel, O., Kim, E. E., Kuwert, T. Clinical Applications of SPECT/CT: New Hybrid Nuclear Medicine Imaging System. Vienna: IAEA; 2008.

08 ONKOLOŠKA KIRURGIJA

Andraž Perhavec, Janez Žgajnar

POVZETEK

Sodobno zdravljenje raka je multidisciplinarno. Kljub hitremu razvoju sistemskega zdravljenja in radioterapije je onkološka kirurgija ohranila ključno vlogo v zdravljenju raka. Onkološki kirurg je običajno prvi, ki se sreča z bolnikom z rakom, vodi diagnostični postopek in navadno tudi začne zdravljenje, zato mora imeti poglobljeno znanje onkologije. Kirurške tehnike, ki jih uporablja, se, razen nekaj izjem, bistveno ne razlikujejo od tehnik pri drugih vejah kirurgije, zato je onkološka kirurgija posebna predvsem v kognitivnem smislu (kdaj operirati in zakaj) in ne toliko v tehničnem smislu (kako operirati).

Kirurško zdravljenje je še vedno najuspešnejša posamezna metoda zdravljenja večine solidnih rakov. Zaradi razvoja drugih modalitet zdravljenja postaja onkološka kirurgija čedalje manj agresivna, razvijajo pa se tudi manj invazivne kirurške tehnike (laparoskopska, robotska kirurgija), ki omogočajo odlične funkcionalne in estetske rezultate. Pomemben del kirurškega zdravljenja rakov so tudi rekonstruktivni posegi po odstranitvi obsežnih tumorjev, s katerimi skušamo zmanjšati funkcionalne izpade in izboljšati kakovost življenja bolnikov. Cilji onkološke kirurgije so: zdravljenje raka in zagotavljanje tkiv za morfološko diagnozo, pa tudi zamejitev bolezni in preprečevanje raka. Osnovne vrste onkoloških operacij so: široka lokalna resekcija, *en block* resekcija primarnega tumorja s prizadetimi lokalnimi strukturami in kirurgija regionalnih bezgavk.

UVOD

Sodobno zdravljenje raka je multidisciplinarno, kar pomeni, da so v potek zdravljenja vključene različne stroke. Ena izmed njih je onkološka kirurgija, ki je najstarejši način zdravljenja solidnih rakov. Pred 19. stoletjem je bil cilj onkološkega kirurškega zdravljenja le odstranitev večjega dela tumorja in s tem olajšanje težav, ki jih je bolniku povzročala tumorska masa. Šele v 19. in na začetku 20. stoletja je postal primarni cilj kirurškega zdravljenja ozdravitev. Za to obdobje so bile značilne zelo obsežne operacije in amputacije, ki so imele za posledico hudo iznakaženje bolnikov. Šele v 20. stoletju, ko se je začelo multimodalno zdravljenje (obsevanje v dvajsetih, kemoterapija pa v štiridesetih letih 20. stoletja), je onkološka kirurgija postala spet manj obsežna in s tem manj mutilantna. Ta trend se še ni končal, saj nove dopolnilne metode zdravljenja onkološkemu kirurgu omogočajo, da je čedalje manj radikalen, obenem pa se razvijajo tudi minimalno invazivne kirurške tehnike (laparoskopska, robotska kirurgija), ki omogočajo odlične funkcionalne in estetske rezultate.

Kljub hitremu razvoju drugih modalitet onkološkega zdravljenja ostaja onkološka kirurgija pomemben in običajno prvi del zdravljenja solidnih rakov. S kirurgijo poskušamo fizično odstraniti vse tumorske celice, za razliko od obsevanja in sistemskega zdravljenja, ki na različne načine poskušata rakaste celice ubiti oz. onemogočiti njihovo proliferacijo. S kirurgijo torej pogosto odstranimo veliko večino bolezni, obsevanje in sistemsko zdravljenje pa sta dopolnilni metodi zdravljenja po kirurškem zdravljenju (ali redkeje pred njim), s katerima uničimo morebitni mikroskopski ostanek bolezni. Zato je kirurgija še vedno najuspešnejša posamična metoda zdravljenja, s katero bi pozdravili največ bolnikov, če bi jih zdravili samo z eno metodo. Pri večini rakov zagotavlja tudi najboljši lokalni in regionalni nadzor bolezni.



Slika 1. Bolnica z rakom dojk med biopsijo sentinel bezgavke. Na sliki je vidna modro obarvana sentinel bezgavka.

Kirurg je običajno prvi, ki se sreča z bolnikom in mu sporoči diagnozo. Navadno tudi vodi ves diagnostični postopek in začne zdravljenje, čeprav to v sodobni onkologiji ni nujno, saj se zdravljenje lahko začne tudi s sistemsko terapijo, obsevanjem in drugimi metodami. Pogosto opravlja tudi nadzor po končanem zdravljenju. Zaradi vsega naštetega mora imeti onkološki kirurg poglobljeno znanje onkologije. Le s celostnim razumevanjem onkologije lahko pravilno vodi diagnostični postopek, določi, kdaj bolnik potrebuje operacijo in kako obsežna naj bo, ter vodi bolnika tudi po končanem zdravljenju (rehabilitacija, obvladovanje posledic zdravljenja).

Kirurške tehnike so v onkološki kirurgiji podobne kot v drugih vejah kirurgije. Izjema so npr. biopsija sentinel (prve) bezgavke (slika 1), limfadenektomije, izolirana perfuzija udov in peritonektomija s hipertermično intraperitonealno kemoterapijo. Onkološki kirurg se torej predvsem sprašuje, kdaj uporabiti sicer običajne kirurške tehnike in zakaj. Onkološka kirurgija je torej specifična veja kirurgije predvsem v kognitivnem (kdaj in zakaj) in ne toliko v tehničnem (kako) smislu.

CILJI ONKOLOŠKE KIRURGIJE

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje raka je glavni cilj onkološke kirurgije. Ločimo več vrst onkološkega kirurškega zdravljenja.

a) Primarno lokalno ali lokoregionalno zdravljenje
To je najpogostejša indikacija za onkološko operacijo. Namen je ozdravitev ter lokalni in regionalni nadzor bolezni.

b) Zdravljenje lokalne ali lokoregionalne ponovitve bolezni
Če gre za izolirano lokalno in/ali regionalno ponovitev bolezni, je namen še vedno ozdravitev. Pri sočasnih oddaljenih zasevkih se za operacijo odločamo individualno glede na simptome in znake, ki jih povzroča lokoregionalna ponovitev, obsežnost metastatske bolezni in pričakovano življenjsko dobo, stanje zmogljivosti itd.

c) Zmanjševanje tumorske mase (citoredukcija)
Zmanjševanje tumorske mase je indicirano le redko, npr. pri intraabdominalnih zasevkih raka jajčnikov. Namen takšne operacije ni ozdravitev, pač pa zmanjšanje težav, ki jih povzročajo zasevki, in podaljšanje preživetja. Citoredukcija peritonealnih zasevkov raka debelega črevesja in danke v kombinaciji s hipertermično intraperitonealno kemoterapijo pa lahko omogoči tudi ozdravitev.

č) Odstranitev oddaljenih zasevkov
Odstranjevanje oddaljenih zasevkov pri nekaterih rakih (sarkomi, rak debelega črevesa) ob pravilni indikaciji podaljša preživetje.

d) Paliativno zdravljenje
H paliativnemu kirurškemu zdravljenju štejemo različne kirurške posege, s katerimi želimo izboljšati kakovost življenja neozdravljivemu bolniku. Primer paliativnega kirurškega posega je razrešitev ileusa pri razsejanem raku debelega črevesa in danke.

ZAGOTAVLJANJE TKIV ZA MORFOLOŠKO DIAGNOZO

Vzorec za morfološko diagnozo navadno pridobimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (citološki vzorec) ali z biopsijo z debelo iglo (histološki vzorec). Te posege navadno opravijo citologi ali radiologi pod nadzorom ultrazvoka in drugih slikovnih metod.

Laična javnost, pa tudi zdravniki, ki se ne ukvarjajo z onkologijo, pogosto izrazijo pomislek o varnosti punkcij. Teoretično se namreč lahko tumorske celice implantirajo vzdolž punkcijskega kanala, vendar je verjetnost dokazano izjemno majhna in je zato pomislek odveč. Izjema so sarkomi, pri katerih je verjetnost implantacije vzdolž punkcijskega kanala večja, zato pri resekcijah sarkomov pra-

viloma v resektat zajamemo tudi mesto biopsije z debelo iglo s celotnim punkcijskim kanalom.

Če s punkcijami nismo uspešni pri postavljanju diagnoze ali je tumor slabo dostopen ali nedostopen punkciji, je potrebna kirurška biopsija. Poznamo dva tipa kirurških biopsij.

a) Incizijska biopsija
   Pri incizijski biopsiji za potrebe postavitve diagnoze odvzamemo le delček tkiva tumorja. Načrtujemo jo tako, da lahko mesto incizije pri morebitni kasnejši operaciji odstranimo v celoti. Med incizijske biopsije spadajo tudi endoskopske (bronhoskopske, cistoskopske itd.) biopsije tumorjev, vakuumske aspiracijske biopsije in kiretaže.

b) Ekscizijska biopsija
   Pri ekscizijski biopsiji odstranimo celoten sumljivi tumor. Primerna je za manjše tumorje, pri katerih celotna odstranitev tumorja ne ogrozi načrtovanja kasnejše radikalne operacije in ne povzroči mutilacije bolnika. Primerna je za sumljive kožne spremembe, polipe debelega črevesa in danke ali manjše sumljive tumorje dojk, pri katerih s punkcijami nismo uspeli postaviti diagnoze.
   Ekscizijska biopsija je neprimerna za velike tumorje (predvsem pri sumu na sarkom) zaradi nevarnosti raznosa malignih celic po vsem operativnem polju, kar močno oteži ali celo onemogoči morebitno kasnejšo radikalno operacijo.
   Pomembno je, da kirurg preparat ekscizijske biopsije pravilno orientira in označi (navadno s šivi ali kovinskimi sponkami) za pravilno interpretacijo histopatološkega izvida.

ZAMEJITEV BOLEZNI

Z zamejitvijo določimo anatomski obseg bolezni. Pomembna je za določanje prognoze bolezni in izbiro zdravljenja. Kirurško zamejitev bolezni predstavlja npr. biopsija sentinel bezgavke (slika 1).

PREVENTIVNA KIRURGIJA

Preventivna kirurgija je usmerjena v preprečevanje pojava raka. Primer je preventivna odstranitev dojk in jajčnikov z jajcevodi pri nosilcih mutacij genov BRCA 1 in BRCA 2 ali odstranitev ščitnice pri multipli endokrini neoplaziji tipa 2.

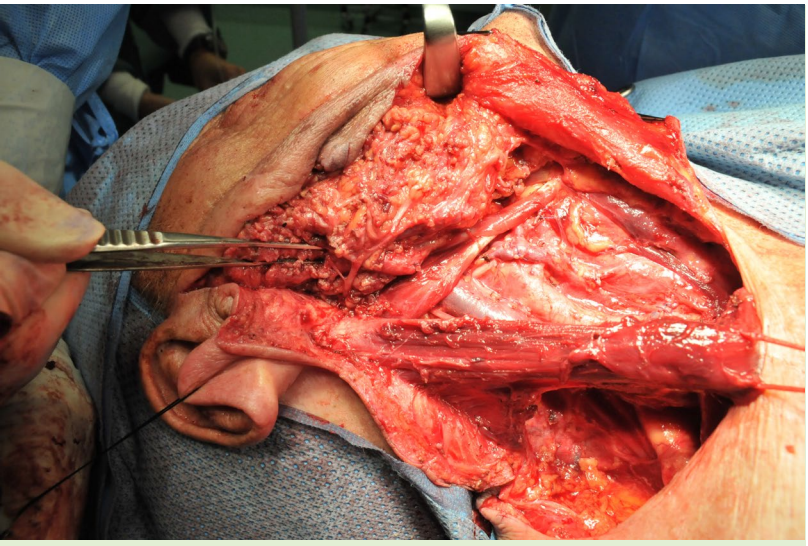
VRSTE ONKOLOŠKIH OPERACIJ

ŠIROKA LOKALNA RESEKCIJA

Maligne tumorje obdaja psevdokapsula. Ne gre za pravo kapsulo, temveč za področje stisnjenega zdravega tkiva, v katerem so tudi maligne celice. Maligne tumorje moramo odstraniti z dovolj širokim plaščem zdravega tkiva, ki vključuje tudi psevdokapsulo. Nikakor pa jih ne smemo izluščiti iz psevdokapsule, saj s tem ne bi odstranili vseh tumorskih celic. Kirurg mora operirati le v okolnem zdravem tkivu, stran od tumorja (tehnika *no touch*). S takšnim pristopom močno zmanjšamo možnost lokalne ponovitve bolezni.

EN BLOCK RESEKCIJE PRIMARNEGA TUMORJA S PRIZADETIMI OKOLNIMI STRUKTURAMI

Maligni tumor lahko vrašča v sosednje organe ali zaseva v regionalne bezgavke. Za doseganje najboljše lokoregionalne kontrole bolezni mora onkološki kirurg v bloku odstraniti vso makroskopsko (vidni del tumorja) in mikroskopsko (očesu nevidni del tumorja) bolezen, ki se širi iz primarnega tumorja v okolne strukture. Primera take operacije sta odstranitev cele dojke v bloku s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami ali odstranitev raka danke skupaj z mezorektumom, v katerem so področne bezgavke. S takim pristopom so v preparat vključene tudi vse limfne žile z morebitnimi tumorskimi celicami, ki se nahajajo med tumorjem in bezgavkami. Pri obsežnih *en block* resekcijah pogosto odstranimo številne funkcionalno pomembne strukture ali pa ostanejo po odstranitvi tumorja veliki tkivni defekti oz. manko tkiva. V teh primerih so po onkološki operaciji potrebni rekonstruktivni posegi, ki jih običajno izvedejo rekonstruktivni kirurgi.



Slika 2. Bolnik z malignim melanomom glave, ki je imel pozitivno sentinel bezgavko v obušesni slinavki. Zdravljenje smo nadaljevali z odstranitvijo povrhnjega dela obušesne slinavke in bezgavk na desni strani vratu. Slika prikazuje stanje ob koncu operacije.

ODSTRANITEV REGIONALNIH BEZGAVK (LIMFADENEKTOMIJA)

Prizadete področne bezgavke skušamo odstraniti *en block*, kot je bilo že opisano. Če pa so prizadete bezgavke oddaljene od primarnega tumorja, odstranimo ločeno področne bezgavke in primarni tumor. Slika 2 prikazuje bolnika z malignim melanomom glave po odstranitvi povrhnjega dela obušesne slinavke in bezgavk na vratu.

Posebna težava je elektivna odstranitev sicer makroskopsko oz. radiološko neprizadetih bezgavk. Ta operacija se izvaja pri bolnikih s povišanim tveganjem za prisotne mikroskopske zasevke v področnih bezgavkah, vendar se v zadnjem času pri številnih rakih opušča. Nadomestila jo je biopsija sentinel (prve) bezgavke, s

katero dosežemo enako dobro zamejitev bolezni z bistveno manjšo obolevnostjo (npr. rak dojk, vulve, melanom) (slika 1).

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Feig, B. W., Ching, C. D. The MD Anderson Surgical Oncology Handbook. 5. izdaja. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

09 RADIOTERAPIJA: OSNOVNI PRINCIPI

Gregor Serša, Maja Čemažar, Božidar Casar

POVZETEK

V onkologiji je prepletenost biologije, visoke tehnologije in klinične medicine še posebno izrazita. Depozicija sevalne energije v atomih in molekulah je trenuten dogodek, a biološka faza, ko nastala poškodba postane vidna, nastopi s časovnim zamikom. Poškodbe DNA lahko vodijo v smrt celic, ki nastopi ob celični delitvi, ali pa v mutacije, ki se kopičijo v hčerinskih celicah. Umiranje deležih celic v prizadetih tkivih vodi v zgodnje deterministične učinke sevanja, kopičenje mutacij pa v kasne stohastične učinke sevanja.

Tkiva kot tudi tumorji imajo različno stopnjo radioobčutljivosti. V radioterapiji se uporablja frakcionacija doze, ki izkorišča biološke prednosti delitve doze na manjše odmerke, z namenom boljšega popravila poškodb v normalnih tkivih, repopulacije, ki predvsem prispeva k obnovi normalnih tkiv, ter prerazporeditve celic v ciklu in reoksigenacije v tumorjih. Ti principi so osnova za dober terapevtski indeks oz. ugodno razmerje med poškodbo tumorskih celic in ohranitvijo normalnih celic v okolici tumorja. S kombiniranjem radioterapije z nekaterimi drugimi zdravljenji lahko dosežemo radiosenzibilizirajoči učinek in izboljšanje terapevtskega indeksa.

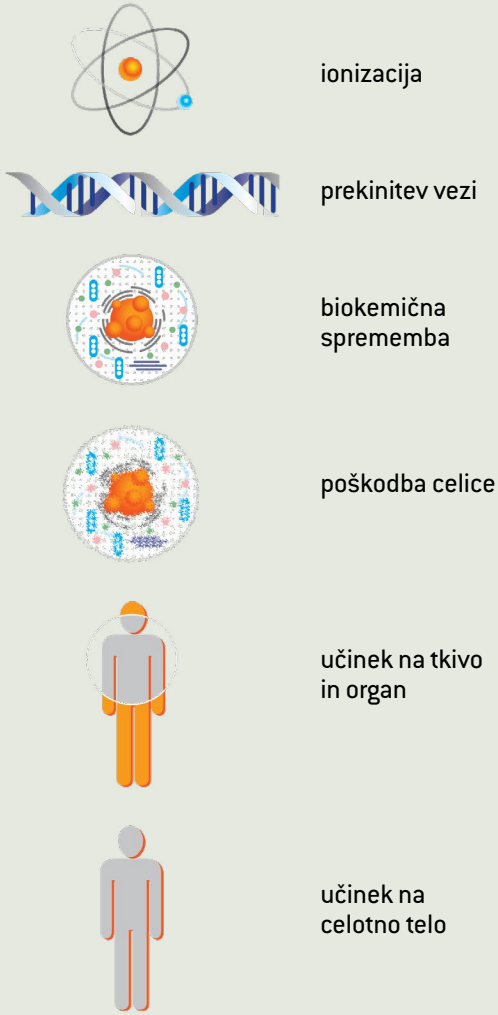
Radioterapija spada med tehnološko najzahtevnejša zdravljenja v medicini, zato je v okviru te discipline fizika oziroma medicinska fizika zelo pomembna. Za uspešno radioterapevtsko zdravljenje je potrebno globoko razumevanje temeljnih načel sevanja in mehanizmov interakcij ionizirajočih delcev s snovjo ter poznavanje delovanja kompleksnih aparatur in sistemov. Ta znanja morajo imeti vsi strokovni profili, ki sodelujejo pri zdravljenju z obsevanjem, od zdravnikov radioterapevtov in medicinskih fizikov do dozimetristov in radioloških inženirjev, ki neposredno ravnajo z obsevalnimi napravami. V drugem delu tega poglavja bomo na kratko opisali nekatere osnove ionizirajočega sevanja in najpomembnejše interakcije ionizirajočih delcev s snovjo. V nadaljevanju so opisane ključne naprave in sistemi, ki jih uporabljamo v radioterapiji in brez katerih si ni mogoče predstavljati sodobnega zdravljenja raka; to so simulatorji, računalniški načrtovalni sistemi, obsevalne naprave in računalniške mreže. Na koncu poglavja bomo spregovorili še o osnovah dozimetrije in testiranju računalniških načrtovalnih sistemov, kar je del osnovne predklinične dejavnosti medicinskih fizikov.

Gregor Serša, Maja Čemažar

RADIOBIOLOGIJA

KAJ SO RADIOBIOLOGIJA IN BIOLOŠKI UČINKI SEVANJA

Od odkritja virov ionizirajočega sevanja se vrstijo opažanja, kaj se dogaja z biološkimi sistemi pod njihovim vplivom. Pri bolnikih, ki so bili obsevani, so ugotavljali pozitivne učinke, kot je zmanjševanje tumorjev, pa tudi negativne stranske učinke, ki so posledica poškodb zdravih tkiv. Dogodke v celicah, na ravni tkiv, organov in celega organizma po izpostavitvi ionizirajočem sevanju proučuje veja biologije – radiobiologija. Z razvojem celičnih kultur in molekularnih tehnik se odkrivajo vedno nova spoznanja, ki kažejo na kompleksnost dogodkov, ki jih povzroči sevanje v organizmu. Na področju zdravljenja raka so njena dognanja ključno prispevala k razvoju eksperimentalne onkologije in predvsem k poznavanju biologije raka. Mnoga dognanja so privedla do novih obsevalnih režimov, ki so v rabi v vsakodnevni klinični praksi.



Slika 1. Zaporedje dogodkov pri radiacijski poškodbi od ionizacije v atomu do učinka na celotno telo

Ionizirajoče sevanje pri prehodu skozi snov, tudi skozi biološki material, na svoji poti odda energijo oziroma povzroča ionizacije. Te se dogajajo na ravni atomov različnih molekul, ki sestavljajo organizme. Celica kot osnovna enota organizma je zato glavni cilj proučevanja bioloških učinkov sevanja. Proučujemo učinke različnih vrst sevanj kot tudi odzive različnih vrst rakavih in normalnih celic nanje. Dogodki na celični ravni (radiacijska poškodba) se odražajo na reakcijah organov in organskih sistemov, med katerimi so razlike, saj so nekateri organi bolj, drugi pa manj občutljivi na ionizirajoče sevanje. Če opazujemo dogajanje na ravni celotnega telesa, se to odraža v zgodnjih in kasnih posledicah sevanja oz. v obliki poškodb organov in organskih sistemov, kot tudi v nastanku novih tumorjev (slika 1).

STOPNJE INTERAKCIJE SEVANJA Z BIOLOŠKO SNOVJO

Poznamo tri stopnje interakcije ionizirajočega sevanja s snovjo (tabela 1).

- **Fizikalna faza** je časovno zelo kratka (od 10^{-12} do 10^{-15} s) in pomeni depozicijo energije v atomih, kar povzroči vzbujanje elektronov na višji energetski nivo in ionizacijo (izbitje elektronov iz atoma) ter s tem nastanek nestabilnih atomov in njihovo interakcijo s sosednjimi atomi.

- **Kemična faza** se odvije v delčku sekunde (od 10^{-3} do 10^{-9} s), ko se zgodijo biokemične spremembe v molekulah. Te se lahko dogajajo neposredno na tarčnih molekulah, lahko pa v reakcijah nastajajo visoko reaktivni prosti radikali, ki v nadaljevanju poškodujejo sosednje molekule.
- **Biološka faza** je posledica biokemičnih sprememb v molekulah. Gre predvsem za biološko pomembne molekule v celicah, kot so proteini, polisaharidi, maščobe, predvsem pa molekula DNA. Zaradi njihovega pomena za delovanje celic lahko nastala okvara vpliva na delovanje celic ali celo na delitev celic, kar imenujemo izguba reprodukcijske integritete celic. Dogodki v tej fazi potekajo dlje, od nekaj sekund pa do več let.

Tabela 1. Faze interakcije ionizirajočega sevanja z biološko snovjo in časovni potek dogodkov, ki jih to povzroča v biološkem materialu

časovna skala	biološki učinki	faze procesov
delček sekunde 10^{-12} do 1 0^{-15} s	absorbcija energije	fizikalna faza
	vzbujanje/ionizacija	
10^{-5} do 10^{-9} s	tvorba prostih radikalov difuzija prostih radikalov kemična reakcija začetek poškodbe DNA	kemična faza
10^{-3} s	poškodbe DNA	
sekunde	popravljanje DNA stabilizacija poškodbe	biološka faza
ure	umiranje celic	
dnevi	mutacije transformacije celic kromosomske aberacije	
leta	teratogeni učinki nastanek raka dedni učinki	

Dogodki v celici, ki jih povzroči ionizirajoče sevanje, so naključni. Ne moremo predvideti, katere strukture oziroma molekule bodo prizadete, lahko pa ugotovimo, da so dogodki pogostejši glede na nekatere vrste sevalcev. Vsaka vrsta sevanja povzroči določeno gostoto ionizacij (tj. število ionizacij na enoto poti skozi celico oz. tkivo); gosteje ionizirajoče sevanje povzroči več poškodb v celici, kar pomeni, da ima večjo relativno biološko učinkovitost. Ta je povezana z vrsto nastalih poškodb, kot so poškodbe na DNA.

VRSTE POŠKODB V CELICI

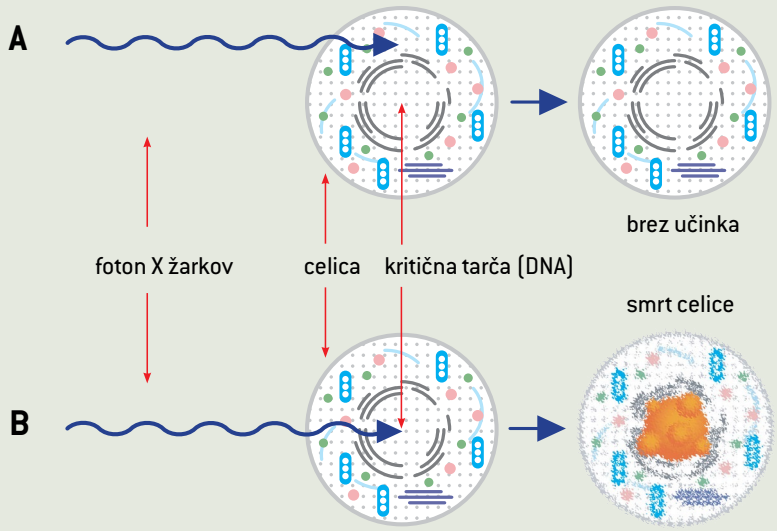
Celico sestavlja 70–80 odstotkov vode in organske ter anorganske molekule. Vse te molekule so tarča ionizirajočega sevanja. Poleg tega so v celici še organeli, obdajo jo membrana, v jedru pa se nahaja DNA. Glede na pomembnost struktur v celici in njeno biokemično organizacijo za pravilno delovanje celice in preživetje, lahko glavne štiri organske makromolekule razvrstimo od nukleinskih

kislin (najpomembnejše) do beljakovin, ogljikovih hidratov in do maščob (manj pomembne) (slika 2). Ob tem je treba poudariti, da so vse spremembe v celici, od poškodb membrane do drugih celičnih organelov, pomembne za njeno delovanje, medtem ko je za ohranjanje reprodukcijske integritete najpomembnejša DNA, saj nosi zapis za vse delovanje celice. Za uspešno celično delitev je potrebna nepoškodovana DNA.



Slika 2. Vrste biološko pomembnih molekul, ki so tarča ionizirajočega sevanja

Znani so podatki, da je ob uporabi ciljanega obsevanja samo celičnega jedra za smrt celice potrebna desetkrat nižja doza sevanja kot v primeru obsevanja samo citoplazme (slika 3). Zato je DNA **kritična tarča ionizirajočega sevanja**.



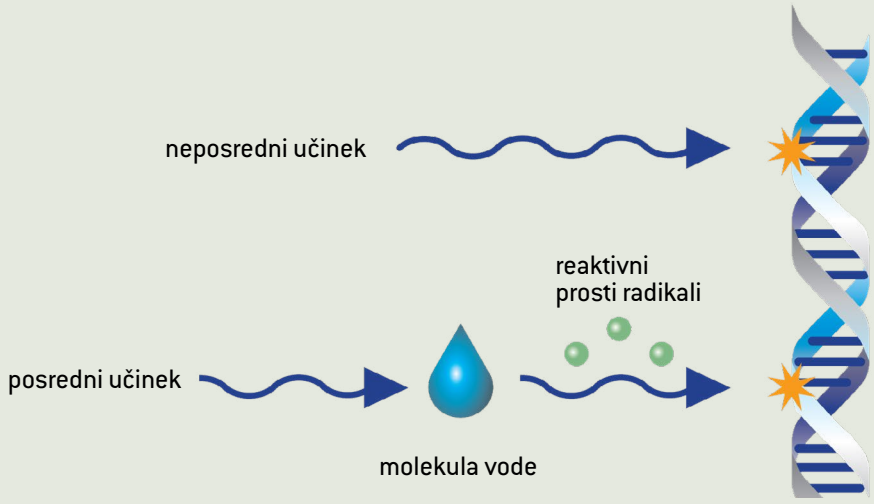
Slika 3. DNA je kritična tarča ionizirajočega sevanja v celici

Neposredni in posredni učinek sevanja

Atomi v celicah niso samostojni, vezani so v molekule. Molekularne vezi tvorijo elektroni, zato ionizacija povzroča bodisi razbitje molekul bodisi tvorbo reaktivnih molekul oz. radikalov iz prej nevtralnih molekul.

Kadar se ionizacija zgodi na kompleksni organski molekuli, kot je DNA ali protein, je to **neposredni učinek ionizirajočega sevanja** (slika 4).

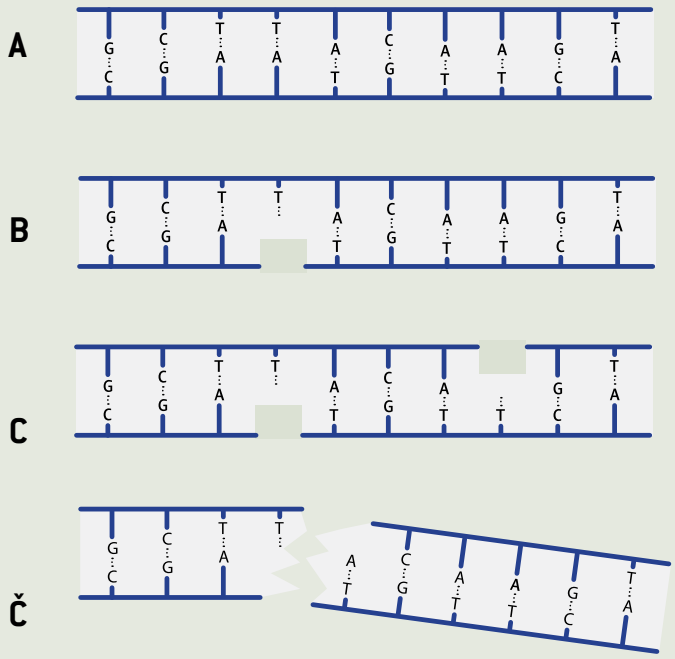
V primeru, da se ionizacija zgodi na molekuli vode, ki je najpogostejša molekula v celici, se zgodi veriga kemičnih reakcij, ki jih imenujemo radioliza vode. Nastajajo prosti hidroksilni radikali ($OH^{\cdot}$) in vodikov peroksid (H_2O_2). Oboji so močni oksidanti, ki imajo zelo kratko življenjsko dobo in lahko vstopajo v interakcije z drugimi molekulami v neposredni bližini. Kadar se vežejo na katero izmed organskih molekul, to lahko poškodujejo ali spremenijo. Ta proces se imenuje **posredni učinek ionizirajočega sevanja** (slika 4).



Slika 4. Kritična tarča sevanja je DNA. Če se zgodi ionizacija v njej, je to neposredni učinek ionizirajočega sevanja. Če gre za ionizacijo molekule vode, govorimo o radiolizi vode, pri čemer nastanejo prosti radikali, ki lahko poškodujejo sosednje molekule, vključno z DNA. To je posredni učinek ionizirajočega sevanja.

Enojni in dvojni prelomi DNA

Poškodbe DNA so lahko različne. Poznamo poškodbe enega dela verige DNA in prelom celotne vijačnice. V primeru poškodbe ene verige dvojne vijačnice govorimo o **enojnih prelomih DNA**, ki so pogosti v vsakdanjem življenju celice in je zato njihovo popravilo enostavno (slika 5). V popravilo so vpleteni različni encimi, ki jih s skupnim imenom imenujemo popravljalni mehanizmi DNA. Enojni prelomi se popravijo z izrezom in nadomeščanjem poškodovanih nukleotidov glede na nukleotidni vzorec v drugi, nepoškodovani verigi. Teh prelomov je lahko tudi več, vendar se vsaka poškodba popravlja ločeno.



Slika 5. Vrste poškodb DNA, ki jih povzroča ionizirajoče sevanje. **A:** Normalna, nepoškodovana DNA. **B:** Prelom na eni verigi – enojni prelom. **C:** Prelom na obeh verigah DNA, vendar na različnih mestih. **Č:** Prelom na obeh verigah DNA – dvojni prelom.

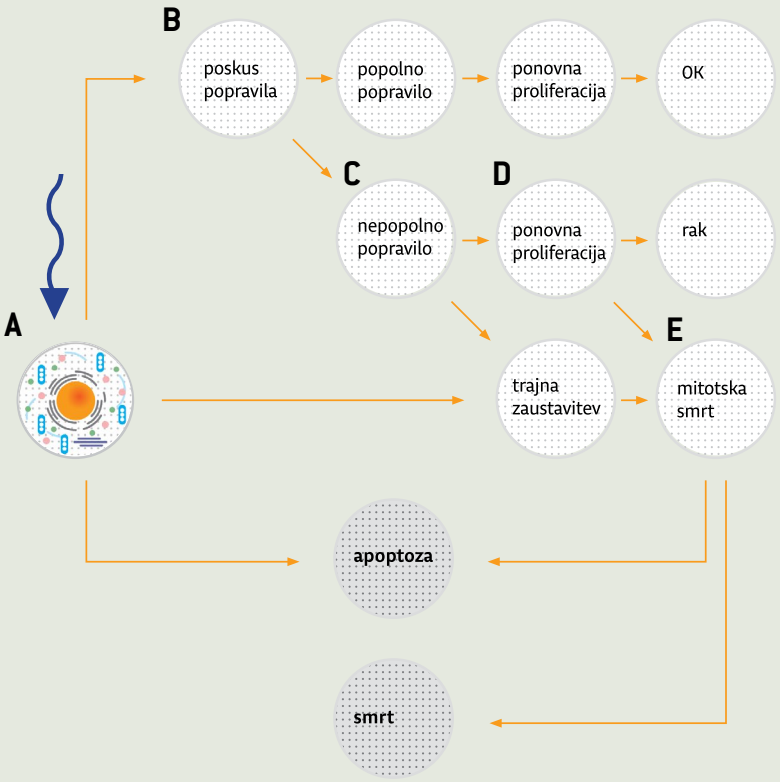
V primeru poškodbe obeh verig pride do preloma vijačnice DNA. Govorimo o **dvojnih prelomih DNA**, ki so težje popravljivi in zato predstavljajo resnejšo poškodbo za celico (slika 5). Obstajata dva načina popravila, homologna rekombinacija in nehomologno zlepljanje koncev. Homologna rekombinacija je natančen proces popravila, ki pa je časovno dolgotrajen in zahteva, da je homologni par kromosoma nepoškodovan. Nehomologno zlepljanje koncev je hitro popravilo, pri katerem pride do odstranitve nekaj nukleotidov, tako da dobimo tope konce, ki jih encim ligaza lahko poveže, vendar tako popravilo ni natančno in je tudi manj zanesljivo kot popravilo enojnega preloma DNA. Nastale poškodbe se odrazijo kot **kromosomske aberacije**, pri katerih se odlomljeni deli kromosomov lahko združijo z drugimi kromosomi v celici ali pa ostanejo samostojni kot delecije. Večina celic tako poškodbo prepozna pred vstopom v celično delitev in jo ustavi ali pa sproži apoptozo celice.

Stopnja radiacijske poškodbe celice je odvisna od stopnje poškodbe celice in tudi **od stopnje popravila teh poškodb**. Stopnja poškodbe je odvisna od vrste nastalih prelomov DNA (enojni, dvojni), kar sovpada z vrsto in dozo sevanja. Hkrati pa se organizmi razlikujejo glede učinkovitosti delovanja popravljalnih mehanizmov DNA v njihovih celicah. Mutacije v genih za celične popravljalne mehanizme DNA lahko v veliki meri povečajo stopnjo poškodb v celicah in neposredno vplivajo na njihovo preživetje po izpostavitvi ionizirajočemu sevanju.

Možni odgovori celice na obsevanje

Glede na vrsto in stopnjo poškodbe je možnih več odgovorov celice na sevalno poškodbo. Vsaka poškodba celice z ionizirajočim sevanjem se najprej poskuša popraviti. V veliki večini primerov je **popravilo poškodbe uspešno** in celica ohrani svoje normalno delovanje ter s tem **ohranja tudi svojo reprodukcijsko integriteto**, kar pomeni, da je sposobna celične delitve (slika 6).

Druga možnost je, da se nastale manjše poškodbe DNA ne popravijo in ostajajo v celicah kot **mutacije**. Take celice običajno ohranijo svojo reprodukcijsko integriteto in prenašajo mutacijo na novo generacijo celic. V primeru, da se mutacije v celici kopičijo, lahko to privede do **maligne transformacije celic** (slika 6).



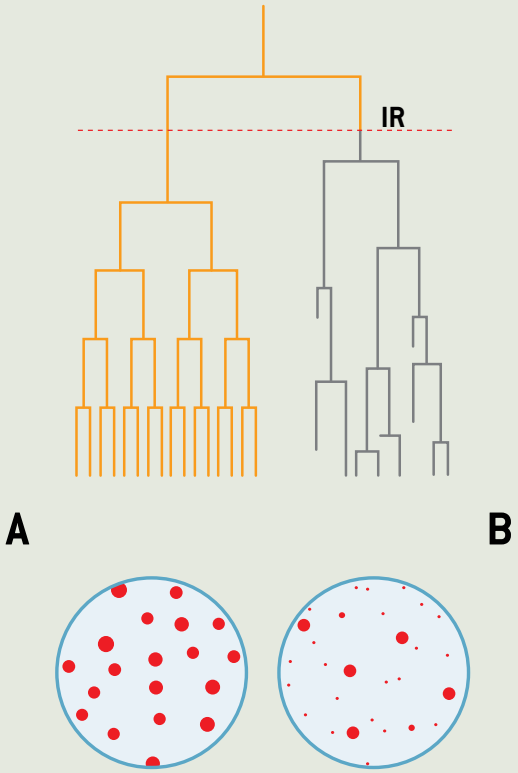
Slika 6. Možni odgovori celice na ionizirajoče sevanje

Tretja možnost je, da je poškodba DNA obsežna, in celica lahko še naprej omejeno deluje, vendar ne ohrani svoje reprodukcijske integritete. V tem primeru celica po nekaj (2–3) poskusih celične delitve umre v procesu **mitotske smrti ali mitotske katastrofe.** Ta proces lahko traja več dni in je posledica kromosomskih aberacij in nezmožnosti tvorbe delitvenega vretena. Celice umirajo predvsem z apoptozo, nekatere pa tudi z nekrozo. Nekatere celice umirajo tudi v procesu **interfazne smrti**, brez celične delitve. Ta proces je hitrejši kot mitotska smrt in se zgodi v 4–24 urah. Interfazna smrt celic je značilna za limfocite (slika 6).

UGOTAVLJANJE OBČUTLJIVOSTI CELIC NA IONIZIRAJOČE SEVANJE (RADIOSENZIBILNOST)

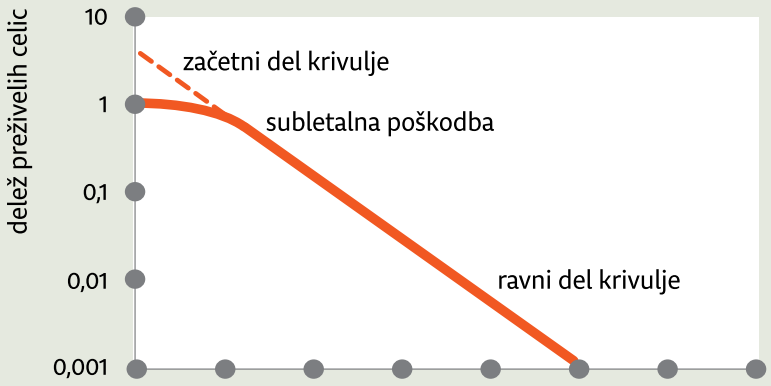
Stopnjo poškodbe celic po obsevanju je težko izmeriti s preprostim testom. Lahko merimo metabolno aktivnost celic ali število in vrsto poškodb DNA, za kar pa ni preprostega testa. Izbrati moramo torej dogodek, ki je lahko merljiv in značilen za radiacijsko poškodbo, kot je npr. celična delitev, ko celice prepoznajo nepopravljive poškodbe. V ta namen je bila izbrana celična delitev oz. **ohranitev reprodukcijske sposobnosti**, ki je preprost pokazatelj nepoškodovanosti celic. Če ima celica ohranjeno reprodukcijsko sposobnost, se je sposobna deliti in tvoriti kolonijo. Število kolonij po obsevanju določamo s *testom klonogenosti,* s katerim lahko preprosto izmerimo sposobnost celične delitve. Poškodovane celice te sposobnosti nimajo: lahko vstopijo v proces celične delitve, ki pa ga ne dokončajo, saj nimajo sposobnosti reprodukcijske integritete.

Test klonogenosti opravimo na celičnih kulturah. Iz posameznih celic v kulturi po določenem času s celično delitvijo izraste klon ali kolonija celic. Te celice torej imajo reprodukcijsko integriteto. Če celice obsevamo, jih lahko poškodujemo, s tem pa izgubijo sposobnost delitve. Z obsevanjem poškodujemo samo del vseh obsevanih celic, zato govorimo o **deležu preživelih celic** (po določeni dozi sevanja) (slika 7).



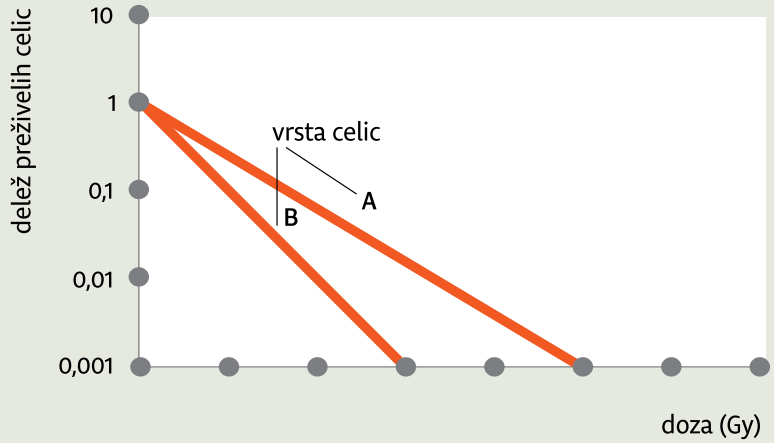
Slika 7. Test klonogenosti celic. **A:** Shema delečih celic, nepoškodovanih in poškodovanih z ionizirajočim sevanjem. **B:** Celice, ki so ohranile reprodukcijsko sposobnost, so zrasle v kolonije normalnih velikosti. Celice, ki niso ohranile te sposobnosti, so odmrle ali zrasle v abortivne kolonije.

Če celice obsevamo z različnimi dozami sevanja, lahko izrišemo krivuljo preživetja celic. Krivulja se nariše na semilogaritemski skali in ima začetni del, ki je pri obsevanju z žarki X nekoliko ukrivljen, nato pa se krivulja izravna (slika 8).



Slika 8. Krivulje preživetja celic pri različnih dozah obsevanja (Gy)

V celičnih kulturah lahko gojimo različne vrste celic, tako tumorske kot normalne celice. S krivuljami preživetja celic po obsevanju lahko ugotavljamo občutljivost različnih vrst celic na ionizirajoče sevanje in jih primerjamo med seboj (slika 9). Bolj ko je krivulja strma, bolj so celice občutljive na obsevanje (tj. radiosenzibilne).



Slika 9. Primerjava občutljivosti dveh različnih vrst celic na ionizirajoče sevanje s krivuljama preživetja pri različnih dozah sevanja

Predvsem pri redko ionizirajočem sevanju lahko z matematičnimi modeli dokaj natančno opišemo potek krivulje preživetja celic. Parametri, ki jih izračunamo iz krivulj preživetja celic, nam omogočajo določitev nekaterih lastnosti celic, kot so stopnja popravila poškodbe, število tarč in delež poškodb v celicah, kot so enojni in dvojni prelomi DNA.

Multitarčni model temelji na dvokomponentnem ubijanju. Krivulja je opisana s temi parametri: začetni naklon D_1, ki je posledica enkratnega smrtnega dogodka; končni naklon D_0, ki je posledica več neodvisnih poškodb DNA; količine (n in D_q), ki dodatno opisujejo število tarč in sposobnost popravljanja poškodb DNA (širina in velikost »rame« na začetku krivulje) (slika 10A).

Linearno kvadratni model predpostavlja, da je preživetje celic odvisno od dveh komponent, ki prispevata k ubijanju celic (enačba 1; slika 10B). *Komponenta alfa* predstavlja linearni del krivulje, ki opisuje delež smrtno poškodovanih celic zaradi enega nepopravljivega zadetka DNA (dvojni prelomi DNA) in je linearno sorazmerna prejeti dozi sevanja. *Komponenti beta* lahko pripišemo delež smrtno poškodovanih celic, ki so prejele več neodvisnih enojnih prelomov DNA. Vsak izmed zadetkov je povzročil sicer še popravljivo poškodbo (enojni prelomi DNA), vendar je njihov seštevek pripeljal do nepopravljive okvare celice. Komponenta beta je sorazmerna kvadratu prejete doze sevanja. Razmerje α/β (Gy) je doza, pri kateri je delež poškodb zaradi dvojnih prelomov enak deležu poškodb zaradi enojnih prelomov, ali povedano drugače: to je doza, pri kateri je delež poškodb linearnega in kvadratnega dela enak (8 Gy v primeru na sliki 10B).

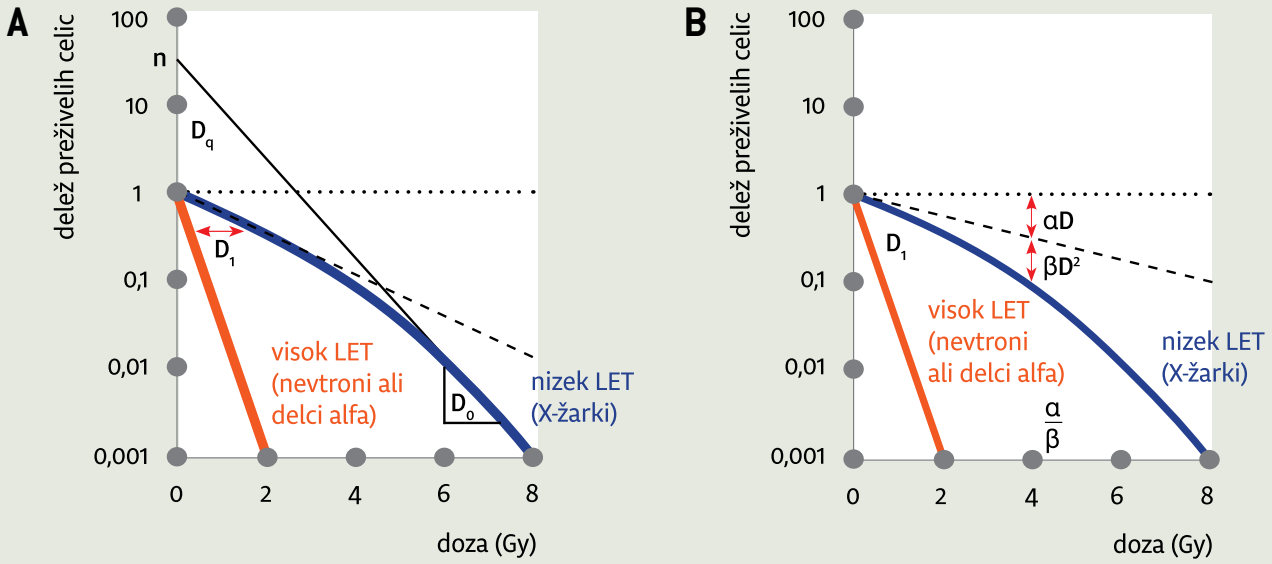
$$S = e^{-\alpha D - \beta D} \qquad \text{[Enačba 1]}$$

S = delež preživelih celic pri določeni dozi sevanja

α = konstanta, ki opisuje začetni – linearni del krivulje preživetja

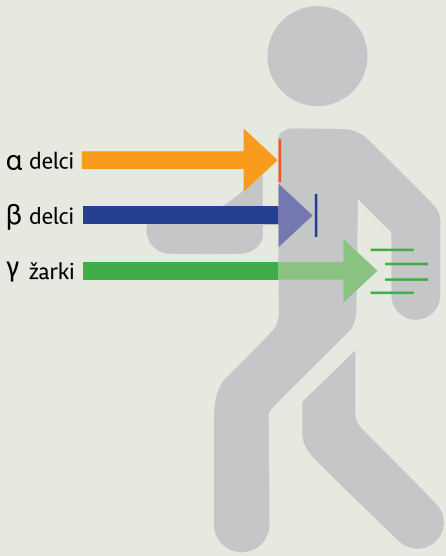
β = konstanta, ki opisuje kvadratno komponento celičnega ubijanja

D = celokupna doza ionizirajočega sevanja



Slika 10. Multitarčni model (A) in linearno kvadratni model (B) za opis krivulj preživetja celic po obsevanju

KAKO DELUJEJO RAZLIČNE VRSTE SEVANJA NA CELICE



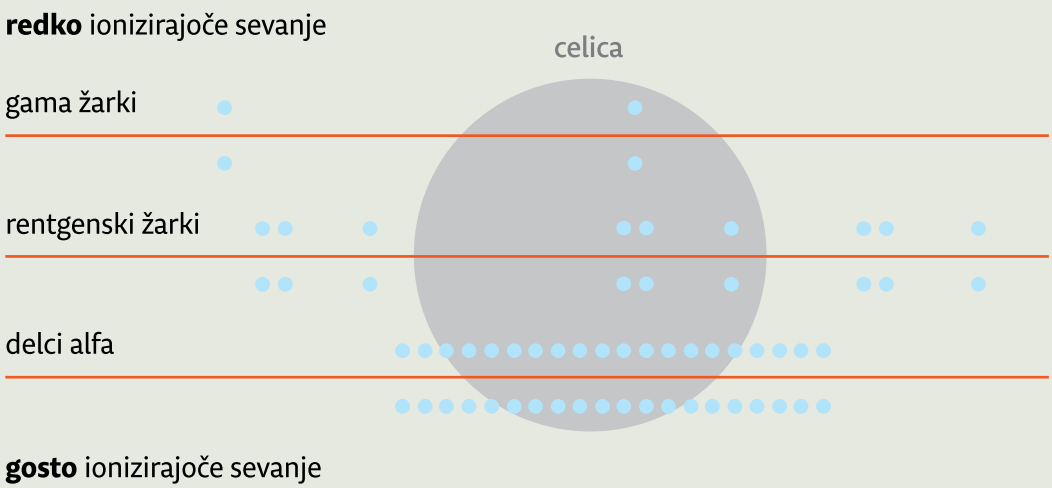
Slika 11. Absorpcija (prodornost) ionizirajočega sevanja

Prodornost sevanja je odvisna od vrste sevalca. Če obsevamo telo z 1 Gy delcev alfa, delcev beta ali žarkov X, se energija delcev alfa porazdeli v globini nekaj mm pod površino telesa, delcev beta v globini nekaj centimetrov, medtem ko žarki X potujejo skozi vso debelino telesa (slika 11). Tudi gostota odlaganja energije je različna pri različnih sevalcih, posledično pa so različni tudi biološki učinki in jih opišemo s pojmom **relativna biološka učinkovitost**, kar je posledica fizikalnih značilnosti sevalca oz. **linearnega prenosa energije**.

Linearni prenos energije

Po definiciji je linearni prenos energije (angl. Linear Energy Transfer, LET) količina oddane energije sevanja (tj. vpadnega fotona ali delca atoma) atomom biološke snovi na enoto poti v snovi. Energijo lahko torej sevanje predaja snovi z večjo ali manjšo gostoto ionizacij. Tako ima **gosto ionizirajoče sevanje** visok LET (90 keV/μm), medtem ko ima **redko ionizirajoče sevanje** nizek LET (2,5 keV/μm). Med vire sevanja, ki imajo **visok LET,** prištevamo delce alfa in beta, nevtrone, mezone pi, **nizek LET** pa imajo žarki gama in X ter elektroni.

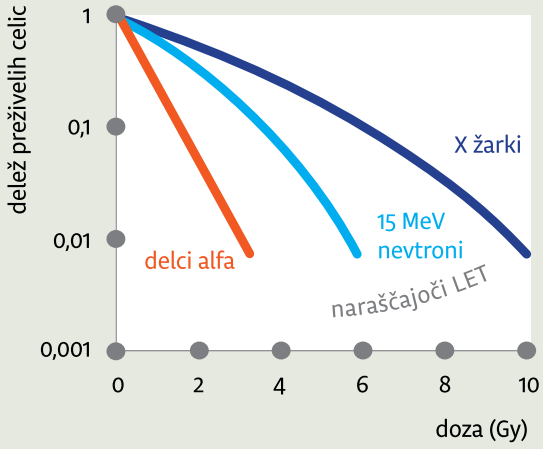
Če pogledamo različne gostote ionizacij v dimenziji celice, lahko ugotovimo, da je pri redko ionizirajočem sevanju v posamezni celici le malo ali lahko tudi nič dogodkov, medtem ko je pri gosto ionizirajočem sevanju dogodkov veliko (slika 12).



Slika 12. Pogostnost ionizacij na poti skozi celico, ki jo povzročajo različne vrste sevanj

Zato je verjetnost poškodbe celice pri gosto ionizirajočem sevanju veliko večja kot pri redko ionizirajočem sevanju. Poleg tega so neposredni učinki sevanja verjetnejši pri gosto ionizirajočem sevanju, medtem ko so posredni učinki sevanja verjetnejši pri redko ionizirajočem sevanju. Kot vemo, so enojni prelomi DNA, ki so posledica posrednih učinkov sevanja, lažje popravljivi kot dvojni prelomi DNA, ki so posledica neposrednih učinkov sevanja.

Če primerjamo krivulje preživetja celic, ki smo jih obsevali z različnimi sevalci, opazimo bistvene razlike v deležu preživelih celic. Ugotovimo, da se z naraščanjem gostote ionizacij oz. LET povečuje učinkovitost ubijanja celic. To je posledica naraščanja deleža neposrednih učinkov sevanja, dvojnih prelomov DNA, in s tem nepopravljivih poškodb DNA (slika 13). To je razvidno tudi iz oblike krivulj preživetja celic: z naraščanjem LET so krivulje vedno bolj ravne. Ukrivljenost krivulje namreč nakazuje prisotnost popravljalnih mehanizmov DNA, ki zvišujejo preživetje celic.

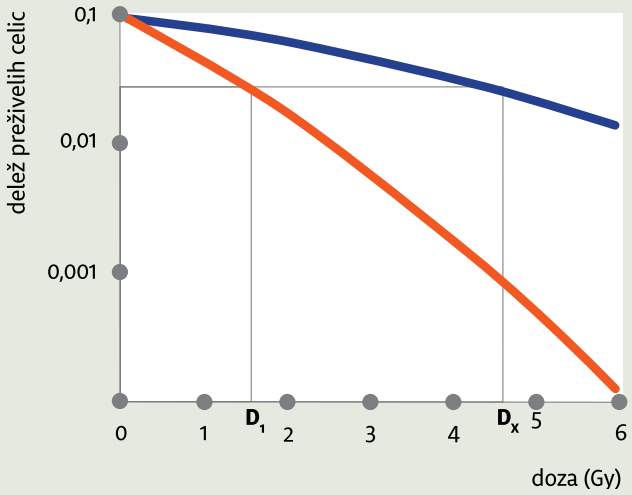


Slika 13. Odvisnost relativne biološke učinkovitosti od linearnega prenosa energije (LET)

Relativna biološka učinkovitost

Bioloških učinkov sevanja ne moremo izmeriti absolutno, lahko pa ugotavljamo, kako se različni sevalci med seboj razlikujejo pri doseganju določenega biološkega učinka (npr. deleža preživetja celic). Zato je relativna biološka učinkovitost (angl. Relative Biological Effectiveness, RBE) opredeljena kot razmerje v biološki učinkovitosti dveh različnih vrst sevanj. Za standard je bila izbrana učinkovitost 200 kV žarkov X pod točno določenimi pogoji (slika 14, enačba 2)).

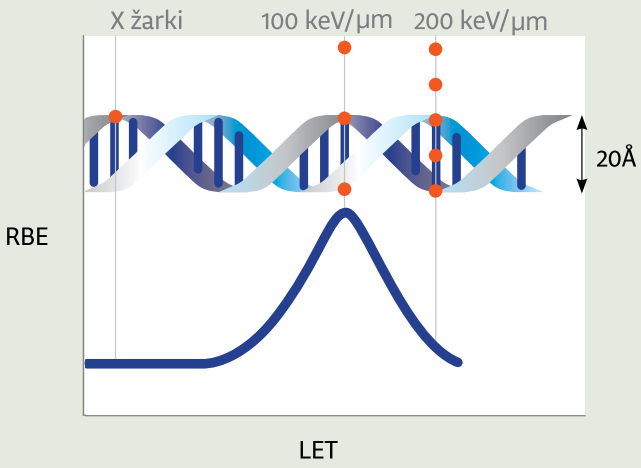
RBE = Doza referenčnega sevalca / Doza testnega sevanja (Enačba 2)



Slika 14. Relativna biološka učinkovitost sevanja: razmerje doz referenčnega sevalca in testnega sevalca pri enaki stopnji preživetja

Če so žarki X referenčni, je RBE zanje enaka 1. Z naraščanjem LET se povečuje tudi RBE in lahko dosega pri delcih alfa vrednost 20. Pogosto to vrednost imenujemo tudi **utežni faktor sevanja**.

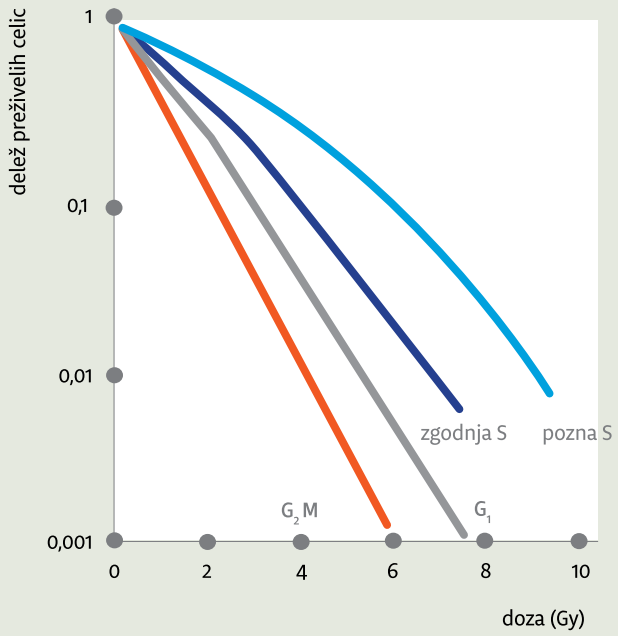
Kako sta povezana LET in RBE



Slika 15. RBE v odvisnosti od LET

Da je biološka učinkovitost sevanja odvisna od poškodb DNA, dokazuje tudi to, da je za smrt celice optimalen LET 100 keV/µm, ko se zgodita dve ionizaciji na razdalji 20 Å, kar je razdalja med verigama vijačnice DNA (slika 15). Če si zamislimo, da je to optimalna razdalja med dvema ionizacijama, ki se zgodita na obeh verigah DNA, to vodi do dvojnega preloma DNA, ki je težko popravljiv in je neposredni učinek gosto ionizirajočega sevanja. Za primerjavo različnih vrst sevalcev uporabljamo količino Sievert (Sv), ki je absorbirana doza (v Gy), pomnožena z utežnim faktorjem za določeno vrsto ionizirajočega sevanja.

Občutljivost celic na sevanje in celični ciklus



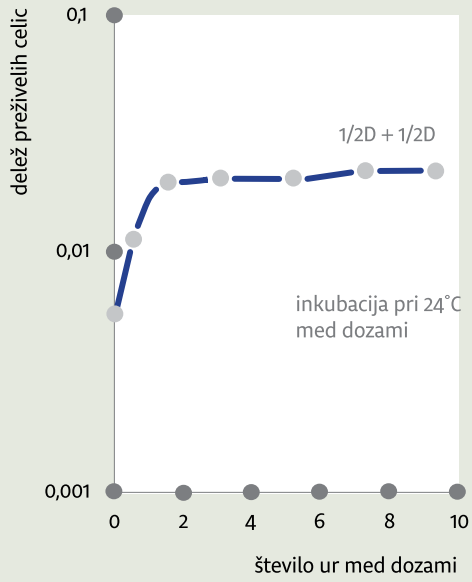
Slika 16. Celice imajo različno občutljivost na sevanje glede na faze celičnega ciklusa. Najbolj so občutljive času priprave na mitozo (faza G2) in v času celične delitve (faza M).

V normalnih tkivih in tumorjih so mirujoče celice in celice, ki se delijo. Glede na to, v kateri fazi celičnega ciklusa se celice nahajajo, obstajajo med njimi razlike v občutljivosti na sevanje. Nekatera normalna tkiva imajo velik delež delečih celic, kot so npr. kostni mozeg in kripte tankega črevesa. Tudi v tumorjih je lahko delež delečih celic do 20 odstotkov, ki pa je pri različnih vrstah tumorjev precej različen.

Na splošno so celice v fazi celične delitve (faza M) bolj občutljive na ionizirajoče sevanje kot mirujoče celice v fazi G1 celičnega ciklusa. Posebno so občutljive celice v fazah M in G2, najmanj pa so občutljive celice v pozni fazi S celičnega ciklusa (slika 16).

Ta razlika v občutljivosti na sevanje glede na fazo celičnega ciklusa je pomembna pri frakcioniranem obsevanju tumorjev, saj s ponavljajočim obsevanjem umirajo predvsem celice v fazah G2 in M, kar privede do sinhronizacije celic v celičnem ciklusu.

Popravilo poškodb



Slika 17. Če dozo obsevanja razdelimo v dve manjši dozi ter celice obsevamo s časovnim zamikom, pride do popravila tako imenovanih subletalnih poškodb. To popravilo traja približno dve uri.

Glede na vrsto poškodbe (neposredne, posredne), ki je posledica bodisi gosto bodisi redko ionizirajočega sevanja, celice lahko to popravijo ali umro. Zanimiv je pojav, pri katerem opazujemo **popravilo subletalne poškodbe** (slika 17). Če dozo sevanja, ki ima določeno stopnjo citotoksičnosti, razdelimo v dve manjši dozi in celice obsevamo v časovnem zamiku, opazimo, da se delež preživelih celic poveča. Ta pojav si lahko razložimo kot dva neodvisna dogodka: nastanek enojnih prelomov DNA in njihovo popravilo v času med obema dozama. Zato pri obsevanju z deljeno dozo preživi večji delež celic, kot če jih obsevamo z enkratno, višjo dozo (ki je seštevek obeh uporabljenih doz). Tudi ta pojav je pomemben pri frakcioniranem obsevanju, saj z delitvijo skupne doze na manjše odmerke ali frakcije in 24-urnim intervalom

med njimi povečamo delež preživelih celic. Posledično je pri takem režimu obsevanja potrebna večja skupna doza obsevanja. Čas, ki je potreben za popravilo subletalne poškodbe, je okoli dve uri in se razlikuje med različnimi tkivi.

Kisik kot radiosenzibilizator

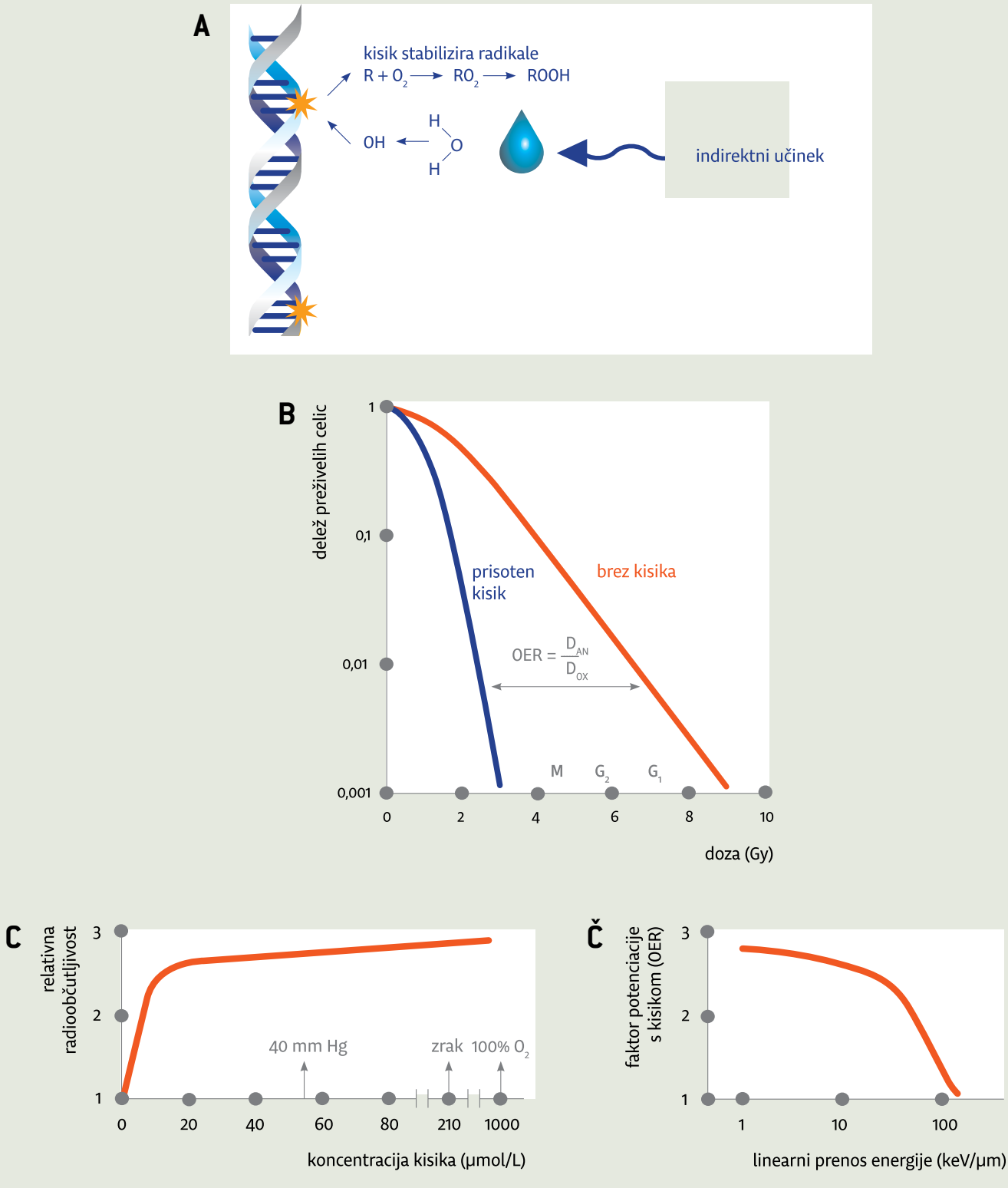
Tkiva so različno prekrvavljena, vendar je v normalnih tkivih s prekrvavljenostjo zagotovljena koncentracija kisika, ki zadostuje za normalno delovanje celic. V tumorjih pa je prekrvavitev neustrezna, zato so precejšnji deli tumorjev neustrezno oskrbljeni s kisikom. V tumorjih tako poznamo **kronično hipoksijo**, ki je posledica stalnega pomanjkanja kisika, ter **akutno hipoksijo**, ki nastaja ob fluktuacijah pretoka krvi, tako da so deli tumorja lahko hipoksični le začasno, nakar se prekrvavitev lahko povrne.

Prisotnost kisika v času obsevanja celic poveča učinek sevanja, deluje kot radiosenzibilizator. Prisotnost kisika podaljšuje učinkovanje prostih radikalov, ki nastajajo pri radiolizi vode. Govorimo o fiksaciji poškodbe, nastale s prostimi radikali, ki nastane predvsem pri posrednih učinkih sevanja (slika 18). Pri redko ionizirajočem sevanju (več posrednih učinkov sevanja) je faktor potenciacije s kisikom (angl. Oxygen Enhancement Ration, OER) med 2 in 3. To pomeni, da je v prisotnosti kisika za isti delež preživelih celic potrebna 2- do 3-krat nižja doza obsevanja, kot če ni kisika (popolna hipoksija). Pozitivni učinek kisika je zaznaven že pri njegovih nizkih koncentracijah v tkivu, tudi pri 0,5 odstotka. OER pada z naraščanjem gostote sevanje (LET), zato učinek kisika pri obsevanju z delci alfa ali nevtroni ni prisoten, OER je v teh primerih enak 1.

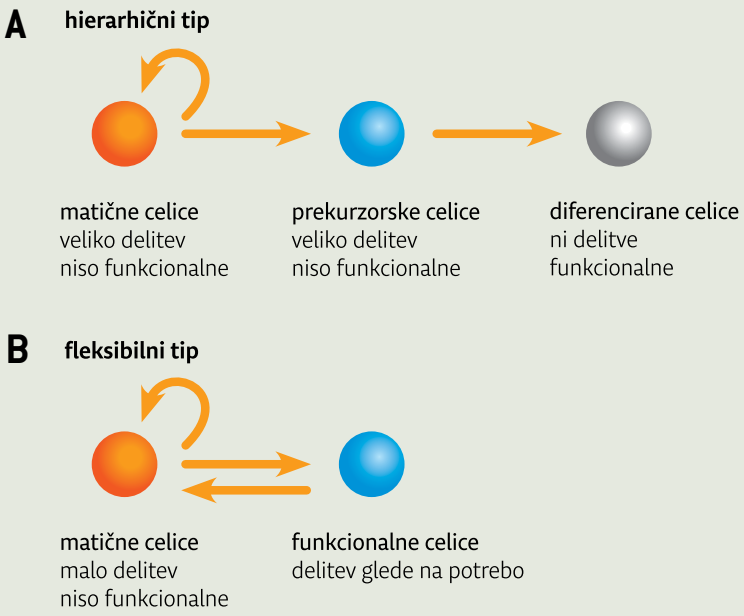
OBČUTLJIVOST TKIV IN ORGANOV NA IONIZIRAJOČE SEVANJE

Radiacijska poškodba tkiv in organov je različna in je odvisna od več dejavnikov: intrinzične (prirojene) občutljivosti celic na sevanje, organizacije tkiv in števila deležih celic. Poškodbe se lahko pojavijo v različnih časovnih zamikih, tako da ločimo zgodnje in pozne posledice sevanja.

Celice imajo različno stopnjo intrinzične občutljivosti na sevanje, kar se odraža tudi na občutljivosti različnih tkiv in organov na sevanje. Med najbolj občutljive spadajo nediferencirane, matične celice kostnega mozga. Poleg tega je pomembna tudi organizacija tkiv. Med najbolj občutljiva tkiva/organe prištevamo tiste, ki imajo hierarhični tip organizacije (npr. koža, sluznice) (slika 19A), z bazenom **matičnih celic**, ki se delijo in tvorijo predniške celice, ki se delijo naprej do končno diferenciranih celic. Manj občutljivi so organi in tkiva, pri katerih je možno obnavljanje in delitev tudi že diferenciranih celic (npr. jetra). To imenujemo fleksibilni tip organizacije tkiv (slika 19B).



Slika 18. Faktor potenciacije radiacijske poškodbe, OER. **A:** Kisik fiksira posredne poškodbe sevanja na DNA. **B:** Faktor potenciacije je med 2 in 3. **C:** Učinek je zaznan že pri majhnih koncentracijah kisika v obsevanih celicah. **Č:** OER pada z naraščajočim LET.



Slika 19. Razlika med hiearhičnim (A) in fleksibilnim tipom organizacije tkiv (B)

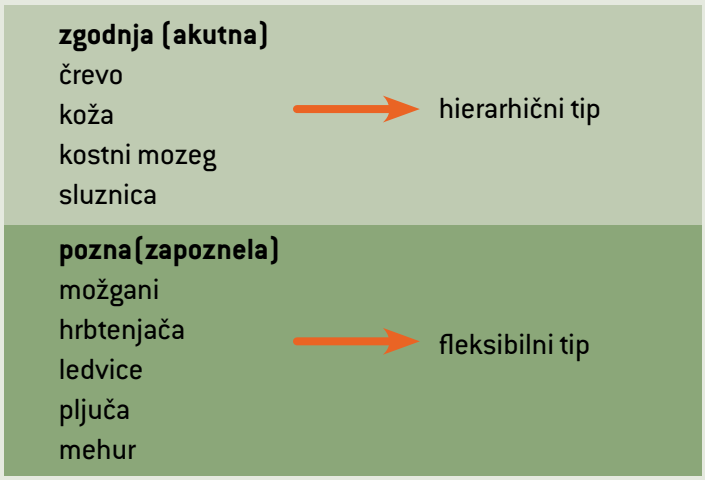
Tretji dejavnik je število delečih celic v tkivih, kar je povezano z organizacijo tkiv ali organov. Med najhitreje obnavljajoča tkiva prištevamo kostni mozeg, resice tankega črevesa in kožo. Naštetim tkivom je skupno, da imajo vsa hierarhični tip organizacije. Ostala tkiva, kot so mišice, hrustanec, živčevje idr., pa imajo le malo delečih celic, njihovo obnavljanje je mnogo počasnejše. Tkiva lahko torej razdelimo na visoko, srednje in nizko občutljiva na sevanje (slika 20).

Manifestacija radiacijske poškodbe ni odvisna niti od stopnje občutljivosti tkiv na sevanje niti od stopnje poškodbe. Čas do **nastopa kliničnih znakov** poškodbe po obsevanju imenujemo **latenca**. Latenca do nastopa kliničnih znakov poškodbe je pogojena z življenjsko dobo zrelih, diferenciranih, funkcionalnih celic. Te celice ne umirajo zaradi radiacijske poškodbe, temveč zato ker zaradi omejene življenjske dobe odmrejo oz. vstopajo v celično smrt (apoptozo). Tako je npr. življenjska doba večine krvnih celic približno 30 dni, celic črevesnih resic pa 3 do 4 dni. Ta dva organa imata različno stopnjo občutljivosti na sevanje – kostni mozeg večjo kot resice tankega črevesa. Ker imajo celice tankega črevesa krajšo življenjsko dobo, se pojavi poškodba na črevesju prej kot zaradi pomanjkanja krvnih celic. Poškodba se pojavi, ker zrele celice odmirajo, zaradi sevalne poškodbe matičnih celic pa ni ustrezne obnove oz. pritoka novih zrelih celic (slika 21).

stopnja občutljivosti	organ
visoka	limfoidno tkivo kostni mozeg spolne žleze
srednja	koža črevo ledvice
nizka	mišice možgani hrbtenjača

Slika 20. Razdelitev organov/tkiv glede na stopnjo občutljivosti na sevanje

Primer, da se poškodbe pojavijo približno z enako latenco ne glede na stopnjo poškodbe (prejeto dozo sevanja), je koža. Rdečina na koži se pojavi po obsevanju z nizko dozo v treh tednih, enako kot tudi razjeda kože zaradi visoke doze sevanja. Glede na pojavnost poškodbe delimo te na zgodnje (akutne) in zapoznele (kasne) posledice sevanja (slika 21).



Slika 21. Različna tkiva rabijo različen čas, da izrazijo poškodbo (latenca). To je odvisno od hitrosti njihovega obnavljanja. Na podlagi tega delimo normalna tkiva na zgodnje in pozno reagirajoča tkiva.

Stohastični in deterministični učinki sevanja

Interakcija sevanja z biološko snovjo je naključna. Zato ne moremo predvideti, kakšne poškodbe bo povzročilo sevanje na celicah, tkivih in organih. Lahko pa predvidevamo, da bodo višje doze sevanja in gosto ionizirajočega sevanja povzročile več nepopravljivih poškodb, ki bodo vodile do izgube reprodukcijske integritete celic in s tem v smrt celic. Predvidimo lahko tudi, da bodo nekatere celice imele poškodovano DNA in da se bo ta poškodba v njih ohranila kot mutacija ter se prenesla v naslednje generacije celic. Seveda lahko pričakujemo več mutacij (in manj smrti celic) v celicah, ki so bile izpostavljene nizkim dozam sevanja in bolj redko ionizirajočem sevanju.

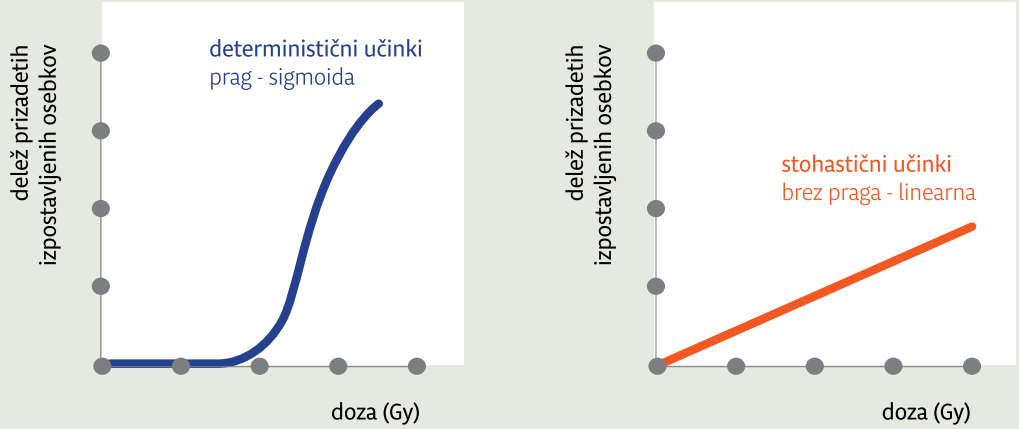


Slika 22. Deterministični učinki sevanja za različna tkiva/organe in njihov prag občutljivosti

Na podlagi razlike v vrsti poškodbe celic lahko pričakujemo deterministične ali stohastične učinke sevanja. **Deterministični učinki** sevanja so posledica nepopravljivih poškodb celic, ki vodijo v njihovo smrt oziroma izgubo njihove reprodukcijske integritete. Take celice umirajo ob poskusu delitve, kar vodi do poškodbe organov in organskih sistemov. Odgovor tkiva na določeno dozo sevanja lahko opišemo s sigmoidno krivuljo. Dozo, ko se pojavijo prvi klinični znaki poškodbe tkiva zaradi determinističnih učinkov sevanja, imenujemo prag občutljivosti tkiva. Z naraščanjem doze se klinični znaki stopnjujejo kot posledica vedno večjega deleža poškodovanih (mrtvih) celic v določenem tkivu. Tako lahko izrišemo krivulje za različna tkiva in ugotavljamo, kakšni so determi-

nistični učinki (slika 22). Primer deterministčnega učinka je obsevanje kože, pri katerem se pojavi najprej eritem, kadar je koža obsevana z 3–10 Gy. Z naraščanjem doze se pojavijo drugi klinični znaki, kot sta suho in mokro luščenje, pojav mehurjev in razjede. Nekroza kože se pojavi pri obsevanju z dozo nad 25 Gy.

Stohastični učinki sevanja so posledica mutacij na molekuli DNA v celicah. Te celice imajo ohranjeno sposobnost delitve in ne umirajo v procesu mitotske smrti. S časom se te mutacije lahko kopičijo in privedejo do maligne transformacije celic in s tem do nastanka raka. Ti dogodki so naključni, verjetnost za nastanek mutacij narašča s prejeto dozo. V vsakem primeru mora biti ta doza nizka, saj ne sme ubiti celic. Načeloma ni tako nizke doze, ki ne bi mogla povzročiti mutacij. Zato je odnos med verjetnostjo nastanka mutacij in dozo sevanja linearen (slika 23). Posledice mutacij so maligne transformacije celic, kar pomeni, da ta učinek ni odvisen od doze sevanja; od doze je odvisna le verjetnost pojavljanja učinka. Z naraščanjem prejete doze sevanja se povečuje verjetnost za stohastične učinke. Značilno za stohastične učinke je tudi, da nastopajo z večjim časovnim zamikom; tako npr. je interval do nastanka krvnih rakov okoli sedem let in solidnih rakov okoli deset let. Kadar pride do mutacije v spolnih (zarodnih celicah), se ta mutacija prenaša na potomce, takrat govorimo o dednih učinkih sevanja.



Slika 23. Razlika med determinističnimi in stohastičnimi učinki sevanja

OBSEVANJE CELEGA TELESA

Razliko med determinističnimi in stohastičnimi učinki sevanja lahko pojasnimo na primeru obsevanja celega telesa. Ob obsevanju celega telesa prihaja do nepopravljivih poškodb celic, kot tudi do mutacij v nekaterih celicah. Glede na prejeto dozo sevanja so pri najnižjih dozah poškodujejo najobčutljivejši organi (npr. kostni mozeg), pri višjih dozah tanko črevo in pri še višjih dozah ostali organski sistemi, ki imajo še višjo pražno dozo za razvoj determinističnih učinkov sevanja. Pri ekstremno visokih dozah (žarki gama, 100 Gy) nastopi smrt v 24 do 48 urah zaradi tako imenovanega **cerebrovaskularnega sindroma** (krvno-možganske pregrade). Glede na največjo občutljivost na sevanje se pri nizkih dozah (od 3 do 5 Gy) pojavi **sindrom kostnega mozga** z latenco okoli 21 dni, ko se razvijejo posledice zaradi pomanjkanja krvnih celic. Preživetje teh obsevancev je še vedno

dobro. Pri **gastrointestinalnem sindromu** se pojavijo posledice po 3 do 10 dneh; latenca je torej krajša, a so doze sevanja nekoliko višje (od 2 do 20 Gy). Tem sledijo, zaradi daljše latenčne dobe, tudi znaki in simptomi sindroma kostnega mozga.

Stohastični učinki se pojavijo pri obsevancih, ki so preživeli in imajo zaradi mutacij lahko višjo incidenco nekaterih rakov. To so opažali tako na Japonskem po eksplozijah obeh atomskih bomb kot tudi v Černobilu. Seveda so se te vrste posledic pojavile z zamikov sedmih ali več let.

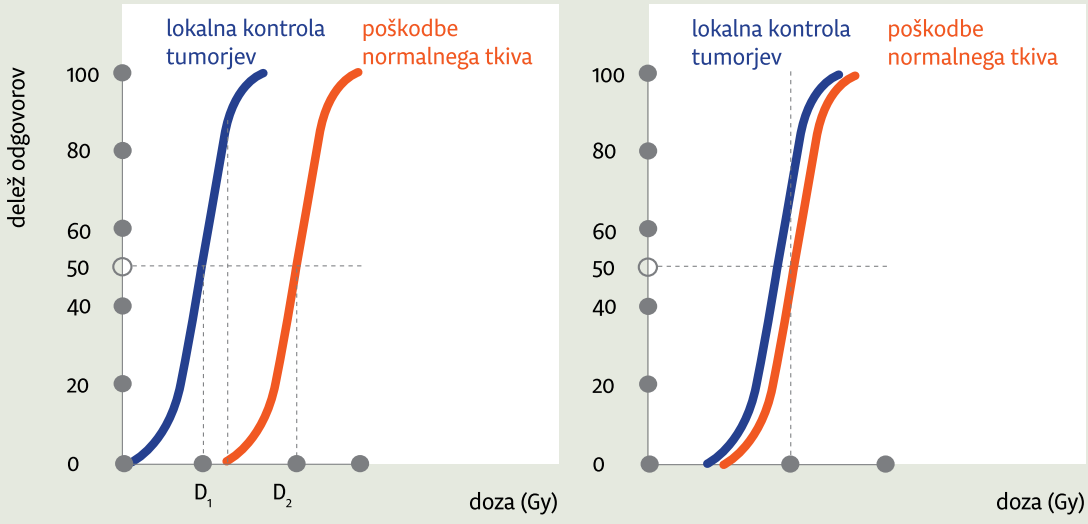
ODGOVOR TUMORJEV IN NORMALNIH TKIV PRI OBSEVANJU S TERAPEVTSKIMI DOZAMI

Obsevanje poškoduje tako tumorske kot tudi normalne celice. Žal med enimi in drugimi ne obstajajo tako zelo velike razlike v občutljivosti na sevanje, da bi pri obsevanju tumorjev ne bila poškodovana tudi normalna tkiva.

V klinični praksi se poslužujejo frakcioniranega obsevanja in modernih tehnik obsevanja ravno zato, da bi lahko zagotovili čim večjo razliko v dozi oz. občutljivosti med normalnimi in tumorskimi tkivi. Končni cilj je doseči čim boljši nadzor rasti tumorja in čim manj posledic v normalnih tkivih okoli njega.

Terapevtski indeks je merilo, ki nam opiše, kakšne so razlike v učinkih na tumor in normalna tkiva ob uporabi določenega režima obsevanja. Gre za pristop, pri katerem lahko v predkliničnih raziskavah z veliko gotovostjo izmerimo, kakšna je razlika v dozi, s katero dosežemo nadzor rasti pri 50 odstotkih tumorjev, v primerjavi z dozo, ki povzroči določeno poškodbo v zdravem tkivu.

Nadzor rasti tumorja predstavimo s sigmoidno krivuljo, ki opiše, kolikšen je delež nadzora rasti tumorja (tj. ozdravitev, od 0 do 100 %) v odvisnosti od doze sevanja. Za tumorje običajno vzamemo dozo, ki zadostuje za nadzor rasti 50 odstotkov obsevanih tumorjev (pri čemer je 50 odstotkov tumorjev v skupini obsevanih ozdravljenih), in jo primerjamo z dozo, ki povzroča še sprejemljive stranske učinke v normalnih tkivih (slika 24).



Slika 24. Princip terapevtskega indeksa

Običajno ležita krivulji za tumorje in normalna tkiva blizu skupaj. Z določenimi pristopi pa lahko krivulji razmaknemo in dosežemo dober nadzor tumorjev ob minimalnih oz. še sprejemljivih posledicah zdravljenja v normalnih tkivih. V kliniki se je uveljavilo frakcionirano obsevanje, kar temelji na petih t. i. principih 5-R. V zadnjem času je razvoj radiofizike omogočil mnogo bolj natančno obsevanje tumorjev, ki zmanjšuje volumen normalnih tkiv, obsevanih z visoko dozo, kar prav tako prispeva k povečanju terapevtskega indeksa. Poleg tega intenzivno proučujejo različne načine radiosenzibilizacije, tj. kombiniranja obsevanja z različnimi snovmi, ki pa morajo predvsem povečati občutljivosti tumorskih celic in ne tudi normalnih celic na sevanje.

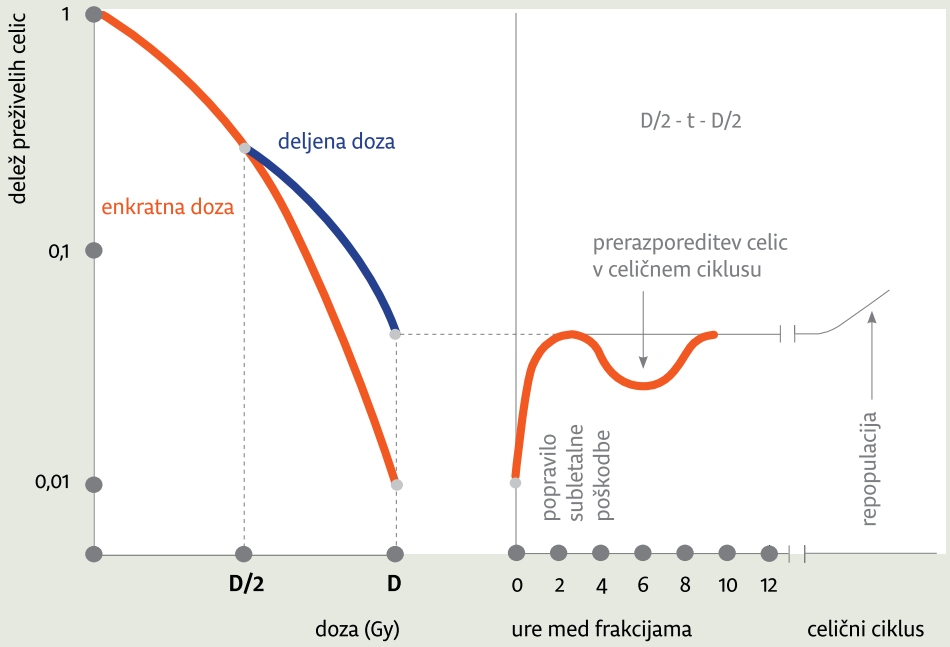
Frakcionirana radioterapija

Razdelitev celokupne doze obsevanja na več manjših odmerkov, ki jih apliciramo v daljšem časovnem obdobju, imenujemo frakcionacija. V praksi bolnike obsevamo s petimi frakcijami na teden, z manjšimi dnevnimi odmerki (1,8–2,5 Gy), v skupnem trajanju nekaj tednov. Osnovni namen je izboljšati terapevtski indeks, kar temelji na implementaciji principov 5-R, ki jo omogoča frakcionacija doze. Principi 5-R radioterapije so: *popravilo* subletalne poškodbe (angl. Repair), *prerazporeditev* celic v celičnem ciklusu (angl. Reassortment), *repopulacija* (angl. Repopulation), *reoksigenacija* (angl. Reoxygenation) in *občutljivost na sevanje* (angl. Radiosensitivity).

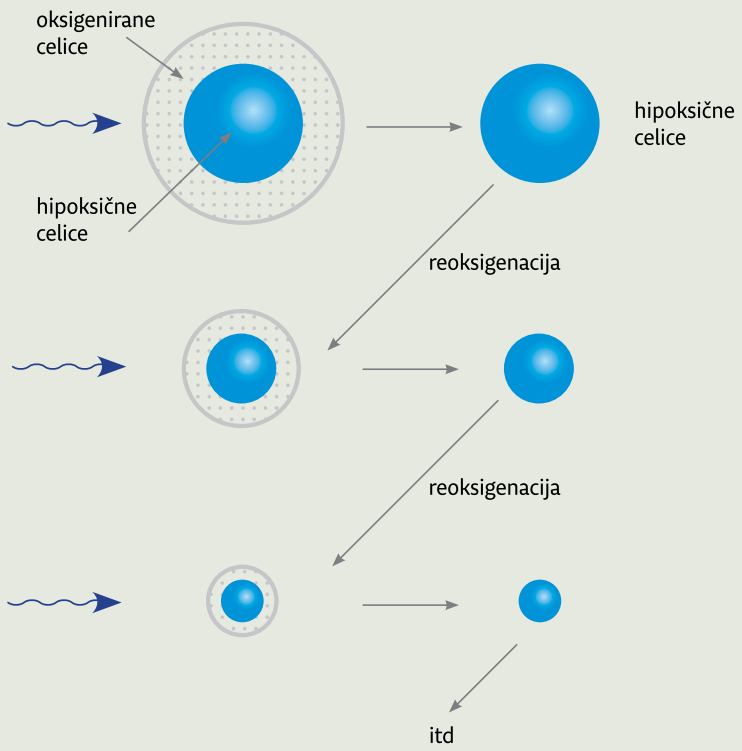
Razdelitev doze v več manjših doz zmanjša poškodbe normalnih tkiv zaradi popravila subletalnih poškodb med posameznimi frakcijami in repopulacije celic, če je skupni čas obsevanja dovolj dolg oz. če so dovolj dolgi intervali med posameznimi frakcijami. Istočasno frakcionacija poveča poškodbe v tumorjih zaradi prerazporeditve celic v na sevanje občutljive faze celičnega ciklusa med frakcijami in zaradi reoksigenacije tumorjev. Tumorske celice imajo višjo prirojeno občutljivost na sevanje kot normalne celice, zato se med frakcionacijo normalne manj poškodujejo.

1. **Popravilo subletalne poškodbe** je značilno za obsevanja z nizkimi dozami, ki jih uporabljamo v frakcionirani radioterapiji. Popravilo je uspešnejše v zdravih kot v tumorskih celicah. Zaradi ponavljajočega obsevanja z nizkimi dozami in popravila subletalnih poškodb preživi tudi več tumorskih celic, kar zahteva povečanje celokupne doze obsevanja (slika 25).
2. **Prerazporeditev celic v celičnem ciklusu** sloni na razlikah v občutljivosti celic, ki so v različnih fazah celičnega ciklusa. Z vsako frakcijo so bolj prizadete celice v radioobčutljivih fazah celičnega ciklusa G2 in M, kar pomeni, da ostajajo nepoškodovane celice, ki so v bolj radiorezistentnih fazah. V času med frakcijama preživele celice nadaljujejo pot skozi celični ciklus in naslednjo frakcijo obsevanja dočakajo v radioobčutljivi fazi ciklusa. Tako prihaja do prerazporejanja celic v različne faze celičnega ciklusa. Ta dejavnik je pomemben za povečanje radioobčutljivosti predvsem tumorskih celic, ki imajo večji proliferacijski indeks (se hitreje delijo) kot normalne celice (slika 25).

3. **Repopulacija** je delitev celic v času frakcioniranega obsevanja. To velja tako za tumorske kot tudi normalne celice. Repopulacija normalnih celic pripomore k popravilu poškodb normalnega tkiva in s tem k boljšemu terapevtskemu indeksu. Hkrati potekajoča repopulacija tumorskih celic je negativni dejavnik, zaradi katerega je treba dodatno povečati skupno dozo obsevanja, saj se z repopulacijo povečuje število tumorskih celic, ki jih je treba uničiti (slika 25).



Slika 25. Glavni principi frakcioniranega obsevanja: popravilo subletalne poškodbe, prerazporeditev v celičnem ciklusu in repopulacija



Slika 26. Princip reoksigenacije pri frakcionirani radioterapiji

4. **Reoksigenacija** je proces, ki pripomore k večji učinkovitosti frakcioniranega obsevanja predvsem tumorjev. Z vsako frakcijo uničimo del tumorskih celic, ki so dobro oksigenirane in bolj občutljive na sevanje, ostajajo pa slabo oksigenirane ali hipoksične tumorske celice, ki so manj občutljive na sevanje. V času med frakcijami se delež oksigeniranih celic obnovi iz populacije prej hipoksičnih celic, katerih preskrba s kisikom se zaradi uničenja dela celic (odjemalcev kisika) izboljša (slika 26).

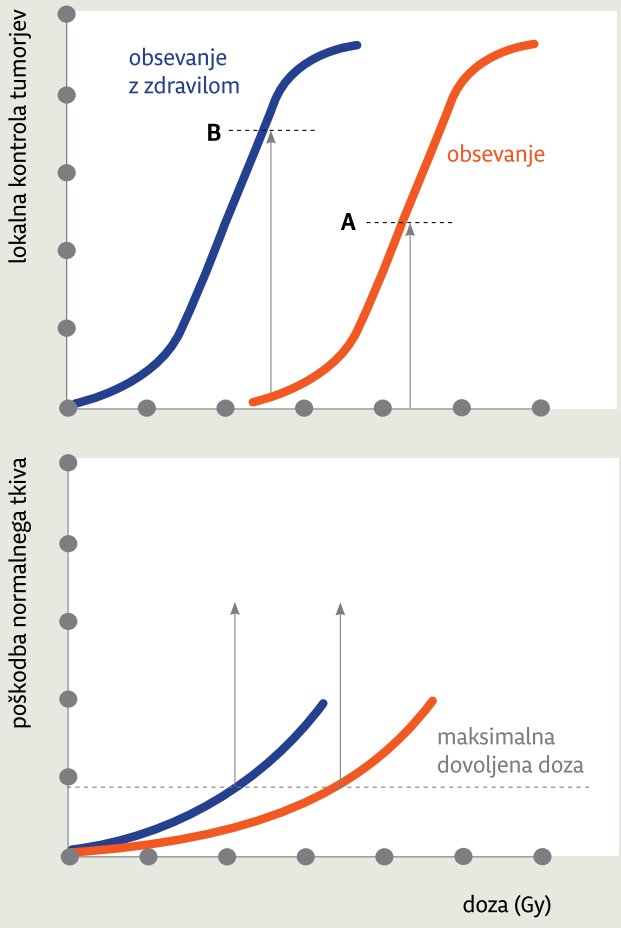
5. **Občutljivost celic** na sevanje je tudi eden od razlogov za boljšo učinkovitost frakcionirane radioterapije. Nekatere vrste tumorskih celic so bolj občutljive na sevanje

kot normalne celice nekaterih tkiv in organov in s tem prav tako pripomorejo k boljšemu terapevtskemu indeksu frakcioniranega obsevanja. Razlogi za to naj bi bili višji metabolizem tumorskih celic, hitra rast in povečana oz. nestabilna prekrvavljenost.

Radiosenzibilizacija

Najdlje poznan radiosenzibilizator je kisik. Vendar pa obstajajo tudi druge kemične snovi, ki lahko povečajo občutljivost celic na sevanje. Znani so nekateri kemoterapevtiki, kot sta cisplatin in bleomicin, ki ju pogosto uporabljamo v kombiniranih režimih s frakcioniranim obsevanjem. V zadnjem času je predmet proučevanj tudi učinek bioloških zdravil in tarčnih zdravil kot radiosenzibilizatorjev. Poznan je radiosenzibilizirajoči učinek nekaterih imunomodulatorjev in imunskega sistema, zato upravičeno pričakujemo raziskave kombinacij obsevanja s protitelesi, ki odstranijo blokado imunskega odgovora, pričakujemo pa lahko tudi kombinirane terapije s stimulatorji imunskega sistema.

Princip radiosenzibilizacije mora sloneti na dobrem terapevtskem indeksu. Radisenzibilizator mora povečati odgovor tumorja na obsevanje, pri tem pa ne sme (pretirano) povečati radioobčutljivosti normalnih tkiv (slika 27).



Slika 27. Princip radiosenzibilizacije in terapevtskega indeksa ob kombiniranem zdravljenju

Božidar Casar

OSNOVE RADIOFIZIKE IN SEVANJA

Radiofizika (splošneje medicinska fizika) je področje fizike, ki se ukvarja z uporabo fizike v medicini, pretežno z delom, v katerem uporabljamo ionizirajoče sevanje v diagnostične ali terapevtske namene. Tri glavna področja medicine, ki pokrivajo omenjeni segment, so radioterapija, nuklearna medicina in diagnostična radiologija z interventno radiologijo. V tem poglavju bomo govorili o segmentu radiofizike, ki se nanaša na radioterapijo, spregovorili pa bomo tudi o nekaterih splošnih lastnostih ionizirajočega sevanja.

SEVANJE

Sevanje delimo v dve glavni kategoriji:

- *neionizirajoče sevanje* (električna, magnetna in elektromagnetna polja, npr. pri daljnovodnih omrežjih, hišni napeljavi, gospodinjskih aparatih, radijskih in televizijskih oddajnikih, sistemih mobilne telefonije, radarjih ipd.);
- *ionizirajoče sevanje.*

Ker v radioterapiji uporabljamo v terapevtske namene samo ionizirajoče sevanje, in sicer pretežno za zdravljenje malignih obolenj, bomo podrobneje opisali to vrsto sevanja.

Ionizirajoče sevanje

Poznamo dvoje vrst virov ionizirajočega sevanja: *naravne vire* (radioaktivni izotopi, kozmično sevanje) in *umetne vire* (rentgenska cev, pospeševalniki, nuklearne elektrarne). Glavna lastnost ionizirajočega sevanja je, da lahko pri prehodu skozi snov to ionizira[1] *neposredno* ali *posredno*. Neposredno lahko snov ionizirajo nabiti delci, kot so na primer elektroni, protoni, delci *alfa* (helijeva jedra), težki ioni, posredno pa ionizacijo povzročajo nevtralni delci, kot so fotoni in nevtroni. Nabiti delci predajo energijo snovi neposredno, nevtralni delci pa najprej ustvarijo nabite delce in v drugem koraku ti naprej predajo svojo energijo snovi. Značilnost ionizirajočega sevanja je, da lahko uniči oziroma zmanjša reprodukcijsko sposobnost celic, zato ga lahko uporabljamo pri zdravljenju malignih obolenj.

Najpomembnejša fizikalna količina, ki opredeljuje količino ionizirajočega sevanja za vse vrste sevanj, za vse energije in za vsako snov, je *absorbirana doza D* ali na kratko kar *doza*. Definirana je kot količnik med povprečno energijo *dE,* ki jo ionizirajoče sevanje preda snovi z maso *dm*.

$$D = \frac{dE}{dm} \qquad \text{(Enačba 3)}$$

Fizikalna enota za absorbirano dozo je gray: Gy = [J/kg].

1 Ionizacija je pojav, pri katerem nastane iz nevtralnega atoma ali molekule ionski par – pozitivni ion in negativni elektron.

Interakcija elektronov s snovjo

Na svoji poti skozi snov elektroni izgubljajo svojo kinetično energijo v interakcijah (sodelovanju) z orbitalnimi elektroni atomov snovi ali ko sodelujejo z atomskimi jedri.

Rezultat interakcije vpadnih elektronov z orbitalnimi elektroni je ionizacija (izbitje elektrona iz atoma) in vzbujanje (prehod elektrona iz nižje orbitale na višjo) atomov snovi.

Rezultat interakcije vpadnih elektronov z atomskimi jedri je izguba njihove energije, ki se porabi za nastanek fotonov (žarkov X) v t. i. procesu zavornega sevanja (Bremsstrahlung).

Interakcije fotonov s snovjo

Posredno ionizirajoče fotonsko sevanje razvrščamo v štiri tipe:

- *karakteristični žarki X*, ki so posledica prehodov elektronov med atomskimi lupinami,
- *zavorno sevanje*, ki je pretežno posledica interakcij med elektronom in atomskim jedrom,
- žarki *gama,* ki so posledica jedrskih razpadov,
- *anihilacija,* ki nastane pri medsebojnem izničenju elektrona in pozitrona.

Fotoni predajajo svojo energijo v snovi prek ionizacije in vzbujanja atomov v več procesih, kot so *fotoefekt, Comptonovo sipanje, tvorba parov, Rayleighovo in Thompsonovo sipanje, jedrski fotoefekt* in še nekateri, ki pa so po svoji udeleženosti manj pomembni. Ob tem nastajajo sekundarni elektroni, ki imajo električni naboj in snov ionizirajo naprej neposredno, energija, ki se pri tem izgublja, pa se v snovi absorbira. Verjetnost, da steče eden od omenjenih procesov, je odvisna tako od energije vpadnega fotona, pa tudi od vrstnega števila Z snovi, s katero foton sodeluje. Pri ionizirajočem sevanju, ki ga uporabljamo v radioterapiji, so najbolj pogosti prvi trije omenjeni procesi, zato jih bomo opisali nekoliko podrobneje.

Fotoefekt

Pri tem procesu vpadni foton preda vso svojo energijo elektronu na eni od notranjih atomskih lupin (K ali L) ter elektron pri tem izbije iz atoma. Kinetično energijo E_K izbitega elektrona (fotoelektrona) zapišemo kot

$$E_K = h\nu - E_V \qquad \text{(Enačba 4)}$$

pri čemer je $h\nu$ energija vpadnega fotona, E_V pa vezalna energija elektrona, tj. najmanjša energija, ki jo potrebujemo za izbitje elektrona iz atoma. Verjetnost za nastanek fotoefekta je velika predvsem pri nizkih energijah vpadnega fotona in snoveh z visokim vrstnim številom Z.

Okvirno lahko rečemo, da je fotoefekt pomemben pri energijah do 100 keV, pri višjih energijah vpadnega fotona pa postane delež fotoefekta zanemarljiv.

Comptonovo sipanje

V tem primeru vpadni foton sodeluje s šibko vezanim (prostim) elektronom na eni od zunanjih atomskih lupin. Vpadni foton z energijo *hv* izbije elektron iz atoma, preostanek energije pa prevzame sipani oziroma odklonjeni foton. Kinetična energija izbitega elektrona je E_K, energija sipanega fotona pa hv'.

$$h\nu' = h\nu - E_K \qquad \text{(Enačba 5)}$$

Verjetnost za Comptonov pojav z višjo energijo vpadnega fotona pada, pomemben pa je predvsem pri energijah v razponu od 100 keV do 10 MeV, njegov prispevek pa je največji okoli energije 1 MeV. Comptonov pojav je neodvisen od vrstnega števila snovi, s katero foton sodeluje.

Tvorba parov

Če ima vpadni foton dovolj visoko energijo *hv*, lahko sodeluje z elektrostatičnim poljem atomskega jedra in pri tem izgine, nastane pa par elektron pozitron (e + p) s skupno kinetično energijo $E_{K,e+p}$

$$E_{K,e+p} = h\nu - 2m_0c^2 \qquad \text{(Enačba 6)}$$

pri čemer je m_0c^2 mirovna energija elektrona oziroma pozitrona, ki je enaka 0,511 MeV. Ta proces lahko steče le v primeru, ko je energija vpadnega fotona večja od dveh mirovnih energij elektrona (pozitrona), tj. $h\nu > 1{,}022$ MeV, saj je le v tem primeru dovolj energije za nastanek para e + p. Nad to energijo postaja proces tvorbe parov pomemben pri interakciji fotonov s snovjo oziroma pri absorpciji energije v snovi. Verjetnost za tvorbo parov se veča tako z energijo vpadnega fotona kakor tudi z vrstnim številom snovi.

Pri fotonskih energijah nad 10 MeV dodatno prihaja do jedrskih reakcij, ko atomsko jedro vpadni foton absorbira in izseva nevtron. Pri tako visokih energijah moramo posebno pozornost posvetiti tudi nevtronskemu sevanju.

NAPRAVE IN OPREMA V RADIOTERAPIJI

Za izvedbo radioterapevtskega zdravljenja uporabljamo visokotehnološko opremo vse od priprave na zdravljenje z obsevanjem pa do njegove izvedbe. V to opremo spadajo konvencionalni simulatorji, CT simulatorji, aparati za magnetnoresonančno slikanje (MR simulatorji) in slikanje s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET-CT simulatorji), linearni pospeševalniki, protonski pospeševalniki, računalniški sistemi za načrtovanje obsevanj, kompleksna dozimetrična oprema in še bi lahko naštevali. Uporaba te opreme je zahtevna in ne dopušča napak pri uporabi, sicer je obsevalno zdravljenje lahko neuspešno, v skrajnem primeru pa lahko pride tudi do zelo hudih nesreč pri zdravljenju. Na kratko bomo opisali nekaj pomembnejših in najpogosteje uporabljanih naprav oziroma opreme.

SIMULATORJI

Naprave, na katerih pripravljamo bolnike na obsevalno zdravljenje, na splošno imenujemo simulatorji. Medtem ko so pred nekaj desetletji v ta namen uporabljali samo prirejen rentgenski aparat, uporabljamo v današnjem času štiri različne simulatorske sisteme, ki jih bomo na kratko opisali in so prikazani na sliki 28.



Slika 28. Simulatorji, ki jih uporabljamo v radioterapiji. A – konvencionalni simulator, B – CT simulator, C – MRI simulator, Č – PET-CT simulator.

Konvencionalni simulator

Konvencionalni simulatorji so diagnostični rentgenski aparati, ki so posebej prirejeni za potrebe simulacije kasnejšega obsevalnega zdravljenja. Gibanja mize, glave aparata in zaslonk obsevalnega polja posnemajo mehansko delovanje obsevalne naprave. Na takem simulatorju lahko določimo oblike enostavnih obsevalnih polj, razdaljo do bolnika in njegovo lego na mizi tako, da lahko verodostojno reproduciramo vse te nastavitve na samem obsevalnem aparatu v času radioterapije.

V današnjem času konvencionalne simulatorje uporabljamo za pripravo enostavnih obsevanj oz. za paliativno zdravljenje.

CT simulator

CT simulator je v sodobni radioterapiji ključni aparat za pridobivanje 3D anatomskih podatkov bolnika. Poleg sorazmerno dobrih slik je pomemben tudi zaradi tega, ker nam poda relativne gostote tkiv in organov v obliki t. i. Hounsfieldovih enot (HU). Ti podatki so ključni pri kasnejšem računalniškem načrtovanju obsevalnega zdravljenja, saj jih neposredno uporabljamo pri načrtovalnih algoritmih za izračunavanje absorbiranih doz in obsevalnih časov v tarčnih volumnih in zdravih organih.

V osnovi je to diagnostični CT aparat z nekoliko večjo odprtino, skozi katero peljemo bolnika med preiskavo. Večja odprtina aparata omogoča lažjo nastavitev bolnika v položaj, ki je najprikladnejši za obsevanje določenega dela telesa (npr. abdukcija roke pri obsevanju dojke). Ima ravno mizo, ki je podobna tisti, ki se uporablja na obsevalnih aparatih, opremljen pa je tudi z dodatnim zunanjim sistemom premičnih laserjev, s katerim si pomagamo pri določanju lege bolnika na preiskovalni mizi.

CT aparat deluje na principu določanja gostot tkiv in organov. Tem gostotam pripiše določene vrednosti – HU –, ki jih na računalniškem zaslonu vidimo kot različne sivine od bele do črne. Gostote določamo na podlagi izmerjene prepustnosti ionizirajočega sevanja. Kako? CT ima v ohišju rentgensko cev, po obodu konstrukcije pa več sto detektorjev za sevanje. Rentgenska cev se skupaj z detektorji vrti okoli bolnika, pri tem pa detektorji zbirajo podatke o prepuščenem sevanju. Množico dobljenih vrednosti za prepuščeno sevanje računalniško obdelamo in dobimo vrednosti za gostote v posameznem volumskem elementu bolnika. Med preiskavo bolnika premikamo skupaj z mizo skozi CT aparat in tako dobimo veliko število 2D slik (rezin) bolnika, ki jih lahko sestavimo v 3D rekonstrukcijo določenega dela telesa. Te podatke radioterapevt uporablja pri določanju lege tumorja in rizičnih organov.

MRI simulator

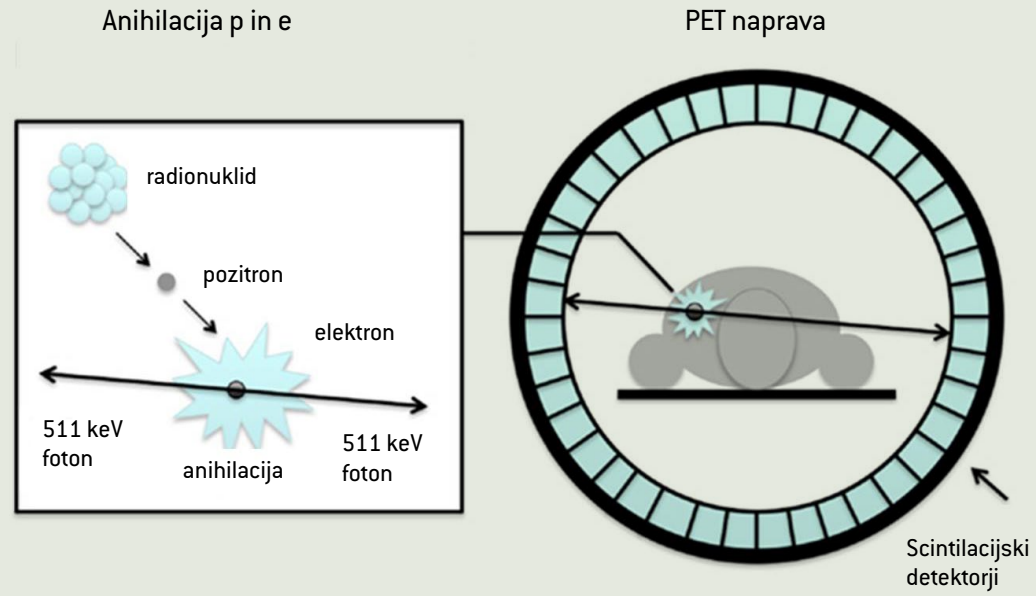
V zadnjih letih je uporaba slikanja z magnetno resonanco v radioterapiji v stalnem porastu. Uporabljamo jo pri načrtovanju obsevanj, v fazi določanja tarčnih volumnov in rizičnih organov. Prednost MR simulatorjev je predvsem v veliko

boljši kontrastnosti mehkih tkiv, pri katerih CT simulatorji ne dosegajo primerljive ločljivosti. Ker za računalniško načrtovanje obsevanj in za izračunavanje obsevalnih časov potrebujemo CT posnetke, ki so opremljeni s podatki o relativnih gostotah zajetih organov in tkiv, običajno uporabljamo MR simulator skupaj s slikovnimi podatki iz CT simulatorja tako, da oba seta podatkov računalniško zlijemo. Radioterapevt ima tako na voljo slike, ki vsebujejo prednosti obeh načinov slikanja. Sam MR aparat je podoben CT simulatorju, je pa tehnologija zajemanja podatkov povsem drugačna. Čeprav opis aparature presega okvir tega učbenika, omenimo, da pri MR za slikanje ne uporabljamo ionizirajočega sevanja, temveč slikamo s pomočjo močnih magnetnih polj, ki jih ustvarijo superprevodni magneti, pri tem pa uporabljamo principe jedrske magnetne resonance. Za klinično uporabo so gostote magnetnih polj od 0,5 do 3,0 T. T (Tesla) je enota za gostoto magnetnega polja, velikost 3 T pa pomeni izjemno močno magnetno polje; magnetno polje Zemlje je na primer kar 100.000-krat šibkejše.

PET-CT simulator

Pri določenih tumorjih je pomembno, da poznamo tudi njihov metabolizem, ki pa ga CT slikanje in MR ne pokažeta. V teh primerih dodatno uporabimo še PET slikanje, ki je komplementaren nuklearnomedicinski slikovni postopek, ki ponuja še tretjo obliko zajemanja podatkov, tokrat so to neke vrste patofiziološki podatki. Postopek poteka takole: radiofarmak (spojina *radionuklida,* katerega ionizirajoče sevanje lahko zaznamo s PET aparaturo, in *farmaka*, ki določa kinetiko te spojine v bolnikovem telesu, npr. selektivno kopičenje in metabolizem) vnesemo v bolnikovo telo in običajno počakamo nekaj ur, da se tam dovolj absorbira. PET slikanje izvedemo v času, ko je radiofarmak dobro absorbiran v bolnikovem telesu in ima še dovolj visoko stopnjo (radio)aktivnosti, da lahko preiskavo opravimo s sprejemljivo natančnostjo. Najpogosteje uporabljani radiofarmak pri bolnikih z rakom je fluorodeoksiglukoza (FDG), ki se značilno kopiči v tumorskih tkivih.

Opišimo samo osnovne principe delovanja PET naprave: radiofarmak, ki mora biti β^+ sevalec, oddaja pozitrone, ki se anihilirajo z elektroni v telesu. Ko se posamezni pozitron anihilira z elektronom – to poteče tako rekoč na istem mestu, kjer je pozitron nastal –, nastaneta dva fotona, ki potujeta pod kotom 180 stopinj glede drug na drugega. Scintilacijski detektorji, ki so razporejeni po obodu PET aparata, zaznajo ta dva fotona in tako določijo premico, na kateri se je zgodila anihilacija (slika 29). Ker je po obodu PET aparata nameščenih veliko detektorjev, dobimo množico premic, katerih presečišča definirajo položaj vira sevanja in s tem lego tumorja, v katerem se je nakopičil radiofarmak.



Slika 29. Princip delovanja PET aparata

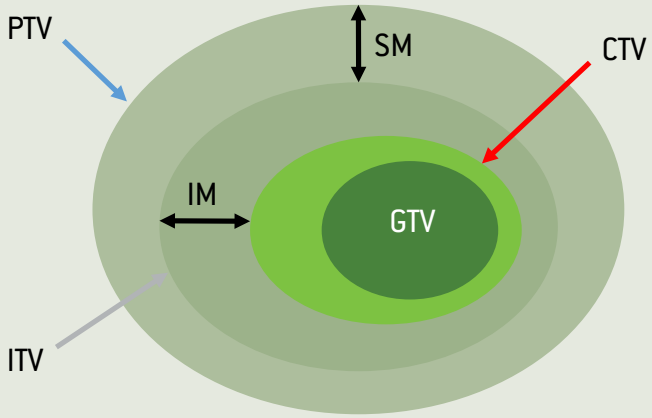
PET-CT naprava je nadgradnja same PET naprave, v njej pa sta združeni napravi PET in CT. Taka naprava je večja, njena prednost pa je, da ob enkratni nastavitvi bolnika dobimo podatke dveh načinov slikanja.

RAČUNALNIŠKI NAČRTOVALNI SISTEMI

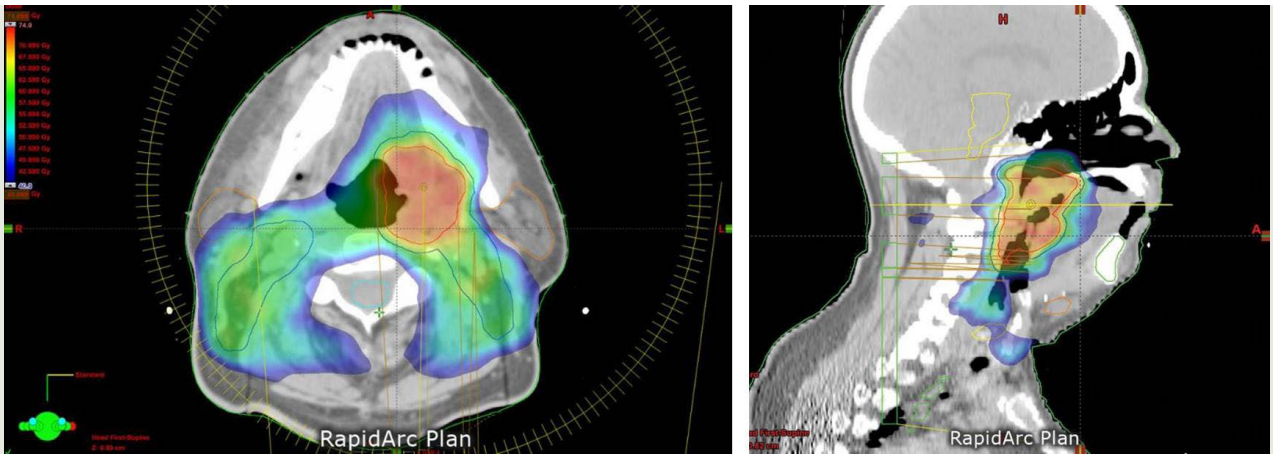
Pri radioterapevtskem zdravljenju je najpomembnejši cilj, da dostavimo predpisano dozo ionizirajočega sevanja v tumor oziroma v predpisani tarčni volumen, medtem ko okolni zdravi organi prejmejo čim manjšo dozo sevanja. Optimizacijskemu postopku, ki skuša zadostiti omenjenim zahtevam, pravimo načrtovanje obsevanj, opremi s pomočjo katere to opravljamo, pa računalniški načrtovalni sistemi. Pomembno je, da je obsevalni načrt izdelan čim bolj natančno – geometrično in dozimetrično. Ker izvedba obsevalnega zdravljenja na obsevalnem aparatu poteka natančno po podatkih, ki so izračunani v fazi načrtovanja obsevanja, se vse morebitne napake pri načrtovanju prenesejo tudi na izvedbo obsevanja. Kakovost obsevalnega načrta je zato ključnega pomena za izid zdravljenja.

Postopek načrtovanja se začne že v fazi pridobivanja 3D slikovnih anatomskih podatkov bolnika, pri katerem z izbranim simulatorjem pridobimo podatke o anatomiji tistega dela telesa, ki naj bi bil obsevan. Pri tem večinoma uporabljamo CT simulator, v določenih primerih pa tudi MR in PET slikanje, če podatki s CT simulatorja ne zadostujejo za sprejemljivo pripravo bolnika na zdravljenje. V naslednjem koraku radioterapevt vriše tarčne volumne in kritične organe ter pri tem upošteva anatomske omejitve, natančnost osnovnih podatkov, predvideno premikanje organov ipd. Samemu tarčnemu (tumorskemu volumnu) zato doda še nekaj drugih volumnov, vsak pa ima svoj pomen. Določanje in vrisovanje tarčnih in drugih volumnov je zahteven postopek, kljub temu pa so v svetu sprejeti osnovni standardi in priporočila glede definiranja volumnov v radioterapiji

(slika 30). Ko radioterapevt predpiše še režim obsevanja (število obsevanj, dozo v eni frakciji in dozne omejitve na kritične organe), preda vse podatke medicinskemu fiziku (ali dozimetristu), ki nato izdela obsevalni načrt, po katerem se bo bolnik zdravil (slika 31).



Slika 30. Definicije volumnov v radioterapiji. GTV (angl. Gross Tumor Volume) predstavlja volumen tumorja, kot ga lahko določimo iz slikovnih podatkov; CTV (angl. Clinical Target Volume) predstavlja klinični tarčni volumen, ki zajema tumor in mikroskopsko bolezen, ki je sicer ne vidimo na slikah; ITV (angl. Internal target Volume) je notranji tarčni volumen, ki je glede na CTV razširjen zaradi predvidenih premikov CTV, ki so posledica dihanja, požiranja sline, bitja srca ipd.; PTV (angl. Planning Target Volume) je načrtovalni tarčni volumen, ki je glede na ITV dodatno povečan za predvidena odstopanja pri nastavitvi bolnika na obsevalnem aparatu, mehanske nenatančnosti obsevalnega aparata ipd.; IM (angl. internal margin) je notranji rob; SM (angl. setup margin) je zunanji nastavitveni rob.



Slika 31. Prikaz izodozne porazdelitve (barvna področja), ki jo daje obsevalni načrt za primer tumorja v področju glave in vratu. Obsevalni načrt je bil izdelan za rotacijsko tehniko; vidno je dobro prileganje (konformnost) predpisane doze legi in obliki tumorja (rdeča črta), kakor tudi področje zelo nizke doze na hrbtenjačo, ki je v tem primeru najbolj kritičen organ.

Pri izdelovanju obsevalnih načrtov imamo na razpolago več sodobnih načrtovalnih sistemov. Nekateri temeljijo na algoritmih Monte Carlo in so obremenjeni s statistično napako, nekateri pa analitično ali numerično rešujejo zapletene sisteme diferencialnih enačb, ki opisujejo fizikalne interakcije ionizirajočih delcev v snovi.

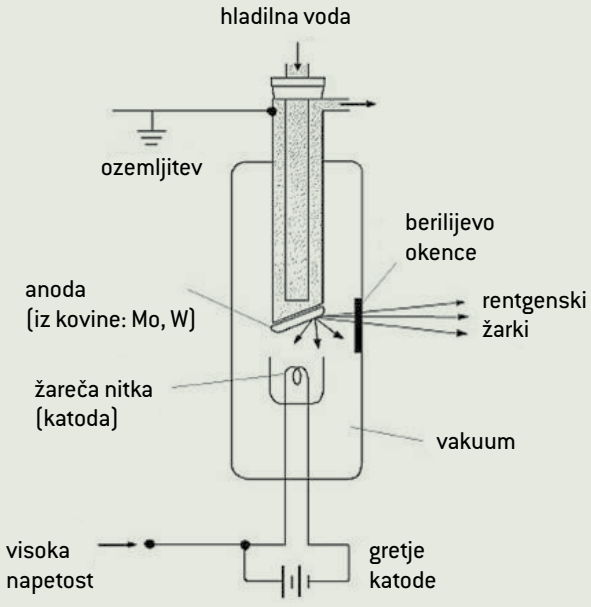
Za izdelavo kakovostnih in sprejemljivih obsevalnih načrtov so potrebne temeljite dozimetrične meritve in natančno testiranje načrtovalnih sistemov, preden jih začnemo klinično uporabljati. Napake ali pomanjkljivosti v predklinični fazi meritev in testiranj so v preteklosti že imele resne posledice, tudi smrti bolnikov.

Načrtovalni sistemi in obsevalne naprave v preteklosti niso omogočali konformnih obsevanj, tj. obsevanj, pri katerih bi se z obliko izračunane izodozne porazdelitve lahko približali obliki tumorja oziroma tarčnih volumnov in s tem zmanjšali obsevanje okolnih tkiv in organov. Sodobne obsevalne naprave omogočajo danes visokokonformna obsevanja, in v ta namen je bilo razvitih več tehnik načrtovanja, ki so podlaga za izvajanje teh obsevalnih tehnik: intenzitetno modulirana radioterapija (IMRT), stereotaktična radiokirurgija in radioterapija (SRS/T), volumetrična ločna radioterapija (VMAT) in še nekatere.

OBSEVALNE NAPRAVE

Terapevtski rentgenski aparati

Nemški fizik Wilhelm Conrad Röntgen je 8. novembra 1895 opravil poskus, pri katerem je nastalo sevanje, ki je prodrlo skozi mehka tkiva njegove roke in razkrilo skeletno strukturo. Nevidne žarke je poimenoval žarki X (črko X je uporabil, ker takrat še ni poznal izvora tega sevanja). Osnovni princip, ki ga je uporabil, uporabljamo še danes pri sodobnih rentgenskih aparatih. Shematska zgradba rentgenske cevi je prikazana na sliki 32, terapevtski rentgenski aparat pa na sliki 33.



Slika 32. Shematski prikaz rentgenske cevi

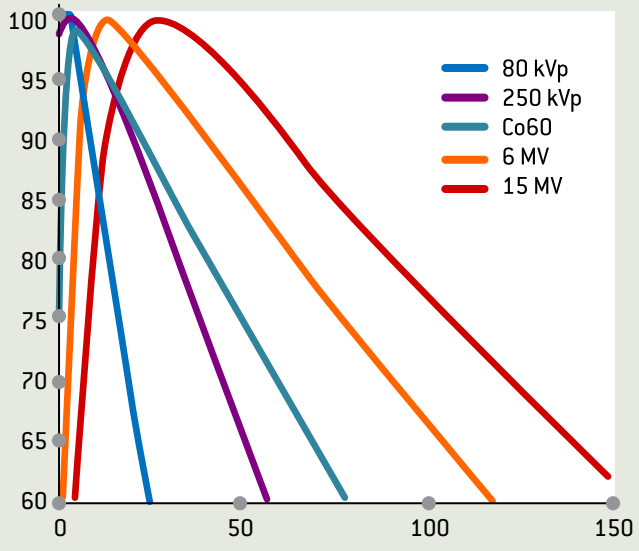


Slika 33. Terapevtska rentgenska naprava Gulmay 3300D, ki proizvaja žarke X energij od 40 do 300 kVp in je v uporabi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani

Žarki X nastanejo v rentgenski cevi, v kateri je vakuum in dve elektrodi, katoda in anoda. Med elektrodama je zelo visoka napetost (od nekaj 10 kV do nekaj 100 kV). Katodo, ki je na negativnem potencialu, segrevamo in zato iz nje izparevajo elektroni. Elektromagnetno polje, ki je vzpostavljeno v rentgenski cevi med negativno katodo in pozitivno anodo iz volframa, pospeši elektrone proti anodi – tarči. Ko elektroni zadenejo tarčo, sodelujejo s tarčnimi atomi (predvsem z njihovimi jedri), rezultat pa je nastanek žarkov X. Izkoristek je zelo majhen, saj se večina (približno 99 %) energije vpadnih elektronov pretvori v toploto. Anoda mora biti zato dobro hlajena, kar je posebno pomembno pri terapevtskih rentgenskih aparatih, saj terapevtske rentgenske cevi oddajajo precej večji energijski tok kot diagnostične. Sodobni terapevtski rentgenski aparati proizvajajo žarke X energij od 30 do 300 kVp. Z enoto kVp označujemo »energijo« fotonov v snopu žarkov X, številka pa pomeni najvišjo energijo fotonov v sicer zveznem energijskem spektru. Primer: iz elektronov z energijo 200 keV, ki so bili pospešeni z napetostjo 200 kV, nastanejo fotoni z energijami od 0 do 200 keV, kar označimo z 200 kVp. Nastali fotoni izhajajo iz rentgenske cevi skozi ozko berilijevo okence, nato pa jih s posebnimi kolimatorji (tubusi) omejimo na želeno dimenzijo kliničnega obsevalnega polja.

Čeprav je v uporabi več različnih razdelitev žarkov X glede na njihovo energijo, bomo omenili samo dve glavni skupini: površinske in ortovoltne žarke X.

Površinski žarki X. V to skupino štejemo vse žarke z energijami od 30–150 kVp. Značilno za to skupino žarkov je, da imajo maksimalno dozo na površini, ta pa z globino hitro pada; nižja kot je energija hitreje pada doza z globino (slika 34). Te žarke uporabljamo za zdravljenje kožnih obolenj in obolenj, ki ležijo plitko pod površjem kože (do približno 1,5 cm).



Slika 34. Porazdelitev absorbirane doze v vodi za različne fotonske energije oziroma kvalitete žarkovnih snopov: 80 in 250 kVp rentgenski žarki, žarki gama ^{60}Co in fotoni 6 in 15 MV iz linearnega pospeševalnika

Ortovoltni žarki X. Ti žarki imajo energije od 150–300 kVp, padec doze v tkivu pa je počasnejši kot pri površinskih žarkih (slika 34). Krivulje porazdelitve odstotka globinske doze so položnejše, zato lahko te žarke uporabljamo tudi za zdravljenje nekoliko globlje ležečih obolenj; maksimalne terapevtske globine so od 2 do 3 cm. Tudi v tem področju so maksimalne doze na površini, čeprav se pri največjih energijah že pomaknejo kakšen mm pod površje kože; na površju kože je v teh primerih delež globinske doze 98–99 odstotkov. Obsevanjem v večjih globinah se izogibamo, saj bi ob terapevtskih dozah v večjih globinah lahko presegli tolerančno dozo za površino kože in bi povzročili neželene poškodbe.

Telekobaltni aparati

Prvo obsevalno zdravljenje s telekobaltnim aparatom so opravili 8. novembra 1951 (London, Ontario, Kanada). Za razliko od rentgenskih aparatov deluje ta radioterapevtski aparat tako, da izkoriščamo fotone (žarke gama[2]), ki nastanejo pri radioaktivnem razpadu kobaltovega izotopa ^{60}Co.[3] Pri enem razpadu nastaneta dva fotona z energijama 1,17 in 1,33 MeV s povprečno energijo 1,25 MeV. Ob razpadu nastane tudi elektron, ki pa za nas ni bistven. Razpad lahko na kratko opišemo z enačbo 7

$$^{60}\mathrm{Co} \rightarrow {}^{60}\mathrm{Ni} + e^{-} + \gamma_1 + \gamma_2 \qquad \text{(Enačba 7)}$$

Povprečna energija fotonov 1,25 MeV je precej višja kot energije žarkov X, ki jih pridobivamo iz rentgenskih aparatov, in omogoča obsevanje globlje ležečih lezij, saj so ti žarki mnogo prodornejši. V globini 10 cm je odstotek globinske doze še vedno večji od 50 odstotkov (slika 34). Poleg večje prodornosti se pri teh energijah pojavi še ena pomembna lastnost, to je t. i. pojav *build-up*. Maksimalna doza namreč ni več na površini, temveč se preseli v globino; 100-odstotna doza pri obsevanju z izotopom ^{60}Co je v globini 5 mm. Preprosto povedano se maksimalna doza zgradi šele v določeni globini, na površini pa je precej nižja (okoli 50 %). Z večjo energijo smo torej pridobili dvoje: obsevamo lahko globlje ležeče lezije in obenem manj poškodujemo površinska tkiva (učinek *skin sparing* oz. učinek varovanja kože). Še dve lastnosti sta pomembni: visoka začetna *specifična aktivnost* izotopa ^{60}Co okoli 300 Ci/g,[4] ki omogoča sorazmerno visoko hitrost doze ob majhnem volumnu izotopa in s tem sprejemljive obsevalne čase, ter relativno dolg *razpolovni čas*[5] 5,26 let, ki nam zagotavlja, da vira ni treba pogosto menjavati; običajno se vir menja po enem razpolovnem času.

Kljub temu da so kobaltovi žarki mnogo prodornejši kot žarki X, še vedno niso primerni za optimalno obsevanje vseh delov telesa; uporabljamo jih predvsem za obsevanje področij, ki ne ležijo pregloboko, oziroma tistih, ki imajo največje dimenzije (premer dela telesa, ki ga obravnavamo) do 15 cm, npr. znotrajlobanjska obolenja, ORL obolenja, dojke in kosti. Običajno obsevamo s kombinacijo dveh obsevalnih polj.

Naprava je zgrajena sorazmerno preprosto (slika 35): radioaktivni vir je zaprt v jeklenem valjčku premera 1 do 2 cm z višino 1 do 2,5 cm in je umeščen v obsevalni glavi, ki je napolnjena s svincem, da lahko čim bolj omejimo oziroma oslabimo neželeno sevanje. Sestavni del obsevalne glave je mehanizem, ki lahko pomika izvir iz t. i. pasivne lege, ko ni koristnega sevanja, v aktivno. Ko je izvir v aktivni legi, oblikujemo obsevalno polje z dvema paroma gibljivih zaslonk (kolimatorjema), s katerima lahko oblikujemo obsevalna polja pravokotnih oblik od

2 Fotonom, ki nastanejo kot posledica razpada radioaktivnih izotopov, običajno pravimo žarki gama. Tako jih razlikujemo od fotonov, ki nastanejo kot posledica drugih fizikalnih procesov.

3 Ime kobalt izhaja iz nemške mitologije. Koboldi naj bi bili zli duhovi, ki so nagajali rudarjem in jim povzročali različne nevšečnosti. Upodabljali so jih kot majhne polmetrske grde možiclje.

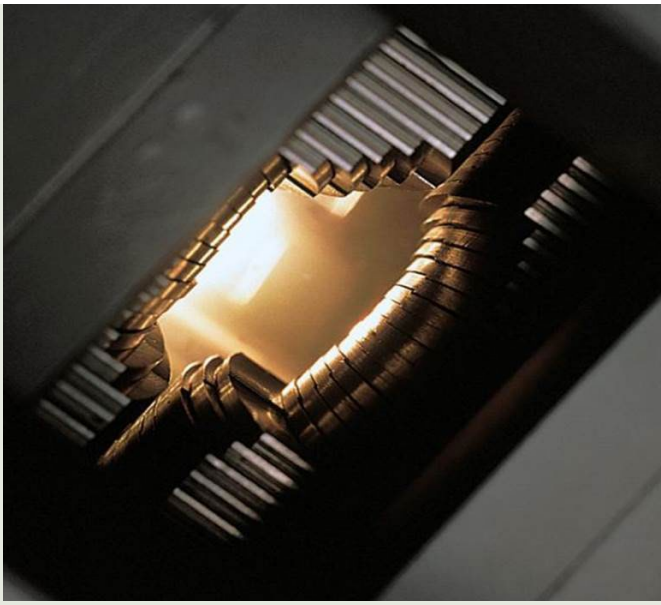
4 Sami izviri imajo običajno aktivnosti okoli 10 kCi oziroma 370 TBq; 1 Bq je 1 razpad na sekundo.

5 Za vsak radioaktivni izotop je značilen njegov razpolovni čas, ki nam pove čas, v katerem pade aktivnost vira na polovico.

najmanjšega 5 x 5 cm^2 do največjega 35 x 35 cm^2. Nepravilne oblike obsevalnih polj lahko dobimo z dodatnimi, t. i. individualnimi zaščitami, ki jih izdelamo za vsako obsevalno polje posebej. V zadnjem času je za oblikovanje obsevalnih polj pri telekobaltni napravi na voljo večlistni kolimatorski sistem (slika 36), s katerim lahko obsevalna polja skoraj poljubno oblikujemo. Obsevalna glava je gibljiva okoli točke, ki jo imenujemo *izocenter*,[6] prav tako je gibljiva tudi miza, na kateri leži bolnik, kar omogoča širok nabor smeri, iz katerih lahko obsevamo neko lezijo.



Slika 35. Telekobaltna obsevalna naprava Theratron 780C, pri kateri za obsevalno zdravljenje uporabljamo radioaktivni izotop ^{60}Co



Slika 36. Večlistni kolimatorski sistem (MLC) linearnega pospeševalnika za oblikovanje fotonskih polj. Pogled na sliki je z bolnikove strani proti glavi pospeševalnika. Podoben sistem uporabljamo tudi pri novejših telekobaltnih napravah.

Linearni pospeševalniki

Linearni pospeševalniki so najbolj razširjene obsevalne naprave v radioterapiji. Proizvajajo lahko visokoenergijske elektrone in fotone ter pokrivajo širok spekter zdravljenja raka z obsevanjem. Princip delovanja linearnih pospeševalnikov je sorazmerno kompleksen, zato se bomo omejili na skromen opis aparature in njenega delovanja.

Sodobni medicinski linearni pospeševalniki pospešujejo elektrone v razponu kinetičnih energij od 4 do 25 MeV. Ko elektrone z začetno energijo okoli 50 keV vbrizgamo v pospeševalno cev, jih s pomočjo visokofrekvenčnega elektromagnetnega valovanja s frekvenco okoli 3000 MHz pospešimo vzdolž nje. V cevi je zelo visok vakuum, ki zagotavlja, da je število trkov elektronov z molekulami plina minimalno, njihova pot pa neovirana. Ob izhodu iz pospeševalne cevi dobimo ozek curek elektronov premera približno 3 mm, ki ga nato z močnimi mag-

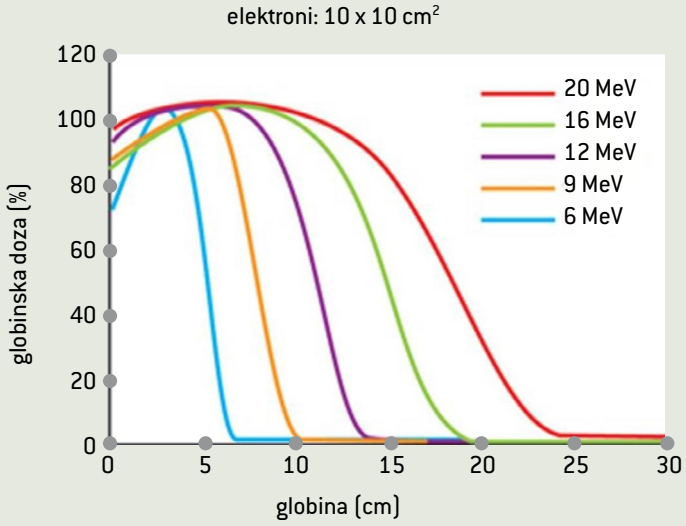
6 Izocenter je točka, v kateri se seka os rotacije obsevalne glave z osjo kolimatorskega sistema (smer žarkov).



Slika 37. Linearni pospeševalnik

neti usmerimo v navpično smer. Ker je pospeševalna struktura linearnega pospeševalnika običajno vodoravna in vzporedna z obsevalno mizo, na kateri leži bolnik, uklonski magneti ukrivijo elektronski curek za 90 stopinj in ga usmerijo v smeri bolnika. Linearni pospeševalnik in njegovi glavni sestavni deli so shematsko prikazani na sliki 37.

Obsevanje z elektronskimi žarki. Če je linearni pospeševalnik v t. i. elektronskem načinu delovanja, elektroni trčijo ob tanko kovinsko sipalno folijo, ki žarek razprši, obenem pa poskrbi, da je tok elektronov približno homogen po celotnem preseku (obsevalnem polju) žarka. Debeline folij so takšne, da se elektroni večinoma sipljejo skoraj brez zavornega sevanja. Razpršen in homogen elektronski žarek oblikujemo s kovinskimi aplikatorji različnih dimenzij; običajne velikosti aplikatorjev so od 5 x 5 cm^2 do 25 x 25 cm^2. Dodatno lahko elektronska obsevalna polja oblikujemo z individualnimi zaščitami iz 1 cm debele Woodove zlitine, če želimo natančno omejiti obsevalno polje glede na obliko tumorja, kot ga vidimo v smeri elektronskega žarka.



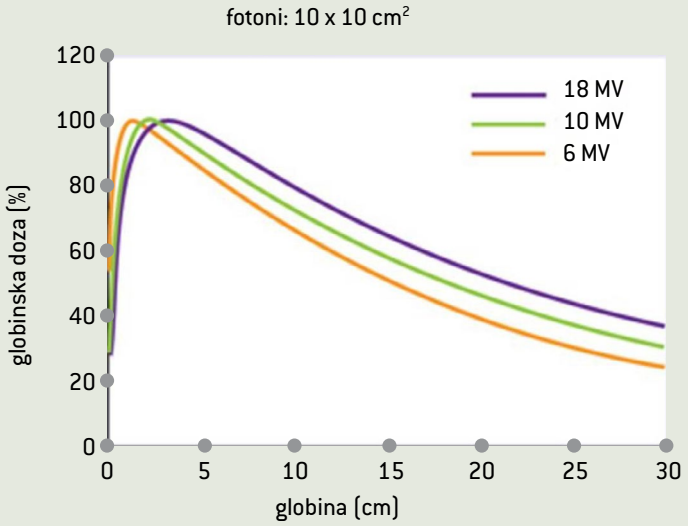
Slika 38. Globinska porazdelitev elektronskih žarkov iz linearnega pospeševalnika za različne energije

Tipično pridobivamo iz linearnih pospeševalnikov elektronske žarke različnih energij. Običajno so te energije v razponu od 6 do 20 MeV, kar ustreza kliničnim potrebam. Globinska porazdelitev absorbirane doze elektronskih žarkov (slika 11) nam omogoča zdravljenje obolenj, ki ležijo od 1 do 6 cm pod površjem kože (vratne bezgavke, pazdušne bezgavke, rebra ipd.). Pomembna lastnost elektronskih žarkov je zelo hiter padec doze, ko ta doseže 80 odstotkov, kar je uveljavljena klinična omejitev. Tako se lahko izognemo nepotrebnemu obsevanju zdravih organov in tkiv v večjih globinah za lego tumorja. Običajni način obsevanja z elektroni je obsevanje z enim elektronskim poljem.

Obsevanje s fotonskimi žarki. Veliko pomembnejša od obsevanj z elektroni je možnost obsevanja s fotoni, saj z njim pokrijemo večino indikacij za radioterapevtsko zdravljenje. Če je linearni pospeševalnik v t. i. fotonskem načinu delovanja, elektroni po izhodu iz pospeševalne cevi in po prehodu skozi magnetni sistem zadenejo *tarčo*, ki je iz snovi z visokim vrstnim številom *Z* (npr. volfram). V tarči pride do zavornega sevanja (reakcija elektronov z jedri snovi v tarči), katerega rezultat so visokoenergijski fotoni, ki izhajajo iz tarče. Energije nastalih

fotonov so porazdeljene po t. i. *energijskem spektru*, ki vsebuje vse energije od zelo nizkih pa vse do najvišje, ki je enaka energiji vpadnih elektronov. Povprečna energija fotonov v takem spektru je približno tretjina maksimalne energije. Fotoni, ki izhajajo iz tarče, nato zadenejo *izravnalni filter*, ki poskrbi, da je žarek po prehodu skozenj po svojem preseku čim bolj homogen oziroma izravnan. Pri novejših linearnih pospeševalnikih obstaja možnost, da izvajamo obsevanje s fotoni brez izravnalnega filtra (FFF – Flattening Filter Free). Pri takem obsevanju lahko dosežemo hitrosti doze, ki so tudi do petkrat višje kot pri standardnem obsevanju ob uporabi izravnalnega filtra. Obsevalni časi se tako občutno skrajšajo, kar je posebno pomembno pri visokodoznih terapijah, kot sta na primer stereotaktična radiokirurgija in stereotaktična radioterapija.

Fotonske žarkovne snope lahko omejujemo z dvema paroma kolimatorjev, ki žarek omejijo v pravokotno obliko. Zadnji element, ki nam omogoča skoraj poljubno oblikovanje obsevalnih polj, je t. i. večlistni kolimatorski sistem – MLC,[7] s katerim lahko oblikujemo fotonska obsevalna polja tako, da povzamejo obliko obolenja, kot ga vidimo iz smeri žarkov (slika 36). Sistemi MLC so sestavljeni iz 60 ali 80 parov lističev, katerih premiki so računalniško krmiljeni, njihova lega pa se lahko spreminja tudi med obsevanjem. Linearni pospeševalniki imajo vgrajen tudi sistem za elektronsko portalno slikanje,[8] ki je pod bolnikom in omogoča preverjanje natančnosti nastavitve obsevalnega polja neposredno pred samim obsevanjem s kratkotrajno eksplozijo z MV fotonskim žarkovnim snopom. Poleg možnosti slikanja z visokoenergijskimi fotonskimi žarki pa imajo linearni pospeševalniki možnost slikanja ustreznosti nastavitve bolnika tudi s kilovoltnimi žarki X, kar dodatno pripomore k natančni nastavitvi lege bolnike na obsevalni mizi.



Slika 39. Globinska porazdelitev fotonskih žarkov iz linearnega pospeševalnika za različne energije

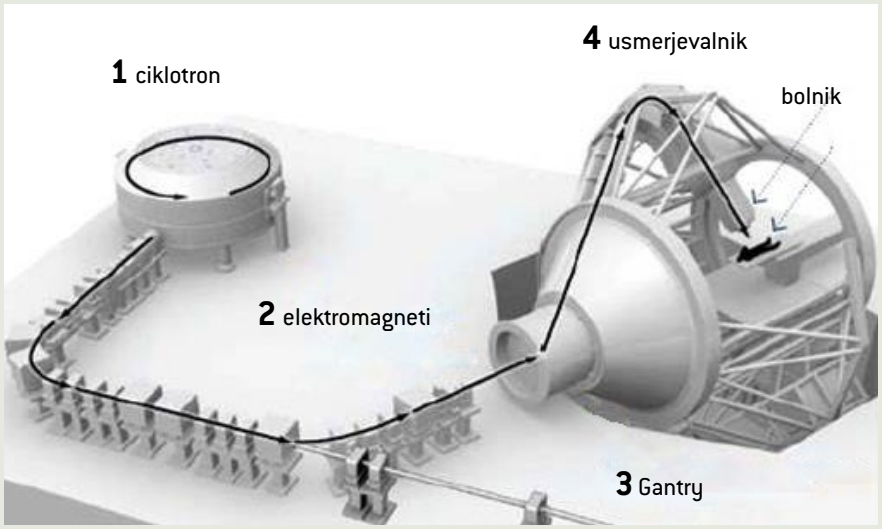
V sodobnih medicinskih linearnih pospeševalnikih lahko pridobivamo fotone s tremi standardnimi nominalnimi energijami, npr. 6, 10 in 15 MV, pri katerih uporabljamo izravnalni filter, ter dvema fotonskima energijama, 6 in 10 MV FFF, pri katerih ne uporabljamo izravnalnega filtra. Globinska porazdelitev absorbirane doze nam omogoča zdravljenje globlje ležečih obolenj, saj doza z globino pada sorazmerno počasi (slika 39); pri energiji 6 MV je 50-odstotna doza v globini približno 15 cm, pri energiji 15 MV pa je 50-odstotna doza šele v globini, večji od 20 cm. Pomembna lastnost žarkov teh energij je tudi zelo izražen učinek varovanja kože (angl. skin sparing effect), ki smo ga omenili že pri telekobaltnem aparatu, vendar je tu še izrazitejši; pri energiji 6 MV doseže žarek maksimalno dozo v globini približno 1,5 cm, pri energiji 18 MV pa je ta globina šele pri 3,0 cm. Ustrezno nižje so tudi kožne doze.

7 MLC – **M**ulti**l**eaf **C**ollimator
8 EPID – Electronic Portal Imaging Device

Protonski pospeševalniki

Medicinska uporaba protonov sega v leto 1954, ko so v Berkeleyu v ZDA prvič uporabili protonske žarke za zdravljenje malignega obolenja. Čeprav je zgodovina protonske terapije dolga, je klinična uvedba te terapije resnično stekla šele v tem stoletju, ko so različna podjetja začela graditi kompaktnejše in cenejše ciklotrone, s katerimi pospešujemo protone. Pospeševanje protonov je zahtevnejše od pospeševanja elektronov, terja pa tudi veliko več energije; masa protona je namreč skoraj 2000-krat večja od mase elektrona. Kompleksnost teh naprav se odraža v njihovi ceni, saj stane protonski sistem približno desetkrat več kot linearni pospeševalnik. V Sloveniji možnosti zdravljenja s protoni še nimamo, čeprav so trenutne ocene, da bi lahko s protoni koristno (tj. bolje kot z linearnimi pospeševalniki) zdravili 10–15 odstotkov vseh bolnikov, ki potrebujejo radioterapevtsko zdravljenje.

Za razliko od linearnega pospeševalnika imamo v ciklotronu vir protonov, ki jih pospešujemo v spirali, dokler ti ne dosežejo zelo visoke energije in hitrosti, ki je večja od 50 odstotkov svetlobne hitrosti. Po izhodu iz ciklotrona usmerimo curek protonov z močnimi elektromagneti proti prostoru, kjer poteka obsevanje (sliki 40 in 41).



Slika 40. Prikaz postavitve opreme za protonsko terapijo od ciklotrona do bolnika

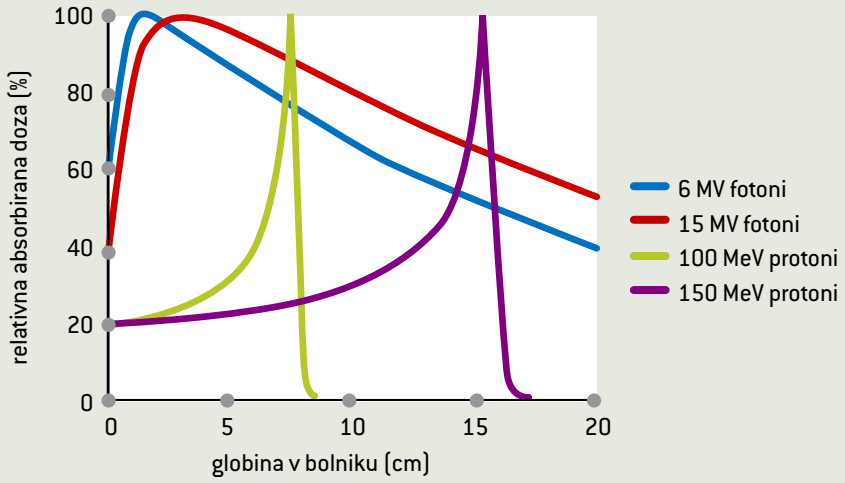


Slika 41. Sodobni obsevalni prostor za protonsko terapijo

Glavna razlika med terapijo s klasičnimi linearnimi pospeševalniki (obsevanje z elektroni in predvsem fotoni) in protonsko terapijo je v globinski porazdelitvi absorbirane doze (slika 42). Za razliko od fotonskih žarkov, ki dosežejo svoj maksimum kmalu po vstopu v telo, dosežejo protoni svoj maksimum šele v določeni globini, tj. v točki, ki ji pravimo *Braggov vrh*. Na mestu Braggovega vrha oddajo protoni skoraj vso svojo energijo, do te globine in za njo pa le manjši del. Tako lahko tumorje obsevamo natančneje in z višjimi dozami, obenem pa so kritični organi, ki so na poti žarkov, obsevani manj. Pozitivni učinek radioterapije s protoni je torej dvojen:

- natančnejša pokritost tumorja in s tem možnost višjih terapevtskih doz,
- nižje doze na zdrave, kritične organe, kar znižuje toksičnost zdravljenja in tveganje za nastanek novega malignoma.

Zdi se, da je edina pomanjkljivost tega tehnološko najnaprednejšega zdravljenja rakavih obolenj njegova visoka cena.



Slika 42. Primerjava porazdelitve globinskih doz pri linearnem pospeševalniku (6 in 15 MV fotoni) in pri terapiji s protoni (100 in 150 MeV protoni)

RADIOTERAPEVTSKE MREŽE

Za učinkovito in varno radioterapijo potrebujemo zanesljiv in nadzorovan pretok podatkov med vsemi opisanimi sistemi in napravami, ki sodelujejo v postopkih priprave in izvedbe obsevalnega zdravljenja. Sistemom, ki imajo v radioterapevtski shemi osrednjo vlogo, pravimo tudi sistemi za zapisovanje in preverjanje (angl. Record and Verify Systems – sistemi R & V). Posamezni sistem R & V tipično sestoji iz večjega števila računalnikov – delovnih postaj, zmogljivega centralnega strežnika in pripadajoče programske opreme. Pri optimalni opremljenosti radioterapevtskega oddelka so delovne postaje R & V postavljene na vseh točkah, kjer opravljamo katerega od radioterapevtskih postopkov, tj. na simulatorjih, pri računalniških načrtovalnih sistemih, v administraciji oddelka, na vseh obsevalnih napravah itd. Glavna funkcija sistemov R & V je zapisovanje, shranjevanje in prenos podatkov o bolniku in njegovem zdravljenju. Njihov poglavitni namen je, da do največje možne mere zmanjšamo možnost človeških napak, ki so se v preteklosti dogajale ob ročnem prenosu in vnašanju podatkov o bolniku.

Kompleksnost in raznolikost radioterapevtske opreme otežuje optimalno postavitev takih sistemov, zato je ključnega pomena, da ob nakupu aparatur zagotovimo polno kompatibilnost med radioterapevtsko opremo na eni strani ter sistemom R & V na drugi.

DOZIMETRIJA

Predno začnemo klinično uporabljati obsevalne naprave, moramo izmeriti vse pomembne lastnosti žarkovnih snopov ter testirati delovanje računalniškega načrtovalnega sistema, ki ga nameravamo uporabljati za klinično delo. Pred kliničnim postopkom opravimo prevzem in komisioniranje naprav in sistemov, kar predstavlja vrsto opravil, od dozimetričnih in drugih meritev do računalniškega moduliranja. Meritve izvajamo v skladu z mednarodnimi dozimetričnimi protokoli in navodili proizvajalca računalniških načrtovalnih sistemov. Za vse omenjene postopke in dozimetrične meritve so odgovorni medicinski fiziki.

ABSOLUTNE DOZIMETRIČNE MERITVE

Z absolutno dozimetrijo določamo *absorbirano dozo* za neki žarkovni snop oziroma določimo obsevalno polje v vodi pod referenčnimi pogoji. Referenčni pogoji so predpisani v mednarodnih dozimetričnih protokolih. Pri izvajanju teh meritev uporabljamo posebno dozimetrično opremo: ionizacijske celice, polprevodniške detektorje (diode), vodne bazene z računalniškim krmiljenjem, elektrometre itd. (slika 43). Absorbirano dozo določimo posredno z meritvijo električnega naboja, ki se pojavi v ionizacijski celici kot posledica ionizacije atomov plina v njej in ki ga izmerimo z elektrometrom. Absolutnim meritvam pravimo tudi umeritev obsevalnega aparata (kalibracija), zahtevajo pa zelo natančno delo, saj je od pravilne kalibracije odvisno kasnejše uspešno zdravljenje bolnikov.



Slika 43. Visokoenergijski linearni pospeševalnik v času relativnih dozimetričnih meritev in absolutnega umerjanja. Pod glavo pospeševalnika je t. i. vodni bazen, v katerem potekajo računalniško krmiljene meritve.

Samo za pokušino, brez daljših razlag, zapišimo enačbo, s pomočjo katere izračunamo absorbirano dozo v vodi $D_{w,Q}$ pod referenčnimi pogoji (razdalja med izvorom žarkov in površino vode v vodnem bazenu je 90 cm, velikost obsevalnega polja je 10 x 10 cm^2, globina referenčne točke, v kateri je ionizacijska celica, pa je 10 cm) za visokoenergijske fotonske žarke kvalitete Q.[9]

$$D_{w,Q} = M_e k_{T,p} k_{pol} k_s N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0} \qquad \text{(Enačba 8)}$$

– M_e je količina izmerjenega električnega naboja.
– $k_{T,p}$ je korekcijski faktor za temperaturo in tlak, pri čemer upoštevamo razliko med atmosferskimi pogoji v času meritve in v času določanja umeritvenega faktorja ionizacijske celice v laboratoriju.
– k_{pol} je korekcijski faktor, ki upošteva razliko med izmerjenim nabojem pri različnih polaritetah celice.
– k_s je korekcijski faktor, ki upošteva nepopolno zbiranje ionov (posledica rekombinacije nastalih ionskih parov) v ionizacijski celici.
– $N_{D,w,Qo}$ je umeritveni faktor ionizacijske celice, ki je bila umerjena v žarkovnem snopu kvalitete (energije) Q_0 – za umeritev v umeritvenem laboratoriju običajno uporabljajo izotop ^{60}Co.
– $k_{Q,Qo}$ je korekcijski faktor med kakovostjo kalibracijskega fotonskega snopa (običajno Co-60) in snopa, ki ga merimo.

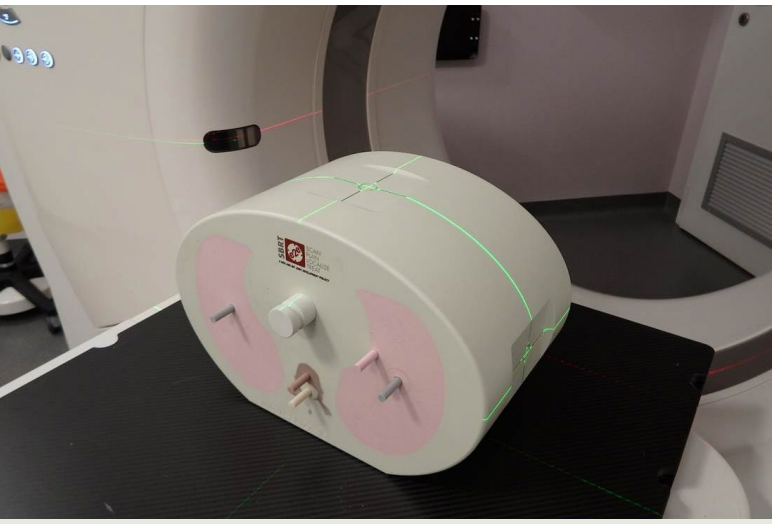
Enačba 8 velja v svoji osnovni obliki za žarkovne snope različnih energij in za različne delce (visokoenergijski fotonski žarki, elektronski žarki, nizkoenergijski žarki X). Za umerjanje protonskih žarkov (naprav) uporabljamo nekoliko prirejeno obliko osnovne umeritvene enačbe.

9 Termin kakovost fotonskih žarkov velikokrat uporabljamo namesto izraza energija, in je podana kot nominalna pospeševalna napetost z enoto MV. Z uporabo enote MV razlikujemo fotonske žarke od oznake za energijo skoraj monoenergetskih elektronskih žarkov, ki je MeV. Fotonski žarki energije (kvalitete) 6 MV namreč nimajo energije 6 MeV, temveč so v energijskem spektru zastopane vse energije od zelo nizkih do maksimalne, ki je 6 MeV. Fizikalno nekoliko nepravilen zapis enot nam v tem posebnem primeru pomaga ločevati med opisanima primeroma.

RELATIVNE DOZIMETRIČNE MERITVE IN TESTIRANJA

Pri relativnih dozimetričnih meritvah uporabljamo podobno opremo kot pri absolutnih meritvah, le merimo veliko več lastnosti žarkovnih snopov. Med najpomembnejšimi so:

- *odstotek globinske doze*, ki nam pove, kakšna je porazdelitev absorbirane doze po globini, merjeno v centralni osi žarkovnega snopa;
- *profil obsevalnega polja*, ki nam pove, kakšna je porazdelitev absorbirane doze po preseku obsevalnega polja;
- *relativni dozni faktorji* med različno velikimi in različno oblikovanimi obsevalnimi polji.



Slika 44. Torakalni del semiantropomorfnega fantoma med slikanjem na CT simulatorju

Ko so končane osnovne dozimetrične meritve za določeno obsevalno napravo (npr. linearni pospeševalnik), jih analiziramo in obdelamo ter vnesemo v računalniški načrtovalni sistem. Vsak tak sistem moramo pred začetkom kliničnega dela temeljito testirati. Običajno testiranja opravljamo v skladu z mednarodnimi priporočili in standardi, pri testiranju pa v zadnjem času uporabljamo t. i. semiantropomorfne fantome, ki dovolj dobro simulirajo bolnika, obenem pa so preprosti za rokovanje (slika 44). Za tak fantom izdelamo več obsevalnih načrtov, ki morajo pokriti vse tehnike in energije, ki jih bomo kasneje uporabljali pri kliničnem delu. V fantom vstavimo ionizacijske celice in ga zatem obsevamo na obsevalni napravi v skladu z obsevalnim načrtom. Z ionizacijsko celico izmerimo resnično absorbirano dozo v fantomu, ki jo primerjamo z izračunano ter analiziramo odstopanja. Kriteriji sprejemljivosti so določeni vnaprej in če jim ni zadoščeno, sledi dolgotrajno iskanje izvora odstopanj ter v najslabšem primeru tudi ponovitev določenega dela osnovnih dozimetričnih meritev.

Opraviti je treba še veliko drugih meritev, ki se za vsak tip žarkov, za vsako obsevalno napravo in za vsak računalniški načrtovalni sistem nekoliko razlikujejo. Zaradi kompleksnosti in pomembnosti za kasnejše obsevalno zdravljenje so predklinične dozimetrične meritve ena od najzahtevnejših nalog, s katerimi se soočajo medicinski fiziki pri svojem delu.

Končajmo z besedami znamenitega medicinskega fizika prof. dr. Ervina B. Podgoršaka iz sklepnega dela njegovega govora na 48. letni konferenci ameriškega združenja medicinskih fizikov (AAPM) v Orlandu leta 2006, ko je kot šele tretji Neameričan v zgodovini prejel največje priznanje AAPM, Coolidgeevo medaljo.

»I would like to conclude my presentation with a Slovenian proverb that says: A healthy man has a thousand wishes, a sick man has only one. Most of the work of medical physicists is indirectly related to people who have only one wish. We must not forget that, despite our scientific and technical training, our strongest guiding attributes must be compassion for patients and discipline toward our work.«

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Hill, R. P., Bristow, R. G. Tumor and normal tissue response to radiotherapy. V: Tannock, I., Hill, R. P., Bristow, R. G., Harrington, L. (ur.). The Basic Science of Oncology. 5. izdaja. New York: McGraw-Hill International, 2013: 357-392.
2. Hall, E. J., Giaccia, A. J. Radiobiology for the Radiologist. 7. izdaja. Philadelphia: Loppincott Williams & Wilkins; 2012.
3. Joiner, M. C., van der Kogel, A. Basic Clinical Radiobiology. 5. izdaja. CRC Press; 2017.
4. Khan, F.M, Gibbons JP. Khan's The Physics of Radiation Therapy. 5. izdaja. Philadelphia: Loppincott Williams & Wilkins; 2014.
5. Podgorsak, E.B. Radiation Physics for Medical Physicists. 3. izdaja. Cham: Springer International Publishing AG; 2016.

10 RADIOTERAPIJA: KLINIČNI VIDIKI

Primož Strojan, Barbara Šegedin, Irena Oblak

POVZETEK

Radioterapija ali zdravljenje z obsevanjem je eden izmed treh temeljnih načinov zdravljenja raka. Njeni začetki segajo v konec 19. stoletja, ko so bili odkriti rentgenski žarki. Od takrat pa do danes je radioterapija doživela zavidljiv razvoj. Ta je po eni strani povezan z boljšim razumevanjem bolezni – raka, po drugi strani pa s tehnološkim napredkom, predvsem računalništva in elektrotehnike. Danes je radioterapija dinamična medicinska stroka, katere domet v pogledu učinkovitosti in varnosti je odvisen od tehnološke stopnje naprav in sistemov, s katerimi razpolagamo. Z obsevanjem naj bi se zdravila približno polovica vseh bolnikov z rakom. Večina je obsevana s teleradioterapevtskimi napravami (vir sevanja se nahaja zunaj bolnikovega telesa), le manjši del z brahiradioterapijo (vir sevanja je vstavljen v bolnikovo telo ali se nahaja na njegovi površini).

Osnovni cilj radioterapije je dostaviti potrebno dozo sevanja v predhodno določeno tarčo – tumor, pri čemer naj bi bila doza, ki jo prejmejo organi in tkiva v okolici, kjer ni malignih celic, čim nižja. Sodobne obsevalne tehnike, ki temeljijo na izračunu razporeditve doze v tridimenzionalnem prostoru in modulaciji intenzitete posameznih žarkovnih snopov, omogočajo učinkovito oblikovanje (tj. krivljenje) izodoz in strme dozne gradiente na robovih visokodoznih področij, ustvarjenih v sečiščih žarkovnih snopov. Rezultat je izboljšana konformnost (stopnja skladnosti med oblikama tarče in visokodoznega volumna) in obsevanje tkiv ter organov v okolici tarče s pomembno nižjo dozo, kar učinkovito zmanjšuje toksičnost zdravljenja. Izvedbo radioterapevtskega zdravljenja lahko razdelimo v tri korake: 1) priprava na obsevanje, ki poteka na simulatorju in obsega namestitev bolnika v stabilen in reproducibilen položaj ter pridobivanje podatkov o anatomiji obsevanega dela telesa; 2) izdelava obsevalnega načrta, kar vključuje določitev tarč in kritičnih organov, namena in režima obsevanja ter opredelitev žarkovnih snopov; 3) izvedba obsevanja. Da bo obsevanje uspešno in varno, so v uporabi različni protokoli za zagotavljanje in kontrolo kakovosti izvedenih postopkov. Sem spada tudi razvijanje varnostne kulture pri osebju in sprotno ter sistematično spremljanje ugotovljenih odklonov in napak; njihova analiza je pogoj za prepoznavo in odpravo šibkih členov v verigi radioterapevtskih postopkov.

Za brahiradioterapijo je značilna zapletena logistika in zahteva po dostopnosti tumorja. Hiter padec doze z razdaljo od vira sevanja omogoča obsevanje tarčnega volumna z zelo visokimi dozami, pri čemer zahtevane omejitve doze na zdrava tkiva v okolici niso presežene. Izvedba brahiradioterapevtskega postopka temelji na predhodni vstavitvi vodil, čemur sledi vnos radioaktivnega vira, ki ga vanje potisne naprava za naknadno polnjenje (angl. afterloader). Danes je najpogosteje uporabljeni vir sevanja iridij-192; položaj in čas sevanja vira, vstavljenega v vodila, določa računalniško izdelan obsevalni načrt.

Propad tumorja, ki je predhodno uničil del organa, in sočasno obsevanje tkiv v njegovi okolici sta odgovorna za razvoj neželenih učinkov radioterapije. Ti se lahko pojavijo že med obsevanjem (zgodnji, akutni) in se kažejo predvsem kot vnetje obsevanih sluznic in kože; po koncu obsevanja običajno izzvenijo. Za bolnika pomembnejši so kasni ali kronični stranski učinki obsevanja, ki se razvijajo postopno po končani radioterapiji in lahko pomembno okrnijo funkcijo prizadetega organa, s tem pa kakovost bolnikovega življenja.

Primož Strojan

TELERADIOTERAPIJA

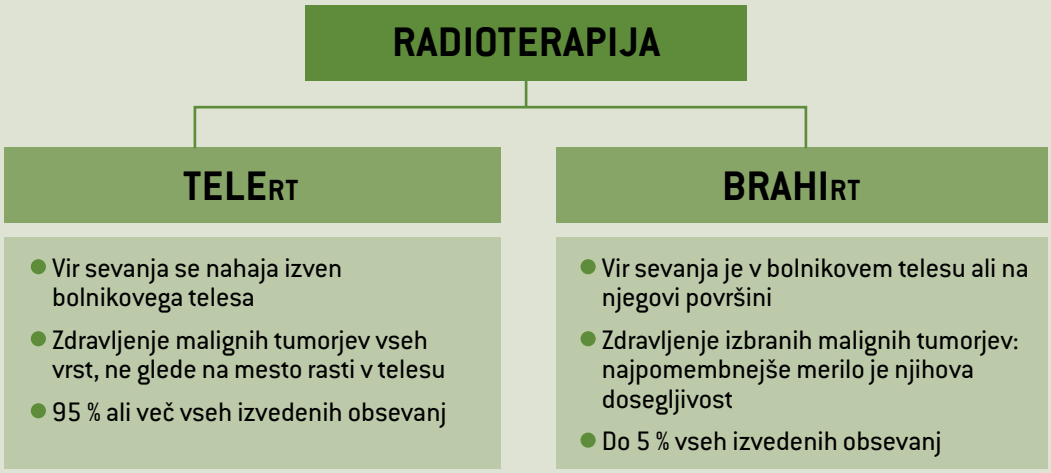
UVOD

Radioterapija je vrsta zdravljenja, pri kateri za dosego terapevtskega učinka uporabljamo ionizirajoče sevanje. Najpogosteje se uporablja prav v onkologiji, tj. za zdravljenje malignih tumorjev. V onkologiji je poleg kirurgije in sistemske terapije eden izmed treh temeljnih terapevtskih načinov. Redkeje z njo zdravimo nekatera benigna stanja in bolezni, običajno po tem, ko odpovedo drugi uveljavljeni načini zdravljenja. Če izvzamemo benigne tumorje, spadajo v to skupino endokrina oftalmopatija, arteriovenske malformacije, pterigij, nevralgija trigeminusa, keloidi, Peyronejeva bolezen, ginekomastija, osifikantni miozitis in nekatere druge bolezni.

Po nedavno opravljenih izračunih Evropskega združenja za radioterapijo (angl. European Society for Radiation Oncology, ESTRO) naj bi se z radioterapijo v času maligne bolezni zdravila približno polovica vseh bolnikov z rakom; 20 do 25 odstotkov teh bolnikov je obsevanih več kot enkrat. Najpogosteje se radioterapija uporablja pri zdravljenju raka dojk, glave in vratu, pljuč, danke in prostate; pri teh rakih naj bi bilo z obsevanjem zdravljenih 60 do 85 odstotkov vseh bolnikov.

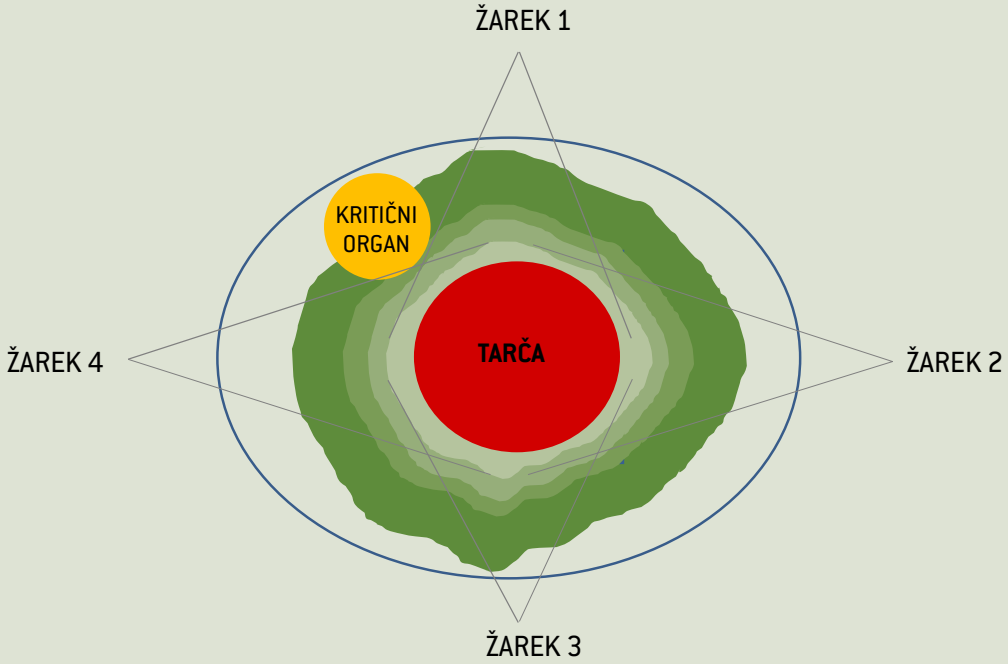
Radioterapijo uporabljamo bodisi z namenom ozdraviti bolnika (kurativni namen) bodisi z namenom ublažiti znake in simptome, ki jih povzroča maligna bolezen (paliativni namen). Radioterapija nastopa kot samostojen način zdravljenja predvsem v paliativnih obravnavah bolnikov; pri večini bolnikov, ki so zdravljeni s kurativnim namenom, jo kombiniramo z drugimi terapevtskimi načini. Pogosteje se torej uporablja skupaj z enim ali obema drugima terapevtskima modalitetama v kontekstu neoadjuvantnega zdravljenja (pred operacijo), sočasnega zdravljenja (skupaj s sistemskim zdravljenjem) ali adjuvantnega zdravljenja (po operaciji). Odločitve o samem zdravljenju, tj. o njegovem namenu, vrsti in intenzivnosti, so vedno predmet presoje multidisciplinarnega konzilija, v katerem sodelujejo strokovnjaki različnih strok, vpletenih v obravnavo določene vrste maligne bolezni.

Glede na lego vira sevanja v odnosu do bolnikovega telesa razdelimo radioterapevtske posege v dve večji skupini (slika 1). V prvi so posegi, pri katerih uporabljamo vir sevanja, ki se nahaja zunaj bolnikovega telesa; govorimo o *teleradioterapiji*. V drugo skupino spadajo posegi z virom sevanja, vstavljenim v bolnikovo telo ali položenim neposredno na površino telesa; to je *brahiradioterapija*. Tej razdelitvi običajno sledi tudi organizacija radioterapevtskih oddelkov v bolnišnicah. Glede na omejeni obseg indikacij in logistično zahtevnost brahiradioterapevtske dejavnosti obsega večji del aktivnosti radioterapevtskih oddelkov teleradioterapevtska dejavnost (okoli 95 % ali celo več). Brahiradioterapija se izvaja samo v nekaterih radioterapevtskih centrih (opisano v poglavju Brahiradioterapija).



Slika 1. Vrste radioterapije

Temeljni princip učinkovanja ionizirajočega sevanja, ki ga običajno prek pospeševanja elektronov v vakuumski cevi tvorijo obsevalne naprave (teleradioterapija) oz. ga izsevajo radioaktivni viri (brahiradioterapija), je škodno delovanje na DNA in nekatere druge strukture v celicah. Povzročene poškodbe sprožijo verigo dogodkov, ki vodijo do prekinitve podvajanja celic in posledično v njihovo smrt (opisano v poglavju Radiobiologija). Ker sevanje ne razloči med tumorskimi in normalnimi, zdravimi celicami, ki se nahajajo v okolici tumorjev, je treba žarkovne snope ustrezno usmeriti in oblikovati. Zaželeno je, da z ustrezno visoko in čim bolj homogeno dozo obsevamo le področje, ki ga je predhodno – običajno na CT-posnetkih – določil zdravnik radioterapevt (t. i. tarčo: tumor, področne bezgavke, zasevki, operirano področje), in da je doza zunaj tega področja čim nižja. V okolici tarče se namreč nahajajo organi in tkiva, v katerih naj bi ne bilo tumorskih celic in naj bi v idealnih razmerah sploh ne bili obsevani. V primeru teleradioterapije visokodozno področje ustvarimo v sečišču uporabljenih žarkovnih snopov, ki so iz različnih smeri in običajno iz iste ravnine usmerjeni proti tarči. Vsak izmed snopov naj bi čim bolj natančno posnemal obliko same tarče, ki se pri pogledu iz različnih smeri lahko pomembno razlikuje. To posnemanje omogoča, da je skladnost tridimenzionalnih oblik visokodoznega področja, ustvarjenega na sečišču žarkovnih snopov, in predhodno določene tarče čim večja, padec doze na robu visokodoznega področja (proti okolnemu, zdravemu tkivu) pa čim bolj strm (slika 2). Ob tem zdrave celice prejmejo pomembno nižjo dozo kot tumorske, hkrati so zaradi bolje ohranjenih popravljalnih mehanizmov sposobne uspešneje popraviti nastale okvare. V brahiradioterapiji je visokodozno področje mogoče oblikovati z ustreznim spreminjanjem lege in trajanja sevanja vstavljenih radioaktivnih virov.



Slika 2. Temeljni princip radioterapije. Na sečišču žarkovnih snopov, ki posnemajo obliko tarče, je ustvarjen dokaj homogen volumen visoke doze, zunaj katerega proti periferiji doza pada (ustvarjen je strm gradient doze). Smeri žarkovnih snopov so določene tako, da kritični organ leži zunaj primarnih snopov; doza, s katero je obsevan, je mnogo nižja od doze, ki jo prejme tarča.

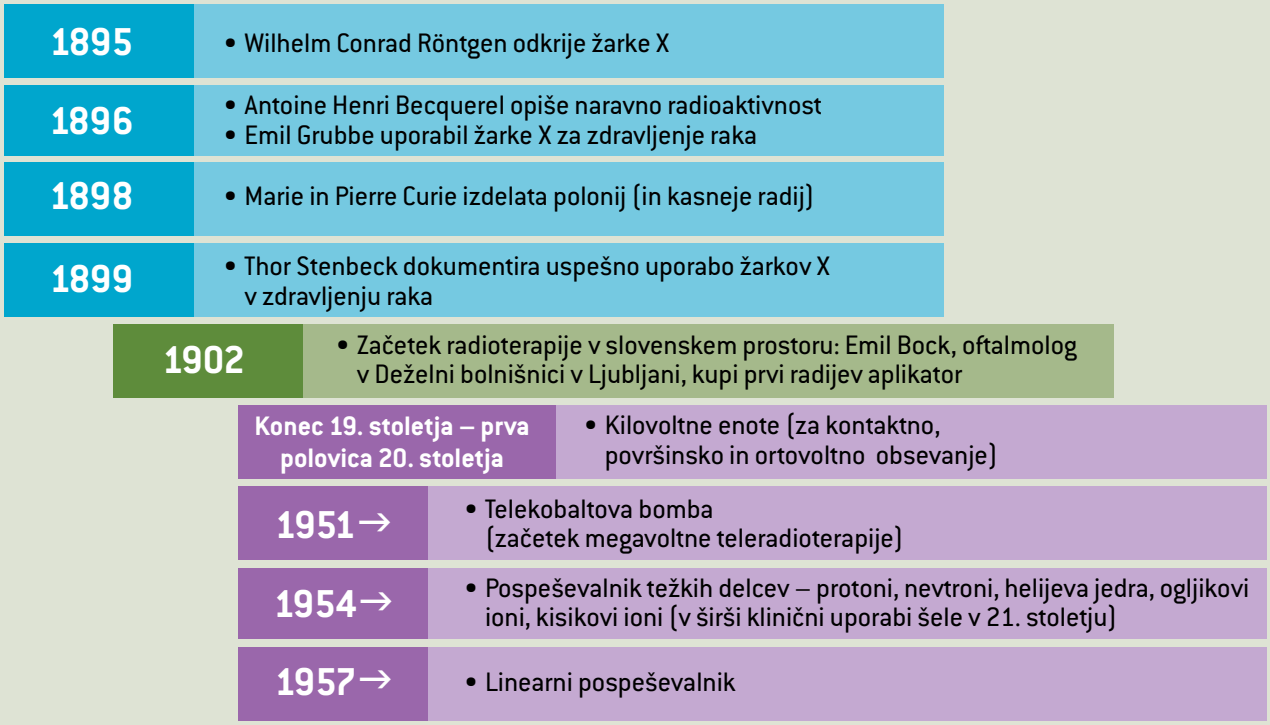
Za izvedbo zdravljenja z obsevanjem je neobhodno tesno sodelovanje najmanj štirih poklicnih skupin, ki imajo v radioterapevtskem procesu vsaka svoje, natančno določene naloge in odgovornosti; to so skupine:

- zdravnikov radioterapevtov (načrtujejo in nadzirajo zdravljenje ter spremljajo bolnika pred in med obsevanjem ter po njem);
- medicinskih fizikov in radioloških inženirjev dozimetristov (skrbijo za dozimetrične lastnosti obsevalnih naprav in izdelavo ter preverbo obsevalnih načrtov);
- radioloških inženirjev (upravljajo z obsevalnimi napravami, kar pomeni, da vsakodnevno izvajajo obsevanje bolnikov po predhodno odobrenem načrtu);
- inženirjev vzdrževalcev (skrbijo za nemoteno delovanje obsevalnih naprav in drugih povezanih sistemov).

ZAČETKI IN RAZVOJ

Za začetek radioterapije velja leto 1895, ko je Wilhelm Conrad Röntgen odkril žarke X. Od tu dalje so si pomembna odkritja s področja ionizirajočega sevanja sledila z bliskovito hitrostjo. Že leta 1896 je Antoine Henri Becquerel opisal naravno radioaktivnost, medtem ko sta zakonca Marie in Pierre Curie leta 1898 izdelala polonij in kasneje radij. Samo leto dni po odkritju žarkov X, v letu 1896, je ameriški zdravnik Emil Grubbe prvi uporabil žarke X tudi za zdravljenje raka, medtem ko prvo dokumentirano poročilo o uspešni uporabi žarkov X v zdravljenju raka sega v leto 1899; njegov avtor je bil švedski zdravnik Thor Stenbeck.

Na področju današnje Slovenije je pionir radioterapevtske dejavnosti dr. Emil Bock, ki je služboval kot oftalmolog v Deželni bolnišnici v Ljubljani. Leta 1902 je kupil prvi radijev aplikator na Slovenskem (slika 3).



Slika 3. Prelomnice v razvoju radioterapije

Radioterapija je bolj kot večina medicinskih strok povezana z razvojem tehnologije, predvsem elektrotehnike in računalništva. Pionirsko obdobje radioterapije so zaznamovali ne samo nepoznavanje radiobioloških in drugih lastnosti malignih tumorjev, temveč tudi uporaba radija ter za današnje pojmovanje skrajno primitivnih kilovoltnih teleradioterapevtskih obsevalnih naprav, ki so se na tržišču pojavile na prehodu iz 19. v 20. stoletje. Temeljna lastnost teh naprav je bila nizka energija žarkovnih snopov, ki so jih proizvajale (v kilovoltnem območju do 150 kV), in posledično slaba prodornost žarkov. Učinkovito so jih lahko uporabljali samo za zdravljenje tumorjev na površini kože ali neposredno pod njo. Zmogljivejše ortovoltne naprave, ki so bile zmožne tvoriti žarke X energij med 200 in 500 kV, so bile v rabi od 20. let preteklega stoletja. Prodornost njihovih žarkov je bila večja, čeprav še vedno premajhna za učinkovito obsevanje tumorjev, ki so se nahajali globlje v telesu (npr. v medenici). Vsekakor je bil vsak poskus obsevanja globoko ležečih tumorjev povezan z visokimi dozami v koži in podkožju, s tem pa s hudimi stranskimi učinki.

Prelomni dogodek v tehnološki evoluciji radioterapije, ki je omogočil odločilen korak na bolje, pomeni izdelava t. i. telekobaltove bombe (v glavi naprave je bil kot vir sevanja nameščen radioaktivni izotop kobalta-60) oz. nastop obdobja »telekobaltne« terapije, kar se je zgodilo v 50. letih prejšnjega stoletja. Telekobaltne naprave so bile prve obsevalne naprave z zmožnostjo tvorbe žarkovnega snopa

energije velikostnega reda 1 MV (natančneje, s povprečno energijo 1,25 MV). Žarki te energije so lahko učinkovito dosegli tudi najgloblje ležeče tumorje, ne da bi pri tem s pretirano visoko dozo obremenili podkožje.

Prav tako v 50. letih 20. stoletja je bil izdelan pospeševalnik težkih delcev (protoni, nevtroni, helijeva jedra, ogljikovi ioni, kisikovi ioni), čeprav je razvoj tehnologije omogočil njegovo širšo uporabo v onkologiji šele v začetku tega stoletja. Naslednja, danes osnovna radioterapevtska naprava, ki je bila izdelana v tem času, je bil linearni pospeševalnik. Ta naprava je za razliko od telekobaltne naprave kot vir sevanja uporabljala pospeševalno cev in ne več radioaktivnega vira. V naslednjih desetletjih smo bili priča naslutenemu razmahu izboljšav na področju izdelave linearnih pospeševalnikov, predvsem po zaslugi razvoja elektrotehnike in računalništva. V 70. letih so se na tržišču pojavili prvi večenergijski in dvomodalitetni linearni pospeševalniki, kar pomeni, da so bili zmožni tvoriti tako fotonske kot tudi elektronske žarkovne snope več različnih energij v megavoltnem območju; v 80. letih so bile izdelane prve računalniško krmiljene naprave. Pomembno prelomnico pomeni tudi izdelava večlistnih kolimatorskih sistemov; ti služijo za oblikovanje žarkovnih snopov in so postali komercialno dostopni v 90. letih preteklega stoletja. Danes so integralni del vseh vrst sodobnih obsevalnikov ter nujni za uporabo katere koli izmed modernih obsevalnih tehnik. Enako velja za računalniške sisteme za načrtovanje obsevanj in slikovne sisteme za preverjanje prostorske natančnosti obsevanj – oblike in lege obsevalnih polj. Z razvojem teh orodij, tj. računalniško vodenih obsevalnikov in sistemov za načrtovanje ter slikovni nadzor natančnosti obsevanj, so bili vzpostavljeni pogoji za razvoj sodobnih obsevalnih tehnik, ki jih uporabljamo danes.

RADIOTERAPIJA DANES

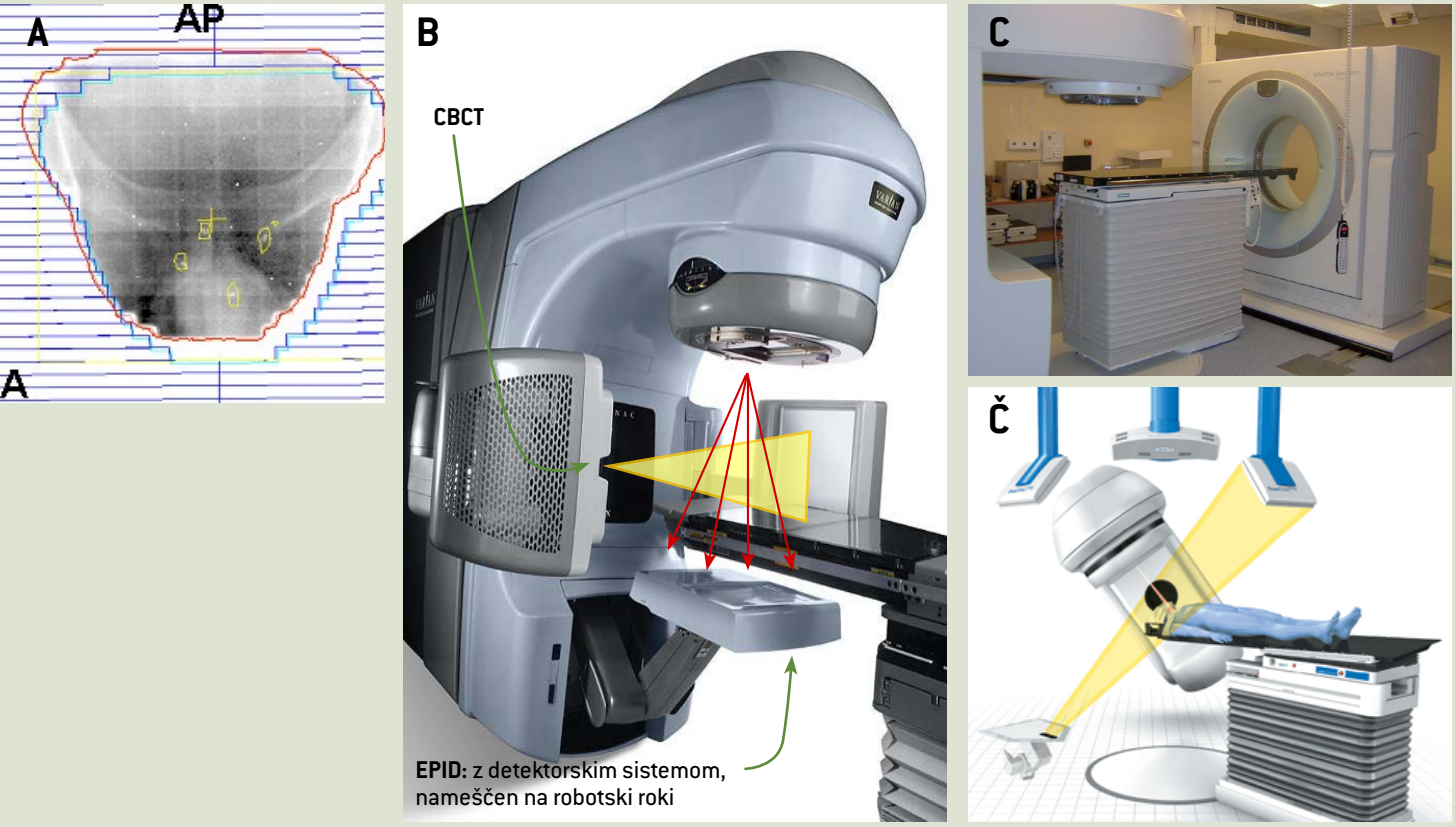
Danes je radioterapevtska dejavnost neprimerno bolj učinkovita in predvsem bolj varna kot v preteklosti. Dnevna rutina v večini razvitih držav temelji na uporabi linearnih pospeševalnikov. Tem v mnogo manjšem številu sledijo tomoterapevtske enote. Tehnološki razvoj je omogočil, da je ponudba na trgu v tem delu onkološkega zdravljenja raznolika in prilagojena zahtevam uporabnikov. Na voljo je širok nabor obsevalnikov, od monoenergijskih linearnih pospeševalnikov, ki tvorijo samo fotonski snop ene same energije, tudi takih na robotski roki (angl. cyberknife), do večenergijskih pospeševalnikov, ki omogočajo obsevanje s fotonskimi in elektronskimi snopi različnih energij. Telekobaltnih naprav v razvitem zahodnem svetu in tudi v Sloveniji danes ne uporabljamo več; izjema so specializirane naprave za stereotaktično obsevanje možganskih tumorjev, t. i. gama nož (tabela 1). Žal v nerazvitem svetu, tudi v številnih državah vzhodne Evrope, še vedno prevladujejo manj zmogljive in manj varne telekobaltne obsevalne naprave, kar je predvsem posledica nižje cene teh naprav in preprostejšega vzdrževanja.

Tabela 1. Obsevalne naprave in z njimi povezani sistemi

Naprava	Namen in značilnosti
Simulatorji	
Konvencionalni (redko v uporabi)	Priprava bolnikov na obsevanje: • pozicioniranje • zajem anatomskih podatkov obsevanega dela telesa
CT (najpogosteje v uporabi)	
MR	
PET-CT	
Računalniški sistemi za izdelavo obsevalnih načrtov	Izdelava obsevalnih načrtov: • iskanje najboljše kombinacije žarkovnih snopov (tj. velikosti, oblike, smeri in časa proženja) z modulacijo njihove intenzitete, ki bodo zadovoljili predpisane zahteve po dozi na različne tarče in kritične organe • hitro izračunavanje absorbirane doze oz. potrebnih časov obsevanja v različnih delih obsevanega volumna tkiva • grafična predstavitev razporeditve doze v obsevanem delu telesa
Obsevalniki	
Terapevtski rentgenski aparat	• Fotoni, 30 do 300 kV
Telekobaltova bomba	• Fotoni (žarki gama), 1,25 MV
Linearni pospeševalnik	• Elektroni, 6 do 20 MeV • Fotoni, 4 do 20 MV
Tomoterapevtska enota	• Krožno obsevanje zaporednih rezin tkiva (iz gr. tomo – rezina) • Fotoni, 6 MV
Linearni pospeševalnik na robotski roki (CyberKnife®)	• Manjši linearni pospeševalnik (fotoni, 6MV), ki je montiran na robotski roki • Možnost obsevanja tarče iz katere koli smeri • Za stereotaktično obsevanje tarč kjer koli v telesu
Gama nož	• Vir sevanja je 201 izvir kobata-60; izviri so razporejeni (hemi) sferično, njihovi žarki so usmerjeni v skupno točko • Za stereotaktično obsevanje možganskih tumorjev
Pospeševalniki težkih delcev	• Protoni, nevtroni, helijeva jedra, ogljikovi ioni, kisikovi ioni • Žarek odda skoraj vso energijo zadnjih nekaj mm svoje poti skozi tkivo (Brragov vrh) • Večja biološka učinkovitost in nižja toksičnost (kot fotonskega/ elektronskega žarka)
Sistemi za preverjanje natančnosti izvedbe obsevanja	Preverjanje: • dozimetrične natančnosti (ionizacijske celice, polprevodniški detektorji, vodni bazeni z računalniškim krmiljenjem, elektrometri idr.) • prostorske natančnosti – oblike in lege obsevalnih polj (različni slikovni sistemi, ki so sestavni del obsevalnika ali samostojne enote) (slika 4)

Obsevalne naprave dopolnjujejo računalniški sistemi za načrtovanje obsevanj in sistemi za preverjanje natančnosti izvedbe obsevanj, dozimetrične kot tudi prostorske – geografske natančnosti (tabela 1). Zadnjo omogočajo različni načini slikovnega nadzora obsevanja (angl. Image Guided RadioTherapy, IGRT) (slika 4). Tehnološko izpopolnjene naprave in z njimi povezani sistemi so pogoj za uporabo modernih obsevalnih tehnik; intenzitetno modulirano obsevanje (angl. Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT), njegova izpeljanka volumetrična ločna terapija (angl. VoluMetric Arc Therapy, VMAT) in stereotaktično obseva-

nje (intra- in ekstrakranialno) pomenijo bistven preskok v kakovosti in varnosti radioterapevtskega zdravljenja glede na starejše tehnike (obsevanje »na globino«, dvodimenzionalno in tridimenzionalno konformno obsevanje) (tabela 2).



Slika 4. Sistemi za nadzor prostorske – geografske natančnosti v radioterapiji. V vseh primerih gre za primerjavo referenčnih posnetkov, narejenih na simulatorju (v času priprave na obsevanje), z aktualnimi, ki so posneti v času obsevanja, ko je bolnik nameščen v terapevtski položaj na mizi obsevalnika.
A – Radioopačni markerji (npr. v prostati, vstavljeni še pred začetkom postopkov na simulatorju)
B – Slikovni sistemi kot del obsevalnika: megavoltni elektronski portalni sistem (angl. Electronic Portal Imaging Device, EPID) – dvodimenzionalni posnetki; kilovoltni CT s stožčastim žarkom (angl. cone beam CT, CBCT) – volumetrični posnetki
C – CT na tračnicah (angl. CT on rails)
Č – Kilovoltni slikovni sistem

Tabela 2. Osnovne značilnosti različnih tehnik obsevanja

Tehnika obsevanja	Značilnosti
»Na globino«	• Obsevanje z enim žarkovnim snopom • Oblikovanje žarkovnih snopov s standardnimi ali individualno izdelanimi zaščitnimi bloki • Izračun absorbirane doze v centralni osi žarka
Dvodimenzionalna	• Obsevanje z omejenim številom (2–4) žarkovnih snopov (običajno) • Oblikovanje žarkovnih snopov s standardnimi ali individualno izdelanimi zaščitnimi bloki • Izračun absorbirane doze v eni ravnini, običajno potekajoči skozi središče obsevanega volumna telesa

Tehnika obsevanja	Značilnosti
Tridimenzionalna konformna	• Obsevanje z manjšim ali večjim številom žarkovnih snopov • Oblikovanje žarkovnih snopov z večlistnim kolimatorskim sistemom • Izračun absorbirane doze v prostoru
Intenzitetno modulirano, IMRT	• Obsevanje z več statičnimi žarkovnimi snopi • Oblikovanje žarkovnih snopov z večlistnim kolimatorskim sistemom • Modulacija intenzitete posameznih žarkovnih snopov (stopenjsko ali zvezno) • Izračun absorbirane doze v prostoru
Volumetrična modulirana ločna terapija, VMAT	• Proženje žarkovnega snopa med kroženjem glave obsevalnika okoli bolnikovega telesa • Sočasno spreminjanje oblike žarkovnega snopa, hitrosti vrtenja glave obsevalnika in hitrosti doze (gostote toka fotonov) • Zvezna modulacija intenzitete žarkovnega snopa • Izračun absorbirane doze v prostoru
Stereotaktična *stereotaktična radiokirurgija* – obsevanje z enim samim visokim odmerkom doze (med 10 in 20 Gy) *stereotaktična radioterapija* – obsevanje z več manjšimi odmerki doze (frakcionirano)	• Obsevanje z več statičnimi ali rotirajočimi žarkovnimi snopi • Uporaba dodatnih kolimatorskih sistemov (krožnih ali večlistnih), ki povečujejo padec doze na robu tarče • Poudarjena prostorska natančnost obsevanja • Izračun absorbirane doze v prostoru • Za obsevanje intra- in ekstrakranialnih tarč
Intraoperativna	• Obsevanje z enim žarkovnim snopom in med operativnim posegom, kar omogoča dobro izpostavljenost tarče in zaščito zdravih tkiv v okolici • Izračun absorbirane doze v centralni osi žarka, v ravnini ali v prostoru • Uporaba fotonskega ali elektronskega snopa • Obsevanje z enim samim odmerkom doze • Uničenje mikroskopskih ostankov tumorja v operativnem polju
Obsevanje celega telesa bolniki z limfomi in levkemijami: *pred alogeno presaditvijo* kostnega mozga, za dosego stanja imunosupresije *pred avtologno presaditvijo* kostnega mozga, za uničenje tumorskih celic, ostalih po predhodnem onkološkem zdravljenju	• Statična tehnika – v žarkovni snop zajamemo celega bolnika, ki je v predpisanem položaju • Dinamična tehnika – bolnik, ležeč na vozičku, se z nadzorovano hitrostjo pomika pod žarkovnim snopom • Izračun in preverjanje doze v več točkah na telesu • Fotonski snop • Frakcionacija doze
Obsevanje kože celega telesa bolniki z limfomi kože, npr. fungoidna mikoza	• Izračun in preverjanje doze v več točkah na telesu • Elektronski snop in rotacijska ali statična tehnika (bolnik privzame med obsevanjem različne položaje) • Frakcionacija doze

Osnovni prednosti modernih obsevalnih tehnik v primerjavi s starejšimi tehnikami, ki se danes uporabljajo le še izjemoma oz. pri manjšem delu paliativno obsevanih bolnikov, sta dve:

- izboljšana konformnost obsevanja (tj. skladnost med tridimenzionalnima oblikama visokodoznega volumna, ustvarjenega na sečišču žarkovnih snopov, in tarče, kot jo je označil radioterapevt; v idealnih razmerah naj bi bila 100 %, v klinični stvarnosti pa je žal še vedno precej nižja);
- bolj strm dozni gradient na robu ustvarjenega visokodoznega volumna, ki varuje zdrava tkiva v okolici pred (pre)visokimi dozami.

Oboje omogoča, da so zdrava tkiva v okolici tarče obsevana z nižjo dozo, neželeni učinki obsevanja pa redkejši oz. manj izraženi. Seveda je to mogoče le, če uspemo zagotoviti, da vsakič znova obsevamo s predpisano dozo vedno isto tarčo. Govorimo o dozimetrični in prostorski – geometrični natančnosti obsevanja oz. natančnosti ciljanja (angl. targeting). Nadzor te omogočajo sistemi in naprave za sprotno preverjanje oblike obsevalnih polj in njihove lege v odnosu na lego tarče (in obratno) znotraj skupnega koordinatnega sistema. Prav napredek na področju vseh vidikov natančnosti v radioterapiji je bil eden ključnih za izboljšanje varnosti in tudi učinkovitosti obsevanja. Zavedati se je treba, da se učinkovitost samega žarka skozi desetletja ni spreminjala, močno pa so se izboljšale slikovne metode za prepoznavo tarče, zmožnosti kombiniranja žarkovnih snopov in modulacije njihove intenzitete ter natančnost izvedbe obsevanja. Vse to skupaj je prispevalo k učinkovitejšemu oblikovanju oz. krivljenju izodoz (tj. črt, ki povezujejo točke, ki prejmejo isto dozo obsevanja), bolj poudarjenim gradientom doze, večji natančnosti ciljanja tarče in s tem večji varnosti.

Veriga postopkov v teleradioterapiji

Izvedbo radioterapevtskega zdravljenja lahko razdelimo v tri korake (slika 5):

- priprava na obsevanje (postopki na simulatorju);
- izdelava obsevalnega načrta;
- izvedba obsevanja (postopki na obsevalniku).



Slika 5. Veriga postopkov v teleradioterapiji

Priprava na obsevanje

Ta korak je opravljen na simulatorju. Tja so napoteni bolniki, pri katerih je diagnostični postopek končan (tj. znan je tip maligne bolezni in njen obseg) in so bili že obravnavani na multidisciplinarnem konziliju, ki je dorekel indikacijo za obsevanje in namen tega (ozdravitev ali paliacija).

Danes v postopku priprave na obsevanje najpogosteje uporabljamo CT-naprave, ki omogočajo pridobitev prostorskega vpogleda v anatomijo zdravljenega področja. Glavna razlika glede na CT-naprave v diagnostiki je nekoliko večja odprtina, skozi katero zdrsi miza z ležečim bolnikom, kar omogoča slikanje tudi obilnejših oz. večjih bolnikov z rokami v pokrčeni in od telesa odmaknjeni legi (npr. pri obsevanju dojke ali prsnega koša). Pomembna prednost CT-simulatorja pred drugimi vrstami simulatorjev je tudi ta, da je mogoče CT-število, izraženo v Hounsfieldovih enotah, ki odslikavajo različne odtenke sivine na CT-posnetku, pretvoriti v elektronsko tkivno gostoto. Ta pogojuje vzorec absorpcije fotonskega in elektronskega žarka in s tem razporeditev doze v tkivu. Prav zato so CT-posnetki danes podlaga za izdelavo obsevalnih načrtov.

Možnost boljšega prikaza nekaterih tumorjev in struktur z drugimi radiološkimi ali nuklearnomedicinskimi metodami (npr. mehkih tkiv z MR-slikanjem ali metabolno aktivnih delov tumorja s PET) izkoristimo tako, da CT-posnetke, pridobljene na simulatorju, zlijemo z MR- ali PET-posnetki. Uporaba MR- in PET-simulatorjev je predmet intenzivnih raziskav, ki se osredinjajo predvsem na metode za izračunavanje razporeditve doze v obsevanem tkivu.

V preteklosti, pa tudi še danes, čeprav le za najenostavnejša, običajno paliativna obsevanja, so bili v uporabi t. i. konvencionalni simulatorji. To so rentgenske diagnostične naprave, ki s premikanjem glave, v kateri je nameščena rentgenska cev, in mize za bolnike posnemajo oz. simulirajo delovanje obsevalnika ter omogočajo rentgensko diaskopsko slikanje in zajem planarnih (dvodimenzionalnih) rentgenskih posnetkov.

Postopka, ki se izvedeta na simulatorju, sta dva: namestitev bolnika v položaj, v katerem bo kasneje tudi obsevan, in zajem anatomskih podatkov področja, ki bo obsevano. Položaj, v katerega bodo radiološki inženirji na simulatorju namestili bolnika, mora biti:

- stabilen: zagotavljati mora, da se na mizi simulatorja (in kasneje obsevalnika) ležeči bolnik oz. deli njegovega telesa ne bodo premikali; v ta namen uporabljamo različne imobilizacijske pripomočke, od različnih podlog in termoplastičnih mask do vakuumskih blazin, ki privzamejo obliko vanje položenega telesa, opornih sistemov (npr. za stabilizacijo in standardizacijo položaja rok pri obsevanju dojke ali pljuč) ter invazivnih in neinvazivnih fiksacijskih obročev za glavo, ki so v rabi za potrebe najbolj natančnih, stereotaktičnih obsevanj glave (slika 6);
- reproducibilen: položaj telesa in udov mora biti dovolj enostaven, da ga bolnik privzame ob vsakem naslednjem obsevanju. Vsakodnevni odklon od referenčne lege, določene na simulatorju, ki je še dopusten, je odvisen od dela telesa,

ki je obsevan (večji pri obsevanju pljuč in manjši pri obsevanju glave), in od obsevalne tehnike (najstrožji kriteriji veljajo za stereotaktična obsevanja) ter znaša od nekaj desetink milimetra do 15 milimetrov.



Slika 6. Pripomočki za stabilizacijo položaja bolnika oz. različnih delov telesa

Pozicioniranju bolnika sledi zajem anatomskih podatkov dela telesa, ki naj bi bil obsevan. V ta namen posnamemo serijo CT-posnetkov. Ker bodo služili ti posnetki za določitev tarč, morajo biti tehnično brezhibni in narejeni s pomočjo kontrastnega sredstva, kadar je to smiselno. Natančna prepoznava tkivnih meja oz. tumorskih robov in robov posameznih pomembnih anatomskih struktur v okolici je namreč ključna, saj je eden od temeljnih pogojev za dosego ustrezne natančnosti v radioterapiji.

Izdelava obsevalnega načrta

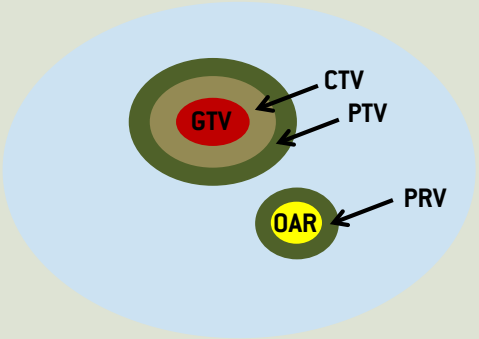
Za izdelavo obsevalnega načrta morajo biti izpolnjeni trije pogoji:

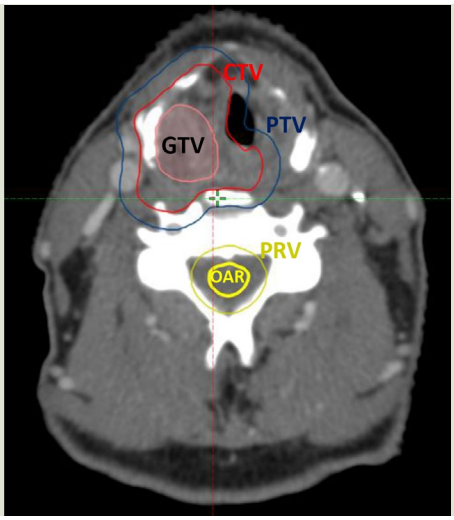
- pridobljeni anatomski podatki področja, ki bo obsevano; ključnega pomena je, da so ti posnetki narejeni v položaju, v katerem bo bolnik kasneje tudi obsevan (to je opravljeno v predhodnem, prvem koraku);
- določeno(a) področje(a) oz. tarča(e), ki je(so) cilj zdravljenja, ter organi in tkiva v okolici, kjer ni več malignih celic in ki ne smejo biti obsevana s previsoko dozo (t. i. kritični organi), saj bi hujša obsevalna poškodba lahko povzročila precejšnje okvare v njihovem delovanju, v skrajnem primeru celo bolnikovo smrt;
- določen namen obsevanja (paliativni, kurativni) in režim obsevanja (doza, frakcionacija).

Postopek *označevanja tarčnih volumnov in kritičnih struktur* na CT-posnetkih imenujemo segmentacija. Poteka na računalniških delovnih postajah in ga opra-

vi zdravnik radioterapevt. Na posameznih CT-posnetkih grafično označi naslednje volumne, ki jih določa Mednarodna komisija za sevalne enote (angl. International Commision on Radiation Units, ICRU) (slika 7):

- GTV (angl. Gross Tumor Volume) – vidni oz. tipni del tumorja, kjer je koncentracija malignih celic največja;
- CTV (angl. Clinical Target Volume) – klinični tarčni volumen oz. tkivni volumen, ki vključuje makroskopski in nevidni, suklinični del tumorja.





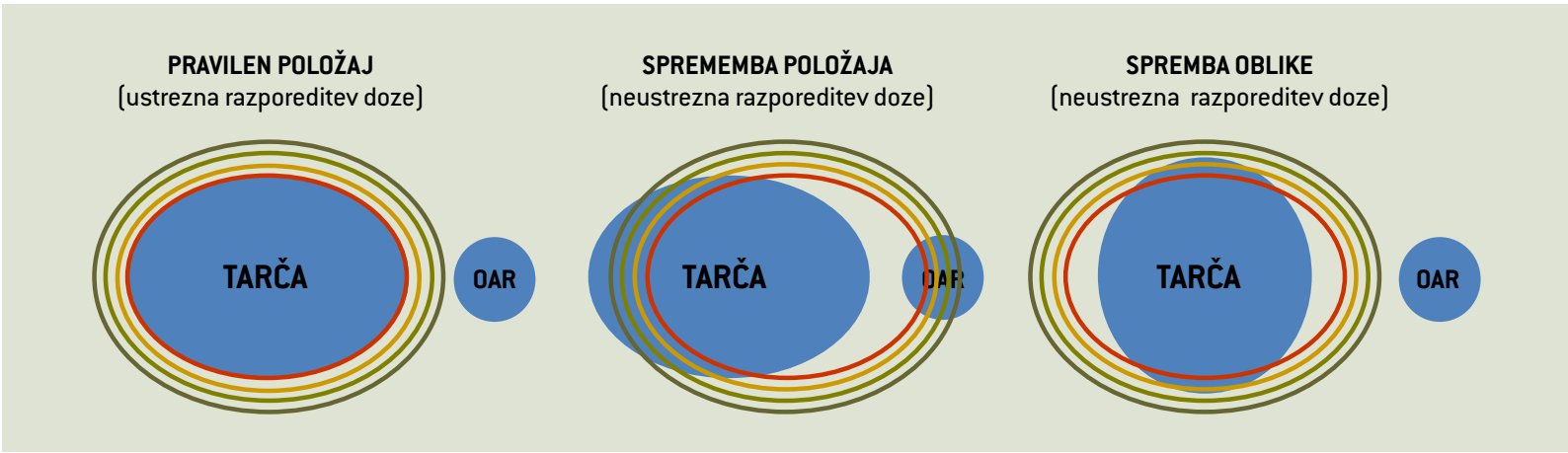
Slika 7. Označevanje tarčnih volumnov in kritičnih struktur v radioterapiji – priporočilo Mednarodne komisije za sevalne enote (angl International Commision on Radiation Units, ICRU)

Vsak GTV naj bi dopolnjeval ustrezen CTV. Po drugi strani pa pri operiranih bolnikih, katerim je kirurg odstranil tumor (tj. GTV), določimo samo CTV, ki obsega področje ležišča predhodno odstranjenega tumorja z varnostnim robom, znotraj katerega še pričakujemo prisotnost posameznih tumorskih celic ali njihovih skupin.

Določitev GTV in CTV je ključnega pomena, saj je treba znotraj teh volumnov zajeti vse v zdravljenem delu telesa prisotne tumorske celice; za uspešno zdravljenje z obsevanjem morajo biti vse tumorske celice obsevane z ustrezno dozo. Premajhen tarčni volumen, v katerega niso vključene prav vse tumorske celice in je zato del njih obsevan s prenizko dozo ali sploh ni obsevan, je po končanem zdravljenju razlog za nastanek robnega recidiva. Obratno pa pretirano obsežen tarčni volumen, ki poleg vseh malignih celic zaobseže tudi precej normalnega tkiva v njihovi neposredni okolici, po nepotrebnem povečuje toksičnost zdravljenja. Prav zato je tako zelo pomembna kakovost slikovnega prikaza tumorja na CT-posnetkih, pridobljenih na CT-simulatorju. Iz tega razloga – enako kot v diagnostični radiologiji – tudi v sodobni radioterapiji uporabljamo zmogljive CT-naprave (kakovost posnetkov), kontrastna sredstva (povečanje kontrastnosti med tkivi) in zlivanje na simulatorju narejenih CT-posnetkov s posnetki drugih diagnostičnih načinov (MR, PET). Ob tem se je treba zavedati, da je videz tumorja, prikazan z različnimi diagnostičnimi načini, lahko zelo različen. V takih primerih so ključni izkušenost radioterapevta in podatki, pridobljeni s kliničnim

pregledom (inspekcijo, palpacijo, pregledom z zrcalci in endoskopijo). Nekaterih delov tumorja, kot npr. njegovega širjenja v obliki tanke celične plasti po sluzničnih membranah, namreč ne prikaže noben izmed sodobnih slikovnih načinov, temveč jih prepoznamo le pri natančnem kliničnem pregledu.

Zaradi fizioloških dogajanj v človeškem telesu, nehotnih premikov bolnika, ko ta leži na mizi obsevalnika, kot tudi možnih odstopanj položaja mize obsevalnika ali žarkovnih snopov, do katerih lahko prihaja med posameznimi frakcijami (interfrakcijski premiki) ali znotraj posamezne frakcije (intrafrakcijski premiki), je treba upoštevati tudi verjetne posledične spremembe v legi, velikosti in obliki tarče in kritičnih organov (slika 8, tabela 3). Da bi uspešno kompenzirali te spremembe, vsakemu vrisanemu CTV dodamo rob, širok od nekaj milimetrov do nekaj centimetrov, odvisno od obsevanega dela telesa oz. pričakovanih premikov in drugih variacij tarče. Volumen, ki vključuje CTV skupaj z omenjenim robom, je t. i. načrtovalni tarčni volumen ali PTV (angl. Planning Target Volume). Namen PTV je, da kljub morebitnim premikom in spremembam oblike ter velikosti tarče, CTV prejme predpisano dozo.



Slika 8. Vpliv spreminjanja lege, velikosti in oblike tarče na razporeditev doze

Tabela 3. Dejavniki, ki vplivajo na natančnost obsevanja (in zato na določitev PTV)

	Spremembe znotraj posamezne frakcije (intrafrakcijske)		Spremembe med obsevanjem (interfrakcijske)	
Kategorija	**Naključne**	**Sistemske**	**Naključne**	**Sistemske**
Spremembe CTV				
Velikosti	Fiziološki procesi: cirkulacija dihanje peristaltika	Fiziološki procesi: cirkulacija	Fiziološki procesi, npr. stopnja polnosti mehurja, črevesa	Zmanjšanje tumorja ali otekanje
Lege (glede na določeno točko v bolniku)	Fiziološki procesi: cirkulacija dihanje peristaltika	Sprememba terapevtskega položaja	Fiziološki procesi, npr. stopnja polnosti votlin, organov	Izguba telesne teže
Spremembe položaja bolnika (glede na žarkovne snope)	Premikanje bolnika		Vsakodnevno pozicioniranje	Tehnične napake

Poleg označitve volumnov, povezanih s tumorjem, radioterapevt na istih CT--posnetkih označi tudi z malignimi celicami neinfiltrirane organe, katerih občutljivost na ionizirajoče sevanje bi lahko pomembno vplivala na postopek izdelave obsevalnega načrta oz. višino predpisane doze sevanja. Gre za že omenjene kritične organe, ki jih označujemo kot OAR (angl. Organs at Risk). Tudi temu volumnu iz istih razlogov kot v primeru CTV dodamo nekaj milimetrov širok rob (PRV, angl. Planning Organ at Risk Volume), da se izognemo negativnim vplivom sprememb v njegovi legi, obliki in velikosti, do katerih lahko pride med obsevanjem.

Naloga radioterapevta je, da poleg *namena obsevanja* (paliativni, kurativni) določi tudi *režim obsevanja*. S tem opredelimo:

- velikost celokupnega odmerka doze, ki ga prejme tarča;
- število odmerkov (tj. frakcij), v katere je razdeljen celokupni odmerek doze, in s tem njihovo velikost;
- število dnevnih frakcij (običajno so bolniki obsevani z eno dnevno frakcijo, pet zaporednih dni v tednu);
- omejitve doze za vrisane OAR.

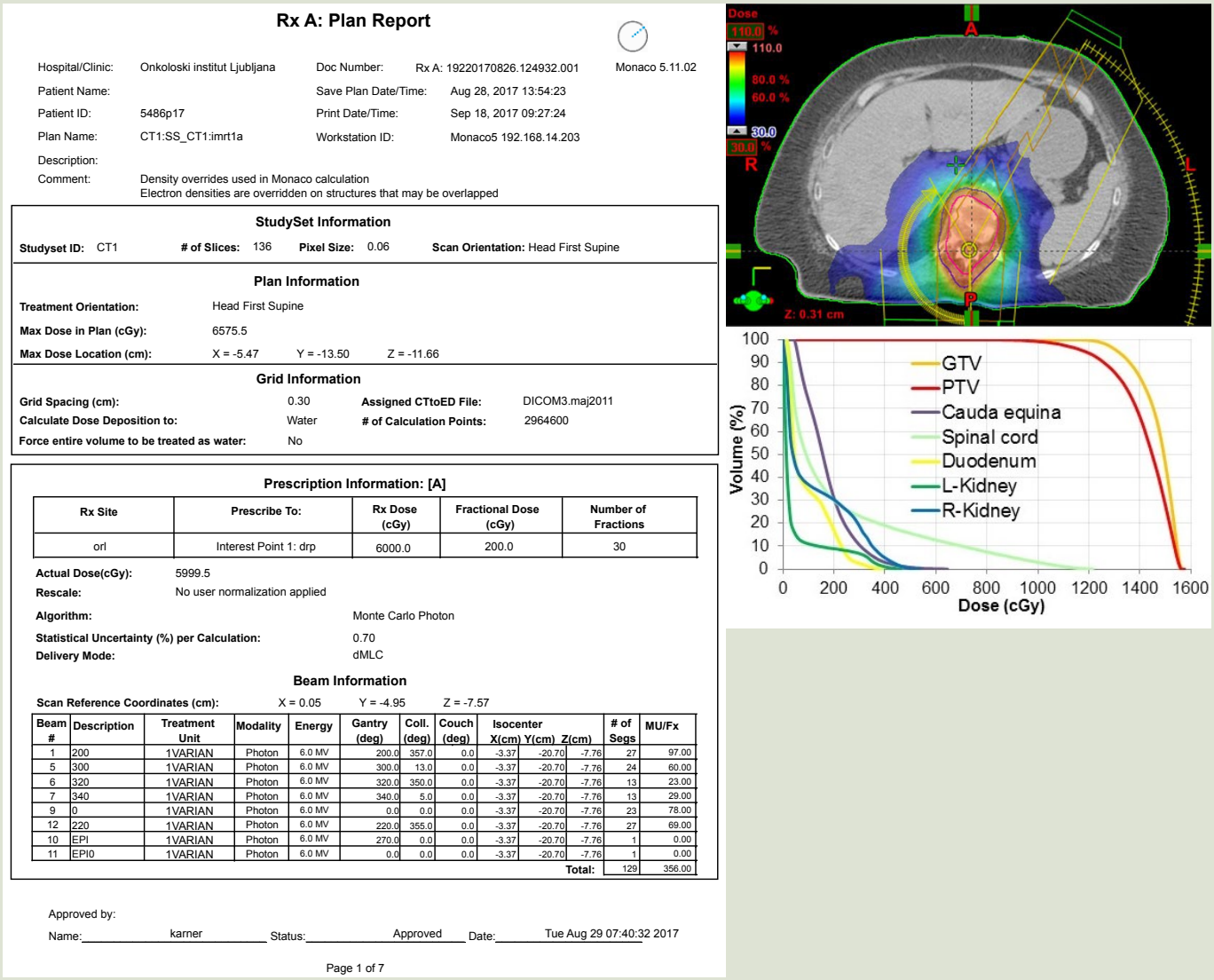
Najpogosteje uporabljeni režim je obsevanje s frakcijo 2 Gy, ki jo bolnik prejema v 24-urnih intervalih (konvencionalna frakcionacija doze obsevanja). Redkeje se uporablja hiperfrakcionirano obsevanje, kar pomeni dnevno obsevanje z dvema ali celo tremi manjšimi frakcijami velikosti 1,1 do 1,8 Gy. Uporaba višjih dnevnih frakcij (večjih od 2,5 Gy), ki si sledijo v dnevnih presledkih ali redkeje (od 1 do 3 frakcije na teden), imenujemo hipofrakcionacija in se pogosto uporablja v paliativne namene. Velikost celokupnih odmerkov je prav tako odvisna od namena obsevanja. Kadar obsevamo z namenom ozdravitve in je obsevanje temeljno zdravljenje, znašajo ti od 60 Gy do 70 Gy (velja za karcinome, v primeru drugih tkivnih tipov tumorjev je višina celokupnih odmerkov lahko drugačna), v primeru pooperativnih ali preoperativnih obsevanj pa med 45 in 60 Gy. Paliativna obsevanja so kratka: celokupni odmerek je nižji (do 50 Gy), dnevni odmerki pa običajno višji (od 3 do 8 Gy).

Enako pomembna kot je opredelitev drugih parametrov režima obsevanja, je tudi določitev omejitev doz za vse označene kritične organe v okolici tarče, ki naj ne bi bile presežene. Te so podane bodisi kot najvišja povprečna doza ali najvišja maksimalna doza, ki jo določeni OAR lahko še prejme, bodisi kot velikost volumskega deleža OAR, ki lahko prejme določeno dozo. Vsako neupoštevanje teh omejitev oz. njihova prekoračitev zvišuje tveganje za resno obsevalno poškodbo organa.

Obsevalni načrt izdela medicinski fizik ali radiološki inženir dozimetrist na podlagi navodil (označeni tarčni volumni in kritični organi, določen režim obsevanja), ki jih je prejel od radioterapevta. Obsevalni načrt je pravzaprav nabor podatkov, ki opredeljujejo žarkovne snope, in sicer glede:

- števila (tj. s koliko žarkovnimi snopi bo bolnik obsevan);
- vpadnih kotov (tj. iz katerih smeri bodo usmerjeni proti bolniku);

- oblike (tj. kakšna bo lega lističev večlistnega kolimatorskega sistema);
- časa proženja (tj. kolikšen delež predpisane doze sevanja bo prispeval posamezni žarek) (slika 9).



Rx A: Plan Report

Hospital/Clinic:	Onkoloski institut Ljubljana	Doc Number:	Rx A: 19220170826.124932.001	Monaco 5.11.02
Patient Name:		Save Plan Date/Time:	Aug 28, 2017 13:54:23	
Patient ID:	5486p17	Print Date/Time:	Sep 18, 2017 09:27:24	
Plan Name:	CT1:SS_CT1:imrt1a	Workstation ID:	Monaco5 192.168.14.203	
Description:				
Comment:	Density overrides used in Monaco calculation Electron densities are overridden on structures that may be overlapped			

StudySet Information

Studyset ID: CT1 **# of Slices:** 136 **Pixel Size:** 0.06 **Scan Orientation:** Head First Supine

Plan Information

Treatment Orientation: Head First Supine
Max Dose in Plan (cGy): 6575.5
Max Dose Location (cm): X = -5.47 Y = -13.50 Z = -11.66

Grid Information

Grid Spacing (cm): 0.30 **Assigned CTtoED File:** DICOM3.maj2011
Calculate Dose Deposition to: Water **# of Calculation Points:** 2964600
Force entire volume to be treated as water: No

Prescription Information: [A]

Rx Site	Prescribe To:	Rx Dose (cGy)	Fractional Dose (cGy)	Number of Fractions
orl	Interest Point 1: drp	6000.0	200.0	30

Actual Dose(cGy): 5999.5
Rescale: No user normalization applied
Algorithm: Monte Carlo Photon
Statistical Uncertainty (%) per Calculation: 0.70
Delivery Mode: dMLC

Beam Information

Scan Reference Coordinates (cm): X = 0.05 Y = -4.95 Z = -7.57

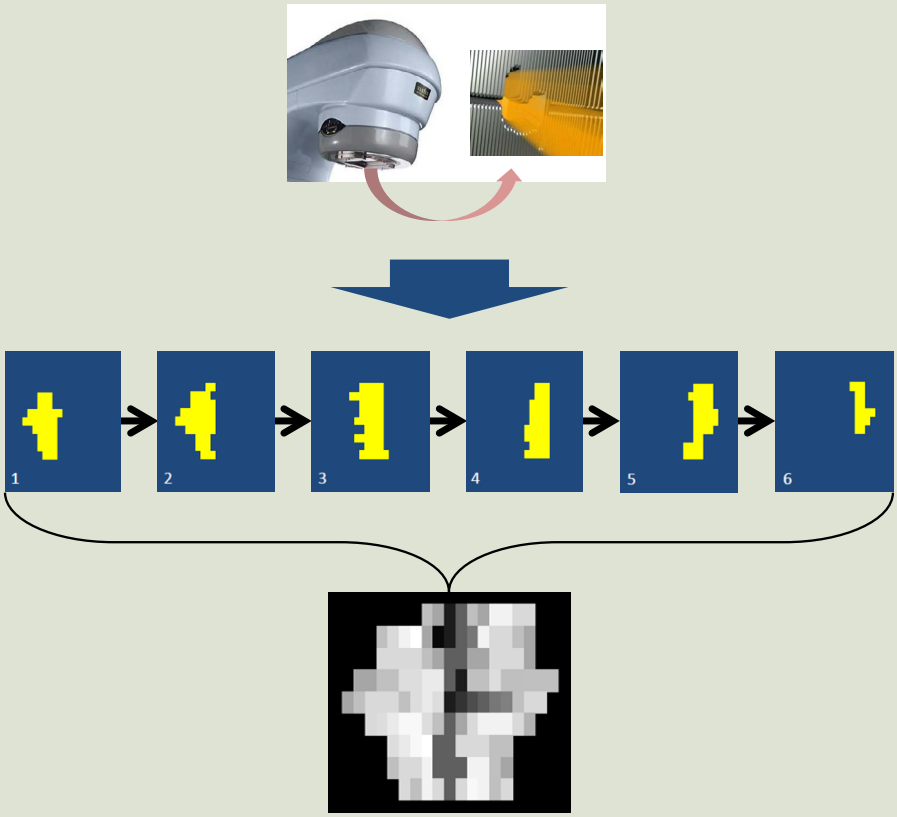
Beam #	Description	Treatment Unit	Modality	Energy	Gantry (deg)	Coll. (deg)	Couch (deg)	Isocenter X(cm)	Y(cm)	Z(cm)	# of Segs	MU/Fx
1	200	1VARIAN	Photon	6.0 MV	200.0	357.0	0.0	-3.37	-20.70	-7.76	27	97.00
5	300	1VARIAN	Photon	6.0 MV	300.0	13.0	0.0	-3.37	-20.70	-7.76	24	60.00
6	320	1VARIAN	Photon	6.0 MV	320.0	350.0	0.0	-3.37	-20.70	-7.76	13	23.00
7	340	1VARIAN	Photon	6.0 MV	340.0	5.0	0.0	-3.37	-20.70	-7.76	13	29.00
9	0	1VARIAN	Photon	6.0 MV	0.0	0.0	0.0	-3.37	-20.70	-7.76	23	78.00
12	220	1VARIAN	Photon	6.0 MV	220.0	355.0	0.0	-3.37	-20.70	-7.76	27	69.00
10	EPI	1VARIAN	Photon	6.0 MV	270.0	0.0	0.0	-3.37	-20.70	-7.76	1	0.00
11	EPI0	1VARIAN	Photon	6.0 MV	0.0	0.0	0.0	-3.37	-20.70	-7.76	1	0.00
										Total:	129	356.00

Approved by:
Name: karner Status: Approved Date: Tue Aug 29 07:40:32 2017

Page 1 of 7

Slika 9. Obsevalni načrt (izpis) z naborom podatkov, ki opredeljujejo žarkovne snope, ter grafičnim izrisom izodozne razporeditve in dozno-volumski histogram

Pri tehniki IMRT vključuje obsevalni načrt tudi podatke o spreminjanju doze znotraj posameznega žarkovnega snopa ali polja; z določitvijo prostorskega in časovnega vzorca potovanja lističev večlistnega kolimatorskega sistema, ki je bodisi stopenjsko (angl. step-and-shoot IMRT) bodisi zvezno (angl. sliding windows IMRT), lahko dosežemo, da so posamezni deli znotraj polja obsevani z različnimi dozami (slika 10). Namen tovrstne modulacije intenzitete žarkovnih snopov je, da tako učinkoviteje »krivimo« izodoze in s tem dosegamo višjo stopnjo konformnosti. Drugi pozitivni učinek je povečanje gradienta doze na robu visokodoznega področja, kar prav tako prispeva k večji varnosti obsevanja oz. ščiti zdrava tkiva v okolici obsevane tarče pred (pre)visokimi dozami.



Slika 10. Modulacija intenzitete žarkovnega snopa z večlistnim kolimatorskim sistemom

Dodatni informaciji v obsevalnem načrtu, ki predvideva uporabo rotacijske tehnike VMAT, opisujeta spreminjanje hitrosti vrtenja glave obsevalnika ter spreminjanje hitrosti doze (gostote toka fotonov, angl. dose rate) med krožnim potovanjem glave obsevalnika okoli bolnika. Enako kot v primeru IMRT je namen tudi teh tehničnih izboljšav večja konformnost obsevanja.

Slikovno lahko obsevalni načrt predstavimo z izrisom izodoz, ki pa je v primeru prostorskega prikaza nepregleden. Zato se običajno zadovoljimo z dvodimenzionalnim izrisom razporeditve izodoz v posameznih ravninah oz. na CT-rezinah (slika 9). Žal je ocenjevanje primernosti obsevalnega načrta s pomočjo takega prikaza zelo zamudno in podvrženo napačni presoji, še posebno v primeru kompleksnih obsevanj, ki vključujejo več tarč in kritičnih organov, zdravljenih z različnimi dozami.

Ustreznost obsevalnega načrta preverjamo na dveh ravneh:

- ali razporeditev izodoz v obsevanem volumnu telesa izpolnjuje zahteve (tarče) oz. omejitve (kritični organi), ki jih je določil radioterapevt;
- ali se dejanska razporeditev doze v bolniku (*in vivo*), ki jo izseva obsevalnik, sklada s predvideno razporeditvijo (*in silico*).

Oceno, ali dosežena razporeditev doze zadovoljuje zahteve radioterapevta, podajo sami medicinski fiziki oz. radiološki inženirji dozimetristi (avtor obsevalnega načrta in sodelavec) kot tudi zdravniki (lečeči radioterapevt in sodelavec). Za lažje vrednotenje kakovosti obsevalnega načrta oz. za primerjanje

različnih inačic obsevalnega načrta so bila poleg že omenjenega prikaza z izodozami razvita še druga orodja in indeksi. Najpomembnejše med njimi je t. i. dozno-volumski histogram (angl. dose-volume histogram, DVH), ki grafično in dvodimenzionalno predstavi razporeditev doze v tridimenzionalnem prostoru – obsevanem delu telesa. Iz dozno-volumskega histograma lahko razberemo, kolikšno dozo prejme določen delež volumna tarče oz. kritičnega organa (slika 9). Različni parametri dozno-volumskega histograma, kot so povprečna doza, s katero je obsevana tarča/kritični organ, delež volumna tarče/kritičnega organa, ki prejme dozo, višjo od pražne, in višina doze, ki jo prejme določen volumen tarče/kritičnega organa, sovpadajo z verjetnostjo lokalne kontrole (tarča) oz. nastopa določenega zapleta (kritični organ). Za pravilno interpretacijo dozno-volumskega histograma je treba opozoriti na njegove pomanjkljivosti:

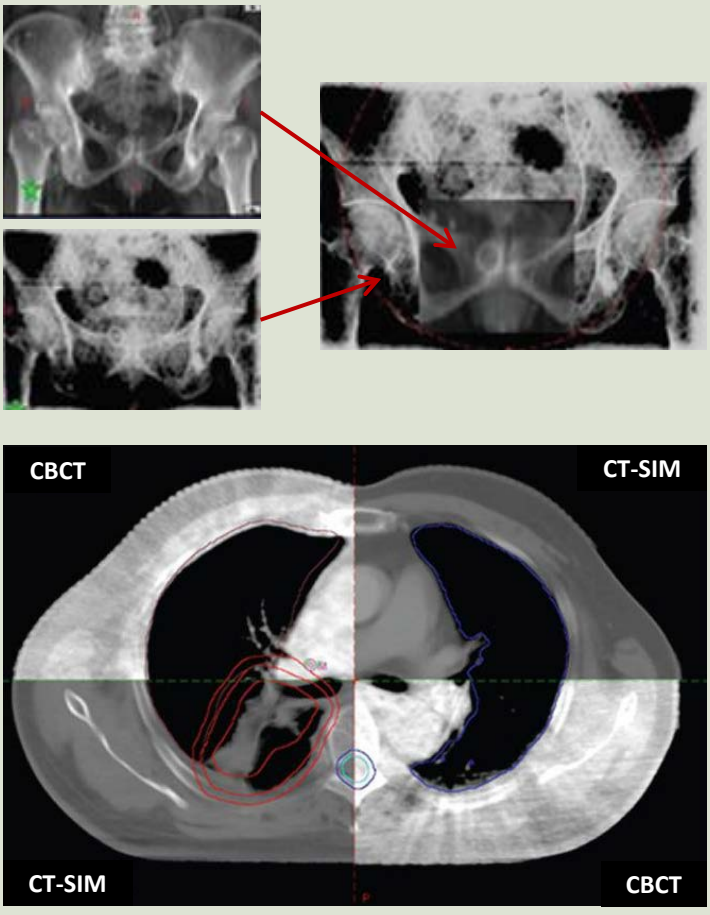
- DVH ne posreduje informacije o geografski razporeditvi doze znotraj volumna posameznih tarč/kritičnih organov (tj. kje natančno se nahaja npr. minimum ali maksimum doze oz. t. i. hladna in vroča področja ipd.);
- DVH tudi ne posreduje informacije o funkcionalnem stanju kritičnih organov (npr. kadar so obsevana pljuča kadilca, se lahko obsevalna poškodba pojavi že pri pomembno nižji dozi kot pri nekadilcu);
- DVH ne loči med podpodročji znotraj posameznih kritičnih organov, ki so različno pomembna za nastanek obsevalne poškodbe (npr. zunanji spodnji del obušesne slinavke se glede radioobčutljivosti razlikuje od notranjega zgornjega dela žleze);
- zanesljivost informacije, ki jo ponujajo DVH, je odvisna od natančnosti segmentacije oz. označitve tarč/kritičnih organov na CT-posnetkih.

Ujemanje načrtovane in dejanske razporeditve doze preverjajo medicinski fiziki in radiološki inženirji dozimetristi na obsevalniku, ki proži žarke v skladu z navodili obsevalnega načrta. Odvisno od uporabljene tehnike obsevanja se na mizi obsevalnika nahaja bolnik (*in vivo* dozimetrično preverjanje, ki je narejeno v času prvega obsevanja; pri uporabi dvodimenzionalne ali tridimenzionalne konformne tehnike) ali fantom (preverjanje je narejeno pred prvim obsevanjem bolnika; pri tehnikah IMRT in VMAT). Vsako preseganje še dopustnega odklona od predvidene oz. izračunane doze v proučevani točki ali področju je treba raziskati; obsevanje bolnika je do nadaljnjega odloženo.

Izvedba obsevanja

Obsevanje bolnikov na obsevalnikih opravljajo radiološki inženirji upravljalci obsevalnih naprav. Samo obsevanje, tj. premiki oz. pozicioniranje glave obsevalnika, vzorec proženja žarkovnih snopov in način frakcioniranja doze, poteka, kot narekuje obsevalni načrt, ki ga medicinski fizik ali dozimetrist iz svoje delovne postaje po medmrežju pošlje v nadzorni računalnik obsevalnika. Trajanje enega obsevanja oz. čas, ki ga bolnik prebije v bunkerju, ležeč na mizi obsevalnika, znaša običajno 10 do 30 minut, kar je odvisno od kompleksnosti tehnike obsevanja in višine doznega odmerka. Ob tem je treba poudariti, da je večina tega časa namenjenega nameščanju bolnika v položaj, ki je bil določen na simulatorju; čas, namenjen proženju žarkovnih snopov, znaša le nekaj minut.

Med glavne aktivnosti radioloških inženirjev na obsevalniku spada tudi zagotavljanje geografske natančnosti obsevanja (tj. ciljanja). V ta namen uporabljajo različne slikovne sisteme, ki so lahko sestavni del obsevalnikov ali samostojne enote (slika 4). Temeljni princip preverjanja je pri vseh sistemih enak (slika 11). Gre za primerjanje referenčnih posnetkov – računalniško rekonstruiranih CT-posnetkov (dvo- ali tridimenzionalnih; angl. Digitally Reconstructed Radiograph, DRR), narejenih na simulatorju, s posnetki, napravljenimi neposredno pred vsakodnevnim obsevanjem (ali periodično), ko je bolnik že zavzel ustrezen položaj na mizi obsevalnika. Primerjava obeh setov posnetkov je narejena v skupnem koordinatnem sistemu, kar omogoča ugotavljanje odstopanj v položaju posameznih anatomskih struktur (običajno kostnih) ali predhodno vstavljenih kovinskih markerjev (zrn, klipov ipd.) v vsaki izmed treh osi (x, y in z), ki opredeljujejo prostor. Z ustreznim premikom mize obsevalnika ali na njej ležečega bolnika lahko odpravimo ugotovljena odstopanja. Sodobni slikovni sistemi omogočajo hitro in avtomatizirano slikanje, analizo lege ter izvedbo ustrezne korekcije in so zato primerni za vsakodnevna preverjanja neposredno pred proženjem žarkovnih snopov (preverjanje on-line). Nasprotno pa starejši slikovni sistemi zahtevajo ročno izvedbo primerjave referenčnih in aktualnih posnetkov. Ti postopki so zamudni, kar nesprejemljivo poveča tveganje, da se bo bolnik, ležeč na mizi obsevalnika, v času ročne analize posnetkov (znova) premaknil. Taki sistemi so zato primerni le za t. i. preverjanja off-line: bolnik je po opravljenem slikanju obsevan, ugotovljena odstopanja so upoštevana šele pri naslednji frakciji obsevanja.

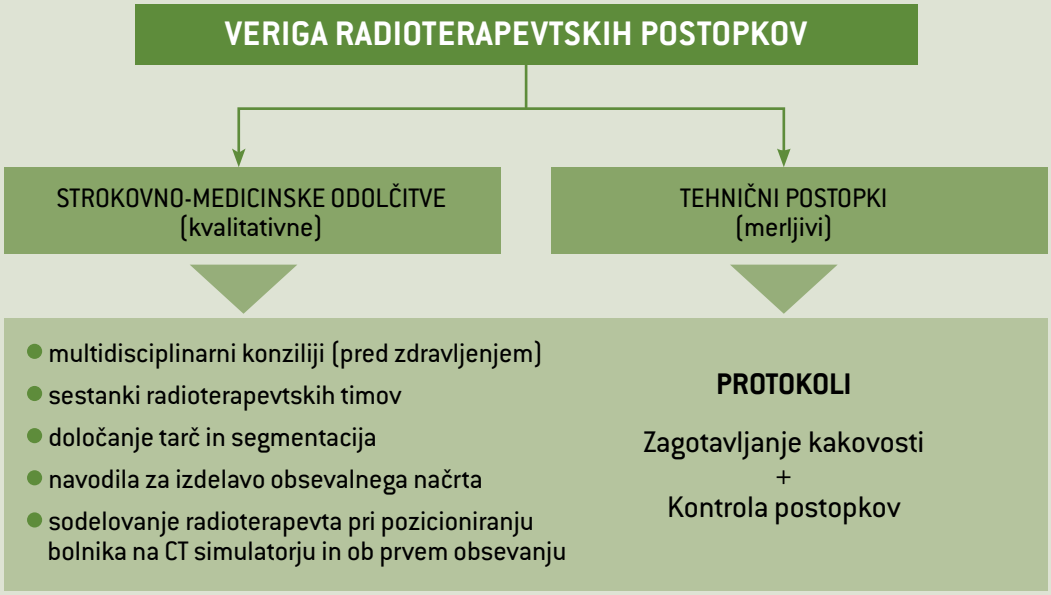


Slika 11. Preverjanje geografske natančnosti obsevanja (tj. ciljanja): združevanje in primerjanje referenčnih posnetkov, narejenih na CT-simulatorju, z aktualnimi, posnetimi na obsevalniku med obsevanjem. Analizi skladnosti lege posameznih anatomskih struktur (ali radioopačnih markerjev) med referenčnim in aktualnim setom posnetkov sledi korekcija položaja z ustreznim premikom mize obsevalnika ali na njej ležečega bolnika.

ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI

Preverjajo se strokovno-medicinske odločitve kot tudi s tehnologijo povezani postopki (slika 12). Nadzor nad kakovostjo opravljenih postopkov poteka na vsakem koraku in na vseh ravneh radioterapevtske verige postopkov ter ga izvajajo vse vpletene poklicne skupine strokovnjakov. Ker je v zdravljenje posameznega bolnika vključenih več strokovnjakov na različnih stopnjah, je v radioterapiji sistem zagotavljanja in kontrole kakovosti še posebno dodelan. Za vsak posamezni korak oz. aktivnost so izdelani natančni protokoli, ki določajo:

- katero aktivnost bo kdo opravil, kdaj in v kolikšnem času;
- kako se bo preverjala opravljena aktivnost.



Slika 12. Program kakovosti v radioterapiji, ki vključuje medicinski (kvalitativni) del in tehnični (merljivi) del, ki udejanja medicinske odločitve

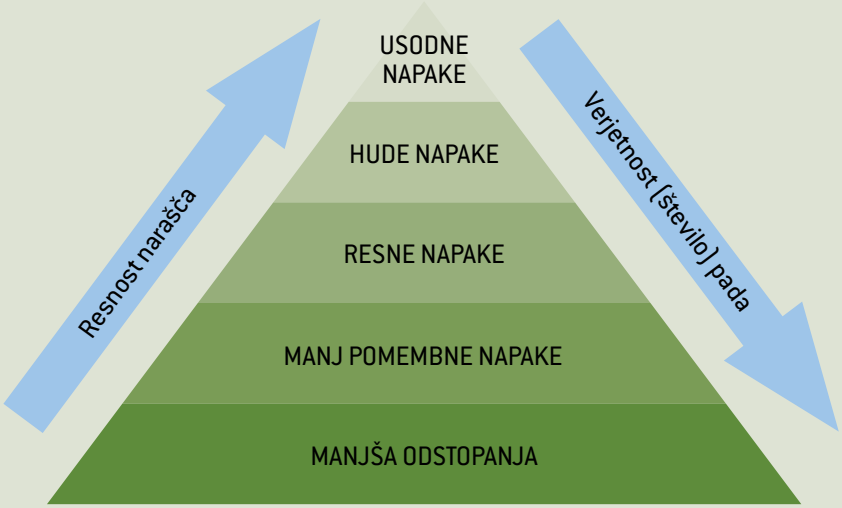
Za zagotavljanje kakovosti se uporabljajo:

- slikovno dokumentiranje (npr. portretne fotografije bolnikov, ki služijo dodatnemu preverjanju identitete bolnika in s tem zmanjšujejo možnost zamenjave bolnikov; fotografije pripomočkov za stabilizacijo položaja bolnika in kožnih oznak, narejenih za potrebe pozicioniranja);
- dvojno preverjanje opravljene aktivnosti: preverja avtor/izvajalec in drug strokovnjak iste in/ali druge stroke (npr. ustreznost izdelanega obsevalnega načrta preveri po vnaprej določenih dozno-volumskih parametrih najprej avtor, za njim drugi medicinski fizik in nato še lečeči radioterapevt, ki strinjanje potrdijo z avtogramom in/ali elektronskim podpisom; na koncu je obsevalni načrt predstavljen in ocenjen na timskem sestanku radioterapevtov);
- dozimetrična preverjanja (npr. žarkovnih snopov posameznih obsevalnikov, ki jih opravljamo v okviru rednih periodičnih preventivnih pregledov obsevalnih naprav; ujemanja načrtovane in dejanske razporeditve doze kot varnostni ukrep pred začetkom ali ob začetku obsevanja bolnika);

- mehanski testi (npr. redni preventivni servisni pregledi obsevalnikov in simulatorjev);
- zunanja preverjanja (ki jih ne opravlja oddelčno osebje, temveč uradni organ ali pooblaščena institucija).

K boljši kakovosti in s tem večji varnosti v radioterapiji prispeva tudi povezovanje različnih radioterapevtskih naprav in sistemov v enoten računalniški mrežni sistem. Ta omogoča avtomatizirano zapisovanje, shranjevanje ter varen in zanesljiv prenos množice podatkov med posameznimi členi radioterapevtske verige ter enostavno izdelavo različnih statistik (t. i. sistem R&V, angl. Record and Verfy System). Ročno vnašanje podatkov na različnih vstopnih točkah in ravneh radioterapevtske verige ter prenašanje podatkov med njimi sta bila v preteklosti zanesljiv vir številnih napak.

Pomemben element zagotavljanja kakovosti v radioterapiji je tudi načrtno razvijanje varnostne kulture pri osebju in sprotno ter sistematično spremljanje in poročanje o vseh pri vsakodnevnem delu ugotovljenih odstopanj. Mednje spadajo že najmanjši odkloni v izvedbi posamezne aktivnosti (od pravilne izvedbe), ki tudi če ne bi bili pravočasno prepoznani, ne bi povzročili nobene škode bolniku; teh je največ. Naslednje so storjene napake, ki so lahko manj pomembne in še brez vpliva na končni rezultat, tj. kakovost zdravljenja bolnika, lahko pa so resne (varnostni incidenti) in povzročijo hude telesne okvara ali so za bolnika celo usodne. O zadnjih je v skladu z zakonodajo treba poročati pooblaščenemu nadzornemu organu (slika 13). Analiza dogodkov, ki bi lahko pripeljali do napak, kot tudi analiza samih napak omogoča, da prepoznamo šibke člene v verigi radioterapevtskih postopkov in jih poskušamo izboljšati ter napraviti celoten proces bolj varen.



Slika 13. Odnos med verjetnostjo pojavljanja in resnostjo negativnih dogodkov (odstopanj od pravilnega) v delovnem procesu

DO VEČJE UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI

Trendi v razvoju na različnih področjih, ki se dotikajo radioterapije, nakazujejo pomembne izboljšave obstoječe prakse že v bližnji prihodnosti. Napovedi lahko strnemo v skupino tehnoloških inovacij in v skupino konceptualnih sprememb v obravnavi bolnikov, ki se nanašajo na mesto in vlogo radioterapije v multidisciplinarnem zdravljenju posameznih vrst raka.

Med izboljšave in novitete, ki spadajo v prvo skupino, spadajo:

- večja natančnost v zamejitvi tarče (izpopolnitev in širša uporaba MR- in PET--simulatorjev, avtosegmentacija oz. avtomatizacija postopka očrtanja tumorja z dovolj visoko stopnjo zanesljivosti);
- razvoj adaptivne radioterapije. Med obsevanjem prihaja dnevno do sprememb v anatomskih odnosih med tumorjem in okolnimi organi, kar vpliva na razporeditev doze; sprotna registracija teh sprememb, ki bi ji sledila ustrezna modifikacija obsevalnega načrta (tj. adaptacija na novo stanje), naj bi odpravila njihov negativni vpliv;
- biološko konformno obsevanje ali slikanje z dozo (angl. dose-painting). Znotraj tumorja se nahajajo področja z različno stopnjo hipoksije, celične proliferacije in metabolne aktivnosti. Njihova občutljivost na ionizirajoče sevanje se razlikuje, zato naj bi bila obsevana z različno visokimi odmerki. Prikaz biološke heterogenosti tumorjev in vivo je možen z molekularnimi slikovnimi tehnikami, je pa selektivno obsevanje tarč z različnimi dozami povezano s tehničnimi zmožnostmi (težave z dozimetrijo zelo majhnih obsevalnih polj) in časovno spremenljivostjo bioloških pojavov (prostorska migracija in volumske spremembe področij, kjer so bili ti pojavi registrirani);
- širša dostopnost in uporaba obsevanja s težkimi delci.

V skupino konceptualnih sprememb v obravnavi raka spadata predvsem:

- optimizacija izbora najprimernejšega načina zdravljenja in stopnje intenzivnosti zdravljenja pri posameznem bolniku. Že pred začetkom zdravljenja bi želeli opredeliti stopnjo radioobčutljivosti tumorja pri posamezniku in temu prilagoditi vlogo radioterapije v načrtu zdravljenja oz. višino doze obsevanja, ki je potrebna za učinkovito uničenje tumorja;
- nove kombinacije obsevanja s sistemskimi zdravili nove generacije (imunoterapevtiki).

Barbara Šegedin

BRAHIRADIOTERAPIJA

UVOD

Brahiradioterapija (iz grške besede brachys – βραχυς – kratka razdalja), ki jo imenujemo tudi notranje obsevanje, je vrsta obsevanja, pri katerem vir sevanja oziroma vodila, ki nosijo vir sevanja, vstavimo v tumor, ležišče tumorja ali njegovo neposredno bližino. Ker hitrost doze z razdaljo od vira hitro pada, lahko na ta način tarčni volumen obsevamo z zelo visokimi dozami ob spoštovanju doznih omejitev na zdrava tkiva v okolici. Z uporabo brahiradioterapije čas zdravljenja (obsevanja) skrajšamo in s tem zmanjšamo možnost pospešene delitve preživelih rakavih celic med zdravljenjem. Brahiterapijo lahko uporabljamo samostojno, pogosteje pa v kombinaciji z drugimi metodami zdravljenja, npr. kirurgijo in/ali teleradioterapijo.

ZGODOVINA

Brahiradioterapija se kot vrsta zdravljenja uporablja že več kot sto let. Kmalu po Bequerelovem odkritju radioaktivnosti leta 1896 so se pojavile prve ideje o uporabi radioaktivnih virov za zdravljenje raka. Na predlog Pierra Curieja je v Evropi radioaktivni vir za zdravljenje raka že leta 1901 prvi uporabil francoski zdravnik Henri-Alexandre Danlos in ugotovil, da se tumorji pod vplivom radioaktivnosti zmanjšajo. Istočasno je v Ameriki radioaktivni vir za zdravljenje raka začel uporabljati newyorški kirurg Robert Abbe. Sprva so s kontaktno brahiradioterapijo zdravili predvsem kožne tumorje, v naslednjih letih in desetletjih so jo začeli uporabljati tudi pri zdravljenju raka maternicnega vratu, raka prostate in raka dojke. V tridesetih letih 20. stoletja se je pojavila intersticijska terapija z radijem, od zgodnjih štiridesetih do poznih petdesetih let pa z radonom polnjena zlata zrna. Kobalt je bil v brahiradioterapiji v rabi le kratek čas po drugi svetovni voljni. Tako radon kot kobalt sta nadomestila radioaktivna tantal in zlato, v poznih petdesetih letih je najpogosteje uporabljeni izotop v brahiradioteerapiji postal iridij. Po začetni vnemi se je zanimanje za brahiradioterapijo v sredini 20. stoletja zmanjšalo zaradi vsakodnevne izpostavljenosti zdravstvenega osebja sevanju, do katere je prihajalo ob ročnem vstavljanju radioaktivnih virov v/na bolnikovo telo. V sedemdesetih letih prejšnjega stoletja je z razvojem naprav za naknadno polnjenje (angl. afterloader) brahiradioterapija ponovno doživela razcvet (slika 14). Radioaktivni vir je shranjen v trezorju naprave, njegov prenos v vodila, vstavljena v bolnika, je računalniško krmiljen in omogoča učinkovito radiološko zaščito zdravstvenega osebja.



Slika 14. Naprava za naknadno polnjenje na oddelku za brahiradioterapijo Onkološkega inštituta v Ljubljani

V devetdesetih letih 20. stoletja so v brahiradioterapiji začeli uporabljati tridimenzionalne slikovne metode (ultrazvok, računalniška tomografija, magnetnoresonančno slikanje), ki v primerjavi s standardnim dvodimenzionalnim pristopom omogočajo izdelavo bolj natančnega obsevalnega načrta, prilagojenega posameznemu bolniku, ki upošteva topografijo tarčnega volumna in zdravih tkiv v njegovi bližini.

RADIOAKTIVNI IZOTOPI V BRAHIRADIOTERAPIJI

Danes v brahiradioterapiji najpogosteje uporabljamo radioaktivni iridij-192 (^{192}Ir) in tehniko naknadnega polnjenja z visoko ali pulzno hitrostjo doze. V zadnjih desetih letih so se ponovno pojavile naprave za naknadno polnjenje z virom kobalta-60 (^{60}Co), ki je privlačen predvsem zaradi daljšega razpolovnega časa. Tehniko z nizko hitrostjo doze s cezijem-137 (^{137}Cs) v razvitih državah le še redko uporabljajo. Izotopa jod-125 (^{125}J) in paladij-103 (^{103}Pa) se v obliki zrn uporabljata v brahiradioterapiji raka prostate, izotopa stroncij-90 (^{90}Sr) in rutenij-106 (^{106}Ru), ki sta sevalca beta, pa se uporabljata v brahiradioterapiji površinskih tumorjev kože in očesa. Glavne lastnosti izotopov so navedene v tabeli 4.

Tabela 4. Lastnosti radioaktivnih izotopov, ki se uporabljajo v brahiradioterapiji

Izotop	Vrsta sevanja	Razpolovni čas
Cezij-137	Žarki gama	30,17 leta
Kobalt-60	Žarki gama	5,26 leta
Iridij-192	Žarki gama	73,8 dneva
Jod-125	Žarki gama	59,6 dneva
Paladij-103	Žarki gama	17,0 dneva
Radij-226	Žarki gama	~ 1600 let
Rutenij-106	Žarki beta	1,02 leta
Stroncij-90	Žarki beta	28,2 leta

VRSTE BRAHIRADIOTERAPIJE

Glede na *hitrost doze* ločimo brahiradioterapijo z nizko (angl. low dose rate, LDR), srednjo (angl. medium dose rate, MDR), visoko (angl. high dose rate, HDR) in pulzno hitrostjo doze (angl. pulsed dose rate, PDR) (tabela 5). Pri slednji bolnika obsevamo s kratkimi pulzi, ki si sledijo vsako uro, najpogosteje s 25 pulzi v 24 urah. S tem posnemamo biološke lastnosti obsevanja z nizko hitrostjo doze.

Tabela 5. Hitrost doze pri različnih oblikah brahiradioterapije

Vrsta brahiradioterapije	Hitrost doze (Gy/h)
BRT z nizko hitrostjo doze	0,4–2
BRT s srednjo hitrostjo doze	2–12
BRT z visoko hitrostjo doze	> 12
BRT s pulzno hitrostjo doze	0,4–2 / pulz

Vstavitev vodil oziroma virov sevanja v tarčni volumen ali njegovo bližino je lahko *trajna ali začasna*. Začasni implantati praviloma omogočajo boljšo dozno porazdelitev kot trajni. Trajno vstavitev ali implantacijo radioaktivnih zrn najpogosteje uporabljamo pri zdravljenju raka prostate. Uporabljamo vire s krajšo razpolovno dobo, nizko hitrostjo doze in energijo sevanja, zato so ukrepi za radiološko zaščito okolice nezahtevni. Aktivnost vstavljenih zrn v nekaj tednih ali mesecih pade na nemerljivo vrednost; neaktivnih zrn ne odstranjujemo. V zadnjem desetletju so se razvile robotske naprave za vstavitev radioaktivnih zrn v prostato, kar je dodatno prispevalo k radiološki zaščiti zdravstvenega osebja.

Začasne vstavitve vira uporabljamo pri zdravljenju raka maternicnega vratu in telesa, raka prostate, glave in vratu, požiralnika, pljuč in pri drugih rakih. Vir sevanja vstavimo v tarčni volumen (preko vodil in s pomočjo naprave za naknadno polnjenje) za določen čas. Po končanem obsevanju odstranimo vodila. Trajanje obsevanja je odvisno od predpisane doze, hitrosti doze, vrste in lokacije tumorja. Pri tehniki HDR obsevanje običajno traja nekaj minut, pri tehnikah LDR in PDR pa najpogosteje do 24 ur.

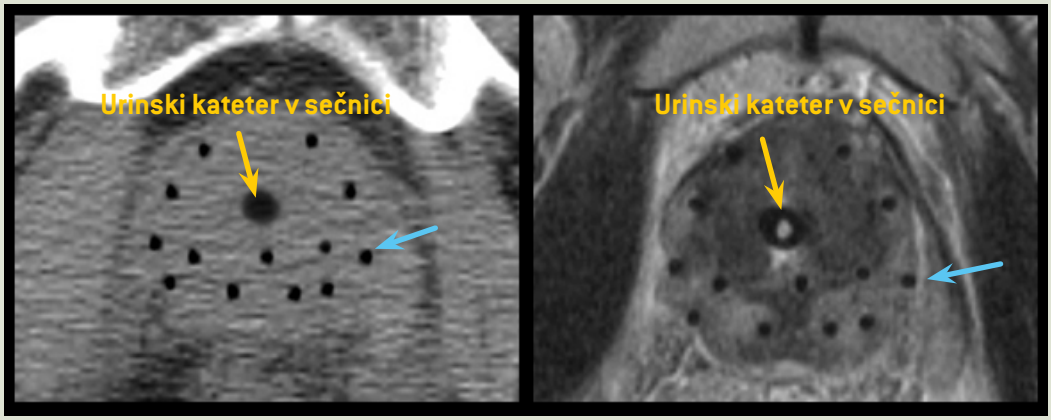
V Sloveniji uporabljamo tehniki brahiradioterapije HDR in PDR ter začasno vstavitev vira sevanja.

Vrste brahiradioterapije ločimo tudi glede na *mesto vstavitve* vodil ali vira sevanja na kontaktno ter intersticijsko brahiradioterapijo. Pri kontaktni brahiradioterapiji vodila vstavimo v bližino tumorja ali njegovega ležišča (kadar gre za obsevanje po kirurškem zdravljenju).

Vrste kontaktne brahiradioterapije so:

- intrakavitarna brahiradioterapija, pri kateri vodilo vstavimo v lumen organa. Najpogosteje jo uporabljamo pri pooperativnem obsevanju raka maternicnega telesa in obsevanju majhnih tumorjev maternicnega vratu, redkeje pri obsevanju tumorjev nosnega dela žrela;
- površinska brahiradioterapija, pri kateri vodilo postavimo na površino tumorja. Uporabljamo jo pri obsevanju površinskih tumorjev kože, katerih debelina ne presega 5 mm, ter tumorjev žilnice in mrežnice očesa;
- intraluminalna brahiradioterapija, pri kateri vodilo vstavimo v lumen cevastega organa. Uporabljamo jo pri obsevanju tumorjev sapnic in požiralnika. Namen takega obsevanja je najpogosteje paliativen;
- intravaskularna brahiradioterapija, pri kateri vodilo vstavimo v lumen žile. V kombinaciji z angioplastiko jo lahko uporabljamo pri zdravljenju stenoz koronarnih ali perifernih žil.

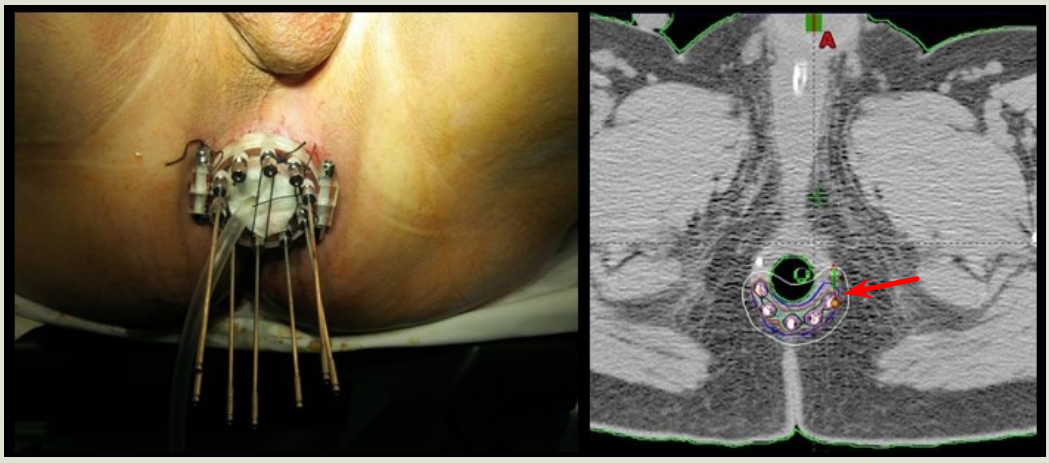
V primeru intersticijske brahiradioterapije vodila ali radioaktivne vire vstavimo neposredno v tumor. Uporabljamo jo, kadar obsevamo raka prostate (slika 15), raka dojke (slika 16), raka zadnjika (slika 17) ter rake glave in vratu, v kombinaciji z intrakavitarno tehniko pa tudi pri zdravljenju raka maternicnega vratu.



Slika 15. Intersticijska brahiradioterapija raka prostate: CT (levo) in MRI (desno) posnetek istega bolnika. V prostato so vstavljena vodila – plastične igle, ki so na CT in MR posnetku vidne kot črne pike (modra puščica).

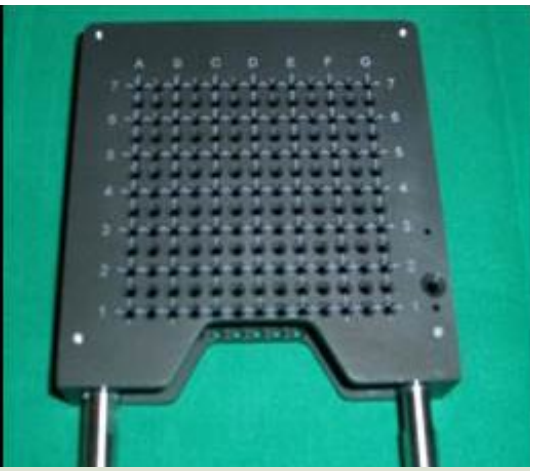


Slika 16. Intersticijska brahiradioterapija raka dojke. V področje ležišča tumorja v dojki so vstavljena vodila – plastične cevke. (Z dovoljenjem prof. Janusza Skowroneka)



Slika 17. Intersticijska brahiradioterapija raka zadnjika. Skozi šablono so v tumor zadnjika vstavljena vodila – kovinske igle (levo), ki so na CT posnetku (desno) vidne kot bele pike (rdeča puščica). Modra črta predstavlja vrisan tarčni volumen, rdeča črta predpisano dozo.

VODILA V BRAHIRADIOTERAPIJI



Slika 18. Šablona za vstavitev intersticijskih igel pri brahiradioterapiji raka prostate

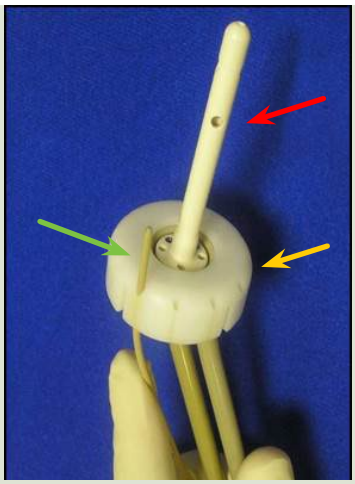
V brahiradioterapiji uporabljamo različna vodila (aplikatorje), ki jih izberemo glede na mesto, ki ga želimo obsevati, in predvideno slikovno metodo, s pomočjo katere bomo vrisali tarčne volumne in izdelali načrt obsevanja. Tako npr. v brahiradioterapiji, ki temelji na MR slikanju, izberemo aplikatorje, izdelane iz plastike ali titana. Skupna lastnost vseh vodil je, da imajo centralni lumen, v katerega naprava za naknadno polnjenje pošlje radioaktivni vir.

Pri intrakavitarni brahiradioterapiji lahko uporabljamo vaginalne vložke različnih premerov (pooperativno obsevanje slepega konca nožnice), votle kapsule na plastičnih cevkah (obsevanje raka maternicnega telesa) ter intrauterino sondo z vaginalnim obročkom (obsevanje raka maternicnega vratu). Pri obsevanju raka požiralnika in sapnic uporabljamo dolge in upogljive plastične cevke, ki jih vstavimo s pomočjo endoskopa.

Pri vstavitvi intersticijskih igel običajno uporabljamo šablone (sliki 17 in 18), ki omogočajo ustrezno pot vstavitve in zagotavljajo ustrezno razdaljo med vodili ter njihovo vzporednost. Za prostoročno vstavitev igel se odločamo redkeje.

V brahiradioterapiji raka maternicnega vratu igle vstavimo skozi kapico, ki jo nataknemo na intrakavitarni del aplikatorja, tj. vaginalni obroček (slika 19).

V zadnjih letih je mogoče, čeprav še vedno na raziskovalni ravni, za bolnice z velikimi tumorji maternicnega vratu in bolnice s ponovitvijo bolezni po primarnem operativnem zdravljenju s pomočjo 3D tiskalnika na podlagi 3D modela izdelamo individualni aplikator, ki omogoča, da tudi zelo velike tumorje z neugodno topografijo (tj. kompleksno 3D obliko in odnosom do okolnih zdravih tkiv oz. struktur) obsevamo s predpisano dozo (slika 20).



Slika 19. Aplikator za obsevanje raka maternicnega vratu je sestavljen iz intrauterine sonde (rdeča puščica) in vaginalnega obročka (rumena puščica). Po potrebi skozi kapico na obročku vstavimo intersticijske igle (zelena puščica) v parametrije.



Slika 20. 3D model (levo), po katerem je bil izdelan individualni aplikator (desno) za bolnico z lokalno ponovitvijo raka maternicnega vratu po operaciji

INDIKACIJE IN POTEK ZDRAVLJENJA

Brahiradioterapijo lahko uporabljamo v zdravljenju raka materničnega vratu in telesa, raka nožnice in zunanjega spolovila, raka prostate, rakov področja glave in vratu (jezik, ustno dno, ustni in nosni del žrela, lice, ustnica), raka dojke, raka zadnjika, požiralnika, danke in žolčevodov, raka sapnika in sapnic, kožnega raka, raka očesa in sarkomov. Lahko je samostojno zdravljenje, npr. paliativno obsevanje tumorjev požiralnika ali sapnice, redkeje radikalno obsevanje začetnih tumorjev materničnega vratu. Pogosteje se uporablja v kombinaciji s teleradioterapijo in/ali kirurgijo.

Brahiradioterapijo lahko s teleradioterapijo kombiniramo v sklopu radikalnega ali pooperativnega (dopolnilnega) zdravljenja. Radikalno zdravljenje praviloma začnemo s teleradioterapijo, ki zajame področje primarnega tumorja, njegove morebitne mikroskopske podaljške ter področne bezgavke. Po končani teleradioterapiji sledi brahiradioterapija, ki je usmerjena le na primarni tumor. Dozni prispevek na področne bezgavke je sicer odvisen od oddaljenosti bezgavk od vstavljenih vodil, a je praviloma premajhen, da bi le z brahiradioterapijo v področju bezgavk dosegli dovolj visoko dozo. Obe vrsti obsevanja uporabljamo pri veliki večini bolnic z rakom materničnega vratu, zdravljenih z namenom ozdravitve, pogosto tudi pri raku prostate, redkeje pa pri rakih glave in vratu, dojke in zadnjika. Pri bolniku je lahko potrebna ena ali več aplikacij in s tem vstavitev vodil.

Po operaciji je lahko brahiradioterapija edino dopolnilno zdravljenje, lahko pa jo tudi po operaciji kombiniramo s teleradioterapijo. Vodila v operativno področje vstavimo lahko že med operacijo, pogosteje pa nekaj tednov po operaciji. Brahiradioterapija kot edino dopolnilno zdravljenje je najpogosteje indicirana po operaciji začetnih oblik raka materničnega telesa (intravaginalna brahiradioterapija z vaginalnim vložkom) in po operaciji raka dojke (intersticijska brahiradioterapija) (slika 16).



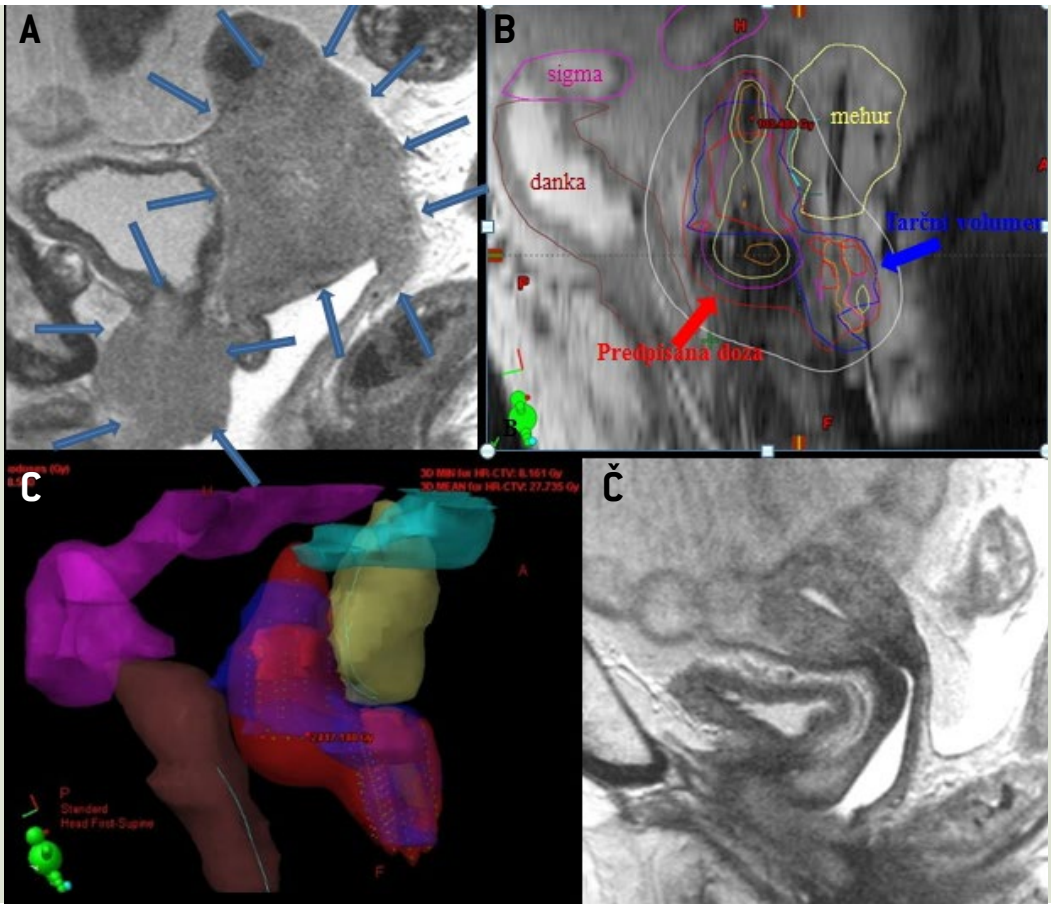
Slika 21. Vstavitev igel v prostato s pomočjo šablone (rdeča puščica) pod nadzorom transrektalnega ultrazvoka (rumena puščica: transrektalna ultrazvočna sonda)

Izbira in načrt vstavitve vodil je odvisen od vrste, velikosti in lokacije tumorja ter namena zdravljenja. Pri načrtovanju vstavitve vodil moramo upoštevati rezultate kliničnega pregleda, opravljenega v času postavitve diagnoze in izvedbe brahiradioterapije, ter izsledke slikovnih diagnostičnih preiskav. Vstavitev vodil lahko poteka brez anestezije (intravaginalna brahiradioterapija z vaginalnim vložkom, intraluminalna brahiradioterapija raka požiralnika), pri kompleksnejših posegih in uporabi intersticijske komponente pa je nujno poseg opraviti v regionalni ali splošni anesteziji. Vstavitev intersticijskih igel v prostato vedno poteka pod nadzorom transrektalnega UZ (slika 21). Tudi po končanih drugih brahiradioterapevtskih posegih lego vstavljenih vodil praviloma nadziramo že v operacijski dvorani s

transrektalnim, vaginalnim ali abdominalnim ultrazvokom, redkeje z rentgenskim slikanjem (diaskopijo).

Vstavljena vodila pritrdimo na bolnika s prišitjem uporabljene šablone na kožo, z lepilnimi trakovi ali drugimi tehnikami.

Vrisovanje tarčnih volumnov in načrtovanje obsevanja praviloma poteka s pomočjo MR ali CT posnetkov zdravljenega področja, narejenih v terapevtskem položaju; pri raku prostate lahko v ta namen uporabljamo tudi posnetke, narejene s transrektalnim UZ. Posnetke vnesemo v računalniški program za načrtovanje obsevanja. Na vsako MR, CT ali UZ rezino vrišemo tarčne volumne in kritične organe (zdrava tkiva v bližini tarče). Upoštevaje anatomske razmere pri posameznem bolniku ter vrisane strukture izdelamo obsevalni načrt, ki določa čas zadrževanja virov ^{192}Ir na posameznih položajih v vsakem izmed vstavljenih vodil. (slika 22). S tako izdelanim obsevalnim načrtom zagotovimo, da je doza v tarčnem volumnu ustrezno visoka, ne da bi ob tem presegli dozne omejitve, ki jih narekujejo zdrava tkiva v njegovi okolici.



Slika 22. A – Diagnostični MR posnetek v parasagitalni ravnini: viden je velik tumor maternične vratu, ki prerašča sprednjo steno nožnice ter vrašča v sečnico in sečni mehur (modre puščice). B – Po vstavitvi individualno prilagojenega aplikatorja vrišemo tarčne volumne in rizične organe ter izdelamo obsevalni načrt. C – 3D navidezna bolnica na podlagi vrisanih struktur. Č – Kontrolni MR v parasagitalni ravnini tri mesece po končanem zdravljenju: viden je popoln regres tumorja.

Obsevalni načrt oz. podatke o mestu in času zadrževanja virov ^{192}Ir v vstavljenih vodilih pošljemo v napravo za naknadno polnjenje. Obsevanje poteka v ustrezno zaščiteni sobi, kjer je bolnik sam, zdravstveno osebje pa ga spremlja prek video nadzornega sistema. Vodila s plastičnimi cevkami povežemo z napravo za naknadno polnjenje, ki pri transportiranju vira ^{192}Ir v vodila upošteva podatke obsevalnega načrta. Po končanem obsevanju vodila odstranimo.

Irena Oblak

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z OBSEVANJEM

UVOD

Neželeni učinki zdravljenja z obsevanjem praviloma nastanejo znotraj obsevanega področja. Njihova pojavnost in intenziteta sta odvisni od značilnosti bolnika in od obsevanja. Poleg razlik v občutljivosti med posameznimi vrstami tkiv na obsevanje so pomembni še bolnikova starost, prehrambne navade, kajenje, sočasne bolezni, kot so npr. sladkorna bolezen, visok tlak ali revmatoidni artritis, že obstoječe okvare tkiv oz. organov v obsevalnem polju ter morebitno sočasno ali preteklo sistemsko in kirurško zdravljenje. Pri obsevanju sta pomembna prejeta doza (dnevni in skupni odmerek sevanja) ter volumen obsevanega tkiva. Z uporabo sodobnejših tehnik obsevanja je manjša pojavnost neželenih učinkov, predvsem težjih kasnih okvar. Ob tem se moramo zavedati, da s podaljševanjem preživetja oz. povečevanjem deleža ozdravljenih bolnikov narašča število takih, ki tudi dočakajo pozne posledice zdravljenja. Ker te lahko močno okrnijo kakovost njihovega življenja, pomenijo resen problem in izziv sodobne onkologije.

Po času nastanka ločimo **akutne (zgodnje)** in **kronične (pozne)** neželene učinke zdravljenja z obsevanjem. Po definiciji so akutni učinki tisti, ki se pojavijo v času obsevanja oz. do tri mesece po njem, pozni pa se pojavijo po tem obdobju, lahko tudi več let po končanem zdravljenju. Poznamo tudi t. i. **posledične kasne neželene učinke** (angl. consequential late side effects), ki se razvijejo iz nepopolno zaceljenih akutnih okvar oz. z njihovim napredovanjem ter se nanašajo predvsem na sluznične okvare.

Čas do pojava poškodbe tkiva ali organa je odvisen od hitrosti obnavljanja poškodovanega tkiva. Koža, sluznice in hematopoetski sistem se obnavljajo hitro in reagirajo po tipu akutne obsevalne poškodbe. Zanje je značilna hierarhična organizacija, ki jo tvorijo samoobnavljajoče zarodne celice (bazalni sloj), ki preko prekurzorskih celice (vmesni sloj) prehajajo v zrele, mitotsko neaktivne celice (površinski sloj). Radioobčutljivost celic pada s stopnjo njihove diferenciacije, kar pomeni, da so na obsevanje najbolj občutljive zarodne celice, sledijo prekurzorske, najmanj pa so občutljive zrele, funkcionalne celice. Z obsevanjem torej povzročimo neravnovesje med tvorbo celic (zaradi propadanja celic v bazalnem sloju) in izgubo celic (zaradi luščenja celic površinskega sloja). Čas od obsevanja do trenutka, ko okvara postane vidna, je odvisen od življenjske dobe zrelih celic, resnost okvare pa od deleža preživelih klonogenih celic oz. stopnje motenj v razmerju tvorba/izguba celic.

Draženje kože s tesnimi oblačili, dezodoranti in parfumi, poškodba sluznice z zobno protezo ali trdo in grobo hrano ter kemično draženje s kajenjem, alkoholom, ustnimi vodicami ali začinjeno hrano še poslabšajo že obstoječo poškodbo.

Nastala poškodba se izrazi kot vnetje, bodisi dermatitis ali mukozitis, ki povzroča neprijetne občutke od nedolžne pekočine do zelo hude bolečine. Stopnje radiodermatitisa so prikazane na sliki 23, stopnje radiomukozitisa pa na sliki 24.





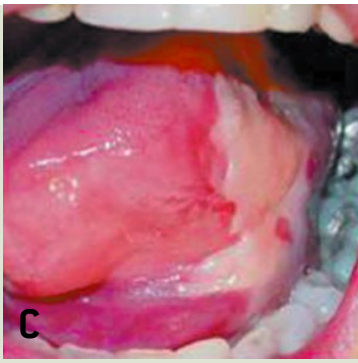




Slika 23: Radiodermatitis. A – stopnja I: začetni eritem ali suho luščenje; B – stopnja II: zmeren do hud eritem; posamezna mesta vlažne deskvamacije, omejena pretežno na kožne gube; zmeren edem; C – stopnja III: vlažna deskvamacija zunaj področja kožnih gub; krvavitev že po manjši poškodbi ali abraziji; Č – stopnja IV: nekroza kože ali razjede celotne debeline dermisa; spontane krvavitve.





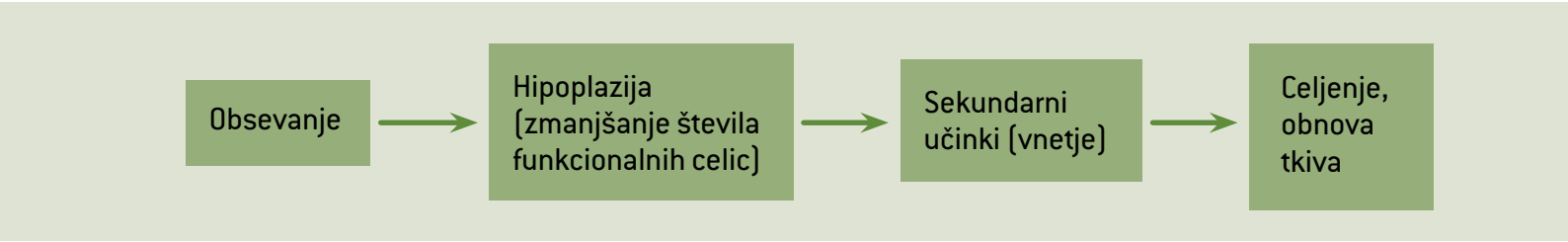




Slika 24: Radiomukozitis. A – stopnja I: eritem sluznice; B – stopnja II: posamezne razjede ali psevdomembrane; C – stopnja III: zlivajoče se razjede ali psevdomembrane; krvavitev že po manjši poškodbi; Č – stopnja IV: nekroza tkiva; hude spontane krvavitve; življenje ogrožajoče posledice.

Pogosto sta podvržena sekundarnim okužbam tako radiodermatitis kot radiomukozitis. Prav drugi lahko povzroči motnje presnove hrane s tenezmi, drisko in izgubo telesne teže oz. hude prehranske motnje, tudi kaheksijo.

Redkeje in predvsem kasneje (zaradi daljše življenjske dobe zrelih krvnih celic) lahko obsevanje kostnega mozga povzroči spremembe v krvni sliki. Akutni neželeni učinki se po končanem obsevanju ob pravilni oskrbi praviloma zacelijo. Izjema so najhujše oblike tovrstnih poškodb, ki se ne zacelijo v celoti in napredujejo v kronično okvaro (posledični kasni neželeni učinki) (slika 25).



Slika 25: Stopnje akutne obsevalne poškodbe tkiv

Parenhimski organi, kot so pljuča, ledvice, jetra ali centralni živčni sistem, spadajo med počasi obnavljajoča tkiva z nizko stopnjo proliferacijske aktivnosti parenhimskih celic. Ta tkiva reagirajo na poškodbo z obsevanjem po tipu kronične obsevalne poškodbe. Zanje je značilna t. i. fleksibilna ureditev, pri kateri ni jasne razmejitve med celičnimi kompartmenti oz. med proliferajočimi zarodnimi celicami in zrelimi funkcionalnimi celicami, ki so v tem primeru prva tarča obsevanja. Te celice so mitotsko neaktivne, vendar imajo ohranjeno zmožnost proliferacije. Ta se aktivira ob obsevalni poškodbi: vstop celice v celični cikel vodi v njen propad. Mehanizem nastanka poškodbe zaznamuje običajno dolga latentna faza, ko celice propadajo, vendar okvara še ni izražena. Vzroka za odloženo izraženost okvare sta dva: značilno počasen celični obrat v teh tkivih in kompenzacijski mehanizem, ki ga predstavlja pluripotentnost zarodnih celic. Ta lastnost omogoča njihovo diferenciacijo v različne vrste funkcionalnih celic, kar zmanjšuje resnost nastale okvare. Tkivna poškodba se torej izrazi, ko pade število funkcionalnih celic pod kritično raven.

Kronični učinki pa niso omejeni le na počasi obnavljajoča tkiva. Dober primer je koža, ki reagira na obsevanje z akutnimi (eritem, luščenje) kot tudi kroničnimi neželenimi učinki (atrofija, fibroza, teleangiektazije) (slika 26).



Slika 26: Kronične spremembe kože po obsevanju: stanjšanje, spremembe v pigmentaciji, teleangiektazije

Kako bo višina doze in vzorec njene razporeditve vplival na tkivo, je odvisno tudi od organizacije funkcionalnih podenot (FPE) v njem. Te tvorijo največji volumen tkiva, ki se lahko obnovi iz ene same preživele klonogene celice. Stopnja okvare je sorazmerna s številom uničenih funkcionalnih podenot, to pa od intrinzične občutljivosti celic (ki tvorijo podenoto) na obsevanje, višine doze sevanja, frakcionacije doze in celokupnega časa obsevanja. Organizacija funkcionalnih podenot je lahko **serijska** ali **vzporedna**. V prvem primeru so funkcionalne podenote nanizane zaporedno, druga za drugo. Funkcija organa je odvisna od funkcioniranja vsake posamezne funkcionalne podenote, kar pomeni, da se klinični učinek (okvara) izrazi že ob uničenju enega samega elementa. Bolj kot vzorec razporeditev doze so v tem primeru pomembne t. i. vroče točke. Tipični primeri takega tkiva so hrbtenjača, črevo in požiralnik. V tkivih z vzporedno organizacijo funkcionalnih podenot te delujejo neodvisno druga od druge, zato se okvara izrazi, šele ko pade število funkcionalnih podenot pod raven, ki še dovoljuje vzdrževanje fiziološke funkcije tkiva. Primeri takih tkiv so pljuča, ledvice in jetra. Tu je pomembna pražna doza oz. je vzorec razporeditve doze pomembnejši od vročih točk. Seveda poznamo tudi tkiva z vmesno organizacijo funkcionalnih podenot, kot so možgani ali oko.

Koncept funkcionalnih podenot se v kliniki kaže v različnih tolerančnih dozah, s katerimi lahko obremenimo posamezna tkiva. Tako npr. je tolerančna doza za obsevanje celega volumna pljuč ali ledvic nizka; kadar pa obsevamo le del organa, je tolerančna doza mnogo višja.

Pri načrtovanju obsevanja je poleg zagotovitve učinkovitosti zdravljenja (uničenje tumorskih celic) pomembno upoštevati tudi, kolikšno dozo še lahko prenesejo zdrava tkiva v obsevanem področju, da ne povzročimo prehudih ali celo usodnih poškodb teh tkiv, ki bi lahko pomembno vplivale na kakovost bolnikovega življenja. Poleg znižanja celokupne doze obsevanja lahko okvaro tkiva omili podaljšanje celokupnega časa trajanja obsevanja, vendar s tem zmanjšamo verjetnost, da bomo dosegli lokalni nadzor. Sočasna kemoterapija ob obsevanju izboljša odgovor tumorja na obsevanje (lokalni nadzor), poveča pa se tudi tveganje za pojav neželenih učinkov obsevanja oz. stopnja njihove resnosti.

Tekom obsevanja, še posebno kadar to traja dlje časa (obsevanja z namenom ozdravitve trajajo 5 do 7 tednov), lahko bolniki navajajo utrujenost in splošno oslabelost. Kateri stranski učinki obsevanja se bodo razvili pri bolniku, je sicer odvisno od dela telesa, ki je obsevan, in od vrste drugih, že omenjenih dejavnikov. Akutni in kronični stranski učinki, ki jih lahko pričakujemo pri obsevanju posameznih organskih sistemov, so navedeni v tabeli 6. Ena najbolj neprijetnih in potencialno usodnih kasnih posledic obsevanja je možnost pojava sekundarnih tumorjev, ki lahko vzniknejo znotraj predhodno obsevanega področja, praviloma 10 do 15 let po prvem zdravljenju z obsevanjem. Ocenjujejo, da je desetletno tveganje za nastanek z obsevanjem izzvanega novega malignega tumorja 1 odstotek ali manj in je, zaradi fizikalnih lastnosti žarkov, nižje pri obsevanju s protoni kot pri obsevanju s fotoni.

Tabela 6: Akutni in kronični neželeni učinki po organskih sistemih

Področje obsevanja/ vrsta neželenih učinkov	Akutni	Kronični
Centralni živčni sistem in hrbtenjača	Prehodno poslabšanje nevrološke simptomatike zaradi edema, povišan intrakranialni pritisk	Motnje koncentracije in kognitivne motnje, katarakta, demielinizacijske poškodbe hrbtenjače (Lhermittov sindrom)
Glava in vrat	Radiodermatitis, radiomukozitis z bolečinami v ustih in žrelu ter motnjami požiranja, govora, okusa, spremembe v sestavi in količini sline	Teleangiektazije, hipo-/hiperpigmentacija, atrofija kože in sluznic, motnje okušanja in pomanjkanja sline, trizmus, karies, lesen vrat (fibroza), osteoradionekroza, hipotireoza
Prsni koš	Ezofagitis, disfagija, odinofagija, hujšanje, kašelj	Pnevmonitis in pljučna fibroza, okvara srčnih zaklopk ter koronarnih žil in perikarda, strikture požiralnika
Trebuh	Slabost in bruhanje, malabsorpcija	Dispeptične težave, malabsorpcija, striktura ali perforacija črevesa, kronična obsevalna nefropatija, ki se klinično kaže kot proteinurija, arterijska hipertenzija, zmanjšana sposobnost koncentriranja urina, anemija
Medenica	Disurične težave, driske, radiodermatitis	Pogosto odvajanje blata, tenezmi, nepopolna izpraznitev črevesja, strikture črevesa, fistule, ileus, radioproktitis, inkontinenca urina, strangurija, hemoragični radiocistitis ali pa kontraktura mehurja ter seksualne motnje, sterilnost, teleangiektazije, hipo-/ hiperpigmentacija kože
Okončine	Radiodermatitis	Fibroza, nastanek kontraktur in edema

Sprotno spremljanje neželenih učinkov zdravljenja je del dobre klinične prakse. Poznamo različne lestvice, s katerimi spremljamo in merimo opažene okvare. Najpogosteje je v rabi lestvica CTCAE (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events), za oceno kroničnih neželenih učinkov pa tudi lestvica EORTC/ RTOG (angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group) in lestvica LENT/SOMA. Zadnja poleg objektivne ocene (znaki, ki jih ugotavlja zdravnik pri pregledu) vključuje tudi subjektivno oceno (simptome, ki jih navaja bolnik) posamezne okvare.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Borras, J. M., Lievens, Y., Dunscombe, P., in sod. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: an ESTRO-HERO analysis. Radiother Oncol 2015; 116: 38–44.
2. Gunderson, L. L., Tepper, J. E. Clinical Radiation Oncology. 4. izdaja. Philadelphia: Elsevier; 2016.
3. Gerbaulet, A., Pötter, R., Mazeron, J. J. in sod (ur.). The GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy. Brussels: ESTRO; 2002.
4. Zobec-Logar, H. B., Jančar, B., Paulin-Košir, S. in sod. Pozne posledice zdravljenja z obsevanjem. V: Grabljevec, K., Novaković, S., Zakotnik, B., Žgajnar, J. (ur.): 20. Onkološki vikend: Rehabilitacija po zdravljenju raka. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Onkološki inštitut, Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2007: 22–33.
5. Dörr, W. Pathogenesis of normal-tissue site-effects. V: Joiner, M., van der Kogel, A. (ur.). Basic clinical radiobiology, 4. izd. Great Britain, Hodder Arnold; 2009: 169–189.
6. Constine, L. S., Milano, M. T., Friedman, D., Morris, M., Williams, J. P., Rubin, P. et al. Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues. V: Halperin, E. C., Perez, C. A., Brady, L. W. (ur.). Principles and practice of radiation oncology, 5. izdaja. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 320–355.

11 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE: OSNOVNI PRINCIPI

Tanja Čufer, Lea Knez, Aleš Mrhar

POVZETEK

Sistemsko zdravljenje raka je zdravljenje z zdravili. Skupaj s kirurškim zdravljenjem in obsevanjem se vpleta v zdravljenje vseh stadijev raka, od operabilnega do lokalno razširjenega in razsejanega raka. Sistemsko zdravljenje raka delimo na zdravljenje s citostatiki (kemoterapija), zdravljenje s hormonskimi zdravili (hormonsko zdravljenje) in zdravljenje z biološkimi zdravili (tarčno zdravljenje in imunoterapija). Citostatiki delujejo na vse hitro deleče se celice, tako rakave kot normalne. Zaradi neselektivnosti citostatikov in zaradi njihovega ozkega terapevtskega indeksa je odmerjanje citostatikov strogo nadzorovano in načrtovano v okviru kliničnih raziskav. Hormonsko zdravljenje deluje v smislu znižanja ravni spolnih hormonov ali preprečevanja vezave spolnih hormonov na hormonske receptorje, uporablja se za zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojk in za zdravljenje raka prostate. Biološko zdravljenje raka obsega tarčno zdravljenje in imunoterapijo. Tarčna zdravila delujejo na določene tarče v rakavi celici, najpogosteje na rastne dejavnike na membrani rakave celice ali v žilju tumorja in na signalne poti v celici. Tarčna zdravila so najučinkovitejša takrat, ko je mogoče določiti tarčo v tumorskem tkivu in zdraviti samo bolnike s prisotno tarčo v tumorju. Med tarčna zdravila spadajo monoklonalna protitelesa, t. i. -mabi, in male molekule, t. i. -nibi. V imunoterapiji raka je prišlo do pomembnega napredka z razvojem zdravil, ki spadajo v skupino zaviralcev kontrolnih točk imunskega odziva. Ta zdravila preprečijo rakavim celicam, da zavrejo delovanje imunskega sistema, in omogočijo imunski odziv limfocitov T in drugih imunskih celic proti rakavim celicam. Posamezne zaviralce kontrolnih točk že uporabljamo za zdravljenje določenih rakov, kot je npr. melanom, v razvoju pa so še številna nova imunska protirakava zdravila.

Sistemsko zdravljenje raka je eno izmed najbolj zahtevnih farmakoloških zdravljenj, ki zahteva zelo dobro poznavanje farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnosti uporabljenih zdravil. Odziv na sistemsko zdravljenje in toksičnost le-tega sta pogosto odvisna tudi od prirojenega genetskega zapisa posameznika (farmakogenetika), ki lahko značilno vpliva na farmakologijo protirakavih učinkovin. V sistemskem zdravljenju raka je zelo pomembno poznavanje mogočih

interakcij med sistemskimi zdravili za raka in ostalimi zdravili ter izogibanje tem interakcijam. Med najpomembnejše štejemo farmakokinetične interakcije na ravni presnove sistemskih zdravil za raka v jetrih preko različnih encimov iz skupine CYP 450. Sočasno zdravljenje z zdravili, ki so ali močni inhibitorji ali induktorji teh encimov, lahko pomembno vpliva na učinkovitost in toksičnost sistemskega zdravljenja. Da bi se izognili interakcijam, moramo pred uvedbo sistemskega zdravljenja raka opraviti natančen pregled možnih interakcij. Učinkovitost sistemskega zdravljenja raka merimo s preživetji bolnikov ter kvaliteto življenja, za objektivno oceno učinkovitosti in toksičnosti pa uporabljamo mednarodno sprejete kriterije RECIST ter CTC.

OSNOVE SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Sistemsko zdravljenje raka je zdravljenje z zdravili in je eden izmed treh temeljnih načinov zdravljenja raka. Skupaj s kirurškim zdravljenjem in obsevanjem se vpleta v zdravljenje vseh stadijev raka, od operabilnega do lokalno razširjenega in razsejanega raka in je pomemben del zdravljenja večine rakov.

Sistemsko zdravljenje raka delimo na zdravljenje s citostatiki (kemoterapija), zdravljenje s hormonskimi zdravili (hormonsko zdravljenje) in zdravljenje z biološkimi zdravili (biološko zdravljenje) (tabela 1). Kemoterapija je najstarejši način zdravljenja raka z zdravili. Prvi citostatik je bil alkilirajoči agens dušikov iperit, ki je bil med obema svetovnima vojnama razvit kot bojni strup. Ko so opazili, da izpostavljenost temu bojnemu strupu vodi v zavoro delovanja kostnega mozga in v hipoplazijo bezgavk, so to učinkovino leta 1942 prvič uporabili za zdravljenje Hodgkinovega limfoma. Po velikem uspehu tega zdravljenja je prišlo neposredno po drugi svetovni vojni do razvoja številnih drugih učinkovin, ki imajo citostatično delovanje, od alkilirajočih učinkovin do antimetabolitov, zaviralcev delitvenega vretena in drugih.

Citostatiki delujejo na ravni sinteze in delovanja deoksiribonukleinske kisline (DNA), ribonukleinske kisline (RNA), beljakovin ali na ravni delitve celic. Glede na mehanizem delovanja citostatiki niso selektivni za rakave celice, temveč delujejo na vse hitro deleče celice, prav delovanje na normalne celice narekuje odmerjanje in režim zdravljenja. Celico prizadenejo med celično delitvijo, kar jo vodi v smrt. Kemoterapija se je izkazala kot zelo učinkovito zdravljenje pri določenih rakih, še posebno pri otroških rakih, germinalnih rakih, malignih limfomih ter levkemijah in pri osteogenem sarkomu. Pri teh rakih je mogoče z zdravljenjem s citostatiki doseči visoko stopnjo ozdravitve, tudi pri razsejani bolezni. Sledijo raki, pri katerih je kemoterapija pokazala določeno stopnjo učinkovitosti, kot so rak dojk, rak jajčnikov, rak debelega črevesa in drugi. Pri teh rakih je mogoče z dopolnilno kemoterapijo po radikalnem kirurškem zdravljenju ali obsevanju značilno povečati delež ozdravljenih, v razsejanem stadiju pa bolezen zazdraviti. Obstajajo pa tudi raki, kot npr. rak ledvic, rak trebušne slinavke, melanom in drugi, ki so na kemoterapijo tako rekoč neodzivni.

Prvo hormonsko zdravljenje raka je bilo kirurško zdravljenje; kirurg Georg Thomas Beatson je konec 18. stoletja v reviji Lancet objavil izsledke učinkovitega zaustavljanja rasti tvorb na dojkah pri ženskah, katerim je naredil ovariektomijo. V prejšnjem stoletju je sledil razvoj hormonskih zdravil, kot so analogi gonadotropin sproščujočih hormonov (agonisti GnRH), antiestrogenov, antiandrogenov in še drugih hormonskih zdravil. Po pričakovanjih je hormonsko zdravljenje učinkovito pri raku prostate, ki je tako rekoč vedno hormonsko odvisen, in pri okoli dveh tretjinah bolnic z rakom dojk, ki imajo hormonsko odvisno bolezen.

Biološko zdravljenje raka obsega tarčno zdravljenje in imunoterapijo. Biološka zdravila naj bi bila po definiciji pridobljena z biotehnološkimi procesi, kar pa ne drži popolnoma. Med tarčna zdravila namreč spadajo tudi male molekule, ki so pridobljene s kemično sintezo. Tarčna zdravila delujejo na določene strukture v rakavi celici ali njeni okolici, pomen teh struktur za rakavo celico pa so osnova za selektivnost delovanja tarčnih zdravil. Te strukture oziroma tarče so najpogosteje receptorji za rastne dejavnike (na rakavi celici ali v žilju tumorja) in elementi signalnih poti v sami celici, ki vodijo rakavo celico v nenadzorovano rast, razmnoževanje in nesmrtnost. Tarčna zdravila, ki delujejo na te tarče, so najučinkovitejša takrat, ko je mogoče zanesljivo določiti tarčo v tumorskem tkivu in s tarčnimi zdravili zdraviti samo bolnike s prisotno tarčo v tumorju. Tarčno zdravljenje se danes uporablja za zdravljenje številnih rakov. Kljub razmeroma visoki učinkovitosti tarčnega zdravljenja pa s tarčnimi zdravili še vedno ni mogoče doseči ozdravitve razsejane rakave bolezni, ampak samo zazdravitev. Lahko pa tarčna zdravila, uporabljena v dopolnilnem zdravljenju po operaciji tumorja ali v kombinaciji z radioterapijo, še povečajo delež ozdravljenih bolnikov. Primer je dopolnilno zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojk s proti HER2 usmerjenim monoklonalnim zdravilom trastuzumab ali sočasno zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu z obsevanjem in monoklonalnim zdravilom cetuksimab.

Zdravljenje raka s spodbujanjem lastnega imunskega odgovora organizma je bil od nekdaj nedosežen cilj v onkologiji. V zadnjih letih je prišlo do pomembnega napredka z razvojem zdravil, ki spadajo v skupino zaviralcev kontrolnih točk imunskega odziva (angl. Immune Checkpoint Inhibitors – CPI). Ta zdravila preprečijo rakavim celicam, da zavrejo delovanje imunskega sistema, in omogočijo delovanje limfocitov T in drugih imunskih celic proti rakavim celicam in njihovo uničenje. V zdravljenju se že uporabljajo zdravila, usmerjena proti kontrolnim točkam CTLA4 (angl. Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4), PD-L1 (angl. Programmed cell Death-Ligand 1) in PD-1 (angl. Programmed cell Death protein 1). Kot učinkovita in varna so se izkazala pri zdravljenju melanoma, nedrobnoceličnega raka pljuč in raka ledvic, pri številnih drugih rakih pa so v fazi kliničnega preizkušanja.

Tabela 1. Vrste sistemskega zdravljenja raka

Kemoterapija
Hormonsko zdravljenje
Biološko zdravljenje • Tarčno zdravljenje • Imunoterapija

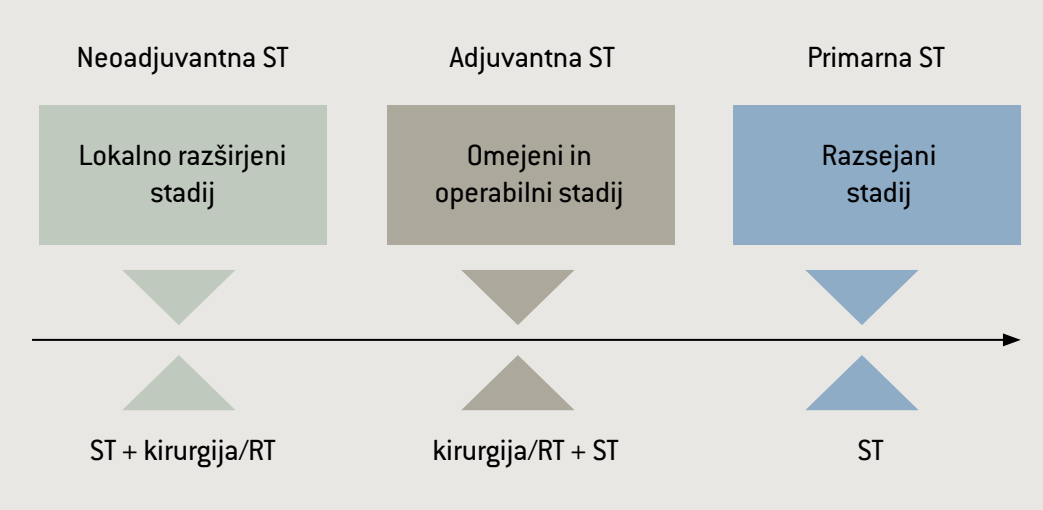
NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE, ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE IN ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI

Sistemsko zdravljenje se vpleta v celostno zdravljenje rakavih bolezni pri večini anatomskih stadijev raka in pri večini rakov (slika 1). Glede na anatomski obseg rakave bolezni (stadij) in glede na to, kako se sistemsko zdravljenje dopolnjuje z lokalnim, kirurškim in obsevalnim zdravljenjem raka, ločimo predoperativno ali predobsevalno (neoadjuvantno ali indukcijsko) sistemsko zdravljenje, pooperativno ali poobsevalno dopolnilno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje in sistemsko zdravljenje razsejane bolezni (tabela 2).

Neoadjuvantno ali indukcijsko (preoperativno, predobsevalno) sistemsko zdravljenje se uporablja predvsem pri lokalno razširjenem raku. Namen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja lokalno razširjene bolezni je zmanjšanje lokalnega tumorja in pripadajočih bezgavk do te mere, da je mogoče radikalno kirurško zdravljenje ali obsevanje. Dodatno pa z neoadjuvantnim zdravljenjem delujemo tudi na posamezne rakave celice, ki so že zašle po telesu. Tudi v primeru operabilne bolezni se pri nekaterih rakih, kot sta raka dojk in grla, lahko odločimo za neoadjuvantno zdravljenju z namenom zmanjšati obseg bolezni v tolikšni meri, da je mogoče kirurško zdravljenje z ohranitvijo organa (rak dojk) oziroma preveriti kemosenzibilnost (in s tem radiosenzibilnost) tumorskih celic: v primeru občutljivih tumorjev sledi grlo ohranjujoče zdravljenje – obsevanje, v nasprotnem odstranitev grla (rak grla). V neoadjuvantnem zdravljenju se zaenkrat poslužujemo predvsem kemoterapije, uporabljamo pa ga pri raku dojk, raku pljuč, raku danke, raku sečnika, raku jajčnikov, raku grla in pri številnih drugih rakih. Po pričakovanju neoadjuvantno sistemsko zdravljenje povečuje možnost radikalnega kirurškega zdravljenja oziroma manj obsežnih operacij, medtem ko je njegov vpliv na mikrozasevke in s tem na ozdravitev primerljiv z adjuvantnim zdravljenjem.

Adjuvantno (dopolnilno) sistemsko (pooperativno, poobsevalno) zdravljenje uporabljamo po radikalni kirurški odstranitvi raka ali radikalnem obsevanju. Zavedati se moramo namreč, da je rak sistemska bolezen in da rakave celice vedno zaidejo v krvni obtok. Dopolnilno sistemsko zdravljenje je namenjeno uničenju posameznih celic v telesu, t. i. mikrozasevkov. V dopolnilnem sistemskem zdravljenju uporabljamo citostatike, hormonska zdravila in tarčna zdravila. Vrsto dopolnilnega sistemskega zdravljenja izberemo glede na učinkovitost posameznega sistemskega zdravljenja pri določenem raku. Dopolnilno kemoterapijo uporabljamo pri številnih rakih od raka dojk, raka debelega črevesa in danke, raka jajčnikov, raka pljuč do osteogenega sarkoma, karcinoma nosnega žrela in še drugih rakov. Dopolnilno hormonsko zdravljenje je temelj dopolnilnega zdravljenja hormonsko odvisnega raka dojk. Dopolnilno tarčno zdravljenje pa danes uporabljamo pri zdravljenju HER2-pozitivnega raka dojk in gastrointestinalnih tumorjev (GIST).

Primarno sistemsko zdravljenje raka uporabljamo kot osnovno zdravljenje rakave bolezni pri bolnikih v razsejanem stadiju rakave bolezni, pa tudi v primeru lokaliziranih stadijev bolezni pri nekaterih, na sistemsko terapijo zelo občutljivih rakih, kot so limfomi, germinalni raki idr.. V vseh primerih sistemsko zdravljenje lahko dopolnjujemo s paliativnimi obsevanji npr. kosti ali centralnega živčnega sistema ali s paliativnimi kirurškimi posegi, kot je npr. odstranitev dela črevesa pri raku debelega črevesa. V primeru oligometastatske bolezni (do pet zasevkov v enem ali dveh organih) vedno pogosteje ob sistemskem zdravljenju priporočajo tudi kirurško odstranitev tako primarnega tumorja kot zasevkov, kar zlasti velja za rak debelega črevesa, pa tudi za rak dojk in celo rak pljuč.



Slika 1. Mesto sistemske terapije v multidisciplinarnem zdravljenju raka

Tabela 2. Načini sistemskega zdravljenja

Način	Stadij raka	Izvedba
Neoadjuvantno zdravljenje (preoperativno, predobsevalno)	Lokalno razširjeni	Pred radikalnim kirurškim/obsevalnim
Adjuvantno (dopolnilno) zdravljenje (pooperativno, poobsevalno)	Omejeni in operabilni	Po radikalnem kirurškem/ obsevalnem zdravljenju
Primarno zdravljenje	Razsejana bolezen	Prvo in osnovno zdravljenje

FARMAKOLOGIJA PROTIRAKAVIH ZDRAVIL

Sistemsko zdravljenje raka je eno izmed najbolj zahtevnih farmakoloških zdravljenj, ki med drugim zahteva tudi zelo dobro poznavanje farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnosti uporabljenih zdravil. Zdravila, ki jih uporabljamo v sistemskem zdravljenju raka, imajo namreč pogosto ozko terapevtsko okno, vpletamo jih v kompleksne režime zdravljenja in nemalokrat jih uporabljamo pri bolnikih, ki se bistveno razlikujejo od tistih, na katerih so bila zdravila proučevana v kliničnih študijah. V nadaljevanju opisujemo osnovne pojme farmakologije, ki so potrebni za razumevanje in tolmačenje glavnih informacij o teh zdravilih (tabela 3, slika 2).

Tabela 3. Predstavitev osnovnih pojmov farmakologije

Pojem	Definicija
Farmakodinamika	Veda, ki opisuje vpliv zdravila na telo
Farmakokinetika	Veda, ki opisuje vpliv telesa na zdravilo
Farmakogenetika	Veda, ki proučuje povezave med genskim zapisom posameznika in izidi zdravljenja z zdravili



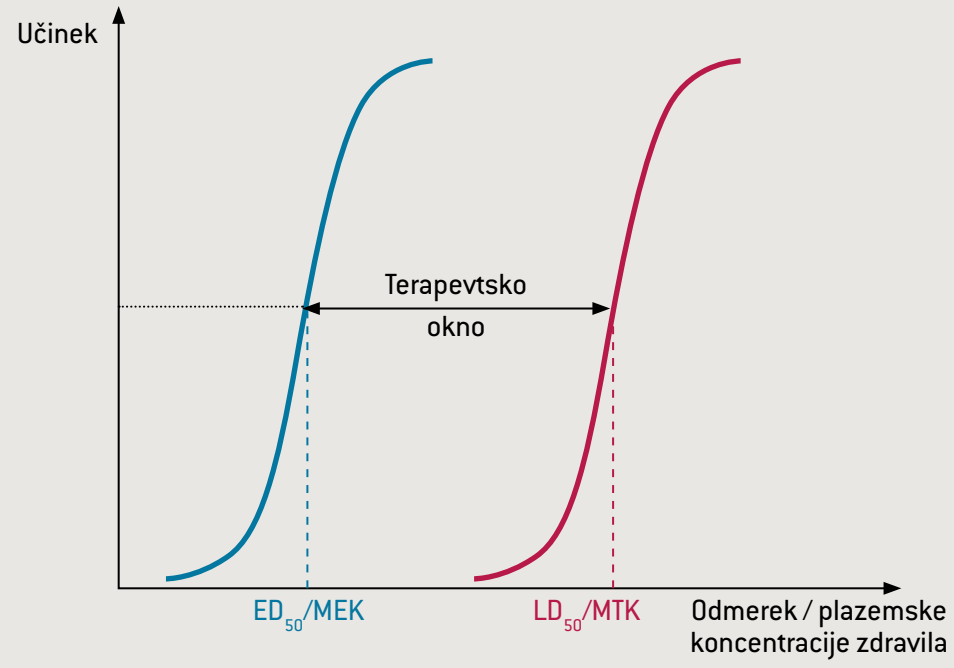
Slika 2. Slikovni prikaz osnovnih pojmov farmakologije

FARMAKODINAMIKA

Farmakodinamika opisuje vpliv zdravila na telo, tj. želene in neželene učinke zdravljenja z zdravilom. Da bi maksimizirali učinke na rakavo celico in minimizirali učinke na zdrave celice, načrtujemo protirakava zdravila tako, da ciljajo molekule in procese, ki so ključni in značilni za rakave celice. S tem skušamo povečati selektivnost protirakavih zdravil za rakave celice. Izraženi učinki zdravil temeljijo na mehanizmu delovanja zdravila, obseg učinka pa je običajno povezan s plazemskimi koncentracijami. Pri tem je predvsem pomembno razmerje med plazemskimi koncentracijami učinkovitih in toksičnih odmerkov. To razmerje kvantificiramo s parametrom **terapevtski indeks**, ki pomeni razmerje med odmerkom oz. koncentracijo zdravila, pri kateri je 50-odstotna verjetnost

za pomembne neželene učinke (npr. življenje ogrožujoča mielosupresija), in odmerkom oz. koncentracijo zdravila, pri kateri je 50-odstotna verjetnost za želeni učinek (npr. zmanjšanje tumorja; slika 3). Protirakava zdravila imajo majhen terapevtski indeks (manj kot 2), ki pogosto vodi do tega, da se tudi ob predpisu citostatikov v terapevtskih odmerkih srečamo z resnimi neželenimi učinki. **Terapevtski indeks se veča z večanjem selektivnosti zdravila za rakavo celico.** Tako na primer je terapevtski indeks izrazito nizek pri citostatikih, pri katerih selektivnost zdravil temelji na hitrosti deljenja celic, in večji pri tarčnih zdravilih, pri katerih selektivnost temelji na molekularnih spremembah, značilnih skoraj izključno za rakave celice.

Zaradi nizkega terapevtskega indeksa, predvsem cistostatikov, uvrščamo protirakava zdravila med zdravila, ki so povezana z visokim tveganjem za resne neželene dogodke zdravljenja z zdravili. Vsaka napaka v predpisu, pripravi in aplikaciji teh zdravil, npr. predpis dvakrat večjega odmerka zdravila, lahko ogrozi bolnikovo življenje. Zato je pomembno, da v vsakodnevno prakso vgradimo mehanizme za zmanjšanje tega tveganja, npr. z elektronsko podprtim predpisovanjem protirakavih zdravil z dvojno kontrolo predpisanih in pripravljenih zdravil.

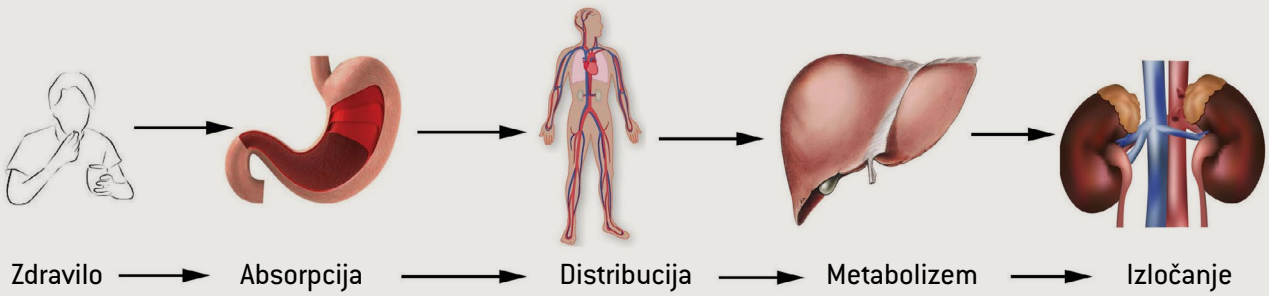


ED50 (angl. effective dose 50 %) = odmerek, pri katerem je 50-odstotna verjetnost za želeni učinek;
LD50 (angl. lethal dose 50 %) = odmerek, pri katerem je 50-odstotna verjetnost za smrtni izid;
MEK = minimalna efektivna koncentracija; MTK = minimalna toksična koncentracija

Slika 3. Terapevtsko okno

FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetika opisuje vpliv telesa na zdravilo, kar proučujemo preko časovnega poteka spreminjanja koncentracij zdravil v v plazmi oz. serumu. Pot zdravila v telesu opisujemo preko procesov ADME (angl. A = absorbtion = absorpcija; D = distribution = distribucija; M = metabolism = metabolizem; E = elimination = eliminacija), katerih končni cilj je zagotoviti terapevtske koncentracije v biofazi, v kateri se nahajajo tarče, ter obvarovati telo pred zdravilom (v stopnji absorpcije in distribucije) in tega čim hitreje izločiti iz telesa (v stopnji metabolizma in eliminacije) (slika 4). V nadaljevanju je vsak izmed teh procesov predstavljen ločeno.



Slika 4. Osnovni farmakokinetični procesi v telesu

Proces **absorpcije** je pomemben samo za zdravila, ki jih dajemo peroralno, pri čemer se mora zdravilo najprej raztopiti in nato še absorbirati (iz gastrointestinalnega trakta) ter preiti predsistemski metabolizem (v lumnu in steni prebavnega trakta ter v jetrih), preden doseže sistemski krvni obtok. Procese na vsaki izmed teh stopenj kvantificiramo s parametrom **biološka uporabnost** zdravila, ki je definirana z obsegom in hitrostjo prehoda zdravilne učinkovine iz mesta aplikacije v centralni krvni obtok. Biološka uporabnost peroralnih zdravil je vedno slabša od intravensko apliciranih, pri katerih je biološka uporabnost po definiciji 100-odstotna; zato so ob peroralnem zdravljenju z isto zdravilno učinkovino praviloma vedno potrebni večji odmerki kot pri parenteralnem zdravljenju. Dodatno je peroralno zdravljenje podvrženo številnim dejavnikom, npr. spremenjena absorpcija zdravila ob hkratnem jemanju s hrano ali ob zmanjšanem pretoku krvi skozi prebavila, kar lahko pomembno pripomore k inter- in intraindividualni variabilnosti same biološke uporabnosti. Večina protirakavih zdravil se uporablja v parenteralni obliki, čeprav število peroralnih zdravil narašča. Peroralno zdravljenje je zagotovo bolj prijazno do bolnika, vendar zaradi dolgotrajnega, običajno vsakodnevnega jemanja zdravil prinaša nove izzive v smislu zagotavljanja rednega jemanja zdravil skladno z navodilom za uporabo zdravila.

Ko zdravilo doseže sistemski krvni obtok, se razporedi po telesu v procesu **distribucije**. Pri porazdeljevanju zdravila imajo pomembno vlogo tudi prenašalni

proteini na bioloških membranah, kot npr. P-glikoprotein. Čeprav je P-glikoprotein v zdravljenju raka bolj poznan kot eden izmed glavnih nosilcev razvoja odpornosti na sistemsko zdravljenje, ima pomembno vlogo tudi v farmakokinetiki zdravil, pri kateri izloča substrate iz celic in tako npr. zmanjša absorpcijo zdravil iz prebavnega trakta in njihov prehod skozi krvno-možgansko pregrado. Na samo porazdeljevanje zdravila po telesu vpliva več dejavnikov. V nadaljevanju so našteti primeri takih s klinično pomembnimi posledicami:

- lastnosti zdravila, npr. izredno hidrofilna zdravila, kot je metotreksat, se razporejajo po ekstracelularnem prostoru in se zato akumulirajo npr. v plevralnem izlivu, s čimer se podaljša njegov razpolovni čas in posledično tudi neželeni učinki;
- lastnosti tarčnega organa, npr. najbolj občutljivi organi, kot so možgani, so se tekom evolucije zaščitili pred ksenobiotiki s krvno-možgansko pregrado, ki je slabo prepustna za večino zdravil in kot taka pripomore k slabšim odgovorom na zdravljenje rakavih celic v centralnem živčnem sistemu;
- lastnosti tumorja, npr. ko je porazdeljevanje zdravil v centralne, slabo prekrvavljene predele velikih tumorjev ohromljeno; in
- lastnosti bolnika, npr. ko bo v primeru zdravil, ki se v velikem deležu vežejo na proteine, ob hipoalbuminemiji več proste učinkovine in posledično več neželenih učinkov.

Naslednji proces, kateremu je zdravilo podvrženo, je **metabolizem**. Presnova zdravil poteka v največji meri, vendar nikakor ne izključno, v jetrih, kjer se preko oksidacije z encimi družine citokromov P450 (CYP P450) in drugimi procesi metabolizma prve faze ter preko konjugacije z glukoronsko kislino in drugimi substrati v metabolizmu druge faze zdravilo pretvori v bolj hidrofilno obliko, ki se hitreje izloči iz telesa. Ni nujno, da se v procesu presnove protirakavo zdravilo vedno presnovi v neaktivne presnovke. Nekatera zdravila, npr. tamoksifen, se presnovijo v farmakološko celo bolj aktivne presnovke, nekatera predzdravila, npr. ciklofosfamid, pa se prav preko teh procesov aktivirajo v aktivno citotoksično zdravilo. Na sam proces presnove vplivajo prirojeni genetski polimorfizmi v vpletenih encimih (več v poglavju Farmakogenetika) in sočasno jemanje zdravil z vplivom na aktivnosti teh encimov (več v poglavju Interakcije med zdravili). Pričakovano se jetrna presnova zmanjša tudi ob okrnjeni jetrni funkciji. Žal v vsakodnevni klinični praksi nimamo enostavnega pokazatelja okrnjene jetrne presnove: verjetno je temu še najbližje indeks Child-Pugh. Indeks Child-Pugh ocenjuje jetrno okvaro preko biokemične ocene funkcije jeter (vrednosti albumina, protrombinskega časa, celokupnega bilirubina) in kliničnih znakov jetrne okvare (prisotnost encefalopatije in ascitesa). Procesu presnove so podvržena tako rekoč vsa tarčna zdravila iz skupine malih molekul, hormonska zdravila ter nekateri citostatiki, med katerimi so vsi citostatiki naravnega izvora in nekateri drugi, ki so v obliki predzdravil ali so podvrženi konjugaciji. Nasprotno pa presnova monoklonskih protiteles poteka po popolnoma drugačnem mehanizmu.

Monoklonska protitelesa se razgrajujejo kot drugi proteini v organizmu preko procesov celičnega katabolizma, npr. proteolize, ki so visoko zmogljivi, niso nasitljivi in so zato neobčutljivi za zunanje dejavnike.

Večina zdravil se na koncu v procesu **eliminacije** izloča kot aktivni ali neaktivni presnovek v urin, manj pogosto in v manjši meri pa tudi v blato. Ob zmanjšani ledvični funkciji je običajno treba prilagoditi odmerke zdravil, ki se izločajo preko ledvic v aktivni obliki. Dodatno je pri zdravljenju z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, predvsem citostatiki, pomembno z ustrezno hidracijo zagotoviti zadostno izločanje zdravila.

Farmakokinetični parameter, ki opisuje, koliko časa je zdravilo prisotno v telesu, je **razpolovni čas zdravila**. Ta nam pove, v kolikšnem času bo plazemska koncentracija zdravila padla na polovico. Na podlagi razpolovnega časa zdravila lahko ocenimo, v kolikšnem času bodo dosežene stacionarne koncentracije zdravila in v kolikšnem času po prekinitvi zdravljenja se bo večina zdravila izločila iz telesa. Obe stanji dosežemo po preteku približno petih razpolovnih časov zdravila. Razpolovni čas posameznega zdravila je odvisen od dveh parametrov: od celokupnega očistka zdravila, ki je merilo za eliminacijo zdravila iz telesa vključno s sistemskim metabolizmom, in od volumna porazdelitve, ki je merilo za porazdeljevanje zdravila po telesu. Vsi dejavniki, ki vplivajo na celokupni očistek zdravila in volumen porazdelitve, vplivajo na razpolovni čas zdravila, npr. sočasno zdravljenje z zaviralcem jetrnih encimov ali okrnjena ledvična funkcija, kar posledično vodi do spremenjenih plazemskih koncentracij zdravila. Tako bo npr. podaljšan razpolovni čas zdravila ob sočasnem zdravljenju z zaviralci jetrnih citokromov in ob nespremenjenem režimu odmerjanja privedel do večjih plazemskih koncentracij tega zdravila in obratno.

FARMAKOGENETIKA

Farmakogenetika proučuje povezavo med prirojenim genetskim zapisom v celicah vsakega posameznika in njegovim odzivom na določeno zdravilo. Farmakogenetika deloma razloži opažene razlike v učinkovitosti in varnosti protirakavih zdravil med posamezniki. Najbolj so proučeni polimorfizmi v zapisih za encime, ki sodelujejo v presnovi zdravil. Danes so na podlagi genetskih polimorfizmov jasno opredeljene skupine ljudi, ki so hitri presnovniki, normalni presnovniki in počasni presnovniki zdravil, ki se presnavljajo preko encimov CYP P450, ter povezave med genskimi polimorfizmi ter spremenjeno farmakokinetiko zdravil, npr. za gen UGT 1A1 in irinotekan, za 6-merkaptopurin in TPMT ter za 5-fluorouracil in DPD. Tako so npr. opisane razlike v plazemskih koncentracijah bolj aktivnega presnovka tamoksifena, endoksifena, med dobrimi in slabimi presnovnikih CYP 2D6, preko katerega se tamoksifen presnavlja v bolj aktiven endoksifen. Danes vemo, da sta presnova in delovanje vsaj nekaterih protirakavih zdravil povezana z genskim zapisom posameznega bolnika, vendar pa nobeno spoznanje zaenkrat ni tako trdno, da bi bila v rutinski obravnavi priporočena genotipizacija za kateri koli encim z namenom uporabe katerega koli protirakavega zdravila.

INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

S pojmom **interakcije med zdravili opisujemo interakcije na ravni delovanja (farmakodinamike) zdravil in interakcije na ravni absorpcije, distribucije, metabolizma in eliminacije (farmakokinetike) zdravil.**

Farmakodinamične interakcije so posledica podobnega ali nasprotujočega farmakološkega učinka zdravil, brez sprememb v farmakokinetiki posamezne učinkovine. Sinergistično delovanje dveh zdravil pogosto izkoriščamo za dosego boljšega kliničnega odziva in je ta interakcija celo zaželena, npr. s sočasno uporabo proti HER2 usmerjenih protiteles trastuzumab in pertuzumab ali s kombiniranjem citostatikov, ki delujejo v različni fazi celičnega cikla, v kemoterapevtskih shemah. Nasprotno pa velja v primeru, ko imata zdravili isti neželeni učinek in se s sočasno uporabo poveča tveganje za njegov pojav, npr. povečano tveganje za razvoj srčnega popuščanja ob sočasni uporabi trastuzumaba s kardiotoksičnimi zdravili, npr. antraciklini.

Farmakokinetične interakcije so posledica spremenjene absorpcije, distribucije, metabolizma ali eliminacije uporabljenih učinkovin, kar neizogibno vodi v spremenjen profil plazemskih koncentracij ene ali obeh učinkovin. Na farmakokinetične interakcije moramo biti bolj pozorni pri peroralnih zdravilih, ki so podvržena procesom absorpcije, in pri zdravilih, ki se presnavljajo v jetrih, kar so praviloma (ampak ne izključno) vsi citostatiki naravnega izvora, večina hormonskih zdravil in sinteznih tarčnih zdravil. Interakcije na ravni presnove in prenašalnih proteinov so med najbolj pogostimi in pomembnimi, za njihovo razumevanje pa moramo ločiti med pojmi substrat, zaviralec ali inhibitor in pospeševalec ali induktor: **substrat** je učinkovina, ki je predmet delovanja posameznega encima; **zaviralec ali inhibitor** zavira delovanje določenega encima; **pospeševalec ali induktor** poveča izražanje določenega encima. Zdravila se presnavljajo preko različnih encimov iz skupine CYP 450 (npr. izooblike CYP 1A2, 2D6, 3A4 itd.) zato je lahko posamezna učinkovina substrat, inhibitor ali induktor za samo eno izmed izooblik. Interakcije med zdravili so pomembne le, če se presnavljajo ali vplivajo na isto izoobliko CYP. Tako lahko ob hkratnem predpisu substrata in močnega inhibitorja CYP 3A4 pričakujemo, da se bo razpolovni čas substrata podaljšal in se bo njegova sistemska izpostavljenost povečala, posledično se bo povečalo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila. Obratno pričakujemo ob sočasnem zdravljenju z močnimi induktorji nekega CYP-a, ob katerem bo pospešena presnova substrata vodila v njegovo manjšo sistemsko izpostavljenost in terapevtski učinek. Podobni principi veljajo tudi za interakcije na ravni prenašalnih proteinov, npr. P-glikoproteina, pri katerem se najpomembnejše interakcije kažejo kot spremenjeno izločanje zdravil v urin in blato. V tabeli 4 so prikazani močni in zmerni inhibitorji in induktorji encimov družine CYP in P-glikoproteina. Vedeti moramo, da večina navedenih zdravil vpliva samo na eno izoobliko CYP (npr. CYP 3A4) in je ob predpisu sistemskih zdravil za raka, ki se presnavljajo preko encimov iz skupine CYP 450, in navedenih zdravil vedno treba opraviti natančen pregled interakcij po posameznih izoencimih CYP 450.

Tabela 4. Močni (v krepkem tisku) in zmerni inhibitorji in induktorji citokromov P450 (CYP) in P-glikoproteina

Proteini	Inhibitorji	Induktorji
CYP	Antiaritmiki: amiodaron, propafenon	Antiepileptiki: **fenitoin,** fenobarbital, **karbamazepin**
	Antibiotiki: ciprofloksacin, **klaritromicin, telitromicin**	Bosentan
	Antidepresivi: **bupropion,** duloksetin, **fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin**	Efavirenz
	Antimikotiki: **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol,** posakonazol, terbinafin, **vorikonazol**	**Rifampicin**
	Zdravila z delovanjem na viruse: **boceprevir**, indinavir, **kobicistat, nelfinavir, ritonavir, telaprevir**	Šentjanževka
	Druga kardiovaskularna zdravila: diltiazem, gemfibrozil, **tiklopidin,** verapamil	
	Druga zdravila: **cinakalcet, kinidin,** mirabegron, moklobemid, omeprazol	
	Zdravila v sistemskem zdravljenju raka: aprepitant, imatinib, **ketokonazol**, krizotinib	
P-glikoprotein	Antiaritmiki: amiodaron, dronedaron	Karbamazepin
	Antibiotiki: klaritromicin	Rifampicin
	Antimikotiki: itrakonazol, ketokonazol	Šentjanževka
	Zdravila z delovanjem na viruse: ritonavir, telaprevir	
	Druga kardiovaskularna zdravila: ranolazin, verapamil	
	Druga zdravila: ciklosporin, kinidin	
	Zdravila v sistemskem zdravljenju raka: lapatinib	

Ob sistemskem zdravljenju raka smo osredinjeni predvsem na **vpliv drugih zdravil na delovanje protirakavih zdravil**. Med najbolj proučenimi interakcijami so interakcije med tamoksifenom, ki se preko CYP 2D6 presnovi v bolj aktivni endoksifen, in inhibitorji tega encima, med katerimi so tudi številni antidepresivi (med najmočnejšimi so npr. paroksetin, fluoksetin, bupropion). Interakcijam se je vedno najbolje izogniti, zato je v zgornjem primeru, ob nujnosti nadaljevanja zdravljenja z antidepresivom, smiselno tega zamenjati s takim, ki ne stopa v tovrstno interakcijo (npr. escitalopram, venlafaksin, mirtazapin). Na interakcije moramo biti vedno pozorni tudi pri bolnikih, ki prejemajo starejše antiepileptike (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital), ki močno inducirajo jetrne citokrome in tako privedejo do klinično pomembnega znižanja, običajno krepko nad 50 %, sistemske izpostavljenosti protirakavim zdravilom, ki so substrati za citokrome ali prenašalne proteine, in posledično izostanku terapevtskega učinka. Morda pomenijo v klinični praksi še večji izziv zdravila za zdravljenje drugih stanj, ki so močni inhibitorji, kot npr. antimikotiki flukonazol, itrakonazol in vorikonazol ter antibiotiki klaritromicin in ciprofloksacin, ki povečajo sistemsko izpostavljenost posameznih protirakavih zdravil in lahko, predvsem v primeru zdravil z ozkim terapevtskim oknom, privedejo tudi do življenje ogrožajočih neželenih učinkov.

Seveda pa lahko tudi **protirakava zdravila vplivajo na delovanje drugih zdravil**. Tovrstne interakcije se praviloma pojavijo v manjšem obsegu in so zato običajno manj klinično pomembne z izjemo delovanja protirakavih zdravil na spremenjeno delovanje zdravil z ozkim terapevtskim oknom. Med temi zdravili se najbolj pogosto srečamo z antikoagulantom varfarinom, za katerega je že v osnovi značilna inter- in intraindividualna variabilnost njegovega učinka. Ker se ta variabilnost še poveča pri onkoloških bolnikih in ob zdravljenju s sistemsko terapijo raka, običajno vse bolnike prevedemo iz varfarina na zdravljenje z nizkomolekularnimi heparini.

V interakcije se lahko vpletajo tudi zdravila, ki jih uporabljamo v sistemskemu zdravljenju raka kot podporno terapijo, npr. aprepitant predvsem kot inhibitor jetrnih citokromov, in nekateri setroni, in sicer dolasetron in ondansetron, ki podaljšujeta QT interval. Med zdravili, ki jih uporabljamo v sklopu podpornega sistemskega zdravljenja raka, se omenja kot induktor jetrnih encimov tudi glukokortikoid deksametazon.

V interakcije na nivoju CYP niso vpletena samo zdravila, ampak tudi npr. kajenje, ki inducira CYP 1A2, in prehrana ter prehranska dopolnila. Tako sta poznana šentjanževka kot induktor encimov družine CYP in grenivka kot močan inhibitor CYP 3A4. Vsi ti dejavniki okolja in prehrane lahko močno vplivajo na presnovo protirakavih zdravil.

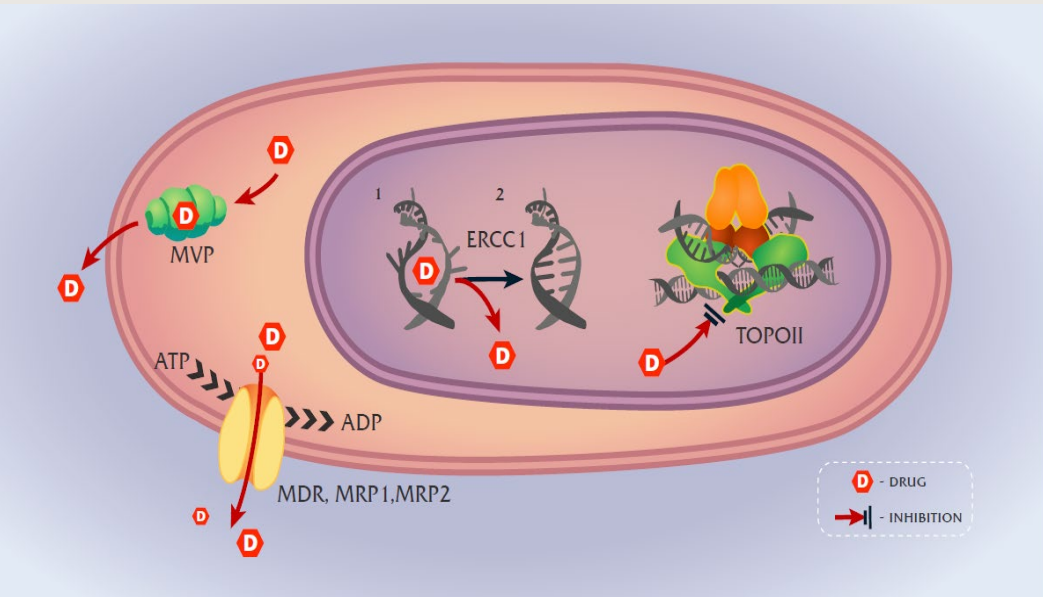
Ustrezna prepoznava in ukrepanje ob klinično pomembnih interakcijah sta pomembna za zagotavljanje varnosti in učinkovitosti sistemskega zdravljenja raka. Prvi ukrep pri zmanjšanju tveganja za interakcije med zdravili pa je skrben premislek o nujnosti predpisa vsakega posameznega zdravila ter prehranskega dopolnila.

REZISTENCA NA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Rezistenca na protirakava zdravila je lahko prirojena ali pridobljena tekom zdravljenja. O prirojeni rezistenci govorimo takrat, ko ob zdravljenju sploh ne pride do zmanjšanja tumorske mase. Rakave celice so lahko rezistentne na zdravljenje s citostatiki zaradi celične kinetike, slabe prekrvavitve tumorjev ali pa zaradi slabega prehoda citostatika v rakavo celico. Rezistenca, katere vzroki temeljijo na celični kinetiki, se nanaša na dejstvo, da so nekatere rakave celice v fazi mirovanja in citostatiki ne morejo delovati nanje. To rezistenco lahko delno premagamo s sočasno uporabo fazno nespecifičnih citostatikov in fazno specifičnih citostatikov. Drugi način za premagovanje te rezistence je zmanjšanje tumorske mase s kirurgijo ali obsevanjem. Znano je namreč, da se z večanjem tumorske mase celice manj delijo in da pride do t. i. mirovanja tumorskih celic, ko tumorska masa doseže določeno velikost. Zmanjšanje tumorske mase tudi izboljša prekrvavitev celic.

Tekom zdravljenja rakave celice pogosto razvijejo rezistenco na zdravljenje. Znani mehanizmi rezistence na citostatike so povečano izločanje citostatika iz raka-

vih celic s prekomernim izražanjem prenašalnih proteinov, spodbujanje popravljalnih mehanizmov za DNA, npr. preko povečane izraženosti popravljalnega encima ERCC1 ali s povečanim izražanjem beljakovin, npr. topoizomeraze II, ki jo citostatik kompetitivno inhibira (slika 5). Najpogostejši razlog pridobljene rezistence na citostatike je prekomerno izraženje prenašalnega proteina P-glikoproteina na membrani rakave celice. P-glikoprotein je prisoten v membrani številnih zdravih celic, zlasti v ledvičnih celicah, celicah epitela prebavnega trakta, celicah možganskih open itd., in je odgovoren za črpanje toksičnih hidrofobnih substanc (ksenobiotikov) iz celic. Rakave celice imajo velikokrat na svoji membrani močno izražen P-glikoprotein. Zaradi širokega nabora substratov P-glikoproteina govorimo, da so te celice razvile rezistenco na številne citostatike (angl. Multidrug Resistance – MDR). Poskušalo se je razviti zdravila, ki bi odpravila to rezistenco, a so se vsa izkazala kot preveč toksična za klinično uporabo. Ker se tekom citostatskega zdravljenja praviloma razvije rezistenca na uporabljene citostatike, v naslednjih linijah kemoterapije praviloma vedno uporabimo drugačne citostatike. Kljub temu je vsaka naslednja linija kemoterapije praviloma manj uspešna od predhodno uporabljene.



D = zdravilo; MDR oz. P-glikoprotein, MRP1, MRP2, MVP = prenašalni proteini;
ERCC1 = encim, vpleten v popravljanje DNA; TOPO II = topoizomeraze II

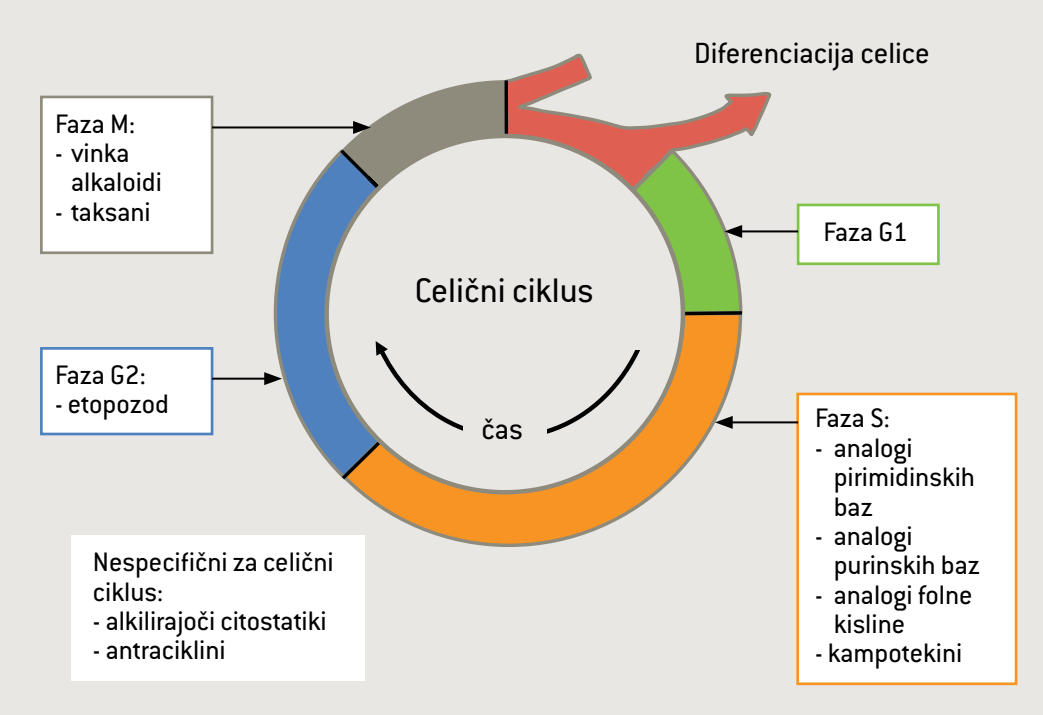
Slika 5. Izbrani mehanizmi odpornosti rakave celice na citostatike

Tudi rezistenca na tarčna zdravila je lahko prirojena ali pridobljena. Tarče zdravil so ponavadi genetske spremembe v rakavi celici: različne mutacije, prerazporeditve ali pomnožitve genov, ki vodijo rakavo celico. Razlog prirojene rezistence so lahko sočasne rezistenčne mutacije, ki preprečijo delovanje tarčnih zdravil, kot so npr. sočasne mutacije T790 ob aktivirajočih mutacijah EGFR (angl. Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR) pri raku pljuč. Drugi vir prirojene rezistence je lahko sočasna aktivacija drugih signalnih poti, mimo tistih, na katere deluje določeno tarčno zdravilo, kot je npr. sočasna aktivacija poti mTOR pri hormonsko odvisnem raku dojk. Če je prirojena rezistenca na tarčna zdravila redka, pa je razvoj pridobljene rezistence na tarčna zdravila pravilo. To je tudi razlog, da tarčna zdravila pri razsejanem raku tako rekoč nikoli ne vodijo v ozdravitev. V roku enega do dveh let od začetka zdravljenja se pri večini bolnikov razvije rezistenca na določeno tarčno zdravilo. Vzrok rezistenci je razvoj drugih genetskih sprememb v celici, ki začnejo voditi rakavo celico, in/ali aktivacija drugih obhodnih signalnih poti; pogosto ostajajo mehanizmi neznani. Rakave celice se očitno med zdravljenjem spreminjajo in prilagajajo razmeram, v kakršnih rastejo. Preživijo tiste rakave celice, ki so bolj pametne in razvijejo več mutacij, kar imenujemo »darvinizem« rakavih celic. Preživele celice z več genetskim spremembami so praviloma najbolj trdožive in najmanj odzivne na katero koli sistemsko zdravljenje raka.

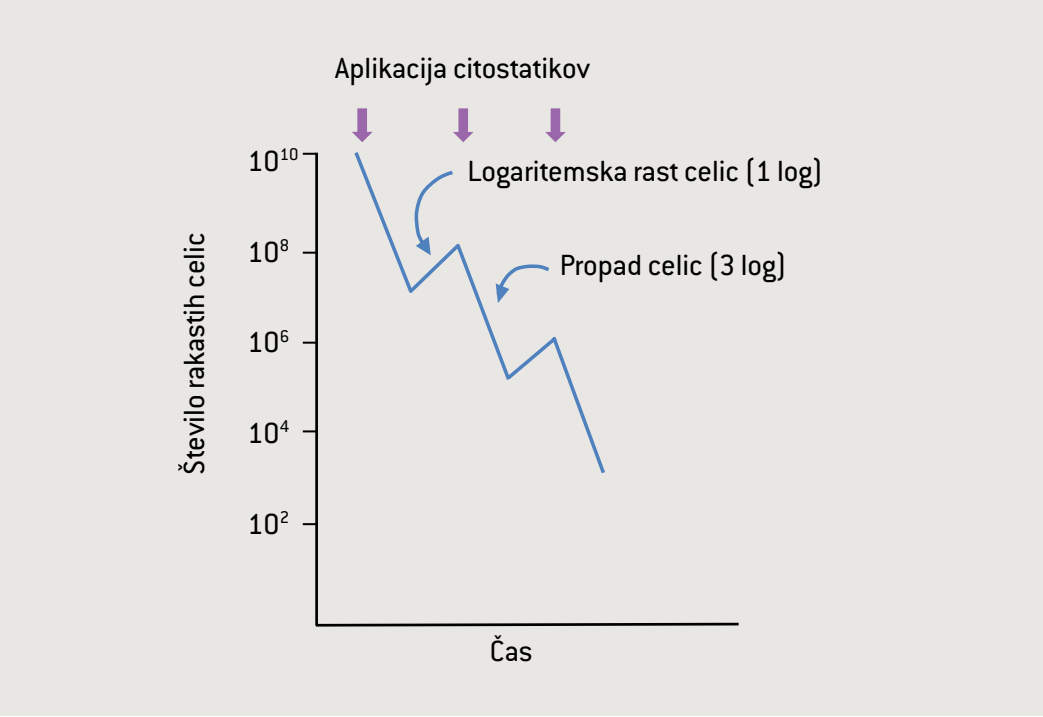
KEMOTERAPIJA

OSNOVNI PRINCIPI ZDRAVLJENJA S CITOSTATIKI

Citostatiki okvarijo celice preko poškodb in motene sinteze DNA, RNA ter beljakovin, nekateri pa preko delovanja na celično delitveno vreteno. Tako poškodovane celice nato zapadejo v celično smrt. Citostatiki delujejo v različnih fazah celičnega cikla, od postmitotske faze G1, faze S, v kateri poteka sinteza DNA, do premitostke faze G2, v kateri poteka sinteza RNA in beljakovin, ter faze M, v kateri se celica razdeli na dve hčerinski celici (slika 6). Citostatiki najbolj poškodujejo hitro se deleče celice, ne delujejo pa na mirujoče celice. Vsaka aplikacija kemoterapije poškoduje določen delež rakavih celic, v času med krogi pa pride do ponovne rasti (repopulacije) rakavih celic. Idealno bi bilo, da bi izvajali zdravljenje s citostatiki kontinuirano do propada vseh rakavih celic (slika 7). Ker pa citostatiki poškodujejo tudi normalne, zlasti hitro deleče celice kostnega mozga, ni mogoče izvajati kontinuiranega zdravljenja s citostatiki v odmerkih, ki so dejansko učinkoviti. Zdravljenje s citostatiki se zato praviloma izvaja v t. i. ciklusih na vsake 3–4 tedne. To je čas, v katerem si opomorejo celice kostnega mozga. Kontinuirano zdravljenje z nizkimi odmerki citostatikov, t. i. metronomično zdravljenje, se uprablja izjemoma, npr. kot vzdrževalno zdravljenje po že doseženi remisiji bolezni in še to pri zelo izbranih rakih, kot je rak dojk.



Slika 6. Celični ciklus in delovanje citostatikov



Slika 7. Učinek kemoterapije na število tumorskih celic

Citostatiki so zdravila z zelo ozkim terapevtskim oknom, kar pomeni, da je med učinkovitim odmerkom zdravila in smrtnim odmerkom zdravila zelo majhna razlika (slika 3). Zato priporočeni odmerek vsakega posameznega citostatika skrbno določimo v okviru nadzorovanih kliničnih raziskav, zdravila pa odmerjamo na telesno površino, ki upošteva oboje, maso in višino posameznika.

V primeru uporabe več citostatikov skupaj v kombiniranih kemoterapevtskih shemah je treba za vsako posamezno shemo v okviru klinične raziskave določiti varen odmerek vsakega posameznega citostatika. Velika večina citostatikov tudi nima antidota (edino za metotreksat obstaja antidot folna kislina), zato je treba ob ozkem terapevtskem oknu citostatikov za varno zdravljenje z njimi strogo slediti priporočenim odmerkom na telesno površino.

Da bi okrepili želene učinke ob vzdrževanju še sprejemljivih neželenih učinkov pri zdravljenju s citostatiki, običajno kombiniramo več citostatikov z različnim mehanizmom delovanja in profilom neželenih učinkov. Govorimo o t. i. kemoterapevtskih shemah, kot je npr. ena najstarejših shem za zdravljenje raka dojk, imenovana CMF (slika 8). Kombiniramo ponavadi citostatike iz različnih skupin glede na mehanizem delovanja. Z uporabo različnih citostatikov se izognemo tudi rezistenci na citostatsko zdravljenje. Verjetnost rezistence na več citostatikov hkrati je manjša od verjetnosti rezistence na posamezni citostatik. Dodatno pa z uporabo fazno specifičnih in fazno nespecifičnih citostatikov povečamo učinkovitost citostatskega zdravljenja.

Zdravilo, pot aplikacije, odmerek	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15 – 28. dan**
Ciklofosfamid po 100 mg/m^2 1.–14. dan	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Metotreksat iv. 40 mg/m^2 1. in 8. dan	x							x							
Fluorouracil iv. 600 mg/m^2 1. in 8. dan	x							x							

Slika 8. Kemoterapevtska shema CMF za raka dojk

Ob skrbnem sledenju predpisanim shemam in odmerkom citostatikov je pogosto potrebno še dodatno individualno prilagajanje odmerka. Večina citostatikov se izloča preko ledvic ali jeter; v primeru okvare enega od teh organov je pogosto treba znižati odmerke. Določenih citostatikov pri okvari ledvic ali jeter sploh ni dovoljeno uporabljati (nekatera so izpostavljena v poglavju Pregled citostatikov po skupinah). Dodatno je treba prilagajati odmerke v primeru sočasnega zdravljenja s citostatiki in obsevanjem, kajti zaradi pogostega sinergističnega učinka obeh načinov zdravljenja lahko pride do hujših neželenih učinkov, npr. vnetja ustne sluznice pri sočasnem zdravljenju s citostatiki in obsevanjem pri rakih glave in vratu. Previdnost v primeru citostatskega zdravljenja je potrebna tudi pri starostnikih. Ni starostne meje, pri kateri zdravljenje s citostatiki še lahko uporabljamo oziroma ga ne smemo več uporabaljati. Vsekakor pa je treba upoštevati, da so starostniki ranljiva populacija in da lahko tudi skrbno odmerjeno citostatsko zdravljenje starejših bolnikov vodi v pogostejše in hujše neželene učinke kot pri mlajših bolnikih.

VISOKODOZNA KEMOTERAPIJA

V preteklem stoletju je bilo veliko navdušenja nad t. i. visokodozno kemoterapijo. Obstajalo je upanje, da bo mogoče z visokimi odmerki citostatikov ozdraviti več bolnikov, tudi take z raki, ki sicer slabo odgovorijo na standardno kemoterapijo. Žal, visokodozna kemoterapija pri solidnih rakih ni dala želenih rezultatov. Kot učinkovita se je izkazala samo pri rakih, ki so že sicer visoko ozdravljivi ob zdravljenju s standardno kemoterapijo, kot so določeni hematološki raki in germinalni raki. Visokodozna kemoterapija se danes uporablja zlasti pri izbranih bolnikih z limfomi in levkemijami. Seveda pa visokodozna kemoterapija močno prizadene tudi normalne celice, zlasti celice kostnega mozga. Zato ji mora vedno slediti presaditev kostnega mozga ali pa presaditev perifernih krvotvornih matičnih celic. Matične krvotvorne celice so lahko bolnikove lastne, odvzete pred visokodoznim zdravljenjem (avtologna presaditev), ali pa tuje – sorodne ali nesorodne, ki pa morajo biti po svojih označevalcih (HLA-antigeni) čim bolj sorodne bolnikovim celicam (alogena presaditev).

PREGLED CITOSTATIKOV PO SKUPINAH

Glede na mehanizem delovanja uvrščamo citostatike v več skupin, ki so bolj podrobno predstavljene v nadaljevanju in v tabeli 5.

Tabela 5: Citostatiki – glavne skupine in predstavniki

Mehanizem delovanja	Skupina	Najpomembnejši predstavniki
Alkilirajoči citostatiki		
Tvorba kovalentnih vezi z molekulo DNA	Dušikovi iperiti	Ciklofosfamid, ifosfamid
	Platinove spojine	Cisplatin, karboplatin, oksaliplatin
Antimetaboliti		
Zaviranje encimov, vpletenih v sintezo DNA/RNA; vgradnja v nastajajočo verigo DNA/RNA in prekinitev nadaljnje sinteze	Analogi pirimidinskih baz	Fluorouracil, gemcitabin, kapecitabin
	Analogi purinskih baz	Merkaptopurin
Zaviranje dihidrofolatreduktaze, posledično redukcije folne kisline in tvorbe timidilata in purinov	Analogi folne kisline	Metotreksat, pemetreksed
Inhibitorji topoizomeraze		
Zaviranje topoizomeraze I	Kampotekini	Irinotekan, topotekan
Zaviranje topoizomeraze II, interkalacija v verigo DNA, tvorba reaktivnih radikalov	Antraciklini	Doksorubicin, epirubicin
Zaviranje topoizomeraze II	Derivati podofilotoksinov	Etopozid
Učinkovine z delovanjem na mikrotubule		
Zaviranje polimerizacije mikrotubulov	Vinka alkaloidi	Vinblastin, vinkristin, vinorelbin
Preprečevanje disociacije mikrotubulov	Taksani	Docetaksel, kabazitaksel, paklitaksel

ALKILIRAJOČI CITOSTATIKI

Alkilirajoči citostatiki so spojine, ki v svoji strukturi vsebujejo zelo reaktivno, elektrofilno skupino, preko katere tvorijo kovalentne vezi z drugimi molekulami. Glavna citotoksična aktivnost temelji na tvorbi kovalentnih vezi z molekulo DNA, bodisi s tvorbo povezav znotraj ene ali obeh verig DNA, kar vodi do napak v podvojevanju DNA ali ga ustavi. Ker se alkilirajoči citostatiki vežejo na že sintetizirano DNA, jih uvrščamo med fazno nespecifične citostatike in so kot taki pogosto sestavni del kemoterapevtskih shem. Skupine alkilirajočih citostatikov in njihovi najpomembnejši predstavniki so predstavljeni v tabeli 5. V grobem jih lahko na podlagi strukture ločimo na dve večji skupini, in sicer na i) **dušikove iperite in sorodne skupine** s ciklofosfamidom kot najvidnejšim predstavnikom, ter ii) **platinove spojine** s cisplatinom kot glavnim predstavnikom.

ANTIMETABOLITI

Antimetaboliti so spojine, ki v svoji strukturi oponašajo normalne celične substrate in kot »lažni substrati« vstopajo v normalne celične procese ter jih bodisi upočasnijo ali prekinejo. Tako antimetaboliti v končni fazi privedejo do motenj oziroma prekinitve sinteze DNA in RNA. Iz mehanizma delovanja je razvidno, da je njihovo delovanje fazno specifično.

Antimetaboliti posnemajo celične substrate, ki so bodisi osnovni gradniki nukleinskih kislin ali potrebni za sintezo teh osnovnih gradnikov. Antimetabolite razdelimo v skupine glede na substrat, ki ga posnemajo: na analoge pirimidinskih in purinskih baz ter analoge folne kisline. **Analogi pirimidinskih** (npr. 5-fluorouracil, kapecitabin, gemcitabin) **in purinskih baz** (npr. merkaptopurin) bodisi neposredno ali posredno, po predhodni celični aktivaciji, i) zavirajo encime, vpletene v sintezo gradnikov DNA in RNA, in/ali ii) se vgradijo v nastajajočo verigo DNA in RNA in onemogočijo njuno nadaljnjo sintezo. **Analogi folne kisline** (npr. metotreksat in pemetreksed) kot kompetitivni inhibitorji folne kisline zavirajo encime, vpletene v tvorbo reducirane oblike folne kisline, ki je potrebna za sintezo timidilata in purinov.

INHIBITORJI TOPOIZOMERAZE

DNA-topoizomeraze so skupina encimov, ki omogoča spremembe v tridimenzionalni obliki vijačnice DNA tako, da kratkotrajno cepijo in ponovno združijo verige DNA. Samo sproščanje dodatnih zavojev, razpletanje in razvozlavanje nastajajoče verige DNA s pomočjo topoizomeraz pa je pomembno za nemoteno podvajanje DNA in celično delitev. Inhibitorji topoizomeraze se vežejo na kompleks med DNA in topoizomerazo in ga stabilizirajo (običajno so ti kompleksi zelo kratkoživi), s čimer onemogočajo disociacijo topoizomeraze in ponovno združitev verig DNA. To onemogoči nadaljevanje podvajanja DNA in privede do dvojnih zlomov v vijačnici DNA, ki sprožijo apoptozo.

Inhibitorje topoizomeraze ločimo v tri skupine, ki se razlikujejo po izvoru, strukturi in mehanizmu delovanja: i) kampotekini, ii) antraciklinski antibiotiki in an-

tracenidioni, iii) derivati podofilotoksina. Vse tri skupine zdravil so naravnega ali polsinteznega izvora.

Kampotekini (irinotekan, topotekan) so polsintezni derivati *Camptotheca acuminate* in inhibirajo topoizomerazo I, ki cepi le eno verigo DNA in je najbolj aktivna v S-fazi celičnega cikla. **Antraciklinski antibiotiki** (doksorubicin, epirubicin, idarubicin) so osnovani na fermentacijskih produktih gliv *Streptomyces*. Njihov glavni mehanizem delovanja je inhibicija topoizomeraze II; zaradi drugih mehanizmov delovanja, kot je interkalacija antraciklinov v že obstoječo verigo DNA, in toksičnosti preko tvorbe reaktivnih radikalov, je njihovo citotoksično delovanje fazno nespecifično. Etopozid kot **derivat podofilotoksinov** iz korenine *Podophyllum peltatum* se neposredno veže na topoizomerazo II in jo inhibira. Etopozid je fazno specifičen citostatik in prizadene celice v pozni fazi S in zgodnji fazi G2 celičnega cikla.

UČINKOVINE Z DELOVANJEM NA MIKROTUBULE

Zdravila iz te skupine po različnih mehanizmih onemogočajo oblikovanje mikrotubulov v delitveno vreteno in tako zaustavijo celično delitev ter sprožijo signale za apoptozo. Zdravila iz te skupine so seveda fazno specifična in prizadenejo le celice v fazi mitoze. Med zdravila z delovanjem na mikrotubule uvrščamo med i) **vinka alkaloide** in ii) **taksane**.

Obe skupini zdravil so naravnega ali polsinteznega porekla: vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin, vinorelbin) so derivati rožnatega zimzelena, taksani (paklitaksel, docetaksel) pa derivati kanadske tise. Obe skupini delujeta na mikrotubule in delitveno vreteno, vendar po različnih mehanizmih. Vinka alkaloidi preko vezave na tubulin preprečijo njegovo polimerizacijo v mikrotubule in nastanek delitvenega vretena, medtem ko taksani stabilizirajo polimerizirane mikrotubule, preprečijo njihovo disociacijo in tako stabilizirajo oziroma ohromijo delitveno vreteno.

OSTALE SPOJINE

Med zgoraj naštetimi skupinami nismo omenjali citotoksičnih antibiotikov (bleomicin in mitomicin) in jih zato predstavljamo ločeno. Bleomicin predstavlja skupino glikopeptidnih citotoksičnih antibiotikov, ki se v kelirani obliki s kovinskimi ioni vrine med dvojno vijačnico DNA in povzroči njen zlom. Mitomicin je skupina spojin, izoliranih iz gliv *Streptomyces*, ki po celični aktivaciji deluje kot alkilirajoči citostatik.

HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Hormonsko zdravljenje se uporablja predvsem pri zdravljenju raka dojk in raka prostate, osnovni princip njegovega delovanja pa je zavora rasti hormonsko odvisnih rakavih celic z odtegnitvijo spolnih hormonv. Spolni hormoni, predvsem estrogeni pri ženskah in testosteron pri moških, so odgovorni

za rast rakavih celic raka dojk in raka prostate. Celice raka dojk imajo pri okoli 70 % bolnic izražene hormonske receptorje in sicer estrogenske receptorje (ER) in/ali progesteronske receptorje (PR), celice raka prostate pa imajo tako rekoč vedno izražene androgene receptorje (AR). **Hormonsko zdravljenje raka bodisi onemogoči proizvodnjo spolnih hormonov v jajčnikih oziroma modih (kastracija), bodisi zavre sintezo spolnih hormonov v perifernih tkivih (aromatazni inhibitorji, zaviralci encimov sinteze androgenov), bodisi prepreči vezavo spolnih hormonov na hormonske receptorje v rakavi celici (antiestrogeni, antiandrogeni).**

Med hormonska zdravljenja v širšem pomenu besede uvrščamo tudi zdravljenje dobro diferenciranih tumorjev ščitnice s ščitničnimi hormoni (levotiroksin), ki zavrejo rast tumorskih celic, **in zdravljenje nevroendokrinih tumorjev z analogi somatostatina**. Analog somatostatina oktreotid zavira izločanje polipeptidnih hormonov iz hormonsko aktivnih nevroendokrinih tumorjev, zlasti gastrointestinalnega trakta.

HORMONSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Hormonsko zdravljenje raka dojk je učinkovito pri okoli dveh tretjinah bolnic z rakom dojk, ki imajo hormonsko odvisni rak dojk. Dopolnilno hormonsko zdravljenje značilno izboljša možnosti ozdravitve bolnic z operabilnim rakom dojk, zdravljenje razsejane bolezni pa praviloma vodi v dolgotrajne, tudi večletne zazdravitve bolezni. Po napredovanju bolezni ob prvi liniji hormonskega zdravljenja je smiselno hormonsko zdravljenje drugega reda, kasneje pa tudi tretjega reda. Hormonskih zdravil praviloma ne kombiniramo, ampak jih uporabljamo zaporedoma. V primeru dvoma o hormonski odvisnosti tumorja je potrebna ponovna biopsija zasevkov, saj se hormonsko odvisne rakave celice tekom hormonskega zdravljenja pogosto transformirajo v hormonsko neodvisne. V takšnih primerih hormonsko zdravljenje ni več smiselno.

Za zdravljenje raka dojk uporabljamo različna zdravila (tabela 6). Analogi gonadotropin sproščajočih hormonov (agonisti GnRH) zavrejo sproščanje LH in FSH iz sprednjega dela hipofize in zmanjšajo sintezo estrogenov v jajčnikih. Njihova uporaba je smiselna pri premenopavznih bolnicah. Govorimo o medikamentozni kastraciji, ki je za razliko od kirurške kastracije reverzibilna. Antiestrogeni, med katerimi je daleč najbolje proučen in uporabljan tamoksifen, tekmujejo z estrogeni za vezavo na ER v jedru rakavih celic. Z njim tvorijo kompleks receptor/hormon, ki nadzira promotorsko regijo genov, odgovornih za proliferacijo celic. Antiestrogeni imajo poleg antagonističnega antiestrogenega učinka tudi želeni, agonistični učinek na kosti, lipide in endometrij, zato jih imenujemo selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM). Poleg tamoksifena spadata v to skupino še toremifen in raloksifen. Raloksifen se uporablja samo za preprečevanje raka dojk, kajti njegova učinkovitost v samem zdravljenju raka dojk zaenkrat ni bila dokazana.

Antiestrogeno delovanje ima tudi steroidni antiestrogen fulvestrant. Njegovo glavno delovanje v zmanjšanju ravni ER v tumorskih celicah je brez agonističnih

učinkov, značilnih za SERM, zato spada v skupino t. i. zniževalcev ravni estrogenih receptorjev (angl. *estrogene receptor downregulator*; ERD). Zaenkrat se uporablja samo za zdravljenje razsejanega raka dojk pri pomenopavznih bolnicah.

Inhibitorji aromataz (AI) so zaviralci aromatizacije androgenov v estrogene v perifernih tkivih. Med predstavnike spadajo nestroidna aromatazna inhibitorja letrozol in anastrozol, ki se reverzibilno vežeta na encim aromatazo, in eksemestan s steroidno strukturo, ki se ireverzibilno veže na aromatazo. Glede na to, da preprečijo sintezo ženskih spolnih hormonov samo na periferiji in ne v jajčnikih, se uporabljajo samo pri pomenopavznih bolnicah. Pri premenopavznih bolnicah pa lahko povzročijo celo neželeno in pogubno povečanje proizvodnje estrogenov v jajčnikih. Aromatazni inhibitorji se uporabljajo v dopolnilnem zdravljenju in pri zdravljenju razsejanega raka dojk v pomenopavzi.

V zadnjih linijah hormonskega zdravljenja raka dojk lahko uporabimo tudi progestine, in sicer megestrol acetat. Progestini delujejo neposredno na ravni receptorja v rakavi celici in sprožijo diferenciacijo rakave celice. Uporabljajo se samo pri razsejanem raku dojk v pomenopavznem obdobju.

Tabela 6: Zdravila v hormonskem zdravljenju raka dojk

Mehanizem delovanja	Uporaba pred menopavzo in/ali po njej	Skupina	Najpomembnejši predstavniki
Analogi gonadotropin sproščajočih hormonov (GnRH)			
Zaviranje sproščanja GnRH iz hipotalaumsa in posledično sproščanje gonadotropinov (LH in FSH) ter zmanjšanje sinteze estrogenov v jajčnikih	Pred menopavzo	/	Goserelin, levprorelin, triptorelin
Antiestrogeni			
Antagonistično delovanje na ER v dojki in agonistično delovanje v nekaterih drugih tkivih	Neodvisno (za tamoksifen), po menopavzi (za toremifen)	Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM)	Tamoksifen, toremifen
Zniževanje ravni ER in antagonistično delovanje na ER	Po menopavzi	Zniževalec ravni estrogenskih receptorjev (ERD)	Fulvestrant
Zaviralci aromataze			
Zaviranje encima aromataze, ki katalizira pretvorbo androgenov v estrogene v perifernih tkivih	Po menopavzi	Nesteroidni	Anastrazol, letrozol
	Po menopavzi	Steroidni	Eksemestan
Progesteroni			
Nepopolnoma pojasnjen, deloma pripisan zaviranju izločanja LH	Po menopavzi	/	Megestrol, medroksiprogesteron

HORMONSKO ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE

Hormonsko zdravljenje je temeljno zdravljenje razsejanega raka prostate (tabela 7). Prvi izbor zdravljenja je še vedno kastracija, ki je lahko kirurška (bilateralna orhiektomija) ali medikamentozna z analogi gonadotropin sproščajočih hormonov (agonisti receptorjev za GnRH). Zaradi nevarnosti zagona bolezni ob začetni prehodni stimulaciji osi hipotalamus hipofiza je treba pri raku prostate

na začetku hormonskega zdravljenja agonistom GnRH vedno dodati še antiandrogene.

Velika večina bolnikov z razsejanim rakom prostate sicer odgovori na zdravljenje z agonisti GnRH, vendar pa se po letu ali dveh pri večini bolnikov razvije odpornost na to zdravljenje. Govorimo o proti kastraciji odpornem raku prostate (KORP). Do tega pride zaradi aktivacije in prekomerne izraženosti AR, za stimulacijo katerih so potrebne zelo majhne koncentracije androgenov. Takrat je treba agonistom GnRH dodati antiandrogene. Antiandrogeni kompetitivno zavirajo vezavo androgenov na AR. Antiandrogene delimo na nesteroidne, kot sta flutamid in bikalutamid, ter steroidne, kot je ciproteron acetat. V zadnjem času se je za zelo učinkovitega izkazal nov nesteroidni antiandrogen enzalutamid. Enzalutamid se močneje od drugih antiandrogenov veže na AR in močneje zavre delovanje teh receptorjev v smislu zavore proliferacije rakavih celic. Zanimiv je tudi še vedno nepojasnjeni fenomen odtegnitve antiandrogenov. Ob odtegnitvi antiandrogenov pride pri okoli petine bolnikov do ponovnega odgovora: razlog naj bi bil v manjši afiniteti AR do ligandov po določenem času zdravljenja z antiandrogeni.

Naslednja skupina hormonskih zdravil za raka prostate so zaviralci encimov, ki sodelujejo pri pretvorbi adrenalnih androgenov v testosteron in pri sintezi de novo testosterona v rakavih celicah. Zaradi prekomerne izraženosti encimov, ki sodelujejo pri steroidogenezi, kot je npr. encimski kompleks CYP 17, se v samem rakavem tkivu tvori veliko androgenov; posledično je koncentracija androgenov v zasevkih raka veliko večja kot v serumu. Včasih so kot encimski zaviralec uporabljali antimikotik ketokonazol, katerega je v zadnjem času zamenjalo bolj učinkovito in manj toksično zdravilo abirateron acetat. Z abirateron acetatom dosežemo t. i. superkastracijsko stanje, v katerem so vrednosti serumskega testosterona in drugih androgenov tako rekoč nezaznavne.

Tabela 7: Zdravila v hormonskem zdravljenju raka prostate

Mehanizem delovanja	Skupina	Najpomembnejši predstavniki
Analogi gonadotropin sproščajočih hormonov (GnRH)		
Zaviranje sproščanja GnRH iz hipotalaumsa in posledično sproščanje gonadotropinov (LH in FSH) in zmanjša sintezo testosterona v testisih.	/	Buserelin, goserelin, histrelin, levprorelin, triptorelin
Antiandrogeni		
Antagonistično delovanje na androgene receptorje	Nesteroidni	Bikalutamid, enzalutamid, flutamid, nilutamid
	Steroidni	Ciproteron
Zaviralci encimov sinteze androgenov		
Zaviranje encimov v sintezi testosterona	Nespecifični	Ketokonazol
	Specifični	Abirateron

BIOLOŠKO ZDRAVLJENJE

TARČNO ZDRAVLJENJE

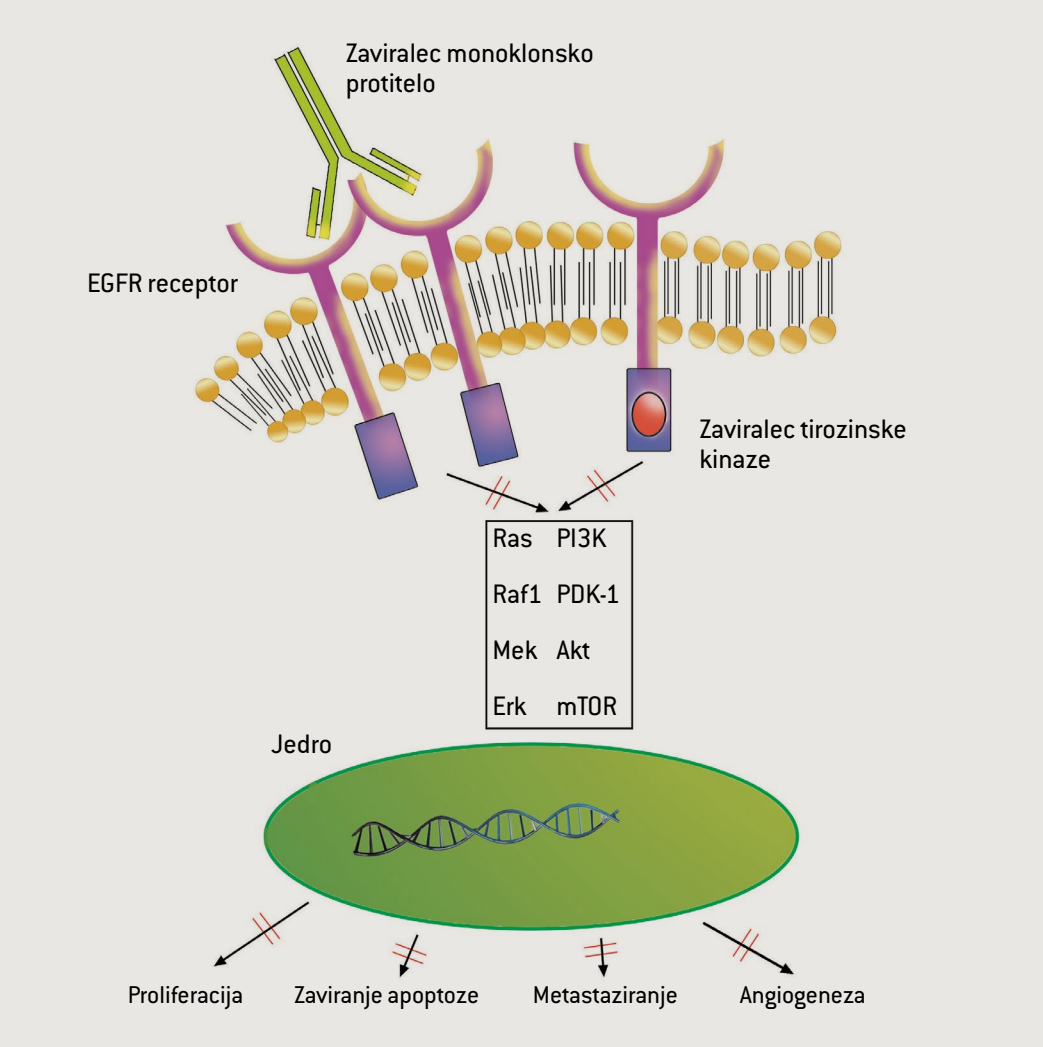
Največji napredek v sistemskem zdravljenju raka je bil v zadnjih dveh desetletjih dosežen z razvojem tarčnih zdravil za zdravljenje raka. Razvoj tarčnih zdravil je bil omogočen z boljšim poznavanjem molekularne biologije raka in sprememb v rakavi celici ali njeni okolici, ki vodijo rakave celice v nenadzorovano rast, razmnoževanje, zasevanje in nesmrtnost. **Danes znane tarče so različni receptorji za rastne dejavnike**, od receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (angl. Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR) in žilni rastni dejavnik (angl. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor – VEGFR), ter **genetske spremembe v signalnih poteh,** kot npr. mutacije EGFR, prerazporeditve ALK (angl. Anaplastic Lymphoma), ki delujejo preko tirozin kinaz. Tarčna zdravila lahko delujejo tudi neposredno na tarčo v izbrani signalni poti v celici, tako npr. delujejo inhibitorji mTOR. V celici danes poznamo predvsem dve pomembni signalni poti, in sicer Ras-Raf in PI3K-mTOR, za kateri so že razvita tarčna zdravila za številne rake. **Danes so v uporabi številna tarčna zdravila za zdravljenje raka, še več pa jih je v razvoju** (tabela 8).

Tabela 8: Tarčna zdravila za zdravljenje raka

Monoklonska protitelesa (-mabi)		
Skupina glede na glavno mesto delovanja	**Tarča**	**Zdravilo**
Receptorji za epidermalni rastni dejavnik	HER2	Pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab emtansin
	EGFR1	Cetuksimab, panitumumab
Receptorji za žilni rastni dejavnik	VEGF	Bevacizumab, ramucirumab
Antigeni na limfocitih	CD20	Rituksimab, obinutuzumab, ofatumumab
	CD30	Brentuksimab vedotin
	CD52	Alemtuzumab
	CD22	[90Y]ibritumomab tiuksetan
Male molekule (-nibi)		
Tarče		**Zdravilo**
HER2		Lapatinib
EGFR1 mutacije, HER2, EGFR3, EGFR4		Afatinib
EGFR1 mutacije		Erlotinib, gefitinib
EGFR1 T790M mutacije		Osimertinib
VEGFR, PDGFR, c-KIT		Aksitinib, pazopanib
VEGFR, PDGR, FGFR		Nintedanib
VEGFR, PDGFR, BRAF, c-KIT		Sorafenib
VEGFR, PDGFR		Sunitinib
ALK, ROS1, c-MET, HGFR, RTK		Krizotinib
ALK		Ceritinib
BRAF		Dabrafenib, vemurafenib
Bcr-Abl, c-KIT, PDGFR, SRC		Bosutinib
Bcr-Abl, c-KIT, PDGFR, SRC, EPH		Dasatinib
Bcr-Abl, c-KIT, PDGFR		Imatinib

Male molekule (-nibi)	
Tarče	**Zdravilo**
Bcr-Abl	Nilotinib
Bcr-Abl, c-KIT, PDGFR, RET, VEGFR, FGFR, FLT3	Ponatinib
MEK1,2	Kobimetinib, trametinib
RET, MET, VEGFR, GAS6, FLT3	Kabozantinib
RET, VEGFR, EGFR, BRK	Vandetanib
c-KIT, RET, VEGFR, PDGFR	Regorafenib
BTK	Ibrutinib
JAK	Ruksolitinib
mTOR	Everolimus, temsirolimus

Po strukturi poznamo dve vrsti tarčnih zdravil, in sicer monoklonska protitelesa (-mabi) **in male molekule** (-nibi). Na zunajcelični del receptorjev signalnih poti se vežejo različni ligandi, kar sproži aktivacijo signalne poti. Monoklonska protitelesa zasedejo ta mesta in s tem preprečijo aktivacijo signalnih poti. Male molekule delujejo preko inhibicije znotrajceličnih encimov tirozin kinaz, katerih aktivacija je posledica genetskih sprememb, ali pa neposredno na signalne poti v celici (slika 9).



Slika 9. Prikaz delovanja tarčnih zdravil: monoklonskih protiteles in malih molekul

Monoklonska protitelesa so pridobljena z biotehnološkimi postopki in so tako biološka zdravila v pravem pomenu besede. Danes je večina teh zdravil popolnoma humaniziranih, s čimer se zmanjša tevganje za preobčutljivostne reakcije. Imena vseh učinkovin, ki so monoklonska protitelesa, se končujejo z -mab. Monoklonska protitelesa ne delujejo samo preko vezave in blokade receptorjev na membrani rakave celice, temveč tudi preko imunskega mehanizma. Monoklonsko protitelo z vezavo na rakavo celico le-to tudi »označi« in naredi prepoznavno za imunske celice. Ker gre za glikoproteine, ki bi se ob peroralni uporabi razgradili v prebavnem traktu, moramo monoklonalna protitelesa aplicirati parenteralno. Monoklonska protitelesa se ne presnavljajo v jetrih, zato ni interakcij z drugimi zdravili. Nekatera monoklonska protitelesa so konjugirana, kar pomeni, da imajo na svojo strukturo pripet bodisi citostatik (npr. trastuzumab emtansin) ali radioaktivni element (^{90}Y-ibritumumab). Ob vezavi na ustrezno tarčo se učinek monokolonalnega protitelesa s pomočjo pripetega citostatika ali sevalca poveča.

Male molekule so zdravila, pridobljena s kemično sintezo. Ker niso proteini in je njihova biološka uporabnost dobra, jih bolniki lahko prejemajo per os. Zaradi kratke razpolovne dobe jih bolniki prejemajo vsakodnevno, zaradi presnove preko jeter pa so mogoče interakcije z drugimi zdravili. Majhne molekule so lahko, za razliko od monoklonskih protiteles, večtarčna zdravila. Tako npr. zelo uspešno zdravilo imatinib deluje na več tarč, in sicer proti BCR-ALB, c-KIT in PDGFR. Za razliko od monoklonalnih protiteles, ki jih v zdravljenju praviloma kombiniramo s citostatiki, pa male molekule večinoma uporabljamo v zdravljenju posameznih rakov samostojno, torej kot monoterapijo.

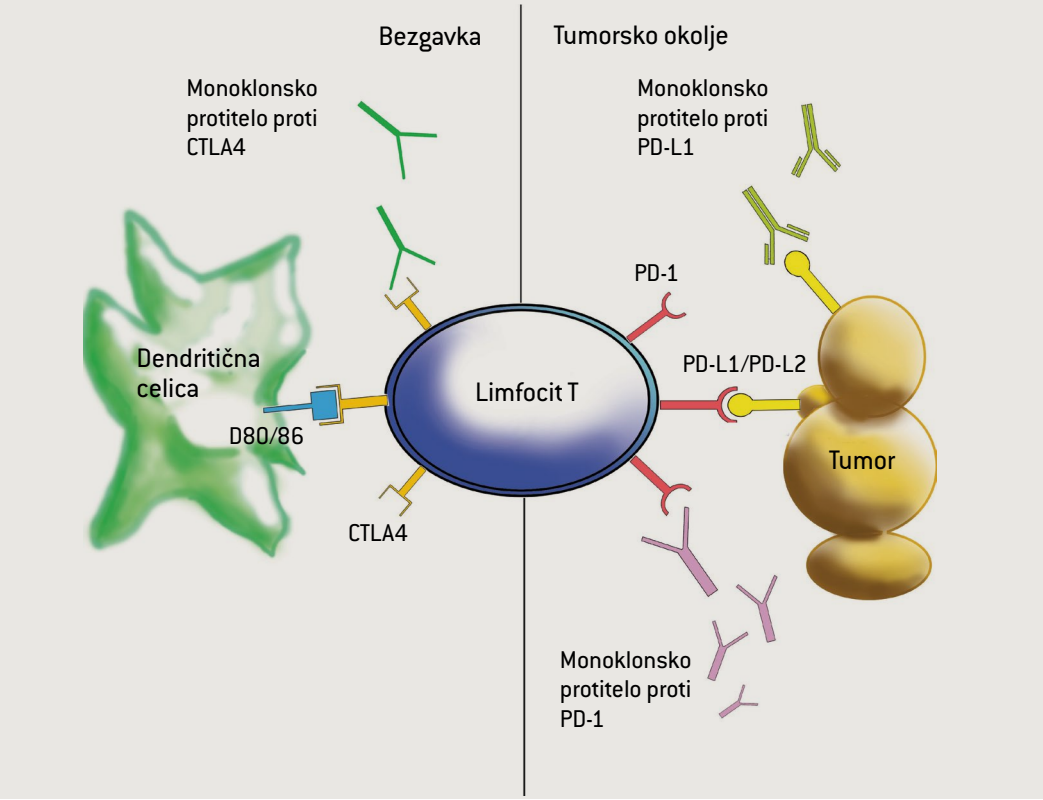
Čeprav je na voljo veliko tarčnih zdravil, pa so samo nekatera od njih tarčna v pravem pomenu besede. To pomeni, da so bila razvita na podlagi dobro znane tarče, ki jo je mogoče v rakavem tkivu preprosto in zanesljivo določiti. Predizbor bolnikov na podlagi molekularnih značilnosti vodi v veliko večjo učinkovitost tarčnega zdravljenja kot tarčno zdravljenje počez. Primer pravih tarčnih zdravil so zdravila, usmerjena proti HER2 (tarstuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin). Ta zdravila so bila razvita proti znani in določljivi tarči, tj. receptorju HER2, z njimi zdravimo samo bolnice z rakom dojk, pri katerih HER2 tarčo v tumorju predhodno potrdimo; temu primerno je to zdravljenje zelo učinkovito. Nasprotno pa za mnoga tarčna zdravila še vedno nimamo na voljo testov, s katerimi bi vnaprej določili tarčo in prepoznali bolnike, ki bodo imeli korist od tarčnega zdravljenja. Tarče se določajo v tumorskem tkivu ali pa v cirkulirajoči tumorski DNA. V ta namen se uporabljajo metode imunohistokemije ali imunocitokemije, če gre za določanje beljakovin na membrani ali v celici, metode in situ hibridizacije (ISH, CISH, FISH), kadar gre za določanje pomnožitve ali prerazporeditve genov v DNA ali RNA, ali pa metode RT-PCR ali direktnega sekvenciranja, kadar gre za določanje sprememb v samem genomu rakave celice, kot so npr. mutacije. Za učinkovito tarčno zdravljenje je velikega pomena dobro in zanesljivo določena tarča, zato morajo biti laboratoriji, ki določajo tarče, vključeni v sisteme notranje in zunanje kontrole kakovosti.

IMUNOTERAPIJA

Novo, pomembno zdravljenje raka je imunsko zdravljenje raka. Dolgo smo bili priča poskusom razvoja imunskih zdravil za raka z zelo majhno učinkovitostjo in razmeroma visoko toksičnostjo, od vakcin do preoblikovalcev imunskega odgovora, kot so citokini (interferoni, interlevkini). V zadnjih nekaj letih pa se je zdravljenje s tako imenovanimi zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva (angl. Immune Checkpoint Inhibitors – CPI) izkazalo za učinkovito pri številnih rakih.

ZAVIRALCI KONTROLNIH TOČK IMUNSKEGA ODZIVA

Zaviralci kontrolnih točk so zdravila, ki zavrejo kontrolne točke na limfocitih, ki v fazi preoblikovanja imunskega odgovora na raka onemogočijo delovanje imunskih celic proti raku. Sprostitev teh kontrolnih točk s CPI omogoči imunski odziv limfocitov T in drugih imunskih celic proti rakavim celicam in njihovo uničenje (slika 10). **Do sedaj je bil največji napredek dosežen v razvoju imunskih zdravil, usmerjenih proti kontrolnim točkam CTLA4, PD-L1 in PD-1, kot so ipilimumab, nivolumab in pembrolizumab. Ta zdravila so se že izkazala za učinkovita in varna v zdravljenju melanoma, nedrobnoceličnega raka pljuč in raka ledvic (tabela 9). Številna druga imunska zdravila so v kliničnem preizkušanju in pričakovati je, da bodo CPI kmalu uvedeni v standardno zdravljenje še drugih rakov.** Zaviralne kontrolne točke lahko ohromijo delovanje limfocitov že v bezgavkah, na ravni predstavitev antigena limfocitom s strani dendritskih celic, ali pa v tumorskem tkivu, na ravni delovanja limfocitov na tumorske celice.



Slika 10. Delovanje zaviralcev kontrolnih točk imunskega odziva

Inhibitorji imunskih stikal so monoklonalna protitelesa, ki se aplicirajo parenteralno. Ker se ne presnavljajo preko jeter, ni pričakovati interakcij z drugimi zdravili. Rezultati dosedanjih raziskav kažejo, da so učinkovita tako v monoterapiji kot v kombinaciji s citostatiki ali tarčnimi zdravili. Pričakuje se, da bi lahko bila učinkovitost CPI ob sočasnem zdravljenju s citostatiki, ki povzročajo razpad rakavih celic in povečano prezentacijo antigenov imunskih celicam, še učinkovitejše. Dejstvo pa je, da se optimalni način uporabe teh zdravil v smislu učinkovitosti in varnosti še proučuje. Prav tako danes še ne poznamo optimalnega časa zdravljenja s CPI. Postavlja se namreč vprašanje, ali je pri bolnikih z dolgotrajnimi remisijami in zazdravitvami zdravljenje s CPI bolje nadaljevati vse do napredovanja bolezni ali je bolje prekiniti zdravljenje in ga ponovno začeti, ko bolezen napreduje. Vsa ta vprašanja so predmet intenzivnega raziskovalnega dela, ki je v teku.

Zanimivo je, da na imunsko zdravljenje odgovori okoli tretjina bolnikov z rakom, ne glede na patohistološki tip raka in organ izvora raka. Bolniki, ki odgovorijo na imunsko zdravljenje, so zazdravljeni za daljše obdobje, tudi za več let. Dolgotrajnejša opazovanja bodo odgovorila na vprašanje, ali so ti bolniki tudi ozdravljeni. Velika prednost imunoterapije je, da na zdravljenje najbolje odgovorijo bolniki z zelo agresivnimi raki, ki imajo veliko število mutacij v genomu rakave celice, kot sta rak pljuč pri kadilcih in melanom, povzročen s sončenjem. Prav za te rake do nedavnega nismo imeli na voljo učinkovitega sistemskega zdravljenja. Seveda pa bo tudi za CPI treba poiskati molekularni označevalec, na podlagi katerega bomo lahko vnaprej izbrali bolnike, ki bodo odgovorili na tovrstno zdravljenje. Obetavni napovedni označevalec odgovora na zdravljenje proti PD-1 in PD-L1 je izraženost PD-L1 v tumorju, tako na rakavih kot na imunskih celicah. Tako rekoč vsi raki bolje odgovorijo na zdravljenje s CPI v primeru PD-L1 pozitivnosti primarnega tumorja ali zasevkov. V proučevanju so seveda še številni drugi molekularni označevalci odgovora na imunoterapijo.

Tabela 9: Zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva

Mehanizem delovanja	Predstavniki
Zaviralec receptorja CTLA4	Ipilimumab, tremelimumab
Zaviralec receptorja PD-1	Nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab
Zaviralec receptorja PD-L1	Atezolizumab, avelumab, durvalumab

VAKCINE

Vakcine so se do sedaj izkazale za učinkovite samo v preprečevanju nastanka raka, medtem ko njihova učinkovitost in varnost pri samem zdravljenju raka do sedaj ni bila dokazana. Vakcina proti človeškem virusu papiloma (HPV) , ki je znan etiološki dejavnik pri raku materničnega vratu in še nekaterih drugih rakih, je zmanjšala incidenco raka na materničnem vratu in jo danes že uporabljamo kot preventivno cepljenje pri deklicah pred začetkom aktivnega spolnega življenja.

CITOKINI

Citokini ne delujejo samo kot specifično sistemsko antitumorsko zdravilo, pač pa se uporabljajo tudi v podpornem zdravljenju za preprečevanje in zdravljenje zapletov specifične terapije. Kot specifični antitumorski zdravli sta preizkušeno učinkovita in varna interlevkin 2 in interferon α. Vendar pa je njuna toksičnost ob odmerkih, ki so vsaj delno učinkoviti pri določenih rakih, kot sta rak ledvic ali melanom, razmeroma visoka. Zato ta zdravila danes uporabljamo le še izjemoma.

Rastni faktorji, ki stimulirajo rast granulocitov in eritrocitov, so učinkoviti za preprečevanje nevtropenije in anemije, ki sta pogosta neželena učinka sistemskega zdravljenja raka. Granulocite stimulirajoči faktorji preprečujejo pojav nevtropenije po kemoterapiji in s tem preprečujejo možnost nastanka febrilnih nevtropenij. Omogočajo tudi časovno ustrezno aplikacijo kemoterapije, saj ni zamikov zaradi nevtropenij. Eritropoetini z dvigom koncentracije hemoglobina zmanjšujejo potrebo po transfuzijah, zmanjšujejo simptome, ki so povezani s slabokrvnostjo, ter s tem izboljšujejo kvaliteto življenja. Prav tako omogočajo časovno ustrezno aplikacijo kemoterapije. Pri uporabi rastnih faktorjev za eritrocite (eritropoetini) se postavlja klinično pomembno vprašanje hkratnega stimuliranja rasti tumorskih celic, saj nekateri karcinomi izražajo receptorje za omenjeni rastni faktor. Zato je uporaba eritropoetinov dovoljena samo ob zdravljenju razsejane, neozdravljive rakave bolezni; ob zdravljenju s kemoterapijo ali obsevanjem, katerih namen je ozdravitev, pa eritropetinov ne smemo uporabljati.

OCENA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI ZDRAVLJENJA

UČINKOVITOST SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Učinkovitost sistemskega zdravljenja pri posameznem bolniku merimo s preživetjem in kvaliteto življenja; v primeru adjuvantnega ali neoadjuvantnega zdravljenja s časom brez bolezni (čas od začetka zdravljenja do ponovnega pojava bolezni), v primeru razsejane bolezni pa z ocenjevanjem odgovora na sistemsko zdravljenje in s časom do napredovanja bolezni.

Pri solidnih tumorjih odgovor na zdravljenje objektivno ocenimo po kriterijih RECIST, ki temeljijo na radiološki izmeri največjih tumorskih mas in oceni odgovora na zdravljenje glede na zmanjšanje teh mas (tabela 10).

Vedno bolj se zdi, da kriteriji RECIST niso ustrezni za oceno učinkovitosti imunoterapije. Na začetku zdravljenja z imunoterapijo pride pri okoli desetini bolnikov do lažnega napredovanja bolezni. Zaradi infiltracije tumorja s celicami imunskega odziva in nekroze se merljive lezije prehodno povečajo. Zato so za imunoterapijo v pripravi imunoterapiji prilagojeni kriteriji RECIST. Prav tako obstajajo posebni kriteriji za oceno učinkovitosti zdravljenja pri določenih rakih, kot so limfomi in mezoteliom.

Tabela 10. Ocena učinkovitosti sistemskega zdravljenja solidnih tumorjev po kriterijih RECIST

Odgovor	Definicija
Popolni odgovor; *angl. complete response;* CR	Izginotje vseh merljivih in nemerljivih lezij
Delni odgovor; *angl. partial response;* PR	Zmanjšanje celokupnega premera merljivih lezij > 30 %, brez pojava novih lezij
Stabilna bolezen; *angl. stable disease;* SD	Zmanjšanje celokupnega premera merljivih lezij < 30 % ali povečanje celokupnega premera < 20 %, brez pojava novih lezij
Napredovanje bolezni; *angl. progressive disease; PD*	Povečanje celokupnega premera merljivih lezij > 20 % ali pojav novih lezij

Pomembno je, da učinka zdravljenja ne ocenjujemo samo na podlagi merjenja tumorskih mas in kriterijev RECIST. Domet zdravljenja rakave bolezni je ponavadi ozdravitev ali podaljšanje življenja ob zadovoljivi kvaliteti življenja. Zato je pomembno, da v vsakodnevni klinični praksi učinek zdravljenja ocenjujemo tudi na podlagi ocene simptomov bolezni ter kvalitete življenja. Za oceno kvalitete življenja obstajajo validirani vprašalniki, kot je vprašalnik EORTC QLQ-C30. Ker so ti vprašalniki dokaj zahtevni in zamudni za izpolnjevanje, se v vsakodnevni klinični praksi pogosto poslužujemo preprostejših orodij, kot je npr. vizualna analogna skala simptomov bolezni, na kateri bolnik zelo preprosto oceni jakost nekega simptoma od 1 do 10. Pomembno je, da svoje simptome oceni vsak bolnik sam in večkrat, tako med zdravljenjem kot tudi po njem.

Pri rakih, ki imajo serumske označevalce, lahko učinek zdravljenja ocenjujemo tudi z gibanjem serumskih označevalcev. Nekateri tumorji izločajo v serum

beljakovine, koncentracijo katerih lahko izmerimo; do določene mere koncentracija teh serumskih označevalcev odseva obseg bolezni. Serumski označevalci so ponavadi merljivi in pri aktivni oziroma razsejani rakavi bolezni povišani glede na normalno, nizko izraženost označevalca v serumu zdravih ljudi. Raki z dovolj specifičnimi serumskimi označevalci so germinalni raki z označevalcem βHCG, rak dojk z označevalcem CA 15-3, rak jajčnikov z označevalcem CA 125, rak širokega črevesa s CEA in drugi. **Serumskih označevalcev ne uporabljamo za iskanje ponovitev ali razsoja bolezni, ker sta njihovi senzitivnost in specifičnost premajhni.** So pa lahko dobro pomagalo pri oceni učinkovitosti sistemskega zdravljenja rakave bolezni v primeru, če so ob uvedbi zdravljenja povišani.

VARNOST SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Varnost sistemskega zdravljenja ocenjujemo na podlagi neželenih učinkov zdravljenja. Neželeni učinek je vsako bolezensko stanje ali simptom, ki se pojavi tekom sistemskega zdravljenja in je lahko v povezavi s tem zdravljenjem. Neželene učinke opredelimo in ocenimo njihovo jakost po t. i. kriterijih CTC (angl. Common Toxicity Criteria). Ti kriteriji obsegajo več sklopov neželenih učinkov, od splošnih neželenih učinkov, kot sta npr. utrujenost in gripi podobno stanje, do neželenih učinkov v sklopu organskih sistemov, kot so neželeni učinki na krvotvorne organe, ledvice in številne druge organe, do nepravilnosti v laboratorijskih izvidih. Vsak neželeni učinek je mogoče opredeliti z eno izmed petih stopenj (angl. Gradus-G), pri čemer višje število pomeni hujšo stopnjo neželenega učinka. Skrbno spremljanje in ocenjevanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja je v vsakodnevni klinični praksi izhodišče za prilagajanje odmerkov sistemskega zdravljenja pri vsakem posameznem bolniku in zato nujno za zagotavljanje varnega zdravljenja. V okviru kliničnih raziskav je skrbno spremljanje neželenih učinkov predpogoj za določitev varnega odmerka nekega sistemskega zdravila, medtem ko sta stopnja in pogostnost pojavljanja neželenih učinkov eno izmed meril uspešnosti zdravljenja.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. Principles and Practice of Oncology. 10. izdaja. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
2. Tannock, I., Hill, R., Bristow, R., Harrington, L. The Basic Science of Oncology. 5. izdaja. New York: McGraw-Hill Education / Medical; 2013.
3. Brunton, L., Chabner, B., Knollman, B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12 izdaja. New York: McGraw-Hill Education / Medical; 2011.
4. Snoj, N., Čufer, T. Biološko in tarčno zdravljenje karcinomov. Onkologija 2007; 11: 72–76.
5. Postow, M. A., Callahan, M. K., Wolchok, J. D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. J Clin Oncol 2015; 33: 1974–1983.

12 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE: NEŽELENI UČINKI

Jezeršek Novaković Barbara, Bojana Pajk

POVZETEK

Sistemsko zdravljenje je danes nepogrešljiv del multidisciplinarnega zdravljenja bolnikov z rakom in prvo zdravljenje izbora bolnikov z razširjeno rakavo boleznijo. Žal pa vse oblike sistemskega zdravljenja (kemoterapijo, hormonsko, tarčno zdravljenje in imunoterapijo) običajno spremljajo bolj ali manj izraženi neželeni učinki. Če neželene učinke pravočasno predvidimo in prepoznamo, jih lahko do neke mere preprečimo oziroma učinkovito obvladujemo s podpornimi zdravili. V zadnjih dveh desetletjih je prišlo do izjemnega napredka na področju razumevanja nastanka neželenih učinkov in posledično do priprave in uvajanja novih zdravil v podpornem zdravljenju. Pred vsako odločitvijo o uvedbi sistemskega zdravljenja moramo vedno pretehtati dejavnike tveganje za pojav neželenih učinkov ter medsebojno delovanje uporabljenega zdravila z drugimi zdravili. Zdravljenje s kemoterapijo so v preteklosti pogosto omejevali neželeni učinki, kot so febrilna nevtropenija, slabost in bruhanje, vnetje sluznic in driska. Danes vsaj nekatere od teh zapletov uspešno obvladujemo. Širokospektralno antibiotično zdravljenje febrilne nevtropenije, preventivna uporaba rastnih dejavnikov za granulocite in preventivna uporaba antibiotikov pri bolnikih s pričakovano dolgotrajno nevtropenijo so pomembno zmanjšali smrtnost zaradi okužb po zdravljenju s kemoterapijo. Slabost in bruhanje veljata za neželena učinka, ki ju bolniki najtežje prenašajo. Z zdravili iz vrst antagonistov receptorjev 5-HT3 in NK1 v kombinaciji z glukokortikoidi danes pri večini bolnikov uspešno preprečujemo tako akutno kot kasno slabost in bruhanje tudi pri visoko emetogenih kemoterapevtskih shemah, kar vpliva na boljšo kakovost življenja bolnika v času zdravljenja. Nekateri citostatiki bolj kot drugi lahko poškodujejo posamezne organe in povzročajo kasne posledice, kot je na primer srčno popuščanje zaradi okvare srca po zdravljenju z antraciklini.

Čeprav so neželeni učinki hormonskega zdravljenja običajno razmeroma blagi v primerjavi z neželenimi učinki citostatikov in jih bolniki lažje prenašajo, pa zlasti dolgoročni učinki niso nezanemarljivi, saj lahko privedejo do prezgodnje menopavze, osteoporoze in kardiovaskularnih zapletov.

Boljše poznavanje molekularne biologije raka je v zadnjem destletju privedlo do razvoja številnih tarčnih zdravil, med katere prištevamo (poleg ostalih) monoklonska protitelesa in t. i. male molekule. Kljub pričakovanjem, da zaradi načina delovanja na specifične molekularne označevalce (tarče) oziroma signalne poti v celici uporabe teh zdravil ne bodo spremljali neželeni učinki, pa žal ni tako. Pri monoklonskih protitelesih so pogoste infuzijske reakcije vključno z anafilaktičnimi reakcijami, zato je ob prvih aplikacijah teh zdravil potreben nadzor. Drugi neželeni učinki tarčnih zdravil so odvisni od delovanja na specifične signalne poti in se najpogosteje kažejo kot kožna toksičnost, vnetja sluznic, driska, hipertenzija, krvavitve in zavora delovanja kostnega mozga. Zdravljenje teh neželenih učinkov je simptomatsko in odvisno od intenzivnosti neželenega učinka lahko zahteva prehodne prekinitve zdravljenja in prilagoditve odmerka zdravila.

Spoznanje o pomembnosti vloge imunskega sistema pri razvoju rakave bolezni in pri odstranjevanju rakastih celic iz telesa je privedlo do razvoja novih t. i. imunskih zdravil za zdravljenje raka (angl. cancer immunotherapy). Ta zdravila večinoma ne delujejo neposredno na tumor, temveč na delovanje imunskega sistema in tako privedejo do spodbuditve protitumorskega imunskega odgovora in posledično uničenja rakavih celic. Neželeni učinki teh zdravil so lahko podobni kot pri tarčnih zdravilih, npr. izpuščaj, srbenje kože, driska, lahko pa povzročijo tudi motnje delovanja žlez z notranjim izločanjem (endokrinopatije). Pomembno je, da vemo, da so zapleti ob aplikacijah teh zdravil imunsko pogojeni in jih je treba zdraviti drugače kot neželene učinke po citostatikih in drugih tarčnih zdravilih. Potreben je skrben nadzor in v primeru sopojavov prekinitev imunoterapije ter uvedba ustreznih zdravil (npr. glukokortikoidov).

UVOD

Sistemsko zdravljenje rakave bolezni vključuje zdravljenje s kemoterapijo (citostatiki), hormonskimi zdravili, tarčnimi zdravili (poleg ostalih predvsem monoklonska protitelesa in male molekule) in imunoterapijo. Vsa ta zdravila v onkologiji uporabljamo po natančno predpisanih shemah, ki so bile preizkušene v kliničnih raziskavah in odobrene za uporabo na podlagi izsledkov izboljšanja preživetja, časa brez napredovanja bolezni in/ali bolnikove kakovosti življenja. Sistemska zdravila lahko uporabljamo kot monoterapijo(zdravljenje z enim zdravilom), pogosteje pa v kombinacijah, in sicer kombinacija več zdravil iste vrste (npr. kombinirana kemoterapija) ali kombinacija različnih sistemskih zdravljenj (npr. kemoterapija in tarčno zdravljenje) istočasno oziroma v določenem zaporedju.

Vse oblike sistemskega zdravljenja spremljajo neželeni učinki, ki so običajno bolj izraženi pri kombiniranem zdravljenju. Neželeni učinki lahko pomembno vplivajo na kakovost bolnikovega življenja (tako v času samega zdravljenja kot kasneje), poleg tega pa tudi na izhod zdravljenja rakave bolezni. Zaradi tega moramo ob uvedbi sistemskega zdravljenja predvideti možne neželene učinke, preprečiti njihov pojav oziroma jih pravočasno prepoznati in zdraviti s podpornim zdravljenjem, in če je treba z modifikacijo sistemskega zdravljenja. Podporno zdravljenje v onkologiji po definiciji MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) pomeni preprečevanje in zdravljenje fizičnih in psihosocialnih simptomov/znakov in neželenih učinkov, ki so posledica same rakave bolezni in zdravljenja raka. Glavni namen podpornega zdravljenja je izboljšanje kakovosti življenja bolnikov z rakom med specifičnim zdravljenjem in tudi tedaj, ko tako zdravljenje ni več mogoče in govorimo o paliativnem zdravljenju.

Podporno zdravljenje se je v zadnjih dveh desetletjih izrazito izboljšalo, predvsem na račun boljšega poznavanja patofizioloških procesov specifičnih neželenih učinkov in razvoja bolj učinkovitih podpornih zdravil, kot tudi zaradi boljšega poznavanja dejavnikov tveganja za pojav neželenih učinkov. Med dejavnike tveganja za pojav neželenih učinkov uvrščamo vrsto in odmerek zdravila, stanje bolnikove zmogljivosti, njegovo starost, spremljajoče bolezni, delovanje organov, prek katerih se zdravilo presnavlja in izloča, razširjenost rakave bolezni, prisotnost infiltracije kostnega mozga z rakavimi celicami ter medsebojno delovanje uporabljenega zdravila z drugimi zdravili. Glede na čas pojavljanja so neželeni učinki sistemskih zdravil lahko akutni (nastopijo v nekaj minutah ali urah), subakutni (nastopijo po nekaj dneh) ali kasni (pojavijo se po nekaj tednih, mesecih ali letih) (tabela 1). Neprepoznani ali neustrezno zdravljeni neželeni učinki lahko ogrožajo življenje bolnika ali privedejo do komplikacij, ki zahtevajo dodatno zdravstveno oskrbo bolnika in s tem povečujejo stroške zdravljenja, nemalokrat pa vodijo tudi v predčasno prekinitev sistemskega zdravljenja, kar ima lahko negativen vpliv na izhod rakave bolezni.

Tabela 1. Neželeni učinki sistemskih zdravil

Akutni	Subakutni	Kasni
Takojšnji (v minutah)	**Po nekaj dneh**	**Po nekaj tednih, mesecih, letih**
Infuzijske reakcije (hipersenzitivne reakcije vključno z anafilaksijo, sindrom sproščanja citokinov)	Zavora kostnega mozga (nevtropenija, anemija, trombopenija)	Alopecija
Ekstravazacija	Mukozitis	Izpuščaj
Hipo- in hipertenzija	Akutna odpoved ledvic	Okvare nohtov
Motnje ritma	Driska/zaprtje	Hiperpigmentacija kože
Zgodnji (v nekaj urah)	**Periferna nevropatija**	**Zmanjšana plodnost**
Slabost in bruhanje	Anoreksija	Teratogenost
Sindrom hitrega razpada tumorja	Kronična utrujenost	Sekundarni malignomi
Gripozno stanje		Okvara organov (srca, pljuč idr.)
Flebitis		
Cistitis		
Zmedenost		

Vse neželene učinke sistemskega zdravljenja moramo spremljati in jih natančno zapisovati. Za vrednotenje neželenih učinkov uporabljamo poenotene kriterije CTCAE (Common terminology criteria for adverse events), na podlagi katerih ločimo več stopenj, od blagih, zmernih, hudih, življenje ogrožajočih, do smrti (stopnje 0–5). V primeru hudih in življenje ogrožajočih zapletov po predhodni aplikaciji zdravil specifično zdravljenje odložimo do izboljšanja stanja, ob ponovni uvedbi zdravljenja pa odmerke zdravil prilagodimo glede na stopnjo neželenega učinka, izjemoma ob zelo resnih zapletih celo dokončno ukinemo specifično sistemsko zdravljenje.

V nadaljevanju obravnavamo najpogostejše neželene učinke zdravljenja s kemoterapijo (citostatski), hormonskimi zdravili, tarčnimi zdravili in imunomodulatorji oziroma imunoterapijo.

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA S KEMOTERAPIJO

Večina citostatikov deluje prvenstveno na delitev celic in poleg rakastih celic prizadene tudi hitro deleče se celice zdravih tkiv. Poleg splošnih učinkov na vsa tkiva imajo citostatiki tudi specifično delovanje na določene organe, ki se kaže v obliki takojšnjih ali kasnih zapletov zdravljenja. V nadaljevanju poglavja predstavljamo najpogostejše neželene učinke citostatikov po organskih sistemih. Nekateri od navedenih neželenih učinkov se pojavljajo tudi pri drugih vrstah sistemskih zdravljenj – obravnavamo jih na enak način, z izjemo neželenih učinkov novejših imunoterapevtikov, kot so modulatorji (zaviralci in stimulatorji) kontrolnih točk imunskega odziva. Ta zdravila namreč zaradi specifičnega delovanja na bolnikov imunski sistem povzročajo t. i. imunsko pogojene neželene učinke in zahtevajo drugačen način zdravljenja.

ZAVORA DELOVANJA KOSTNEGA MOZGA

Posledica delovanja citostatikov na hitro deleče se celice kostnega mozga je zavora delovanja kostnega mozga (mielosupresija). Do zavore kostnega mozga pride kar pri 80 do 100 odstotkih vseh bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo. Zavora dozorevanja krvnih celic se kaže v periferni krvi z levkopenijo oziroma nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo. Prizadeto je lahko dozorevanje vseh vrst krvnih celic v kostnem mozgu, vendar je pri zdravljenju s standardnimi odmerki citostatikov najpogostejša nevtropenija. Zavora kostnega mozga navadno nastopi 7. do 14. dan po kemoterapiji, pri nekaterih citostatikih (karmustin, lomustin, melfalan) pa je najbolj izražena kasneje – med 28. in 35. dnem od začetka zdravljenja. Čas pojava in trajanje sta odvisna tudi od morebitne infiltracije kostnega mozga z rakavimi celicami in sočasnega obsevanja. Načeloma velja pravilo, da pri bolniku z rakom in mielosupresijo kot posledico kemoterapije (ali drugega sistemskega zdravljenja) zdravljenje z naslednjim ciklom terapije nadaljujemo samo v primeru, če je absolutno število nevtrofilnih granulocitov (nevtrofilcev) $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, koncentracija hemoglobina ≥ 100 g/l in število trombocitov $\geq 100 \times 10^9$/l, v nasprotnem primeru zdravljenje odložimo do porasta vseh treh parametrov na omenjene vrednosti.

Levkopenija je znižanje števila levkocitov v periferni krvi pod 4×10^9/l. Pri zdravljenju s citostatiki pa je zlasti pomembno absolutno število nevtrofilnih granulocitov.

Nevtropenija pomeni zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev v periferni krvi pod 2×10^9/l. Nevtropenija pod 1×10^9/l pri bolniku z rakom pomeni dodatno tveganje za okužbo, še zlasti pri znižanju absolutnega števila nevtrofilcev pod $0{,}5 \times 10^9$/l, ko govorimo o hudi nevtropeniji ali nevtropeniji četrte stopnje. Povzročitelji okužbe ob hudi nevtropeniji niso le eksogene, ampak predvsem endogene bakterije in glive, ki so sicer normalno navzoče v človeškem organizmu, pogostejše, zlasti ob daljšem trajanju nevtropenije, pa so tudi virusne okužbe. Najpogostejši povzročitelji okužb v obdobju nevtropenije so po Gramu negativne bakterije (zlasti iz vrst *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* in rodu *Klebsiella*, *Enterobacter*), manj pogoste so okužbe s po Gramu pozitivnimi koki (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, enterokoki in streptokoki). Pred dvema desetletjema so v izolatih iz hemokultur prevladovale po Gramu negativne bakterije, kasneje zaradi vse pogostejše uporabe centralnih venskih katetrov in profilaktične uporabe kinolonov po Gramu pozitivne bakterije, v zadnjih letih pa ponovno prevladujejo po Gramu negativne bakterije. Za glivnimi okužbami zbolevajo največkrat bolniki, ki so bili prej zdravljeni z antibiotiki in/ali glukokortikoidi, in bolniki z daljšim trajanjem (več kot pet dni) nevtropenije. Najpogostejši povzročitelji glivnih okužb so iz vrste kandid (zlasti *Candida albicans* in *Candida tropicalis*) in aspergilusa. Virusne okužbe v obdobju nevtropenije pa najpogosteje povzročajo virusi herpesa (herpes simpleks, varicela zoster, citomegalovirus in virus Epstein-Barr) in respiratorni virusi (adenovirus, respiratorni sincicijski virus, virus parainfluence, influence A in B ter rinovirus).

Pri bolniku z rakom in povišano telesno temperaturo moramo vedno najprej pomisliti na okužbo. Pri vsakem bolniku je potrebna natančna anamneza, temeljit klinični pregled s poudarkom na možnih mestih okužbe in odvzem kužnin, kot so hemokultura, urinokultura, sputum v primeru kašlja. Takoj po odvzemu kužnin začnemo s širokospektralno empirično antibiotično terapijo, usmerjeno proti najverjetnejšim povzročiteljem, ki jo prilagodimo povzročitelju okužbe, če nam ga uspe izolirati. Začetna izbira antibiotikov mora temeljiti na bolnikovi anamnezi o predhodni antibiotični terapiji in okužbah, kolonizaciji z rezistentnimi mikroorganizmi, spremljajočih boleznih, vstavljenih intravenskih katetrih, alergiji na antibiotike. Upoštevamo tudi podatke o najpogostejših mikroorganizmih v ustanovi, v kateri se bolnik zdravi. **Bolniki, ki prejemajo kemoterapijo, so za okužbo še posebno ogroženi v obdobju hude nevtropenije. Če v tem času zbolijo z vročino 38 °C, govorimo o *febrilni nevtropeniji*, ki je urgentno stanje zaradi nevarnosti zapletov, kot sta septični šok in akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS).** Manjše tveganje za pojav zapletov v primeru febrilne nevtropenije je pri bolnikih, pri katerih je pričakovano trajanje nevtropenije (pod 0,5 x 10^9/l) sedem dni ali manj in ki nimajo spremljajočih bolezni. V to skupino spada večina bolnikov s solidnimi tumorji in limfomi, ki prejemajo standardno sistemsko zdravljenje. V skupino z velikim tveganjem za razvoj zapletov ob febrilni nevtropeniji pa uvrščamo bolnike, ki ostajajo globoko nevtropenični (pod 0,5 x 10^9/l) dlje kot sedem dni, in tiste s spremljajočimi obolenji, z resnejšo okvaro delovanja ledvic ali jeter.

Natančneje lahko ocenimo tveganje za zaplete febrilne nevtropenije z določitvijo indeksa MASCC ob pregledu bolnika s febrilno nevtropenijo. Ta vključuje številčno oceno sedmih neodvisnih prognostičnih dejavnikov ob nastopu febrilne nevtropenije (tabela 2). Bolniki s seštevkom enakim ali višjim od 21 točk spadajo v skupino z majhnim tveganjem za razvoj resnih zapletov, medtem ko imajo bolniki, pri katerih je indeks MASCC pod 21, veliko tveganje za razvoj zapletov. Indeks MASCC se je izkazal tudi kot napovedni dejavnik za smrt bolnika z okužbo v nevtropenični epizodi. Febrilna nevtropenija, rizične skupine bolnikov in zdravljenje so natančneje opisani v poglavju Urgentna stanja v onkologiji.

Tabela 2.* Prognostični dejavniki za izračun indeksa MASCC (povzeto po http://www.mascc.org/mascc-fn-risk-index-score)

Bolnikove značilnosti	Številčna utež
Breme febrilne nevtropenije: • brez simptomov ali blagi simptomi • zmerni simptomi	 5 3
Brez hipotenzije	5
Brez kronične obstruktivne pljučne bolezni	4
Solidni rak ali hematološki malignom brez predhodne glivične okužbe	4
Brez dehidracije	3
Zunajbolnišnična okužba	3
Starost pod 60 let	2

Podporna zdravila, s katerimi lahko preprečimo nastanek hude nevtropenije in posledično febrilno nevtropenijo, so rastni dejavniki, ki pospešujejo proliferacijo in diferenciacijo granulocitov in makrofagov (GM-CSF) oziroma granulocitov (G-CSF). Preventivno uporabo rastnih dejavnikov za granulocite (filgrastim, pegfilgrastim) priporočamo ob kemoterapiji, pri kateri je tveganje za pojav febrilne nevtropenije več kot 20-odstotno, oziroma pri bolnikih, pri katerih sicer nadaljevanje zdravljenja z učinkovitimi odmerki kemoterapije ne bi bilo možno (npr. bolniki, ki so že utrpeli febrilno nevtropenijo, saj lahko ob njeni ponovitvi pride do hudih življenje ogrožajočih zapletov, ali tisti, pri katerih zaradi podaljšane nevtropenije ne moremo nadaljevati zdravljenja v rednih časovnih intervalih). Če je tveganje za febrilno nevtropenijo 10- do 20-odstotno, je priporočena preventivna uporaba rastnih dejavnikov pri starejših od 65 let, pri tistih, ki so utrpeli febrilno nevtropenijo ob prejšnjem ciklusu kemoterapije, in pri bolnikih z napredovalo rakavo boleznijo, hudimi spremljajočimi boleznimi, pri slabo prehranjenih in tistih s slabšim stanjem zmogljivosti. Namen preventivne uporabe rastnih dejavnikov je skrajšati trajanje nevtropenije in s tem zmanjšati tveganje za febrilno nevtropenijo in okužbo ter pri bolnikih s potencialno ozdravljivo rakavo boleznijo zagotoviti zdravljenje s polnimi odmerki citostatikov v rednih časovnih intervalih. S subkutanimi aplikacijami filgrastima začnemo 24 do 72 ur po končani kemoterapiji in nadaljujemo do stabilnega porasta absolutnega števila nevtrofilcev nad najnižje dosežene vrednosti (nadir). Novejše zdravilo pegfilgrastim zaradi načina delovanja zahteva le enkratno aplikacijo zdravila. Rastne dejavnike pri zdravljenju febrilne nevtropenije uporabljamo le izjemoma pri zelo prizadetih bolnikih s prolongirano nevtropenijo, saj ni z gotovostjo dokazano, da zmanjšajo umrljivost ob že razviti febrilni nevtropeniji. Po zadnjih priporočilih Ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO) iz leta 2015 je uporaba filgrastima ob že razviti febrilni nevtropeniji smiselna le pri bolnikih z velikim tveganjem za razvoj zapletov in ob prisotnih napovednih dejavnikih za slab izhod zdravljenja. Bolniki z visokim tveganjem so bolniki, pri katerih je pričakovana dolga (> 10 dni) in globoka (< 0,1 x 10^9/l) nevtropenija, starejši od 65 let, bolniki s slabo nadzorovano rakavo boleznijo, pljučnico, hipotenzijo in multiorgansko odpovedjo (septični šok), invazivno glivično okužbo, in tisti, pri katerih je prišlo do pojava febrilne nevtropenije v času hospitalizacije.

Poleg splošnih ukrepov za preprečevanje okužb (higiena rok osebja in bolnika, ustna nega, osamitev bolnika) je v obdobju nevtropenije smiselna tudi antibiotična zaščita, ki je uspešna tako pri bolnikih s solidnimi raki kot pri bolnikih s hematološkimi malignomi. Izsledki metaanalize kliničnih raziskav o koristi profilaktične antibiotične zaščite pri bolnikih z afebrilno nevtropenijo so namreč pokazali pomembno znižanje umrljivosti bolnikov z visokim tveganjem, ki so prejemali antibiotično zaščito. Največjo korist so imeli bolniki, ki so prejemali kinolone. Profilaktično antibiotično terapijo s fluorokinoloni zato priporočamo pri nevtropeničnih bolnikih brez vročine (absolutno število nevtrofilnih granulocitov manj od 1,0 x 10^9/l), če je pričakovano trajanje nevtropenije daljše kot sedem dni. Bolnikom s trajanjem nevtropenije manj kot sedem dni rutinske profilakse ne priporočamo. Protiglivne in antivirusne zaščite ne dajemo bolnikom s

solidnimi tumorji, ampak le bolnikom s pričakovano daljšo nevtropenijo; taki so bolniki z levkemijami, limfomi, aidsom in po zdravljenju s presaditvijo kostnega mozga.

Anemija je stanje, pri katerem je zmanjšan volumen eritrocitov v krvnem obtoku in/ali zmanjšana koncentracija hemoglobina. Pri blagi anemiji (gradus 1) so vrednosti hemoglobina med spodnjo referenčno vrednostjo in 100 g/l, pri zmerni (gradus 2) 100–80 g/l in pri hudi (gradus 3 in več) pod 80 g/l (kriteriji CTCAE).

Anemijo pri bolnikih z rakom pogosto ugotovimo že ob postavitvi diagnoze rakave bolezni in je največkrat posledica raka (anemija kronične bolezni). Seveda pa so možni tudi drugi vzroki, kot so pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B12, ponavljajoče se krvavitve, avtoimunska anemija, hemoliza, bolezni ledvic, jeter, infiltracija kostnega mozga in hipersplenizem. Poleg tega je anemija tudi pogost zaplet zdravljenja s kemoterapijo. Simptomi anemije so posledica zmanjšane sposobnosti krvi za prenos kisika in se kažejo kot splošna utrujenost, težave s srcem in žiljem (palpitacije, tahikardija, dispneja, bolečine v prsih, hipotenzija, klavdikacije) ter centralnim živčevjem (glavobol, vrtoglavica, šumenje v ušesih, zaspanost). Glede na težave in stopnjo anemije se odločimo za način zdravljenja. Pri simptomih, povezanih s srcem in žiljem ali s centralnim živčevjem, pri katerih je potrebno hitro ukrepanje, bolnika zdravimo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Za zdravljenje anemije, povzročene s kemoterapijo, so v preteklosti veliko uporabljali eritropoezo stimulirajoča zdravila – eritopoetine (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa), danes pa jih uporabljamo le po skrbnem premisleku. Zdravljenje z njimi sicer zmanjša potrebo po transfuzijah in izboljša kakovost življenja bolnikov z rakom, vendar pa ni povsem izključen negativni vpliv teh zdravil na potek rakave bolezni. Njihovo uporabo odsvetujemo pri bolnikih z anemijo, ki ne prejemajo citostatskega zdravljenja, in pri bolnikih z ozdravljivimi raki. Izjemoma se za zdravljenje z eritropoetini odločimo pri bolnikih z razširjeno rakavo boleznijo, potem ko smo izključili (in odpravili) druge vzroke anemije, in samo ob koncentracijah hemoglobina pod 100 g/l. Ne predpisujemo jih bolnikom po prebolelih trombembolijah ali tistim z neurejenim krvnim tlakom, saj povečajo tveganje za te zaplete. Prav tako skrbno spremljamo, da ne presežemo ciljne vrednosti hemoglobina 120 g/l, saj je v tem primeru večje tveganje za trombembolične dogodke in smrtnost.

O ***trombocitopeniji*** govorimo, kadar je število trombocitov v krvi manjše od 140 x 10^9/l. Ob zmanjšanju števila trombocitov pod 20 x 10^9/l (pri nekaterih bolnikih pa tudi že ob višjih vrednostih) lahko pride do krvavitev v kožo, sluznice, notranje organe. Najpogostejši vzroki za trombocitopenijo so zdravljenje s citostatiki, infiltracija kostnega mozga in splenomegalija s hipersplenizmom. Če pride do krvavitve zaradi trombocitopenije, bolnike zdravimo s transfuzijami trombocitov. Pri trombocitopenijah, ki so posledica citostatskega zdravljenja, priporočamo profilaktično dajanje transfuzij trombocitov, če so vrednosti trombocitov nižje od 20 x 10^9/l in je bolnik febrilen nad 38 °C oziroma nižje od 10 x 10^9/l in je bolnik afebrilen.

OKUŽBE

Okužbe so pri bolniku z rakom, ki prejema sistemsko zdravljenje, pogost pojav in pomemben dejavnik zbolevnosti in smrtnosti, še zlasti to velja za bolnike s hematološkimi malignomi. Vzroki za pogostejše pojavljanje okužb pri bolnikih z rakom, ki prejemajo sistemsko zdravljenje, so kvalitativni in kvantitativni defekti v bolnikovih prirojenih in pridobljenih obrambnih mehanizmih. Med te defekte prištevamo zmanjšano število cirkulirajočih fagocitov (nevtrofilcev in monocitov) kot posledico kemoterapije z alkilirajočimi dejavniki, antraciklini, antimetaboliti, derivati platine, zavrto celično imunost zaradi terapije s kortikosteroidi, purinskimi analogi, alemtuzumabom, zmanjšano tvorbo protiteles zaradi zavore limfocitov B po terapiji z alikilirajočimi dejavniki, višjimi odmerki kortikosteroidov, metotreksatom ali rituksimabom, zavoro imunoregulatornih molekul in njihovih receptorjev, ter okvaro kožno-sluznične bariere po kemoterapiji z visokimi odmerki metotreksata ali citozin arabinozida.

Klinična slika okužbe pri imunokompromitiranem bolniku je lahko zelo skromna ali atipična in pogosto je lahko edini simptom/znak povišana telesna temperatura, pa tudi hipotermija ali celo samo spremenjen mentalni status bolnika. Tudi pri nenevtropeničnem bolniku je lahko okužba huda in fulminantna, zato v obeh primerih (pri nevtropeničnem in nenevtropeničnem bolniku) postopamo podobno – s pravočasnim prepoznavanjem dejavnikov tveganja za zmanjšanje bolnikovih obrambnih mehanizmov, poznavanjem najverjetnejših povzročiteljev okužbe in njihove rezistence, natančno in skrbno diagnostično obravnavo simptomatskih ali febrilnih bolnikov in takojšnjo uvedbo antimikrobne terapije glede na najverjetnejše povzročitelje (glej tudi poglavje o febrilni nevtropeniji).

INFUZIJSKE REAKCIJE

Katero koli intravensko zdravilo za sistemsko zdravljenje raka lahko povzroči infuzijsko reakcijo. Infuzijske reakcije so lahko alergijske, te so najpogosteje hipersenzitivnostne reakcije tipa I, pri katerih gre za z IgE posredovano preobčutljivost na zdravilo, in nealergijske reakcije, ki niso posredovane preko IgE, čeprav se kažejo s podobnimi simptomi; t. i. sindrom sproščanja citokinov je primer nealergijske infuzijske reakcije, ki je značilna za aplikacijo monoklonskih protitles (glej neželene učinke tarčih zdravil).

Hipersenzitivnostne reakcije tipa I so pogoste pri nekaterih citostatikih, običajno se pojavijo v prvih minutah infuzije oziroma v nekaj urah od *začetka aplikacije zdravila*, redko pa se pojavijo kasno, 10 do 12 ur po aplikaciji. Najpogosteje do njih pride med aplikacijo ali po aplikaciji asparaginaze, taksanov (paklitaksel in docetaksel) in derivatov platine (cisplatin, karboplatin, oksaliplatin), redkeje ob aplikaciji antraciklinov (liposomalni doxorubicin), bleomicina, melfalana, etopozida. Infuzijska reakcija je lahko blaga ali pa zelo resna (anafilaktični šok) in se lahko konča s smrtjo bolnika v primeru nepravo*časnega* in neprimernega ukrepanja. Med citostatiki najpogosteje povzročijo anafilaktične reakcije derivati platine in taksani. Pri derivatih platine se hipersenzitivnostna reakcija navadno

pojavi po *šestih* ali več ciklusih kemoterapije za razliko od taksanov, pri katerih se pojavi *že* ob prvi ali drugi aplikaciji. Znaki hipersenzitivnostne reakcije so rdečina obraza, srbečica, urtikarija, vročina, mrzlica, tresenje, dispneja in blaga hipotenzija (stopnja 1 ali 2). Hujše stopnje (3 in 4) pa se kažejo z bronhospazmom, hujšo hipotenzijo, angioedemom, redkeje z bolečino v hrbtu, slabostjo, bruhanjem in drisko ter vznemirjenostjo. Lahko pride tudi do anafilaktičnega šoka. Aplikacija ustrezne premedikacije (kortikosteroid, antihistaminik, pogosto tudi H2 antagonist) pomembno zmanjša pojavnost preobčutljivostnih reakcij. V primeru pojava hipersenzitivnostne reakcije takoj prekinemo infuzijo in odvisno od simptomov/znakov in stopnje reakcije zdravimo simptomatsko s kortikosteroidi, antihistaminiki in po potrebi pri hujših stopnjah oziroma anafilaksiji z adrenalinom, bronhodilatatorji, kisikom in drugo intenzivno podporno terapijo. Pri blagih stopnjah (1 ali 2) po izboljšanju simptomov in ob pozornem spremljanju lahko ob počasnejši infuziji nadaljujemo zdravljenje.

NEŽELENI UČINKI NA PREBAVILA

Neželeni učinki citostatskega zdravljenja na prebavila so slabost in bruhanje, sprememba okusa, izguba apetita, vnetje sluznic (stomatitis, ezofagitis, enterokolitis), driska in zaprtje. Neobvladani neželeni učinki na prebavila lahko povzročijo dehidracijo, elektrolitne motnje, izgubo telesne teže, hude sistemske okužbe in paralitični ileus.

Slabost in bruhanje

Slabost in bruhanje sta pogosti posledici zdravljenja s citostatiki, ki imata izrazito negativen vpliv na kakovost življenja bolnika z rakom ter lahko privedeta do znižanja odmerkov sistemskega zdravljenja oz. celo do prekinitve zdravljenja. Danes ju v veliki meri lahko preprečimo oziroma omilimo s pravilnim profilaktičnim dajanjem antiemetikov. Uporaba novih učinkovitih antiemetikov je v zadnjih dvajsetih letih zmanjšala pojavnost slabosti in bruhanja zaradi visoko emetogenih citostatikov s 83 na 35 odstotkov.

Slabost in bruhanje sta posledici centralnega delovanja citostatikov na kemoreceptorsko cono in center za bruhanje v podaljšani hrbtenjači ter perifernega delovanja na sluznico prebavil. Na teh območjih se nahajajo receptorji za nevrotransmiterje, katerih aktivacija s citostatiki (ali njihovimi presnovki) povzroči pojav slabosti in bruhanja. Od številnih nevrotransmiterjev, udeleženih pri pojavu slabosti in bruhanja, imajo najpomembnejšo vlogo serotonin (5-HT3), substanca P in dopamin, predvsem zato ker imamo na voljo zdravila, s katerimi lahko uspešno zavremo njihovo delovanje. Serotonin deluje prek serotoninskih receptorjev (receptorjev 5-HT3) v tankem črevesu in centralnem živčevju. Substanca P primarno prenaša signale od vagusnega živca do receptorjev NK-1 v kemoreceptorski coni, verjetno pa deluje tudi na receptorje NK-1 v črevesju. Delovanje dopamina na dopaminske receptorje je manj pojasnjeno, vendar vemo, da so dopaminski antagonisti učinkoviti pri zdravljenju s kemoterapijo povzročene slabosti in bruhanja.

Slabost in bruhanje kot posledici zdravljenja s kemoterapijo delimo glede na čas pojava na akutno (v prvih 24 urah po aplikaciji citostatikov) ali kasno (po več kot 24 urah). O anticipatorni slabosti in bruhanju govorimo, če se pojavita še pred dajanjem citostatikov in sta navadno psihogeno pogojena s predhodnim slabim nadzorom akutne slabosti. Prebijajoča slabost in bruhanje se pojavita kljub antiemetični zaščiti in zahtevata dodatno zdravljenje, refraktorna slabost in bruhanje pa pomenita pojav slabosti in bruhanja med zaporednimi cikli kemoterapije kljub antiemetični zaščiti in dodatnemu zdravljenju. V primeru refraktorne slabosti in bruhanja moramo vedno pomisliti tudi na morebitni drug vzrok razen citostatskega zdravljenja.

Stopnja in trajanje slabosti in bruhanja sta odvisna od emetogenosti citostatika (tabeli 3, 4), odmerka in načina dajanja (intravensko, peroralno) citostatika, poleg tega pa tudi od bolnikove starosti, spola in individualnih lastnosti, kot so potovalna slabost, bruhanje v nosečnosti, anksioznost, bruhanje ob predhodnih zdravljenjih s kemoterapijo ter uživanje alkohola. Vse to moramo upoštevati pri predpisovanju antiemetičnih zdravil.

Tabela 3.* Stopnja emetogenosti intravenskih sistemskih zdravil za zdravljenje raka (povzeto po http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.1.pdf)

Stopnja emetogenosti intravenskih sistemskih zdravil za zdravljenje raka		
Visoka stopnja emetogenosti (> 90 odstotkov)		
Cisplatin	Dakarbazin	
Karmustin	Mekloretamin	
Ciklofosfamid ≥ 1500 mg/m²	Streptozocin	
Antraciklin/ciklofosfamid (AC)		
Srednja stopnja emetogenosti (30–90 odstotkov)		
Alemtuzumab	Citarabin > 1000 mg/m²	Romidepsin
Azacitidin	Antraciklini	Temozolomid
Bendamustin	(davnorubicin,	Tiotepa
Karboplatin	doksorubicin, epirubicin,	Trabektedin
Klofarabin	idarubicin)	
Ciklofosfamid < 1500 mg/m²	Ifosfamid	
	Irinotekan	
	Oksaliplatin	
Nizka stopnja emetogenosti (10–30 odstotkov)		
Aflibercept	Docetaksel	Paklitaksel
Belinostat	Eribulin	Panitumumab
Blinatumomab	Etopozid	Pemetreksed
Bortezomib	5-fluorouracil	Liposomalni
Brentuksimab	Gemcitabin	doksorubicin
Kabazitaksel	Ipilimumab	Pertuzumab
Karfilzomib	Metotreksat	Temsirolimus
Katumaksumab	Mitomicin	Topotekan
Cetuksimab	Mitoksantron	Trastuzumab emtanzin
Citarabin ≤ 1000 mg/m²	Nab-paklitaksel	Vinflunin

Stopnja emetogenosti intravenskih sistemskih zdravil za zdravljenje raka	
Zelo nizka stopnja emetogenosti (< 10 %)	
Bevacizumab	Pembrolizumab
Bleomicin	Piksantron
Busulfan	Pralatreksat
2-klorodeoksiadenozin	Rituksimab
Kladribin	Trastuzumab
Fludarabin	Vinblastin
Nivolumab	Vinkristin
Ofatumumab	Vinorelbin
● Monoklonska protitelesa	
● Imunoterapija (modulatorji kontrolnih točk imunskega odgovora)	

Tabela 4.* Stopnja emetogenosti peroralnih sistemskih zdravil za zdravljenje raka (povzeto po http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.1.pdf)

Visoka stopnja emetogenosti (> 90 %)		
Heksametilmelamin		
Prokarbazin		
Srednja stopnja emetogenosti (30–90 %)		
Bosutinib	Imatinib	
Ceritinib	Temozolomid	
Krizotinib	Vinorelbin	
Ciklofosfamid		
Nizka stopnja emetogenosti (10–30 %)		
Afatinib	Ibrutinib	Regorafenib
Aksatinib	Idelalizib	Sunitinib
Kapecitabin	Lapatinib	Tegafur Uracil
Dabrafenib	Lenalidomid	Talidomid
Dasatinib	Olaparib	Vandetanib
Everolimus	Nilotinib	Vorinostat
Etopozid	Pazopanib	
Fludarabin	Ponatinib	
Zelo nizka stopnja emetogenosti (< 10 %)		
Klorambucil	Metotreksat	6-tiogvanin
Erlotinib	L-fenilalanin mustard	Vemurafenib
Gefitinib	Pomalidomid	Vismodegib
Hidroksiurea	Ruksolitinib	
Melfalan	Sorafenib	
● Tarčna zdravila male molekule		

Ključna zdravila za preprečevanje akutne slabosti in bruhanja vključujejo skupino antagonistov receptorjev 5-HT3, antagonistov receptorjev NK1 in glukokortikoide (tabela 5). Pri zmerno in močno emetogenih citostatikih (tabeli 3 in 4) kombiniramo antagoniste 5-HT3 (v Sloveniji so registrirani granisetron, palonosetron, ondansetron in tropisetron) z glukokortikoidom (največkat deksametazonom). Pri preprečevanju kasne slabosti in bruhanja so antagonisti 5-HT3 manj učinkoviti kot pri preprečevanju akutne slabosti in bruhanja. Bolj učinkovit antiemetik za preprečevanje kasne slabosti in bruhanja je aprepitant iz

skupine antagonistov receptorjev NK1 (preprečujejo vezavo substance P na receptor NK-1 v centralnem živčevju). Med antagoniste receptorjev NK1 spadajo še fosaprepitant, netupitant (v kombinaciji s palonosetronom) in rolapitant. Pri zdravljenju z visoko emetogenimi kemoterapevtskimi shemami, ki vključujejo cisplatin, aprepitant v kombinaciji z antagonistom 5HT3 in glukokortikoidi izboljša nadzor kasne slabosti in bruhanja. Učinkovit je tudi pri preprečevanju/zdravljenju slabosti in bruhanja pri bolnicah z rakom dojke, ki vključuje antraciklin in ciklofosfamid. Ta kombinacija po zadnjih priporočilih spada med visoko emetogene kemoterapevtske sheme, čeprav spadata posamezno oba citostatika med zmerno emetogene. Načeloma sicer velja pravilo, da predpišemo antiemetično zaščito glede na citostatik z največjim emetogenim potencialom v kemoterapevtski shemi. Fosaprepitant je vodotopno predzdravilo aprepitanta in ga lahko uporabljamo kot intravensko alternativo peroralnemu aprepitantu. Novi peroralni antiemetik, poznan pod imenom NEPA, je fiksna kombinacija dveh sinergisticnih zdravil, antagonista receptorjev NK1 netupitanta in antagonista receptorjev 5-HT3 palonosetrona; dajemo ga v enkratnem odmerku. V kliničnih raziskavah je ta fiksna kombinacija v primerjavi s palonosetronom in deksametazonom pomembno zmanjšala delež akutne in kasne slabosti ter bruhanja. Za preprečevanje slabosti in bruhanja pri nizkoemetogenih shemah ter za zdravljenje v primeru bruhanja kljub antiemetični zaščiti z antagonisti 5-HT3 in glukokortikoidi uporabljamo zdravila iz skupine dopaminskih antagonistov, npr. metoklopramid, tietilperazin, redkeje haloperidol in anksiolitike. Anksiolitiki samostojno sicer niso učinkoviti kot antiemetiki, uporabljamo jih skupaj z drugimi antiemetiki, zlasti pri anticipatorni slabosti in bruhanju. Antipsihotik olanzepin v kombinaciji z antagonistom receptorjev 5-HT3 in deksametazonom preprečuje slabost in bruhanje podobno učinkovito kot kombinacija z aprepitantom. Učinkovit je tudi pri prebijajoči slabosti in pri kontroli slabosti, ki jo je težje nadzorovati od bruhanja.

Pri bolnikih, ki več dni prejemajo kemoterapevtsko shemo, ki vključuje cisplatin (npr. pri germinalnih rakih pet dni), priporočamo antagoniste receptorjev 5-HT3 vse dni kemoterapije (izjema je palonosetron, ki ga zaradi dolgega eliminacijskega razpolovnega časa dajemo prvi, tretji in peti dan) v kombinaciji z glukokortikoidi in aprepitantom.

Tabela 5.* Osnovni principi antiemetične zaščite (povzeto po http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.1.pdf)

Stopnja emetogenosti	Antiemetično zdravljenje	
	Akutna S/B	**Kasna S/B**
Visoka	5-HT3 + GKK + NK1 (aprepitant ali fosaprepitant*)	Aprepitant (dan 2, 3) + GKK (dan 2–4) *Če je bil NK1 za akutno S/B fosaprepitant, damo samo GKK (dan 2–4).
Visoka Antraciklin/ ciklofosfamid	5-HT3 + GKK + NK1 (aprepitant ali fosaprepitant*)	GKK ali aprepitant (dan 2, 3) *Če je bil NK1 za akutno S/B fosaprepitant, profilakse za kasno S/B ne damo
Srednja Karboplatin	5-HT3 + GKK + NK1 (aprepitant)	Aprepitant (dan 2, 3) *Če je bil za akutno S/B dan drug NK1, profilakse za kasno S/B ne damo.
Srednja Preostali	5-HT3 + GKK	GKK (dan 2, 3) pri oksaliplatinu, antraciklinih, ciklofosfamidu Pri preostalih profilaksa ni potrebna.
Nizka	GKK ali 5 HT3 ali DOP (npr. metoklopramid)	Profilaksa ni potrebna.
Zelo nizka	Rutinsko ne dajemo antiemetikov.	

5-HT3: antagonisti serotoninskih receptorjev (granisetron, ondansetron, palonosetron, tropisetron)
NK1: antagonisti receptorjev za nevrokinin1 (aprepitant, fosaprepitant, netupitant⁺, rolapitant)
NEPA⁺: fiksna kombinacija palonosetron/netupitant
*Če za akutno S/B dajemo fosaprepitant, rolapitant ali NEPA, za kasno S/B ne damo NK1.
GKK: glukokortikoidi (deksametazon, metilprednizolon)
DOP: antagonisti dopaminskih receptorjev (največkrat metoklopramid)

Poškodbe/vnetja sluznic – mukozitis

Citostatiki in tarčna zdravila lahko povzročijo vnetne in/ali ulcerativne lezije sluznice v ustih, v predelu požiralnika, želodca in/ali črevesja. Na pojav in intenzivnost mukozitisa vplivajo številni dejavniki, povezani z zdravljenjem, kot tudi bolnikove individualne lastnosti (tabela 6).

Tabela 6.* Dejavniki tveganja za mukozitis

Povezani z zdravljenjem	Odvisni od bolnika
Vrsta zdravila	Vrsta raka
Odmerek zdravila	Starost (mlajši bolniki)
Pogostost odmerjanja	Slaba ustna higiena pred kemoterapijo in med njo
Način dajanja	Disfunkcija žlez slinavk
Sočasno zdravljenje z obsevanjem	Delovanje ledvic, jeter
Transplantacija kostnega mozga	Indeks telesne mase in stanje prehranjenosti
	Genetični poliformorfizmi encimov, ki so vpleteni v presnovo zdravila
	Spremljajoče bolezni (npr. diabetes, psoriaza)

Ob standardnih odmerkih citostatikov do pojava mukozitisa pride pri okoli 20–40 odstotkih bolnikov. Ta odstotek strmo naraste pri hematoloških bolnikih, zdravljenih z visokodozno kemoterapijo in presaditvijo kostnega mozga, pri katerih mukozitis prizadene okoli 80 odstotkov bolnikov, in pri bolnikih z rakom glave in vratu, pri katerih sočasno zdravljenje s kemoterapijo in radioterapijo privede do mukozitisa v skoraj sto odstotkih.

Okvara ustne sluznice (stomatitis) se običajno pojavi 5 do 7 dni po zdravljenju s citostatiki, sprva kot rdečina in občutljivost ustne sluznice, pozneje se lahko razvijejo razjede, ki so potencialno vstopno mesto za okužbo z bakterijami in/ali glivami. Najpogosteje pride do stomatitisa ob zdravljenju z antimetaboliti, kot so metotreksat, 5-fluorouracil, kapecitabin in citarabin. Stomatitis prav tako lahko povzročajo antraciklini in taksani ter visoki odmerki etopozida in melfalana. Stomatitis v času hude nevtropenije je lahko vstopno mesto za razvoj sistemske okužbe, ki bolnika življenjsko ogroža. Bolnika že pred začetkom zdravljenja s citostatiki opozorimo na ukrepe za preprečevanje stomatitisa (popravilo zobovja, skrbna ustna nega z mehko zobno ščetko, izpiranje ust z adstringensi, kot je npr. žajbljev čaj, blagimi antiseptiki). Ob razvitem stomatitisu pa priporočamo poleg intenzivne ustne nege še zdravljenje z lokalnim antimikotikom in antibiotikom, čeprav so dokazi o učinkovitosti pomankljivi. Zaradi hudih bolečin bo bolnik običajno potreboval kratkodelujoč morfinski analgetik. Med stomatitisom priporočamo tekočo ali pasirano nezačinjeno hrano ustrezne temperature, da ne pride do dodatnih poškodb ustne sluznice. Bolnike s hudim stomatitisom ogroža dehidracija, zato je potrebno zdravljenje v bolnišnici. Poleg hidracije in parenteralne prehrane največkrat potrebujejo tudi sistemsko antibiotično in/ali antimikotično zdravljenje. Stomatitis lahko spremlja vnetje sluznice požiralnika (ezofagitis), vnetje želodčne sluznice (gastritis) in črevesne sluznice (enterokolitis), ki se kaže z drisko. Nova spoznanja o patogenezi poškodbe sluznic so omogočila pripravo novih zdravil za preprečevanje in zdravljenje mukozitisa, ki ciljano delujejo v posameznih fazah nastajanja mukozitisa. Tako zdravilo je rekombinantni humani keratinocite stimulirajoči dejavnik palifermin, ki pa je zaenkrat predviden le za preprečevanje oziroma skrajševanje trajanja mukozitisa pri bolnikih s hematološkimi raki, zdravljenimi s presaditvijo kostnega mozga.

Ezofagitis zaradi zdravljenja s citostatiki je redek, pogostejši je zaradi sočasnega zdravljenja s citostatiki in obsevanjem, ko je sluznica požiralnika v obsevalnem polju. Simptomi ezofagitisa so bolečine pri požiranju hrane ter v poteku požiralnika in epigastrija. Bolnika zdravimo z lokalnim antimikotikom, zaviralcem protonske črpalke in analgetikom.

Driska

Diarejo definiramo kot pogosto odvajanje redkega, neformiranega ali vodenega blata več kot trikrat v 24 urah. Driska kot posledica dajanja citostatikov se pojavi kar v 50–80 odstotkih (stopnja 3 ali višja v 30 odstotkih). Najpogostejša je ob zdravljenu s fluoropirimidini (5-flourouracil, kapecitabin) in irinotekanom oziroma ob kombinacijah, ki vključujejo ta zdravila; 5-fluorouracil v kombina-

ciji z levkovorinom je bolj učinkovit, vendar pa pogosteje povzroča diareje. Prav tako dajanje 5-fluorouracila v injekciji (bolus) pogosteje povzroča diarejo kot dajanje v kontinuirani infuziji. V primeru, da bolnik ob zdravljenju s fluoropirimidinom razvije hudo diarejo, moramo pomisliti na pomanjkljivo delovanje dihidropirimidin dehidrogenaze (angl. DPD deficiency), ki je pomemben encim pri razgradnji 5-fluorouracila (lahko gre tudi za enega od genskih polimorfizmov v genu DPD). Zmanjšano izražanje ali neizražanje DPD je sicer redko, vendar v takšnem primeru lahko zdravljenje s fluoropirimidini privede do hude diareje, mukozitisa ter pancitopenije in celo smrti bolnika. Bolnike zdravimo intenzivno, uporabimo uridin triacetat, ki je specifični antidot za fluoropirimidine. Pomanjkanje encima lahko ugotovimo z genetskim testiranjem. Opisani so tudi polimorfizmi za timidilat sintetazo, encim, ki naj bi bil prav tako odgovoren za večjo toksičnost 5-fluorouracila. Irinotekan zaradi svoje strukturne podobnosti acetilholinu deluje na parasimpatične ganglije v steni črevesa in lahko povzroči poleg klasično pogojene diareje tudi holinergično posredovano diarejo, ki se kaže z znaki akutnega holinergičnega sindroma (driska, krči, rinitis, solzenje, slinjenje) z začetkom nekaj ur po infuziji; zdravimo jo z atropinom.

Driska je pogosta tudi ob zdravljenju z metotreksatom (visoki odmerki), citarabinom, kabazitakselom, pemetreksetom, zdravljenju z obsevanjem na področju male medenice, ob zdravljenju s tarčnimi zdravili in z modulatorji kontrolnih točk imunskega odgovora (opisano kasneje). Vzrok diareje je lahko okužba, neredko pri bolnikih, zdravljenih z antibiotiki, tudi klostridijski enterokolitis. Obravnava bolnika je odvisna od stopnje diareje (tabela 7) in bolnikove prizadetosti. V primeru diareje stopnje 2 je treba prekiniti zdravljenje s citostatiki do prenehanja simptomov, v nadaljevanju zdravljenja pa razmislimo o znižanju odmerka citostatika. Zelo pomembno pri kapecitabinu, ki je peroralno zdravilo, je, da je bolnik predhodno seznanjen z neželenimi učinki in potrebnimi ukrepi, še preden se obrne na zdravnika.

Tabela 7.* Stopnje diareje po kriterijih CTCAE (povzeto po http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)

Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 5
≤ 4 odvajanja blata dnevno (več kot običajno)	4–6 odvajanj blata dnevno več kot običajno; ne moti dnevnih aktivnosti	7 ≥ odvajanj blata dnevno več kot običajno, inkontinenca; motnje dnevnih aktivnosti	Življenje ogrožajoče stanje	Smrt

Bolnika z blago diarejo (stopnji 1, 2) lahko zdravimo doma z dieto z malo vlaknami, peroralno rehidracijsko tekočino in sintetičnim opioidom loperamidom. Če se stanje poslabša in bolnik odvaja tekoče blato več kot sedemkrat dnevno oziroma v primeru starejšega bolnika ali ob pojavu zvišane temperature bolnika zdravimo v bolnišnici. Bolnika ustrezno hidriramo, nadomeščamo izgubljene elektrolite in ga v primeru okužbe zdravimo z antibiotiki, ki ustrezajo povzročitelju. Če se ob diareji in zvišani temperaturi pojavi nevtropenija, jo po odvzemu kužnin zdravimo izkustveno, po priporočilih za febrilno nevtropenijo. Če so

loperamid in drugi nesintetični opioidi za zdravljenje s citostatiki povzročene driske neučinkoviti, lahko uporabimo somatostatinski analog oktreotid.

Podobni ukrepi veljajo za zdravljenje diareje zaradi tarčnih zdravil, ob diareji zaradi zdravljenja z imunoterapijo pa je potrebno zdravljenje z glukokortikoidi.

Zaprtje

Citostatiki iz skupine vinka alkaloidov (vinblastin, vinkristin, vindezin, vinorelbin), pa tudi etopozid in cisplatin, lahko zaradi toksičnega učinka na avtonomno živčevje povzročijo zaprtje**,** ki se lahko stopnjuje celo do paralitičnega ileusa. Pomembno je, da bolnika že vnaprej opozorimo na možnost zaprtja, pomen ustrezne hidracije in prehrane, bogate z vlakninami; svetujemo blaga odvajala in mehčalce blata. Poleg citostatikov lahko zaprtje povzročijo tudi podporna zdravila, npr. zdravila za preprečevanje in zdravljenje akutne slabosti in bruhanja (antagonisti 5-HT3, aprepitant).

NEŽELENI UČINKI NA ORGANE

Neželeni učinki na jetra

Večina citostatikov se presnavlja v jetrih in številni med njimi so hepatotoksični. Toksičnost je lahko akutna ali kronična. Najpogosteje se toksični učinek kaže s porastom transaminaz (gama glutamilne transferaze, aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze), bilirubina, alkalne fosfataze in laktatne dehidrogenaze. Okvara je lahko prehodna, lahko pa napreduje do ciroze jeter. Spremljanje prej omenjenih parametrov je nujno tudi ob podaljšanem zdravljenju z razmeroma majhnimi odmerki citostatikov, kot sta npr. metotreksat in 6-merkaptopurin. Odmerek citostatika moramo prilagoditi stopnji jetrne okvare ali v hujših primerih prekiniti zdravljenje. Hepatotoksični učinek citostatikov se lahko potencira ob uporabi drugih hepatotoksičnih zdravil, ob sočasnem obsevanju na predel jeter, pri aktivnem virusnem hepatitisu, pri starejših bolnikih in alkoholikih. Venookluzivna bolezen jeter (netrombotična obliteracija malih in srednje velikih jetrnih ven) je zaplet zdravljenja z visokodozno kemoterapijo in presaditvijo kostnega mozga/krvotvornih matičnih celic ali obsevanja jeter.

Neželeni učinki na sečila

Na ledvice toksično delujejo metotreksat, cisplatin, ifosfamid in ciklofosfamid. Ti citostatiki lahko neposredno povzročijo glomerulno in/ali tubulno okvaro ali pa do tega pride posredno zaradi presnovkov ob hitrem razpadu tumorja. Najbolj ogroženi za toksično delovanje teh citostatikov so dehidrirani bolniki (npr. zaradi bruhanja, driske), bolniki s predhodno ledvično boleznijo, starejši bolniki in bolniki, ki sočasno prejemajo nefrotoksične antibiotike.

Citostatik, ki ga v visokih odmerkih uporabljamo za zdravljenje limfomov in sarkomov, je metotreksat. Je nefrotoksičen, saj zlasti v kislem okolju kristalizira v ledvičnih tubulih in ledvičnih izvodilih, kar privede do obstruktivne uropatije.

To preprečujemo z ustrezno pripravo bolnika – pred zdravljenjem z metotreksatom, med njim in po njem bolnika obilno hidriramo in poskrbimo za alkalizacijo urina (pH urina 7 ali več), s čimer zmanjšamo možnost nalaganja kristalov. Vodimo bilanco tekočin in merimo koncentracije metotreksata v krvi ter ob točno določenem času dajemo kalcijev folinat, ki je antidot za metotreksat.

Cisplatin uporabljamo za zdravljenje številnih vrst raka tako v monoterapiji kot v kombinaciji z drugimi citostatiki. Poleg slabosti in bruhanja, okvare sluha in periferne nevropatije lahko povzroči tudi glomerulno in tubulno okvaro, kar se kaže s porastom dušičnih retentov in zmanjšanim očistkom kreatinina (ECC), s hipomagnezemijo, hipokalcemijo in prisotnostjo proteinov v urinu. Tudi v primeru cisplatina lahko preprečimo ledvično okvaro, če bolnika obilno hidriramo in spodbujamo diurezo z manitolom, po potrebi tudi s furosemidom. Ob zdravljenju s cisplatinom nadomeščamo tudi magnezij.

Sistemsko zdravljenje bolnikov s hitrorastočimi raki (npr. nekateri limfomi, levkemije, germinalni tumorji) povzroči obsežen razpad tumorskih celic (*sindrom tumorske lize* ali *tumorske topitve*). Ob tem pride do hudih elektrolitskih motenj (hiperkalemije, hiperfosfatemije, hipokalcemije) in hiperurikemije, kar lahko privede do motenj srčnega ritma in odpovedi ledvic in zato predstavlja urgentno stanje. Prav tako urgentno stanje je *hemoragični cistitis*, ki ga povzročata ifosfamid in ciklofosfamid (glej poglavje Urgentna stanja v onkologiji).

Neželeni učinki na srce

Toksični učinek citostatikov na srce je lahko takojšen in se kaže kot motnja ritma (antraciklini, taksani, ciklofosfamid in drugi), ishemična bolečina (5-fluorouracil, cisplatin, kapecitabin), hipotenzija (etopozid, taksani), zmanjšana kontraktilnost srčne mišice ali pa je kroničen in se pojavi več tednov ali celo let po zdravljenju. Lahko je prehoden in reverzibilen ali pa je okvara nepopravljiva. Na podlagi reverzibilnosti okvare razdelimo kardiotoksična zdravila v skupino I, ki potencialno povzročajo ireverzibilno okvaro (patofiziološko v tem primeru propad kardiomiocitov), in v skupino II, ki prvenstveno povzročajo reverzibilne okvare (patofiziološko disfunkcijo celic s spremembami na ravni mitohondrijev in proteinov). V prvo skupino prištevamo predvsem antracikline, ki jih sicer zaradi potrjenega protitumorskega učinka uporabljamo za zdravljenje malignih limfomov ter drugih hematoloških neoplazem in solidnih rakov. Takojšni neželeni učinki so ob pravilnem ukrepanju lahko reverzibilni, zgodnja (med zdravljenjem ali znotraj enega leta po zdravljenju) ali kasna (vsaj eno leto po končanem zdravljenju) kronična okvara, ki se kaže kot dilatativna kardiomiopatija z znaki srčnega popuščanja, pa je največkrat nepopravljiva in napredujoča. Dejavniki tveganja vključujejo višji skupni prejeti odmerek citostatika, večje posamične odmerke, predhodno obsevanje na področju mediastinuma, uporabo drugih zdravil, toksičnih za srce (vključno s ciklofosfamidom, trastuzumabom, taksani), ženski spol, predhodno srčno bolezen, starost (zelo mladi in starejši bolniki), daljši čas od konca zdravljenja, povišane biomarkerje (troponin, natriuretični peptid) v času zdravljenja. Toksičnost še posebno naraste če dosežemo/preseže-

mo kumulativni odmerek antraciklinov, ki znaša za doksorubicin 450–550 mg/m^2, za epidoksorubicin 800–900 mg/m^2, liposomalni doksorubicin 450 mg/m^2, mitoksantron 140 mg/m^2, davnorubicin 500–600 mg/m^2 in idarubicin 90 mg/m^2. V primeru, da bolnik prejema med zdravljenjem različne vrste antraciklinov, moramo to upoštevati pri izračunu kumulativnega odmerka antraciklinov. Za zdravljenje z antraciklini se odločamo individualno za vsakega bolnika posebej glede na zgoraj omenjene dejavnike tveganja in korist, ki jo pričakujemo od zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja z antraciklini delovanje srca ocenimo z ultrazvočno preiskavo srca ali izotopno ventrikulografijo, lahko tudi z magnetnoresonančno preiskavo. S temi preiskavami, zlasti če so vrednosti mejne, delovanje srca nadziramo tudi med zdravljenjem. Če se iztisni delež levega prekata zniža za 15 odstotkov ali za 10 odstotkov na vrednost pod 50 odstotkov, kar potrdimo s ponovno oceno čez tri tedne, je priporočljivo prekiniti zdravljenje z antraciklini. Po zdravljenju z antraciklini je potrebna ponovna ocena srčne funkcije, da prepoznamo asimptomatske bolnike z okvaro srca. Če pride do srčnega popuščanja zaradi antraciklinske kardiomiopatije, bolnika zdravimo po priporočilih za zdravljenje srčnega popuščanja.

Tudi ciklofosfamid lahko povzroči moteno delovanje levega prekata, lahko tudi perikardialni izliv ali mioperikarditis. Tveganje kardiotoksičnosti je odvisno od odmerka in je večje pri odmerkih, večjih od 150 mg/kg ali 1,5 g/m^2/dan. Ifosfamid lahko ravno tako sproži razvoj srčnega popuščanja v odvisnosti od odmerka (večji od 12,5 g/ m^2). Zaviralca polimerizacije mikrotubulov paklitaksel in docetaksel relativno redko povzročata srčno popuščanje.

Monoklonalna protitelesa (trastuzumab, bevacizumab) in inhibitorji tirozinskih kinaz (lapatinib, sunitinb, sorafenib) prvenstveno povzročajo reverzibilno okvaro.

Neželeni učinki na pljuča

Najpogostejša neželena učinka citostatikov na pljuča sta pnevmonitis in posledična pljučna fibroza. Najbolj toksičen citostatik za pljuča je bleomicin. Dejavniki tveganja za nastanek pljučne fibroze so kumulativni odmerek bleomicina (večji od 250 mg/m^2), način dajanja, bolnikova starost, predhodno obsevanje pljuč, kajenje in izpostavljenost visokim koncentracijam kisika po zdravljenju z bleomicinom. Med zdravljenjem z bleomicinom spremljamo pljučno funkcijo s testi pljučne funkcije, in če se ta poslabša, prekinemo zdravljenje z bleomicinom. Simptomi in znaki pljučne toksičnosti so suh kašelj in težko dihanje – sprva samo ob naporu, kasneje z napredovanjem fibroze tudi v mirovanju –, slabša oksigenacija krvi, na rentgenogramu pljuč pa so vidni intersticijski infiltrati. V zgodnji fazi je proces reverzibilen. Največkrat zdravimo z glukokortikoidi v padajočih odmerkih, ki naj bi zavirali nastanek fibroze, čeprav njihova učinkovitost ni zanesljivo potrjena. Diferencialno diagnostično moramo izključiti okužbo in napredovanje rakave bolezni.

Neželeni učinki na živčevje

Neželeni učinki citostatikov na živčevje lahko nastanejo po intravenski ali intratekalni aplikaciji citostatikov in se kažejo s prizadetostjo centralnega živčevja, ki je redka (akutna ali kronična encefalopatija), pogostejši pa so neželeni učinki na periferno živčevje (periferna nevropatija). Citostatiki iz skupine vinka alkaloidov (vinblastin, vinkristin, vindezin, vinorelbin) so poleg cisplatina, oksalipaltina in taksanov (paklitaksel, nab-paklitaksel, docetaksel) najpogostejši povzročitelji polinevropatije. Znaki periferne nevropatije so parastezije v predelu rok in nog, lahko tudi mišične bolečine, težave pri hoji, senzorične motnje. Ob nevrološkem pregledu ugotovimo izgubo globokih kitnih refleksov. Polinevropatija je večinoma reverzibilna v nekaj mesecih, če takoj, ko ugotovimo izgubo globokih kitnih refleksov, prekinemo zdravljenje s citostatiki. Pomembno pa je, da je bolnik seznanjen tudi z možnostjo trajne okvare. Visoki odmerki citarabina povzročajo izgubo koordinacije med očesom in roko, preparati platine pa poleg polinevropatije tudi ototoksičnost. Encefalopatija lahko nastane po aplikaciji asparaginaze ter ifosfamida. Arahnoiditis je možni zaplet intratekalne aplikacije citarabina ali metotreksata.

Neželeni učinki na gonade

Zdravljenje s citostatiki lahko povzroči prehodno ali tudi trajno sterilnost. Verjetnost zmanjšane plodnosti je odvisna od starosti bolnika (nad 35 let), vrste citostatika (aliklirajoči dejavniki), odmerka citostatika (večji skupni odmerek), trajanja zdravljenja ter morebitnih predhodnih motenj v delovanju gonad pred citostatskim zdravljenjem. Citostatiki, ki povzročajo dolgotrajno azoospermijo, zmanjšujejo možnost povrnitve normalne spermatogeneze. Zato mladim bolnikom, ki načrtujejo družino, pred začetkom takega zdravljenja vedno predlagamo kriokonzervacijo sperme. Pri ženskah funkcionalno stanje jajčnikov pred zdravljenjem ocenimo z ginekološko anamnezo in – če je potrebno – s hormonskimi preiskavami. Kemoterapija pri ženskah, mlajših od 35 let, navadno povzroči le začasno amenorejo. Če je citotoksično zdravljenje takšno, da poškoduje primordialne folikle, je to vzrok trajne okvare jajčnikov in prezgodnje menopavze. Današnje reproduktivne tehnike pa tudi tem ženskam omogočajo zanositev. Glavni metodi za ohranitev plodnosti sta zamrznitev jajčnih celic ali zamrznitev embrijev. Uporaba agonistov LHRH med kemoterapijo pa ni dovolj zanesljiva metoda za ohranjanje plodnosti. Možna metoda je tudi zamrznitev tkiva jajčnikov, ki ga laparoskopsko odvzamemo pred začetkom sistemskega zdravljenja.

Za kakovost življenja bolnikov, pri katerih pride zaradi zdravljenja do začasne ali trajne okvare gonad, je vsekakor pomembno tudi zdravljenje simptomov prezgodnje menopavze pri ženskah in impotence pri moških.

Zaradi teratogenega delovanja citostatikov med sistemskim zdravljenjem priporočamo zaščito pred zanositvijo. Zanositev tudi odsvetujemo v prvih dveh letih po končanem zdravljenju. Če med nosečnostjo ugotovimo raka, ki zahteva takojšnje zdravljenje, v prvem trimesečju zaradi teratogenega delovanja citostatikov priporočamo prekinitev nosečnosti. Uporaba nekaterih citostatikov pa je raz-

meroma varna v zadnjih dveh trimesečjih nosečnosti, zato rak v tem obdobju ni nujno indikacija za prekinitev nosečnosti.

Neželeni učinki na kožo

Kožne spremembe, ki nastanejo kot posledica citostatskega zdravljenja, so preobčutljivostni izpuščaj, hiperpigmentacije, fotosenzitivnost, sindrom roka-noga, alopecija, spremembe nohtov in preobčutljivost predhodno obsevanih predelov kože.

Tako rekoč vsak citostatik lahko povzroči *preobčutljivostno reakcijo*, ki se kaže med drugim tudi s hipersenzitivnim ali urtikarijelnim izpuščajem. Hipersenzitivna reakcija je še posebno pogosta pri zdravljenju z L-asparaginazo, bleomicinom in taksani. Med dajanjem zdravila je potreben skrben nadzor in takojšnje prenehanje aplikacije ter zdravljenje preobčutljivostne reakcije z glukokortikoidi in antihistaminikom z namenom, da preprečimo slabšanje stanja in anafilaktični šok (glej tudi Infuzijske reakcije). Prav tako je potrebno zdravljenje preobčutljivostne reakcije, ki se pojavi nekaj ur po aplikaciji citostatika ali ob jemanju citostatikov v obliki tablet, ter preobčutljivosti na katero od podpornih zdravil.

Hiperpigmentacija kože je lahko posledica zdravljenja s 5-fluorouracilom, busulfanom, bleomicinom ter metotreksatom. Zdravljenje z mitomicinom C, vinblastinom, 5-fluorouracilom, kapecitabinom in dakarbazinom pa lahko privede do *fotosenzitivne reakcije*, zato bolnikom med zdravljenjem z njimi odsvetujemo izpostavljanje soncu.

Sindrom roka-noga (palmo-plantarna eritrodisestezija) se kaže z rdečino dlani in podplatov, koža v teh predelih je suha, luščeča, razpokana in peče. Od citostatikov sindrom roka-noga najpogosteje povzroča zdravljenje s kapecitabinom (pri 60 % bolnikov), 5-fluorouracilom, ter liposomalnim doksorubicinom. Če je simptomatika blaga, zdravljenja ne prekinjamo, če pa so težave hude, zdravljenje prehodno prekinemo, naslednji cikel kemoterapije pa mora bolnik prejeti v nižjem odmerku, v redkih primerih je potrebna prekinitev zdravljenja. V primeru pekočih suhih dlani priporočamo večkrat dnevno lokalno nego s hladnimi kopelmi in s kremo, ki vsebuje 10-odstotno ureo. Zelo pomembna je poučitev bolnika o skrbni negi rok in nog že pred začetkom zdravljenja s citostatikom in med njim ter o takojšnjih ukrepih za zmanjšanje možnosti pojava hude stopnje tega neželenega učinka, ki pomembno vpliva na kakovost življenja. Nekatera tarčna zdravila iz vrst zaviralcev tirozinskih kinaz (npr. regorafenib, sunitinib, sorafenib idr.) prav tako pogosto privedejo do kožne reakcije, ki prizadene roke in stopala, vendar se ta tako po klinični sliki kot po času pojavljanja razlikuje od klasičnega sindroma roka-noga (tabela 8, glej tudi Neželeni učinki tarčnih zdravil).

Tabela 8.* Razlikovanje med sindromom roka–noga po citostatikih in kožno reakcijo roka-noga po tarčnih zdravilih

Sindrom roka-noga po citostatikih	Kožna reakcija roka-noga po tarčnih zdravilih
Kemoterapija s fluoropirimidini, taksani, antraciklini, citarabinom	Multikinaznimi inhibitorji (npr. sorafenib, sunitinib, regorafenib, nintedanib) in BRAF inhibitorji (npr. vemurafenib, dabrafenib)
V nekaj tednih ali mesecih po začetku zdravljenja	V nekaj dneh ali tednih po začetku zdravljenja
Mehanizem nastanka ni povsem jasen.	Pri multikinaznih inhibitorjih posledica nezadostne obnove ob poškodbi kože zaradi zaviranja PDGFR* in VEGFR**
Pečenje, eritem, luščenje	Pečenje, eritem, bolečina, žulji z mehurji in hiperkeratoza z okolnim edemom na mestih največjega pritiska
Simetričen, difuzna porazdelitev	Mesta največjega pritiska

*PDGFR – receptor za trombocitni rastni dejavnik (platelet-derived growth factor receptor);
**VEGFR – receptor za vaskularni endotelni rastni dejavnik (vascular endothelial growth factor receptor)

Alopecija se pojavi dva do štiri tedne po uporabi za lasne folikle toksičnega citostatika. Skoraj vedno jo povzroči zdravljenje z antraciklini, taksani, etopozidom, irinotekanom, topotekanom, ifosfamidom, ciklofosfamidom in vinorelbinom. Alopecija je začasna, odvisna je od vrste citostatika, odmerka in načina aplikacije; je neželeni učinek, ki mnoge bolnike močno psihično prizadene. Z ohlajanjem lasišča z ledeno kapo, ki povzroči vazokonstrikcijo in s tem zmanjša dotok citostatika v lasne folikle, se zmanjša možnost nastanka alopecije, vendar je povsem ne preprečimo. Pri bolnikih z limfoproliferativnimi boleznimi in razsejanim rakom ne priporočamo ohlajanja lasišča, saj lokalna hipotermija zmanjša dotok citostatika v predele, v katerih so morda zasevki rakastih celic.

Med kožnimi spremembami, ki se pojavijo na mestu aplikacije citostatika, so možne ekstravazacija citostatika (zatekanje citostatika v okolna tkiva zunaj žile ali infiltracija zdravila v podkožno tkivo), pekoča bolečina v poteku vene pogosto s posledičnim flebitisom, lokalna urtika, oteklina, hiperpigmentacija v poteku vene. Za pekoče bolečine v poteku ven in flebitis priporočamo hladne suhe obkladke in večkrat dnevno mazanje s protitromboflebitičnimi mazili. Dejavniki tveganja za periferno ekstravazacijo so tanke fragilne vene, tehnika venepunkcije, mesto venepunkcije, prisotnost sindroma zgornje votle vene, periferna nevropatija, slabo dostopne periferne vene, spremenjeno stanje bolnikove zavesti ali sočasna uporaba zdravil, ki povzročajo zaspanost, pretirano premikanje bolnika, bruhanje in kašljanje. Možna je tudi ekstravazacija iz centralnega katetra, npr. ob okvari oziroma prekinitvi katetra, iztaknitvi igle iz venske valvule ali trombozi centralnega venskega katetra. Znaki in simptomi ekstravazacije so pečenje ali bolečina na mestu žilnega katetra, rdečina, oteklina, odsotnost refluksa krvi in sprememba hitrosti infuzije. Najbolj nevarna je ekstravazacija vezikantov (antraciklini, vinka alkaloidi in oksaliplatin), ki povzroči tkivno nekrozo na mestu ekstravazacije. Iritanti pa povzročajo vnetje in bolečino na mestu ekstravazacije. Medtem ko je ob ekstravazaciji antraciklinov nujno takojšnje suho hlajenje, je pri

ekstravazaciji vinka alkaloidov in oksaliplatina potrebno gretje. Pri ekstravazaciji antraciklinov je potrebna takoj oziroma v šestih urah po ekstravazaciji aplikacija dekstrazoksana, ki deluje kot helator železa in stabilizira topoizomerazo II ter prepreči hudo poškodbo tkiva.

SEKUNDARNI RAKI

Kasna posledica zdravljenja rakave bolezni je lahko nastanek sekundarnega raka. Vzrokov za nastanek novega primarnega raka pri bolniku, zdravljenem zaradi rakave bolezni, je več in le eden izmed njih je predhodno zdravljenje s citostatiki in/ali obsevanjem. Sekundarni raki so dobro preučeni predvsem pri ozdravljivih rakih, kot so Hodgkinov limfom, nekateri ne-Hodgkinovi limfomi, rak dojke in testikularni raki, in pri tistih bolnikih, ki so bili zdravljeni zaradi raka v otroštvu. Pri bolnikih, zdravljenih zaradi limfomov, je večje tveganje, da zbolijo za akutno levkemijo (največkrat akutno mieloično levkemijo) ali mielodisplastičnim sindromom, kar je posledica predhodnega zdravljenja z alkilirajočimi agensi, etopozidom, doksorubicinom. Ti bolniki (zlasti po zdravljenju Hodgkinovega limfoma) pogosteje zbolevajo tudi za novimi primarnimi limfomi, tisti, ki so bili zdravljeni z obsevanjem ali kombinacijo obsevanja in kemoterapije, pa za solidnimi raki, kot so rak dojke, rak pljuč, ščitnice, želodca, pa tudi melanom, sarkomi mehkih tkiv in kosti ter tumorji centralnega živčevja. Bolniki po zdravljenju ne-Hodgkinovih limfomov pogosteje zbolevajo tudi za rakom sečnega mehurja. Tveganje za pojav sekundarne akutne levkemije je pri bolnikih po zdravljenju primarnega solidnega raka (rak testisov ali dojke) manjše kot pri bolnikih z limfomi.

KRONIČNA UTRUJENOST

Poleg že omenjenih neželenih učinkov na različne organe je med zdravljenjem s citostatiki in po njem pogosta kronična utrujenost (angl. fatigue), ki se kaže kot izrazita utrujenost – neustrezna glede na stopnjo aktivnosti, z motnjami spanja, pomanjkanjem energije, depresijo, razdražljivostjo, slabim počutjem, pomanjkanjem apetita. Mehanizem nastanka ni znan, znano pa je, da so pri pojavu kronične utrujenosti pomembno vpleteni tako psihični kot socialni vzroki. Priporočljivo je zdravljenje depresije, anemije in drugih pridruženih težav, takšen bolnik pa potrebuje tudi pogovor, spodbujanje k redni vsakodnevni fizični aktivnosti (lažja vsakodnevna opravila, sprehodi v naravi), čez dan mu priporočimo pogostejši počitek, zelo koristna je bližina in pomoč svojcev. Še bolj kot ob citostatskem zdravljenju je kronična utrujenost pogosta pri nekaterih oblikah hormonskega in biološkega oziroma tarčnega zdravljenja.

NEŽELENI UČINKI HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA

Sistemsko hormonsko zdravljenje je pomemben del zdravljenja hormonsko odvisnih rakov, kot sta rak dojke in prostate. Uporablja se tudi pri izbranih bolnicah z razširjenim rakom endometrija. V primerjavi s citostatskim zdravljenja so neželeni učinki hormonskega zdravljenja razmeroma blagi, vsekakor pa ne zanemarljivi.

Neželeni učinki tamoksifena, ki so posledica antiestrogenske aktivnosti, vključujejo vročinske oblive in vpliv na vaginalno sluznico. Med kasnimi neželenimi učinki je pomembno povečanje tveganja za rak maternice zaradi delovanja na endometrij. Večje je tudi tveganje za venske tromboze in razvoj katarakte. Zdravila iz vrste aromataznih zaviralcev (anastrozol, letrozol, eksemestan) nimajo kasnih neželenih učinkov na maternično sluznico, tudi tveganje za tromboze je manjše kot pri tamoksifenu. Pogosto pa povzročajo mišično-sklepne bolečine in občutek jutranje okorelosti, kar je včasih pri nekaterih bolnicah razlog, da opustijo jemanje zdravila. Sicer aromatazni zaviralci zlasti pri že prisotni osteopeniji povečajo tveganje za osteoporozo in zlome kosti. Povzročajo tudi prehodno hiperlipidemijo, njihov vpliv na kardiovaskularni sistem pa še ni natančno preučen, sumi pa se, da – sicer redko – lahko povzročijo ishemijo (angina pektoris, miokardni infarkt, tranzitorna ishemična ataka) in hipertenzijo. Lahko povzročajo kronično utrujenost, redko blago slabost in izgubo apetita, zaprtje ali drisko, zelo redko pa kašelj, glavobol in izpuščaj. Megestrol acetat zaradi zadrževanja tekočine in izboljšanja apetita povzroči povečanje telesne teže; tveganje za tromboze pa je večje kot pri tamoksifenu.

Agoniste gonadotropin sproščajočih hormonov oziroma agoniste gonadoliberina (angl. Luteinizing Hormone Releasing Hormone, LHRH) (goserelin, triptorelin, levprorelin) pri nekaterih predmenopavznih bolnicah z rakom dojk uporabljamo v kombinaciji s tamoksifenom ali aromataznimi zaviralci. Neželeni učinki takega zdravljenja so simptomi prezgodnje menopavze: amenoreja, vročinski oblivi, potenje, lahko tudi nespečnost, čustvena nestabilnost, krči v nogah, suha vaginalna sluznica in s tem povezane težave pri spolnih odnosih, možne so težave s koncentracijo in spominom, kar neugodno vpliva na kakovost življenja teh bolnic. Poleg tega je pri kombiniranem hormonskem zdravljenju povečano tveganje za osteoporozo, potrebni so preventivni ukrepi, kot sta telesna aktivnost in zadostno uživanje kalcija in vitamina D ter redno letno merjenje kostne gostote. Za preprečevanje in zdravljenje večine težav v sklopu zgodnje menopavze pri bolnicah z rakom dojk ni ustreznih podpornih zdravil, z nekaterimi simptomatskimi zdravili pa lahko omilimo določene težave, npr. težave zaradi suhe vaginalne sluznice z lubrikanti ali prehodno uporabo vaginalnih krem z dodatkom estrogena. Za zdravljenje osteoporoze uporabljamo bisfosfonate (pamidronat, zoledronska kislina, ibandronat) in tarčno monoklonsko protitelo denosumab. Ta zdravila lahko povzročijo hipokalcemijo in redko osteonekrozo čeljusti. Ob bisfosfonatih je treba redno spremljati tudi ledvično funkcijo.

Kastracija je temeljno zdravljenje razširjenega hormonsko odvisnega raka prostate. Povzročimo jo kirurško z obojestransko orhiektomijo ali z zdravili, kot so agonisti LHRH (buserelin, goserelin, histrelin, levprorelin, triptorelin) oziroma antagonisti LHRH (degareliks).

Agonisti LHRH pri razširjenem raku prostate lahko na začetku zdravljenja povzročijo tako imenovano »flare« reakcijo s poslabšanjem bolečin v kosteh in celo s hiperkalcemijo, ki je posledica začetnega porasta koncentracije luteinizirajočega hormona. Za zmanjšanje »flare« reakcije bolniki z rakom prostate v prvih tednih zdravljenja skupaj z agonisti LHRH prejemajo še antiandrogene (nesteroidni bikalutamid, flutamid, nilutamid, steroidni antiandrogen ciproteron acetat), ki jih tudi sicer uporabljamo za zdravljenje raka prostate v kombinaciji z agonisti LHRH, ko pride do napredovanja bolezni. Do »flare« reakcije pa ne pride ob uporabi antagonista LHRH, ki zaradi različnega načina delovanja ne povzroči začetnega porasta koncentracije luteinizirajočega hormona. Agonisti LHRH sicer povzročajo tudi vročinske oblive, izgubo mišične mase, zmanjšano mišično moč, zmanjšan libido, ginekomastijo, kronično utrujenost, glavobol, zadrževanje tekočine v telesu, izpuščaj na mestu injiciranja. Dolgoročno pa zdravljenje z androgensko blokado lahko privede do kardiovaskularne bolezni in osteoporoze. Neželeni učinki antiandrogenov so ginekomastija, prehodni porast jetrnih encimov, pri ciproteron acetatu pa še vročinski oblivi, izguba libida in edemi. Novejši in učinkovitejši nesteroidni antiandrogen, ki se ga uporablja pri na kastracijo odpornem raku prostate ob nadaljevanju agonista LHRH, je enzalutamid. Najpogostejši neželeni učinki ob jemanju tega zdravila so utrujenost, vročinski oblivi, driska, mišično-skeletne bolečine in glavobol. Redko lahko pride do konvulzij, zato ga ne dajemo bolnikom z anamnezo izgube zavesti v preteklosti, cerebrovaskularnimi boleznimi in bolnikom z možganskimi metastazami. Še redkeje lahko povzroči posteriorno reverzibilno encefalopatijo, ki se kaže s hitro napredujočimi nevrološkimi simptomi (glavobol, konvulzije, zmedenost, slepota in drugimi nevrološkimi simptomi). Drugo novo učinkovito zdravilo za na kastracijo odporni rak prostate je zaviralec encimov v sintezi testosterona v nadlevični žlezi abirateron acetat, ki ga dajemo sočasno z nizkimi odmerki prednizolona ob nadaljevanju medikamentozne kastracije. Ob jemanju abiraterona zaradi zaviranja cyp 17 lahko pride do povišanja koncentracije mineralokortikoidov in zaradi tega do hipertenzije, hipokaliemije in zastoja tekočine. Sočasno dajanje kortikosteroida zavira delovanje adrenokortikotropnega hormona (ACTH), kar zmanjša pojav in izraženost teh zapletov. Poleg tega ob jemanju abiraterona lahko pride tudi do vnetja sečil, porasta jetrnih transaminaz, utrujenosti, zaprtja/diareje, limfocitopenije, zapletov v zvezi s srcem (motnje ritma, ishemija, srčno popuščanje).

Drugi zaviralec sinteze testosterona v nadledvični žlezi je protiglivno zdravilo ketokonazol, ki ima tudi citotoksični učinek na celice raka prostate. Najpogostejsi neželeni učinki ob jemanju tega zdravila so slabost, bruhanje, kožni izpuščaj in utrujenost.

Glukokortikoide (prednizon, metilprednizolon, deksametazon) v različnih odmerkih uporabljamo za zdravljenje večinoma pri hematoloških rakih (redkeje pri solidnih tumorjih – rak prostate), za preprečevanje slabosti in bruhanja ob zdravljenju s citostatiki in lahko tudi pri simptomatskem zdravljenju bolnikov v terminalni fazi bolezni. Imajo številne neželene učinke, kot so zadrževanje tekočine v telesu, zvišan krvni tlak, povišanje krvnega sladkorja, čustvena nestabilnost (vse do depresije) in ob dolgotrajnejšem jemanju ulkusna bolezen želodca, osteoporoza, centralna prerazporeditev maščevja, atrofične spremembe kože.

Med hormonska zdravila prištevamo še oktreotid – analog somatostatina, ki ga uporabljamo za zdravljenje simptomov/znakov karcinoida. O karcinoidnem sindromu govorimo pri bolnikih, ki navajajo sekretorno drisko, navale rdečine obraza, ob tem imajo lahko pridružene bronhospazme, kardiovaskularno bolezen (predvsem desnega prekata) in malabsorpcijo. Neželeni učinki oktreotida so bolečina, nelagodje in pekoč občutek na mestu aplikacije. Možni pa so tudi drugi neželeni učinki, npr. napenjanje, izguba apetita, slabost in bruhanje ter trebušna bolečina, nastanek žolčnih kamnov (zaradi zmanjšane motilitete žolčnika) in glukozna intoleranca.

Pomembno je, da neželene učinke hormonskih zdravil pravilno ovrednotimo in se v primeru možnih nadaljnjih zapletov ob majhni koristi zdravila odločimo za prekinitev zdravljenja. Če je mogoče, zdravilo zamenjamo z drugim z manj neželenimi učinki.

NEŽELENI UČINKI TARČNIH ZDRAVIL

Z boljšim poznavanjem molekularne biologije normalne in rakave celice smo v zadnjih dveh desetletjih priča razvoju številnih novih zdravil, ki delujejo usmerjeno na točno določene molekule v celici, na ali ob njej oziroma na signalne poti, ki so pomembne za rast in razvoj rakaste celice. Zdravljenje s temi t. i. tarčnimi zdravili je v zadnjem desetletju privedlo do izjemnega napredka v zdravljenju številnih rakov. Tarčna zdravila uvrščamo v kategorije glede na vrsto zdravljenja (monoklonska protitelesa, male molekule, genska terapija itd.) in na temelju pristopov k oblikovanju tarčnih zdravil – zdravljenje, usmerjeno v delovanje molekul ali celičnih poti, katerega namen je znova vzpostaviti normalno delovanje oziroma izničiti nenormalno delovanje okvarjene molekule ali poti v tumorski celici in zdravljenje, usmerjeno proti fenotipu rakaste celice, pri katerem je propadanje malignih celic bolj rezultat nespecifičnih mehanizmov kot pa delovanja na specifične poti v rakasti celici. Imunoterapija z monoklonskimi protitelesi, usmerjenimi proti CTLA4 (receptor na citotoksičnih limfocitih T, ki po vezavi liganda zavre njihovo citotoksično delovanje), in PD-1 (receptor programirane celične smrti 1) tudi spada med tarčno terapijo, usmerjeno na modulacijo imunskega odziva, vendar jo zaradi specifičnega delovanja na imunski sistem in imunsko pogojenih neželenih zapletov obravnavamo posebej. Zaradi usmerjenega delovanja tarčnih zdravil na prepoznane tarče v rakasti celici se je pričakovalo,

da bo ciljno delovanje na te tarče potekalo brez neželenih učinkov oziroma ob minimalnih neželenih učinkih. Žal se ta pričakovanja niso uresničila, saj kljub drugačnemu in bolj usmerjenemu delovanju številna od teh zdravil spremljajo resni neželeni učinki, pogosto drugačni od tistih, ki jih poznamo pri kemoterapiji. Nekatera tarčna zdravila, zlasti monoklonska protitelesa, se pogosto uporablja v kombinaciji s citostatiki, tako da moramo računati na pojav zapletov, značilnih za tarčna zdravila in citostatike. Medtem ko monoklonska protitelesa dajemo intravensko v določenih časovnih intervalih, so male molekule peroralna zdravila, ki jih bolnik jemlje doma kontinuirano vsak dan ali z vmesnimi tedenskimi prekinitvami. Če je zdravljenje uspešno, lahko traja dolgo, tudi leto ali več. Pomembno je, da neželene učinke poznamo, jih skušamo preprečiti, in kadar se razvijejo, optimalno zdravimo. Poleg tega moramo bolnika dobro poučiti, da izvaja priporočene preventivne ukrepe in pravilno ukrepa ob prvem pojavu zapletov, še preden pride do zdravnika.

MONOKLONSKA PROTITELESA

Monoklonska protitelesa so v laboratoriju izdelane beljakovine in so lahko mišja (npr. ibritumomab tiuksetan), himerna (npr. cetuksimab, rituksimab, brentuksimab vedotin), humanizirana (npr. trastuzumab, pertuzumab, alemtuzumab, obinutuzumab, bevacizumab, pembrolizumab) ali humana (npr. panitumumab, ofatumumab, denosumab, ramucirumab).

Odvisno od tipa protitelesa lahko zlasti ob prvi in drugi aplikaciji zdravila pride do hude *preobčutljivostne reakcije* z rdečino obraza, mrzlico, tresenjem, povišano temperaturo, težkim dihanjem, bronhospazmom, urtikarijo in hipotenzijo, kar zahteva takojšnje ukrepanje (glej tudi Infuzijske reakcije ob kemoterapiji). Reakcija se običajno pojavi med samo infuzijo (v prvih 30 minutah), redkeje nekaj ur po njej. O anafilaksiji najpogosteje poročajo ob infuziji cetuksimaba, rituksimaba, trastuzumaba, pertuzumaba, obinutuzumaba, ofatumumaba, tositumomaba in ibritumomaba. Zadnji dve zdravili pogosto povzročata tudi bronhospazem in angioedem. Himerna protitelesa lahko povzročijo tudi serumsko bolezen, to je kasna alergijska reakcija tipa III in se lahko pojavi pri rituksimabu pri 1 do 20 odstotkih bolnikov, običajno teden do dva po aplikaciji. Kaže se s povišano temperaturo, bolečinami v sklepih, kožnim izpuščajem, pogosto samo po okončinah. V laboratorijskih izvidih ugotavljamo znake aktivacije komplementa (znižane vrednosti C3 in C4) in povišano sedimentacijo ter C-reaktivni protein.

Prva aplikacija monoklonskih protiteles mora biti hospitalna, ob ustreznem nadzoru bolnika, pri nekaterih monoklonskih protitelesih je potrebna preventivna uporaba antihistaminika, paracetamola in glukokortikoidov, pri drugih pa le v primeru, da pride do hipersenzitivne reakcije; v primeru blage mrzlice s povišano temperaturo zadošča paracetamol. Zelo redko, če pride do življenje ogrožajoče alergične reakcije in obstaja tveganje, da se ponovi, zdravljenje z monoklonskimi protitelesi ukinemo oziroma zamenjamo z alternativnim zdravilom, če obstaja (npr. namesto cetuksimaba panitumumab). V primeru anafilaksije je zdravilo izbora adrenalin poleg ostalih intenzivnih ukrepov (glej Infuzijske reakcije).

Pogostejši kot prave alergične reakcije pri monoklonskih protitelesih je *sindrom sproščanja citokinov***.** Je posledica sproščanja citokinov iz tarčnih in imunsko zmožnih celic. Simptomatika je podobna kot pri hipersenzitivnostni reakciji, vendar se običajno umiri že po kratkotrajni prekinitvi infuzije zdravila, ki ga je sprožilo, in po aplikaciji antihistaminikov, tako da je mogoče nadaljevati s počasno infuzijo zdravila.

Poleg infuzijskih reakcij lahko ob uporabi monoklonskih protiteles pride do specifičcnih organskih zapletov (tabela 9). Tako lahko pride do *kardiovaskularnih zapletov,* kot so hipertenzija (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab), povečanega tveganja za arterijske in venske trombembolizme (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab), asimptomatskega zmanjšanja iztisne frakcije levega ventrikla in v redkih primerih srčnega popuščanja (bevacizumab, trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtazin). Da bi preprečili pojav teh zapletov, je pred uvedbo zdravljenja potrebna natančna ocena tveganja za zaplete, ki je večje pri hipertonikih, starejših bolnikih in tistih, ki so predhodno prejemali antracikline. Ocenimo funkcijo srca z izmero iztisne frakcije levega ventrikla, nekateri priporočajo tudi meritev troponina in proB natriuretskega peptida, ki sta biomarkerja poškodbe srčne mišice.

Bevacizumab, aflibercept in ramucirumab so povezani z večjim tveganjem za *krvavitve*, ki so največkrat blage (epistaksa), opisane pa so tudi hude krvavitve, vključno s hemoptizami, krvavitve iz gastrointestinalnega trakta, intrakranialne in vaginalne krvavitve. Povzročajo tudi slabše celjenje ran, zato mora biti predvideni interval vsaj 6 tednov pred predvidenim kirurškim posegom in po njem. Specifični *neželeni učinki na pljuča*, do katerih lahko pride ob uporabi monoklonskih protitles, se kažejo kot intersticijska pljučna bolezen, intersticijski pnevmonitis in fibroza, ARDS, kriptogena organizirajoča pljučnica (angl. bronchiolitis obliterans organizing pneumonia). Klinični znaki so dispneja, kašelj, utrujenost in pljučni infiltrati na rentgenski oz. računalniškotomografski sliki. Ob rituksimabu lahko pride do katerega koli omenjenega neželenega učinka, kriptogena organizirajoča pljučnica in hipersenzitivni pnevmonitis sta najpogostejša. Intersticijska pljučna bolezen je opisana tudi ob cetuksimabu in trastuzumabu. Pri bolnikih, pri katerih pride do katerega od omenjenih pljučnih zapletov, priporočamo ukinitev zdravljenja z monoklonalnim protitelesom, glukokortikoidi stanje izboljšajo, čeprav njihova vloga ni povsem pojasnjena. Ob zdravljenju z bevacizumabom in afliberceptom lahko pride do *proteinurije* in v izjemnih primerih do nefrotskega sindroma. Ob proteinuriji pogosto ugotavljamo tudi hipertenzijo. Načeloma je proteinurija blaga in ne zahteva prekinitve zdravljenja; začasno prekinemo zdravljenje, če izločanje beljakovin preseže 2 g v 24 urah, ukinemo pa, če se razvije nefrotski sindrom. Do proteinurije redko pride tudi ob zdravljenju z ramucirumabom. *Neželeni učinki na gastrointestinalni trakt* vključujejo diarejo in kolitis (pertuzumab, panitumumab, cetuksimab), perforacijo želodca ali črevesja in nastanek traheoezofagealne fistule (bevacizumab). Z izjemo alemtuzumaba so vsa monoklonska protitelesa nizko emetogena (tabela 3). *Kožna toksičnost* se kaže kot papulopustulozni izpuščaj (cetuksimab, panitumumab), pojav je odvi-

sen od odmerka (običajno nastane v roku enega tedna po začetku zdravljenja). Pojavi se po obrazu, prsnem kosu in ekstremitetah, ne pa po podplatih in dlaneh. Spremlja ga lahko srbenje in pekoč občutek. Pomembno je preventivno zdravljenje z vlažilnimi kremami, včasih v kombinaciji z 1-odstotnim hidrokortizonom, zaščita kože pred soncem in tetraciklinski antibiotik v prvih šestih tednih. Pri zdravljenju uporabljamo 1-odstotno klindamicin kremo in peroralni antibiotik, najpogosteje tetraciklin. *Mukozitis/stomatitis* je pogosta komplikacija ob cetuksimabu in navadno nastopi 9–16 dni po začetku zdravljenja, pojavi se lahko tudi ob radioimunoterapiji (ibritumomab tiuksetan, tositumomab) in rituksimabu, redkejši je ob bevacizumabu. Ob cetuksimabu neredko pride tudi do paronihije, zlasti v predelu palcev na nogi in sprememb nohtov. *Hematološka toksičnost* je najbolj izražena ob uporabi radioimunoterapije, po kateri lahko pride do zavore kostnega mozga (zlasti nevtropenije in trombocitopenije) z največjim padcem vrednosti 4–6 tednov po aplikaciji, do izboljšanja navadno pride po štirih tednih. Zdravljenje z ofatumumabom, brentuksimab vedotinom in alemtuzumabom prav tako pogosto povzroča anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo. Pri alemtuzumabu je pancitopenija lahko huda, dodatno lahko pride do avtoimune hemolitične anemije in avtoimune trombocitopenije. V primeru hude hematološke toksičnosti moramo ukiniti zdravljenje. Med redke neželene učinke spadajo *progresivna multifokalna encefalopatija*, ki je verjetno povezana z okužbo z virusom JC (rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab, alemtuzumab, brentuksimab vedotin), primeri *reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije* pa so opisani ob uporabi protiteles, usmerjenih proti VEGF. Cetuksimab in panitumumab lahko povzročita klinično pomembno znižanje koncentracije serumskega magnezija in hipokalemijo. Zaradi specifičnega delovanja na imunski sistem ob aplikaciji zdravil, kot so alemtuzumab, rituksimab, ofatumumab in obinutuzumab, pogosteje pride tudi do *okužb***,** ki niso nujno pogojene z nevtropenijo, in do reaktivacije hepatitisa B.

Tabela 9.* Monoklonska protitelesa in neželeni učinki

Monoklonsko protitelo	Tarča	Tip protitelesa	Pomembnejši neželeni učinki
Rituksimab	CD20	Himerno	Infuzijske reakcije, sindrom sproščanja citokinov, serumska bolezen, imunosupresija, prehodna hipotenzija, izpuščaj, okužbe, reaktivacija HBV,* progresivna multifokalna levkoencefalopatija, renalna toksičnost
Ofatumumab	CD20	Humano	Infuzijske reakcije, okužbe, pljučnica, mielosupresija, reaktivacija HBV, intestinalna obstrukcija, driska, izpuščaj, progresivna multifokalna levkoencefalopatija
Obinutuzumab	CD20	Humano	Infuzijske reakcije (lahko hude), hipokalcemija, hiperkaliemija, hipernatremija, sindrom hitre topitve tumorja, mielosupresija, jetrna toksičnost, okužbe, reaktivacija HBV, mišično-skeletne bolečine, progresivna multifokalna levkoencefalopatija
Ibritumomab tiuksetan Jod-tositumomab	CD20	Mišje	Hude infuzijske reakcije (tudi anafilaksija), okužbe, huda mielosupresija, utrujenost, sekundarni raki Hude kožne reakcije (ibritumomab), hipotiroidizem (tositumomab)

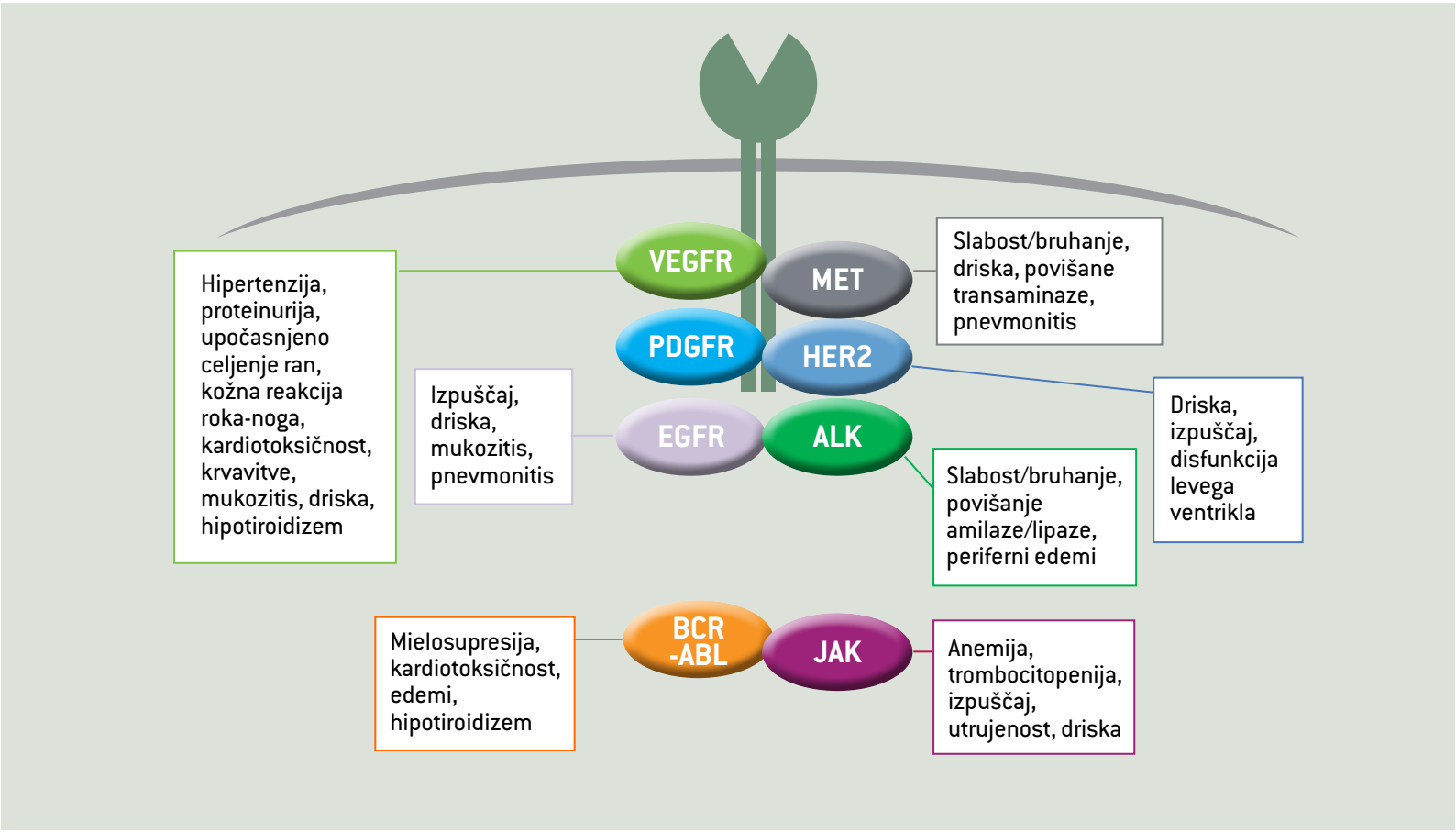
Monoklonsko protitelo	Tarča	Tip protitelesa	Pomembnejši neželeni učinki
Alemtuzumab	CD52	Humanizirano	Hude infuzijske reakcije (tudi anafilaksija), mielosupresija, okužbe, avtoimuna idiopatska trombocitopenija, avtoimuna hemolitična anemija, avtoimuna bolezen ščitnice, slabost/bruhanje, glavobol, motnje ritma, pljučna toksičnost, sekundarni raki, progresivna multifokalna levkoencefalopatija, izpuščaj, urtike, srbenje
Brentuksimab vedotin	CD30	Himerno	Hude infuzijske reakcije (tudi anafilaksija), periferna polinevropatija, mielosupresija, okužbe, gastrointestinalne komplikacije, jetrna toksičnost, progresivna multifokalna levkoencefalopatija, lahko huda kožna toksičnost, vključno s toksično epidermalno nekrolizo
Daratumumab	CD38	Humano	Infuzijske reakcije, utrujenost, mielosupresija, slabost, mišično-skeletne bolečine
Trastuzumab	HER2	Humanizirano	Infuzijske reakcije in pljučna toksičnost, kardiotoksičnost – padec iztisne frakcije levega ventrikla
Pertuzumab	HER2	Humanizirano	Infuzijske reakcije, kardiotoksičnost – padec iztisne frakcije levega ventrikla, driska
Trastuzumab emtazin	HER2	Humanizirano	Infuzijske reakcije, trombocitopenija, hepatoksičnost, kardiotoksičnost – padec iztisne frakcije levega ventrikla
Cetuksimab	EGFR	Himerno	Hude alergijske reakcije (tudi anfilaksija), elektrolitne motnje (vključno s hudo hipomagnezemijo), intersticijska pljučna bolezen, okužbe, nevtropenija, driska, luščenje kože, aknam podoben izpuščaj in suha, trda koža, spremembe nohtov, paronihija
Panitumumab	EGFR	Humano	Hude alergijske reakcije, driska, hipomagnezemija in hipokalcemija, pljučna toksičnost, keratitis, aknam podoben izpuščaj, luščenje kože, suha in trda koža, razpokana koža (fisure), spremembe nohtov, paronihija
Bevacizumab	VEGF	Humanizirano	Infuzijske reakcije, hipertenzija, proteinurija, krvavitve, trombembolija, upočasnjeno celjenje ran, nastanek fistul, srčno popuščanje – padec iztisne frakcije levega ventrikla, reverzibilna posteriorna levkoencefalopatija
Aflibercept	VEGF	Humano	Hipertenzija, proteinurija, krvavitve, trombembolija, upočasnjeno celjenje ran, driska, nastanek fistul, perforacija črevesja, reverzibilna posteriorna levkoencefalopatija
Ramucirumab	VEGFR	Humano	Infuzijske reakcije, hipertenzija, proteinurija, krvavitve, upočasnjeno celjenje ran, arterijske trombembolije, perforacija črevesja, hipotiroidizem, reverzibilna posteriorna levkoencefalopatija
Denosumab	RankI	Humano	Hipokalcemija, mišično-skeletne bolečine, osteonekroza čeljusti

*HBV – virus hepatitisa B

MALE MOLEKULE

Male molekule niso biološka zdravila, temveč so pridobljena s kemijsko sintezo in specifično delujejo na določene beljakovine v celici, kot so npr. receptorske in nereceptorske tirozinske (redkeje tudi serinske ali treoninske) kinaze. Toksičnost zaviralcev kinaz je odvisna od tega, na katero od kinaz zdravilo deluje, in od vloge, ki jo ima ta encim pri prenosu signalov v celici in na druge celične funkcije.

Nekateri zaviralci delujejo na več signalnih poti hkrati (večtarčni kinazni zaviralci ali multikinazni inhibitorji). Pojav in intenziteta neželenih učinkov sta odvisna tudi od lastnosti bolnika glede absorpcije, porazdelitve in metaboliziranja zdravila. Primeri najpogostejših neželenih učinkov, do katerih lahko pride ob zavori delovanja nekaterih kinaz v celici, so prikazani na sliki 1. Zavedati pa se moramo, da je trenutno poznanih več kot sto signalnih poti in v klinični uporabi že več kot trideset malih molekul. Intenziteta neželenih učinkov med posameznimi zdravili se razlikuje, zato moramo za vsakega bolnika posebej pretehtati izbor najprimernejšega tarčnega zdravila. Upoštevamo tako podatke o molekularnih značilnostih tumorja (npr. prisotnost specifičnega biomarkerja ali mutacije) kot tudi lastnosti bolnika (stanje zmogljivosti, starost, spremljajoče bolezni, jetrna in ledvična funkcija).



Slika 1-* Neželeni učinki kinaznih inhibitorjev (povzeto po http://www.cancerworld.org/Articles/Issues/69/November-December-2015/e-Grand-Round/748/Managing-common-toxicities-with-new-tyrosine-kinase-inhibitors.html)

Na splošno so najpogostejši neželeni učinki zaviralcev kinaz zadrževanje tekočine s posledičnimi oteklinami, slabost, driska, stomatitis, mišični krči, glavobol, kožni izpuščaj po koži ter blaga zavora kostnega mozga (nevtropenija, anemija, trombocitopenija). Relativno redko povzročijo okvaro pljuč (intersticijska pljučna bolezen), ki se kaže z nenadnim težkim dihanjem, kašljem in povišano temperaturo oziroma poslabšanjem že obstoječih simptomov in lahko napredu-

je v pljučno fibrozo. Možen neželeni učinek zaviralcev tirozinskih kinaz je tudi kardiotoksičnost, ki poteka preko dveh mehanizmov – prvi je zavora tirozinske kinaze, ki je poleg vpletenosti v rast in delitev tumorske celice pomembna tudi za preživetje normalne srčnomišične celice, drugi pa je zavora kinaze, ki ni primarna tarča zdravila, kar pomeni problem predvsem pri večtarčnih kinaznih inhibitorjih. Zaviralci tirozinskih kinaz se presnavljajo v jetrih in lahko privedejo do okvare in celo odpovedi jeter, ta učinek se še poslabša ob sočasnem jemanju drugih hepatotoksičnih zdravil. Zato pri teh bolnikih redno spremljamo jetrne encime in tako vrednotimo delovanje jeter. Mehanizem hepatotoksičnosti teh zdravil je verjetno kombinacija oksidativnega stresa, imunske poškodbe, prekinitve jetrnega transporta žolčnih kislin s posledično disfunkcijo mitohondrijev. Najpogostejši neželeni učinek zaviralcev tirozinskih kinaz je kožni izpuščaj, ki variira od pordelih, nad raven kože dvignjenih izpuščajev do akneiformnega izpuščaja, ki se lahko zagnoji, kar včasih zahteva sistemsko antibiotično zdravljenje. Koža je lahko tudi zelo suha, zadebeljena ali razpokana. Bolnike je treba s tem seznaniti in jih opozoriti na pravilno nego kože. Možen neželeni učinek je tudi rumeno obarvanje kože. Zaradi vpliva nekaterih večtarčnih tirozinkinaznih zaviralcev (npr. sunitinib, sorafenib, regorafenib) na angiogenezo lahko ta zdravila povzročajo tudi nekatere že prej opisane neželene učinke, kot so venska tromboza, tromboza arterijskega žilja, embolije in krvavitve, zvišan krvi tlak, počasno celjenje ran. Zlasti nevarno je tveganje za krvavitve, zato teh zdravil bolnik ne sme jemati par tednov pred načrtovanim kirurškim posegom ali po njem. Zdravljenje pogosto povzroča tudi kronično utrujenost, ki je pri večini bolnikov najbolj izražena v prvih dveh tednih zdravljenja. Tudi drugi neželeni učinki teh zdravil, kot so driska, izpuščaj, kožna reakcija v predelu kože rok in nog, hipertenzija, porast jetrnih transaminaz, so najpogostejši v prvih osmih tednih zdravljenja, zato je pomembno, da po uvedbi zdravila bolnika spremljamo tedensko in ustrezno ukrepamo glede na stopnjo neželenega učinka. V nekaterih primerih je treba zdravljenje začasno prekiniti in nato nadaljevati v nižjem odmerku. Le redko so neželeni učinki tako hudi, da je treba zaradi njih zdravljenje prekiniti, če pa ne ukrepamo ustrezno, lahko tako kot pri citostatskem zdravljenju pride do življenje ogrožujočega stanja. Neželene učinke zdravimo enako kot podobne neželene učinke po kemoterapiji ali monoklonskih protitelesih.

NEŽELENI UČINKI IMUNOMODULATORJEV/ IMUNOTERAPIJE

Nespecifične imunomodulatorje, interferone in interlevkine so v preteklosti pogosto uporabljali za zdravljenje nekaterih vrst raka, npr. malignega melanoma, raka ledvic, nekaterih vrst limfomov in levkemij, danes pa jih zaradi številnih novih učinkovitejših zdravil uporabljamo redkeje. Zdravljenje z interferoni skoraj vedno spremljajo gripozni znaki (povišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah in sklepih), zato bolnikom priporočamo jemanje paracetamola ali nesteroidnega antirevmatika. Možna zapleta sta tudi bolečina na mestu podkožne injekcije zdravila in izpuščaj. Zdravljenje z interlevkini se je zaradi njihove toksičnosti uporabljalo redko le v izbranih centrih za zdravljenje raka po svetu. Med imunomodulatornimi zdravili ne smemo pozabiti na talidomid, lenalidomid in pomalidomid, ki so se izkazali kot učinkoviti predvsem pri zdravljenju multiplega mieloma. Pogostejši neželeni učinki teh zdravil so venske tromboze, periferna polinevropatija in zavora kostnega mozga.

Bolj učinkoviti kot nespecifični imunomodulatorji so **modulatorji kontrolnih točk imunskega odgovora,** ki pomenijo pomembno prelomnico v zdravljenju raka z imunoterapijo. Modulatorji kontrolnih točk imunskega odziva so monoklonska protitelesa, ki s svojim delovanjem na receptorje na limfocitih T, kot sta CTLA-4 (angl. cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) in PD-1 (angl. programmed cell death protein1), aktivirajo imunski sistem, tako da ta ponovno prepozna rakaste celice kot tuje in jih uniči (glej poglavje Osnove sistemskega zdravljenja). Ta zdravila (npr. ipilimumab, nivolumab in pembrolizumab) so samo v nekaj letih od razvoja zaradi svoje učinkovitosti in izboljšanja preživetja postala del standardnega zdravljenja pri napredovalem malignem melanomu, raku pljuč in ledvic. Izsledki kliničnih raziskav pa kažejo, da so učinkovita tudi pri številnih drugih rakih.

Čeprav so neželeni učinki imunoterapije v primerjavi s kemoterapijo manj pogosti, jih moramo poznati in pravilno obravnavati, upoštevajoč, da so ti zapleti imunsko pogojeni. Neželeni učinki prizadenejo najpogosteje kožo, jetra, prebavila, endokrine žleze, živčevje in ostale organske sisteme (tabela 10). Po približno treh tednih zdravljenja se največkrat pojavita izpuščaj in srbenje kože, driska in vnetje črevesja (kolitis) pa običajno nastopita po 5 do 6 tednih zdravljenja. Jetrna toksičnost in endokrinopatije (npr. hipofizitis) se lahko pojavijo tudi po več kot šestih tednih zdravljenja. Zato je izjemno pomembno, da bolnika, ki prejema imunoterapijo, v času zdravljenja skrbno spremljamo. Pozorni moramo biti na anamnezo utrujenosti, driske, težkega dihanja, kašlja, nenadne zaspanosti, glavobolov, saj so to lahko znaki resnih neželenih učinkov tega sicer izjemno učinkovitega zdravljenja. Splošni principi zdravljenja so prikazani v tabeli 11, načeloma pa velja, da pri drugi stopnji neželenih učinkov začasno prekinemo zdravljenje in uvedemo glukokortikoide v nizkih odmerkih. Bolnike z neželenimi učinki višje stopnje zdravimo hospitalno z visokimi odmerki glukokortikoidov, ki jih nato postopno znižujemo vsaj mesec dni. Poleg kortikosteroidov prihajajo v po-

štev tudi antagonisti TNF-alfa, mikofenolat mofetil ali drugi imunosupresivi. Pomembno je tudi vedeti, da pri bolnikih z imunskimi boleznimi, kot so psoriaza, multipla skleroza, Chronova bolezen, in pri bolnikih po transplantaciji organov zdravljenje z imunoterapijo odsvetujejo, saj lahko imunoterapija z modulatorji kontrolnih točk imunskega odziva povzroči hudo poslabšanje imunske bolezni oziroma zavrnitveno reakcijo presajenega organa.

Tabela 10.* Najpogostejši neželeni učinki modulatorjev kontrolnih točk imunskega odgovora

	Neželeni učinki
Koža	Srbenje, izpuščaj, hipopigmentacija kože
Prebavila	Driska/kolitis
Endokrine žleze	Hipotiroidizem, hipertiroidizem, hipopituitarizem, hipofizitis, insuficienca delovanja nadledvične žleze
Jetra	Hepatitis, povišanje jetrnih transaminaz
Pljuča	Pnevmonitis
Srce in ožilje	Miokarditis, perikarditis, vaskulitis
Oko	Blefaritis, konjuktivitis, iritis, uveitis
Trebušna slinavka	Povišanje lipaze, hiperglikemija
Nevrološki	Motorična in senzorična nevropatija
Hematološki	Hemolitična anemija, trombocitopenija
Infuzijske reakcije	Hipersenzitivne reakcije
Splošni	Utrujenost, glavobol, zmanjšan apetit, bolečine v sklepih

Tabela 11.* Principi zdravljenja imunsko pogojenih neželenih učinkov (angl. immune related Adverse Events)

CTCAE	Zdravljenje (odvisno od teže simptomov)
Stopnja 1	Podporno zdravljenje; zdravljenje z imunoterapijo lahko nadaljujemo, vendar odvisno od neželenih učinkov razmislimo tudi, ali je treba že sedaj začasno prekiniti zdravljenje.
Stopnja 2	Začasno prekinemo zdravljenje z imunoterapijo in predpišemo glukokortikoide (npr. prednizon 0,5 mg/kg/dan ali ekvivalent), če simptomi ne prenehajo v enem tednu. Nadaljujemo zdravljenje z imunoterapijo, ko se neželeni učinki zmanjšajo na < stopnje 1.
Stopnji 3, 4	Ukinemo zdravljenje, damo visok odmerek glukokortikoidov (prednizon 1–2 mg/kg/dan ali ekvivalent), znižamo postopoma odmerek glukokortikoidov v roku enega meseca ali več.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. http://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-Care.
2. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-4_QuickReference_8.5x11.pdf.
3. Smith, T. J., Bohlke, K., Lyman, G. H. in sod. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. J Clin Oncol 2015; 33: 3199–3212.
4. Navari, R. M., Aapro, M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med 2016; 374: 1356–1367.
5. http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.1.pdf.
6. Curigliano, G., Cardinale, D., Dent, S. in sod. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection and management. CA Cancer J Clin 2016; 66: 309-325.
7. Peccatori, F. A., Azim, H. A. ml., Orecchia, R. in sod. ESMO guidelines working group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi160–70.
8. http://www.cancerworld.org/Articles/Issues/69/November-December-2015/e-Grand-Round/748/Managing-common-toxicities-with-new-tyrosine-kinase-inhibitors.html.
9. Postow, M. A. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015: 76–83.

13 PODPORNA IN PALIATIVNA OSKRBA

Cvetka Grašič Kuhar, Maja Ebert Moltara

IZVLEČEK

Zdravljenje bolnika z rakom vključuje onkološko kirurgijo, radioterapijo, sistemsko terapijo ter obravnavo simptomov, ki jih povzroča rak ali zdravljenje raka. Zdravljenje simptomov omogoča lažje in učinkovitejše onkološko zdravljenje oziroma zagotavlja čim kakovostnejše življenje bolnikov.

Obravnava simptomov s ciljem zagotavljanja čim večje kakovosti življenja je jedro tako podporne kot paliativne oskrbe. Izraza sta se skozi več let v zdravstvenih krogih pojavljala brez jasnih definicij, tako v tujini kot pri nas, zato tudi danes ni ostre meje med njima in se njuni dejavnosti v večjem delu prekrivata.

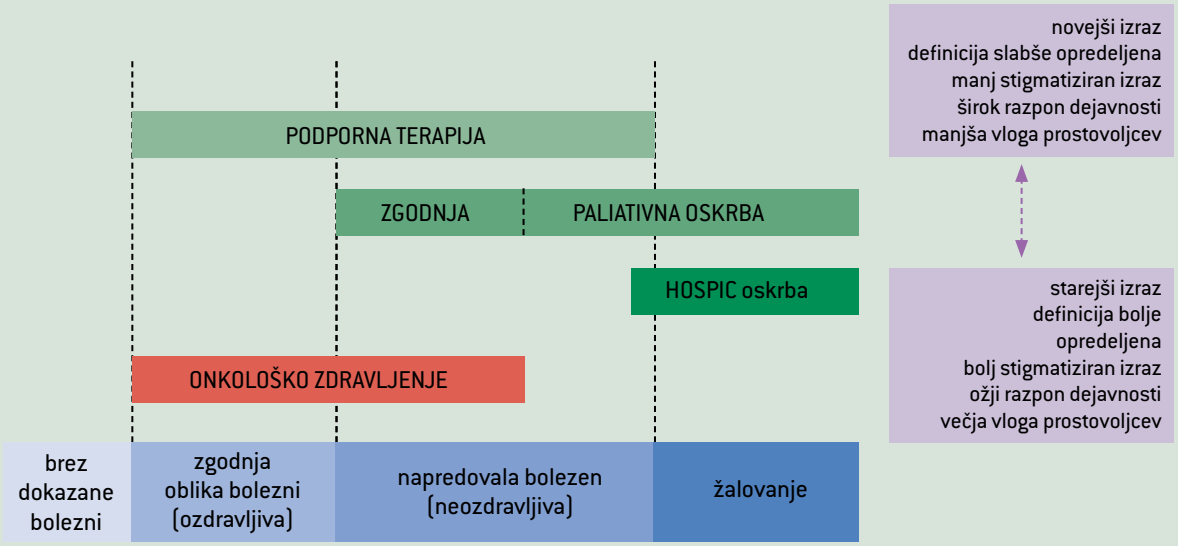
Pod podporno terapijo razumemo zdravljenje zapletov onkološkega zdravljenja in podporno oskrbo bolnikov s potencialno ozdravljivimi stadiji raka ali tistih, ki so raka preživeli, imajo pa lahko tudi pozne posledice zdravljenja raka. Pod paliativno oskrbo pa štejemo dejavnosti, namenjene neozdravljivo obolelim, od diagnoze neozdravljive bolezni dalje, vključno s podporo svojcem v obdobju žalovanja.

Najpogostejši stranski učinki onkološkega zdravljenja so slabost, bruhanje, hematološki zapleti (nevtropenije, anemije, trombocitopenije), venske trombembolije, spremembe na koži. Najpogosteje obravnavani simptomi v paliativni oskrbi pa so bolečina, težko dihanje, utrujenost, zaprtje.

Rak je bolezen, ki je na žalost še vedno pogostokrat neozdravljiva. Zato je potrebno, da ima vsak zdravnik, ki zdravi bolnike s kroničnimi neozdravljivimi boleznimi, vsaj osnovno znanje paliativne oskrbe. Paliativna oskrba se mora izvajati na vseh ravneh zdravstvenega sistema od timov na primarni pa vse do timov na terciarni ravni. Paliativna obravnava bolnika z rakom je razdeljena v zgodnjo paliativno oskrbo, paliativno oskrbo brez onkološkega zdravljenja, umiranje in žalovanje. Paliativna oskrba se mora začeti kmalu po diagnozi neozdravljive bolezni in mora potekati celostno, kar pomeni, da mora vključevati obravnavo telesnih, psihičnih, socialnih in duhovnih težav.

OSNOVNE DEFINICIJE

V zadnjih desetletjih so v obravnavi simptomov bolnikov z rakom tako po svetu kot tudi pri nas uporabljali številne izraze, katerih uporaba je pogosto nejasno in slabo opredeljena (slika 1). Kljub temu je potrebno poenotenje uporabe izrazov podporna, paliativna in hospic oskrba, saj le tako lahko zagotavljamo medsebojno pravilno razumevanje in s tem ustrezno raven zdravstvene oskrbe ne glede na to, kje obravnavamo bolnika in kdo ga obravnava.



Slika 1. Časovna razmejitev pojmov podporna, paliativna in hospic oskrba

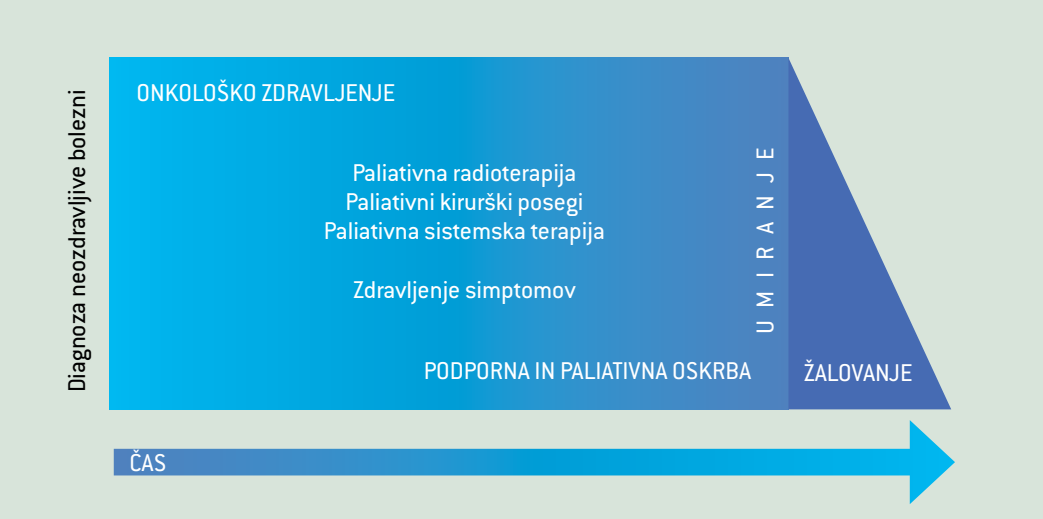
A) PODPORNA OSKRBA

Podporna terapija zagotavlja bolnikom z rakom dostopnost do potrebnih informacij in storitev za oskrbo telesnih, čustvenih, duhovnih in socialnih potreb in vključuje številne dejavnosti: od promocije zdravja in preventive, spremljanja ozdravljenih od raka, vso stransko podporo v celotnem obdobju oskrbe bolnika z rakom (med diagnostično obdelavo, zdravljenjem, rehabilitacijo) do oskrbe umirajočega v zadnjih dneh življenja.

ZGODOVINA: Izraz je v devetdesetih letih preteklega stoletja uvedla danes zelo prepoznavna mednarodna organizacija MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer). Podporna oskrba pokriva širok nabor dejavnosti, ki se ukvarjajo z vprašanji preventive in spremljanja ozdravljenih od raka, pa vse do obravnave simptomov, ki nastopijo zaradi onkološkega zdravljenja in simptomov osnovne bolezni (bolečina, slabost, bruhanje, hematološki zapleti, neješčnost, kaheksija idr.).

B) PALIATIVNA OSKRBA

Paliativna oskrba pomeni celostno obravnavo bolnika s kronično neozdravljivo boleznijo in podporo njegovim bližnjim. V okviru paliativne oskrbe obravnavamo telesne (bolečina, slabost, utrujenost, zaprtje idr.), psihološke (anksioznost, depresija idr.), socialne in duhovne težave. Začeti se mora čim prej po diagnozi neozdravljive bolezni, se nato aktivno prepletati z onkološkim zdravljenjem (radioterapija, sistemska terapija, kirurgija) in se nadaljevati v obdobju umiranja. Bolnikove bližnje je treba ves čas aktivno vključevati in jim dajati podporo, tudi v obdobju žalovanja (slika 2).



Slika 2. Časovna umestitev onkološkega zdravljenja, podporne in paliativne oskrbe

ZGODOVINA: Izraz paliativna oskrba je prvi uporabljal kanadski zdravnik Balfour Mount v sedemdesetih letih preteklega stoletja in s tem opozoril na potrebo po veji medicine, ki oskrbuje neozdravljivo bolne v bolnišničnem okolju. V Sloveniji danes ta izraz uporabljamo za oskrbo neozdravljivo bolnih s strani zdravstvenih timov (zdravnik, negovalno osebje, psihologi, socialni delavci, fizioterapevti, duhovni spremljevalci idr.) kot sestavni del zdravstvenega sistema v bolnišnicah, zdravstvenih domovih, domovih za starejše.

Umiranje je zadnje obdobje paliativne oskrbe in ga časovno opredelimo kot zadnje dneve/tedne življenja. Izraz umiranje ni sinonim za paliativno oskrbo.

Uporaba izraza **terminalna oskrba** je zastarela in naj ga po priporočilih Evropskega združenja za paliativno oskrbo ne bi več uporabljali.

Zaradi številnih nejasnosti glede obsega in vsebin dejavnosti podporne in paliativne oskrbe je bilo v preteklih letih opravljenih več analiz in raziskav z vprašanjem, kateri izraz je za bolnike, svojce in zdravstvene delavce najbolj razumljiv in sprejemljiv. Dejstvo je namreč, da strokovna obravnava simptomov omogoča lažje in učinkovitejše onkološko zdravljenje ter zagotavlja boljšo kakovost življenja bolnikov. Jasno je tudi, da se dejavnosti podporne terapije v velikem delu prekrivajo z dejavnostmi paliativne oskrbe. Res je tudi, da je izraz podporna terapija

med bolniki, njihovimi najbližjimi in tudi med zdravstvenim osebjem manj stigmatiziran in bolj sprejemljiv kot izraz paliativna oskrba, hkrati pa ugotavljamo, da se v okviru izvajanja dejavnosti podporne oskrbe namenja premalo pozornosti vprašanjem obravnave, oskrbe in želj bolnika v zadnjem obdobju življenja, kar so prav tako pomembni elementi celostne, neprekinjene oskrbe neozdravljivo bolnih. Na podlagi teh spoznanj so se zato nekateri največji onkološki centri v tujini odločili in medsebojno povezali vse dejavnosti skupaj ter jih preimenovali v oddelke za podporno in paliativno oskrbo. S tako reorganizacijo želijo povečati prepoznavnost, dostopnost in tudi sprejemljivost vseh dejavnosti, katerih glavni cilj je zagotavljati čim večjo kakovost življenja ne glede na obdobje obravnave bolnika z rakom.

C) HOSPIC OSKRBA

Tudi hospic oskrba je celostna oskrba neozdravljivo bolnega, ki pa je večinoma omejena na zadnje tedne življenja in prav tako vključuje podporo bližnjim v obdobju žalovanja. Izraz se glede na časovno obdobje deloma prekriva s paliativno oskrbo, vendar se od paliativne oskrbe razlikuje zaradi zgodovinskega ozadja.

ZGODOVINA: Izraz hospic oskrba se je pojavil v šestdesetih letih preteklega stoletja, ko je Cicely Saunders v Angliji začela z gibanjem hospic, s katerim je želela zagotoviti dodatno podporo in pomoč umirajočim. Gibanje je močno spremenilo odnos do umirajočih in se razširilo povsod po svetu. Značilnost hospic oskrbe je, da jo običajno izvajajo v samostojnih objektih, ki niso del javnega zdravstvenega sistema, in jo kot tako običajno financirajo samostojni donatorji.

Tako obliko poznamo tudi v Sloveniji, kjer hospic oskrbo v večini izvajajo prostovoljci.

K razvoju najprimernejše strukture in mreže za celostno in neprekinjeno oskrbo neozdravljivo bolnih so posamezne države pristopile različno in ga prilagajale svojim zdravstvenim sistemom in finančnim zmožnostim. Ponekod tako danes v oskrbi neozdravljivo bolnih prevladuje hospic oskrba (Romunija, Poljska), spet drugod paliativna oskrba (Kanada, Nemčija, Avstrija). Državni program paliativne oskrbe Slovenije iz leta 2010 predvideva sistem, ki se zgleduje po severnih sosedih.

OBRAVNAVA STRANSKIH UČINKOV ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

ANEMIJA

Anemija je zmanjšanje števila eritrocitov ali hemoglobina pod normalo. Stopnjo anemije štejemo za blago (Hb 100–119 g/l), zmerno (Hb 80–99 g/l) in hudo (Hb pod 80 g/l).

Do anemije pride zaradi bolnikovih značilnosti (hemoglobinopatije, talasemija, podhranjenost), bolezni (krvavitve, infiltracija kostnega mozga, hemoliza, hipersplenizem, anemija kronične bolezni) ali zaradi terapije raka (obsežno obsevalno polje na kostni mozeg, kemoterapija, ki povzroča anemijo ali ledvično okvaro, ali zdravila, ki povzročajo hemolizo).

Pri hematoloških malignomih je anemija prisotna v 60–80 odstotkih, pri nehematoloških pa v 40 odstotkih. Pri nehematoloških rakih je anemija najpogosteje prisotna pri raku pljuč (70 %) in ginekoloških rakih (65 %).

Pri nehematoloških rakih se odločimo za podporno zdravljenje z zdravili za stimulacijo eritropoeze (ESA) z namenom izboljšanja kakovosti življenja in zmanjšanja potreb po transfuzijah. Transfuzije imajo lahko namreč tudi neželene zaplete: prenos okužb, preobremenitev z železom in imunosupresijo.

Indikacija za uvedbo ESA je padec Hb pod 100 g/l. Če gre obenem za pomanjkanje železa, je pred uvedbo ESA potrebno parenteralno nadomeščanje železa. Pri rakih, ki jih zdravimo z namenom ozdravitve, uporabljamo ESA izjemoma in previdno, saj bi teoretično lahko spodbujali rast rakavih celic. Najboljšo korist od ESA imajo bolniki s solidnimi tumorji, ki jih zdravimo s kemoterapijo, ki vsebuje platino (cisplatin, karboplatin). ESA uporabljamo previdno tudi zato, ker za 67 odstotkov zvišajo nevarnost trombembolij. Pri raku glave in vratu pa je zdravljenje z ESA celo poslabšalo preživetje.

MUKOZITIS

Pod pojmom mukozitis razumemo vnetne in/ali ulcerativne lezije v ustih in/ali gastrointestinalnem traktu. Vzrok mukozitisa so lahko infekcijske bolezni, bolezni s pomanjkljivim imunskim sistemom, zdravila in ionizirajoči žarki.

V onkologiji pod **mukozitis** štejemo vnetje mukoze, povzročeno s kemoterapijo in ionizirajočimi žarki. Ima videz eritema ali ulkusov. Poslabša ga sekundarna okužba ali travme.

Pojem **stomatitis** se nanaša na spremembe v ustni votlini, ki nimajo videza ulkusov, vendar jih bolnik čuti kot spremenjen okus, izgubo okusa, občutljiva usta in bolečine, lahko tudi pomanjkanje sline (kserostomija). Pojavljajo se pri zdravljenju s tarčnimi zdravili, npr. inhibitorji mTOR (everolimus) ali tirozin kinaznimi inhibitorjimi (sorafenib, erlotinib idr.).

Glavna razloga mukozitisa v onkologiji sta visokodozna kemoterapija (npr. metotreksat pri limfomih) in obsevanje tumorjev glave in vratu. Pri obsevanju glave in vratu ima 85 odstotkov bolnikov **mukozitis v ustni votlini**, ki je hude stopnje, tako da bolniki potrebujejo enteralno hranjenje (perkutano gastrostomo ali nazogastrično sondo) in močne analgetike (opioide) za obvladovanje bolečin.

Mukozitis prebavnega trakta lahko nastane vzdolž celotnega prebavnega trakta. Lahko se kaže kot oteženo boleče požiranje, lahko kot huda tekoča driska ali samo manj formirano blato. Pojavlja se pri nekaterih citostatikih (5-fluorouracil, kapecitabin, oksaliplatin), tarčnih zdravilih (tirozin kinaznih inhibitorjih: lapatinib, sorafenib, sunitinib) in imunoterapiji (ipilimumab).

Za preprečevanje in lajšanje že nastalega **mukozitisa ustne votline in žrela** svetujemo skrbno ustno nego, izpiranje z ustnimi vodami brez alkohola, uživanje dovolj tekočine, umivanje zob z mehko krtačko, izogibanje vročim jedem in pijačam, izogibanje surovi, trdi, ostri in začinjeni hrani, citrusom, paradižniku. Bolnik naj ne pije alkohola in ne kadi. Pomembna je ureditev zobovja že pred onkološkim zdravljenjem, predvsem v primerih obsevanja ustne votline in žrela. V času vnetja v ustni votlini odsvetujemo nošenje zobne proteze.

Za zdravljenje hude driske priporočamo antidiareike (loperamid) in izogibanje hrani, ki vsebuje laktozo. Priporočamo uživanje probiotikov, ki vsebujejo Lactobacillus sp.

SLABOST IN BRUHANJE PO KEMOTERAPIJI IN RADIOTERAPIJI

Slabost in bruhanje sta najbolj nadležna sopojava zdravljenja s kemoterapijo. Različni citostatiki imajo različno stopnjo emetogenosti, zato se tudi priporočila za antiemetično terapijo razlikujejo (tabela 1).

Tabela 1. Antiemetična terapija pri sistemskem zdravljenju raka

Stopnja emetogenosti	Predstavniki i.v. zdravil	Predstavniki p.o. zdravil	PROFILAKSA
HUDA (> 90 %)	Cisplatin Ciklofosfamid > 1500 mg/m^2 Karmustin Dakarbazin	Prokarbazin	1. dan: 5-HT3 + DEX + (fos)aprepitant 2.–3. dan: DEX + aprepitant
SREDNJA (30–90 %)	Oksaliplatin Ifosfamid Karboplatin Ciklofosfamid Antraciklini	Ciklofosfamid Temozolomid Vinorelbin p.o. Imatinib	1. dan: 5-HT3 + DEX + (fos)aprepitant 2.–3. dan : aprepitant ali DEX
BLAGA (10–30 %)	Taksani Liposomalni doksorubicin Etopozid Metotreksat Gemcitabin 5-fluorouracil Temsirolimus Bortezomib Cetuximab Trastuzumab Panitumumab	Kapecitabin Fludarabin Sunitinib Everolimus Lapatinib Lenalidomid Talidomid	1. dan: DEX ali 5-HT3 ali DOP

Stopnja emetogenosti	Predstavniki i.v. zdravil	Predstavniki p.o. zdravil	PROFILAKSA
MINIMALNA (< 10 %)	Bleomicin Vinorelbin Bevacizumab	Metotreksat Gefitinib Erlotinib Sorafenib	Ni rutinske profilakse.

5-HT3: antagonist receptorjev 5-HT3; DEX: deksametazon; DOP: antagonist dopaminskih receptorjev

Antiemetiki so najbolj učinkoviti, če jih dajemo profilaktično (preventivno) pred aplikacijo kemoterapije ali bioloških zdravil (tabela 1). V primeru že izraženega bruhanja je to težje nadzorovati, poleg tega pa se lahko pojavi anticipatorna slabost ob prihodnjih ciklih kemoterapije (slabost, še preden dobijo kemoterapijo). Poročajo, da se anticipatorna slabost razvije pri 20 odstotkih bolnikov do četrtega ciklusa kemoterapije. Odkar imamo bolj učinkovito antiemetično profilakso, opažamo manj anticipatorne slabosti.

Slabost in bruhanje lahko nastopita tudi med obsevanjem, odvisno od mesta obsevanja. Ocenjujejo, da je prisotna pri 50–80 odstotkih bolnikov. V tabeli 2 so prikazana mesta obsevanja in emetogeni potencial.

Tabela 2: Antiemetična terapija pri obsevanju

Stopnja emetogenosti	Primeri obsevanja	PROFILAKSA
HUDA (> 90 %)	Obsevanje celega telesa, obsevanje vseh bezgavk	5-HT3 + DEX
SREDNJA (30–90 %)	Obsevanje polovice telesa, obsevanje zgornjega abdomna	5-HT3 (+ DEX)
BLAGA (10–30 %)	Glava, glava + hrbtenjača, spodnji toraks, medenica	Profilaksa ali po potrebi 5-HT3
MINIMALNA (< 10 %)	Udi, dojka	Ni rutinske profilakse. Po potrebi DOP ali 5-HT3

5-HT3: antagonist receptorjev 5-HT3; DEX: deksametazon; DOP: antagonist dopaminskih receptorjev

KOŽNA TOKSIČNOST

Kožni stranski učinki so možni pri vseh onkoloških zdravilih. Nekatera tarčna zdravila, npr. inhibitorji receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) in multikinazni inhibitorji, blokirajo EGFR, ki ga je veliko tudi v koži, zato med zdravljenjem s temi zdravili zaznamo tipične kožne stranske učinke – akneiformni izpuščaj (slika 3). Stopnja tega stranskega učinka včasih posredno odraža tudi učinkovitost terapije na rakavo bolezen (hujša je izraženost izpuščaja, bolj je zdravljenje učinkovito). Pri zdravljenju s kemoterapijo s 5-fluourouracilom ali kapecitabinom lahko bolniki razvijejo t. i. sindrom roka-noga (slika 4). Gre za bolj občutljivo kožo na dlaneh in podplatih, ki se kaže kot rdečina, luščenje, lahko pa nastanejo tudi krvavi mehurji. Zdravljenje je simptomatsko.

Tabela 3. Zdravljenje kožne toksičnosti glede na povzročitelja

Skupina zdravil	Predstavniki zdravil	Vrsta kožni stranskih učinkov	Zdravljenje
Inhibitorji EGFR	Cetuksimab Pazopanib Erlotinib	Akneiformni izpuščaj	Krema z vitaminom K Topični antibiotik (1-% klindamicin) Sistemski antibiotik (doksiciklin)
Multikinazni inhibitorji	Regorafenib Vandetanib Imatinib Sorafenib Sunitinib	Suha koža Izpuščaj Srbenje Spremenjeni nohti	Krema z olivnim oljem Kortikosteroidna krema (kratkotrajno)
Citotoksična zdravila	5-fluorouracil Kapecitabin	Sindrom roka-noga	Krema z linola ureo



Slika 3. Akneiformni izpuščaj po cetuksimabu na obrazu in prsnem košu



Slika 4. Sindrom roka-noga

PODPORNO ZDRAVLJENJE KOSTI

Zdrava kost je v neprestanem remodeliranju, ki ji omogoča integriteto in zmanjšuje tveganje za zlome. V normalni kosti je natančno uravnoteženo delovanje med osteoblasti (nastajanje kostnine) in osteoklasti (razgradnja kostnine). Onkološke bolezni in/ali zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje onkoloških bolezni, lahko spremenijo normalno integriteto kosti, da postane bolj krhka in podvržena zlomom.

Kostni zasevki

Kostni zasevki se lahko pojavijo pri bolnikih z napredovalim rakom, najpogosteje pri raku dojke, prostate, pljuč in pri multiplem mielomu. Najpogosteje

so zasevki v aksialnem skeletu. Lahko so osteolitični, osteoblastični ali mešani. Zapleti kostnih zasevkov so lahko patološka fraktura, kompresija hrbtenjače ali hiperkalcemija. Zdravljenje zloma kosti in utesnitve je lahko kirurško in nato z obsevanjem ali samo z obsevanjem (poglavje Urgentna stanja v onkologiji). Zlomi kosti povzročijo zmanjšano mobilnost bolnika, zmanjšano socialno funkcioniranje in slabšo kakovost življenja, povezani pa so tudi z visokimi stroški zdravljenja. Zaradi tega se pri bolnikih z zasevki v kosteh že zgodaj odločimo, da poleg specifičnega onkološkega zdravljenja uvedemo še podporno terapijo za kosti (bisfosfonate ali denosumab).

Z onkološko terapijo povzročena izguba kostne gostote

Hormonska terapija, ki jo uporabljamo za dopolnilno zdravljenje raka dojke in raka prostate, lahko povzroča zmanjšanje kostne gostote (osteopenijo ali celo osteoporozo), ki poveča krhkost kosti do te mere, da se zlomijo (osteoporotični zlomi). Zaradi tega bolnikom že ob uvedbi hormonske terapije (ta traja po navadi več let), izmerimo kostno gostoto in ocenimo dodatne dejavnike tveganja za zlome (nizek indeks telesne mase, kajenje, zlomi v preteklosti) in uvedemo zdravljenje s preparatom vitamina D ter svetujemo vnos kalcija s hrano. Če je ocenjeno tveganje za zlome večje, pa uvedemo tudi antiresorptivna zdravila.

VENSKI TROMBEMBOLIZMI

Venski trombembolizmi (VTE) so med najpogostejšimi vzroki obolevnosti in smrtnosti onkoloških bolnikov. Najvišjo incidenco VTE imajo bolniki z napredovalim rakom trebušne slinavke, pljuč, želodca, ledvic, mehurja, maternice in možganov. Bolniki z rakom, ki so že utrpeli VTE, imajo prve mesece po VTE visoko tveganje ponovnih VTE, ponovi pa se lahko tudi leta kasneje. Med zdravljenjem s kemoterapijo je tveganje za VTE zvišano za sedemkrat v primerjavi z neonkološkimi bolniki. Tveganje se še zviša, če so bolniki hospitalizirani. Kemoterapija zviša tveganje VTE zaradi poškodbe žile, žilnega endotelija, aktivacije trombocitov ali zavore naravnih inhibitorjev koagulacije. Tudi antiangiogena zdravila (bevacizumab, talidomid, lenalidomid) močno povečajo tveganje za VTE.

Pri bolnikih z **idiopatsko trombozo** velja, da imajo večje tveganje za **okultni rak**. V iskanju origa morebitnega okultnega raka svetujemo temeljit telesni pregled, test blata na okultno krvavitev, rentgen pljuč, urološki pregled pri moških in ginekološki pregled pri ženskah. Šele pri zelo velikem kliničnem sumu na rak je treba opraviti endoskopske ali CT preiskave.

PREVENTIVA VENSKIH TROMBEMBOLIZMOV

Kirurški bolniki

Bolniki z rakom imajo po operaciji dvakrat večje tveganje za VTE in trikrat večje tveganje za razvoj življenjsko ogrožajočih pljučnih embolij kot bolniki, ki so bili operirani zaradi neonkološke bolezni. Uporabljamo nizkomolekularne heparine v odmerku enkrat dnevno podkožno (dalteparin 5000 enot, enoxaparin 4000 enot) ali (redko) nefrakcioniran standardni heparin (5000 enot s.c. trikrat dnevno).

Če gre za laparotomijo, torakotomijo, laparoskopijo ali torakoskopijo, ki traja več kot pol ure, je svetovano trajanje profilakse deset dni, pri elektivni veliki abdominalni ali pelvični operaciji pa trideset dni.

Bolniki na kemoterapiji

Za hospitalizirane bolnike z akutnim medicinskim zapletom, ki so vezani na posteljo, je profilaksa VTE priporočena. Ob tem je potrebno redno spremljanje vrednosti trombocitov, saj je profilakso pri trombocitih pod $50^{*}10^{12}$ treba ukiniti.

Za ambulantne bolnike z razširjeno (z oddaljenimi zasevki) boleznijo rutinska profilaksa VTE ni priporočljiva, razen izjemoma (bolniki s plazmocitomom, ki prejemajo talidomid – priporoča se aspirin ali varfarin).

Za ambulantne bolnike z ozdravljivo rakavo boleznijo, ki prejemajo dopolnilno kemoterapijo ali hormonsko terapijo, profilaksa VTE ni priporočljiva.

Zdravljenje VTE

Začetno zdravljenje akutne VTE je nizkomolekularni heparin v terapevtski dozi (200 enot antiXa aktivnost/kg telesne teže na 24 ur ali 100 enot na 12 ur). Po enem mesecu se odmerek zniža na 75–85 odstotkov. Bolniki z ozdravljivo rakavo boleznijo prejemajo zdravljenje šest mesecev, z neozdravljivo metastatsko boleznijo pa dosmrtno. Peroralna antikoagulantna terapija pri bolnikih z rakom je težavna (interakcije z zdravili, podhranjenost, jetrna disfunkcija), zato je več zapletov (ponovne VTE ali krvavitve).

Trombolitično terapijo (urokinaza, streptokinatza, tkivni plazminogenski aktivator) uporabljamo izjemoma pri izbranih bolnikih s hudo desnostransko obremenitvijo srca in za bolnike z masivno iliofemoralno trombozo, če grozi gangrena uda.

PREHRANSKA PODPORA BOLNIKA Z RAKOM

Izgubo telesne teže ugotavljamo pri večini bolnikov z rakom, med njimi lahko v 40–80 odstotkih govorimo o podhranjenosti. Prevalenca podhranjenosti je odvisna od tipa tumorja, njegove lokacije, razširjenosti bolezni in zdravljenja.

Vzroki podhranjenosti so:

- simptomi, ki preprečujejo potreben vnos hrane (bolečina, utrujenost, odpor do hrane (anoreksija), zgodnja sitost, depresija, anksioznost idr.),
- stranski učinki zdravljenja (slabost, bolečina, driska, mukozitis idr.),
- mehanične zapore prebavil,
- kaheksija.

Prehranska podpora naj se začne, kadar je podhranjenost že prisotna ali če predvidevamo, da bolnik ne bo mogel uživati hrane več kot sedem dni. Cilji prehranske podpore pri bolniku z rakom so:

- preventiva in zdravljenje podhranjenosti,
- podpora specifičnemu zdravljenju (vpliv na preživetje),
- zmanjšanje stranskih učinkov zdravljenja (izboljšanje kakovosti življenja, manjši stroški zdravljenja).

Na splošno velja, da so energetske potrebe bolnika za stabilizacijo telesne teže pri aktivnih bolnikih 30–35 kcal/kg telesne teže/dan in za ležeče bolnike 20–25 kcal/kg telesne teže/dan. Priporočila za zagotavljanje beljakovinskih potreb se gibljejo med 1,2–2 g beljakovin/kg telesne teže dnevno. Vir beljakovin mora biti kakovosten in naj vsebuje vse esencialne aminokisline. Prehrana bolnika z rakom mora vsebovati tudi ustrezne količine elektrolitov, elementov v sledovih in vitaminov.

Dodatek EPA, to je vrsta omega-3-maščobnih kislin, pozitivno vpliva na zdravljenje bolnikov z rakom. Za vnos terapevtskega odmerka 1,4–2 g EPA je treba zaužiti 8–11 kapsul ribjega olja ali ustrezno količino proteinsko-energijskega enteralnega dodatka, ki vsebuje EPA.

Enteralno prehrano začnemo uvajati, kadar predvidevamo nezadosten vnos hrane (pod 60 % potreb za več kot 10 dni). Posebno pozornost potrebujejo bolniki z rakom pred velikimi operacijami, zlasti pred operacijami v trebušni votlini, ter bolniki med obsevanjem tumorjev glave in vratu zaradi mukozitisa.

Odločitev o uvedbi parenteralne prehrane na domu mora biti dobro premišljena in jo svetujemo le, kadar:

- je bolnik čustveno stabilen in fizično lahko sodeluje v tem procesu,
- je pričakovana doba preživetja vsaj 40–60 dni,
- ima bolnik doma ustrezno socialno in materialno podporo,
- ni mogoča druga, manj invazivna prehranska podpora.

KAHEKSIJA

Kaheksija je klinični sindrom, za katerega so značilne številne presnovne in nevrohumoralne spremembe, ki vodijo v propadanje mišičja in izgubo maščevja (posledica je izguba telesne teže), zmanjšano imunsko odpornost ter pojav spremljajočih simptomov (oslabelost, utrujenost, okužbe) (tabela 4).

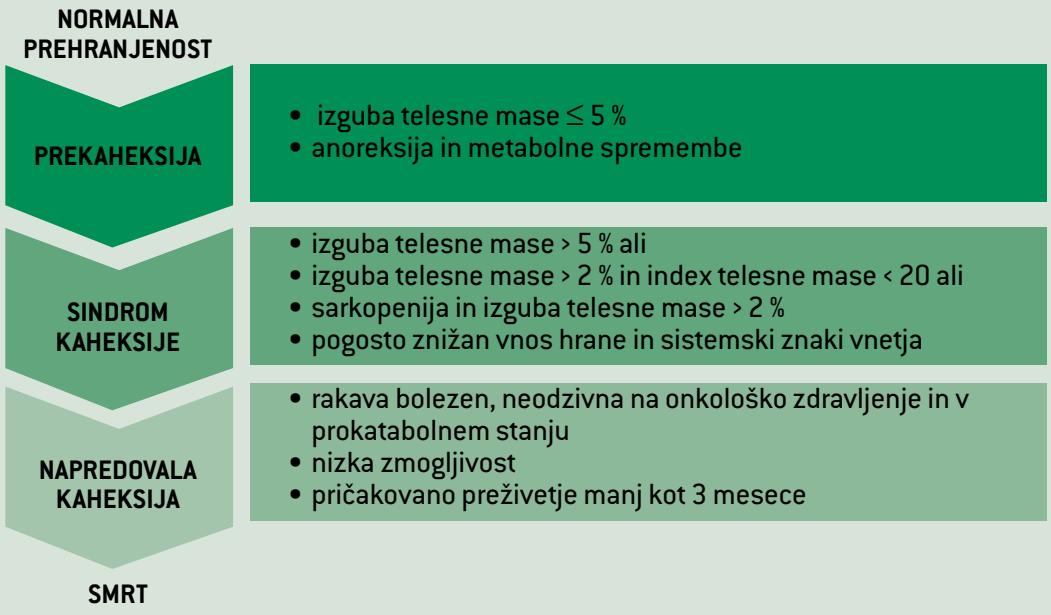
Razvije se lahko pri vseh kroničnih obolenjih s prevalenco od 5–15 odstotkov pri kroničnih boleznih srca in kronični obstruktivni pljučni bolezni do 60–80 odstotkov pri bolnikih z napredovalim rakom.

Zaradi različnih vzrokov nastanka in zaradi tega različnih pristopov zdravljenja je pomembno, da kaheksijo jasno ločimo od stradanja, od s starostjo povezane izgube mišične mase, od primarne depresije, slabe absorpcije in hipotiroidizma.

Tabela 4. Klinična opredelitev kaheksije

OSNOVNO MERILO	3 OD 5 DODATNIH MERIL
• Prisotnost kronične bolezni • Izguba vsaj 5 % telesne mase v 12 mesecih	• Zmanjšana mišična moč (meritev v najnižji tercili) • Utrujenost • Anoreksija • Nizek indeks puste telesne mase • Patološki izvidi biokemičnih preiskav: - zvišanje vnetnih kazalnikov: CRP > 5,0 mg/l, IL-6 > 4,0 pg/ml, - anemija – hemoglobin < 120 g/l, - hipoalbuminemija – albumini< 32 g/l

Keheksija je proces, v katerem ločimo več stadijev: prekaheksija, sindrom kaheksije, napredovala kaheksija. Vsak stadij ima svoje značilnosti (slika 5).



Slika 5. Stadiji kaheksije

Mehanizem: Glavna patofiziološka značilnost kaheksije pri bolniku z rakom je negativna energetska in beljakovinska bilanca, h kateri prispevajo nezadosten vnos hranil in presnovne spremembe oziroma katabolna presnovna iztirjenost. Zadnja se razvije kot posledica prokahektičnih izločkov rakastih celic in sistemskega vnetnega odziva, kar povečuje bazalno porabo energije, pospešeno porabo maščobnih rezerv in povečano sproščanje aminokislin iz mišic. Bolnik pa to dogajanje doživlja kot izgubo apetita, spremembo v zaznavanju vonjav in okusa ter prezgodnjem občutku sitosti.

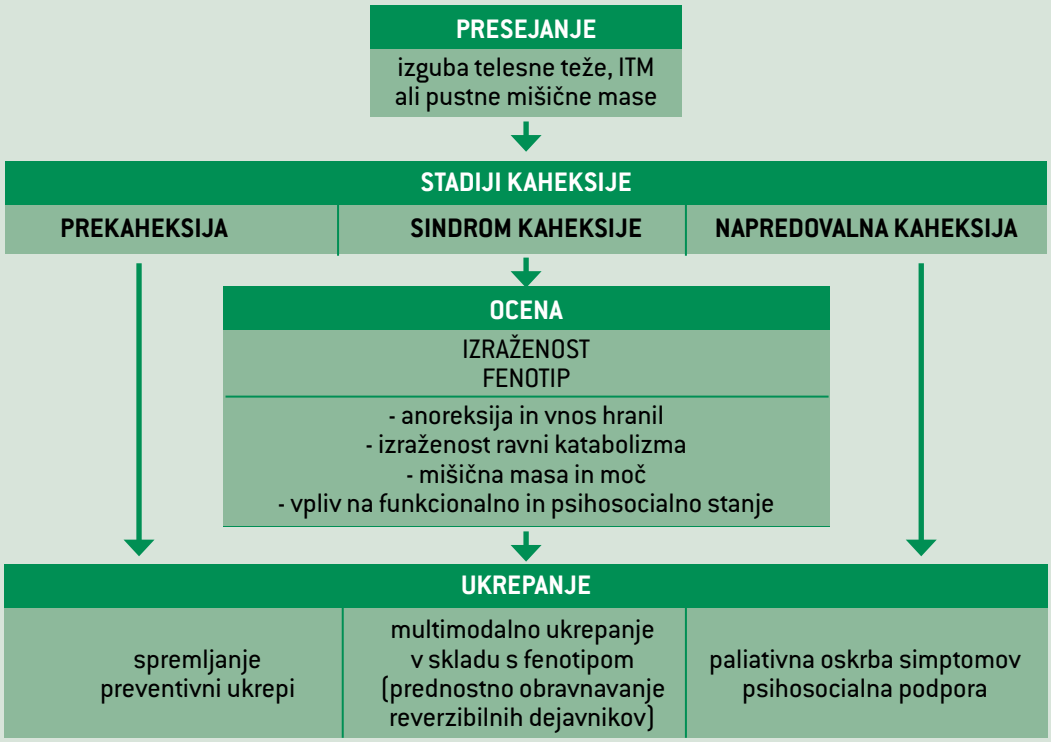
Pri kaheksiji ugotavljamo tudi motnje v delovanju nevroendokrinega sistema: neobčutljivost na insulin, znižana anabolna aktivnost, zvišane vrednosti kortizola (stresni hormon) in relativno pomanjkanje ali odpornost tkiv proti delovanju endogenih anabolnih hormonov.

Klinično se posledice kaheksije kažejo z izgubo telesne teže, z zmanjšanjem telesne aktivnosti, zmanjšanjem kakovosti življenja in skrajšanim preživetjem.

Zdravljenje: Zdravljenje začnemo takoj ob diagnozi kaheksije. Poteka naj vzporedno s specifičnim zdravljenjem rakave bolezni. Zdravljenje je najbolj uspešno v zgodnjem stadiju: v prekaheksiji! Zdravljenje mora biti vedno multimodalno (slika 6) in ga sestavljajo:

- prehranska podpora (z dodatki 1,4–2 g/dan EPA),
- telesna vadba,
- farmakološko zdravljenje: protivnetno in antikatabolno.

V stanju napredovale, refraktarne kaheksije so v ospredju ukrepi za obvladovanje simptomov.



Slika 6. Algoritem obravnave rakaste kaheksije

PALIATIVNA OSKRBA

Definicija paliativne oskrbe Svetovne zdravstvene organizacije, ki jo povzema tudi Državni program paliativne oskrbe Slovenije, njene značilnosti opredeljuje kot:

- celostno obravnavo bolnikovih simptomov (telesnih, psiholoških, socialnih, duhovnih),
- podporo bolnikovim bližnjim med bolnikovo boleznijo ter v obdobju žalovanja,
- timski pristop pri obravnavi,
- zagotavljanje podpornega sistema, ki omogoča bolniku čim bolj aktivno in polno življenje vse do smrti,
- sprejemanje življenja in smrti kot naraven proces, ki se ga ne skrajšuje, se ga pa tudi po nepotrebnem ne podaljšuje,
- skrb za čim boljšo kakovost življenja bolnika, kar lahko vpliva tudi na sam potek osnovne bolezni.

CELOSTNA OBRAVNAVA BOLNIKA

Paliativna oskrba obravnava telesne, psihološke, socialne in duhovne probleme (slika 7).



Slika 7. Celostna obravnava bolnika z rakom

Pogosti *telesni simptomi*, ki jih obravnava paliativna oskrba, so bolečina, težko dihanje, bruhanje, utrujenost, zaprtje in drugi. Simptome je treba prepoznati, oceniti njihovo intenziteto, poiskati razloge za nastali simptom, ločiti reverzibilne in ireverzibilne vzroke in jih v okviru bolnikovega splošnega stanja zdraviti ali

vzročno (reverzibilni simptomi) ali le simptomatsko (pri ireverzibilnih vzrokih ali zelo slabem splošnem stanju bolnika).

Psihološke težave, s katerimi se srečujejo bolniki, so lahko strah, anksioznost, depresija, kar moramo pri vsakem posamezniku ustrezno opredeliti in tudi obravnavati. Po potrebi svetujemo dodatno vključitev drugih strokovnjakov (psihiater, psiholog).

Socialna obravnava je pri načrtovanju paliativne oskrbe nujna. Družinski sestanek, pri katerem v pogovoru sodeluje zdravstveni tim, socialna delavka in bolnik z družino, je podlaga za pripravo nadaljnje oskrbe bolnika.

Duhovna podpora je pomemben sestavni element celostne obravnave, ki od zdravstvenih delavcev zahteva posebno pozornost. Bolniki se v zadnjem obdobju svojega življenja srečujejo s številnimi vprašanji, kot so: Kdo sem? Kaj je smisel mojega življenja? Zakaj se mi vse to dogaja? Žal mi je, da nisem živel drugače ... Primeren sogovornik (poslušalec) lahko duhovno stisko bolnika močno olajša.

TIMSKA OBRAVNAVA

Za zagotavljanje celostne obravnave bolnikov in potreb njegovih bližnjih je potreben timski pristop. Sestava tima in obseg pomoči sta odvisna od potreb posameznega bolnika ter njegovih bližnjih in od stanja, ki se spreminja skozi obdobja zdravljenja. Jedro paliativnega tima sestavljata zdravnik specialist in medicinska sestra z dodatnimi znanji iz paliativne oskrbe, dodatno pa se glede na potrebe vključujejo še patronažna medicinska sestra, magister farmacije, socialni delavec, klinični psiholog, fizioterapevt, delovni terapevt, dietetik, izvajalec duhovne oskrbe in prostovoljci. Za ustrezno medsebojno sodelovanje skrbi koordinator paliativne oskrbe.

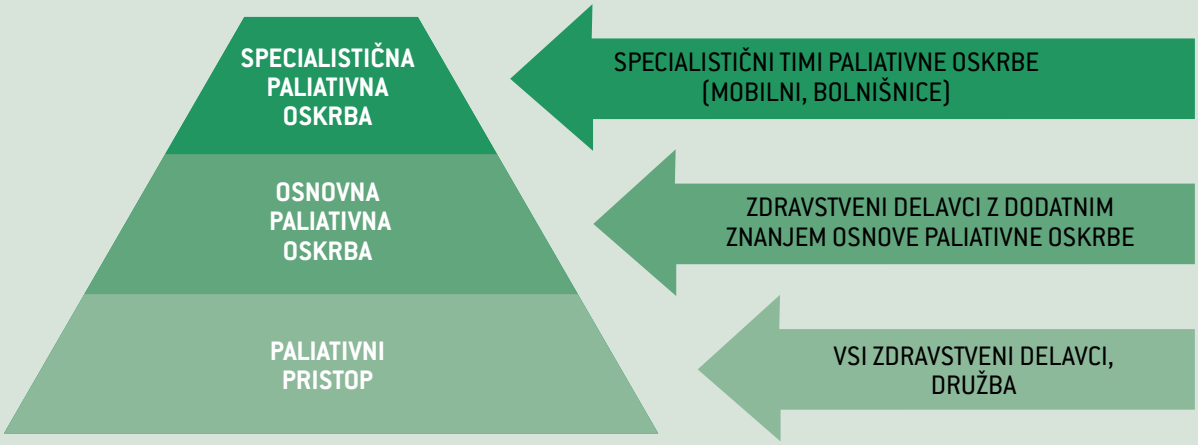
Izrazi paliativna oskrba, paliativna nega in paliativna medicina niso sinonimi. ***Paliativna nega*** je del paliativne oskrbe, ki jo izvaja negovalni kader. Prav tako je ***paliativna medicina*** le del paliativne oskrbe, ki jo zagotavlja zdravnik. Ker pa je v paliativni oskrbi poudarek na celostni oskrbi, je zato najbolj ustrezno, da bolnika oskrbuje tim, ki v celoti izvaja paliativno oskrbo, kar vključuje tako paliativno medicino in paliativno nego kot tudi ostale dele celostne oskrbe.

ZAGOTAVLJANJE NEPREKINJENE PALIATIVNE OSKRBE

Paliativna oskrba mora potekati neprekinjeno, ne glede na kraj obravnave bolnika (doma, domovi starejših, bolnišnice), zato je dobra povezava med vsemi vključenimi bistvenega pomena.

Paliativna oskrba naj bi se zagotavljala tronivojsko:

- specialistična paliativna oskrba (oddelki za akutno paliativno oskrbo, specialistični mobilni timi),
- osnovna paliativna oskrba (vsi zdravstveni delavci z osnovnimi znanji iz paliativne oskrbe, ki oskrbujejo neozdravljivo bolne),
- paliativni pristop (družba, vsi ostali) (slika 8).



Slika 8. Nivoji paliativne oskrbe

Po podatkih Evropske zveze za paliativno oskrbo (EAPC) le 20 odstotkov bolnikov z rakom potrebuje specialistično paliativno oskrbo, ostalim lahko ustrezno pomoč dajo že osnovni zdravstveni timi.

OBDOBJA V PALIATIVNI OSKRBI

V onkologiji paliativno oskrbo delimo na:

- zgodnjo paliativno oskrbo (lahko več mesecev ali let),
- obdobje paliativne oskrbe brez onkološke terapije (zadnji meseci, tedni),
- umiranje (zadnji dnevi),
- žalovanje.

A) ZGODNJA PALIATIVNA OSKRBA

To je obdobje, ko pri bolniku pričakujemo večmesečno preživetje, in obdobje, ko običajno še poteka onkološko zdravljenje. Cilj zdravljenja v tem obdobju ni ozdravitev, temveč začasna zazdravitev oziroma upočasnitev onkološke bolezni.

Na podlagi študije, ki so jo opravili na bolnikih s napredovalim pljučnim rakom (z oddaljenimi zasevki), imamo danes trdne dokaze o smiselnosti zgodnje paliativne oskrbe. Omenjena študija je namreč dokazala, da vključevanje paliativne oskrbe v zgodnjo oskrbo bolnika z neozdravljivo boleznijo ne le da statistično pomembno zvišuje kakovost življenja, temveč da so bolniki, obravnavani v paliativnih timih, manj anksiozni in depresivni ter da kljub uporabi manj agresivnih zdravljenj živijo dlje.

B) OBDOBJE PALIATIVNE OSKRBE BREZ ONKOLOŠKE TERAPIJE

To je obdobje, ki je med bolniki časovno zelo različno dolgo. V tem obdobju se običajno vedno bolj izrazijo simptomi zaradi napredovale bolezni in pridruženega kroničnega sistemskega vnetnega odgovora, kar vodi v vedno slabše delovanje nekaterih vitalnih organov (možgani, jetra, ledvice). To obdobje lahko pospešijo pridružene bolezni, saj pomenijo zmanjšano funkcijsko rezervo prizadetih organov.

Bolniki imajo v povprečju izraženih med 7 do 15 različnih simptomov: utrujenost (70 %), vrtoglavica (60 %), bolečina (64 %), inapetenca (44 %) in slabost (40 %). Pogosto sta prisotna tudi strah in zaskrbljenost.

V obravnavi simptomov v tem obdobju moramo biti še posebno dosledni in natančno pretehtati splošno stanje bolnika, pričakovano preživetje, možnosti in smiselnost invazivnega/neinvazivnega zdravljenja simptomov in željo bolnika (svojcev).

Pomembno je tudi prepoznavanje ireverzibilnih faz procesov kroničnega vnetja in kaheksije, utrujenosti in inapetence ter se zavedati, da na njih v temu obdobju z zdravili praviloma ne moremo več vplivati.

C) OBDOBJE UMIRANJA

To obdobje je lahko pri posameznih bolnikih različno dolgo, od nekaj dni do nekaj tednov. Spremembe, ki jih lahko opazimo, so izrazita utrujenost in fizična oslabelost, izguba apetita in telesne teže, oteženo gibanje (bolnik je vedno bolj vezan na posteljo), značilne spremembe v krvnih izvidih (zvišan CRP, nizki albumini, levkocitoza, limfopenija), bolnik se vse manj zanima za dogajanje okoli njega (stopnjuje se umikanje, zmanjšuje se sposobnost komunikacije), težko ohranja budnost, vedno večji del dneva prespi, pojavijo se motnje v zaznavanju in mišljenju ter postopno upadanje zavedanja. Za obdobje zadnjih dni življenja je značilno, da pri bolniku ugotavljamo nepokretnost, zoženo zavest, nezmožnost uživanja tablet in pitje tekočine le po požirkih.

V tem obdobju prizadevanja za podaljševanje življenja niso več mogoča, niti smiselna. Cilj je bolniku omogočiti največje možno udobje ter mirno in dostojno smrt. To dosežemo s tem, da obvladujemo bolečino in druge simptome, ki so moteči za bolnika. S tem namenom prilagodimo uporabo zdravil in prenehamo z obremenjujočimi preiskavami (odvzemi krvi, redno merjenje vitalnih funkcij v bolnišnicah idr.). To pa ne pomeni, da za bolnika ne skrbimo, temveč mu prilagajamo oskrbo glede na njegove potrebe in simptome. Ohranimo vsa ključna zdravila za obvladovanje najpogostejših simptomov (bolečina, slabost, bruhanje, nemir, težko dihanje, hropenje, povišana telesna temperatura) in vse postopke, ki bodo bolniku zagotavljali potrebno udobje.

Naša pozornost v tem obdobju naj ne bo osredotočena le na bolnika, temveč je treba nakloniti več časa tudi bolnikovim bližnjim v smislu odkritega pogovora, pravih informacij in čustvene podpore.

Č) ŽALOVANJE

Žalovanje je naraven odziv na izgubo osebe, ki nam je bila blizu oziroma je imela pomembno vlogo v našem življenju. Žalovanje se lahko pojavi kot odziv na fizično izgubo, kot je smrt, lahko pa je tudi odziv na izgubo simboličnih ali socialnih izgub, kot so ločitve, izguba službe in podobno.

Žalujoči lahko po smrti navajajo občutke praznine, lahko pa opisujejo tudi fizične reakcije, kot so tresenje, nespečnost, težko dihanje, mišična šibkost, suha usta, izguba apetita. Pogosti so občutki globoke žalosti, lahko jeze, krivde. Nekateri opisujejo spremembe vsakodnevnega obnašanja oziroma razmišljanja, so pogosto odsotni ali nedružabni. Nekateri imajo lahko čudne in moteče sanje. Vse to je lahko del normalnega žalovanja in čez čas izzveni.

Pomembno se je zavedati, da niti dve osebi ne žalujeta na enak način, tudi če živita skupaj. Prav tako ni pravega ali napačnega načina žalovanja. Nikoli ne moremo določiti časovnega okvira, potrebnega za žalovanje. Traja tako dolgo, kot je potrebno, običajno dlje kot ljudje pričakujejo. Vsakdanji stres lahko zavleče ali poslabša žalovanje.

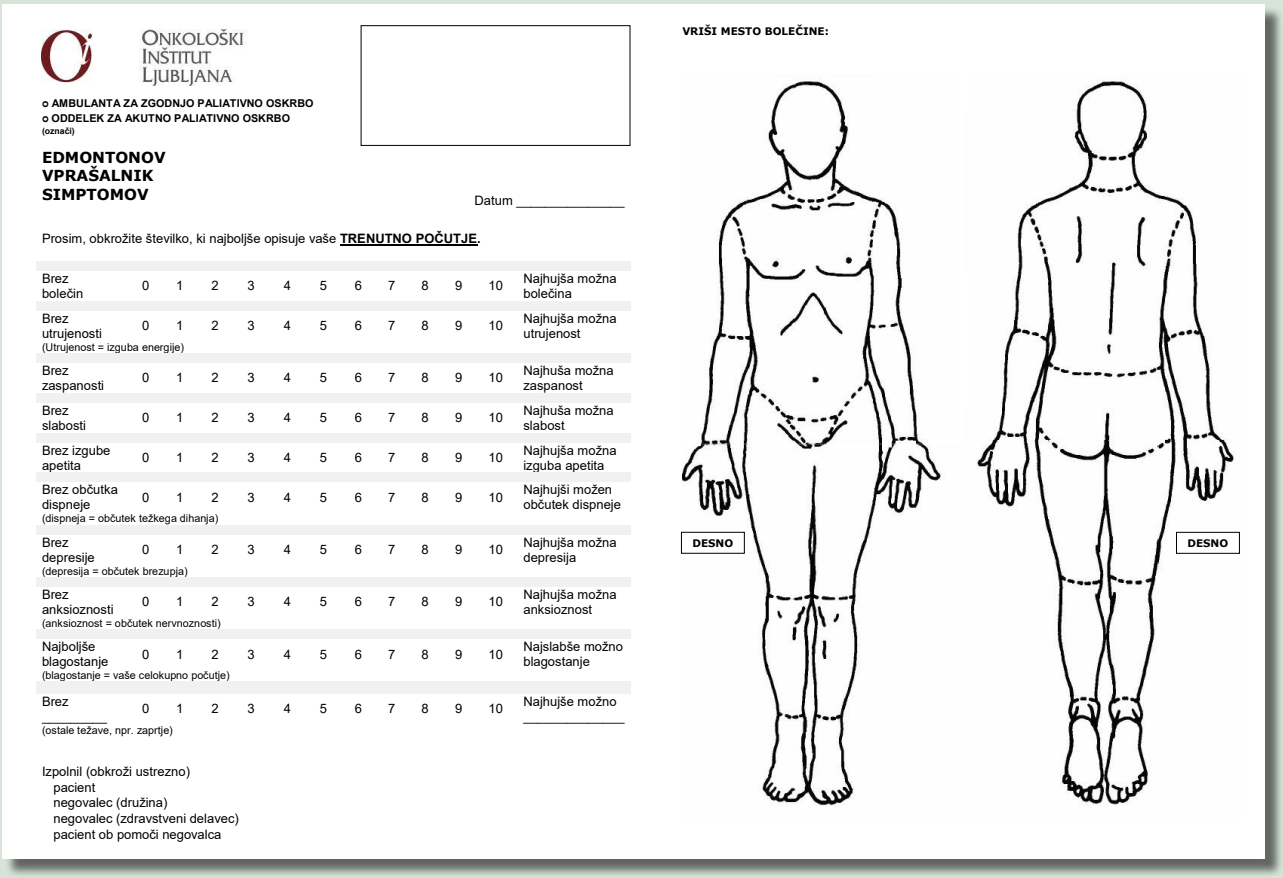
Obravnava žalujočih je pomemben del obravnave družine v okviru paliativne oskrbe. Pri tem ne smemo pozabiti na otroke, ki žalujejo drugače kot odrasli. Odnos z vso družino moramo začeti graditi že ob vstopu v zgodnjo paliativno obravnavo oziroma čim prej ko je to mogoče. Temelj dobrega odnosa z družino je primerna komunikacija, ki naj bo odprta, odkrita in razumljiva.

Veščin komunikacije se ni moč naučiti z branjem knjig in člankov, temveč se v tem lahko izurimo le s pomočjo praktičnih vaj in izkušenj. Dobra komunikacija je v času umiranja ključna.

OBRAVNAVA NAJPOGOSTEJŠIH TELESNIH SIMPTOMOV V PALIATIVNI OSKRBI

Bolniki v paliativni oskrbi imajo povprečno izraženih več kot deset različnih simptomov, ki pa jih moramo prepoznati, jim oceniti izraženost in jih nato ustrezno obravnavati. Dejstvo je namreč, da se veliko simptomov med pregledi v ambulantah »spregleda« zaradi najrazličnejših vzrokov (pomanjkanje časa, zdravnikovo podcenjevanje pomena simptoma, npr. strah, bolnikovo podcenjevanje ali zanikanje, npr. utrujenosti, depresija).

Simptome lahko ocenjujemo z različnimi vprašalniki. Najpogosteje uporabljeni vprašalnik za oceno simptomov v paliativni oskrbi je Edmonton Symptoms Assesment Scale (ESAS) (slika 9).



ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

o AMBULANTA ZA ZGODNJO PALIATIVNO OSKRBO
o ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO
(označi)

EDMONTONOV VPRAŠALNIK SIMPTOMOV

Datum _____

Prosim, obkrožite številko, ki najboljše opisuje vaše **TRENUTNO POČUTJE**.

Brez bolečin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna bolečina
Brez utrujenosti (Utrujenost = izguba energije)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna utrujenost
Brez zaspanosti	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhuša možna zaspanost
Brez slabosti	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhuša možna slabost
Brez izgube apetita	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna izguba apetita
Brez občutka dispneje (dispneja = občutek težkega dihanja)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujši možen občutek dispneje
Brez depresije (depresija = občutek brezupja)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna depresija
Brez anksioznosti (anksioznost = občutek nervoznosti)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna anksioznost
Najboljše blagostanje (blagostanje = vaše celokupno počutje)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najslabše možno blagostanje
Brez _____ (ostale težave, npr. zaprtje)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujše možno _____

Izpolnil (obkroži ustrezno)
pacient
negovalec (družina)
negovalec (zdravstveni delavec)
pacient ob pomoči negovalca

VRIŠI MESTO BOLEČINE:

DESNO

DESNO

Slika 9. Vprašalnik simptomov ESAS – Edmonton Symptom Assestment Scale

Sledi obravnava simptoma, pri čemer vedno najprej iščemo vzroke, opredelimo reverzibilnost oziroma ireverzibolst stanja, pretehtamo možnosti zdravljenja in vpliv na bolnikovo kakovost življenja in predvideno preživetje. Šele na podlagi vseh podatkov sledi strokovna odločitev o načinu zdravljenja simptoma, o čemer se pogovorimo z bolnikom (in po potrebi z njegovimi bližnjimi).

BOLEČINA

Definicija: Bolečina je po definiciji Mednarodnega združenja za proučevanje bolečine (IASP – International Association for the Study of Pain) lokaliziran neprijeten občutek nelagodja ali stiske, ki nastane zaradi vzdraženja receptorjev za bolečino (nociceptorjev) ob poškodbi tkiva. Je kompleksen in neprijeten simptom, ki ga dokončno izoblikujejo tako zaznavni, čustveni in socialni kot kulturni dejavniki.

Bolečina je zaščitni mehanizem, ki telo opozori, da se izogne škodljivim dejavnikom oziroma telo opozori na zmanjšanje telesne dejavnosti prizadetega dela telesa, in je eden najpogostejših vzrokov, zaradi katerih se bolniki obračajo na zdravnike. Bolečina je tudi eden najpogostejših simptomov, s katerim se srečuje-

jo bolniki z rakom.

Glede na *trajanje* delimo bolečino na:

- **akutno bolečino** – nastane hitro in traja kratek čas, običajno od nekaj dni do največ nekaj tednov; običajno ima jasen sprožilni dejavnik; ko je ta odstranjen, bolečina postopoma izzveni;
- **kronično bolečino** – je tista, ki vztraja tudi po tem, ko osnovni vzrok bolezni ali poškodbe izgine ali kadar vzroka ni mogoče odstraniti; traja lahko več kot tri do šest mesecev oziroma je lahko prisotna neomejeno dolgo.

Glede na lokalizacijo delimo bolečino na:

- **somatsko bolečino**, ki se pojavi ob aktivaciji primarnih somatskih aferentnih poti (npr. iz kože); običajno je dobro lokalizirana zbadajoča, stiskajoča ali pulzirajoča;
- **visceralno bolečino,** ki je posledica aktivacije visceralnih nociceptorjev; običajno je slabo lokalizirana, krčevita, različne moči čez dan in je pogosto povezana s pojavom prenesene bolečine (npr. iz notranjih organov).

Glede na nastanek poznamo:

- **nociceptivno bolečino** – je posledica draženja perifernih nociceptorjev zaradi patološkega procesa;
- **nevropatsko bolečino** – je posledica poškodbe ali patologije v živčevju; pojavlja se predvsem pri bolnikih s sladkorno boleznijo, postherpetično nevralgijo, možgansko kapjo, pri kroničnih ranah.

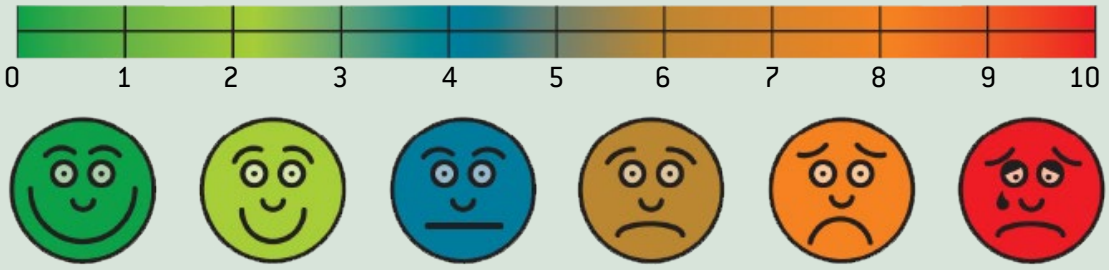
Bolečina pri bolniku z rakom

Bolečina je prisotna pri približno četrtini bolnikov z novo diagnosticiranim rakavim obolenjem in pri treh četrtinah bolnikov z napredovalo boleznijo.

Mehanizem: Zaznavanje bolečine je kompleksno in vsebuje fizikalno, psihološko, socialno, duhovno in kulturno komponento. Osnovni fizikalni razlogi za nastanek bolečine pri bolniku z rakom so lahko vraščanje tumorja v kosti, votle organe, živce in živčne korenine, pri napredovali rakavi bolezni pa se običajno prepleta več vzrokov, vključno s pritiskom raka na okolico, patološki zlomi, vnetja. Bolečinski signal nastaja na ravni perifernih nociceptorjev zaradi draženja teh z bradikinini, prostaglandini, serotoninom in drugimi substancami, ki jih sproščajo maligne, vnetne ali kostne celice (osteoklasti). Nociceptorji senzoričnih nevronov bolečinski signal prenesejo v osrednje živčevje. Primarna bolečinska vlakna vstopajo prek zadnjih rogov v hrbtenjačo, kjer se preklapljajo na sekundarna bolečinska vlakna, ki prehajajo po spinotalamični progi v možgane. V zaznavanje bolečine je vpleten tudi limbični sistem, kar povzroča spremljajoča neprijetna čustva. Bolečinska vlakna prehajajo do možganske skorje, ki je pomembna za lokalizacijo bolečine.

Ker je bolečina pri bolniku z rakom kompleksen simptom, ga je treba tudi obravnavati celostno.

Ocena bolečine: Za oceno jakosti bolečine uporabljamo lestvice in vprašalnike.



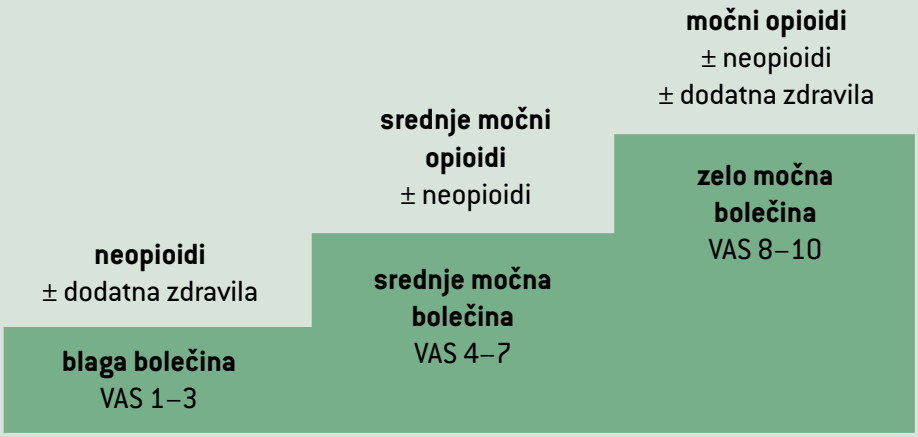
Najbolj preprosta in pogosto uporabljena metoda je uporaba vizualno analogne skale (VAS) (slika 10), s katero bolnik oceni svoje zaznavanje bolečine od 0 do 10.

Slika 10. Vizualno analogna skala (VAS)

Za natančnejšo opredelitev bolečine uporabljamo tudi kratek vprašalnik o bolečini in vprašalnik za nevropatsko bolečino.

Zdravljenje: Za zdravljenje se odločimo glede na jakost bolečin in vzrok za bolečino.

Blago bolečino (1–3) zdravimo z neopioidnimi zdravili, srednje močno (4–6) s srednje močnimi opioidi in močno bolečino (7–10) z močnimi opioidi (v obliki tablet, kapsul, obližev, podkožnih infuzij) (Slika 11). Kadar je prisotna nevropat-

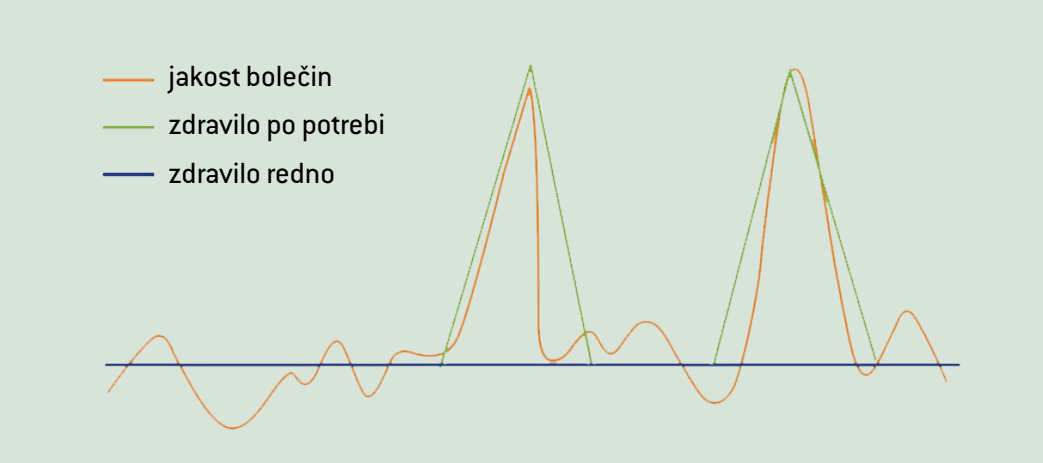


ska komponenta, je potrebno v zdravljenje vključiti dodatna zdravila iz skupine antidepresivov in antiepileptikov.

Slika 11. Tristopenjska lestvica za zdravljenje bolečine, Svetovna zdravstvena organizacija (1986)

Bolečina pri raku je običajno kombinirana – kronična z občasnimi prebijajočimi epizodami:

- kronična bolečina je stalna, topa in trajna;
- prebijajoča bolečina je kratkotrajna in se v kratkem času razvije do najvišje



intenzitete, v nekaj minutah pa po navadi tudi izzveni (slika 12).

Slika 12. Stalna in prebijajoča bolečina

Bolniki z rakom zato za zdravljenje kronične bolečine potrebujejo zdravila z dolgo delujočim učinkom za redno jemanje in zdravila s kratko delujočim delovanjem za pojav močnejše (prebijajoče) bolečine, ki ga uporabljajo po potrebi.

Enostavno bolečino, ki je prisotna pri 80–90 odstotkih bolnikov z rakom, lahko po priporočilih tristopenjske lestvice WHO zdravi vsak zdravnik. Kadar se pri bolniku razvije kompleksna ali zelo močna bolečina, pa je pogostokrat potreben posvet pri specialistu za zdravljenje bolečine, ki lahko vključi tudi druge pristope zdravljenja bolečine, kot so lokalne blokade, epiduralni/spinalni katetri, TENS (iz angl. transkutana električna nevro stimulacija), akupunktura idr.

Osnovna načela zdravljenja bolečine pri bolniku z rakom

Bolečino zdravimo stopenjsko (po tristopenjski lestvici WHO).

- Kadar je prisotna nevropatska komponenta, dodamo zdravila za nevropatsko bolečino.
- Uporabljamo bolniku najbolj prijazne poti vnosa (če je le mogoče per os).
- Odmerke močnih opioidov ustrezno titriramo, dokler ne dosežemo ustreznega olajšanja bolečine ali dokler ne pride do nesprejemljivih stranskih učinkov.
- Bolnik naj ima vedno zdravila za stalno bolečino, ki jih jemlje redno na uro, in kratko delujoča zdravila za prebijajočo bolečino, ki jih uživa po potrebi. Izraz za odmerek, ki ga bolnik prejme ob prebijajoči bolečini, je rešilni odmerek. Kadar gre za uporabo morfinskih preparatov, je rešilni odmerek 10–15 odstotkov dnevne porabe in ga lahko ustrezno ponavljamo glede na dobo delovanja zdravila.
- Kadar zdravljenje z izbranim močnim opioidom kljub titraciji in zdravljenju stranskih učinkov ni učinkovito ali pa so izraženi moteči stranski učinki, se lahko odločimo za zamenjavo opioida (rotacijo) (slika 13) ali spremembo poti vnosa. Pri spremembi poti vnosa upoštevamo razmerje med učinkovitostjo

PRIMERJALNI ODMERKI OPIOIDOV

morfin po (mg)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
tramadol (mg)	150	300	600	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
oksikodon (mg)	⊗	30	60	90	120	150	180	210	240
hidromorfon (mg)	4	8	16	24	32	40	48	52	64
tapetandol (mg)	v	150	300	450	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
fentanil (mcg/h)	12,5	25	50	75	100	125	150	175	200
buprenorfin (mcg/h)	⊗	35	52,7	70	105	122,5	140	⊗	⊗

morfin po : sc = 3 : 1, sc = iv, priporočeni rešilni odmerek morfina je 10–15 % dnevne (24-urne) porabe

odmerkov po : sc/iv = 3 : 1.

- Bolniku ustrezno razložimo potek zdravljenja bolečine, neželene učinke in njihovo obvladovanje.

Slika 13. Ekvianalgetični odmerki opioidov

Pri zdravljenju bolečine pri bolniku z rakom je treba vedno pomisliti tudi na onkološko zdravljenje raka, saj to lahko bistveno doprinese k zmanjšanju bolečine (npr. obsevanje, kirurški posegi, sistemsko zdravljenje s kemoterapijo, tarčnimi zdravili, bisfosfonati).

Neželeni učinki močnih opioidov

Opioidi so steber zdravljenja srednje močne in močne bolečine pri bolnikih z rakom, ki pa imajo tudi neželene učinke. Velikokrat povzročajo zaprtje, včasih slabost, bruhanje, zaspanost, vrtoglavico, suha usta idr.

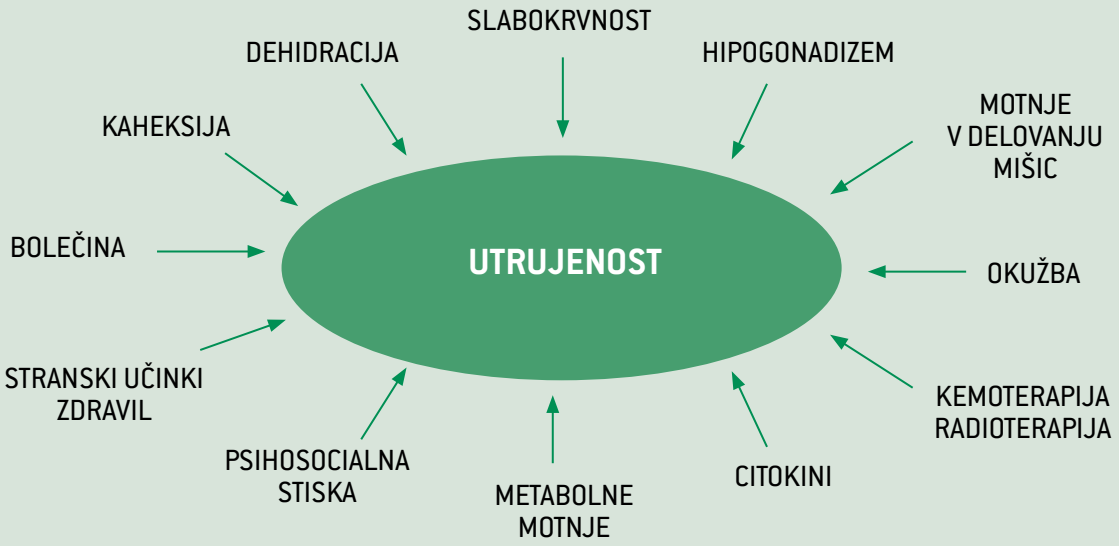
Bolnike je treba o stranskih učinkih poučiti že pred začetkom uporabe in jim svetovati potrebne ukrepe. Večina stranskih učinkov izzveni že v nekaj dneh (do 2 tedna), le zaprtje je dolgotrajno in za bolnika lahko tudi zelo težavno. Bolniku svetujemo ustrezno prehrano in telesno aktivnost, prilagojeno njegovemu zdravstvenemu stanju, ter odvajala, ki jih mora uporabljati redno.

UTRUJENOST – SPLOŠNA OSLABELOST

Utrujenost (splošna oslabelost) je občutek nenehne telesne, psihične in čustvene izčrpanosti ter pomanjkanja energije kljub zadostnemu počitku, ki močno vpliva na izvajanje vsakdanjih dejavnosti.

Bolnik jo lahko opiše kot občutek telesne oslabelosti, občutek, da nima energije in bi želel ves dan preživeti v postelji, kot dejstvo, da s težavo opravlja vsakdanje naloge, kot so oblačenje in umivanje, lahko tudi kot izgubo apetita in volje do hrane, zmanjšano koncentracijo ali kot težave s spominom.

Splošna utrujenost katere koli stopnje je prisotna pri 80 odstotkih bolnikov z ra-



kom, v 99 odstotkih pri bolnikih po radio- ali kemoterapiji. Je eden najpogostejših simptomov, ki ga opisuje večina bolnikov z napredovalim rakom, in močno vpliva na kakovost življenja. Je tudi simptom, ki je pogosto spregledan.

Slika 14. Vzroki utrujenosti (splošne oslabelosti)

Mehanizem: Vzroki so številčni in se lahko prepletajo (slika 14): zdravljenja raka (kemoterapija, obsevanje, kirurgija), dolgotrajna napredovala bolezen ter stanja, ki jo spremljajo – okužbe, slabše delovanje organov, slabokrvnost, stranski učinki zdravil, motnje spanja, slaba prehranjenost, bolečina, hormonske motnje, depresija, anksioznost, težko spopadanje z boleznijo idr. V mehanizmu nastanka splošne oslabelosti pri bolniku z napredovalim rakom se prepletajo vplivi kroničnega vnetnega stanja, disregulacija sistema hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica, spremenjen metabolizem serotonina, pomanjkanje vnosa hranil (zaradi izgube apetita), anemija, metabolne motnje (hipotireoza, hipogonadizem, elektrolitske motnje).

Zdravljenje: Kot pri vsakem simptomu je tudi pri utrujenosti treba oceniti intenzivnost simptoma (vpliv na vsakodnevno življenje) ter poiskati vzroke. Glede na to, da gre za kompleksen simptom, pogosto pomaga kombinacija različnih ukrepov.

Pri reverzibilnih vzrokih (**sekundarna splošna oslabelost**) zdravimo vzročno (zdravljenje slabokrvnosti, depresije, nadomeščanje hormonov, elektrolitov, izboljšanje apetita itd.) in po potrebi svetujemo individualne ukrepe, npr. napotitev k fizioterapevtu, psihologu, dietetiku, delovnemu terapevtu.

Pri ireverzibilnih vzrokih (**primarna splošna oslabelost**) ob močno napredovali bolezni pa je pomembno, da o simptomu utrujenosti odkrito spregovorimo, saj je za večino bolnikov hud simptom, ki vzbuja veliko stisk in strahov. Simptom utrujenosti je namreč tesno povezan z izgubo samostojnosti in potrebo po pomoči drugih pri oskrbi. Kljub ireverzibilnosti svetujemo redno telesno aktivnost, prilagoditev dnevnih fizičnih obremenitev in za bolnika primerno prehrano.

Hudo splošno oslabelost pri bolnikih s progresivno rakavo boleznijo s številnimi

simptomi in s predvidenim kratkim preživetjem lahko prehodno deloma izboljšamo z uporabo kortikosteroidov (vpliv na apetit in splošno počutje). Učinek je kratkotrajen – 1 do 2 tedna. Doze, ki jih običajno uporabljamo v ta namen, so med 16 do 32 mg metilprednizolona na dan ali 4 do 8 mg deksametasona dan.

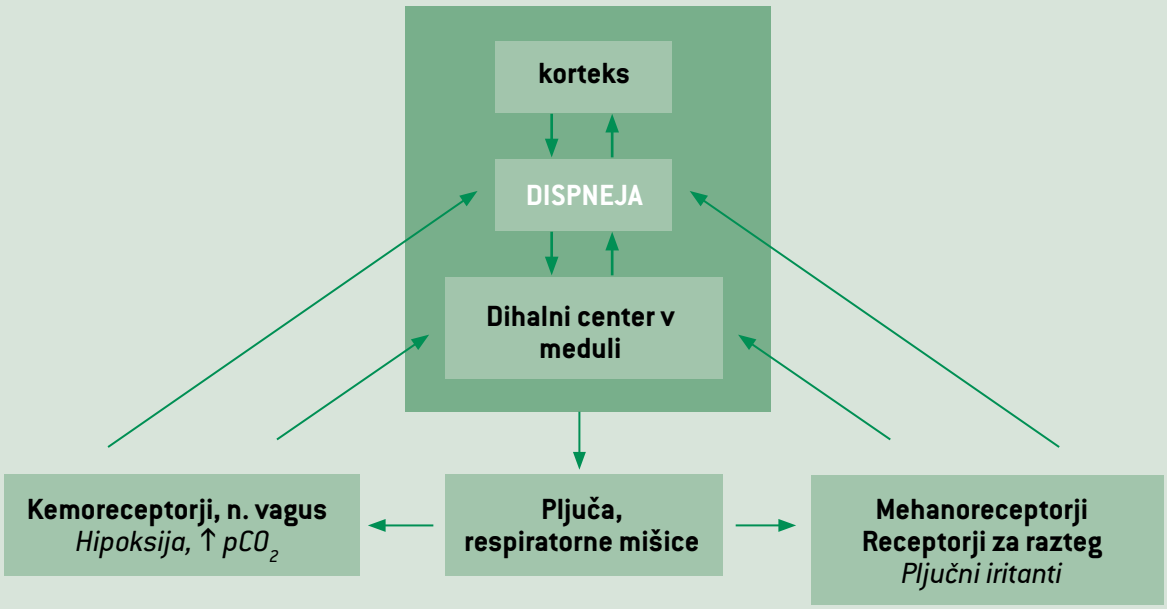
TEŽKO DIHANJE – DISPNEA

Občutek težkega dihanja (dispnea) je subjektivni občutek oteženega dihanja.

Pri bolnikih z rakom se občutek težkega dihanja med različnimi skupinami pojavlja različno pogosto, med 10 do 70 odstotki, in je pogostejši pri bolnikih s pljučnim rakom v primerjavi z drugimi.

Mehanizem: Občutek težkega dihanja bolnik zaznava v senzoričnem korteksu, kjer se združujejo signali iz motoričnega korteksa ob povečanem delu respiratornih mišic, signali kemoreceptorjev ob povišanem arterijskem CO_2 in zaznavanju iritantov v dihalnih poteh ter signali iz receptorjev za nateg v pljučih (zaradi neujemanja eferetnih signalov iz dihalnih mišic z aferentnimi signali mehanoreceptorjev) (slika 15).

Pri bolnikih s pljučnim rakom gre najpogosteje za pulmonalno insuficienco (metastaze, plevralni izliv, obstrukcija dihalnih poti), lahko pa se občutek težkega dihanja pojavi tudi zaradi kardiovaskularnih vzrokov (srčno popuščanje), anemije, kaheksije idr. Napadi težkega dihanja so pogosto povezani tudi z anksioznostjo in strahom.



Slika 15. Mehanizem nastanka občutka težkega dihanja

Zdravljenje: O načinu zdravljenja se odločamo glede na vzrok nastanka težkega dihanja.

Ob ***reverzibilnih vzrokih*** zdravimo vzročno, npr. izpraznilna punkcija plevralnega izliva, stentiranje bronha ob preraščanju tumorja, rekompenzacija ob srčnem popuščanju.

Ob ***ireverzibilnih vzrokih*** težkega dihanja ukrepamo simptomatsko, s farmakološkimi in nefarmakološkimi ukrepi.

Med nefarmakološke ukrepe spadajo: prilagoditev fizičnih obremenitev (uporaba pripomočkov ob kopanju, uporaba invalidskega vozička), pri ležečih bolnikih sprememba položaja (dvig vzglavja, sedeči položaj), povečanje pretoka zraka (odprtje okna, vrat, ventilator), tehnike sproščanja, vlaženje zraka (zlasti pri bolnikih z motečim kašljem), splošni ukrepi (omejimo število oseb v bolnikovi sobi, zmanjšamo temperaturo v prostoru, bolnik naj ima prost pogled na okolico, poučimo in podpiramo svojce).

Pri bolnikih s KOPB je dokazano učinkovita tudi respiratorna fizioterapija.

Farmakološko zdravljenje temelji na ustrezni titraciji opioidov, ki zmanjšujejo zaznavo občutka težkega dihanja v centralnem živčnem sistemu. Ostala zdravila dodajamo glede na indikacijo (tabela 5).

Tabela 5. Zdravila za zdravljenje občutka težkega dihanja

Zdravilo/ukrepi	Indikacija	Običajni odmerek
SISTEMSKI OPIODI	Najbolj proučevano sredstvo za lajšanje težkega dihanja, delujejo centralno in periferno	Opiodno naivni: začetni odmerek 2–5 mg/4 h, ki ga titriramo do učinka + pp Na opioidih: 25-% doza pp
ANKSIOLITIKI	Strah, panika	Lorazepam 1–2,5mg sl Midazolam 2,5 mg sc – titracija
KORTIKOSTEROIDI	KOPB, obstrukcija dihalnih poti, pnevmonitis, intersticijske pljučne bolezni, sindrom zgornje vene kave	Deksametazon 8–16 mg/d
KISIK	Smiselno pri hipoksičnih bolnikih ob predhodni oceni učinkovitosti	Glede na potrebe Pozor pri bolnikih s KOPB
BRONHODILATATORJI	KOPB, obstrukcija dihalnih poti	Z vpihovanjem ali inhalacijami
DIURETIKI	srčno popuščanje	Npr. furosemid 20–40 mg/d

OBRAVNAVA BOLNIKA V OBDOBJU UMIRANJA

To so dnevi, ko se neozdravljiva bolezen po daljšem ali krajšem času postopnega poslabševanja prevesi v nepopravljive okvare življenjsko pomembnih organov (srca, pljuč, jeter, možganov, ledvic), ki vodijo do njihove popolne odpovedi in smrti. To obdobje je pri posameznih bolnikih različno dolgo, od nekaj dni do nekaj tednov.

Zadnje dneve življenja lahko razpoznamo po značilnih spremembah v videzu in obnašanju bolnika (tabela 6), po znakih in simptomih bolezni ter po spremembah v laboratorijskih izvidih.

Tabela 6. Značilni znaki in simptomi bolnika v zadnjih dnevih življenja

V tem obdobju opažamo
Zmanjšano delovanje čutil
Bolnikova čutila, kot so vid, sluh, vonj, okus, lahko oslabijo. Vid lahko postane meglen, neoster. Za sluh je značilno, da se obdrži najdlje od vseh petih čutov.
Odklanjanje hrane in tekočine ter oteženo požiranje
Bolnik ima zmanjšano potrebo po vnosu hrane in tekočine, ki ju zato odklanja. Sčasoma se pojavi vse težje požiranje hrane in tekočine, v zadnjih dneh je požiralni refleks popolnoma ugasel, zato bolnik ne je in ne pije več.
Zmedenost
Bolnik lahko postane zmeden v času in prostoru, oseb okrog sebe morda ne prepozna, pojavijo se lahko halucinacije (vidi osebe, stvari, ki jih dejansko ni).
Spremembe v dihanju
Dihanje se lahko upočasni, postane neredno, pojavijo se vmesna obdobja brez dihanja, zvok dihanja se lahko spremeni (piskajoče, hropeče dihanje).
Težave z odvajanjem urina in blata
Pri bolniku se navadno pojavi nenadzorovano uhajanje urina in blata ali zastoj urina v mehurju. Izločanje urina se zmanjša, urin postaja vedno temnejši. Izločanje blata postane še bolj neredno in se proti koncu povsem ustavi.
Spremembe na koži
Koža postopoma postaja vse bolj hladna, spremeni se barva, na koži se pojavijo lise, koža okrog nosu, ust in prstov pomodri.

Povzeto po Zadnji dnevi življenja. J. Červek

Znaki, ki jih še ugotavljamo običajno v zadnjih 24 urah, so:

- ugasel žrelni refleks,
- zožena zavest (84 % v zadnjih 24 urah, 92 % v zadnjih 6 urah),
- terminalno hropenje (v 56 % v zadnjih 24–48 urah),
- centralno povišana telesna temperatura (v zadnjih 24 urah),
- dihalni gibi spodnje čeljustnice (v zadnjih 8 urah),
- akrocianoza (v zadnjih 5 urah),
- odsotnost radialnih pulzov (v zadnjih 3 urah).

Tabela 7. Obravnava simptomov v zadnjih dnevih življenja

Obravnava simptomov v obdobju umiranja
Bolečina
Zaznavanje bolečine se v zadnjih dnevih življenja navadno zmanjša in zato bolnik običajno potrebuje manj zdravil za lajšanje bolečine. Kljub temu mora imeti bolnik vedno predpisana zdravila za lajšanje bolečine. Ker bolnik v zadnjem obdobju vedno slabše komunicira z okolico, bolečino ocenjujemo z znaki, kot sta kremženje in nemir.
Težko dihanje
Napadi težkega dihanja so lahko zelo obremenjujoči za bolnika in bližnje. Pomembno je, da ob napadih težkega dihanja vsi prisotni ostanete mirni, bolnika poskušate čim bolj umiriti, poskrbite za dobro prezračenost prostora in bolniku date predpisana zdravila za lajšanje težkega dihanja.
Nemir/delirij
Pri bolniku nemir prepoznamo kot stokanje, kriljenje z rokami, vlečenje rjuh, poskuse vstajanja. Če se pojavi nemir, je bolnika treba nežno pomiriti in mu dati vnaprej predpisano zdravilo proti nemiru.
Hropenje
Hropenje se pojavi v zadnjih urah življenja zaradi prekomernega zastajanja tekočin v dihalnih poteh. Bolnikova zavest je v tem času že tako zožena, da za bolnika to navadno ne pomeni stresa, je pa zato toliko bolj obremenjujoče za bolnikovo okolico *(predvsem svojce)*. Prevelik vnos tekočin *(infuzije)* lahko stanje še poslabša. Hropenje lahko zmanjšate s spremembo položaja bolnika in z zdravili za preprečevanje nastajanja novih dihalnih izločkov.
Spremembe telesne temperature
Povišana telesna temperatura je v zadnjih dnevih življenja pogosta, lahko pa tudi izrazito niha. Ob pojavu povišane telesne temperature date vnaprej predpisano zdravilo za znižanje telesne temperature.
Slabost in bruhanje
V zadnjih dnevih življenja sta slabost in bruhanje redkeje prisotna, saj sta običajno neposredno povezana z vnosom hrane in tekočin. Če sta simptoma prisotna, svetujemo posvet z zdravstvenim osebjem glede ustreznih ukrepov.
Spremembe v odvajanju urina in blata
Ob nenadzorovanem uhajanju urina in/ali blata bolnik potrebuje plenice. Ob zastoju urina v mehurju *(znaki: suha plenička, nemir, občutljiv spodnji del trebuha)* bolnik potrebuje vstavitev urinskega katetra.

Povzeto po Zadnji dnevi življenja. J. Červek

Večino simptomov v zadnjih dnevih življenja lahko omilimo z ustreznimi zdravili. Za razliko od bolečine, ki se v zadnjih dnevih življenja običajno manjšajo, se simptomi težkega dihanja, nemir, utrujenost, zmedenost in zožena zavest praviloma stopnjujejo.

Temeljna zdravila (praviloma predpisana vnaprej) za urejanje simptomov v tem obdobju so:

- opioidni analgetiki (npr. morfin),
- antiemetik in antipsihotik (npr. haloperidol),
- ansiolitiki (npr. midazolam, lorazepam),
- antiholinerik (npr. hioscin hidrobromid),
- antipiretik (paracetamol, metamisol).

Zaradi vedno težjega požiranja bolnika je treba spremeniti tudi pot vnosa zdravil. Priporočen je vnos v podkožje, skozi kožo *(obliži)* ali prek sluznic *(podjezična tableta, svečke v črevo)*.

V tem obdobju izvajamo zgolj postopke in zdravljenje simptomov, s katerimi zagotavljamo čim večje udobje umirajočega bolnika. Če je bolnik v bolnišnici in če tega nismo storili že prej, je to vsekakor čas, ko bolniku ukinemo vse nepotrebne preiskave (vse krvne preiskave vključno z merjenjem krvnega sladkorja, rentgenske preiskave, merjenje vitalnih funkcij idr.) in zdravila, kot so antibiotiki, antidepresivi, odvajala, antiaritmiki, antikoagulanti, vitamini. V tem obdobju parenteralna prehrana bolniku škoduje in ga nepotrebno obremenjuje. Prav tako je potreben temeljit razmislek in odkrit pogovor z bolnikom oziroma s svojci o vlogi dodatne hidracije, saj lahko ta v tem obdobju povzroča več težav kot koristi. Ves čas pa je treba zagotavljati skrb za ustno nego in redno vlaženje ustne votline (zmanjševanje občutka žeje).

Posebno skrb je treba nameniti tudi svojcem umirajočega. S pričakovanimi spremembami naj bodo primerno seznanjeni. Pozornost je pomembno nameniti otrokom, katerim je treba razlago ustrezno prilagoditi glede na njihovo starost in razumevanje. Ob neustreznem vključevanju otrok (in tudi odraslih) v procesu umiranja in žalovanja se lahko pojavijo tudi večje težave v kasnejših obdobjih življenja.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Hui, D., De La Cruz, M., Mori, M. in sod. Concepts and definitions for "supportive care," "best supportive care, " "palliative care, " and "hospice care" in the published literature, dictionaries, and textbooks. Support Care Cancer 2013; 21: 659–685.
2. Lahajnar, S., Krčevski, N., Stepanovič, A., Čufer, T. Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Zdrav Vestn 2008; 77: 7–12.
3. Mandalà, M., Falanga, A., Roila, F.; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011; 2(Suppl 6): vi85–92.
4. Peterson, D. E., Boers-Doets, C.B., Bensadoun, R.J., Herrstedt, J.; ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5): v139–151.
5. Rotovnik Kozjek, N., Mrevlje, Ž., Koroušič Seljak, B. in sod. Kaheksija pri bolnikih z rakom. Zdrav Vestn 2013; 82: 133–141.
6. Roila, F., Herrstedt, J., Aapro, M. in sod.; ESMO/MASCC Guidelines Working Group. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): v232–243.
7. Temel, J. S., Greer, J.A., Muzikansky, A. in sod. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363: 733–742.

14 POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA

Lorna Zadravec Zaletel

POVZETEK

Pozne posledice zdravljenja raka so neželeni učinki zdravljenja malignih bolezni, ki se pojavijo nekaj mesecev ali več let po končanem zdravljenju. Zdravljenje namreč ne učinkuje le na tumorske celice, ampak poškoduje tudi normalne celice, zato prihaja do okvar različnih tkiv in organov. Med somatskimi posledicami zdravljenja je najpogostejša okvara žlez z notranjim izločanjem, predvsem primarni hipogonadizem, primarna hipotireoza in okvara hipotalamusa ter hipofize, najpomembnejši vzrok umrljivosti oseb, sicer ozdravljenih raka, pa okvara srca. Ena izmed najbolj resnih neželenih poznih posledic po zdravljenju raka je razvoj novih (sekundarnih) malignih tumorjev, ki so vodilni vzrok pozne umrljivosti. Kumulativna incidenca sekundarnih malignomov 20 let po diagnozi primarnega raka se približuje 15 odstotkom. Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi raka, so pogoste tudi psihične motnje. Kažejo se lahko v obliki čustvenih motenj, psihoorganskega sindroma ali mentalnega upada. Posledice zdravljenja so večje pri otroku, ker ta še raste in se razvija; tveganje za posledice narašča z leti sledenja. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani od leta 1986 deluje ambulanta za sledenje poznih posledic zdravljenja otrok z rakom, v kateri sistematično sledimo bolnike, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu in mladi odrasli dobi.

Skrbno sledenje poznih posledic pri ljudeh, ki so bili zdravljeni zaradi raka, je pomembno, še posebno v primeru dolge pričakovane življenjske dobe. Verjetnost nastanka poznih posledic namreč narašča z opazovano dobo po končanem zdravljenju primarnega raka. Pomembno je, da pozne posledice odkrijemo čim prej in jih začnemo zdraviti že v obdobju, ko bolniku še ne povzročajo klinično pomembnih težav. Tako lahko bolnikom pomembno izboljšamo kakovost življenja.

Pozne posledice zdravljenja raka so neželeni učinki zdravljenja maligne bolezni, ki se pojavijo nekaj mesecev ali več let po končanem zdravljenju. Zdravljenje (operacija, radioterapija (RT), sistemska terapija) namreč ne deluje le na tumorske celice, ampak poškoduje tudi normalne celice, zato pride lahko do okvare različnih tkiv in organov. Znano je, da so lahko okvarjene žleze z notranjim izločanjem, srce, oko, notranje uho, živčevje, ledvice, mišice in kosti, pljuča, sečni mehur, prebavila, hematopoetski sistem itd. Pogoste so tudi funkcionalne motnje na področju inteligence in čustvovanja. Ena od najbolj neželenih poznih posledic pa so drugi primarni raki.

OKVARA ŽLEZ Z NOTRANJIM IZLOČANJEM

Žleze z notranjim izločanjem so za kvarno delovanje onkološkega zdravljenja občutljive, zato je njihovo delovanje po zdravljenju raka pogosto okrnjeno.

- Okvaro *spolnih žlez* (primarni hipogonadizem) povzročajo citostatiki, RT in kirurgija (orhiektomija, ovariektomija). Za kvarno delovanje so najbolj občutljivi *testisi*, v prvi vrsti spermatogoniji, odgovorni za spermiogenezo. Do okvare le-teh lahko pride že po majhnih odmerkih RT (100 cGy), pa tudi po kemoterapiji z alkilirajočimi agensi. Za okvaro Leydigovih celic, ki so odgovorne za tvorbo spolnih hormonov, so potrebni večji odmerki RT (>1000 cGy), do disfunkcije teh celic pa lahko pride tudi zaradi kemoterapije z alkilirajočimi agensi. Jajčni folikel je mesto tvorbe spolnih hormonov in sproščanja spolnih celic (jajčec). Tako sta tvorba ženskih spolnih hormonov in reproduktivno/ovulatorna funkcija koordinirani in medsebojno tesno povezani, za razliko od moških, pri katerih sta endokrina in reproduktivna funkcija ločeni. *Jajčniki* so manj občutljivi za toksične vplive onkološke terapije kot testisi (spermiogeneza). Poškoduje jih lahko zdravljenje z RT (velikostnega reda 1000 cGy) in kemoterapija z alkilirajočimi agensi. Okvara jajčnikov je odvisna od starosti bolnice. Tako za okvaro jajčnikov žensk nad 40 let starosti zadostuje odmerek RT na jajčnike velikosti 400–700 cGy (v 4 frakcijah), za mlajše ženske pa je potreben frakcioniran odmerek velikosti 1250–1500 cGy, pri mlajših od 10 let celo 2000 cGy.
- Okvara jajčnikov lahko privede do prezgodnje menopavze.
- Zanimivo je, da se okvara testisov (spermiogeneza) in jajčnikov do določene mere popravi v nekaj mesecih ali celo letih po zdravljenju z gonadotoksičnimi agensi, verjetnost okvare Leydigovih celic pa, podobno kot velja za druge pozne somatske posledice, narašča z leti po zdravljenju.
- Tudi določene vrste hormonskega zdravljenja, predvsem pri bolnicah z rakom dojk in pri bolnikih z rakom prostate, lahko povzroči hipogonadizem.
- Okvara *ščitnice* se najpogosteje kaže v obliki zmanjšanega delovanja žleze (primarna hipotiroza). Je posledica zdravljenja z RT (po RT vratu, zgornjega medpljučja) ali kirurgije (tiroidektomija). Po RT je tudi večja možnost nastanka nodozne golše, avtoimunskih obolenj ščitnice in sekundarnega raka ščitnice.

Okvara *hipotalamusa in hipofize* (hiposomatotropizem, sekundarni/terciarni hipogonadizem, sekundarna/terciarna hipotiroza, sekundarni/terciarni hipokorticizem, panhipopituitarizem) je posledica poškodbe teh žlez zaradi samega tumorja, operativnega posega ali RT. Po RT so najpogosteje okvarjeni nevrosekretorni nevroni hipotalamusa, ki izločajo somatotropin. Z višanjem odmerka RT nad 30 Gy pa pride lahko tudi do pojava sekundarne/terciarne hipotiroze, hipogonadizma in/ali hipokorticizma. Verjetnost nastanka teh okvar se po odmerku nad 50 Gy hitro veča.

Zdravljenje raka v otroštvu lahko povzroči tudi zmanjšano rast otroka zaradi:

- zmanjšanega izločanja rastnega hormona, spolnih hormonov in ščitničnih hormonov,
- prezgodnje pubertete (po RT glave z nizkimi odmerki velikostnega reda 1800–2400 cGy), ki povzroči prezgodnje zapiranje rastnih špranj,
- okvare rastnega hrustanca z RT (odmerek velikosti >1000–2000 cGy).

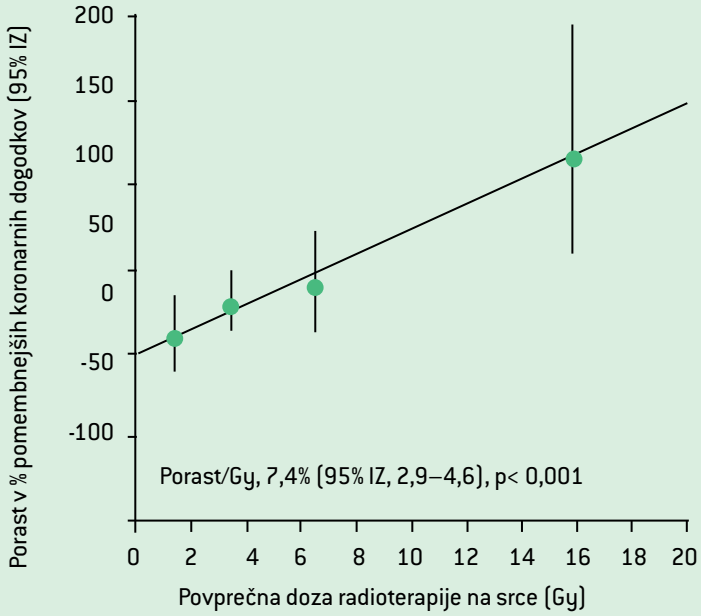
OKVARA SRCA

Mnoga protirakava zdravila, tako citostatiki kot biološka zdravila, lahko povzročijo okvaro srca. Najpogosteje gre za aritmije, zaporo ali spazem koronarnega žilja ter nekrozo miokarda s posledično dilatativno kardiomiopatijo. Omenili bomo le najpomembnejše kardiotoksične citostatike in biološka zdravila.

Najpogostejši vzrok komplikacij na srcu pri bolnikih z rakom so antraciklini. Imajo namreč ključno vlogo pri zdravljenju mnogih vrst raka, tako pri odraslih kot pri otrocih, in sodijo med najučinkovitejša protirakava zdravila, ki so v uporabi že več kot štirideset let. Glavni predstavnik skupine je doksorubicin. Povzročajo lahko akutno in kronično kardiotoksičnost. Akutna toksičnost, ki se kaže kot prehodno srčno popuščanje ali aritmija, je običajno reverzibilna, kronična toksičnost pa je ponavadi ireverzibilna. Slednja je posledica izgube miofibril in poškodbe miocitov v srčni mišici. To lahko privede v obdobju enega ali več let oz. desetletij po zdravljenju do asimptomatske sistolične in/ali diastolične disfunkcije levega prekata ter do posledične kongestivne kardiomiopatije in kongestivnega popuščanja srca. Stopnja okvare srčne mišice je odvisna od celokupnega odmerka antraciklinov. Alkilirajoča agensa ciklofosfamid in ifosfamid lahko v višjih odmerkih povzročata okvaro srca. Običajno povzročita prehodno, reverzibilno, akutno/subakutno kongestivno srčno popuščanje. Taksani (antimikrotubulni agensi) lahko povzročijo predvsem akutne motnje v prevajanju in ritmu srca. Fluoropirimidini (5-fluorouracil, kapecitabin) lahko, najverjetneje zaradi spazma koronarnega žilja, vodijo do prehodne ishemije miokarda, ki se kaže z angino pektoris, miokardnim infarktom in aritmijami. Trastuzumab, monoklonsko protitelo proti receptorju HER2, lahko povzroči akutno ali kronično okvaro srca, predvsem disfunkcijo levega prekata. Te spremembe so večinoma reverzibilne. Inhibitorji kinaz (imatinib mesilat, dasatinib, sunitinib, sorafenib) lahko

pri nekaterih bolnikih privedejo do disfunkcije levega ventrikla ali kongestivnega srčnega popuščanja.

Ionizirajoče sevanje povzroči okvaro srca zaradi poškodbe endotelijskih celic kapilar s posledično mikroangiopatijo, tvorbo mikrotrombov, zaporo žilja, ishemijo in fibrozo. Lahko se pojavita kardiomiopatija in kongestivna srčna odpoved zaradi napredujoče fibroze mišice, lahko pa pride tudi do okvare perikarda (akutni perikarditis, perikardialni izliv, konstriktivni perikarditis), bolezni srčnih zaklopk, okvare prevodnega sistema srca in koronarne arterijske bolezni. Srce se nahaja v obsevalnem polju pri RT medpljučja, katerega so deležni predvsem bolniki z malignimi limfomi in pljučnim rakom, pa tudi pri obsevanju leve dojke pri bolnicah s karcinomom dojke. Stopnja okvare srca zaradi ionizirajočega sevanja je odvisna od celokupnega odmerka ionizirajočega sevanja (slika 1), volumna srca, ki je v obsevalnem polju, sočasnega zdravljenja z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, predhodne bolezni srca, starosti (pod 15 let) in drugih dejavnikov tveganja za kardiovaskularne bolezni. Verjetnost nastanka okvare srca narašča z opazovalno dobo.



Slika 1: Pojavnost koronarne arterijske bolezni v odvisnosti od srednjega odmerka ionizirajočega sevanja na srce pri bolnicah, ki so bile obsevane zaradi raka dojke (prirejeno po: Darby, S.C., Ewertz, M., McGale, P. in sod. N Engl J Med 2013; 368: 987-998).

IZ – interval zaupanja

OKVARA LEDVIC

Citostatiki (cisplatin, karboplatin, ifosfamid) lahko povzročijo okvaro glomerula, proksimalnega ali distalnega tubula. RT z odmerkom velikostnega reda 2000 cGy pa lahko povzroči pozni obsevalni nefritis, ki se kaže s proteinurijo, zmanjšano glomerulno filtracijo, arterijsko hipertenzijo, stenozo ledvične arterije idr.). Ledvična funkcija se lahko poslabša tudi po odstranitvi ledvice (npr. zaradi nefroblastoma).

OKVARA PLJUČ

Nekateri citostatiki (bleomicin, preparati nitrozouree (CCNU, BCNU), ciklofosfamid, busulfan, metotreksat) in RT, odvisno od velikosti odmerka ionizirajočega sevanja in deleža obsevanega pljučnega parenhima, lahko povzročijo pljučno fibrozo. Posledica tega je zmanjšan volumen pljuč in zmanjšana difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid.

OKVARA JETER

Določene vrste citostatikov (npr. metotreksat, 6-tioguanin) in ionizirajoče sevanje (odvisno od odmerka) lahko povzročijo okvaro jeter. Drugi dejavniki tveganja za okvaro jeter pri onkoloških bolnikih so posttransfuzijski virusni hepatitis, t. i. GVHD (graft versus host disease) po transplantaciji kostnega mozga in venookluzivna bolezen jeter.

NEVROLOŠKE OKVARE

So lahko posledica razraščanja tumorja (lokalizacija v možganih, hrbtenjači, ob poteku živcev), operativnega posega, RT ali zdravljenja z nekaterimi citostatiki (npr. vinkristin, vinblastin). Kažejo se lahko v obliki žariščnih nevroloških izpadov (hemisimptomatika, pareza živcev, vrtoglavica), epilepsije, periferne polinevropatije, psihoorganskega sindroma.

OKVARA MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA

Zdravljenje z RT povzroči atrofijo in fibrozo mišic in mehkih tkiv ter degenerativne spremembe v sklepih, ki se nahajajo v RT polju, v otroški dobi pa RT povzroči zaostanek v rasti obsevanih mišic in kosti ter posledično asimetričen razvoj telesa in degenerativne spremembe na sklepih. Te lahko poslabšajo tudi operativni posegi na kosteh (amputacija), sklepih (vstavitev endoprotez) ali notranjih organih (npr. nefrektomija). Največkrat so prizadete hrbtenica in ekstremitete.

OKVARA VIDA, SLUHA

Okvaro očesa in s tem vida lahko povzroči tumor v tem predelu, operativni poseg (enukleacija očesa) ali RT glave (pojav katarakte, okvara kiazme, optičnega živca). Okvaro notranjega ušesa in s tem sluha povzroči predvsem kemoterapija s cisplatinom, lahko pa tudi RT tega predela.

OKVARA ZOBOVJA

Predvsem RT čeljustnic, v manjši meri pa tudi citostatiki, lahko povzročijo okvaro zob in obzobnih tkiv. RT namreč povzroči okvaro zobnih korenin, nepopolno kalcifikacijo zob, večjo nagnjenost k zobni gnilobi, pri otrocih pa je razvoj zob upočasnjen ali ustavljen. Če so v obsevalnem polju tudi velike žleze slinavke, pride lahko do zmanjšanega izločanja sline, ki postane gosta in lepljiva; izgubi svoje zaščitne lastnosti, zato je spodbujen razvoj kariesa.

OKVARE DRUGIH ORGANOV

Bolnice, ki so imele v sklopu zdravljenja raka RT medenice ali kakršen koli operativni poseg v medenični votlini, imajo lahko motnje v delovanju *notranjih rodil*. To lahko povzroči težave med nosečnostjo zaradi manjše elastičnosti organov trebušne votline, vključno z mišicami maternice in okvare materničnega žilja po RT ali zaradi tvorbe zarastlin v trebuhu po operacijah. Do motenj v delovanju *sečnega mehurja* pride lahko zaradi fibroze organa po RT male medenice, zaradi toksičnega delovanja nekaterih citostatiokov (npr. ciklofosfamid) ali zaradi operativnega posega (cistektomija, operativni posegi v mali medenici). Po operativnem posegu na črevesju in/ali po RT trebuha (ki vključuje tudi črevo), lahko pride do motenj v delovanju črevesja, predvsem v obliki pasažnih motenj (zaprtje, ileus).

Operativna odstranitev bezgavk ali RT le-teh z visokim odmerkom lahko povzroči *limfedem* okončine zaradi motenega odtoka mezgovne tekočine skozi poškodovano skupino bezgavk. Nekdaj je zaradi limfedema zgornje okončine po odstranitvi pazdušnih bezgavk trpel velik delež bolnic z rakom dojke; v zadnjih letih zaradi *operacije* varovalne bezgavke radikalna izpraznitev pazduhe in posledično zelo moteč limfedem nista več tako pogosta.

Osteoporoza je pri bolnikih z rakom najpogosteje posledica hipogonadizma ali zdravljenja s kortikosteroidi. Najpogostejši zapleti osteoporoze so zlomi hrbtenice ali kolka.

Prekomerna *utrujenost* (fatigue) bolnika je med samim zdravljenjem raka prisotna pri večini bolnikov, lahko pa je prisotna tudi še več mesecev ali celo let po končanem zdravljenju. Nekatere bolnike resno ovira pri vsakdanjih opravilih in dejavnostih. Vzroki utrujenosti so večplastni. Operativni poseg, kemoterapija,

zdravljenje z biološkimi zdravili, hormonsko zdravljenje in obsevalno zdravljenje lahko vsak zase povzročijo utrujenost. Dodatno lahko utrujenost poslabšajo slabokrvnost, bolečina, slabša prehranjenost, depresija in čustvene motnje ter druge pridružene bolezni (bolezni srca, pljuč, sladkorna bolezen).

PSIHIČNE MOTNJE

Psihične motnje se pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi raka, pogoste. Najpogostejše so *emocionalne motnje*, ki so posledica doživljanja diagnoze rak in vseh težav, ki jih prinaša njegovo zdravljenje, tako telesnih kot psihičnih. *Psihoorganske spremembe* (motnje vizualno-motorične koordinacije, spomina, koncentracije, pozornosti, fleksibilnosti razmišljanja, nestabilnost čustev) so posledica anatomskih sprememb možganov zaradi same bolezni in/ali terapije (operativni poseg, RT možganov). Po zdravljenju lahko pride pri bolniku tudi do *mentalnega upada*. Gre za upad mentalne zmožnosti prek tistega, ki je posledica starosti in je posledica organske poškodbe možganov po poškodbi možganovine zaradi tumorja, operativnega posega, RT in/ali KT. Pogosto se pri bolniku z rakom pojavi tudi *depresija*.

SEKUNDARNE MALIGNE NOVOTVORBE (SMN)

Ena izmed najbolj resnih neželenih poznih posledic po zdravljenju raka je razvoj novih (sekundarnih) malignih novotvorb (SMN). SMN je nov rak, ki se pojavi pri posamezniku kot posledica predhodnega onkološkega zdravljenja. Običajno se pojavi več mesecev ali let po zdravljenju prvega raka. Kumulativna incidenca SMN 20 let po diagnozi primarnega raka se približuje 15 %, kar pomeni 3- do 10-krat večje tveganje za preživele z rakom v primerjavi s splošno populacijo. SMN je vodilni vzrok pozne umrljivosti, če izvzamemo ponovitev/napredovanje primarnega tumorja. Glede na klinične in histološke značilnosti razvrščamo SMN v dve ločeni skupini: z zdravljenjem povzročena mielodisplazija/akutna mieloična levkemija (t-MDS/AML) in z zdravljenjem povzročeni solidni tumorji (slika 2). Značilnosti t-MDS/AML sta kratka latentna doba do vznika (običajno manj kot tri leta od primarne diagnoze raka) in izpostavljenost alkilirajočim agensom in/ali zaviralcem topoizomeraze tipa II. S terapijo povzročeni solidni tumorji so, na drugi strani, vzročno močno povezani s sevanjem; latentna doba v tem primeru običajno presega deset let.

RT je poglavitni povzročitelj sekundarnih rakov. Običajno povzroča vznik solidnih tumorjev v obsevanem področju. Tveganje za nastanek tovrstnih tumorjev je najvišje po izpostavljenosti sevanju v mlajših letih in narašča z višanjem doze sevanja in z daljšanjem časa sledenja. S sevanjem povzročeni SMN predstavljajo 80 % vseh tovrstnih rakov. Najpogostejši SMN, ki so povezani s sevanjem, so rak dojke, rak ščitnice, možganski tumorji, sarkomi in bazalnocelični karcinom kože.

Ob vzniku nove maligne novotvorbe ne moremo natančno vedeti ali gre za SMN ali je ta posledica genetskih sprememb oz. delovanja dejavnikov okolja. Zato v teh primerih običajno uporabljamo izraz *drugi primarni rak*.

POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA V OTROŠTVU

Posledice zdravljenja so pri otroku večje, ker ta še raste; tveganje za posledice narašča z leti sledenja. Sledenje poznih posledic je pomembno, ker se je preživetje otrok z malignimi obolenji v zadnjih dveh desetletjih močno povečalo. Danes je med 1000 ljudmi v starostnem obdobju 15 do 45 let vsaj eden tak, ki je imel v otroštvu raka. Vpliv zdravljenja na pojavljanje poznih posledic ni še povsem pojasnjen. Otroške tumorje namreč zdravimo zelo različno, s kombinacijo različnih vrst in količin sistemskih terapevtikov, RT (različni odmerki, na različnih delih telesa) in z različnimi operativnimi posegi. Želimo ugotoviti, pri kateri vrsti oziroma kombinaciji zdravljenja je tveganje za nastanek poznih posledic največje. Temu načinu zdravljenja se želimo pri obolelih otrocih izogniti, ga zamenjati s takim, ki povzroča manj poznih posledic in je hkrati enako učinkovit.

SPREMLJANJE POZNIH POSLEDIC ZDRAVLJENJA

Leta 1986 je prof. dr. Berta Jereb na Onkološkem inštitutu v Ljubljani uvedla program sistematičnega sledenja poznih posledic pri mladih ljudeh, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka. Spremljamo mladostnike, ki so se zdravili zaradi raka v otroški dobi (0–15 let) in so bili ozdravljeni. V program vključujemo mladostnike, ko dopolnijo 18 let starosti in pri katerih so od konca zdravljenja minila najmanj tri leta. V ambulanto za pozne posledice hodi na redne enoletne ali polletne kontrolne preglede 900 mladih. Pri vsakem mladostniku, ki pride na pregled, vzamemo anamnezo o njegovem zdravstvenem stanju s poudarkom na delovanju organa, ki bi bil lahko okvarjen po zdravljenju raka v otroški dobi. Opravimo tudi klinični pregled. Za nadaljnje preiskave se pri posamezniku odločimo glede na vrsto malignega obolenja, način zdravljenja in morebitne vzporedne bolezni. Naredimo ustrezen klinični pregled organa, ki je lahko okvarjen, laboratorijske preiskave in po potrebi še slikovne in funkcijske preiskave, kot so:

- *endokrinološko testiranje*, ki vključuje klinični pregled pri endokrinologu in laboratorijsko testiranje (testiranje delovanja hipotalamusa, hipofize, ščitnice, spolnih žlez, nadledvične žleze);
- *testiranje delovanja srca*, ki vključuje pregled pri kardiologu, elektrokardiogram, obremenitveno testiranje (cikloergometrija) in ehokardiografijo;
- *pregled delovanja ledvic*, ki vključuje klinični pregled pri nefrologu, kontrolo krvnega tlaka, ultrazvok ledvic ter laboratorijsko testiranje (ocena glomerulne filtracije, delovanja proksimalnih in distalnih ledvičnih kanalčkov);

- *pregled delovanja pljuč*, ki vključuje testiranje pljučnih funkcij (spirometrija, difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid) in rentgensko slikanje pljuč, po potrebi klinični pregled pri pulmologu.

Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi tumorja možganov, vzamemo anamnezo o nevrološki simptomatiki in ocenimo okvaro živčevja z nevrološkim pregledom, CT/MRI glave, okulističnim pregledom in psihološkim pregledom.

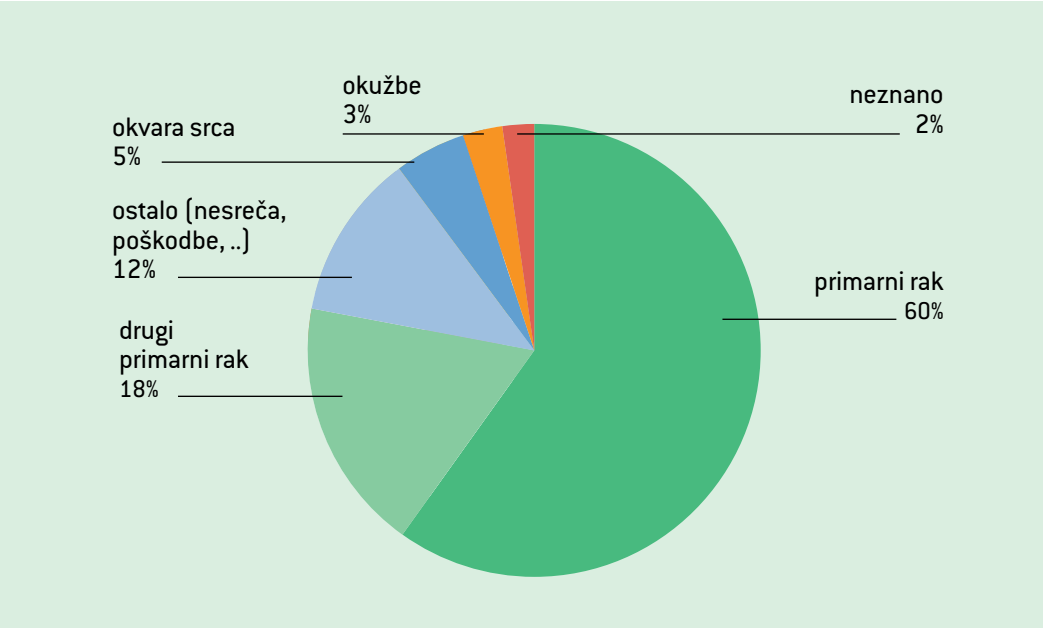
Za oceno okvare vida posameznika napotimo k okulistu, morebitno okvaro notranjega ušesa ugotavlja avdiolog. Pri bolnikih, ki imajo težave zaradi okvare mišično-skeletnega sistema, včasih opravimo rentgensko slikanje skeleta oz. jih napotimo na pregled in zdravljenje k ortopedu. Poučimo jih tudi o pomenu vaj za razvoj ustreznih mišičnih skupin (napotitev na fizioterapijo). Bolnike, ki imajo težave z zobovjem, napotimo k stomatologu. Bolnice, ki so se zdravile zaradi raka na rodilih, imajo redne kontrolne preglede pri ginekologu (občasno tudi vaginalni ultrazvočni pregled). V primeru zanositve jih napotimo v ambulanto za rizične nosečnosti na Ginekološki kliniki v Ljubljani. Tja napotimo tudi dekleta, ki so imela v sklopu zdravljenja raka RT trebuha ali kakršen koli operativni poseg v medenični votlini.

V odvisnosti od prejetega zdravljenja bolnike napotimo na preiskave za zgodnje odkrivanje SMN. Tako npr. bolnice, ki so imele RT medpljučja ali pazduh v starosti pod 30 let, napotimo po dopolnjenem 25. letu starosti na slikovne preiskave (mamografija ali MRI); pri bolnikih po obsevanju vratu opravimo kontrolni UZ vratu, po obsevanju trebuha z odmerkom 30 Gy ali več pa bolnika napotimo na kolonoskopijo (po dopolnjenem 35. letu starosti in več kot 10 let po RT). Priporočamo tudi zdrav način življenja in samopregledovanje (dojke, koža, testisi).

Psihološki pregled opravi klinični psiholog. Ta pregled vključuje oceno vizualno-motoričnega delovanja, razvojnih motenj in nevrološke okvare (Blender Visual Motor Gestalt test), merjenje inteligence in kognitivnih sposobnosti (Wechsler Bellevue Intelligence test) in oceno osebnosti (Rorschach Personality test).

POGOSTNOST POZNIH POSLEDIC PRI NAŠIH PREISKOVANCIH

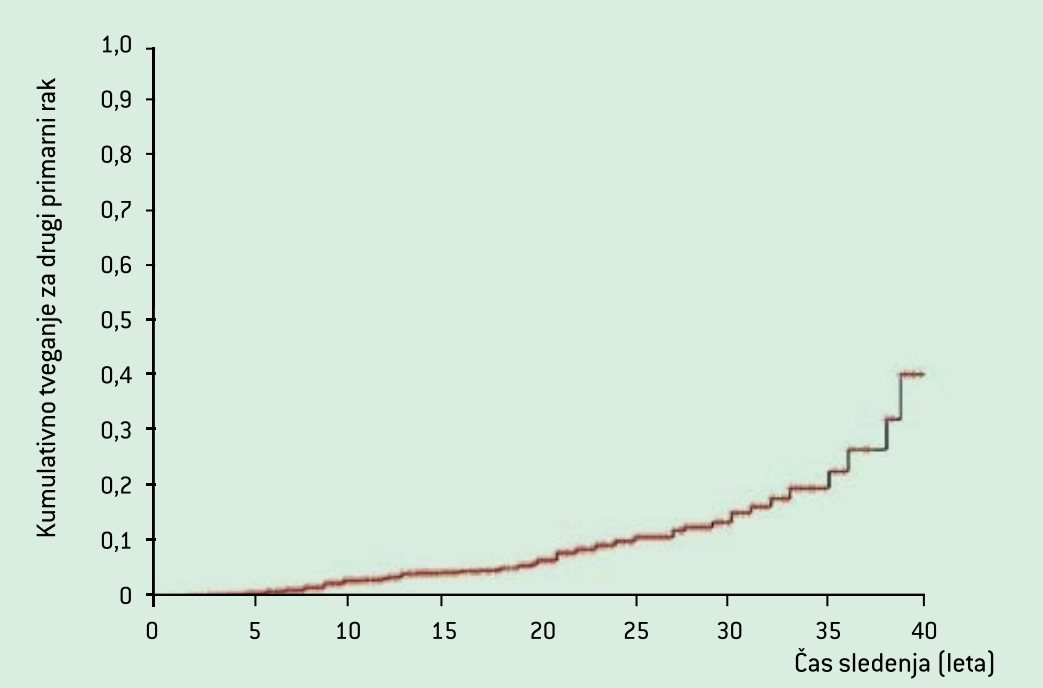
V obdobju od leta 1957 do 2004 se je v Sloveniji zdravilo zaradi raka 1975 otrok, mlajših od 16 let. Izmed teh je bilo leta 2012 živih 885; 799 je bilo starejših od 18 let in pri njih je minilo več kot 3 leta od končanega zdravljenja. Pri 771 mladostnikih smo ocenili prisotnost somatskih posledic in ugotovili, da je 70 % mladostnikov imelo eno ali več somatskih posledic, 4 % mladostnikov pa je zaradi somatskih posledic kasneje umrlo. Izmed somatskih poznih posledic so pri mladostnikih, ki so preboleli raka v otroštvu, najpogostejše pozne posledice na žlezah z notranjim izločanjem, največkrat gonadah (hipogonadizem) in ščitnici (hipotiroza), in okvare kardiovaskularnega sistema. Prav te so tudi najpogostejši vzrok pozne umrljivosti pri teh bolnikih, kar smo ugotavljali tudi v populaciji naših bolnikov.



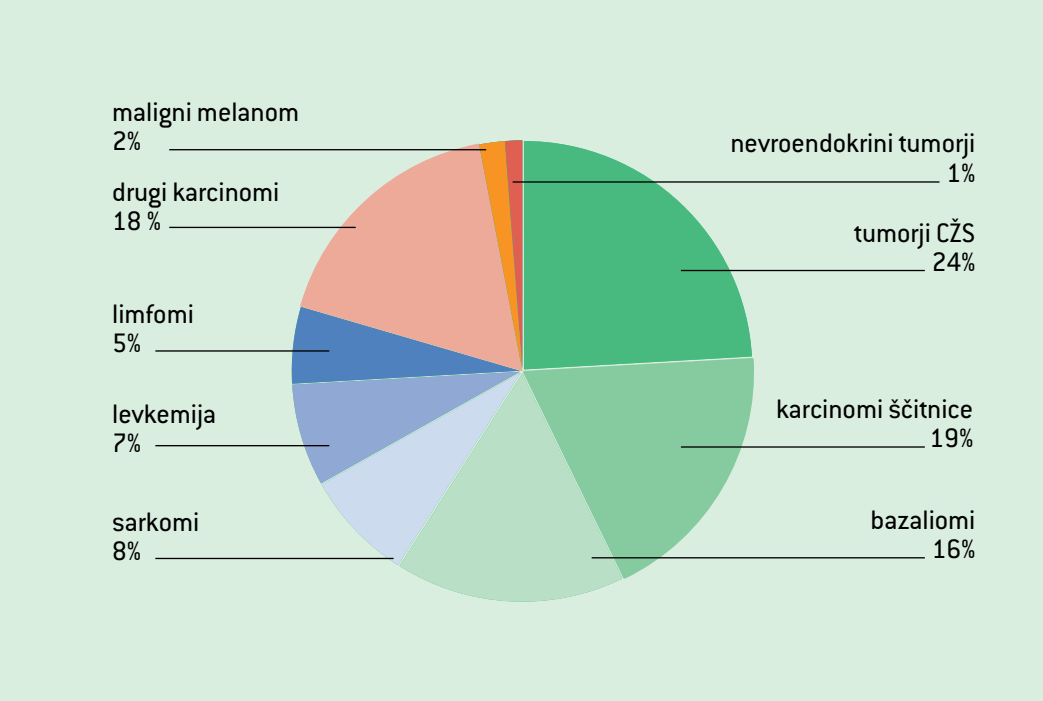
Slika 2: Vzroki poznih smrti (n = 179) v skupini 1225 bolnikov, ki so bili zdravljeni zaradi raka v starosti pod 17 let v obdobju 1962-2002 v Sloveniji in so preživeli vsaj 5 let.

Analizirali smo namreč vzroke pozne umrljivosti pri mladih, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu v obdobju od leta 1962 do 2002. Od 1225 bolnikov, ki so preživeli več kot 5 let od diagnoze primarnega raka, je umrlo 179 bolnikov. Glavni razlog smrti je bila v 59 % osnovna maligna bolezen, v 18 % drugi primarni rak, v 5 % okvara srca, v 3 % okužbe, v 12 % pa drugi vzroki, kot so nesreče, zastrupitve, poškodbe idr. (slika 2)

V vsej kohorti je bilo kumulativno tveganje za drugi primarni rak 25 let po postavitvi diagnoze prvega raka 12,6-odstotno, z opazovano dobo pa je tveganje hitro naraščalo (slika 3). Najpogostejši primarni raki so bili akutna levkemija (28 %), tumorji osrednjega živčevja (21 %) in limfomi (16 %), najpogostejši drugi primarni raki pa so bili: tumorji osrednjega živčevja, karcinom ščitnice in bazalnocelični karcinomi kože (slika 4).



Slika 3: Kumulativno tveganje za drugi primarni rak pri bolnikih, ki so bili zdravljeni zaradi raka v starosti pod 17 let v Sloveniji.



Slika 4: Vrste drugih primarnih rakov pri bolnikih, ki so bili zdravljeni zaradi raka v starosti pod 17 let v Sloveniji (v obdobju 1966–2006).

Motnje čustvovanja smo odkrili pri 83 % pregledanih bolnikov, psihoorganski sindrom pri 48 % bolnikov, mentalni upad pa pri 49 % bolnikov. Mladostniki z emocionalnimi motnjami so čustveno nestabilni, notranje negotovi in težko navezujejo stike z okolico. Zato se teže uveljavijo v družbi. Vključevanje v družbo je še dodatno oteženo zaradi tega, ker mladostnik ne sprejema samega sebe

takega, kot je. To je še posebno izraženo v primeru hib, ki so opazne navzven (enukleacija, amputacija uda). Psihološke motnje so pri naših mladostnikih zelo pogostne, zato smo pred dvajsetimi leti začeli s psihološko rehabilitacijo. Poteka v obliki skupinskih pogovorov desetih do dvanajstih mladostnikov ob navzočnosti psihologa in terapevtov enkrat mesečno skozi obdobje enega leta. Ob koncu srečanj gredo mladi iz skupine na rehabilitacijo v toplice. Dosedanji rezultati srečanj so zelo spodbudni v smislu boljše psihosocialne integracije teh mladih ljudi v družbo.

Ker smo ugotovili veliko pogostnost poznih posledic in njihovo naraščanje z daljšo opazovalno dobo, smo se odločili tudi za spremljanje poznih posledic pri vseh tistih bivših bolnikih, ki so se zaradi raka zdravili v starosti 16 do 30 let. Tudi ti imajo pred seboj še dolgo pričakovano življenjsko dobo. Infrastrukturni program Doživljenjsko spremljanje preživelih od raka v otroštvu in mladosti in translacijske raziskave, ki ga financira Agencija za raziskovanje Republike Slovenije (ARRS), nam to omogoča.

Skrbno sledenje poznih posledic pri ljudeh, ki so bili zdravljeni zaradi raka, je pomembno, še posebno v primeru dolge pričakovane življenjske dobe. Verjetnost nastanka poznih posledic namreč narašča z opazovano dobo po končanem zdravljenju primarnega raka. Pomembno je, da pozne posledice odkrijemo čim prej in jih začnemo zdraviti že v obdobju, ko bolniku še ne povzročajo klinično pomembnih težav. Tako lahko bolnikom po zdravljenju raka pomembno izboljšamo kakovost življenja.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Erman, N.,Todorovski, L., Jereb, B. Late somatic sequelae after treatment of childhood cancer in Slovenia. BMC Res Notes. 2012; 5: 254. Pediatr. Endocrinol. 1997; 44: 489–503.
2. Gregory, T. A. et al. Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Summary From the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2009; 27: 2328–2338.
3. Jazbec, J., Ecimovic, P., Jereb, B. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. Ped. Blood Cancer. 2004; 42(7): 574–581.
4. Jereb, B. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. Med. Pediatr. Oncol. 2000; 34(4): 256–258.
5. Macedoni-Luksic, M., Jereb, B., Todorovski, L. Long-term sequelae in children treated for brain tumors: impairments, disability and handicap. Pediatr. Hematol. Oncol. 2003; 20(2): 89–101.
6. Montaigne, D., Hurt, C., Neviere, R. Mitochondria death/survival signaling pathways in cardiotoxicity induced by anthracyclines and anticancer-targeted therapies. Biochem. Res. Int. 2012; 2012:1–12.
7. Prestor, V. V., Rakovec, P., Kozelj, M., Jereb, B. Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. Pediatr. Hematol. Oncol. 2000; 1787(7): 527–540.
8. Sklar, C. A. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. V: Saurabh, A., Jasmine, K., Rohit, A. Chemotherapy-related Cardiotoxicity. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2013; 7(2): 87–98.
9. Štabuc, B., Primic-Žakelj, M., Zdešar, A. (ur.). Rak pri otrocih in mladostnikih. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2006.
10. Voûte, P. A., Barrett, A., Stevens, M. C. G., Caron, H. N. (ur.). Cancer in children: clinical management, 5. izdaja. New York: Oxford University Press, 2005.
11. Zadravec, Z. L., Bratanic, N., Jereb, B. Gonadal function in patients treated for leukemia in childhood. Leuk Lymphoma. 2004; 45(9): 1797–1802.

15 URGENTNA STANJA V ONKOLOGIJI

Irena Oblak, Cvetka Grašič Kuhar

POVZETEK

Pod pojmom urgentna stanja v onkologiji razumemo nenadno nastala življenje ogrožujoča klinična stanja zaradi pojava ali napredovanja rakave bolezni, kot tudi zaradi pričakovanih ali nepričakovanih posledic zdravljenja. Nujno je hitro prepoznavanje in takojšnje ukrepanje. Med urgentna stanja v onkologiji prištevamo tudi stanja, ki lahko v zelo kratkem času nepopravljivo okvarijo kakovost preostalega bolnikovega življenja (npr. kompresija hrbtenjače lahko povzroči trajno paralizo). Prvi ukrep ob prepoznanju nujnega stanja je simptomatsko zdravljenje, nato praviloma sledi specifično onkološko zdravljenje. Nekatera urgentna stanja so podobna kot pri neonkoloških bolnikih, kot npr. krvavitve iz dihal, prebavnega trakta, sečil, medtem ko so druga značilna za onkološke bolnike ali veliko pogostejša pri njih: sidrom tumorske lize, sindrom zgornje in spodnje vene kave, hiperkalcemija.

Urgentna stanja v onkologiji so dogajanja, ki ogrožajo življenje bolnika z rakom in zahtevajo takojšnje ukrepanje. So lahko posledica rasti tumorja ali zasevkov, izločanja različnih snovi iz malignih celic (paraneoplastični sindrom) ali pa so posledica specifičnega onkološkega zdravljenja.

Značilnosti urgentih stanj so:

1. Lahko jih predvidimo in s pravočasnimi preventivnimi ukrepi tudi preprečimo.
2. Pri urgentnih stanjih, ki so posledica rasti tumorja, zasevkov ali izločanja različnih snovi iz malignih celic, je takojšnje ukrepanje praviloma *simptomatsko zdravljenje* (zdravljenje simptomov in znakov). Istočasno je potrebno še *specifično onkološko zdravljenje*, saj to omogoča uspešno odpravo urgentnega stanja in prepreči ponovitev.
3. Pri urgentnih stanjih, ki so posledica specifičnega onkološkega zdravljenja, je potrebna ustrezna *podporna terapija*, ki lahko prepreči ali omili razvoj urgentnega stanja.
4. Če se ta stanja razvijejo pri umirajočem bolniku, jih ne obravnavamo kot urgentna stanja, ampak le ustrezno simptomatsko ukrepamo (bolniku lajšamo težave).

URGENTNA STANJA V PODROČJU CENTRALNEGA ŽIVČNEGA SISTEMA

KOMPRESIJA HRBTENJAČE

Kompresija hrbtenjače je stanje, ki sicer življenjsko ne ogroža bolnika, spregledana pa lahko že v nekaj urah vodi v nepopravljive okvare hrbtenjače s posledično trajno paralizo. Zasledimo jo pri 5–10 odstotkih bolnikov z rakom. Do kompresije hrbtenjače pride lahko zaradi rasti mehkotkivne tumorske mase v spinalni kanal ali zaradi neposrednega pritiska posedenega vretenca na hrbtenjačo. Čeprav je kompresija hrbtenjače lahko zaplet katerega koli napredovalega raka, do nje najpogosteje pride pri bolnikih z rakom dojk, pljuč, prostate, limfomom in plazmocitomom. Najpogosteje, pri dveh tretjinah bolnikov, je prizadet torakalni del hrbtenjače, sledi lumbalni del v približno 20 odstotkih, cervikalni in sakralni del pa redkeje, v manj kot 10 odstotkih. Okvara je lahko posledica neposredne (mehanične poškodbe, ki povzroči nastanek edema) ali posredne (poškodbe arteriol in kapilar, ki oskrbujejo hrbtenjačo) okvare.

Simptomi in znaki: Bolnik kot prve težave navaja bolečine v hrbtenici (v 90 %). V primeru epiduralno rastočega tumorja se bolečina izzove ob kihanju, kašljanju ali Valsalvovem manevru. Radikularna bolečina v torakalnem predelu je praviloma bilateralna, medtem ko je v cervikalnem in lumbalnem delu unilateralna. Nevrološki simptomi in znaki, ki so odvisni od nivoja kompresije, se pravilom pojavijo kasneje (čez nekaj dni ali celo mesecev). Možne nevrološke okvare so lahko tako motnje senzibilnosti kot motorike ter sfinkterske motnje (nevrogeni mehur ali retenca urina, obstipacija). V primeru prizadetosti cervikotorakalnega prehoda je lahko prisoten Hornerjev sindrom (mioza, ptoza, enoftalmus), kar je znak infiltracije stelatnega ganglija. Sindrom kavde ekvine (nivo okvare pod drugim ledvenim vretencem) se kaže z bolečo poliradikulopatijo, s posameznimi področnimi senzoričnimi izpadi perianalno ter inkontinenco za blato in urin.



Slika 1. MRI posnetek kompresije hrbtenjače

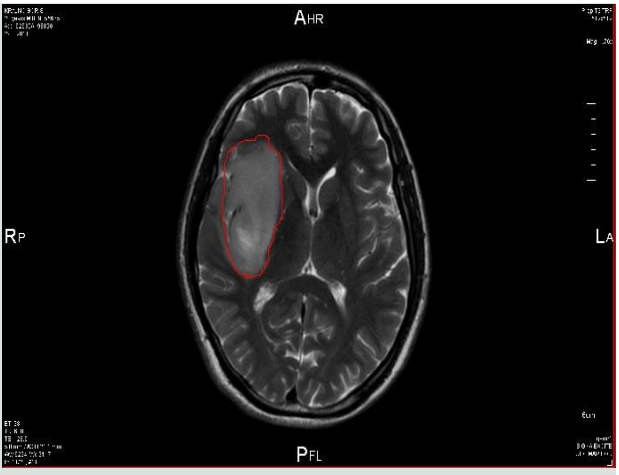
Diagnostika: nevrološki pregled, s katerim določimo nivo kompresije hrbtenjače in MRI prizadetega predela (slika 1). Če je MRI kontraindicirana, opravimo CT mielografijo.

Ukrepi

Nujno je takojšnje ukrepanje, saj vsaka zamujena ura lahko pomeni doživljenjsko priklenjenost na posteljo in popolno odvisnost od tuje nege. Zaradi bolečin bolniku predpišemo analgetike. Uvedemo antiedemsko terapijo z glukokortikoidi v visokem odmerku (najprej v bolusu deksametazon 8–10 mg/6 ur i.v., kasneje 8 mg/8–12 ur), s katerimi zmanjšamo edem in s tem pritisk na hrbtenjačo. V primeru, da gre za prvo in edino manifestacijo bolezni ali razsoja (ob uspešno zazdravljenem primarnem tumorju), in v primeru, da je vzrok kompresije pritisk posedenega vretenca, je potrebna urgentna kirurška intervencija. Če rak, ki je povzročil kompresijo hrbtenjače, še ni histološko potrjen, je nujna njegova opredelitev, po možnosti že med operacijo. V primeru, da gre radiosenzibilen tumor (npr. limfom, germinalni tumor), katerega vzrok je rast mehkotkivne tumorske mase v spinalni kanal, bolnika urgentno obsevamo. Bolnike s kompresijo hrbtenjače na več nivojih, s sindromom kavde equine in tiste v slabšem stanju zmogljivosti zdravimo samo z obsevanjem. Bolniki z bolj radiosenzitivnimi tumorji, kot so limfomi ali karcinom dojke, imajo večjo možnost izboljšanja nevrološke simptomatike, kot bolniki s tumorji, ki so bolj radiorezistentni (karcinom pljuč, melanom idr.). Pri izbranih bolnikih lahko namesto standardnega obsevanja uporabljamo tudi stereotaktično radiokirurgijo ali stereotaktično teleradioterapijo. Poročajo o 85- do 90-odstotnem področnem nadzoru bolezni celo pri radiorezistentnih tumorjih.

ZVIŠAN INTRAKRANIALNI PRITISK

Zvišan intrakranialni pritisk (IKP) je posledica razraščanja primarnega možganskega tumorja ali zasevkov v možganih. Najpogosteje v možgane zasevajo rak pljuč, dojk in melanom. Razraščanje tumorske mase in okolni možganski edem povzročita v rigidnem prostoru lobanje žariščne nevrološke znake in znake zvišanega IKP, posledično lahko tudi herniacijo možganov.



Slika 2. Astrocitom, ki povzroča znake povišanega intrakranialnega pritiska

Simptomi in znaki: Zvišan IKP lahko povzroča številne simptome in znake. Glavobol je prisoten pri dobrih 50 odstotkih bolnikov in se pogosteje pojavlja zjutraj, je praviloma rezistenten na običajne analgetike in izzveni po bruhanju. Poleg tega se lahko pojavijo slabost in bruhanje, pareze, krči, kognitivne motnje, zmedenost, vrtoglavica, zanašanje pri hoji, somnolenca, ki se lahko poglablja do kome. Ob kliničnem pregledu lahko ugotovimo različne nevrološke izpade, kot so afazija, hemiplegija, motnje vida in krče. Drugi znaki so še otrplost tilnika, edem papile in težave pri gibanju očesnih zrkel, hipertenzija in bradikardija.

Diagnostika: CT glave s kontrastom ali MRI glave (ki je bolj občutljiva metoda kot CT, predvsem pri zasevkih v meningah). (Slika 2)

Ukrepi

- Simptomatski: Bolniku olajša težave dvignjeno vzglavje. Simptome zvišanega IKP zdravimo z antiedematozno terapijo z glukokortikoidi v visokih odmerkih (deksametazon 8 mg i.v. v bolusu, nadaljujemo 8 mg/12 ur i.v./s.c. ves čas obsevanja oz. do kirurške dekompresije ali prisotne nevrološke simptomatike). Kasneje postopoma znižujemo odmerke. V primeru obsežnega edema možganov, kontraindikacije za deksametazon ali slabšega odgovora na deksametazon prve dni dodamo še hiperosmolarno zdravilo manitol. Ob tem redno spremljamo arterijski pritisk in nevrološko simptomatiko. Eden izmed možnih ukrepov za zniževanje IKP je mehanična hiperventilacija. Pri akutnem nastanku krčev vzdržujemo prosto dihalno pot, preprečimo aspiracijo in poškodbe udov, damo diazepam ali midazolam i.v. in uvedemo antiepileptično zdravljenje (npr. levetiracetam).
- Specifični: Če so zasevki multipli, bolnika zdravimo z obsevanjem možganov. V primeru solitarnega zasevka in dobro nadzorovani bolezni zunaj centralnega živčevja bolnike v dobrem stanju splošne zmogljivosti zdravimo operativno in s pooperativnim obsevanjem glave. Če se nahaja solitarni zasevek na operaciji nedostopnem mestu ali pri več manjših zasevkih, velikosti pod 3,5 cm, lahko bolnika zdravimo s stereotaktično radiokirurgijo ali stereotaktično radioterapijo. Pri izbranih bolnikih z možganskimi zasevki prihaja v poštev po končanem obsevanju tudi zdravljenje s kemoterapijo in tarčnimi zdravili, saj postane krvno-možganska bariera po obsevanju bolj prepustna. Poleg tega v njej najdemo prenašalce za nekatere citostatike in tarčna zdravila (npr. antracikline, taksane, cisplatin, metotreksat, etopozid, temozolamid, imatinib, erlotinib, gefitinib).

OFTALMOLOŠKA URGENTNA STANJA

Orbitalne in intraokularne metastaze lahko ogrozijo vid. V ta predel lahko zaseva katera koli vrsta raka, najpogosteje pa pljučni rak in rak dojk. Zasevki v žilnici lahko povzročijo očesno krvavitev in s tem motnje vida. Zasevki v orbito povzročijo propulzijo zrkla, ptozo veke ali parezo očesnih gibov in diplopijo, kar ogrozi vidni živec. Vse naštete znake lahko spremlja orbitalna bolečina.

Simptome ublažimo z analgetiki in glukokortikoidi. Predel orbite lahko tudi obsevamo.

KARDIORESPIRATORNA URGENTNA STANJA

So posledica rasti tumorja v predelu mediastinuma, dihalnih poti in malignega razraščanja tumorskih celic v plevri in perikardu.

SINDROM ZGORNJE VENE KAVE

Razraščanje primarnega tumorja ali zasevkov v zgornjem mediastinumu lahko že zgodaj komprimira zgornjo veno kavo, ki drenira vensko kri iz področja glave, vratu, zgornjih udov in zgornjega dela toraksa. Ta vena ima tanko steno, nizek



Slika 3. Bolnik s sindromom zgornje vene kave

pritisk in je lahko vtisljiva. Pritisk od zunaj (tumor) ali tromboza vene (zaradi vstavljenega centralnega venskega katetra ali zaradi motenega pretoka ob pritisku tumorja) povzroči motnje v dotekanju krvi v desno srce.

Sindrom zgornje vene kave (SZVK) je najpogostejši pri bolnikih z rakom pljuč (75–80 %, še posebno pri drobnoceličnem raku), limfomi (15 %), germinalnimi tumorji in timomi ter pri bolnicah z rakom dojk. Pri več kot polovici bolnikov se SZVK pojavi kot prva manifestacija bolezni. Navadno se razvija hitro in že v nekaj dneh ogroža bolnikovo življenje. Simptomi so bolj izraženi v ležečem položaju, nagibu naprej ali pri kašlju. Kadar se obstrukcija vene razvija počasi, se vzpostavi kolateralni obtok, kar vidimo kot razširjene podkožne vene v predelu zgornjega dela trebuha, prsnega koša in hrbta.

Simptomi in znaki: občutek dušenja (65 %), oteklina in lividnost (cianoza) obraza, vratu ter zgornjih okončin, kašelj, razširjene vene na vratu, lahko tudi vrtoglavica, glavobol, bolečina v prsih, hripavost, težave pri požiranju (disfagija), navzea, zamašen nos in motnje vida (edem papile) (slika 3).

Diagnostika: klinična in slikovna (RTG pljuč, CT prsnega koša), PET-CT (predvsem pri pljučnem karcinomu in limfomu), ki so nam kasneje v pomoč tudi pri oblikovanju obsevalnega polja. Kadar je SZVK prvi in edini znak maligne bolezni, je potrebna citološka ali histološka potrditev.

Ukrepi

- Simptomatski: polsedeči položaj, kisik, diuretiki in kortikosteroidi ter analgetiki v primeru bolečine;
- Specifično onkološko zdravljenje, ki odstrani ali vsaj zmanjša vzrok zapore in učinkuje na tumor oz. povečane bezgavke.

Možnosti specifičnega onkološkega zdravljenja so:

- kirurška odstranitev (je možna le redko);
- takojšne obsevanje, ki mu kasneje praviloma dodamo še sistemsko zdravljenje (solidni tumorji). Pri močno ogroženih bolnikih ima obsevanje celo prednost pred potrditvijo maligne bolezni. Izboljšanje bolnikovega stanja dosežemo v 70–90 odstotkih: subjektivno izboljšanje v 72 urah, objektivno pa znotraj 7 dni. Nezdravljen SZVK povzroči smrt bolnika v enem mesecu;
- zdravljenja s citostatiki pri nekaterih hitro rastočih, na citostatsko zdravljenje občutljivih rakih, kot so limfomi in germinalni tumorji;
- vstavitev metalnih opornic (stentov) v lumen vene;
- trombolitična terapija, če je vzrok SZVK tromboza centralnega katetra ali tromboza same kave. Zdravljenje je treba začeti v 5–7 dneh po začetku simptomov. V primeru, da takšno zdravljenje ni mogoče, bolnika zdravimo z nizkomolekularnim heparinom v terapevtskem odmerku.

MALIGNI PERIKARDIALNI IZLIV IN TAMPONADA SRCA

Nastane zaradi metastaz v perikardu ali redkeje zaradi razraščanja tumorja v mediastinumu, kar povzroči ovirano limfatično in vensko drenažo iz predela srca in nabiranje tekočine v perikardu. Najpogosteje v perikard zasevajo rak pljuč, rak dojk, limfomi, levkemije in melanom. Ko se zaradi nabiranja tekočine v perikardu zviša intraperikardialni tlak do te stopnje, da je motena diastolična polnitev srca, pride do padca utripnega volumna, to pa vodi v hipotenzijo in kardiogeni šok. V tem primeru govorimo o tamponadi srca. Količina tekočine v perikardu, ki povzroči tamponado, je odvisna predvsem od hitrosti nabiranja tekočine.

Simptomi in znaki: Se pojavljajo pri večjih izlivih. Bolnika duši, kašlja, navaja topo bolečino v prsih, ima občutek nerednega bitja srca, je utrujen in ima vrtoglavico. Pri kliničnem pregledu srčna konica pogosto ni tipna, srčni toni so tihi. Značilen klinični znak srčne tamponade je paradoksni pulz. Gre za zmanjšanje sistoličnega arterijskega tlaka v inspiriju za več kot 10 mmHg, do katerega pride zaradi močno zmanjšanega utripnega volumna v inspiriju. Poleg tega pri bolniku ugotavljamo nabrekle vratne vene, hipotenzijo in tahikardijo, ki lahko postopno preide v bradikardijo in šok.

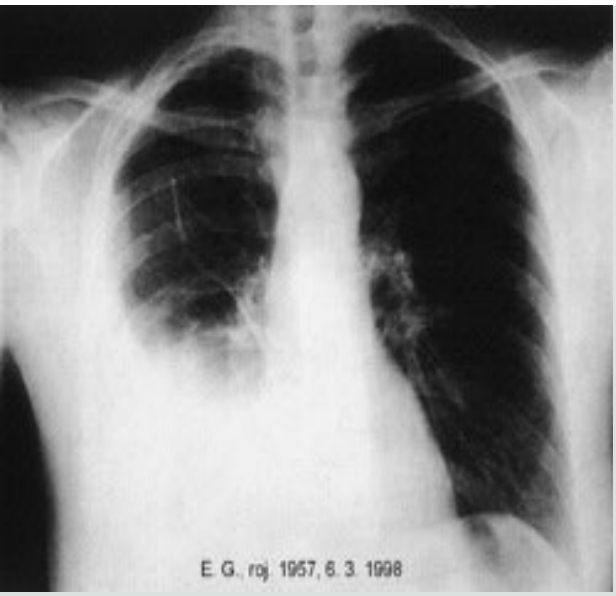
Diagnostika: UZ srca; spremembe, ki jih zasledimo v EKG ali na RTG pljuč, niso specifične.

Ukrepi

- Simptomatski: V primeru grozeče tamponade izpraznimo perikardialni izliv z UZ vodeno perikardialno punkcijo (perikardiocentezo). V primeru prve manifestacije ali razsoja bolezni odvzamemo perikardialno tekočino za citološki pregled na maligne celice.
- Specifični: Pri rakih, občutljivih na obsevanje, se po perikardiocentezi lahko odločimo za paliativno obsevanje predela perikarda. Nabiranje tekočine v perikardialnem prostoru poskušamo zaustaviti s sklerozantnimi sredstvi (npr. bleomicin, tetraciklini), ki jih vbrizgamo prek vstavljenega katetra v perikardialni prostor (perikardiodeza). Tako zdravljenje spremljajo sopojavi, kot so bolečina v prsih, zvišana temperatura in aritmije. Uspeh zdravljenja je navadno kratkotrajen. Za kirurško zdravljenje (resekcijo perikarda) ali kirurško drenažo (perikardiostomija) se odločimo redko, le pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti, če je bila perikardiodeza neuspešna ali pa je vzrok njihovih težav konstriktivni perikarditis kot posledica zdravljenja z obsevanjem. Eden izmed možnih novejših pristopov je formacija okna v perikardu s pomočjo balonskega katetra.

MASIVNI MALIGNI PLEVRALNI IZLIV

Maligni plevralni izliv se največkrat pojavlja pri bolnikih z razsojem maligne bolezni v plevro. Kadar je plevralni izliv prvi znak maligne bolezni, to potrdimo s citološko preiskavo izliva ali z biopsijo plevre. Vzrok malignega plevralnega izliva je zapora limfnih in venskih poti, ki drenirajo plevralni prostor, kar pov-



Slika 4. Rentgenska slika pljuč in srca z masivnim plevralnim izlivom desno

zroči nabiranje tekočine v plevralnem prostoru. Najpogosteje se pojavi pri raku pljuč, dojk, limfomih, neredko tudi pri raku jajčnika in raku neznanega izvora, redkeje pri raku prebavil.

Simptomi in znaki: suh, dražeč kašelj, dušenje in bolečina v prsih. Ob kliničnem pregledu ugotavljamo pospešeno dihanje, na strani izliva perkutorno zamolklino in avskulatorno oslabljeno dihanje.

Diagnostika: UZ, RTG pljuč ali CT prsnega koša, pri čemer vidimo obsežen plevralni izliv, ki lahko potiska mediastinum in srce na zdravo stran (slika 4).

Ukrepi

- Simptomatski: izpraznitvena plevralna punkcija. Kadar se plevralni izliv hitro nabira in so potrebne pogoste izpraznitvene punkcije, se odločimo za plevrodezo. Pri tem posegu po predhodni izpraznitvi plevralnega izliva skozi torakalni dren apliciramo enega od sklerozantnih sredstev, s čimer zlepimo oba lista plevre in s tem zapremo prostor, v katerem se nabira tekočina. Kot najuspešnejša se je izkazala plevrodeza s talkom. Obetajoča oblika plevrodeze je vstavitev trajnega drenažnega katetra (poimenovanega pleurix), s pomočjo katerega z vsakodnevno drenažo dosežemo postopno zmanjšanje nabiranja plevralne tekočine in spontano plevrodezo.
- Specifični: sistemsko zdravljenje, izjemoma obsevanje.

OBSTRUKCIJA DIHALNIH POTI

Obstrukcija zgornjih dihalnih poti

Pri bolniku z rakom je lahko posledica aspiracije hrane, traheomalacije, stenoze sapnika ali edema, lahko pa tudi lokalne rasti tumorjev v predelu grla in žrela, vratu in zgornjega mediastinuma.

Simptomi in znaki: Bolnik je prizadet, prestrašen, se duši, kašlja in se slini. Klinično ugotavljamo stridor in tahikardijo ali celo cianozo in bradikardijo.

Diagnostika: klinični pregled – nujen je takojšnji pregled otorinolaringologa.

Ukrepi

- Simptomatski: sprostitev dihalne poti. Pogosto je potrebna urgentna traheostomija. Za zmanjšanje edema damo bolniku kortikosteroide, težave olajšajo tudi bronhodilatatorji in kisik.
- Specifični: Odvisni so od vrste raka in razširjenosti bolezni: možno je kirurško zdravljenje, obsevanje in/ali sistemska terapija.

Obstrukcija spodnjih dihalnih poti

Pri bolnikih z rakom je pogosta, toda le redko ogroža življenje. Najpogostejši vzrok bronhialne obstrukcije je rak pljuč, redkeje je ta posledica razraščanja zasevkov raka dojk, raka črevesa, ledvic in melanoma v lumnu bronhijev. Obstrukcija spodnjih dihal pogosto povzroči postobstrukcijski pnevmonitis.

Simptomi in znaki: dušenje, kašelj, hemoptize, povišana temperatura in klinični znaki obstrukcije (piskanje).

Diagnostika: RTG prsnih organov, CT pljuč in bronhoskopija.

Ukrepi

- Simptomatski: kisik, bronhodilatatorji, kortikosteroidi. Če je sočasno prisotna okužba, jo zdravimo z antibiotiki. Možna je še endobronhialna brahiterapija, endoskopska intervencija z mehansko odstranitvijo vzroka obstrukcije (endoskopske kleščice) ali z uporabo elektrokavterja, krioterapije ali laserja. Če je vzrok za neprehodnost bronha pritisk od zunaj (ekstraluminalni pritisk), lahko to razrešimo z vstavitvijo endobronhialne opornice.
- Specifični: sistemska terapija, obsevanje, kirurško zdravljenje.

KRVAVITEV IZ DIHAL

O manjši krvavitvi iz dihal (hemoptizi) govorimo, kadar bolnik izkašlja manjše količine krvi. O obilni krvavitvi iz dihal (hemoptoe) govorimo, kadar bolnik izkašlja več kot 600 ml krvi v 24 urah oziroma je krvavitev v predelu dihal hitra, obilna in zato ogroža življenje. Masivna krvavitev se pojavlja le pri okoli 5 odstotkih krvavitev v pljučih in je smrtna pri večini bolnikov. Najpogostejši vzrok za masivno krvavitev je pljučni rak, redkeje jo opažamo pri bolnikih z zasevki v pljučih.

Simptomi in znaki: Ob začetku krvavitve imajo bolniki pogosto občutek toplote za prsnico in pritiska v prsnem košu, pojavi se kašelj, čemur sledi obilno izkašljevanje krvi. Bolnik je ob tem psihično zelo vznemirjen. Ob večji krvavitvi ugotavljamo znake hipovolemije.

Ukrepi

Splošni ukrepi so počitek, polsedeči položaj oziroma položaj, pri katerem naj bo mesto krvavitve čim bolj spodaj (za preprečitev aspiracije v neprizadete dele pljuč), kisik, blaga sedacija, parenteralno nadomeščanje tekočin in transfuzija koncentriranih eritrocitov ter aspiracija krvi iz bronhialnega sistema, da preprečimo zadušitev.

Nujna je takojšnja bronhoskopija, s katero določimo izvor in vzrok krvavitve. Krvavitev poskušamo ustaviti z lavažo s hladno fiziološko raztopino, z vbrizganjem adrenalina na mesto krvavitve, s tamponado z balonskim katetrom, sklerozacijo ali laserjem. Če najdemo izvor krvavitve, jo lahko zelo uspešno zaustavimo z embolizacijo krvaveče žile. Bolnike s pljučnim rakom in hemoptizami dodatno paliativno obsevamo. Le redko se poslužujemo kirurške odstranitve krvavečega

pljučnega segmenta. Način in uspeh zdravljenja sta odvisna od bolnikovega splošnega stanja, razširjenosti maligne bolezni oziroma od vzroka krvavitve.

URGENTNA STANJA V PODROČJU GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA

Med ta stanja spadajo zapore, perforacije, krvavitve v prebavnem traktu in ascites. Lahko so posledica tumorske rasti ali specifičnega onkološkega zdravljenja.

ZAPORA POŽIRALNIKA

Vzrok je lahko razrast tumorja v lumnu ali pa kompresija lumna zaradi pritiska od zunaj, ki je prav tako lahko posledica razrasti tumorja ali zasevkov. Do zapore požiralnika lahko pride tudi kot posledica zdravljenja z obsevanjem ali citostatiki.

Simptomi in znaki: Napredovala disfagija (otežkočeno požiranje, najprej za trdo hrano, kasneje tudi za tekočo) vse do afagije (onemogočeno požiranje), odinofagija (boleče požiranje), izguba telesne teže in posledično kaheksija.

Diagnostika: RTG požiralnika s kontrastom, ezofagoskopija, endoluminalni UZ, CT prsnega koša.



Slika 5: Rentgenska slika bolnika z zaporo črevesja

Ukrepi

Zagotoviti prehranjevanje (uvedba nazogastrične sonde, vstavitev stenta, gastro- ali jejunostoma, paranteralna prehrana), analgetiki, operacija, obsevanje (teleradioterapija in/ali endoluminalna brahiterapija).

ZAPORA ČREVESA

Vzrok za zaporo črevesa (ileus) je lahko razrast tumorja ali zasevkov v črevesju ali uporaba morfinskih preparatov brez sočasnih laksativov.

Simptomi in znaki: bolеč in napet trebuh; v začetku lahko pri avskulataciji trebuha slišimo hiperperistaltiko (subileus), ob popolni zapori črevesa pa ne slišimo ničesar. Bolnik ob razvitem ileusu ne odvaja blata in plinov, bruha (lahko črevesno vsebino – mizerere), je prizadet in ima hude bolečine v trebuhu (kolike). Laboratorijski izvidi so lahko normalni, lahko pa so prisotni znaki dehidracije.

Diagnostika: RTG trebuha stoje in leže (vidne so razširjene črevesne vijuge) (slika 5), CT trebuha.

Ukrepi

Zdravljenje je kirurško z razrešitvijo zapore ali konservativno: karenca, spazmolitiki in analgetiki, antiemetiki, nazogastrična sonda (preprečimo bruhanje), od-

vajala, črevesna cevka, korekcija elektrolitskega neravnovesja in ustrezna hidracija. Glede vrste zdravljenja se odločimo na podlagi razširjenosti maligne bolezni, stanja bolnika in pričakovanega uspeha zdravljenja oziroma preživetja bolnika. Kontraindikacija za kirurško zdravljenje ileusa je obstrukcija na več mestih (npr. pri obsežni karcinozi peritoneja) in ponavljajoči se ascites.

PERFORACIJA ČREVESA

Neredko pride pri rakavem bolniku do perforacije črevesa, ki zahteva takojšen kirurški poseg. Perforacijo lahko povzroči lokalna rast tumorja, lahko je posledica zdravljenja z obsevanjem, biološkim zdravilom bevacizumab (zaviralec angiogeneze) ali pa vnetja črevesne stene, ki nastane zaradi zdravljenja s citostatiki (nevtropenični enterokolitis). Ta se najpogosteje pojavlja v terminalnem ileumu, cekumu ali desnem kolonu.

Simptomi in znaki: Nastanejo hitro – bolnik začuti nenadno hudo bolečino v trebuhu. Pri kliničnem pregledu najdemo trdo trebušno steno (defans), peristaltično gibanje črevesa preneha (tih trebuh). Bolnik je močno prizadet, leži na boku, je nemiren. Lahko ima povišano telesno temperaturo, bruha in ima drisko.

Diagnostika: CT trebuha.

Ukrepi

Karenca, antibiotiki, analgetiki, skrben hemodinamski in elektrolitski nadzor ter takojšna operacija, s katero odstranimo nekrotični del črevesa.

KRVAVITVE IZ GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA

Vzroki za krvavitve iz prebavil so lahko tumorji, specifično onkološko zdravljenje ali pa so posledica podpornih zdravil, ki jih prejema bolnik (nestreroidni antirevmatiki, glukokortikoidi).

Verjetnost krvavitve povečujeta predhodna peptična razjeda in antikoagulantno zdravljenje. Krvavitve delimo na tiste iz zgornjega dela prebavil (85 % primerov) in iz spodnjega dela prebavil. Po hitrosti nastanka so lahko akutne, glede na količino izgubljene krvi pa obilne, manjše ali prikrite oziroma okultne krvavitve (pokažejo se s sideropenično anemijo).

Simptomi in znaki: Krvavitve se kažejo kot hematemeza, melena ali hemohezija. V hujših primerih je prisotna splošna prizadetost bolnika; obilna krvavitev je lahko vzrok za hemoragični šok, ki ogroža življenje.

Hematemeza: Pomeni bruhanje sveže rdeče krvi (izvor krvavitve je v požiralniku) ali stare črne krvi (kri iz želodca ali dvanajstnika, ki je bila dolgo v stiku s kislim želodčnim sokom).

Melena: Gre za odvajanje črnikastega, smolastega, katranu podobnega blata. Nastane ob krvavitvi iz zgornjega dela prebavil oz. iz področja od ust do sredine transverzalnega kolona. Nastopi ob izgubi 60–100 ml krvi in je lahko prisotna še nekaj dni po zaustavitvi krvavitve.

Hemohezija: Pomeni odvajanje svetlo rdeče krvi, ki je lahko pomešana z blatom ali pa tudi ne. Je posledica krvavitve iz spodnjega dela prebavil ali obilne krvavitve iz zgornjih prebavil, ko kri hitro prehaja skozi črevo.

Če je bila krvavitev hitra, se lahko razvije hipovolemični šok že ob izgubi 10 % krvi. Bolnik toži o slabosti in žeji. Pred očmi se mu megli, v ušesih mu šumi, je prestrašen in bled, koža pa hladna in vlažna (znojna). Pulz je hiter in slabo tipen, krvni tlak pada, diha hitro. Pridružene so lahko dispnea, palpitacije in vrtoglavice.

Diagnostika: natančna anamneza in klinični status, laboratorijski pregled krvi (znaki anemije in hipovolemije, lahko z nizkimi vrednostmi železa), endoskopski pregled črevesa in CT trebuha, arteriografija in scintigrafija z markiranimi eritrociti.

Ukrepi

Nujna je takojšnja zaustavitev krvavitve – operativno, endoskopsko (npr. sklerozacija z lasersko koagulacijo) ali z metodami interventne radiologije, lahko tudi z infuzijo vazopresina ali drugih zdravil. Ob tem izvajamo hemodinamski nadzor z nadomeščanjem izgubljene krvi (infuzije tekočin in transfuzija eritrocitov).

ASCITES

Pri rakavih bolnikih je ascites znak napredovale bolezni, npr. raka dojk, jajčnikov, trebušne slinavke, pljuč, želodca, debelega črevesa in danke. Nastane zaradi zasevkov na peritoneju. Hitro nabiranje ascitesa lahko vodi v urgentno stanje, ker povzroča občutek tiščanja v trebuhu, včasih slabost in bruhanje. Zaradi dviga prepone povzroči zmanjšanje pljučne kapacitete in oteženo dihanje bolnika.

Diagnostika: klinična, UZ trebuha. Če gre za prvo manifestacijo maligne bolezni ali oddaljenih zasevkov, je potreben citološki pregled ascitesa na maligne celice in potrditev bolezni oziroma njenega razsoja.

Ukrepi

Razbremenilna punkcija in sistemsko zdravljenje. Pri ponavljajočem se ascitesu lahko vstavimo kateter za trajno drenažo ascitesa.

URGENTNA STANJA NA PODROČJU UROGENITALNEGA TRAKTA

Najpogostejša urološka urgentna stanja pri bolniku z rakom so ledvična odpoved, zapora sečil in hemoragični cistitis. Bolnike z urotelijskimi raki zlasti v obdobju nevtropenije ali po invazivnih posegih, kot je npr. biopsija tumorja, ogroža tudi urosepsa.

LEDVIČNA ODPOVED

Poslabšanje ledvične funkcije je pri bolniku z rakom lahko posledica rakave bolezni, zdravljenja raka ali spremljajočih bolezni. Akutna odpoved ledvic je lahko prerenalna, renalna ali porenalna. Za vse oblike so značilni napredujoča uremija, elektrolitske motnje, zadrževanje vode v telesu, motnje kislinsko-baznega ravnotežja, oligourija ali celo anurija.

Najpogostejši vzroki za prerenalno ledvično odpoved pri bolniku z rakom so hipovolemija (npr. zaradi dehidracije ob bruhanju ali diareji, ki je posledica zdravljenja s citostatiki, in hiperkalcemija), sistemska vazodilatacija ob sepsi in hiperviskozni sindrom, ki lahko spremlja nekatera hematološka bolezenska stanja, kot sta Waldenstromova makroglobulinemija in multipli mielom. Renalna ledvična odpoved je največkrat posledica zdravljenja z nefrotoksičnimi citostatiki (npr. cisplatin, metotreksat) ali antibiotiki (npr. aminoglikozidi), razraščanja raka v ledvici ali sindroma hitrega razpada tumorskih celic (npr. pri limfomu). Tudi obsevanje ledvice lahko povzroči trajno okvaro glomerulov in posledično poslabšanje ledvične funkcije. Porenalna ledvična odpoved je posledica zapore sečnih poti in je zaradi pogostosti opisana posebej.

ZAPORA SEČNIH POTI (OBSTRUKTIVNA UROPATIJA – HIDRONEFROZA)

Vzrok za zaporo sečnih poti je lahko neposredni pritisk tumorja ali metastatsko prizadetih povečanih retroperitonealnih in iliakalnih bezgavk na sečne poti ali razraščanje tumorja v sečilih. Zaporo sečnih poti največkrat ugotovimo pri lokalno razširjenem raku sečnega mehurja, prostate, maternične vratu, jajčnikov, debelega črevesa in danke ter pri germinalnih rakih, metastatskem raku dojk in limfomih. Zapora je lahko eno- ali obojestranska.

Simptomi in znaki: Klinična slika je v največji meri odvisna od hitrosti nastanka in stopnje hidronefroze. Pri akutno nastali zapori zgornjih sečil bolnik navaja hudo bolečino ledveno, ki pogosto seva navzdol proti dimljam. Vzrok bolečine je distenzija ledvične kapsule in sečevoda ali redkeje hiperperistaltika sečevoda. Počasi nastajajoča hidronefroza (kronična hidronefroza) je običajno asimptomatska in jo odkrijemo največkrat naključno. Kadar je zapora obojestranska in je bolnik oliguričen ali anuričen, so prisotni simptomi, ki spremljajo slabšanje ledvične funkcije, kot so utrujenost, slabost, bruhanje in zmedenost. V laboratorijskih izvidih ugotavljamo zvišane dušične retente in elektrolitske motnje. Akutno zaporo sečil neredko spremljata povišana telesna temperatura in okužba. Pri zapori spodnjih sečil ima bolnik bolečine suprapubično, dizurijo, pogosto siljenje na mokrenje in nikturijo.

Diagnostika: klinična, laboratorijska, UZ sečil za potrditev hidronefroze in njene stopnje; pomagamo si lahko s CT trebuha, MRI male medenice, cistoskopijo, intravensko urografijo in retrogradno pielografijo.

Ukrepi

- Simptomatski: Bolnik z ugotovljeno zaporo enega ali obeh sečevodov, s hudo hidronefrozo in še ohranjenim parenhimom ledvic potrebuje zaradi nevarnosti okvare delovanja ledvice takojšnjo razrešitev zapore. Najpogosteje to izvedemo z vstavitvijo perkutane nefrostome v pielon ledvice. Ta poseg izvede interventni radiolog pod kontrolo UZ ali rentgena. Po vstavitvi nefrostome ledvena bolečina običajno popusti. Redkeje se urolog odloči za takojšnjo vstavitev t. i. opornice »dvojni J« v sečevod. Neposredno po sprostitvi sečnih poti lahko pride do poliurije, ki ob neustreznem spremljanju bilance tekočin, elektrolitov in dušičnih retentov ter neustrezni hidraciji vodi v nadaljnje zaplete, kot sta hipovolemija in šok. Pri bolniku z rakom in akutno odpovedjo ledvic poskušamo to razrešiti tako, da odstranimo vzrok, včasih je potrebna tudi prehodna hemodializa.
- Specifični: Dolgoročna prognoza bolnikov z zaporo sečnih poti je odvisna od možnosti specifičnega onkološkega zdravljenja raka, ki je povzročil zaporo sečil. Glede na vzrok in vrsto malignoma se lahko odločamo med operacijo, obsevanjem ali sistemskim zdravljenjem.

HEMATURIJA

Hematurija pomeni pojav krvi (eritrocitov) v urinu. Mirohematurija je prikrita oblika krvavite iz sečil, medtem ko je makrohematurija klinično vidna obarvanost urina zaradi prisotnosti eritocitov. Makrohematurija je najpogosteje posledica lokalne rasti urotelijskih rakov (rak ledvice, sečevoda) in raka prostate ali razraščanja rakov iz okolnih organov (npr. rak debelega črevesa in danke, maternice oz. materničnega vratu). Lahko je tudi posledica krvavitve po biopsiji tumorja v mehurju, trombocitopenije, motenj koagulacije, zdravljenja z antikoagulantno terapijo, citostatiki ali obsevanjem. Do manjše hematurije pogosto pride ob različnih posegih na sečilih zaradi lokalne poškodbe sluznice (npr. vstavitev urinskega katetra ali opornice v sečevod) ali ob vnetju sečil.

Simptomi in znaki: krvav seč, bolečina in obstrukcija urina (če so koaguli), ev. anemija.

Diagnostika: analiza sedimenta urina za potrditev hematurije, laboratorijske krvne preiskave (hemogram, testi koagulacije, železo idr.).

Ukrepi

- Simptomatski: nadomeščanje trombocitov ali plazme pri trombocitopeniji oz. motnjah koagulacije, nadomeščanje eritrocitov pri anemiji, namestitev perfuzijskega katetra pri krvavitvi iz mehurja.
- Specifični: zdravljenje tumorja.

HEMORAGIČNI CISTITIS

Hemoragični cistitis je pričakovan zaplet pri lokalnem zdravljenju neinvazivnega raka mehurja z intravezikalno apliciranimi citostatiki ali ob obsevanju male medenice. Lahko je tudi posledica bakterijskega ali virusnega vnetja.

Hud hemoragični cistitis se lahko pojavi tudi ob zdravljenju s citostatiki, kot sta ciklofosfamid ali ifosfamid. Oba se presnavljata v jetrih, njuni presnovki pa se izločajo skozi ledvice; še posebno toksičen za sluznico sečnega mehurja je akrolein. Povzroči vnetje in razjede sluznice mehurja, kar lahko privede do masivne krvavitve. Do hemoragičnega cistitisa pride lahko že med zdravljenjem z omenjenimi citostatiki ali nekaj dni po njem. Strdki, ki nastanejo ob krvavitvi, lahko povzročijo retenco urina.

Simptomi in znaki: krčevita bolečina v spodnjem delu trebuha, ki jo spremlja dizurija; mikcije postanejo pogoste, včasih se razvije delna urinska inkontinenca. Urin je rahlo krvavkasto obarvan ali pa popolnoma krvav, v njem lahko zasledimo krvne strdke. Zaradi obilne hidracije, skrbnega nadzora bilance tekočin (vnosa in izločanja tekočin) in uporabe uroprotektivnega sredstva *mesna* je hemoragični cistitis ob zdravljenju z visokimi odmerki ciklofosfamida ali ob zdravljenju z ifosfamidom danes razmeroma redek zaplet. Mesna je snov, ki nevtralizira toksični učinek škodljivih presnovkov obeh citostatikov, zlasti akroleina.

Ukrepi

Analgetiki, spazmolitiki, ustrezna hidracija, nadzor diureze. Pri hujši obliki vstavimo urinski kateter, s pomočjo katerega izpiramo sečni mehur in odstranimo krvne strdke ter tako sprostimo sečno pot. V primeru sekundarne bakterijske okužbe to zdravimo z antibiotiki.

METABOLNE MOTNJE

Metabolne motnje, ki ogrožajo bolnike z rakom, so lahko posledica rasti tumorja in izločanja različnih aktivnih substanc iz tumorja ali pa jih povzročimo s specifičnim onkološkim zdravljenjem, najpogosteje s citostatatiki.

HIPERKALCEMIJA

Hiperkalcemija je najpogostejša metabolna motnja, ki ogroža bolnika z rakom. Pojavi se pri 10–30 odstotkih bolnikov s napredovalim rakom. Zvišane vrednosti kalcija v serumu (upoštevamo korigirani kalcij) najpogosteje ugotovimo pri bolnikih s plazmocitomom, nedrobnoceličnim rakom pljuč ali ledvic in pri bolnicah z razsejanim rakom dojk.

Hiperkalcemija je posledica zvečanega sproščanja kalcija iz kosti (osteolize), zmanjšanega izločanje kalcija skozi ledvice ali prekomerne absorpcije kalcija iz črevesa.

Vzroki za nastanek hiperkalcemije so različni:

- sproščanje paratiroidnemu hormonu podobnega peptida (PTH-rP), ki posnema delovanje PTH in stimulira aktivnost osteoklastov in tubulno reabsorpcijo kalcija (najpogostejši vzrok);
- sproščanje citokinov, kot so faktor tumorske nekroze (TNF), interlevkini, makrofagni vnetni protein in drugi, ki stimulirajo diferenciacijo makrofagov v

osteoklaste, kar vodi v resorpcijo kosti in hiperkalcemijo (zlasti pri raku dojk, pljuč in plazmocitomu);

- zvečano nastajanje metabolita vitamina D3 kalcitriola, kar je pogost vzrok hiperkalcemije pri Hodgkinovi bolezni in neHodgkinovem limfomu.

Simptomi in znaki: Prvi znaki so žeja in poliurija, obstipacija in utrujenost, kasneje pa tudi slabost, inapetenca in bruhanje, kar vse vodi v izsušenost bolnika. Ob vrednostih serumskega kalcija nad 3,0 mmol/l se pojavijo znaki prizadetosti centralnega živčnega sistema: zmedenost in somnolenca, ki jima lahko sledita koma in smrt. Pojavijo se lahko tudi motnje srčnega ritma. Dalj časa trajajoča hiperkalcemija okvarja ledvice in vodi v ledvično odpoved.

Ukrepi

- Simptomatski: V primeru, da bolnik nima težav in je vrednost kalcija v serumu < 3,25 mmol/l, je zelo pomembno, da ga spodbujamo k pitju čim večje količine tekočin. V primeru višjih vrednosti (> 3,25 mmol/l) ali ob že izraženih kliničnih znakih hiperkalcemije pa je potrebna intenzivna hidracija s fiziološko raztopino, s katero zmanjšamo simptome dehidracije in hipovolemije, izboljšamo ledvično funkcijo in preprečimo tubulno reabsorpcijo kalcija. Po doseženi rehidraciji včasih dodamo še diuretike, s čimer preprečimo volumsko obremenitev. Kortikosteroide v zdravljenju hiperkalcemije uporabljamo le v primeru, da gre za tumorje, ki so občutljivi na kortikosteride (npr. limfomi). Za učinkovito zdravljenje hiperkalcemije po doseženi rehidraciji so danes na voljo bisfosfonati, ki jih apliciramo parenteralno in ki inhibirajo delovanje osteoklastov. Hitro, toda le kratkotrajno znižamo kalcij tudi s kalcitoninom.
- Specifični: Normokalcemijo je zelo težko vzdrževati, če ne zdravimo osnovnega vzroka hiperkalcemije, rakave bolezni.

SINDROM HITREGA RAZPADA TUMORSKIH CELIC

Sindrom hitrega razpada tumorskih celic ali sindrom tumorske lize lahko povzroči hude metabolne motnje. Nastane zaradi pospešenega razpada tumorskih celic in sproščanja znotrajcelične vsebine v kri. Najpogosteje se pojavlja ob začetku zdravljenja hitro rastočih in na kemoterapijo zelo občutljivih rakov, kot so akutne levkemije, visoko maligni limfomi, zlasti Burkittov limfom; pri solidnih rakih je redek. Povečano tveganje za razvoj sindroma hitrega razpada tumorskih celic obstaja pri bolnikih z večjo skupno maso tumorja, visokim LDH pred začetkom zdravljenja in pri dehidriranih bolnikih ter tistih s slabšo ledvično funkcijo. Najpogosteje se pojavi 12–72 ur po začetku zdravljenja: lahko že po uvedbi glukokortikoidov, pogosteje pa po uvedbi citostatikov. Pojavi se lahko tudi po obsevanju, zlasti celega telesa, pri bolnikih, pri katerih je načrtovana transplantacija kostnega mozga.

Simptomi in znaki: metabolne motnje, kot so hiperurikemija, hiperkalemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija. Te vodijo v nadaljnje zaplete, kot so motnje srčnega ritma (nenadna srčna smrt) in akutna ledvična odpoved. Znaki razvijajočega se sindroma hitrega razpada tumorskih celic so slabost, bruhanje in splošna osla-

belost. Bolniki postanejo oligurični, hipertenzivni, ugotavljamo porast telesne teže na račun retence tekočin, v hujših primerih se pojavijo krči.

Diagnostika: klinična in laboratorijska (hiperurikemija, hiperkalemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija, zvišan LDH, zvišani dušični retenti). V EKG so lahko vidne motnje ritma, spremembe vala T ali razširitev kompleksa QRS.

Ukrepi

Z ustrezno preventivo lahko pri večini bolnikov preprečimo nastanek sindroma. Že 24 ur pred začetkom kemoterapije uvedemo intenzivno hidracijo (3000 ml/m^2 telesne površine dnevno) in alopurinol, zdravilo, ki veže fosfat. Tekom aplikacije kemoterapije skrbimo za alkalizacijo urina (pH urina vzdržujemo na okoli 7–7,5), agresivno znižujemo povišano vrednost kalija, po potrebi nadomeščamo kalcij in skrbimo za ustrezno bilanco tekočin. Dvakrat dnevno spremljamo elektrolite, dušične retente, kalcij in fosfat v krvi ter ustrezno – glede na klinične znake in simptome ter izvide preiskav – prilagodimo hidracijo in drugo zdravljenje. Če se razvije oligurija, izključimo obstrukcijo sečnih poti. V primeru stopnjevanja hiperfosfatemije, ki nastopi kljub fosfatnim vezalcem in slabšanju ledvične funkcije, je potrebna hemodializa.

SINDROM NEUSTREZNEGA IZLOČANJA ANTIDIURETIČNEGA HORMONA

Hiponatremija je razmeroma pogosta elektrolitska motnja pri bolnikih z rakom in eden najpogostejših vzrokov zanjo je sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH). Gre za paraneoplastični sindrom, ki je posledica ektopičnega izločanja antidiuretičnega hormona (ADH) ali njemu podobnega proteina. V ledvicah zato poteka prekomerna reabsorpcija vode, osmolalnost plazme pada, bolnik pa izloča neustrezno koncentriran urin. V bistvu ne gre za pomanjkanje natrija: hiponatremija je posledica hipoosmolarnosti plazme zaradi presežka vode. SIADH se najpogosteje pojavlja pri drobnoceličnem raku pljuč (75 % vseh primerov SIADH pri raku), pogost pa je tudi pri raku pankreasa, mezoteliomu, primarnih možganskih tumorjih in možganskih zasevkih.

Simptomi in znaki: Klinična slika je odvisna od koncentracije serumskega natrija in od hitrosti nastanka hiponatremije. Bolniki s serumsko koncentracijo natrija, višjo od 125 mmol/l, so ponavadi asimptomatski, pri nižjih vrednostih pa se pojavijo različni simptomi, kot so anoreksija, slabost in bruhanje, glavobol in astenija. V hujših primerih se pojavijo krči, generalizirana hipotonija in zmedenost, ki se lahko poglablja do kome in smrti, oziroma še drugi simptomi in znaki možganskega edema.

Diagnostika: Pri bolniku z rakom gre običajno za normovolemično hiponatremijo. V laboratorijskih izvidih opažamo znižano vrednost serumskega natrija (< 135 mmol/l), osmolalnost plazme je znižana (< 280 mOsm/kg), ob tem pa je koncentracija natrija v urinu visoka (> 20 mmol/l), osmolalnost urina pa zvišana (> 500 mOsm/kg). Ob vodenju bilance tekočin ugotovimo zastoj tekočine.

Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na hipotirozo in na hipofunkcijo nadledvičnih žlez. Hiponatremijo lahko povzročajo tudi nekatera zdravila (karbamazepin, ifosfamid, vinkristin, narkotiki).

Ukrepi

Ugotoviti je treba vzrok nastanka sindroma. Skušamo vzdrževati vrednost serumskega natrija nad 130 mmol/l in s tem normalno osmolarnost seruma. Hrano dodatno solimo (3 g NaCl dnevno). Diurezo lahko stimuliramo z diuretikom (furosemid). Za intravensko infuzijo hipertonične NaCl se odločimo le izjemoma, pri življenjsko ogroženem bolniku (Na < 120 mmol/l). Hitrost zviševanja serumskega Na ne sme biti večja od 1 mEq/h (nevarnost centralne pontine mielinolize). Sledi odprava presežka vode, tako da bolniku omejimo vnos tekočin na 500–1000 ml dnevno. Če s temi ukrepi nismo uspešni, moramo dodati demeklociklin, zaviralec delovanja ADH v ledvicah. To zdravljenje je uspešno le ob učinkovitem sočasnem specifičnem zdravljenju raka.

HEMATOLOŠKA URGENTNA STANJA

Motnje hemostaze so pri bolnikih z rakom pogoste in se kažejo največkrat kot krvavitve in trombembolična stanja. Bolniki z rakom zaradi narave svoje bolezni in zdravljenja pogosto prebolevajo okužbe: v takih primerih predstavlja življenje ogrožajoče stanje febrilna nevtropenija.

KRVAVITVE ZARADI TROMBOCITOPENIJE

Krvavitve so lahko posledica trombocitopenije. Vzrok zanjo je največkrat zdravljenje s citostatiki in obsevanjem, infiltracija kostnega mozga z malignimi celicami, splenomegalija, avtoimuno dogajanje in motnje koagulacije v sklopu diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Krvavitve so lahko v koži (petehije), sluznicah ali notranjih organih. Lahko so spontane, zaradi poškodb, vnetja ali razjed. Krvavitve so pogostejše, kadar je število trombocitov pod 20 x 10^9/l.

Diagnostika: laboratorijska (nižja vrednost trombocitov, avtoimunska protitelesa), biopsija kostnega mozga (infiltracija kostnega mozga).

Ukrepi

V primeru *krvavitve zaradi trombocitopenije po kemoterapiji* bolnike zdravimo s transfuzijami trombocitov, pri motnjah koagulacije tudi s svežo zmrznjeno plazmo. Indikacija za *transfuzijo trombocitov brez manifestne krvavitve* je vrednost trombocitov pod 10 x 10^9/l, pri bolnikih s sočasno okužbo pri vrednosti pod 20 x 10^9/l, pred planiranimi invazivnimi posegi pa pod 50 x 10^9/l trombocitov. Kadar je trombocitopenija posledica infiltracije kostnega mozga, splenomegalije zaradi limfomske ali levkemične infiltracije ali če spremlja DIK, je poleg zdravljenja s transfuzijami trombocitov in/ali sveže zmrznjene plazme potrebno specifično onkološko zdravljenje. Pri avtoimuni trombocitopeniji je lahko učinkovito zdravljenje z glukokortikoidi.

TROMBEMBOLIČNA STANJA

Venska tromboza in pljučna embolija sta pri bolnikih z rakom pogosta zapleta. Bolniki z rakom so nagnjeni k razvoju venske trombembolije bolj kot zdravi ljudje. To je povezano z vplivom tumorja na hemostazo, z lokalnim pritiskom tumorja na žile in s specifičnim onkološkim zdravljenjem. Pri bolnikih z vstavljenimi centralnimi katetri oz. podkožnimi žilnimi rezervoarji so tromboze še pogostejše (3–20 %). Tromboze se najpogosteje pojavljajo pri bolnikih z rakom trebušne slinavke, zelo pogosto tudi pri raku pljuč, želodca, ginekoloških rakih, rakih testisa in limfomih.

Simptomi in znaki: Klinična diagnoza venske tromboze je nezanesljiva. Pri bolniku z rakom po operaciji ali ob daljšem ležanju, slabši mobilnosti, ob zdravljenju s kemoterapijo ali hormonsko terapijo smo pozorni na oteklino meč in stegna, bolečnost uda na gnetenje, spremembe v temperaturi in/ali barvi kože in razširjene podkožne vene. Ob pojavu dispneje, prsne bolečine, kašlja in hemoptizi posumimo na pljučno embolijo. Katetrske tromboze se kažejo najprej z bolečino in šele pozneje z oteklino v predelu vstavljenega katetra.

Diagnostika: Najprimernejša preiskava za potrditev venske tromboze je UZ ven, za potrditev pljučne embolije pa CT angiografija. D-dimer je pri bolnikih z maligno boleznijo pogosto zvišan in zato nezanesljiv kazalnik za potrditev suma na vensko trombozo oziroma trombembolijo.

Ukrepi

Če je do trombembolije prišlo v času specifičnega onkološkega zdravljenja ali če gre za napredovalo maligno bolezen, se zaradi nevarnosti zapletov običajno ne odločimo za trombolizo. Zanjo se odločimo le izjemoma, npr. pri pljučni emboliji, ki povzroča hudo popuščanje desnega prekata, ali pri ileofemoralni trombozi, če grozi gangrena noge. Običajno zdravimo vensko trombozo in pljučno embolijo šest mesecev z nizkomolarnim heparinom, čemur sledi nadaljevanje zdravljenja z varfarinom. Bolnike z zelo napredovalim rakom, zlasti z zasevki v jetrih, ali če obstaja možnost interakcije specifičnih onkoloških zdravil z varfarinom (npr. kapecitabin, imatinib) zdravimo ves čas (doživljenjsko) z nizkomolekularnim heparinom.

Tudi pri bolniku z rakom lahko pride do arterijske embolije. Spremlja jo zelo huda bolečina v predelu povirja embolizirane arterije in občutek odrevenelosti ter hladu. Koža prizadete okončine je distalno od zapore bleda, hladna, periferni pulz ni tipen. Ustrezno zdravljenje je trombendarteriektomija. Arterijske tromboze se pogostejše pri zdravljenju z nekaterimi citostatiki (npr. gemcitabin in cisplatin) in tarčnimi zdravili (bevacizumab, tirozin kinazni inhibitorji), še posebej pri bolnikih z aterosklerotično spremenjenim ožiljem (kadilci, diabetiki).

FEBRILNA NEVTROPENIJA

Pri bolnikih z rakom so tako zaradi narave bolezni kot tudi zaradi specifičnega onkološkega zdravljenja okužbe pogostejše.

Definicija: O febrilni nevtropeniji (FN) govorimo, če pri bolniku enkrat izmerimo oralno temperaturo nad 38,5 °C ali dvakrat v razmiku 2 ur nad 38 °C, ob tem pa ima znižano absolutno število nevtrofilnih granulocitov pod 0,5 x 10^9/l ali v kratkem pričakujemo takšno znižanje.

To urgentno stanje lahko zaradi možnih zapletov vodi v septični šok ali sindrom akutne dihalne stiske (ARDS). Pri bolnikih s solidnimi raki ter sočasno grampozitivno sepso je smrtnost 5-odstotna, pri bolnikih z gramnegativno sepso pa 18-odstotna.

Pri več kot 60 odstotkih bolnikov z nevtropenijo ne najdemo običajnih kliničnih znakov okužbe.

Ukrepi

Pomembna je natančna anamneza glede morebitnega izvora okužbe, vrste kemoterapije, uporabe preventivnih antibiotikov in zdravil, ki znižujejo temperaturo. Po kliničnem pregledu bolnika, odvzemu kužnin (npr. hemokultura, urinokultura, koprokultura, sputum, brisi ran in konic vstavljenih katetrov) in laboratorijskih preiskavah (hemogram z diferencialno krvno sliko, CRP idr.) ocenimo stopnjo ogroženosti bolnika po indeksu MASCC (angl. Multinational Association for Supportive Care in Cancer) (tabela 1). Bolnike zdravimo glede na znane povzročitelje bolezni ali izkustveno s širokospektralnimi baktericidnimi antibiotiki, usmerjenimi proti najverjetnejšim povzročiteljem okužbe (gramnegativne in grampozitivne bakterije).

Tabela 1. Izračun indeksa MASCC

Bolnikove značilnosti	Seštevek točk
Breme febrilne nevtropenije:	
Blagi simptomi ali brez simptomov	5
Zmerni simptomi	3
Hudi simptomi	0
Nima hipotenzije (sistolni krvni tlak > 90 mmHg)	5
Nima KOPB	4
Solidni rak	4
Hematološki malignom brez predhodne glivične okužbe	4
Nima dehidracije	3
Okužba nastala zunaj bolnišnice	3
Starost < 60 let	2

MASCC: angl. Multinational Association for Supportive Care in Cancer; KOPB: kronična obstruktivna pljučna bolezen.

Bolnika običajno najprej pregleda bolnikov izbrani zdravnik ali zdravnik urgentne službe. Bolnike z nizkim tveganjem (indeks MASCC > 21 točk: pričakovana smrtnost < 3 %) zdravimo doma (ambulantno) s peroralno dvotirno antibiotično terapijo. Prvi odmerek antibiotika mora bolnik prejeti v roku ene ure od

postavitve diagnoze nevtropenije. Trenutno priporočena kombinacija peroralnih antibiotikov za zdravljenje febrilne nevtropenije je ciprofloksacin in amoksicilin/klavulanska kislina. Pri alergiji na penicilin predpišemo klindamicin.

Pri indeksu MASCC < 15 točk je pričakovana smrtnost 36-odstotna. Te bolnike hospitaliziramo in uvedemo parenteralne antibiotike, bodisi kot monoterapijo (npr. antistafilokokni penicilin ceftazidim ali karbapenem ali piperacilin/tazobaktam) ali v kombinaciji (najpogosteje cefalosporin tretje generacije in aminoglikozidni antibiotik). Pri nevtropenijah bolnikov z malignim limfomom in levkemijo uvedemo tudi antimikotik flukonazol. Bolnika skrbno nadzorujemo in glede na potek bolezni in izsledke kužnin po potrebi zamenjamo antibiotik ali antimikotik. Z antibiotično terapijo lahko prekinemo, ko absolutno število nevtrofilnih granulocitov poraste nad 0,5 x 10^9/l in je bolnik 48 ur brez povišane temperature, brez znakov okužbe in so izvidi hemokultur negativni. Rastnih dejavnikov, ki pospešujejo nastanek granulocitov, ne uporabljamo za zdravljenje že razvite febrilne nevtropenije, razen izjemoma, npr. v primeru hude sepse s prolongirano nevtropenijo (> 7 dni). Bolj smiselno je uporabiti t. i. primarno profilakso FN z granulocitnimi rastnimi dejavniki pri tistih shemah citotoksičnih zdravil, pri katerih je tveganje FN več kot 20-odstotno. Pri starejših od 65 let in pri bolnikih s pridruženimi boleznimi se poslužujemo primarne profilakse že pri 10- do 20-odstotnem tveganju za FN. Granulocitne rastne dejavnike uporabljamo tudi kot sekundarno preventivo za preprečitev ponovne FN ob naslednjih ciklusih citostatskega zdravljenja. Ob vseh zgornjih ukrepih je nujna še skrbna higiena rok osebja in bolnika, skrbna ustna nega, skrb za redno odvajanje blata in osamitev bolnika.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Rimmer, A., Yaholom, J. Oncological emergencies. V: DeVitta, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. (ur.). Cancer. Principles and Practice of Oncology. 10. izdaja. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincot Williams & Wilkins; 2015. Str. 1804–1831.
2. Rajer, M., Kovač, V. Malignant spinal cord compression. Radiol Oncol 2008; 42: 23–31.
3. Pulla, M. P. (ur.). ESMO Handbook of Oncological Emergencies 2. izdaja. Vigabello-Lugano: European Society for Medical Oncology Press; 2016. Str. 17–242.
4. De Naurois, J., Novitzky-Basso, I., Gill, M. J., Marti Marti, F., Cullen, M. H., Roila, F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v252–v256.
5. Mandala, M., Falanga, A., Roila, F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011; 22 (Suppl): vi85–vi92.

16 RAK PRI OTROCIH

Maja Česen Mazić, Lorna Zadravec Zaletel

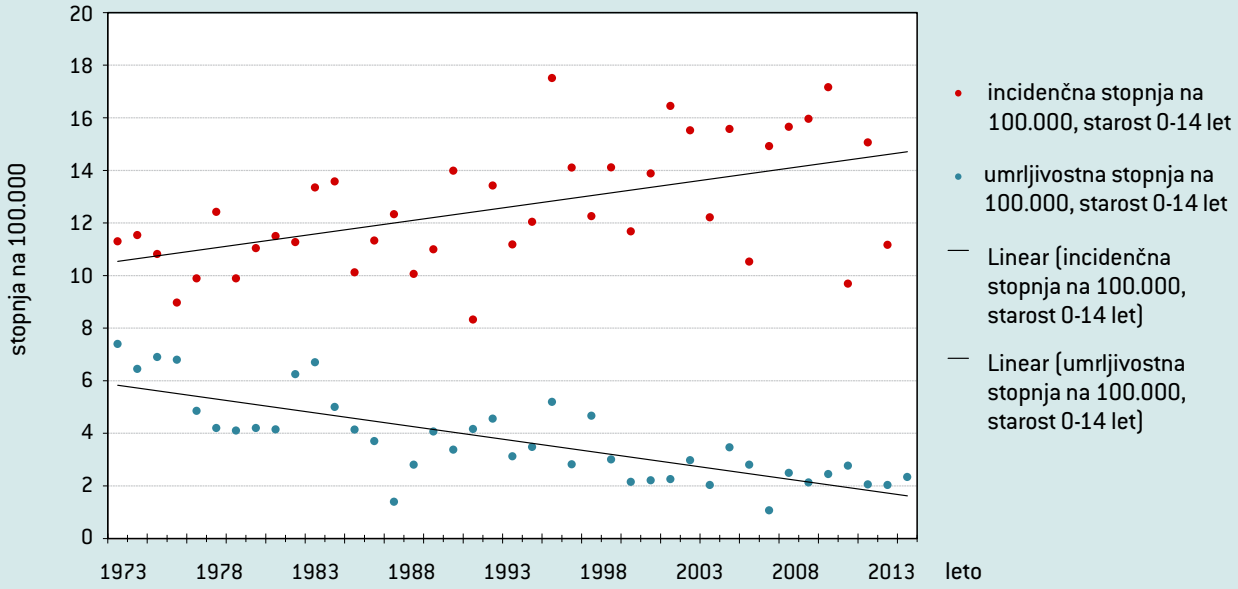
POVZETEK

Rak pri otrocih je redka bolezen, vendar pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti otrok. Vzroki za nastanek raka pri otroku so slabo raziskani. Neposredno povezavo med dednimi dejavniki in pojavnostjo raka pri otroku lahko dokažemo v manj kot 5 odstotkih primerov. Vpliv zunanjih dejavnikov je pri otrocih manjšega pomena kot pri odraslih. Obravnava in zdravljenje otrok z rakom mora potekati v multidisciplinarnih timih, v katerih sodelujejo pediater onkolog, patolog, radiolog, radioterapevt in kirurg. Smernice za zdravljenje posameznih rakov so praviloma rezultat multicentričnih, prospektivnih, randomiziranih raziskav. Nekateri raki pri otrocih so tako redki, da obstajajo le priporočila za zdravljenje. Pri zdravljenju otrok z rakom je treba poleg preživetja upoštevati tudi pozne posledice, ki nastanejo zaradi samih postopkov zdravljenja.

S sodobnimi načini zdravljenja se pozdravi več kot 80 odstotkov otrok, obolelih za rakom. Pri nekaterih oblikah raka v otroštvu je torej preživetje odlično: s prospektivnimi raziskavami želimo ob enako visokem preživetju poiskati zdravljenja, ki so manj toksična za zdrava tkiva in organe. Določene oblike raka so žal še vedno slabo ozdravljive, zato želimo z modernimi molekularno genetskimi tehnikami čim bolj natančno opredeliti značilnosti rakavih celic in določiti potencialne tarče za nova zdravila ter hkrati intenzivirati specifično onkološko zdravljenje (sistemska terapija, radioterapija, kirurgija). Molekularno genetske preiskave imajo velik pomen tudi za natančnejše razvrščanje bolnikov z na videz enako boleznijo (glede na patohistološke kriterije) v prognostične skupine oz. za prikrojitev zdravljenja glede na rezultate teh preiskav. Vsekakor je pomembno, da so ti, sicer maloštevilni bolniki vključeni v raziskave, saj je le tako mogoče poiskati ustrezne odgovore na odprta vprašanja v pediatrični onkologiji. Bolniki, ki so bili v otroštvu zdravljeni zaradi raka, potrebujejo doživljenjsko sledenje izkušenega zdravnika, ki pozna stranske učinke uporabljenih metod zdravljenja.

EPIDEMIOLOGIJA

Rak pri otrocih je redka bolezen, saj predstavlja pri mlajših od 15 let manj kot 1 odstotek vseh novoodkritih rakov. Kljub temu je rak pri otrocih, za poškodbami in prirojenimi nepravilnostmi, tretji najpogostejši vzrok smrti. V Sloveniji vsako leto za rakom zboli približno 50 otrok (13/100.000 otrok). Pojavnost raka pri otrocih v svetu v zadnjih desetletjih postopno narašča (od 129/1,000.000 otrok v letu 1975 na 172/1,000.000 otrok v letu 2005). Ob tem pa napredek v zdravljenju raka – tudi pri otrocih – omogoča, da umrljivost vztrajno pada (od 51/1,000.000 otrok v letu 1975 na 27/1,000.000 otrok v letu 2005) (slika 1).



Slika 1. Naraščanje incidence (na 100.000 otrok) in padanje umrljivosti (na 100.000 otrok) zaradi raka pri otrocih do 15 let starosti v Sloveniji (Vir: Register raka RS, Onkološki inštitut Ljubljana, 2017)

Vrste rakavih obolenj se med otroci in odraslimi po histološkem tipu zelo razlikujejo, čeprav lahko tudi otroci zbolijo za katero koli obliko raka. Otrok ni le pomanjšan odrasli človek, od njega se razlikuje po svoji anatomiji in fiziologiji, poleg tega raste in se razvija. Tako npr. solidni tumorji pri otrocih večinoma vznikne-jo iz mezenhimskih tkiv, največkrat iz embrionalnih prekurzorskih celic. Solidni tumorji pri odraslih so večinoma karcinomi, ki vzniknejo iz epitelija. Pogostnost določenih oblik raka je pri otrocih v določenih starostnih obdobjih različna. V obdobju dojenčka in malčka so najpogostejši embrionalni tumorji, pri mladostniku pa se lahko, čeprav redko, pojavljajo karcinomi in drugi tumorji, ki jih srečamo pri odraslih. Najpogostejša vrsta raka pri otrocih je levkemija (30 %); med solidnimi tumorji so najpogostejši tumorji osrednjega živčevja (21 %), sledijo jim limfomi (12 %). Ostali solidni tumorji so redkejši, npr. nevroblastom (7 %), mehkotkivni sarkom (7 %), kostni sarkom (7 %), nefroblastom (7 %), retinoblastom (3 %) in tumorji zarodnih celic (3 %).

Poleg velikih razlik v vrsti malignomov pri otrocih in odraslih obstaja tudi razlika v odzivu organizma na zdravljenje raka. Kostni mozeg otroka ima veliko sposobnost obnavljanja, zato otroci »prenesejo« večje odmerke citostatikov kot odrasli. Po drugi strani pa je otroški organizem bistveno bolj občutljiv za zdravljenje z obsevanjem, saj lahko organi in tkiva, ki se še razvijajo in rastejo, pod vplivom ionizirajočega sevanja zaostanejo v razvoju in rasti. V primeru življenjsko pomembnih organov (srce, pljuča, jetra idr.) so take okvare lahko usodne.

ETIOLOGIJA

O vzročnih dejavnikih raka pri otrocih je malo znanega, čeprav je bilo to področje predmet raziskav številnih epidemioloških in genetskih raziskav. Na raka lahko gledamo kot na genetsko bolezen, ki ima za posledico lokalno ekspanzijo klona mutirane somatske celice. Ta poruši fiziološko ravnovesje v organizmu, ki obstaja med nastajanjem celic, njihovo diferenciacijo in eliminacijo. Vzrok za nastanek raka je skupek mutacij, ki povzročijo motnjo v delovanju celičnih mehanizmov, ki uravnavajo rast nezrele ali nediferencirane prekurzorske celice. Večina rakov pri otrocih nastane zaradi napak v zgodnjih stadijih celične diferenciacije, dozorevanja tkiv in razvoja organov. Tudi pri otrocih je mutacija redko prisotna že v zarodnih celicah (dedna); najpogosteje gre za dogodek na ravni somatske celice.

Genetski dejavniki

Le pri manj kot 5 % vseh rakov pri otrocih je vzrok znan dedni dejavnik. Primer dedno pogojene povečane nagnjenosti k nastanku raka v otroštvu je retinoblastoma; 40 % bolnikov, predvsem tistih z bilateralnim retinoblastomom, podeduje en okvarjen gen Rb 1 (tumorski supresorski gen) od staršev ali se pojavi mutacija v zarodnih celicah. Dedovanje je avtosomno dominantno, z 90-odstotno penetranco. Ta gen je pomemben tudi za nastanek drugih vrst raka.

Pomembno je, da poznamo različne genetske bolezni, pri katerih se določene oblike raka pojavljajo pogosteje kot v splošni populaciji, saj moramo pri pojavu bolezenskih simptomov in znakov pri teh bolnikih pomisliti tudi na raka.

Primer so otroci z Downovim sindromom, pri katerih je tveganje za akutno mieloično levkemijo kar 20-krat večje, bolniki z nevrofibromatozo tipa 1 in 2, ki so bolj ogroženi za pojav akutne levkemije, tumorjev osrednjega živčevja in kostnih sarkomov, ter bolniki z Beckwith-Widemannovim sindromom, pri katerih je večje tveganje za nefroblastom, hepatoblastom ter mehkotkivne sarkome. Pri adolescentih s Klinefelterjevim sindromom je tveganje za razvoj germinativnih tumorjev več kot 60-krat večje kot v splošni populaciji. V redkih primerih lahko ugotovimo večje število obolelih za rakom znotraj nekaterih družin, kar nakazuje na možen vpliv dednih dejavnikov. V izjemno redkih primerih gre za tako imenovani Li-Fraumenijev sindrom, pri katerem zaradi podedovane mutacije v tumorskem supresorskem genu p53 družinski člani zbolevajo za različnimi

oblikami raka že pred 45. letom starosti (možganski tumorji, karcinom dojk, mehkotkivni sarkomi, akutne levkemije). Druge redke genetske bolezni so še tuberozna skleroza, Fanconijeva anemija, ataksija-téleangiektazija, pigmentna kseroderma, Bloomov sindrom.

DEJAVNIKI OKOLJA

Dejavniki okolja imajo pomembnejšo vlogo v etiopatogenezi raka pri odraslih kot pri otrocih (kajenje – pljučni rak). Pri nastanku otroškega raka lahko sodelujejo:

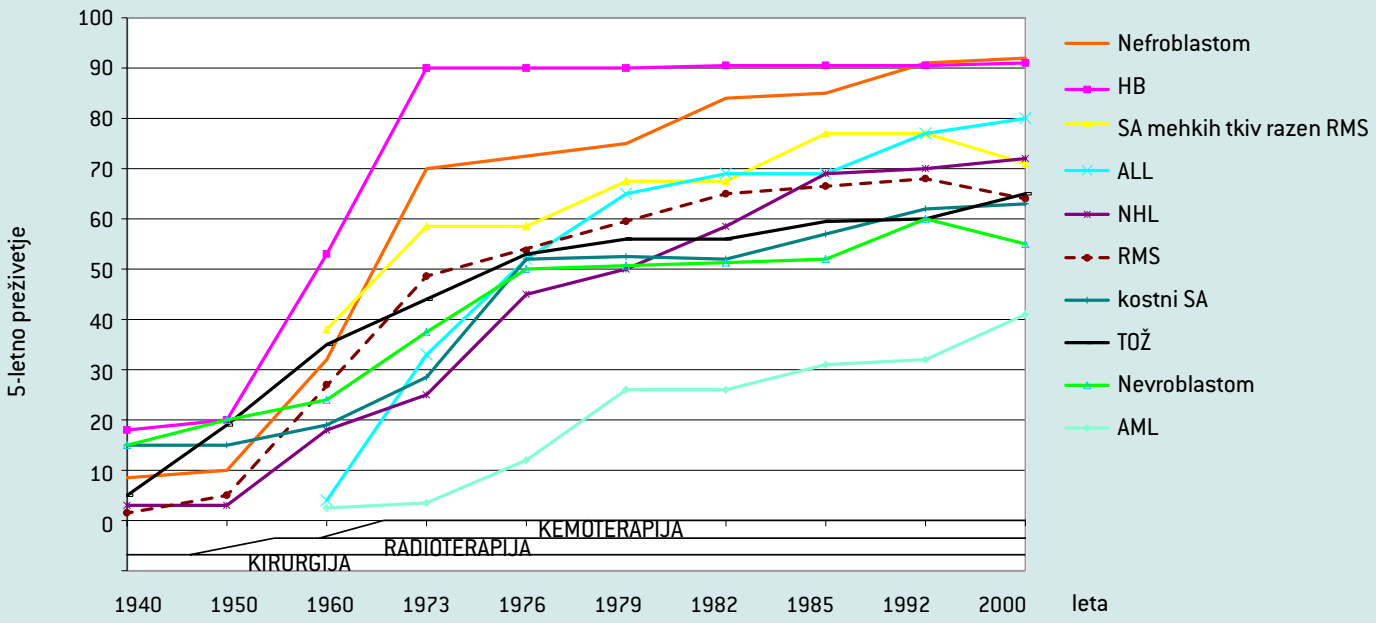
- ionizirajoče sevanje (otrok je lahko izpostavljen ionizirajočemu sevanju že v fetalnem obdobju, npr. pri rentgenskem slikanju matere med nosečnostjo ali kasneje, pri zdravljenju raka z radioterapijo);
- neionizirajoče sevanje (UV-žarki sončne svetlobe so znan povzročitelj melanoma in drugih kožnih rakov, ki pa so pri otrocih redki. Kancerogeno delovanje elektromagnetnega sevanja kljub številnim študijam ni bilo dokazano);
- okužba z nekaterimi bakterijami (npr. Helicobacter pylori: levkemija, limfom) in virusi (npr. virus Ebstein-Barr: endemični Burkittov limfom, HIV: Kaposijev sarkom, virus hepatitisa B: hepatocelularni karcinom) je povezana z nastankom raka. Glede na izsledke nekaterih epidemioloških raziskav naj bi bil v levkemogenezi pomemben predvsem nepravilen odgovor imunskega sistema na infektivne agense pri otrocih, ki niso prišli v stik s temi agensi v zgodnji otroški dobi, bodisi zaradi višjega socioekonomskega statusa, kot prvorojenci ali zaradi neprecepljenosti – hipoteza »odložene infekcije«;
- kemični agensi (dietilstilbestrol, ki so ga nosečnice pred več desetletji prejemale za preprečevanje grozečega splava, je povzročal adenokarcinom nožnice pri njihovih hčerah, običajno že v odraslem življenjskem obdobju; izpostavljenost benzenu in insekticidom, kot je npr. Baygon, poveča tveganje za nastanek levkemij).

ZDRAVLJENJE

Nekoč je zdravnikom le izjemoma uspelo pozdraviti otroka z rakom. V štiridesetih in petdesetih letih preteklega stoletja, ko je bilo zdravljenje predvsem kirurško, je ozdravilo le kakih 20 % otrok; levkemija je takrat veljala za praviloma smrtonosno bolezen. Z uvedbo obsevanja se je odstotek ozdravljenih otrok bistveno povečal, na približno 40 %. Kemoterapija je v sedemdesetih letih povzročila dramatičen preobrat na bolje, tako da danes pozdravimo že skoraj 80 % otrok z rakom, pri čemer se je izboljšalo preživetje vseh oblik raka pri otrocih. S kemoterapijo danes pozdravimo kar 75 % otrok z levkemijo. Polovico otrok s tumorji osrednjega živčevja pozdravimo s kombiniranim načinom zdravljenja, ki vključuje operativni poseg, obsevanje in kemoterapijo. S sodobnimi načini zdravljenja, to je s kemoterapijo z obsevanjem ali brez njega, pozdravimo več kot

80 % bolnikov z limfomom (slika 2). Seveda pa k boljšemu preživetju ni prispeval le razvoj kirurgije, radioterapije in kemoterapije, ampak tudi:

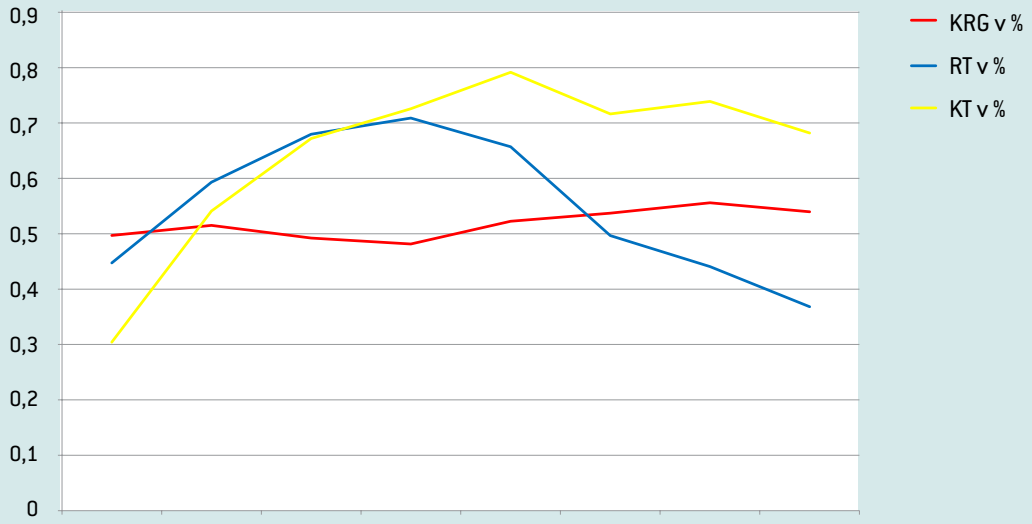
- spoznanje, da mora pri načrtovanju in izvedbi zdravljenja bolnega otroka od vsega začetka sodelovati skupina strokovnjakov, tj. pediater hematoonkolog, internist onkolog, onkolog radioterapevt, kirurg, nevrolog, endokrinolog, radiolog, patolog, citolog, citogenetik, psiholog idr.,
- boljša ozaveščenost ljudi, tudi zdravstvenih delavcev, o tem, da rak pri otrocih obstaja, kar pripomore k hitrejši postavitvi diagnoze raka pri otroku,
- napredek v podpornem zdravljenju (antibiotiki, parenteralna prehrana, analgetiki, rastni faktorji za levkocite idr.),
- napredek v diagnostiki (UZ, CT, MRI, PET, citologija, patologija, citogenetika, pretočna citometrija idr.), ki omogočajo postavitev diagnoze raka pri otroku v zgodnejši fazi, ko je maligna bolezen manj razširjena in zato bolje ozdravljiva, hkrati pa omogočajo boljšo opredelitev vrste in razširjenosti rakave bolezni in s tem bolniku in njegovi bolezni prilagojeno zdravljenje.



Slika 2. Petletno preživetje otrok z rakom glede na vrsto raka in časovno obdobje zdravljenja (ZDA; SEER Program 1975–1995)
HB – Hodgkinov limfom, SA – sarkom, RMS – rabdomiosarkom, TOŽ – tumor osrednjega živčevja

Zdravljenje raka pri otroku poteka s kirurgijo, sistemsko terapijo in radioterapijo ali s kombinacijo omenjenih načinov zdravljenja (slika 3). Seveda je način zdravljenja odvisen od vrste raka in razširjenosti bolezni. Vse načine zdravljenja je treba uporabiti čim bolj »varčno«, da so posledice zdravljenja čim manjše. Naš cilj je namreč pozdraviti otroka s čim manj posledicami. Pri tem so nam v veliko pomoč izsledki retrospektivnih raziskav, na podlagi katerih so izdelani protokoli

zdravljenja posameznih oblik otroškega raka. Hkrati pa poteka vrednotenje novih protokolov tudi v obliki velikih prospektivnih raziskav, ki rekrutirajo otroke iz različnih evropskih držav in/ali ZDA. Namen je, da bi z vključitvijo velikega števila bolnikov čim prej pridobili verodostojne odgovore glede učinkovitosti in varnosti določene vrste zdravljenja. Običajno te raziskave vsebujejo randomizacijo, postopek, pri katerem je del bolnikov zdravljen po standardni (stari) shemi zdravljenja, del pa po domnevno bolj učinkoviti (novejši, eksperimentalni). Učinkovitost in varnost novih načinov zdravljenja in njihovih kombinacij je treba dokazati na velikih vzorcih bolnikov, preden postanejo standardno zdravljenje. Dokazano je tudi, da je preživetje otrok z rakom bistveno boljše, če so vključeni v takšno raziskavo, kar velja tudi za Slovenijo. V Evropi te vrste raziskav potekajo večinoma pod okriljem mednarodne skupine otroških onkologov (Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique – SIOP) in v ZDA pod okriljem združenja ameriških otroških onkologov (Children Oncology Group – COG). Ob tem smo se naučili, da vplivajo na izid bolezni različni dejavniki, kot so histološka zgradba tumorja, razširjenost bolezni, starost bolnika, mesto rasti tumorja, citogenetske in molekularne značilnosti tumorja itd. Zato poskušamo zdravljenje prilagoditi posameznemu bolniku oz. skupini bolnikov, ki imajo isto vrsto tumorjev z enakimi lastnostmi.



Slika 3. Uporaba različnih načinov zdravljenja v zadnjih petih desetletjih v zdravljenju raka pri otrocih v Sloveniji
KRG – operacija, KT – kemoterapija, RT – zdravljenje z obsevanjem

KEMOTERAPIJA

V večini primerov je rak pri otrocih že od vsega začetka sistemska bolezen. Pogosto so oddaljene mikrometastaze prisotne že ob sicer majhnem primarnem tumorju. Poleg tega imajo tumorji pri otrocih običajno visoko proliferacijsko aktivnost in so zato bolj dovzetni za učinke kemoterapije. Kemoterapija ima pri zdravljenju otroškega raka vlogo:

- *pri obvladovanju lokalne in regionalne bolezni*. S kemoterapijo kot izhodiščnim zdravljenjem se primarni tumor zmanjša (neoadjuvantna kemoterapija), zato je njegova odstranitev med operacijo lažja. Manjši tumor lahko uspešno odstranimo že z manj obsežnim operativnim posegom, ki le v manjši meri poškoduje zdrava sosednja tkiva. Tako so danes obsežne in mutilantne operacije, ki bi pri otroku povzročile pomembnejše funkcijske ali estetske okvare, izjema. Po neoadjuvantni kemoterapiji je bolj verjetna tudi popolna odstranitev tumorja, kar poveča možnost otroka za ozdravitev, zmanjša potrebo po dodatnem lokalnem zdravljenju – obsevanju in s tem verjetnost za nastanek poznih posledic zdravljenja;
- *pri zdravljenju znane metastatske bolezni* (npr. ob pljučnih, kostnih, jetrnih ali drugih metastazah);
- *pri uničevanju morebitnih mikrometastaz*. Te so prisotne pri večini otrok s solidnimi ekstrakranialnimi tumorji kljub odstranjenemu primarnemu tumorju. V tem primeru govorimo o adjuvantni kemoterapiji.

Za zdravljenje raka pri otrocih običajno kombiniramo več različnih citostatikov, ki so učinkoviti pri določeni vrsti raka, sočasno ali v določenem zaporedju. Citostatike navadno dovajamo v veno v obliki infuzije, nekateri so primerni tudi za peroralno uporabo. Za preprečevanje in/ali zdravljenje infiltracije mening s tumorskimi celicami (pri levkemiji, limfomih in možganskih tumorjih) lahko dovajamo citostatike intratekalno, tj. v likvorski prostor ob lumbalni punkciji ali prek rezervoarja Omaya (podkožnega rezervoarja, ki je povezan z ventrikularnim sistemom možganov).

Citostatiki pa ne delujejo toksično le na tumorske celice, ampak tudi na celice zdravih tkiv in organov, predvsem na tiste, ki se hitro delijo. Nekateri stranski učinki, npr. zavora delovanja kostnega mozga, razjede in vnetje sluznic, alopecija, slabost in bruhanje, se pojavijo neposredno po aplikaciji citostatikov, nekateri pa se lahko pojavijo šele po več letih, npr. okvara srčne mišice, ledvičnega, pljučnega in jetrnega parenhima, sterilnost.

RADIOTERAPIJA

Obsevanje je pomemben člen multimodalnega zdravljenja raka pri otrocih in uspešno dopolnjuje kemoterapijo in kirurško zdravljenje. V prvi vrsti je obsevanje lokoregionalna terapija, saj deluje kvarno le na tumorske celice, ki so v obsevalnem polju. To je navadno omejeno na ležišče primarnega tumorja in/ali na področje regionalnega razsoja (npr. področne bezgavke, spinalni kanal). Sistemski učinek ima le obsevanje celega telesa, ki se uporablja skupaj s kemoterapijo v sklopu mieloablativnega zdravljenja pred transplantacijo kostnega mozga. Obsevanje dopolnjuje kemoterapijo v primeru:

- slabšega prehoda citostatikov v določena področja, predvsem v predel likvorskega prostora in v možganovino. Vzrok temu je t. i. krvno-možganska pregrada. Zato je treba pri nekaterih bolnikih z akutno levkemijo obsevati tudi glavo, pri zdravljenju visoko malignih možganskih tumorjev pa je prav obsevanje skupaj z operacijo bistveni način zdravljenja;

- premajhne občutljivosti nekaterih tumorjev, predvsem mehkotkivnih sarkomov, na citostatsko zdravljenje, zaradi česar ni pričakovati uničenja vseh tumorskih celic. Obsevanje omogoča tudi ohranitvene operativne posege, predvsem pri mehkotkivnih in kostnih sarkomih, bodisi s posledično ohranitvijo organa (npr. sečnega mehurja, očesa) ali vsaj z manjšo iznakaženostjo kot sicer (npr. ohranitev sicer funkcijsko manjvredne ekstremitete namesto amputacije). Taka vrsta operativnega posega je mogoča bodisi po preoperativni kemoterapiji (v večini primerov) bodisi po preoperativnem obsevanju, ki zmanjšata velikost in vitalnost tumorja. Takemu zdravljenju lahko sledi še pooperativno obsevanje, s katerim uničimo morebitni mikroskopski ostanek tumorja po predhodnem konservirajočem operativnem posegu. Pri zdravljenju otroških in drugih tumorjev izkoriščamo tudi sinergistični učinek obsevanja in kemoterapije ob sočasni uporabi obeh načinov zdravljenja, kar omogoča boljši izid zdravljenja in možnost uporabe nižjih odmerkov ionizirajočega sevanja za dosego enakega rezultata z manj stranskimi učinki.

Podobno kot citostatiki tudi ionizirajoče sevanje povzroči poleg okvare tumorskih celic tudi okvaro zdravih celic tkiv in organov, ki so v obsevalnem polju. Gre v prvi vrsti za okvaro parenhimskih celic ter okvaro žilja. Pri otroku so posledice okvare po obsevanju večje kot pri odraslih, ker so hitro deleče se in dozorevajoče celice rastočih tkiv bistveno bolj občutljive na obsevanje kot že diferencirane celice zrelih tkiv. Zaradi tega poskušamo zdraviti z obsevanjem čim manj otrok. Dejansko smo v zadnjih dveh desetletjih z obsevanjem v Sloveniji zdravili manj otrok z rakom kot v prejšnjih obdobjih (slika 3). To so omogočili izsledki mednarodnih raziskav, ki preučujejo prognostične kazalnike in različne načine zdravljenja raka pri otrocih. Ugotovili so, da se pri nekaterih vrstah tumorjev oziroma skupinah bolnikov z ugodnimi prognostičnimi kazalniki obsevanju lahko izognemo oziroma lahko takim bolnikom apliciramo nižje odmerke ionizrajočega sevanja ob morebitnem zvišanju odmerkov citostatikov ali ob aplikaciji več citostatikov, ne da bi s tem zmanjšali možnost otrok za ozdravitev. V primeru, da je obsevanje neobhodni del zdravljenja, je ključnega pomena, da je čim bolj natančno, s kar se da zamejenim obsevalnim poljem, v katerega je vključeno čim manj zdravih tkiv. To nam omogoča hiter razvoj radioterapevtske tehnologije in postopkov (načrtovanje obsevanja s CT, MRI in/ali PET, vedno bolj natančnih obsevalnih naprav).

KIRURGIJA

Kirurgija je pomemben sestavni del zdravljenja solidnih tumorjev (npr. tumorjev osrednjega živčevja, mehkotkivnih in kostnih sarkomov, nefroblastoma, nevroblastoma, retinoblastoma itd.), saj je popolna odstranitev tumorja pogosto pogoj za ozdravitev tako bolnega otroka. Seveda kirurško zdravljenje solidnih tumorjev v večini primerov kombiniramo s sistemsko kemoterapijo. Običajno kemoterapija poteka pred lokalnim zdravljenjem s kirurgijo, razen pri možganskih tumorjih (med njimi so izjema tumorji zarodnih celic). Uvodna kemoterapija tumor zmanjša, kar omogoča popolnejšo odstranitev tumorja in manj mutilira-

joč operativni poseg (glej razdelek Kemoterapija). Pri nekaterih vrstah tumorjev in v primeru težje dostopnosti primarnega tumorja za operativni poseg, npr. pri mehkotkivnih in kostnih sarkomih v predelu medenice, lahko tumor pred operativnim posegom tudi obsevamo (glej razdelek Radioterapija). Kirurško zdravljenje prispeva tudi dragocen podatek o učinkovitosti kemoterapije, saj patolog v odstranjenem tkivu oceni delež nekroze v tumorju. Od tega je namreč pogosto odvisna vrsta pooperativnega zdravljenja, morebitna zamenjava kemoterapije ali priključitev pooperativnega obsevanja (ob slabem učinku preoperativne kemoterapije pri nekaterih tumorjih, predvsem sarkomih, kljub popolni odstranitvi primarnega tumorja).

Samo pravilna časovna in tudi količinska kombinacija vseh treh vrst zdravljenja ponuja največ možnosti za ozdravitev otroka z rakom hkrati s čim manj stranskimi učinki zdravljenja. Zato je tesno sodelovanje specialistov različnih strok nujni pogoj. Zelo pomembno je, da otroka ob utemeljenem sumu na raka *takoj* napotimo na Oddelek za hematoonkologijo Pediatrične klinike v Ljubljani, ki je edini center v Sloveniji, kjer se zdravijo otroci z rakom.

POGOSTEJŠE VRSTE RAKA PRI OTROCIH

LEVKEMIJA

Levkemija je najpogostejša vrsta raka pri otrocih (30 %). Akutna limfoblastna levkemija (ALL, B- ali T-celična) se pojavlja v približno 80 % primerov, akutna mieloblastna levkemija (AML) v približno 15 %, kronična mieloična levkemija (bodisi s tipično kromosomsko translokacijo 9:22 kot pri odraslih ali specifična juvenilna mielomonocitna oblika KML) pa se pri otrocih pojavlja izjemno redko. Pri večini levkemij ugotavljamo klonalne kromosomske nepravilnosti, med katerimi so nekatere fenotipsko in prognostično pomembne (npr. recipročne translokacije), saj vodijo v motnje nadzora rasti celice zaradi premika protoonkogena v bližino aktivnega promotorja. Klasičen je primer translokacije MYC protoonkogena na kromosomu 8 pri zreli B-celični levkemiji (Burkittova levkemija) v predel kromosoma 14, v katerem so regulatorna področja za ekspresijo genov za imunoglobuline. Glede na imunofenotip celice in kromosomske nepravilnosti gre kljub enotnemu imenu pri levkemijah za več biološko različnih bolezni, katerih uspešnost ozdravitve se lahko zelo razlikuje (od 10 do 90 %).

Incidenca ALL je največja v starostnem obdobju 2–5 let (tabela 1). Klinični simptomi in znaki so posledica razraščanja levkemičnih celic v kostnem mozgu in retikuloendotelijskem sistemu:

- v jetrih, vranici, bezgavkah s posledično hepatomegalijo, splenomegalijo, povečanjem bezgavk;
- bolečine v dolgih kosteh in sklepih ter citopenija (anemija, trombocitopenija, zmanjšano število normalnih levkocitov) in z njo povezane utrujenost, bledica, nagnjenost h krvavitvi, povišana telesna temperatura ipd.

Tabela 1: Pojavljanje najpogostejših vrst raka po starostnih obdobjih in pogostnost njihovega pojavljanja v starosti do 15 let

PRVO OBDOBJE	DRUGO OBDOBJE	TRETJE OBDOBJE	
0–4 leta (50 % otroških tumorjev)	5–9 let (25 % otroških tumorjev)	10–14 let (25 % otroških tumorjev)	Pogostnost (%)
Levkemija	→		30
Tumorji OŽ	→		21
Sarkomi mehkih tkiv	→	→	7
Nefroblastom	→		7
Nevroblastom	→		7
Retinoblastom			3
Hepatoblastom			
Tumorji zarodnih celic		→	3
	NHL	→	7
		Hodgkinov limfom	
		Osteogeni sarkom	12
	Ewingov sarkom	→	

V periferni krvi bolnika z levkemijo so po navadi prisotni blasti, diagnozo pa dokončno potrdimo s pregledom kostnega mozga. Levkemične blaste morfološko opredelimo po klasifikaciji FABu, vendar je za načrtovanje zdravljenja nujno potrebna še imunofenotipizacija celic s pretočnim citometrom (ki opredeli celične površinske označevalce, specifične za podvrsto levkemije) in ugotavljanje specifičnih klonalnih kromosomskih nepravilnosti. Ob diagnozi je vedno treba z lumbalno punkcijo preveriti prisotnost meningealne infiltracije.

Pri zdravljenju levkemij igra ključno vlogo kemoterapija, ki je v zadnjih desetletjih doživela izjemen razvoj na podlagi pozitivnih rezultatov številnih randomiziranih kliničnih raziskav ter farmakodinamskih in farmakokinetskih študij. S sodobnimi načini zdravljenja pozdravimo približno 75 % bolnikov z ALL in 50 % bolnikov z AML. Intenzivnost zdravljenja in izbor citostatikov sta odvisna od vrste levkemije in skupine tveganja, v katero otroka razvrstimo glede na klinične kazalnike in značilnosti tumorske celice. Za boljši nadzor morebitne bolezni v centralnem živčnem sistemu so v kemoterapevtske sheme vključeni tudi citostatiki, ki prehajajo krvno-možgansko pregrado (npr. metotreksat, ara-C), nekatere citostatike pa apliciramo tudi intratekalno. Tako danes potrebuje profilaktično obsevanje glave, upoštevaje prognostične kazalnike, le še peščica otrok z levkemijo. Pri bolnikih z ALL z visokim tveganjem ter izbranih bolnikih z AML in KML je pomemben del zdravljenja presaditev krvotvornih matičnih celic, ki sledi predhodni visokodozni mieloablativni kemoterapiji z obsevanjem celega telesa (TBI) ali po mieloablativni visokodozni kemoterapiji (kondicioniranje).

TUMORJI OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Tumorji osrednjega živčevja (TOŽ) so druga najpogostejša vrsta raka pri otrocih (21 %) in skupina najpogostejših solidnih tumorjev pri otrocih. Najpogosteje se pojavljajo pri otrocih do četrtega leta starosti, nato pojavnost pada in je najnižja v starosti od 15 do 19 let. Histološko gre za heterogeno skupino tumorjev, ki se razlikujejo po stopnji malignosti. Otroci večinoma zbolijo za tumorji, ki izvirajo iz celic glije (gliomi) in so nizke stopnje malignosti (najpogostejši je pilocitni astrocitom), za visoko malignimi embrionalnimi tumorji (najpogostejši je meduloblastom), medtem ko so visoko maligni gliomi za razliko od odraslih redki. Glede na lokalizacijo delimo TOŽ v supratentorialne (pogostejši pri mlajših od enega leta), infratentorialne oziroma tumorje zadnje kotanje, tj. v malih možganih in možganskem deblu (pogostejši med 1. in 11. letom), in spinalne tumorje. Vzrok za nastanek TOŽ je lahko predhodno zdravljenje z obsevanjem, pogostejši pa so tudi pri nekaterih genetskih boleznih (nevrofibromatoza, Li-Fraumenijev sindrom, Gorlin-Gotzev sindrom, Turcotov sindrom, Hippel-Lindauova bolezen). Možganski tumorji se lahko v določenih primerih (npr. meduloblastom) širijo po leptomeningah ali v druge dele osrednjega živčevja; zasevki zunaj osrednjega živčevja so zelo redki.

Možganske tumorje razdelimo po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije.

Astrocitomi predstavljajo približno 40–55 % vseh TOŽ pri otrocih. Glede na stopnjo diferenciacije (gradus) jih delimo v štiri skupine; astrocitoma stopnje 1 in 2 (pilocitni astrocitom in difuzni astrocitom) spadata med nizko maligne gliome in predstavljata 35 % TOŽ pri otrocih, astrocitoma stopnje 3 in 4 (anaplastični astrocitom in glioblastoma multiforme) pa spadata med visoko maligne gliome (15 % vseh TOŽ pri otrocih). Redkeje se pri otrocih pojavljajo oligodendrogliomi in mešani gliomi (do 10 %).

Najpogostejša maligna neoplazma TOŽ pri otrocih je meduloblastom, ki spada med embrionalne neoplazme, ki vzniknejo iz nezrelih nevroepitelijskih celic. Predstavljajo 25 % TOŽ pri otrocih. V to skupino sodi pet entitet tumorjev; tri so nediferencirane ali primitivne drobnocelične neoplazme živčnega tkiva (infratentorialni primitivni nevroektodermalni tumor (PNET) ali meduloblastom, supratentorialni PNET in ependimoblastom), drugi dve pa imata drugačne histološke značilnosti (visoko maligni atipični teratoidni rabdoidni tumor in meduloepiteliom).

Ependimomi se pojavijo pri približno 10 % otrok s TOŽ, kraniofaringeom pa pri približno 5 % otrok s TOŽ.

Druge vrste TOŽ, kot so tumorji zarodnih celic, tumorji horioidnega pleteža, meningeomi, pinealni tumorji ali nevronalni tumorji, se pojavijo pri otrocih zelo redko.

Klinični simptomi in znaki so odvisni od starosti otroka, lokalizacije tumorja in hitrosti rasti tumorja. Najpomembnejši so jutranji glavobol, bruhanje, motnje vida (edem papile). To so *posredni* simptomi in znaki, ki nastanejo zaradi zapore

pretoka likvorja in posledično zvišanega intrakranialnega pritiska. Pri manjših otrocih lahko ugotavljamo napeto fontanelo in povečan obseg glave, saj lobanjski šivi še niso zaraščeni. Pri tumorjih v zadnji kotanji je pogost znak tortikolis. *Neposredni* simptomi in znaki so posledica infiltracije ali pritiska tumorja na normalne strukture osrednjega živčevja, kar vodi v nevrološke okvare. Pri infratentorialnih tumorjih, lokaliziranih v malih možganih ali možganskem deblu, se pojavljajo vrtoglavica, nistagmus in pareza možganskih živcev, pri supratentorialnih tumorjih pa glavobol, epileptični napadi, izpadi v vidnem polju in drugo, odvisno od lokalizacije tumorja.

Zdravljenje TOŽ je zaradi njihove lege izredno zahtevno. Kljub skokovitemu napredku na področju otroške onkologije kar tretjina vseh otrok, ki umrejo zaradi raka, umre zaradi TOŽ. Pozdraviti uspemo približno polovico teh bolnikov.

Način zdravljenja je odvisen od vrste in mesta rasti tumorja ter starosti otroka. Pri tumorjih nizke stopnje malignosti, kot so nizko maligni gliomi, kraniofaringeom ali zreli teratom, zadostuje že samo operativno zdravljenje. Tumorje visoke malignostne stopnje, npr. embrionalne neoplazme, visoko maligne gliome in večino ependimomov, pa je treba po operativnem posegu dodatno zdraviti z obsevanjem in morebitno kemoterapijo. Obsevanje je lahko le lokalno, ciljano na predel ležišča tumorja; pri nekaterih vrstah TOŽ, ki imajo tendenco zasevanja v likvorski prostor oz. meninge (npr. meduloblastom, germinalni tumorji), je potrebno obsevanje celotne kraniospinalne osi ali ventrikularnega sistema. Kemoterapija s citostatiki, ki prehajajo krvno-možgansko pregrado, je izboljšala preživetje pri otrocih s kemosenzitivnimi oblikami TOŽ (npr. meduloblastom). Pri majhnih otrocih z meduloblastomom se z uporabo izjemno visokih odmerkov citostatikov, ki pa je mogoča le ob podporni presaditvi avtolognih perifernih krvotvornih matičnih celic, skušamo izogniti obsevanju, ki ima v tej starostni skupini izrazite škodne posledice (hud kognitivni upad). Tudi sicer imajo številni otroci, zdravljeni zaradi TOŽ, pomembne dolgoročne posledice.

LIMFOMI

Limfomi so tretja najpogostejša maligna neoplazma otroške dobe. Vzniknejo iz celic limfatičnega tkiva. Delimo jih na Hodgkinove limfome (HB) in ne-Hodgkinove limfome (NHL). Prav ti predstavljajo 60 % vseh limfomov.

HB je maligno obolenje, pri katerem rakave celice predstavljajo mononuklearne Hodgkinove celice ali večjedrne Reed-Sternbergove velikanke, vendar je teh manj kot 1 % vseh celic v tumorju. Največja incidenca HB je v starosti 15–30 let. Nastanek HB povezujejo z dejavniki okolja (infekcija) in genetsko predispozicijo (motenim imunskim odgovorom na okužbo). Poznamo štiri histološke podtipe HB: nodularna skleroza, mešano celični, limfocitna predominanca in limfocitna deplecija. Klinični simptomi in znaki so povečane in neboleče bezgavke v perifernih ložah, najpogosteje na vratu, supraklavikularno, suprasternalno in aksilarno. V primeru povečanja bezgavk v medpljučju se lahko pojavita dražeč kašelj in otežkočeno dihanje. Redkeje je bolezen lokalizirana v bezgavkah trebušne votline, v vranici, še redkeje v pljučih, jetrih, kostnem mozgu ali

kosteh. Lahko se pojavijo tudi sistemski B-simptomi (v 20–30 %): nepojasnjena povišana telesna temperatura nad 38 °C, nočno potenje in nerazložljiva izguba telesne teže za >10 %. Diagnozo postavimo s tankoigelno aspiracijsko biopsijo povečane bezgavke, za določitev histološkega podtipa pa je potreben histološki pregled odstranjene bezgavke. Stadij bolezni po razvrstitvi Ann Arbor določimo z diagnostičnimi preiskavami: UZ trebuha in perifernih bezgavčnih lož, RTGpc, PET-CT, CT pljuč (za oceno pljučnega parenhima), CT ali MRI vratu, trebuha in male medenice ter pregled zgornjega aerodigestivnega trakta (ORL pregled); pri višjih stadijih bolezni je treba opraviti biopsijo kostnega mozga. Zdravljenje HB je zelo uspešno, saj pozdravimo več kot 90 % bolnikov. Vsi bolniki prejmejo kemoterapijo, katere vrsta in trajanje sta odvisna od stadija bolezni. Kemoterapiji sledi obsevanje tistih področij, ki so bila obolela. Pri bolnikih, pri katerih po dveh ciklusih kemoterapije dosežemo kompletni metabolni odgovor na PET-CT in ustrezno zmanjšanje limfomskih infiltratov na CT, obsevanje lahko opustimo.

Za razliko od odraslih so pri otrocih tumorji *NHL* visoke stopnje malignosti. Pojavljajo se pri nekoliko starejših otrocih (incidenca raste do 15. leta starosti). Bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi imunodeficientnimi stanji in bolniki na imunosupresivnih zdravilih imajo v primerjavi z zdravo populacijo višjo stopnjo pojavnosti NHL. Histološko ločimo tri podtipe:

- drobnocelični, nediferencirani limfomi (Burkittov limfom iz zrelih celic B, difuzni velikocelični B-celični limfom, ki ima značilno translokacijo 8:14 in predstavlja 40 % NHL),
- limfoblastni limfomi (več kot 90 % primerov je T-celičnih in predstavljajo 30 % NHL),
- velikocelični limfomi (anaplastični velikocelični limfom, ki je lahko B-celični ali T-celični in ima značilno translokacijo 2:5, predstavlja pa le 10 % NHL).

Burkittov limfom, najhitreje rastočo neoplazmo v otroštvu, najdemo običajno v predelu limfatičnega tkiva glave, vratu, Waldeyerjevega obroča in črevesja. Pogosto se pokaže s klinično sliko akutnega apendicitisa. Limfoblastni limfomi (T-celični) vzniknejo v bezgavkah medpljučja in povzročajo življenje ogrožujoči sindrom traheobronhialne obstrukcije ali sindroom zgornje vene kave. Ker gre za hitrorastoče tumorje, so ob prezentaciji v večini primerov že tudi diseminirani (hematogeni zasevki v osrednjem živčevju, kostnem mozgu, modih) in pomenijo urgentno onkološko stanje, ki zahteva hitro diagnostiko in zdravljenje. Ker so rakave celice pri limfomu/levkemiji zelo občutljive na kortikosteroide, lahko njihova uporaba povzroči sindrom tumorske lize (elektrolitske motnje, moteno delovanje ledvic) ali zabriše klinično sliko in podaljša čas do postavitve diagnoze.

Diagnozo postavimo s tankoigelno aspiracijsko biopsijo povečane bezgavke oz. limfatičnega tkiva, za določitev histološkega podtipa pa je potrebna biopsija. Stadij bolezni določimo z diagnostičnimi preiskavami: UZ trebuha in perifernih bezgavčnih lož, RTGpc, lahko tudi CT pljuč, MRI trebuha, ORL pregled, pregled likvorja in aspiracijska biopsija kostnega mozga. Če najdemo v kostnem mozgu >25 % malignih celic, se NHL klasificira in zdravi kot levkemija.

Bolnike z NHL zdravimo s kemoterapijo; obsevanje se kot del zdravljenja v zadnjih desetletjih redko uporablja. Limfoblastne limfome zdravimo po shemah, ki jih uporabljamo pri otroški ALL, Burkittov limfom in ALCL pa s kombinacijo citostatikov v blokih oz. pulzih. Preživetje bolnikov z NHL je odvisno od podtipa in stadija bolezni; znaša med 65 in 90 %).

MEHKOTKIVNI SARKOMI

Mehkotkivni sarkomi izvirajo iz nezrelih mezenhimalnih celic. Pri otrocih se v 70–80 % pojavlja rabdomiosarkom (RMS), redkeje pa ekstraosalni Ewingov sarkom/periferni PNET, sinovijski sarkom, fibrosarkom, maligni tumor perifernih živčnih ovojnic idr. Rabdomiosarkom (RMS) je pogostejši pri majhnih otrocih, medtem ko je pri adolescentih enako pogost kot drugi mehkotkivni sarkomi. Rabdomiosarkome delimo v histološko ugodne (vretenastocelični, botrioidni, embrionalni) in neugodne (alveolarni) podtipe. Kar 75 % alveolarnih rabdomiosarkomov ima prisotno translokacijo 1:13 (PAX7-FOXO1) ali 2:13 (PAX3--FOXO1). Prisotnost translokacije pa ni specifična le za histološki podtip, temveč ima tudi neugoden prognostični vpliv. Neugodno prognozo imajo tudi bolniki, ki so starejši od 10 let, z zasevki v področnih bezgavkah ali oddaljenimi zasevki, z neoperabilnimi tumorji na neugodnih mestih (parameningealni tumorji vratu in glave, okončine, trup). Klinični simptomi in znaki so odvisni od mesta rasti RMS. Najpogosteje se pojavi v področju glave in vratu: tumor v orbiti povzroči premik zrkla, ptozo, eksoftalmus; tumor v nosnem žrelu povzroči izcedek in obstrukcijo; tumor v predelu baze lobanje povzroči glavobol, bruhanje, parezo možganskih živcev; tumor v predelu srednjega ušesa in obnosnih votlin povzroči znake kroničnega vnetja srednjega ušesa, krvavitve. RMS se pogosto pojavi tudi v genitourinarnem področju (sečni mehur, nožnica, maternica, paratestikularno tkivo, prostata) in lahko povzroči mikcijske motnje, hematurijo, oteklino v skrotumu in vaginalni izcedek. RMS udov se kaže kot oteklina. Redko se pojavi v torakalni steni, retroperitonealno in drugod. Pri 10–20 % otrok so ob diagnozi RMS že prisotni oddaljeni zasevki (pljuča, kostni mozeg, kosti). Diagnozo postavimo z debeloigelno ali kirurško biopsijo, ki poleg histološkega pregleda tkiva omogočita ustrezne molekularnogenetske preiskave. Za zamejitev bolezni je treba opraviti slikovne preiskave (RTGpc, UZ, CT, MRI, scintigrafija skeleta ali PET-CT) in biopsijo kostnega mozga, pri parameningealnih lokalizacijah tumorja tudi citološki pregled likvorja.

Zdravljenje je kombinirano. Običajno začnemo zdraviti s kemoterapijo, ki ji priključimo operacijo in/ali obsevanje. S sodobnimi metodami in režimi zdravljenja pozdravimo do 70 % bolnikov.

KOSTNI SARKOMI

Primarni kostni tumorji predstavljajo v otroškem obdobju 4 % vseh otroških tumorjev. Histološko gre bodisi za osteogeni sarkom ali Ewingov sarkom.

Osteogeni sarkom je najpogostejši primarni rak kosti pri otrocih. Vznikne iz mezenhimskih celic kosti, ki se lahko diferencirajo v hrustančne, vezivne in kost-

ne elemente. Najpogosteje se pojavi v starosti med 15. in 19. letom. Navadno vznikne v metafizah dolgih kosti udov (proksimalni humerus, distalni femur, proksimalna tibia – koleno). Bolniki z germinativno mutacijo gena Rb1 imajo poleg dedne nagnjenosti k nastanku retinoblastoma tudi povečano tveganje za osteogeni sarkom, predvsem v primeru izpostavljenosti radioterapiji.

Klasični klinični simptomi in znaki so bolečina v predelu tumorja, ki se stopnjuje in bolnika zbuja ponoči, oteklina in hujšanje. Redko je prvi znak patološka fraktura. Uporaba protibolečinskih zdravil pri otrocih s kostnimi bolečinami lahko privede do resne zakasnitve v postavitvi diagnoze. Osteogeni sarkom rad metastazira, predvsem v pljuča in kosti. Diagnozo lahko postavimo le s kirurško biopsijo tumorja. Izmed diagnostičnih preiskav je treba opraviti slikovne preiskave prizadete kosti (RTG, CT, MRI), CT pljuč in PET-CT za oceno prisotnosti oddaljenih zasevkov. Bolnike zdravimo s kemoterapijo, saj ima 90 % bolnikov ob postavitvi diagnoze mikroskopske zasevke, ki jih ne moremo dokazati s standardnimi diagnostičnimi metodami za opredelitev stadija. Trditev temelji na zgodovinskih dejstvih: samo z amputacijo prizadetega uda so pozdravili le 10 % bolnikov. S predoperativno kemoterapijo želimo izboljšati učinek po operativnega zdravljenja, ki je pri osteogenemu sarkomu ključnega pomena. Osteogeni sarkom je radiorezistenten tumor, zato je obsevanje le redko del zdravljenja. Preživetje je odvisno od razširjenosti bolezni; v primeru lokalizirane oblike bolezni pozdravimo približno 70 % bolnikov.

Ewingov sarkom/PNET (primitivni ektodermalni tumor) je skupina tumorjev, ki se pojavlja v kosteh ali mehkih tkivih. Skupaj z limfomom, rabdomiosarkomom in nevroblastomom spada v skupino drobnoceličnih, okrogloceličnih, modroceličnih tumorjev. Kar 85 % tumorjev ima značilno translokacijo 11:22. Incidenca je najvišja v starosti 10–15 let. Najpogosteje vznikne v aksialnem skeletu (medenica, hrbtenica), ploščatih kosteh (rebra, lopatica) in dolgih kosteh udov, predvsem spodnjih okončin.

Najpogostejši klinični simptomi in znaki so bolečina in oteklina prizadetega področja, hujšanje, pogosto je zvišana telesna temperatura, prisotni so laboratorijski kazalniki vnetja, vključno povišanje vrednosti laktatne dehidrogenaze (LDH). Ewingov sarkom lahko metastazira v pljuča, kosti in kostni mozeg. Diagnozo postavimo le s kirurško biopsijo tumorja, ki omogoča histološki pregled tkiva in molekularno genetske analize. Izmed diagnostičnih preiskav opravimo slikovne preiskave prizadete kosti (RTG, CT, MRI), PET-CT za oceno prisotnosti skeletnih zasevkov, CT pljuč in biopsijo kostnega mozga.

Zdravljenje je kombinirano. Običajno začnemo zdraviti s predoperativno kemoterapijo, ki ji sledi operacija in/ali obsevanje. Pred ero kemoterapije je preživelo le 10 % bolnikov, podobno kot pri osteogenemu sarkomu in rabdomiosarkomu, v prvi vrsti zaradi pojava oddaljenih zasevkov po operaciji. Danes se pozdravi 60–70 % bolnikov z lokalizirano obliko bolezni in le 10–20 % bolnikov z oddaljenimi zasevki.

NEFROBLASTOM (WILMSOV TUMOR)

Nefroblastom je najpogostejši primarni ledvični tumor pri otrocih in najpogostejši tumor v trebuhu pri otrocih. Izvira iz embrionalnih celic, ki so zasnova za ledvično tkivo. Mnogo redkeje se v ledvici pri otrocih pojavljajo drugi maligni tumorji: svetlocelični sarkom, rabdoidni tumor, prirojeni mezoblastnični nefrom in karcinom. Incidenca nefroblastoma je najvišja med 2. in 5. letom starosti. V 5 % se pojavi sočasno v obeh ledvicah.

Nefroblastom se pogosteje pojavi pri bolnikih z določenimi genetskimi sindromi, kot so WAGR (Wilmsov tumor, aniridija, genitourinarne nepravilnosti, retardacija), sindrom Denys-Drash (gonadna disgenezija) in Beckwith-Wiedemannov sindrom (hemihipetrofija).

Običajno gre za naključno najdbo neboleče zatrdline v trebuhu. Ob tem so otroci neprizadeti kljub pogosto ogromnemu tumorju. Redko se pojavi hematurija, neješčnost, bolečina ali povišan krvni pritisk. Diagnozo v mnogih centrih postavijo le na podlagi slikovne diagnostike (MRI, CT), ki pokaže tumor, ki izvira iz ledvice. V primeru nejasnosti je treba opraviti citološki ali še boljje histološki pregled tkiva. Nefroblastom lahko metastazira hematogeno, najpogosteje v pljuča (RTG pljuč je obvezna preiskava) ali limfogeno v regionalne trebušne bezgavke. Zdravljenje je podobno kot pri drugih tumorjih otroške dobe prilagojeno posameznemu bolniku oz. skupini bolnikov, ki imajo tumor z enakimi latnostmi. V prospektivnih študijah je bilo dokazano, da je preoperativna kemoterapija enako učinkovita kot preoperativno obsevanje. V nadaljnjih študijah so obsevanje vedno bolj opuščali, preživetje pa je kljub temu naraščalo in je danes že 90-odstotno. Danes so otroci zdravljeni s kratkotrajno preoperativno kemoterapijo, ki ji sledita nefrektomija in dokončna potrditev diagnoze nefroblastoma. Glede na izsledke operativnega posega in histološkega pregleda odstranjenega tkiva tumorja in bezgavk se odločamo o morebitni pooperativni kemoterapiji in le redko o lokoregionalnem obsevanju.

NEVROBLASTOM

Nevroblastom je najpogostejši solidni ektrakranialni tumor otroške dobe in povzroči kar 15 % smrti otrok zaradi raka. Hkrati je edinstven zaradi neverjetne heterogenosti klinične slike. Metastatska bolezen pri dojenčkih lahko spontano regredira (stadij Ms – primarni tumor z zasevki v jetrih, kostnem mozgu, koži), pri starejših otrocih pa pomeni trdovratno bolezen (stadij M), ki jo kljub intenzivnemu zdravljenju pozdravimo le pri polovici otrok.

Nevroblastom je embrionalni tumor simpatičnega živčnega sistema, ki izhaja iz primitivnega nevralnega grebena. Lahko se pojavi kjer koli ob poteku struktur simpatičnega živčnega sistema (sredica nadledvičnice, paravertebralni simpatični gangliji na vratu, v prsnem košu, medenici); v 70 % vznikne v trebuhu. Incidenca je najvišja v starosti od 0 do 4 let.

Fenotipska heterogenost je posledica kompleksnih pridobljenih genetskih sprememb v tumorski celici. Nevroblastom se najpogosteje pojavi sporadično. Mo-

lekularnogenetski dogodki predstavljajo aktivacijo protoonkogenov, inaktivacijo tumorskih supresorskih genov ali spremenjeno izražanje genov. Amplifikacija protoonkogena MYCN (MYCNA), ki se pojavi pri 25 odstotkih nevroblastomov, je zanesljiv označevalec agresivnega poteka bolezni z visokim tveganjem za ponovitev in vpliva na izbiro zdravljenja. Za nevroblastom je značilna še izguba heterozigotnosti (LOH), zaradi pridobitve (17q) ali izgube (1p in 11q) dela genetskega materiala, kar preko sprememb v izražanju tumorsko-supresorskih genov in protoonkogenov povzroči spremembe v fenotipu celice (tvorba nevrotropnih dejavnikov in receptorjev zanje). To je glavni razlog za heterogenost kliničnega poteka, saj celice dosežejo različno stopnjo diferenciacije, še preden maligno alterirajo, hkrati pa ti procesi vplivajo tudi na apoptozo, kar pri nekaterih bolnikih (stadij Ms) povzroči spontano regresijo bolezni. Tako lahko pri bolnikih naletimo na povsem zrele tumorje (ganglionevrome), ki jih odkrijemo navadno naključno in jih zdravimo izključno s kirurško odstranitvijo, ali visoko maligne tumorje (nevroblastom), ki so lahko lokalizirani ali metastatski. Lokalizirane oblike tumorjev z ugodno genetsko sliko (brez MYCNA) zdravimo z operacijo, skupaj s predhodno kemoterapijo ali brez nje. Preživetje je dobro, nad 90-odstotno.

Bolniki z metastatsko obliko imajo zasevke v področnih bezgavkah in hematogene zasevke v kostnem mozgu, kosteh (aksialni skelet, lobanja – periorbitalno), jetrih, pljučih, koži in osrednjem živčevju. Ti otroci dajejo vtis hudo bolnega otroka, imajo povišano telesno temperaturo, bolečine in so zelo razdražljivi zaradi kostnih zasevkov, so tudi slabokrvni in imajo lahko periorbitalne ekhimoze. Kadar tipamo tumor v trebuhu, lahko pogosto že na podlagi otrokovega videza sklepamo, ali gre za nevroblastom ali nefroblastom. Pri drugem so otroci kljub velikemu tumorju relativno neprizadeti. Lahko se pojavijo tudi simptomi in znaki zaradi prekomernega izločanja kateholaminov, kot so povišan krvni tlak, znojenje, nemir, bledica, tahikardija, driska ter paraneoplastični pojavi, kot je npr. opsomioklonus (sindrom plesočih rok in oči), ki nastane prek avtoimunega mehanizma.

Na diagnozo nevroblastoma lahko posumimo že na podlagi klinične slike (diferencialna diagnoza nefroblastom, germinativni tumor pri leziji v trebuhu), povišanih vrednosti kateholaminov (VMA, HVA, dopamin) v urinu ter NSE, LDH in feritina v krvi. Odvisno od prizadetosti otroka postavimo diagnozo citološko, s tankoigelno aspiracijsko biopsijo pod nadzorom UZ ali z debeloigelno/odprto biopsijo tumorja. Kadar so prisotni življenje ogrožujoči znaki (npr. pri dojenčku s tumorjem stadija Ms ali hudo hepatomegalijo in moteno jetrno funkcijo zaradi infiltracije jeter z rakavimi celicami, z motnjami dihanja ter v takih primerih delovanja črevesja), je potrebno takojšnje zdravljenje; diagnostične postopke speljemo med samim zdravljenjem. V vzorcu tumorskega tkiva poleg histološkega pregleda vedno opravimo tudi molekularnogenetske preiskave, saj prisotnost amplifikacije protoonkogena MYCN vpliva na izbor zdravljenja. Za opredelitev razširjenosti bolezni je ključna scintigrafija z J-MIBG (jod-metajodbenzilgvanidin), ki se specifično kopiči v nevroblastomskih celicah, in aspiracijska ter debe-

loigelna biopsija kostnega mozga. Primarni tumor in vse zasevke je treba prikazati z MRI- ali CT-preiskavo.

Pri metastatski obliki bolezni ali v primeru pomnoženega protoonkogena MYCN v lokaliziranem tumorju je zdravljenje izjemno intenzivno. Z indukcijsko kemoterapijo skušamo zmanjšati primarni tumor in uničiti zasevke. Remisijo bolezni utrdimo z visokodozno kemoterapijo, ki zahteva avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic. Te lahko zberemo le, če pri bolniku dosežemo remisijo v kostnem mozgu. Vmes zdravimo lokalno primarni tumor z operacijo, ki je zaradi bližine velikih žil in živcev pogosto zelo zahtevna (npr. retroperitonej, vrat, zadnji mediastinum), in obsevanjem. Sledi vzdrževalno zdravljenje z imunoterapijo (protitelesa anti-GD2) in 13-cis-retinoično kislino. Gangliozid GD2 je prisoten na vseh nevroblastomskih celicah: protitelesa, ki se vežejo nanje, pospešijo imunski odgovor organizma, usmerjen proti rakavim celicam. Derivat vitamina A povzroči dozorevanje nezrelih nevroblastomskih celic. Kljub kompleksnemu in agresivnemu zdravljenju se pozdravi le približno 50 odstotkov bolnikov.

TUMORJI ZARODNIH CELIC (GCT)

Tumorji zarodnih celic so zelo heterogena skupina tumorjev, ki vzniknejo iz pluripotentnih primordialnih zarodnih celic, sposobnih embrionalne in ekstraembrionalne diferenciacije. Zarodne celice se praviloma nahajajo v jajčnikih in modih. Ker pa te celice izvirajo iz središčne linije in v razvoju migrirajo v gonade, se lahko tumorji pojavijo kjer koli v mediani liniji (osrednje živčevje, mediastinum, retroperitonej, medenica – trtica). Lahko so benigni ali maligni. Tumorji rumenjakove vrečke (angl. Yolk sac), horiokarcinomi, embrionalni karcinomi in germinomi ter nezreli teratomi so maligni tumorji. Zreli teratomi so benigni tumorji in sledijo dokončni diferenciaciji; vsebujejo lahko strukture organov vseh treh zarodnih plasti.

Germinomi se imenujejo različno, odvisno od mesta rasti (seminom v testisu, disgerminom v jajčniku in germinom v možganih), in imajo morfološke značilnosti nediferenciranega kličnega epitelija.

GCT imajo dva vrhova pojavljanja: prvega v starosti do 3 let, ko večinoma vzniknejo zunaj spolnih žlez v mediani črti (sakrokokcigealno, mediastinum, retroperitonej, pinealna žleza), in drugega v adolescenci, ko večinoma zrastejo v spolnih žlezah.

Diagnozo postavimo s tankoigelno aspiracijsko biopsijo, lahko tudi z biopsijo. Za zamejitev bolezni je treba opraviti ustrezne diagnostične preiskave, kar je nekoliko pogojeno z lokalizacijo tumorja: UZ, CT, MRI, določitev tumorskih markerjev (alfa-fetoprotein – AFP, beta humani horionski gonadotropin – β-HCG, LDH) v serumu, v primeru prizadetosti osrenjega živčevja pa tudi v likvorju.

Zdravljenje je kombinirano. GCT so kemosenzitivni, zato jih zdravimo s kombinacijo kemoterapije (predoperativna ali pooperativna) in operacije. Običajno obsevamo le GCT osrednjega živčevja. Preživetje bolnikov z GCT je več kot 90-odstotna.

RETINOBLASTOM

Retinoblastom je maligni endookularni tumor otrok, ki vznikne v mrežnici. Pojavlja se v dveh oblikah:

- dedni (avtosomno dominantno), pri kateri se tumor po navadi pojavi bilateralno, lahko tudi multifokalno, in v nižji starosti (srednja starost 13 mesecev);
- nededni, pri kateri je tumor običajno unilateralen, unifokalen in se pojavi v višji starosti (srednja starost 24 mesecev).

Pomemben znak za prepoznavo bolezni je levkokorija (bel odsev ali odsev mačjega očesa). Kasneje se pojavi škiljenje, redkeje rdeče in boleče oko, glavkom, slab vid, rubeosis iridis, enostranska midriaza, proptoza ter masa v orbiti. Za postavitev diagnoze je potreben pregled očesa v anesteziji, UZ in MRI orbit ter preiskave za ugotavljanje morebitnega razsoja bolezni (MRI glave in spinalnega kanala, pregled likvorja).

Zdravljenje je odvisno od obsega bolezni, vendar pri nas načeloma ni oblik z zasevki zunaj orbit. Gre za kombinacijo lokalnega zdravljenja (s kriokoagulacijo in fotokoagulacijo, morebitno operacijo, redkeje z obsevanjem) in kemoterapije. Ta je po navadi aplicirana pred operacijo z namenom zmanjšati tumor in povečati možnost za ohranitev vida, kar je seveda poleg ozdravitve cilj zdravljenja. Preživetje bolnikov z retinoblastomom je v razvitih državah 100-odstotno.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Štabuc, B., Primic-Žakelj, M., Zdešar, A. (ur.). Rak pri otrocih in mladostnikih. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2006.
2. Pizzo, P. A., Poplack, D. G. (ur.). Principles and Practice of Pediatric Oncology (Principles & Practice of Pediatric Oncology (Pizzo)). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
3. Lanzkowsky, P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 5. izd. London: Academic Press, 2005.
4. Halperin, C. H., Constine, L. S., Tarbell, N. J., Kun, L. E. (ur.). Pediatric Radiation Oncology, 4. izd. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005.

17 DRUŽINSKI IN DEDNI RAKI

Vaneja Velenik, Andraž Perhavec, Mirjana Rajer, Mateja Krajc

POVZETEK

Raki nastanejo zaradi mutacij v protoonkogenih in tumorskih supresorskih genih, ki so najpogosteje posledica dejavnikov iz okolja, mnogo redkeje pa so podedovane in se prenašajo iz generacije v generacijo. V tem primeru v družini zasledimo značilen vzorec pojavljanja rakov. Glede na ta vzorec razdelimo rake v sporadične, družinske in dedne.

Večina rakov je sporadičnih. Mutacije v genih nastanejo zaradi naključnih dogodkov v celicah ali delovanja dejavnikov iz okolja. Zbolevajo večinoma starejši. Sorodniki zbolelega imajo podobno ogroženost, da zbolijo za rakom, kot splošna populacija.

Približno četrtina bolnikov z rakom ima pozitivno družinsko anamnezo. V teh primerih govorimo o družinskem raku. Pojavlja se v podobni starosti kot sporadični rak in tudi nastane zaradi podobnih dejavnikov iz okolja oziroma zaradi dedovanja sprememb v več nizkopenetrantnih genih v kombinaciji z dejavniki okolja.

Dedni raki se pojavljajo pri 5–10 odstotkih bolnikov z rakom in nastanejo zaradi podedovane mutacije v protoonkogenu ali tumorskem supresorskem genu. V takih družinah najdemo več sorodnikov v več generacijah, ki so zboleli bodisi za istim rakom bodisi za raki, ki jih lahko povezujemo v dedne sindrome za raka. Pojavljajo se od 15 do 20 let prej kot sporadični raki. Isti posameznik pogosto zboli za več raki, ki so značilni za določen dedni sindrom. Vsem bolnikom, ki smo jim na podlagi kliničnih kriterijev postavili diagnozo dednega raka, ponudimo možnost onkološkega genetskega svetovanja, ki vedno zajame vso družino.

Dejavnost onkološkega genetskega svetovanja in testiranja izvaja multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo zdravniki različnih specialnosti, medicinska sestra, molekularni biolog in psiholog. Najprej na podlagi družinskega drevesa ocenimo verjetnost, da ima posameznik mutirani gen. Gensko testiranje praviloma ponudimo le posameznikom, ki imajo več kot 10-odstotno verjetnost za mutirani gen. Začnemo s testiranjem najmlajše že zbolele osebe v družini, saj ima ta največjo verjetnost mutacije gena. Glede na rezultate testa nato ponudimo testiranje še preostalim članom družine, vključno s specifičnimi ukrepi.

UVOD

Vsi raki nastanejo zaradi mutacij v genih. V vsaki rakasti celici je mutiranih več različnih genov. Z nastankom raka povezujemo dve skupini genov, to so protoonkogeni in tumorski supresorski geni. Protoonkogeni so geni, ki kodirajo proteine, ki spodbujajo celično rast in delitev. Z mutacijo lahko postanejo neprimerno/stalno aktivni in se tako spremenijo v onkogene. Protoonkogeni so med procesom karcinogeneze spodbujeni k čim večjemu izražanju. Tumorski supresorski geni so geni, ki kodirajo proteine, ki skrbijo za popravljalne mehanizme DNA in preprečujejo nastanek novih mutacij ali pa zavirajo celično delitev in vodijo v apoptozo. Mutacije protoonkogenov povzročijo, da je izražanje teh proteinov zmanjšano ali da je njihov produkt funkcionalno neaktiven.

Celica postane rakava v zapletenem procesu karcinogeneze, v katerega so vpleteni različni geni in dejavniki iz okolja, ki vplivajo drug na drugega. Večinoma (90–95 %) celice maligno alterirajo zaradi pridobljenih genetskih okvar (t. i. somatskih mutacij) večjega števila genov, do katerih pride sčasoma in zaradi vplivov iz zunanjega ali notranjega okolja celice. Mnogo redkeje je rak posledica podedovane genske okvare, ki se prenaša s staršev na potomce.

V primerih, ko gre v družini za prisotnost dedne genske okvare oziroma mutacije, opažamo pri več družinskih članih enako rakavo bolezen ali značilen vzorec pojavljanja sicer različnih rakov. Taki raki so posledica podedovane genske mutacije. Danes poznamo že kar nekaj genov, ki so lahko vpleteni v razvoj dednih oblik raka. Pri nosilcih okvar v teh genih je verjetnost, da bodo zboleli za določenim rakom, občutno večja kot v splošni populaciji. Niso pa vse mutacije enako penetrantne oziroma se lahko fenotipsko različno izrazijo.

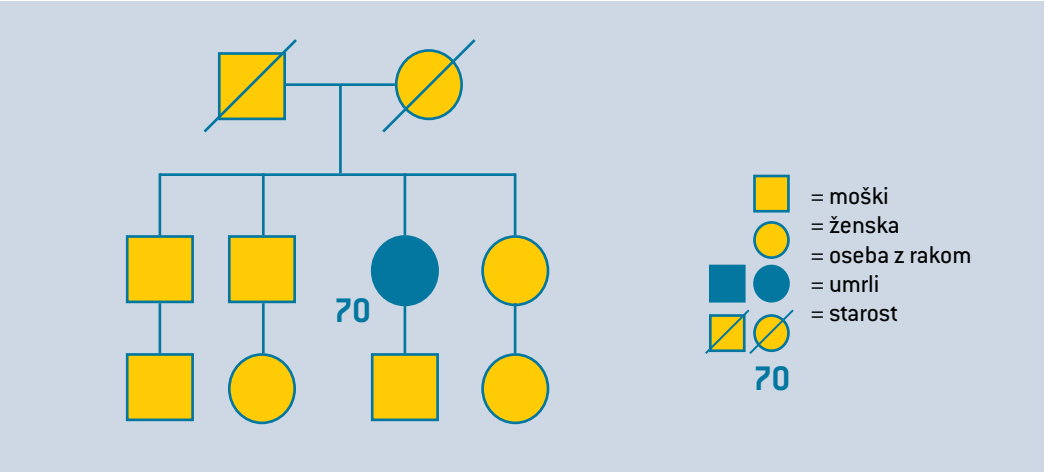
Glede na to, kakšen je vzorec pojavljanja rakavih bolezni v družini, lahko razdelimo rake v tri skupine: sporadični, družinski in dedni raki.

SPORADIČNI RAKI

V to skupino spada velika večina rakov. Bolniki s sporadičnim rakom mutacij v genih, ki so udeleženi pri nastanku raka, ne podedujejo od svojih staršev, temveč jih sprožijo naključni dogodki v celicah ali različni dejavniki iz okolja (npr. kajenje, izpostavljenost ionizirajočemu sevanju, UV-žarkom, nekaterim kemikalijam ipd).

Za nastanek sporadičnega raka mora v celici nastati več mutacij. Celice imajo zelo učinkovite popravljalne mehanizme za popravljanje napak, ki nastanejo na molekuli DNA in s tem preprečujejo nastanek novih mutacij. Zato običajno traja več desetletij, da se v celici nakopiči dovolj mutacij, da ta postane rakava. Kadar gre za mutacije v tumorskih supresorskih genih, mora namreč priti do okvar na obeh alelih tega gena, da se celica preobrazi v maligno. Sporadični raki se zato pojavljajo pri starejši populaciji in so redki pred 50. letom starosti.

Pri sporadičnem raku se mutacije nahajajo le v celicah tumorja. Druge celice (vključno s spolnimi) ne vsebujejo mutacij, zato se te ne dedujejo. Sorodniki zbolelega tako nimajo povišane ogroženosti za raka (razen če so izpostavljeni istemu dejavniku tveganja). Genetsko svetovanje in testiranje družin v tem primeru ni smiselno. Slika 1 prikazuje tipično družinsko drevo pri sporadičnem raku.

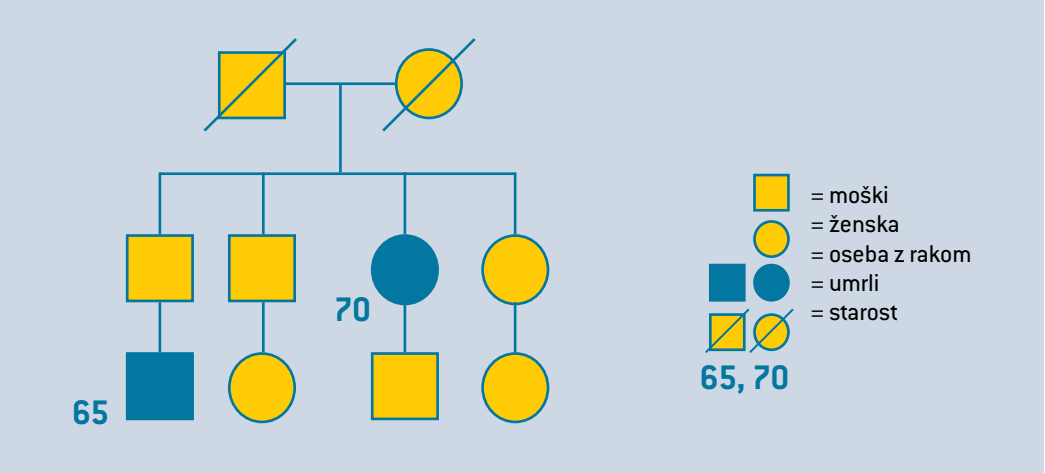


Slika 1. Tipično družinsko drevo pri sporadičnem raku

DRUŽINSKI RAKI

Vsaj četrtina bolnikov z rakom ima pozitivno družinsko anamnezo. To pomeni, da je v isti družini vsaj še en družinski član zbolel za istim rakom. Za te rake je značilno, da se pojavljajo v podobni starosti, kot se pojavljajo sporadični raki. V tem primeru govorimo o družinskem raku.

Družinski raki nastanejo zaradi podobnega življenjskega sloga posameznikov ali podobnih nevarnostnih dejavnikov okolja. V teoriji bi lahko nastali tudi zaradi dedovanja sprememb v več nizkopenetrantnih genih v kombinaciji z dejavniki okolja. Krvni sorodniki teh bolnikov (prvo koleno) imajo približno dvakrat višjo ogroženost za nastanek raka kot splošna populacija. Slika 2 prikazuje tipično družinsko drevo pri družinskem raku.



Slika 2. Tipično družinsko drevo pri družinskem raku

DEDNI RAKI

Dedni raki se pojavljajo pri 5–10 odstotkih bolnikov z rakom. V njihovih družinah najdemo več sorodnikov v več generacijah, ki so zboleli bodisi za istim rakom bodisi za raki, ki jih lahko povezujemo v dedne sindrome za raka. Ti bolniki so pogosto mlajši od petdeset let: zbolevajo torej od deset do dvajset let prej, kot se bolezen običajno pojavlja v populaciji. Zbolevajo lahko večkrat in sicer za istimi ali različnimi raki. Pri njih lahko najdemo prirojeno genetsko okvaro.

Za nastanek dednega raka je torej odgovorna podedovana mutacija v protoonkogenu ali tumorskem supresorskem genu. Posameznik z dednim rakom ima mutiran gen, ki ga je podedoval od enega izmed staršev. Mutacija je prisotna v vseh celicah v telesu (tudi spolnih) in jo zato lahko prenese na svoje potomce. Večina dednih rakov se deduje avtosomno dominantno, kar pomeni, da je za zvišano ogroženost za nastanek raka dovolj ena sama kopija mutiranega gena. Redkeje se dedni raki dedujejo avtosomno recesivno; v tem primeru ima posameznik zvišano ogroženost za nastanek raka le v primeru, če je podedoval mutirani gen od obeh staršev. Ker je penetranca teh genov zelo visoka (lahko celo nad 50 %), imajo nosilci mutiranih genov lahko tudi od 10- do 15-krat višjo ogroženost, da zbolijo za rakom kot splošna populacija.

Mutirani gen, ki je odgovoren za nastanek določenega dednega raka, je pogosto isti kot pri sporadičnem raku (npr. mutirani gen za protein p53 najdemo v rakastih celicah številnih sporadičnih rakov, medtem ko imajo bolniki z Li-Fraumenijevim sindromom mutiran gen v vseh celicah organizma in lahko mutacijo prenesejo na svoje potomce). Za nastanek raka pa ni dovolj, da je mutirana le ena kopija gena. Mutirati mora še drugi, torej neokvarjeni alel mutiranega gena, pri čemer je izguba zdravega alela praviloma posledica mehanizma LOH (angl. loss of heterozygosity). LOH namreč vodi v celično nestabilnost, kar privede do nakopičenja mutacij v več genih iste celice. Pri posameznikih, ki so podedovali mutiran visoko penetranten alel (gen), traja bistveno manj časa, da se bo v eni celici nakopičilo dovolj mutacij za nastanek raka, zato ti posamezniki zbolevajo za rakom 15–20 let prej kot posamezniki s sporadičnimi raki.

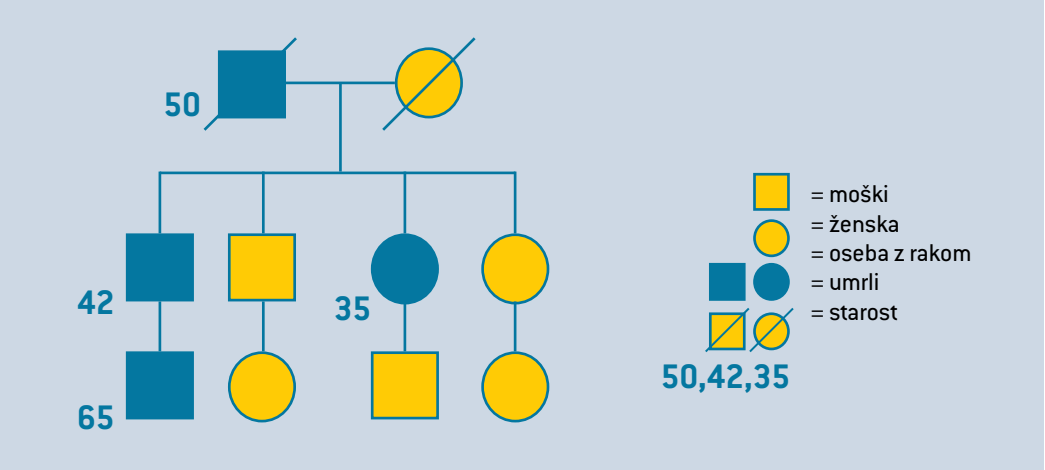
Za dedne rake je značilna tipična družinska in osebna anamneza. Klinični kriteriji dednega raka so:

1. Pojavljanje tipičnih rakov za določen sindrom pri krvnih sorodnikih v prvem in drugem kolenu (npr. mati in teta sta imeli raka dojk, sestra pa raka jajčnikov). Pri majhnih družinah, ki jih je sicer čedalje več, je tudi število zbolelih manjše, zato je pomembno, da se pozanimamo o velikosti družine.
2. Zgodnejši pojav raka kot je običajno (npr. pojav raka na debelem črevesu pri posamezniku, starem 35 let; običajno se ta vrsta raka pojavi po 50. letu starosti).
3. Multipli primarni raki pri istem posamezniku ali pojav raka s tipičnim fenotipom (npr. bilateralni rak dojk ali kombinacije raka dojk in jajčnikov ali raka

desnega kolona in raka danke ali medularnega raka ščitnice in feokromocitoma ali medularnega raka ščitnice in tipičnega fenotipa posameznika). Pri tem gre lahko za sinhrono ali metahrono pojavljanje rakov.

Za diagnozo dednega raka sta torej ključni družinska in osebna anamneza. Pri družinski anamnezi nas zanima, ali je še kdo v družini zbolel za rakom, koliko je bil star, ko je zbolel, in kakšno vrsto raka je imel. Pri osebni anamnezi moramo vprašati, ali je bolnik poleg obstoječega raka zbolel še za kakšnim drugim rakom. Ne smemo pozabiti, da lahko pri določenih dednih sindromih, sicer redkih v populaciji (npr. družinska adenomatozna polipoza, Peutz-Jeghersov sindrom), mutacije nastanejo tudi de novo, kar pomeni, da je mutacija prvič nastala pri tem bolniku in da je njegovi predniki niso imeli. Ti posamezniki nimajo tipične družinske anamneze, pač pa mora sum na dednega raka vzbuditi osebna anamneza. Kadar npr. med kolonoskopijo ugotovimo v debelem črevesu in danki več kot 100 polipov, postavimo sum na družinsko adenomatozno polipozo (mutacija de novo nastopa v 30 % primerov). Podobno velja za Peutz-Jeghersov sindrom, kadar klinično ugotavljamo več polipov/hamartomov tankega črevesa in/ali mukokutane hiperpigmentacije ustnic, ustne sluznice, oči, prstov ali genitalij (mutacija de novo je prisotna v 25 % primerov).

Vsem bolnikom, ki smo jim na podlagi naštetih kliničnih kriterijev postavili diagnozo dednega raka, ponudimo možnost onkološkega genetskega svetovanja, ki vedno zajame vso družino. Slika 3 prikazuje tipično družinsko drevo pri dednem raku. Tabela 1 prikazuje najpomembnejše dedne rake oz. sindrome.



Slika 3. Tipično družinsko drevo pri dednem raku

Tabela 1. Najpomembnejši dedni raki oz. sindromi, mutirani geni, ki jih povzročajo, pogostnost pojavljanja in penetranca

DEDNI RAK	GEN	POGOSTNOST	PENETRANCA
Dojk in jajčnikov	*BRCA1, BRCA2*	1 na 400 (oba gena skupaj)	Rak dojk: 80 % Rak jajčnikov: 20–40 %
Družinska adenomatozna polipoza	*APC*	1 na 6000–13.000	Rak debelega črevesa in danke: 100 %
Dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke	*Geni MMR (MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6)*	1 na 200–1000	Rak debelega črevesa in danke: 80 % Rak endometrija: 40 % Pogostejše pojavljanje tudi drugih rakov (želodec, ovarij, hepatobiliarni in urinarni trakt, tanko črevo)
Dedni melanom	*CDKN2A, CDK4*	1 na 10.000	Maligni melanom: 50–95 % Pogostejše pojavljanje raka trebušne slinavke in možganskih tumorjev
MEN 1 (angl. *Multiple endocrine neoplasia*)	*MEN1*	1–2 na 100.000 ali 1 na 30.000	Primarni hiperparatiroidizem: 90 % ali več Nevroendokrini tumorji trebušne slinavke: 60–70 % Tumorji hipofize: 15–40 %
MEN 2	*RET*	1 na 30.000	Medularni rak ščitnice: 90–100% Feokromocitom: 25–50 % Primarni hiperparatiroidizem: 20 % (pojavlja se samo pri MEN 2A) Tipičen fenotip (pojavlja se samo pri MEN 2B)
Li-Fraumenijev sindrom	*TP53*	1 na 20.000	Sarkomi: 70–90 % Pogostejše pojavljanje raka dojk, tumorjev centralnega živčnega sisema, nadledvične žleze, levkemij
Hereditarni sindrom difuznega raka želodca	*E-cadherin (CDH1)*		Rak želodca: 80 % Pogostejše pojavljanje lobularnega raka dojke in raka debelega črevesa
Retinoblastom	*RB1*	1 na 3500–25.000	Retinoblastom: 90 % Pogostejše pojavljanje sarkomov
Peutz-Jeghersov sindrom	*STK11*	1 na 25.000–300.000	Rak debelega črevesa in danke: 39 % Rak dojke: 32–54 % Rak želodca: 29 % Rak tankega črevesa: 13 % Rak trebušne slinavke: 11–36 % Ginekološki raki: 13–18 %

Naj poudarimo, da poznamo še veliko sicer manj penetrantnih genov, povezanih z zmerno/visoko ogroženostjo za določene rake, pri katerih je testiranje smiselno in ga že izvajamo, saj imamo na voljo ustrezne presejalne/preventivne preglede oz. ukrepe.

Kot primer lahko navedemo rak dojk: v nekaterih družinah, v katerih se rak dojk pojavlja pogosteje, gre lahko za posledico okvar v manj penetrantnih genih, povezanih z zmerno zvišano ogroženostjo za pojav te bolezni. Ti geni so npr. *PALB2, CHEK2, ATM*. Nosilke patogenih sprememb v teh in nekaterih drugih genih so približno 2- do 3-krat bolj ogrožene, da zbolijo za rakom dojk, kot druge ženske, v primeru pozitivne družinske anamneze pa je ogroženost lahko tudi višja. Na ogroženost pomembno vplivajo dejavniki okolja, zelo verjetno pa

tudi določene dodatne, trenutno še neznane ali nezadostno raziskane različice v dednem zapisu. Smernice za spremljanje nosilk genetskih sprememb v genih, povezanih z zmerno ogroženostjo za pojav raka dojk, se pomembno razlikujejo od tistih, ki veljajo za nosilke mutacij *BRCA*. Ker je o omenjenih genih vsako leto na voljo več podatkov, pričakujemo, da se bodo navodila za spremljanje nosilcev v prihodnosti spreminjala, zato jih je treba redno posodabljati.

ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE

Bolnike, za katere na podlagi družinske in osebne anamneze sumimo, da imajo dednega raka, ali potrebujemo genetski izvid zaradi načrtovanja zdravljenja, napotimo v ambulanto za onkološko genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana. Dejavnost onkološkega genetskega svetovanja in testiranja izvaja multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo zdravniki različnih specialnosti (klinični genetik, epidemiolog, kirurg, radioterapevt, internist onkolog, ginekolog, radiolog, pediater idr.), medicinska sestra, molekularni biolog in psiholog.

V ambulanto za onkološko genetsko svetovanje napotimo tudi zdrave posameznike, ki izhajajo iz družin z znano mutacijo oziroma za katere na podlagi družinske anamneze sumimo, da so lahko nosilci podedovane genetske okvare.

Po napotitvi v ambulanto za genetsko svetovanje moramo najprej oceniti verjetnost, da ima posameznik mutiran določeni gen. To storimo na podlagi družinskega drevesa, ki zajema vsaj tri generacije. Podatke o rakih v družini na podlagi podatkov, ki nam jih posredujejo bolniki, preverimo v registru raka za Slovenijo. Nato s pomočjo različnih statističnih modelov izračunamo verjetnost prisotnosti mutacije določenega gena. Posameznikom, pri katerih je več kot 10-odstotna verjetnost, da imajo mutiran določeni gen, ponudimo gensko testiranje. Pri manj kot 10-odstotni verjetnosti se o izvedbi genskega testiranja odločamo individualno, na konziliju multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje in testiranje.

Dovolj visoka verjetnost mutacije pa ni dovolj, da bolniku ponudimo gensko testiranje. Izpolnjena morata biti še dva pogoja:

- rezultate testa znamo ustrezno interpretirati;
- rezultat testa bistveno vpliva na obravnavo posameznika in njegovih sorodnikov.

Preden izvedemo testiranje, posamezniku oz. družini natančno razložimo, kaj lahko pričakujejo od testiranja, kakšni so možni rezultati testa in ukrepi (glede na rezultat testa). Po pisni privolitvi posamezniku odvzamemo krvni vzorec in opravimo testiranje. Po prejemu rezultatov testiranja posameznika ponovno povabimo na svetovanje, na katerem mu še enkrat razložimo, kaj pomenijo test in njegovi rezultati. Če testirani želi izvedeti rezultate testa, mu jih povemo in pripravimo načrt možnih ukrepov.

Najprej testiramo najmlajšo že zbolelo osebo v družini, saj ima največjo verjetnost mutacije gena. Rezultat testa je lahko pozitiven, negativen ali nejasen.

- Pozitiven: Prisotna je znana mutacija v genu, povezanem z dednimi raki. Preiskovanec je glede na preiskovani gen oz. sindrom bolj ogrožen, da zboli za nekaterimi vrstami raka. Po prejemu pozitivnega rezultata testiranje ponudimo sorodnikom, ki bi glede na družinsko drevo lahko bili nosilci mutacije. Verjetnost, da otrok podeduje mutacijo je 50-odstotna. Posameznikom znotraj družine, pri katerih smo potrdili mutacijo in imajo torej večjo verjetnost, da bodo zboleli za rakom, predstavimo ukrepe, ki:
  - zmanjšujejo verjetnost pojava raka (npr. nosilcem mutacije genov *BRCA1* in *BRCA2* lahko ponudimo preventivno mastektomijo in adneksektomijo, nosilcem mutacij na genih *MMR* omogočamo letne kolonoskopije s polipektomijami, nosilcem mutacije gena *APC* ponudimo preventivno kolektomijo s proktektomijo ali brez nje, nosilcem mutacije gena *RET* pa preventivno totalno tiroidektomijo) in/ali
  - omogočajo zgodnje odkrivanje raka (npr. mamografija v kombinaciji z magnetnoresonančno preiskavo dojk pri nosilkah mutacij *BRCA1* in *BRCA2*, ki se ne odločijo za preventivno mastektomijo; redni dermatološki pregledi z dermatoskopijo pri nosilcih mutacije gena *CDKN2A*; redne kolonoskopije pri nosilcih mutacij genov MMR (angl. mismatch repair, popravljanje neujemanja baznih parov)).
- Ob testiranju lahko ugotovimo okvaro v genu, ki je povezan z drugim genetskim sindromom, kot je tisti, za katerega je bila oseba testirana. Če ocenimo, da bi bilo to pomembno za preiskovančevo zdravje, ga o tem obvestimo.
- Negativen (v družini ni znane mutacije): Preiskovanec ni nosilec mutacij v pregledanih genih. Negativen izvid ne more povsem izključiti genetskega vzroka za bolezen pri preiskovancu/v družini, saj je lahko sprememba prisotna v katerem izmed genov, ki ni bil pregledan, ali pa je z uporabljeno metodo ni mogoče zaznati (tehnična omejitev). V teh primerih ocenimo ogroženost glede na družinsko drevo in klinično sliko.
- Negativen (v družini je znana mutacija): Preiskovanec ni nosilec mutacije v pregledanem genu. Sorodniki, pri katerih smo s testiranjem izključili mutacijo, imajo podobno ogroženost za pojav raka, kot velja za splošno populacijo.
- Nejasen: Zaznana je bila sprememba oz. variacija, katere pomena trenutno ne znamo opredeliti. Tovrstne spremembe se lahko sčasoma izkažejo za vzrok dednih rakov ali pa se kasneje odkrije, da gre za normalne, neškodljive različice. Vsem preiskovancem z nejasnimi izvidi priporočamo, da se enkrat na leto posvetujejo z našo ambulanto za ponovno oceno najdenih sprememb. Včasih so smiselne dodatne preiskave pri svojcih.

SKLEP

Čeprav dedni raki zavzemajo majhen delež med vsemi raki, je izjemnega pomena, da odkrijemo posameznike, pri katerih se pojavijo. Na dedni rak pomislimo, ko se isti rak pojavlja pri več družinskih članih, pri nižji starosti kakor običajno, če ima bolnik več rakov, ki kažejo na dedni sindrom, ali ob pojavu zelo redkih rakov (npr. rak dojke pri moškem). Take bolnike je treba napotiti v ambulanto za genetsko svetovanje. Ob ugotovitvi, da gre za dedno obliko raka, so bolniki in njihovi krvni sorodniki deležni posebne obravnave, ki vključuje svetovanje, pogosto sledenje in izvedbo ustreznih preiskav ter v določenih primerih celo preventivne terapevtske ukrepe. Cilj posebne obravnave je, da preprečimo razvoj raka ali da ga odkrijemo čim bolj zgodaj.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Genetic/Familial High-risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). version 2.2016; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf (dostop aprila 2018).
2. Genetic/Familial High-risk Assessment: Colorectal. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). version 2.2015; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf (dostop aprila 2018).
3. Strachan, T., Read, A. Human Molecular Genetics. 4. izdaja. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LCC; 2011.

SPECIALNA ONKOLOGIJA

18 RAKI KOŽE

Barbara Perić

POVZETEK

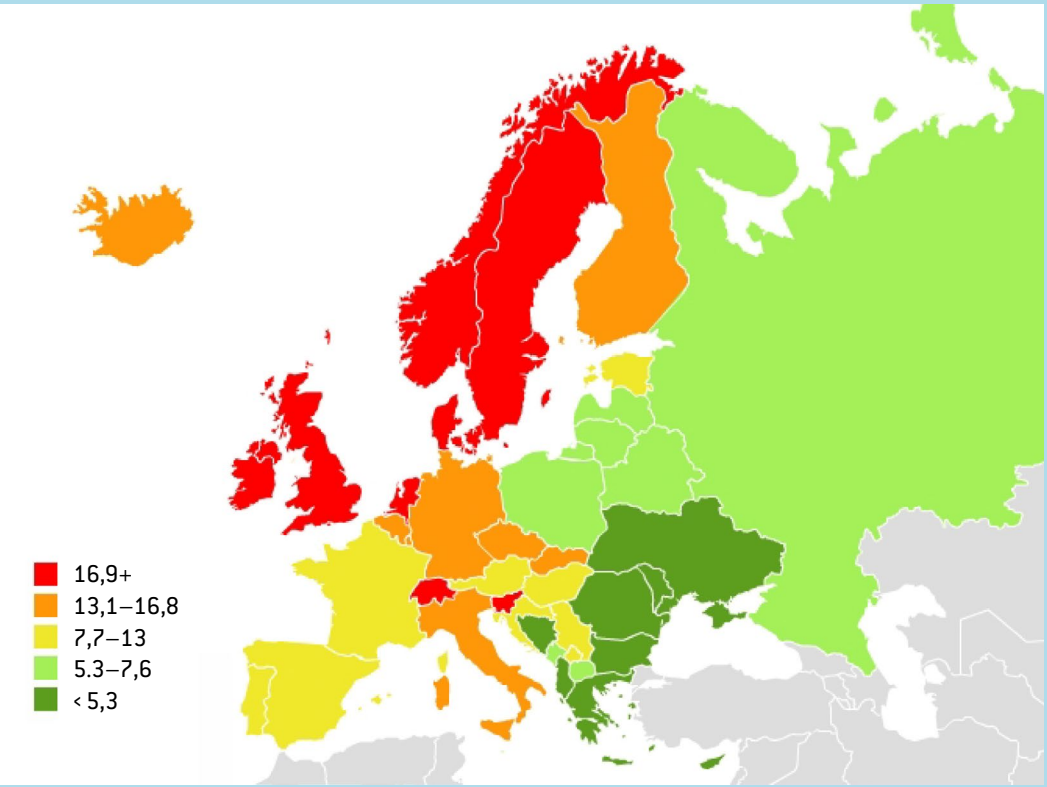
Kožni rak spada med najpogostejše oblike raka. Sodobni način preživljanja prostega časa in navade oblačenja namreč botrujejo še vedno naraščajoči incidenci kožnega raka v razvitih državah. Številne raziskave s področja preventive in zdravljenja kožnega raka so v zadnjih dveh desetletjih vplivale na zgodnejše odkritje teh vrst raka ter izboljšano preživetje bolnikov z oddaljenimi zasevki. Kožne rake delimo na melanomske in nemelanomske, obema pa je skupen dejavnik tveganja, to je izpostavljenost UV-žarkom. Nemelanomski raki so znatno pogostejša oblika kožnega raka in nastanejo pogosto na kronično izpostavljeni koži. Kar 80 odstotkov teh rakov predstavlja bazalnocelični rak kože, štiri- do petkrat redkejši je ploščatocelični rak kože. Večinoma so to počasi rastoči tumorji svetlopolte populacije, ki redko zasevajo, vendar kljub temu pogosto zahtevajo dolgotrajno zdravljenje. Rastejo namreč lokalno destruktivno in se pogosto ponavljajo, kar pušča neželene estetske posledice. Redek, a bolj maligen nemelanomski kožni rak je karcinom Merklovih celic, ki spada v skupino nevroendokrinih rakov. Melanom kože zaseva pogosto in je vzrok veliki večini s kožnim rakom povzročenih smrti. Incidenca tega raka v Sloveniji narašča: letno tako zboli nekaj manj kot 700 bolnikov. Klinična slika in dermoskopija kožnih sprememb pomagata pri odločitvi, kateri kožni tumorji zahtevajo kirurško biopsijo. Ta je pri nemelanomskem kožnem raku lahko tudi že zadostno zdravljenje. Pri melanomu se o nadaljevanju zdravljenja odločamo na podlagi debeline tumorja po Breslowu. Ta debelina, prisotnost ulceracije in morebitnega zasevka v področni bezgavki so tudi najpomembnejši prognostični dejavniki kožnega melanoma. Slikovna diagnostika je pri kožnem raku le redko potrebna, zgolj pri tretjem stadiju kožnega melanoma se odločimo za PET-CT, katerega specifičnost in senzitivnost sta pri odkrivanju oddaljenih zasevkov najvišji. Najuspešnejše zdravljenje lokalno ali lokoregionalno napredovalega kožnega raka je kirurško. Pri kožnem melanomu temu lahko sledita radioterapija in imunoterapija. Oddaljeni zasevki nemelanomskega kožnega raka so redki. Zdravljenje oddaljenih zasevkov kožnega melanoma je bilo do leta 2011 le redko uspešno. Od takrat so na voljo tarčna zdravila in inhibitorji nadzornih točk imunskega sistema, ki so znatno izboljšali preživetje bolnikov z oddaljenimi zasevki kožnega melanoma.

MELANOM

Melanom je kožni rak, ki se razvije iz melanocitov. Melanociti so pigment sintetizirajoče celice v stratum basale povrhnjice. Poleg kože lahko melanom odkrijemo tudi v očesu, na meningah in sluznici prebavil, genitalij ali analnega predela. Melanom zaseva pogosteje od drugih vrst kožnega raka in je odgovoren za 90 odstotkov s kožnimi raki povzročenih smrti.

EPIDEMIOLOGIJA

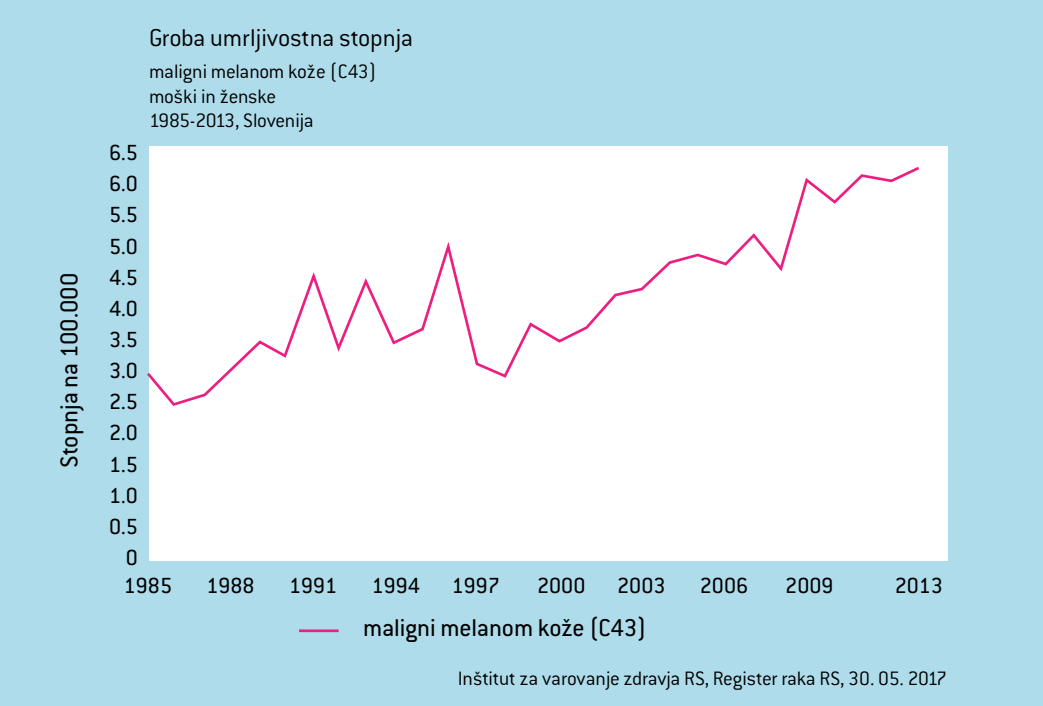
Incidenca kožnega melanoma (KM) še vedno narašča tam, kjer je svetlopolto prebivalstvo pretirano izpostavljeno sončnim žarkom. Le v Avstraliji z incidenco 50–60/100.000 od leta 2005 opažajo počasen upad incidence. V Evropi je incidenca te vrste kožnega raka med 10–20/100.000 prebivalcev, v ZDA pa 20–30/100.000. V Sloveniji je bila v letih 2009–2013 groba incidenčna stopnja kožnega melanoma 24,1/100.000, kar nas uvršča v sam vrh evropskih držav. Letno se tako z diagnozo kožni melanom v Sloveniji sooči skoraj 700 bolnikov.



Slika 1: Mednarodna agencija za raziskave raka; evropska incidenca kožnega melanoma za oba spola

Kljub temu da melanom predstavlja le štiri odstotke vseh novoodkritih rakov, je po pogostnosti na šestem mestu pri ženskah in na sedmem mestu pri moških v Sloveniji. Drugje v svetu je pogostejši pri moških kot pri ženskah.

Kljub velikim naporom, vloženim v preprečevanje in zgodnje odkrivanje melanoma, ter napredku zdravljenja v večini zahodnih držav še ne zaznavajo znižanja umrljivosti zaradi kožnega melanoma.



Slika 2: Groba umrljivost zaradi kožnega melanoma v Sloveniji

DEJAVNIKI TVEGANJA

Melanom se najpogosteje razvije iz melanocitov soncu intermitentno izpostavljene kože. Redkeje se razvije iz melanocitov mrežnice ali na sluznici prebavil in anogenitalnega predela. Na tveganje za pojav melanoma vplivajo številni dejavniki.

- *Tip kože.* Tveganje je odvisno od tipa kože. Največje je pri svetlopoltih osebah (1 oseba od 40), znatno nižje pa pri temnopoltih (1 od 1.000) ali Latinoameričanih (1 od 200). Tudi vrsta nastalega melanoma je odvisna od tipa kože; pri temnopoltih prevladuje akralnolentiginozni tip melanoma, ki se pojavi na rokah ali stopalih. Pri svetlopoltih osebah je tveganje za nastanek melanoma odvisno od tipa kože. Ločimo šest tipov kože, največje tveganje pa pripisujemo koži tipov 1 in 2.



Slika 3. Kožni tipi po Fitzpatricku. Koža na soncu: tip 1 vedno rdečina, redko porjavi; tip 2 pogosto rdečina, redko porjavi; tip 3 blaga rdečina, postopna porjavitev; tip 4 redko rdečina, zlahka porjavi; tip 5 izjemoma rdečina, porjavi zlahka; tip 6 nikoli rdečina.

- *Sončni žarki.* Tveganje za pojav kožnega melanoma in nemelanomskih kožnih rakov je odvisno tako od tipa kože kot od izpostavljenosti UV-žarkom. Tako UV-žarki A kot B naravnega ali umetnih virov (solarij) delujejo kancerogeno. UV-žarki namreč ob tem, ko povzročajo tako zaželeno porjavitev kože in sprožijo tvorbo vitamina D, delujejo tudi mutageno in zavrejo delovanje imunskega sistema. Žarki, ki dosežejo površje zemlje, so pravzaprav zgolj UV-žarki B in UV-žarki A, saj UV-žarke C zaustavi ozonska plast. Večino UV-žarkov B koža odbije, le 30 odstotkov jih vstopi v epidermis, kjer pa so zaradi visoke energije biološko aktivni, povzročijo eritem ali opeklino. UV-žarki A imajo znatno nižjo energijo, vendar predstavljajo 95 odstotkov UV dela spektra. Prodrejo lahko globlje v kožo; v 80 odstotkih vse do dermisa, v 20 pa celo dlje. Ker njihov učinek ni takoj opazen, so nevarnejši.

  Najpomembnejši dejavnik tveganja je t. i. intermitentna izpostavljenost soncu ter izpostavljenost v času otroštva in adolescence. Šibkejši dejavnik tveganja je kronična ali poklicna izpostavljenost, razen v primeru kožnega melanoma glave in vratu. Tudi drugi dejavniki tveganja so povezani z izpostavljenostjo UV-žarkom; število novonastalih nevusov, sončne opekline in prisotnost aktiničnih keratoz so statistično značilno povezani z večjim tveganjem za pojav tega raka.

- *Nevusi.* Poleg tipa kože in izpostavljenosti UV-žarkom na tveganje vpliva tudi število atipičnih oz. displastičnih nevusov. To so nevusi premera > 6 mm, nepravilne oblike in barve. Pri posamezniku s sindromom atipičnih nevusov se tveganje za kožni melanom poveča za petkrat. Tudi pri osebah s številnimi atipičnimi nevusi kožni melanom najpogosteje nastane na predhodno nespremenjeni koži. Le 25 odstotkov kožnih melanomov povezujemo s predhodno prisotnim nevusom. Odstranjevanje displastičnih nevusov, ki niso sumljivi, ni priporočljivo.

- *Starost.* Incidenca kožnega melanoma narašča s starostjo, povprečna starost bolnikov je 62 let. Poudariti je treba, da je melanom kljub temu eden najpogostejših rakov mladih odraslih oseb.

- *Spol.* V večini držav za kožnim melanomom zboli več moških kot žensk. Vseživljenjsko tveganje pri moških je 1,5-krat višje kot pri ženskah. V Sloveniji je incidenca kožnega melanoma višja pri ženskah kot pri moških.

- *Imunosupresija.* Imunosupresija je dejavnik tveganja za pojav kožnega melanoma in slabše preživetje bolnikov.

- *Predhodno odstranjeni melanom.* Osem odstotkov bolnikov s kožnim melanomom v prvih dveh letih po odstranitvi tumorja zboli za novim primarnim kožnim melanomom.

- *Družinska anamneza.* Pet do deset odstotkov melanoma se pojavlja v družinah z visokim tveganjem. O povečanem tveganju govorimo že, če sta v družini dva ali več sorodnikov s kožnim melanomom v prvem ali drugem kolenu sorodstva. Poleg kožnega melanoma se v teh družinah pojavljajo tudi rak trebušne

slinavke, mezotelij in očesni melanom. Družinsko obliko kožnega melanoma povezujemo z nizko in visoko penetrantnimi geni. Najbolj znan nizko penetranten je gen *MC1R* z zapisom za receptor melanokortina. Do sedaj raziskani visoko penetrantni geni, ki vplivajo na nastanek melanoma, pa so *CDK4, CDKN2A, POT1*, *TERT* in *BAP1*. Najpogosteje je za t. i. dedno obliko kožnega melanoma odgovoren gen *CDKN2A*, saj mutacije tega gena odkrijemo pri 2 odstotkih bolnikov s kožnim melanomom.

KLINIČNA SLIKA

Kožni melanom se najpogosteje pojavi na predhodno nespremenjeni koži kot melanocitno znamenje z nepravilnim robom, neenakomerno obarvanostjo in površino, lahko je prisotna tudi povrhnja poškodba oz. ulceracija. Vsako pigmentno kožno znamenje, ki s časom kaže spremembo velikosti, barve ali oblike je treba odstraniti in opraviti patohistološki pregled. Pri osebi s spremenjenim kožnim znamenjem pregledamo kožo v celoti (tudi skalp, področje med prsti, intertriginozne predele) in potipamo periferne bezgavčne lože. Pri pregledu kožnih sprememb si lahko pomagamo z dermoskopom. Ob uporabi dermoskopa se razmerje med odstranjenimi benignimi in malignimi kožnimi spremembami z 18 : 1 (samo klinični pregled) zmanjša na 4 : 1 (dermoskopija).

Kriteriji ABCDE so memotehnično sredstvo za zdravstveno osebje in laike, ki omogočajo zgodnje prepoznavanje sumljivih kožnih sprememb.

Tabela 1. Kriteriji ABCDE zgodnjega odkrivanja kožnega melanoma

A B C D E	
A	Asimetrija
B	Rob (Border)
C	Barva (Color)
D	Premer (Diameter > 6 mm)
E	Evolucija

BIOPSIJA

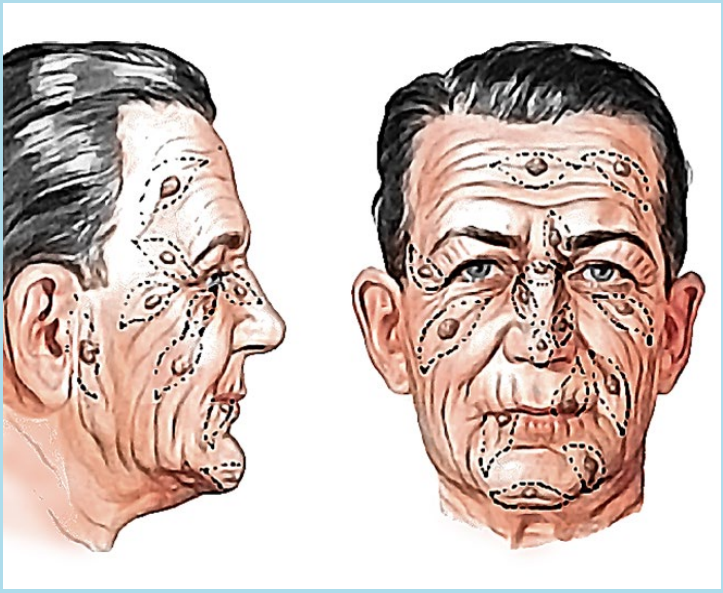
Če želimo odkriti, za kakšno vrsto kožne spremembe gre, moramo opraviti biopsijo večine klinično sumljivih kožnih sprememb. Da bi patolog lahko postavil diagnozo, potrebuje nepoškodovan vzorec celotne debeline kože.

Najpogosteje opravimo kirurško biopsijo spremembe; spremembo izrežemo v celoti, eliptični rez pa orientiramo tako, da omogoča kasnejšo reekscizijo in ne moti limfne drenaže. Na udih je to vzdolžno, drugje sledimo Langerjevim kožnim linijam. Skupaj s spremembo odstranimo 3–5 mm zdravega tkiva. Rez mora zajeti celotno debelino kože. Pri biopsiji vzdolžne melanonihije nohta moramo s klinasto biopsijo zajeti spremenjeni del nohta in matriksa.

Če nas zaradi razmerja med velikostjo kožne spremembe in preostanka zdrave kože skrbi končni izgled brazgotine, lahko za postavitev diagnoze uporabimo

tudi »punch« biopsijo ali incizijsko biopsijo najdebelejšega ali najtemnejšega dela spremembe.

Krioterapija ali elektrodesikacija sumljivih kožnih sprememb sta neustrezna posega, saj ne omogočata postavitve patohistološke diagnoze, odsvetuje pa se tudi ostržna (angl. shave) biopsija, saj ta pogosto preplitvo zajame vzorec kože.



Slika 4. Langerjeve linje pri načrtovanju biopsije na obrazu

HISTOLOŠKI TIPI MELANOMA

Pravilna opredelitev melanocitne spremembe je lahko zelo zahtevna, zato je priporočljivo, da vzorec kože ob sumu na kožni melanom pregleda izkušen dermatopatolog. Ta mora navesti tiste lastnosti tumorja, ki kot del standardiziranega histopatološkega izvida omogočajo odločanje o nadaljevanju zdravljenja. Najpomembnejše lastnosti tumorja, ki morajo biti navedene v poročilu, so **debelina spremembe po Breslowu, globina invazije po Clarku, prisotnost ulceracije, število mitoz in ocena robov odstranjene spremembe**. Če je mogoče, je v poročilu naveden tudi histomorfološki tip melanoma, kljub temu da ta ne vpliva na prognozo bolnika. Tako ločimo:

- *površinje rastoči tip melanoma* (superficial spreading melanoma, SSM), ki s 70 odstotki vseh kožnih melanomov predstavlja najpogostejšo obliko bolezni svetlopoltih, pogosto nastane na mestu predhodnega nevusa;
- *nodularni melanom,* drugo najpogostejšo obliko, ki se pojavi v 15 odstotkih; nastane na predhodno nespremenjeni koži;
- *lentigo maligni melanom*, ki se pojavlja v 5 do 10 odstotkih na soncu kronično izpostavljenih mestih starejših oseb in ima značilen izgled velike, neenakomerno obarvane spremembe nepravilnih robov. Razlikuje se od lentigo malig-

ne, ki označuje proliferacijo melanocitov vzdolž bazalne membrane epidermisa, pogosto opisano kot melanom in situ;

- *akralno lentiginozni tip*, najredkejšo obliko svetlopoltih oseb (2–8 %), vendar najpogosteje odkriti kožni melanom temnopoltih (35–60 %). Pojavlja se kot subungvalni, palmarni ali plantarni kožni melanom;
- *amelanotični melanom*, ki je naredkejši. Rožnato papulo brez spremembe obarvanosti je težko prepoznati kot kožni melanom. Podatek o rasti, asimetrija in nepravilni robovi narekujejo potrebo po biopsiji.

V zadnjih letih je poleg klasičnega histopatološkega opisa kožnega tumorja vse bolj v ospredju molekularnogenetska opredelitev bolezni. Pri kožnem melanomu pogosteje kot pri drugih rakih odkrijemo mutacijo kinazne signalne poti RAS--RAF-MEK-ERK. Kar pri 60 odstotkih melanomov tako odkrijemo mutacijo gena *BRAF*. Kljub temu da poznamo več kot petdeset različnih mutacij *BRAF*, je pri 85 odstotkih melanomov prisotna V600E točkovna mutacija *BRAF*, ki povzroča zvečano aktivnost beljakovine. Drugo pomembno mutacijo odkrijemo znotraj iste signalne poti; 15 do 26 odstotkov melanomov nosi mutacijo *NRAS*.

Odkritje molekularno genetskih razlik kožnega melanoma je omogočalo razvoj tarčne terapije napredovale oblike bolezni, sama analiza pa je ponekod v svetu del standardne opredelitve primarnega tumorja.

ZAMEJITEV BOLEZNI

Stadij bolezni pri malignih tumorjih vedno opredelimo z opisom primarnega tumorja, s prizadetostjo bezgavk in prisotnostjo morebitnih oddaljenih zasevkov. Leta 2016 je American Joint Committe on Cancer (AJCC) objavil prenovljene smernice določanja stadija kožnega melanoma. Osma izdaja priročnika AJCC Cancer Staging Manual sledi že uveljavljeni klasifikaciji kožnega melanoma, prinaša pa tudi novosti opredelitve tumorjev T1, regionalnih zasevkov in razvrščanja bolnikov z oddaljenimi zasevki v podskupine.

T – primarni tumor

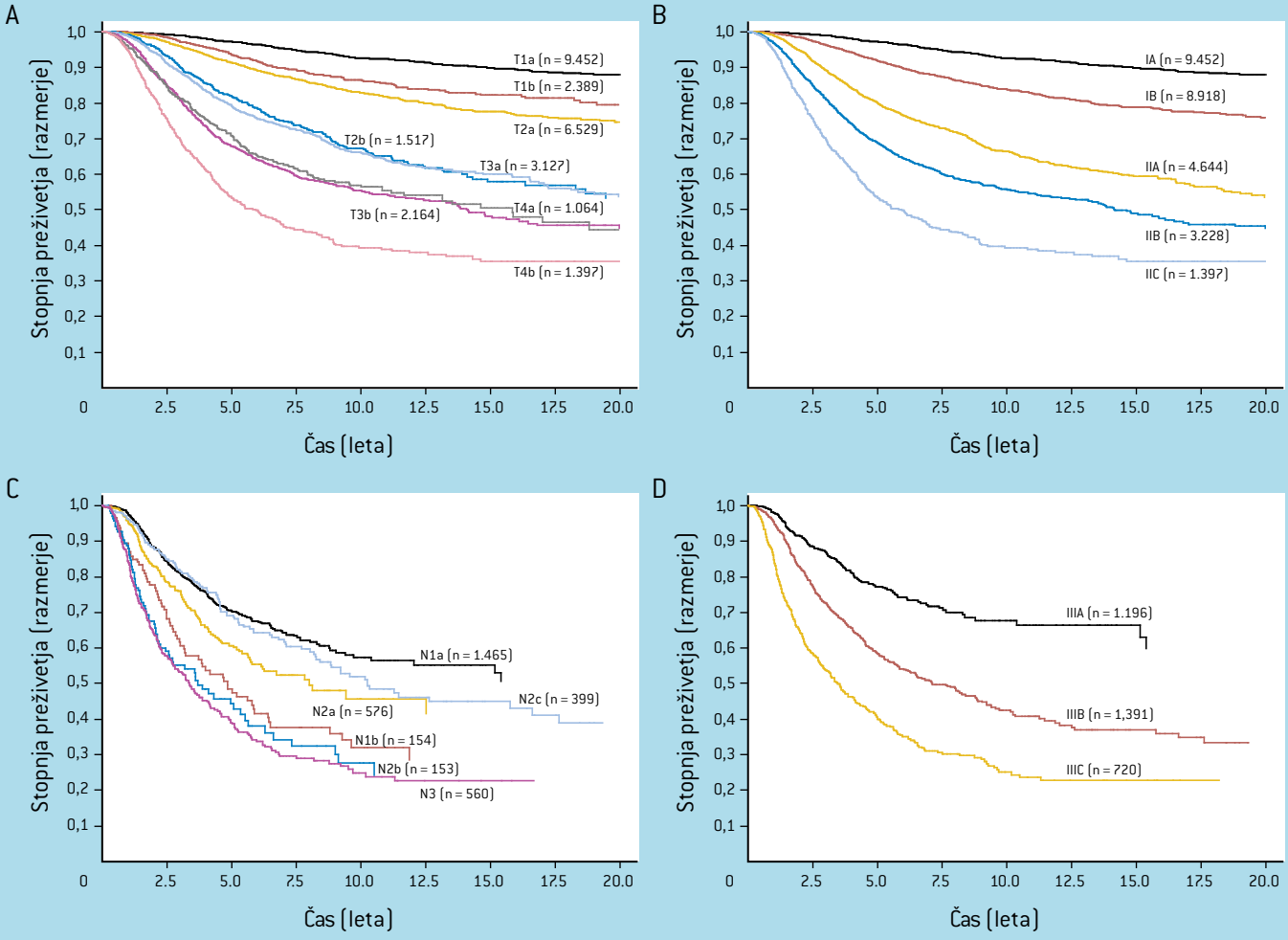
Najpomembnejša prognostična dejavnika primarnega tumorja sta **debelina po Breslowu in prisotnost ulceracije**.

Z **debelino po Breslowu** opišemo vertikalno razdaljo med granularno plastjo epidermisa in melanomsko celico, ki leži najgloblje v dermisu. Debelina je izražena v milimetrih in se je izkazala kot metoda, ki je bolj objektivna in ponovljiva kot ocena invazije po Clarku. Pri tej namreč ocenjujemo invazijo melanomskih celic v posamezne plasti dermisa. Čeprav je takšna ocena subjektivna in ne vpliva na prognozo bolnikov s kožnim melanomom, jo še vedno navajamo v histološkem izvidu.

Prav tako mora biti vedno navedeno število mitoz. Patolog opiše število mitoz v polju mikroskopa, kjer se teh nahaja največ, nato pa doda sosednja polja, dokler

ne doseže velikosti 1 mm^2. Število mitoz namreč opredelimo le z več ali manj kot 1/mm^2. Zaradi izredno dobre prognoze tumorjev debeline manj kot 0,7 mm po Breslowu, število mitoz ne vpliva na odločitev o nadaljevanju zdravljenja. Prav tako mitoze izgubijo svoj prognostični pomen pri tumorjih debeline več kot 2 mm. Osma izdaja smernic določanja stadija kožnega melanoma tako števila mitoz ne navaja kot prognostični dejavnik tumorjev T1.

Z izrazom **ulceracija** opišemo odsotnost nepoškodovanega epidermisa primarnega tumorja. Prisotnost ulceracije pomeni znatno slabšo prognozo znotraj skupine primarnih tumorjev enake debeline. Tumor z ulceracijo dobi oznako *b* ob klasifikaciji T.



Slika 5. Krivulje preživetja glede na debelino tumorja po Breslowu in prisotnost ulceracije (A in B) ter prisotnost regionalnih zasevkov (C in D) (Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J. et al. Final version of 2009 American Joint-Committee on Cancer staging system and classification. J Clin Oncol. 2009; 27(36): 6199–6206)

N – regionalne bezgavke

Prisotnost **regionalnih zasevkov** je napomembnejši prognostični dejavnik preživetja bolnikov brez oddaljenih zasevkov kožnega melanoma. Kategorija določanja stadija N upošteva tako prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah kot tudi zasevke znotraj limfnih vodov – in transit – ter satelitske zasevke.

Pomembna sta tako število bezgavk z zasevki kot sama velikost zasevka v bezgavki. Tako ločimo **klinično okultne zasevke** in **klinično odkrite zasevke**, ki jih odkrijemo s palpacijo ali ultrazvočnim pregledom bezgavčne lože. Iz ugotovitev retrospektivnih raziskav vemo, da imajo bolniki s klinično okultnimi zasevki boljše preživetje kot tisti s klinično odkritimi zasevki v bezgavkah (5-letno preživetje 48,2-% proti 26,6-%, P = 0,04). Poleg tega imajo bolniki z eno obolelo bezgavko boljše preživetje kot tisti, pri katerih so obolele dve do tri bezgavke, ali tisti, pri katerih so obolele več kot štiri bezgavke. Zato je tudi število obolelih bezgavk vključeno v klasifikacijo.

Prisotnost ulceracije, ki je tako pomembna za opredelitev stadija primarnega tumorja, je pomembna tudi ob odkritju zasevkov v bezgavkah. Bolniki z ulceriranimi tumorji so tako uvrščeni v višji stadij kot tisti brez ulceracije.

Poznamo še dve obliki regionalnih limfnih zasevkov kožnega melanoma: satelitske zasevke (skupke malignih celic v koži ali podkožju, oddaljene ne več kot 2 cm od primarnega tumorja) in zasevke in transit, skupke malignih celic v koži ali podkožju, oddaljene več kot 2 cm, vendar segajoče do regionalne bezgavčne lože. Če odkrijemo katero od teh sprememb, bolezen opredelimo kot N1c, N2c, N3c glede na število sočasno obolelih bezgavk. Bolniki s tovrstno boleznijo imajo slabšo prognozo.

M – oddaljeni zasevki

S pomočjo klasifikacije M opišemo prisotnost oddaljenih zasevkov. Vse uvrščamo v stadij IV, vendar se pričakovano preživetje bolnikov razlikuje glede na mesto zasevkov. Bolniki z oddaljenimi zasevki kože, podkožja ali oddaljene bezgavčne lože imajo tako najboljše preživetje. Bolnikom s pljučnimi zasevki pripisujemo srednje dobro preživetje, tistim z visceralnimi nekoliko slabše, najslabše preživetje pa opažamo pri bolnikih z zasevki centralnega živčevja. Glede na anatomsko mesto zasevkov in prognozo lahko bolnike razdelimo v podskupine, v vsaki pa povišana serumska vrednost LDH opredeljuje dodatno poslabšanje preživetja.

Tabela 2 prikazuje opredelitev kožnega melanoma po klasifikaciji TNM.

Tabela 2. Klasifikacija TNM kožnega melanoma; primarni tumor (T), zasevki v bezgavkah (N), oddaljeni zasevki (M)

PRIMARNI TUMOR		
Klasifikacija T	**Debelina**	**Ulceracija**
Tx – primarnega tumorja ni mogoče oceniti		
T0 – primarnega tumorja ni (*origo ignota)*		
T1	≤ 1,0 mm	Neopredeljena ali neznana
T1a	< 0,8 mm	Ne
b	< 0,8 0,8–1,0 mm	Da Z ulceracijo ali brez ulceracije
T2	> 1,0–2,0 mm	Neopredeljena ali neznana
T2a	> 1,0–2,0 mm	Ne
b	> 1,0–2,0 mm	Da
T3	> 2,0–4,0 mm	Neopredeljena ali neznana
T3a	> 2,0–4,0 mm	Ne
b	> 2,0–4,0 mm	Da
T4	> 4,0 mm	Neopredeljena ali neznana
T4a	> 4,0 mm	Ne
b		Da

REGIONALNE BEZGAVKE IN LIMFATIČNI RAZSOJ		
Klasifikacija N	**Št. prizadetih bezgavk**	**Zasevki in transit, sateliti, mikrosateliti**
Nx – regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti		
N0 – zasevki regionalnih bezgavk niso odkriti		Ne
N1	**1** bezgavka **ali**	Da, brez prizadete bezgavke
N1a	Klinično okultni zasevek **1** bezgavke (po SNB)	Ne
N1b	Klinično odkriti zasevek **1** bezgavke	Ne
N1c	Ni zasevka bezgavke	Da
N2	**2–3** bezgavke **ali 1** in zasevki in transit, sateliti, mikrosateliti	
N2a	Klinično okultni zasevki v **2–3** bezgavkah	Ne
N2b	Klinično odkriti zasevek **2–3** bezgavk	Ne
N2c	Klinično okultni **ali** klinični odkriti zasevek **1** bezgavke	Da
N3	≥ **4** bezgavke **ali** ≥ **2 in zasevki** in transit, sateliti, mikrosateliti **ali** konglomerat zraščenih bezgavk z zasevki in transit ali brez njih, sateliti, mikrosateliti	
N3a	Klinično okultni zasevki v ≥ **4** bezgavkah	Ne
N3b	Klinično odkriti zasevki v ≥ **4 ali** konglomerat zraščenih bezgavk	Ne
N3c	Klinično okultni **ali** klinično odkriti zasevki v ≥ **2 ali** konglomerat zraščenih bezgavk	Da

ODDALJENI ZASEVKI		
Klasifikacija M	**Mesto zasevkov**	**Serumska LDH**
M0 – ni zasevkov		
M1 – oddaljeni zasevki		
M1a	Koža, podkožje, bezgavke	Ni določena
M1a (0)		Ni zvišana
M1a (1)		Zvišana
M1b	Pljuča	Ni določena
M1b (0)		Ni zvišana
M1b (1)		Zvišana
M1c	Visceralni organi	Ni določena
M1c (0)		Ni zvišana
M1c (1)		Zvišana
M1d	CŽS	Ni določena
M1d (0)		Ni zvišana
M1d (1)		Zvišana

Tabela 3. Klinični in patološki stadiji kožnega melanoma

Klinični				Patološki		
	T	**N**	**M**	**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
	-	-	-	T1b	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	-	-	-
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	katerikoli T, Tis	≥N1	M0	-	-	-
IIIB				T0	N1b, N1c	M0
IIIC				T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
IIIA				T1a/b-T2a	N1a ali N2a	M0
IIIB				T1a/b-T2a	N1b/c ali N2b	M0
				T2b ali T3a	N1a-N2b	M0
IIIC				T1a-T3a	N2c ali N3a/b/c	M0
				T3b ali T4a	katerikoli N≥N1	M0
				T4b	N1a-N2c	M0
IIID				T4b	N3a/b/c	M0
IV	katerikoli T	katerikoli N	M1	katerikoli T, Tis	katerikoli N	M1

SLIKOVNE PREISKAVE

Pri bolniku s histološko potrjenim kožnim melanomom najprej opravimo klinični pregled, med katerim pregledamo in potipamo regionalne bezgavčne lože, brazgotino po odstranitvi ter kožo med mestom melanoma in bezgavčno ložo.

Pri melanomu *in situ* ter stadijih I in II slikovna diagnostika v času odkritja bolezni ni potrebna, razen v primeru simptomov in znakov, ob katerih bi posumili na zasevke. Ob naraščajoči debelini tumorja se lahko odločimo za ultrazvočno preiskavo regionalne bezgavčne lože, ki jo po potrebi kombiniramo z aspiracijsko biopsijo. Z aspiracijsko biopsijo potrdimo tudi prisotnost zasevkov v primeru tipno povečanih bezgavk ob kliničnem pregledu. Pri stadiju III opravimo dodatno slikovno diagnostiko. To je najpogosteje PET-CT s 86-odstotno senzitivnostjo odkrivanja zasevkov kožnega melanoma. Senzitivnost drugih metod – RTG pljuč ali CT trebuha – je nižja; zgolj s pomočjo MRI glave pa bomo odkrili morebitne možganske zasevke.

Tudi oddaljene zasevke potrdimo z aspiracijsko biopsijo, redko je potrebna ekscizijska biopsija. V primeru, da tega nismo že storili, obseg bolezni ob odkritju oddaljenih zasevkov ocenimo s pomočjo PET-CT in MRI glave.

ZDRAVLJENJE

Lokalno zdravljenje kožnega melanoma

Lokalno zdravljenje je **radikalna ekscizija** kožnega tumorja ali mesta biopsije. Radikalna ekscizija zajame tudi pas zdrave kože, širina tega je odvisna od debeline tumorja in sega do globoke fascije. Tabela 4 prikazuje priporočene robove radikalne ekscizije. Tako nastali kožni defekt v večini primerov primarno zašijemo, če to ni mogoče, pa uporabimo kožni presadek ali kritje z režnjem. Da bi rano primarno zašili, mora biti dolžina vzdolžne osi reza vsaj trikrat toliko, kot je širina rane. V primeru subungvalnega melanoma opravimo amputacijo vrška prsta.

Tabela 4. Priporočeni rob zdravega tkiva ob radikalni eksciziji kožnega melanoma

Debelina tumorja po Breslowu	Priporočeni rob ekscizije
< 1 mm	1 cm
1–2 mm	1–2 cm
2–4 mm	2 cm
> 4 mm	2 cm

Radikalna ekscizija ob uporabi lokalnega anestetika je poseg, primeren tudi za zdravljenje lokalne ponovitve bolezni ali majhnega števila oddaljenih kožnih ali podkožnih zasevkov kožnega melanoma.

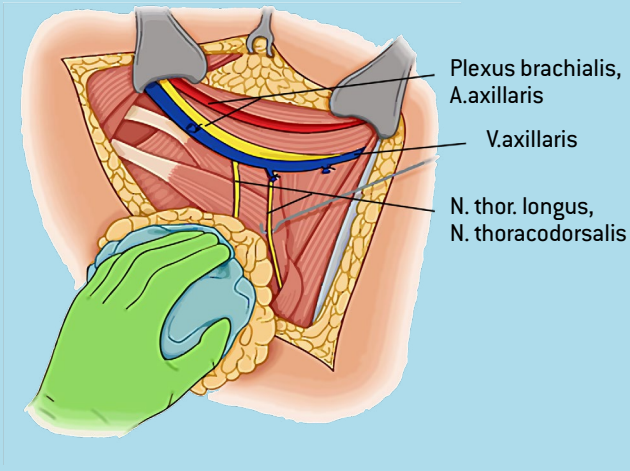
V redkih primerih, ko zaradi lege tumorja ne moremo zagotoviti dovolj širokega pasu zdrave kože ob eksciziji, tej lahko sledi radioterapija prizadetega predela. K temu se zatečemo najpogosteje v primeru lentigo malignega melanoma obraza.

Zdravljenje regionalnih zasevkov kožnega melanoma

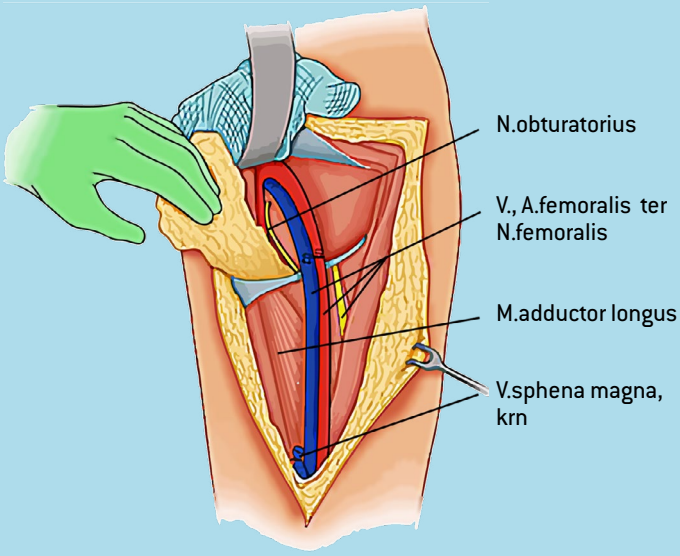
Regionalni zasevki so prvo in najpogostejše mesto zasevanja kožnega melanoma. Ne glede na debelino tumorja negativno vplivata na prognozo bolezni tako velikost zasevkov kot število obolelih bezgavk. Zasevki so lahko klinično očitni (makroskopski) ali klinično okultni (mikroskopski). Ob sumu na prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah te potrdimo s tankoigelno aspiracijsko biopsijo, ki jo lahko opravimo tudi ob pomoči ultrazvoka.

Če potrdimo prisotnost zasevka v regionalni bezgavki določene lože, moramo odstraniti vse bezgavke te lože. Poseg imenujemo **limfadenektomija**. Če jo opravimo z namenom ozdravitve bolnika, moramo pred posegom izključiti prisotnost oddaljenih zasevkov. Limfadenektomija je lahko tudi učinkovit paliativni poseg.

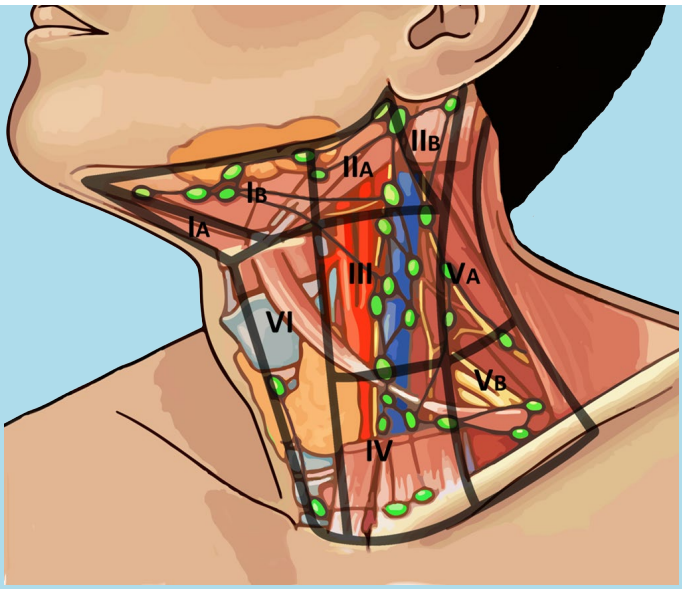
Pri bolnikih s kožnim melanomom poznamo več oblik tega posega; limfadenektomijo vseh treh ravni pazdušnih bezgavk (slika 6), limfadenektomijo povrhnjih (in globokih ali brez teh) dimeljskih bezgavk (slika 7) ter limfadenektomijo (najpogosteje ravni I do V) vratnih bezgavk (slika 8). Limfadenektomija dimeljskih pa tudi pazdušnih bezgavk je poseg z dokaj visoko obolevnostjo. V 15 odstotkih se lahko razvije okužba rane, v 23 kopičenje seroma, v 3 odstotkih lahko pride do dehiscence rane. Kar 30 odstotkov bolnikov ima po limfadenektomiji dimeljskih bezgavk težave z limfedemom.



Slika 6. Limfadenektomija pazdušnih bezgavk



Slika 7. Limfadenektomija globokih in povrhnjih dimeljskih bezgavk



Slika 8. Ravni bezgavk na vratu: klasifikacija Ameriške akademije za otolaringologijo – kirurgijo glave in vratu (The American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery)

Limfadenektomiji v primerih visoke verjetnosti regionalne ponovitve bolezni sledi radioterapija.

Tabela 5. Indikacije za obsevanje bolnikov regionalnimi zasevki kožnega melanoma

Adjuvantno obsevanje		
Bezgavčna loža	**Št. bezgavk z zasevki**	**Velikost zasevka**
* Vedno v primeru ekstranodalnega širjenja IN/ALI		
Obušesna slinavka	≥ 1	Katere koli velikosti
Vrat	≥ 2	in/ali ≥ 3 cm
Pazduha	≥ 2	in/ali ≥ 4 cm
Dimlje	≥ 3	in/ali ≥ 4 cm
Paliativno		
Satelitski zasevki ali zasevki in transit, inoperabilni zasevki bezgavk		

Biopsija varovalne bezgavke

Kdaj v poteku bolezi opraviti limfadenektomijo je bilo eno najpomembnejših vprašanj zdravljenja kožnega melanoma vse do devetdesetih let prejšnjega stoletja. Številni so bili zagovorniki t. i. elektivne limfadenektomije, posega, ki je bil opravljen pri bolnikih s kožnim melanomom, preden so bili dokazani regionalni zasevki. Raziskave so pokazale, da tak način zdravljenja ne podaljša celokupnega preživetja bolnikov v primerjavi z opazovanjem bolnika in limfadenektomijo ob klinično očitnih zasevkih. Zagovornikom enega in drugega pristopa je rešitev do neke mere ponudila **biopsija varovalne bezgavke** (angl. *sentinel node biopsy*), ki jo je razvil ameriški kirurg Donald Morton, opisana pa je bila leta 1992.

Postopek temelji na spoznanju, da se limfa določenega predela kože drenira v določeno bezgavko (včasih 2 ali 3) regionalne bezgavčne lože. Samo če ta bezgavka, imenovana varovalna bezgavka, vsebuje zasevek, je treba odstraniti vse bezgavke pripadajoče lože. Rezultat biopsije varovalne bezgavke je lažno negativen v manj kot petih odstotkih.

Biopsija varovalne bezgavke ima številne prednosti pred limfadenektomijo, opravimo pa jo lahko ob eksciziji melanoma ali po že opravljeni biopsiji v času reekscizije brazgotine. **Limfoscintigrafija** z uporabo radioaktivnega koloida omogoča že pred posegom identifikacijo prave bezgavčne lože, pa tudi morebitne intervalne bezgavke zunaj predvidenih bezgavčnih lož. Med samim posegom bezgavko odkrijemo s pomočjo ročne sonde gama ter modrega barvila.

Majhno število odstranjenih bezgavk patologu daje možnost natančnejšega pregleda bezgavke ob uporabi imunohistokemičnih metod. Na podlagi tako opredeljenega stadija bolezni lahko zagotovimo posamezniku prilagojeno nadaljevanje zdravljenja. Poleg tega sam poseg pušča znatno manj posledic kot limfadenektomija. Samo v petih odstotkih se razvije okužba kirurške rane ali serom.

Zdravljenje zasevkov in transit

Pri bolnikih s kožnim melanomom se zasevki in transit razvijejo v 3 do 10 odstotkih, pri drugih rakih pa ne poznamo podobne oblike ponovitve bolezni. Dejavniki tveganja za ponovitev v obliki zasevkov in transit so kožni melanom spodnjih okončin, starost nad 50 let, ulceracija, prizadetost regionalnih bezgavk, naraščajoča debelina po Breslowu. Zasevke in transit lahko izrežemo, če to dopuščata število in velikost, ali zdravimo z izolirano perfuzijo uda, elektrokemoterapijo, obsevanjem.

Izolirano perfuzijo uda izvajamo v splošni anesteziji. Med posegom najprej prikažemo žilje uda, nato kanuliramo arterijo in veno. Kanile spojimo z napravo za zunajtelesni krvni obtok. To in uporaba napihljive manšete okoli uda nad mestom kanulacije omogočata izključitev uda iz sistemskega krvnega obtoka. Izključitev je pomembna zaradi toksičnih stranskih učinkov uporabljenega citostatika (melfalan) in TNF-alfa (*Tumor necrosis factor alfa*), ki so tako omejeni zgolj na okončino. K uspehu uporabe citostatika dodatno vpliva hipertermija, zato ud pred aplikacijo zdravil segrejemo na 39–40 °C. Pred ponovno vzpostavitvijo krvnega obtoka okončine, to temeljito izperemo s koloidno raztopino. Tehnično nekoliko manj zahteven postopek je izolirana infuzija uda, pri kateri žile kanuliramo perkutano.

Elektrokemoterapija je prav tako namenjena zdravljenju kožnih in/ali podkožnih zasevkov. Osnovni namen elektrokemoterapije je z visokonapetostnim električnim pulzom povečati prepustnost celičnih membran za citostatik, uporabljen v nizki koncentraciji. Potrebujemo generator električnega pulza ter citostatik (bleomicin ali cisplatin). Po aplikaciji citostatika s pomočjo elektrod do tumorjev dovedemo električne pulze različnih amplitud. Ker pulzi povzročajo kontrakcijo mišic, poseg izvajamo običajno v splošni anesteziji.

Janja Ocvirk

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

Adjuvantno zdravimo bolnike z malignim melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. To so bolniki s:

- primarnim tumorjem ≥ 4 mm in negativno biopsijo varovalne bezgavke;
- primarnim tumorjem debeline 2 do 4 mm z ulceracijo in negativno biopsijo varovalne bezgavke;
- katero koli debelino primarnega tumorja in patološko potrjenimi zasevki v regionalnih bezgavkah.

V preteklih tridesetih letih so v okviru kliničnih raziskav, tako randomiziranih kot nerandomiziranih, preizkušali številna adjuvantna zdravljenja bolnikov z melanomom. Med vsemi zdravili je bil najučinkovitejši interferon alfa (IFN alfa) in je bil tudi sprejet v standardno zdravljenje. IFN alfa ima širok spekter pozitivnih učinkov na imunski sistem in lahko pomaga odstraniti melanomske celice, ki so morda ostale po operaciji, ter izkazuje tudi protitumorsko aktivnost pri metastatski bolezni. Opravljene so bile številne klinične raziskave z različnimi odmerki IFN alfa in z različno dolgim zdravljenjem. Klinična raziskava Easteren Co-operative Oncology Group (ECOG) E1684 je pokazala, da enoletno zdravljenje z IFN alfa v visokih odmerkih statistično značilno podaljša preživetje in tudi obdobje brez ponovitve bolezni pri bolnikih z velikim tveganjem (debelina > 4 mm ali pozitivne bezgavke). Zdravljenje z IFN alfa je značilno podaljšalo preživetje za 9 mesecev in izboljšalo petletno preživetje brez bolezni za 42 odstotkov. Tovrstno zdravljenje izboljša tudi srednje celokupno preživetje za eno leto in celokupno petletno preživetje za 24 odstotkov. Sopojavi so bili pogosti, včasih tudi zelo izraženi, vendar kljub vsemu rezultati kažejo v prid zdravljenju z IFN alfa, kakor kažejo tudi rezultati v preostalih dveh raziskavah in metaanalizi vseh.

Kontraindikacije za zdravljenje z IFN alfa v visokih odmerkih so miokardni infarkt, srčna aritmija, preeksistentna jetrna okvara, okvara centralnega živčnega sistema in resna psihiatrična obolenja.

Neželeni učinki zdravljenja z IFN alfa so splošno slabo počutje, gripozni sindrom (bolečine v mišicah, kosteh, povišana telesna temperatura, mrzlica, tresenje), slabost, nepravilnosti v delovanju jeter, nevtropenija, psihiatrični simptomi, vključno z depresijo, in nepravilnosti v delovanju ščitnice. Neželeni učinki so obvladljivi.

ZDRAVLJENJE ODDALJENIH ZASEVKOV

Kljub izrednemu napredku sistemskega zdravljenja oddaljenih zasevkov kožnega melanoma v zadnjih letih kirurgija ohranja svojo vlogo. Metastazektomija solitarnih oddaljenih zasevkov zagotavlja po nekaterih raziskavah tudi do 40-odstotno petletno preživetje. Poleg tega je kirurški poseg včasih nujni del palia-

tivnega zdravljenja. Učinkovito lajšanje težav bolnikom z odddaljenimi zasevki omogoča tudi radioterapija.

Radioterapija je metoda izbora za zdravljenje možganskih zasevkov. Kožni melanom je eden najpogostejših rakov, ki zasevajo v možgane. V primeru lahko dostopnih, solitarnih zasevkov je operativna odstranitev, ki ji sledi obsevanje, najbolj učinkovit način lajšanja bolnikovih težav. Bolnike s številnimi, težko dostopnimi zasevki zdravimo z obsevanjem cele glave ali stereotaktičnim obsevanjem, če so zasevki manjši in ni znakov možganskega edema.

V sistemskem zdravljenju metastatskega melanoma so proučevali sistemsko kemoterapijo, tarčna zdravila in imunoterapijo tako v monoterapiji kot v različnih kombinacijah. Najpogosteje so proučevali citostatike, kot so dakarbazin, temozolamid, cisplatin, karboplatin, preparati nitrozaureje, taksani, vindezin, vinblastine.

Najučinkovitejši citostatik v zdravljenju metastatskega melanoma je še vedno dakarbazin. Z njim dosežemo objektivni odgovor na zdravljenje v 8 do 20 odstotkih, vendar so to večinoma samo delni odgovori, srednje trajanje odgovora pa je 4 do 6 mesecev, v manj kot 5 odstotkih pa dosežemo popolni odgovor. Manj kot 2 odstotka bolnikov preživi šest let. Temozolamid je analog dakarbazina, ki se pri fiziološkem pH kemično pretvori v aktivni metabolit dakarbazina, MTIC. Prednost temozolamida je v tem, da je v obliki tablet in da prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Cisplatin in karboplatin sta srednje učinkovita v monoterapiji pri bolnikih z metastatskim melanomom. Proučevali so tudi učinkovitost paklitaksela, ki podaljša čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje v primerjavi z DTIC.

V zadnjih letih so se na področju zdravljenja metastatskega melanoma vendarle zgodile revolucionarne spremembe. Prvi preboj pri zdravljenju oddaljenih zasevkov melanoma je bilo odkritje onkogenega voznika – posebne vrste mutacije BRAF. Ta povzroča nekontrolirano znotrajcelično signalizacijo in s tem rast melanocitov. Naslednji preboj je bilo odkritje novejših imunoterapij, ki uravnavajo aktivnost celic imunskega sistema T. Oba nova načina zdravljenja, tako tarčno zdravljenje kot tudi imunoterapija, omogočata višje odzive na zdravljenje in bistveno daljši čas do napredovanja bolezni v primerjavi s prejšnjim standardnim zdravljenjem s kemoterapijo.

Uravnavanje celične proliferacije je kompleksen proces, ki ga pretežno vodijo rastni dejavniki, prisotni v zunajceličnem prostoru. Signalna pot **MAPK** (z mitogenom aktivirana proteinkinazna) se aktivira prek zunajceličnih tirozinkinaznih receptorjev, s pomočjo katerih prek serije znotrajceličih proteinkinaznih kaskad igra kritično vlogo pri regulaciji celične proliferacije, izražanja genov in preživetja celic. Do nenormalne aktivacije signalne poti MAPK lahko pride zaradi različnih mehanizmov, kot so mutacije na vmesnih molekulah te signalne poti (mutacije BRAF, RAS).

Pri tumorjih, pri katerih je onkogeni voznik znan, največjo učinkovitost in najvišje odzive dosežemo s tarčnim zdravljenjem.

Prednosti zdravljenja z inhibitorjem BRAF v monoterapiji z **vemurafenibom** ali **dabrafenibom** pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim melanomom, s potrjeno mutacijo BRAFV600, v primerjavi s standardno kemoterapijo z dakarbazinom so:

- podaljša srednje preživetje brez napredovanja bolezni (mPFS),
- podaljša srednje celokupno preživetje (mOS),
- izboljša najboljši celokupni odgovor na zdravljenje (ORR),

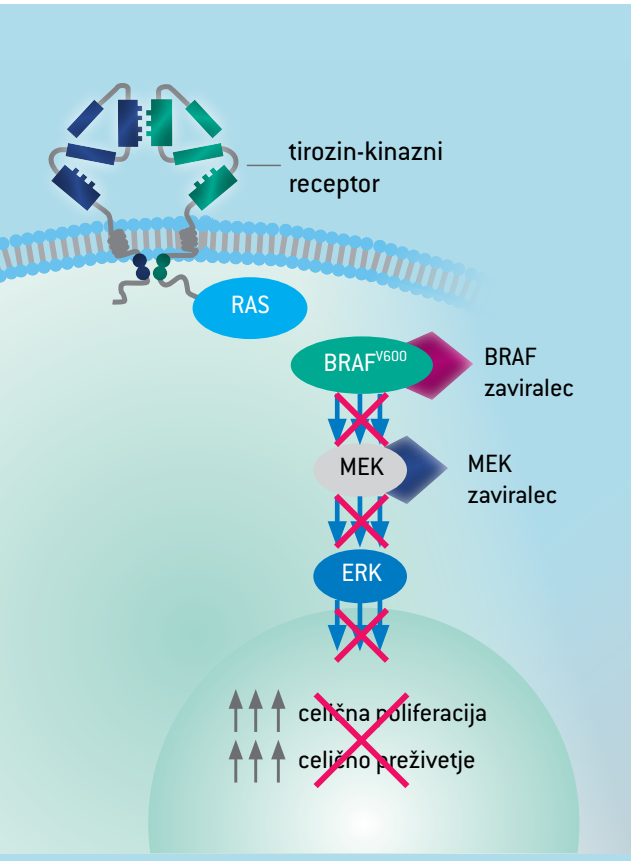
vizboljša kakovost življenja bolnikov,

vzmanjša simptome bolezni.

Po določenem času zdravljenja z inhibitorji BRAF v monoterapiji pa pogosto pride do pojava **rezistence in reaktivacije signalne poti MAPK**. Zaviranje signalne poti MAPK na več mestih zato zviša učinkovitost zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje inhibitorjev BRAF in MEK prepreči:

- rezistenco na inhibitor BRAF prek reaktivacije signalne poti MAPK,
- z inhibitorjem BRAF povzročeno kožno toksičnost.



Slika 9. Shema signalne poti MAPK

Uporabljamo kombinacijo vemurafeniba in **kobimetiniba** ali dabrafeniba in **tremetiniba.**

V raziskavah s kombiniranim zdravljenjem z inhibitorji BRAF in MEK je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni za več kot šest mesecev daljša v skupini bolnikov, zdravljenih s kombinacijo, kot v skupini zdravljenih samo z inhibitorjem BRAF. Tveganje za napredovanje bolezni ali smrt se je v skupini, zdravljeni s kombinacijo, znižalo za več kot 40 odstotkov v primerjavi s kontrolno skupino. Tudi mediana celokupnega preživetja je bila v skupini bolnikov, zdravljenih s kombinacijo, veliko daljša. Delež nadzora nad boleznijo je blizu 90 odstotkov, kar pomeni, da ima 9 od 10 bolnikov korist od tovrstnega zdravljenja.

Najbolj pogosti neželeni učinki zdravljenja z inhibitorji BRAF (pojavljajo se pri več kot 30 odstotkih bolnikov) so bolečine v sklepih, utrujenost, kožni izpuščaj, fotosenzibilnostna reakcija, slabost, plešavost in srbenje. Pri kombiniranem zdravljenju inhibitorjev BRAF in MEK se pojavljajo nekateri novi neželeni učinki, ki so značilni za inhibitorje MEK, kot so retinopatija, zmanjšan iztisni delež levega prekata in pireksija.

Ideja o **imunoterapiji** – zdravljenju, pri katerem spodbudimo telesu lasten imunski sistem, da uničuje rakaste celice, je stara že več desetletij. Žal pa so bili prvi poskusi tovrstnega zdravljenja tudi velika razočaranja v medicini, saj so bili le malo učinkoviti. Razvoj znanosti in vse boljše poznavanje delovanja in urav-

navanja imunskega sistema so omogočili odkritje nekaterih ravni uravnavanja imunskega sistema s pomočjo zdravil.

Z imunoterapijo poimenujemo več skupin zdravil od vakcin do zdravil, ki stimulirajo T-limfocitno uničenje celic raka.

Eno najpomembnejših odkritij v imunoterapiji raka je bilo odkritje nadzornih točk in njihovih inhibitorjev. Te nadzorne točke so receptorji, ki uravnavajo delovanje limfocitov T. Celice raka preko njih lahko inhibirajo delovanje limfocitov T in se tako izognejo njihovemu citotoksičnemu delovanju. Zdravila, ki so inhibitorji nadzornih točk, omogočijo aktivacijo limfocitov T in s tem uničenje celic raka.

Prve raziskave in pozitivni rezultati z novimi zdravili – imunoterapijo – so bili na področju zdravljenja melanoma. Prvo zdravilo med novimi imunoterapevtiki je bil **ipilimumab**, protitelo proti CTLA4, ki z vezavo na CTLA4 onemogoči inhibitorno delovanje na limfocite T in sprosti njjihovo aktivacijo. Ipilimumab je popolnoma humano anti-CTLA-4 monoklonsko protitelo (IgG1κ). Citotoksični T-limfocitni antigen 4 (CTLA-4; *Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) je negativni regulator aktivacije celic T. Ipilimumab s svojo vezavo zavre inhibitorni signal CTLA-4, s tem omogoči indukcijo aktivacije celic T, njihovo proliferacijo in vnetje, ter povzroči odmrtje tumorske celice. Mehanizem delovanja ipilimumaba na melanom je posreden. Deluje prek s celicami T posredovanega imunskega odziva.

Zdravljenje z ipilimumabom se je izkazalo za klinično pomembno pri bolnikih z oddaljenimi zasevki kožnega melanoma. Odgovore na zdravljenje z ipilimumabom so dosegli z uporabo različnih odmerkov zdravila in različnih shem, kakor tudi v kombinaciji s kemoterapijo. Zdravljenje močno podaljša čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje.

Med zdravljenjem z ipilimumabom se lahko pojavijo tudi neželeni učinki, ki nastajajo predvsem zaradi stimulacije imunskega odziva. Prizadeti so predvsem prebavila, endokrine žleze, jetra in koža. Najpogostejši so kolitis in kožni izpuščaj ter pojav vnetja hipofize. Omenjeni neželeni učinki so obvladljivi, izdelane in vpeljane so bile smernice za njihovo ugotavljanje in zdravljenje.

Naslednja generacija imunoterapije so zdravila **anti PD-1** in **anti PD-L1**. Programirana celična smrt 1 (PD-1) in ligand programirane celične smrti 1 (PD-L1) sta del poti, ki je močno izražena pri številnih vrstah raka in s katerim tumorji zavirajo delovanje imunskega sistema preko sodelovanja z njegovim receptorjem, proteinom PD-1, ki je prisoten na površini citotoksičnih celic T. Ponovno imamo največ podatkov o učinkovitosti dveh zdravil iz skupine anti PD-1 pri melanomu, pri katerem so ta zdravila že izkazala učinkovitost in so že registrirana za zdravljenje metastatskega melanoma. Zdravili **pembrolizumab** in **nivolumab** sta humanizirani monoklonski protitelesi proti PD-1. Svojo učinkovitost sta izkazali v primerjavi s kemoterapijo in ipilimumabom. Omogočata več odgovorov na zdravljenje, podaljšanje preživetja do napredovanja bolezni in celokupnega

preživetja. Ker so bili rezultati veliko boljši kot pri kemoterapiji, je to vodilo v spremembe smernic zdravljenja bolnikov z oddaljenimi zasevki.

Najpogostejši neželeni učinki so driska, navzea, srbečica, izpuščaj, bolečine v sklepih in utrujenost.

V prihodnosti si obetamo še boljše izide zdravljenja s kombinacijo tarčnih zdravil in imunoterapije.

SLEDENJE

Bolnike po končanem zdravljenju kožnega melanoma spremljamo prvi dve leti vsake 3 do 4 mesece, od tretjega do petega leta pa vsakih 6 mesecev. Nato sledijo letni pregledi pri dermatologu vse življenje. Bolniki z melanomom in situ ali melanomom stadija IA potrebujejo zgolj letne preglede pri dermatologu zaradi večjega tveganja za pojav novega kožnega melanoma.

Nevarnost pojava regionalnih ali oddaljenih zasevkov narašča s stadijem primarnega kožnega melanoma, kar 48 odstotkov bolnikov z stadijem IIIC bo tako v prvih petih letih doživelo ponovitev bolezni. Ponovitve po več kot desetih letih so pri bolnikih s kožnim melanomom redke, a opisane.

Del vsakokratnega obiska lečečega onkologa je klinični pregled s poudarkom na pregledu kože in bezgavčnih lož ter odvzem krvi za določitev tumorskega markerja S-100 in ravni LDH. Ob sumu na prisotnost zasevkov opravimo PET-CT, MRI glave pa, če bolnik navaja nevrološke težave.

Bolnikom svetujemo ustrezno zaščito pred soncem in samopregledovanje.

NEMELANOMSKI KOŽNI RAK

EPIDEMIOLOGIJA

Nemelanomski kožni rak (NMKR) je znatno pogostejša oblika kožnega raka kot kožni melanom. Kar 80 odstotkov nemelanomskega kožnega raka je bazalnocelični kožni rak (angl. *basal cell carcinoma, BCC*), štiri- do petkrat redkejši je ploščatocelični kožni rak (angl. *squamous cell carcinoma, SCC*). Večinoma so to počasi rastoči tumorji svetlopolte populacije, ki redko zasevajo, a so kljub temu vzrok znatni obolevnosti. Rastejo namreč lokalno destruktivno in se pogosto ponavljajo, kar lahko pušča neželene estetske posledice.

Natančno incidenco nemelanomskega kožnega raka je zaradi manj natančnega poročanja v registrih rakov težje določiti. Za SCC tako na splošno velja, da je incidenca tega raka v Evropi dvakrat višja kot incidenca kožnega melanoma, v Avstraliji pa kar desetkrat višja. Incidenca nemelanomskega kožnega raka je odvisna od geografske lege. V Sloveniji je do leta 2012 ocenjena incidenca nemelanomskega kožnega raka 103,9/100.000 pri moških in 105,4/100.000 pri ženskah. Letno tako zboli nekaj več kot 2300 oseb.

Kljub številnim preventivnim ukrepom incidenca nemelanomskega kožnega raka v svetu narašča.

DEJAVNIKI TVEGANJA IN NASTANEK

Tako kot pri kožnem melanomu so tudi pri nemelanomskem kožnem raku številni razlogi za pojav bolezni: genetska predispozicija, fenotip in dejavniki iz okolja. Menimo, da je najpombnejši izpostavljenost UV-žarkom, saj se večina teh rakov pojavi na soncu izpostavljeni koži. Če tveganje za pojav bazalnoceličnega kožnega raka zvečata število sončnih opeklin in intermitentna izpostavljenost, je tveganje za pojav ploščatoceličnega kožnega raka večje ob višji kumulativni dozi izpostavljenosti. Uporaba umetnih virov UV-žarkov zveča tveganje za pojav bazalnoceličnega kožnega raka 1,5-krat, ploščatoceličnega pa kar 2,5-krat.

Tudi ionizirajoče sevanje zveča tveganje za nastanek nemelanomskega kožnega raka, tumorji se lahko pojavijo več let po izpostavljenosti sevanju. Prav tako je nevarna izpostavljenost arzenu, katranu, asfaltu, mineralnim oljem in tobaku.

Dolgotrajna imunosupresija pomembno vpliva na pojav nemelanomskega kožnega raka. Poleg več kot desetkrat višjega tveganja za nastanek so ti raki pri bolnikih z imunosupresijo bolj agresivni s številnimi lokalnimi ponovitvami bolezni in pogostejšim zasevanjem. Ploščatocelični rak kože se lahko pojavi tudi na kronično vnetno spremenjenih delih telesa, tak tumor imenujemo ulkus Marjolin.

Sindromi, kot so Li-Fraumenijev sindrom, albinizem, Fanconijeva anemija, Gorlinov sindrom in pigmentna kseroderma, so le nekateri, ki zvečajo tveganje za nastanek nemelanomskega kožnega raka. Pri bolnikih z Gorlinovim sindromom ali sindromom nevoidnih nemelanomskih kožnih rakov, ki je posledica mutacije

gena *Patch 1*, se lahko razvije več kot stotina drobnih tumorjev. Ti bolniki se morajo redno pregledovati in se izogibati izpostavljenosti UV-žarkom in obsevanju. Bolniki s pigmentno kserodermoa so zaradi okvare popravljalnih mehanizmov DNA nagnjeni k nastanku tako nemelanomskega kožnega raka kot kožnega melanoma. Prvi tumorji se začnejo pojavljati že zgodaj v otroštvu.

Bazalnocelični kožni rak se razvije iz zarodnih celic interfolikularnega epidermisa, nastanek ploščatoceličnega kožnega raka pa je natančneje raziskan. V primeru tega raka je opisana večstopenjska maligna alteracija od prekanceroze, ki jo predstavlja aktinična keratoza, prek *in situ* oblike raka, ki jo imenujemo tudi Bowenova bolezen, do invazivne oblike ploščatoceličnega kožnega raka. Merklov karcinom, redka oblika kožnega raka starejših oseb, je nevroendokrinega izvora.

KLINIČNA SLIKA

Ločimo tri klinične oblike bazalnoceličnega kožnega raka nodularno v obliki rožnate papule s povrhnjimi teleangiektazijami, superficialno z izgledom površnje luščečega se plaka in morfeiformno obliko z izgledom indurirane, belo obarvane brazgotine. Vse navedene oblike so lahko pigmentirane ali ulcerirane, zaradi česar je bazalnocelični kožni rak včasih podoben kožnem melanomu.

Ploščatocelični kožni rak napogosteje odkrijemo na kronično izpostavljeni koži glave, vratu in rok. Kljub opisani maligni alteraciji keratoakantoz se to zgodi redko, v manj kot 1/1000 v obdobju petih let. Če ploščatocelični kožni rak nastane na predhodno nespremenjeni koži, je sprva podoben luščečemu plaku ali rožnati papuli. Ploščatocelični kožni rak lahko raste lokalno infiltrativno in raste prek mišične fascije, periosta, perihondrija ali ovojnice živcev.

V primeru hitro rastočega, rožnatega in čvrstega kožnega tumorja glave in vratu ali zgornjih okončin lahko pomislimo tudi na Merklov karcinom. Ker ta zaseva v regionalne bezgavke, vedno pretipamo tudi pripadajočo bezgavčno ložo.

Pri odkrivanju nemelanomskega kožnega raka si lahko pomagamo z dermoskopijo.

BIOPSIJA

Tako kot pri kožnem melanomu tudi pri nemelanomskem kožnem raku diagnozo sumljivih sprememb potrdimo z biopsijo in patohistološkim pregledom. Glede na anatomsko mesto tumorja ter njegovo velikost se odločimo za kirurško biopsijo s 3- do 5-milimetrskim pasom zdrave kože, lahko pa tudi za biopsijo punch ali shave.

HISTOLOŠKI TIPI

Poznamo štiri histološke različice bazalnoceličnega kožnega raka : nodularni, superficialni, infiltrirajoči ter morfeaformni. Zadnja veljata za agresivnejša podtipa tumorja.

Lokalno invazivna rast je značilna za verukozno obliko ploščatoceličnega kožnega raka, poleg te pa ločimo še vretenastocelično, dezmoplastično in adenoskvamozno obliko ploščatoceličnega kožnega raka.

ZAMEJITEV BOLEZNI

Opredelitev nemelanomskega kožnega raka glede na tumor, prisotnost regionalnih in oddaljenih zasevkov ni več del osme izdaje American Joint Committe on Cancer (AJCC) . V tej izdaji je navedena zgolj opredelitev Merklovega karcinoma.

Prognoza bolnikov s ploščatoceličnim kožnim rakom je večinoma odlična, z več kot 90-odstotno petletno ozdravljivostjo. Po odstranitvi se ploščatocelični kožni rak najpogosteje ponovi lokalno (4,6-odstotno tveganje) ali v obliki regionalnih zasevkov (3,7-odstotno tveganje). Oddaljeni zasevki so redki, lahko jih odkrijemo v pljučih, jetrih ali možganih. Prisotnost regionalnih zasevkov ploščatoceličnega kožnega raka znatno poslabša prognozo, saj jepetletno preživetje le 30-odstotno.

Regionalni zasevki bazalnoceličnega kožnega raka so znatno redkejši, saj ta tumor zaseva v manj kot 0,5 odstotka primerov. Še redkejši so pljučni in jetrni zasevki. Povprečno preživetje je ob tem izredno nizko, 8 mesecev do 3,6 leta.

Pri Merklovem karcinomu je prizadetost bezgavk najpomembnejši prognostični dejavnik. Podobno kot pri kožnem melanomu bolnikom s tem tumorjem svetujemo biopsijo varovalne bezgavke, saj ima kar tretjina bolnikov mikroskopske zasevke regionalnih bezgavk. Petletno preživetje bolnikov z zasevki v bezgavkah je 52-odstotno, bolnikov z oddaljenimi zasevki pa le 17-odstotno.

ZDRAVLJENJE

Poznamo številne načine zdravljenja nemelanomskega kožnega raka. Najbolj primerno je kirurško zdravljenje – radikalna ekscizija. Če je tumor s premerom manj kot 2 cm odstranjen s kirurškim robom 4 mm, v 95 odstotkih primerov ne bo prišlo do ponovitve bolezni. Pri povrhnje rastočih tumorjih zadošča rob 2–3 mm. Rez mora v globino zajeti podkožje.

V primeru, da radikalna ekscizija tumorja ni mogoča, ker bi bil nastali kozmetični defekt nesprejemljiv ali pa bolnikove spremljajoče bolezni ne dopuščajo kirurškega posega, lahko uporabimo eno od metod zdravljenja, kot so krioterapija, kiretaža in elektrodesikacija, radioterapija, topično nanašanje 5-fluorouracila ali imiqiumoda. Ob tem moramo bolnika opozoriti na večje tveganje za ponovitev bolezni. Ob ponovnem pojavu kožnega tumorja je najbolj primerna radikalna ekscizija.

Petletna verjetnost ponovitve bazalnoceličnega kožnega raka po zdravljenju primarnega tumorja je tako 2- do 8-odstotna po radikalni eksciziji, po krioterapiji pa od 8- do 40-odstotna. Raziskave kažejo, da je po zdravljenju z raditerapijo petletna stopnja ponovitve bazalnoceličnega kožnega raka 15,8-odstotna.

Adjuvantna radioterapija je indicirana pri nepopolni odstranitvi nemelanomskega kožnega raka ali v primeru, da je opisana perinevralna invazija.

Raziskave so pokazale, da ima 11 odstotkov bolnikov s ploščatoceličnim kožnim rakom premera več kot 2 cm lahko mikrozasevke v regionalnih bezgavkah. Kljub temu da o koristi biopsije varovalne bezgavke pri ploščatoceličnem kožnem raku ni toliko podatkov kot o njeni uporabi pri kožnem melanomu, poseg svetujejo ob visokem tveganju za regionalne zasevke. Biopsija varovalne bezgavke je indicirana pri Merklovem karcinomu.

Ob sumu na zasevke v regionalnih bezgavkah, te potrdimo z aspiracijsko biopsijo. Temu sledi limfadenektomija ustrezne bezgavčne lože kot pri kožnem melanomu.

Janja Ocvirk

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BAZALNOCELIČNEGA KOŽNEGA RAKA

Napredovala oblika bazalnoceličnega kožnega raka, ki obsega lokalno napredovalo in metastatsko obliko, dramatično vpliva na kakovost bolnikovega življenja. V nekaterih primerih bolezni namreč ni mogoče učinkovito zdraviti s kirurškim posegom in/ali obsevanjem oziroma bi zdravljenje z operacijo povzročilo znatno deformacijo obraza ali celo izgubo funkcije tkiva (amputacija, izguba očesa). Metastatski bazalnocelični kožni rak je zelo maligen in ima slabo prognozo. Mediana preživetja je 8 do 14 mesecev, petletno preživetje je samo 10-odstotno.

Pri opredelitvi napredovale oblike bazalnoceličnega kožnega raka in posledično odločitvi za zdravljenje so v pomoč ti kriteriji:

- velikost – velikost lezije ≥ 10 mm;
- obseg – tumor vrašča v okoljna tkiva in strukture;
- lega – zaradi lege tumorja je kirurško zdravljenje/obsevanje kontraindicirano;

vpričakovana deformacija/obolevnost – kirurško zdravljenje/obsevanje bi vodilo v znatno obolevnost ali deformacijo ali izgubo funkcije;

- kirurški poseg neprimeren – kirurški poseg z namenom ozdravitve ni mogoč;
- ponovitev – dve ponovitvi lezije ali več na enakem mestu;
- zasevki – razširitev v bezgavke, kosti, pljuča ali druga oddaljena tkiva.

Kemoterapija napredovale oblike je neučinkovita. Novosti v sistemskem zdravljenju so prinesla spoznanja o nenormalni aktivaciji **signalne poti Hedgehog** in razvoj učinkovine **vismodegib**.

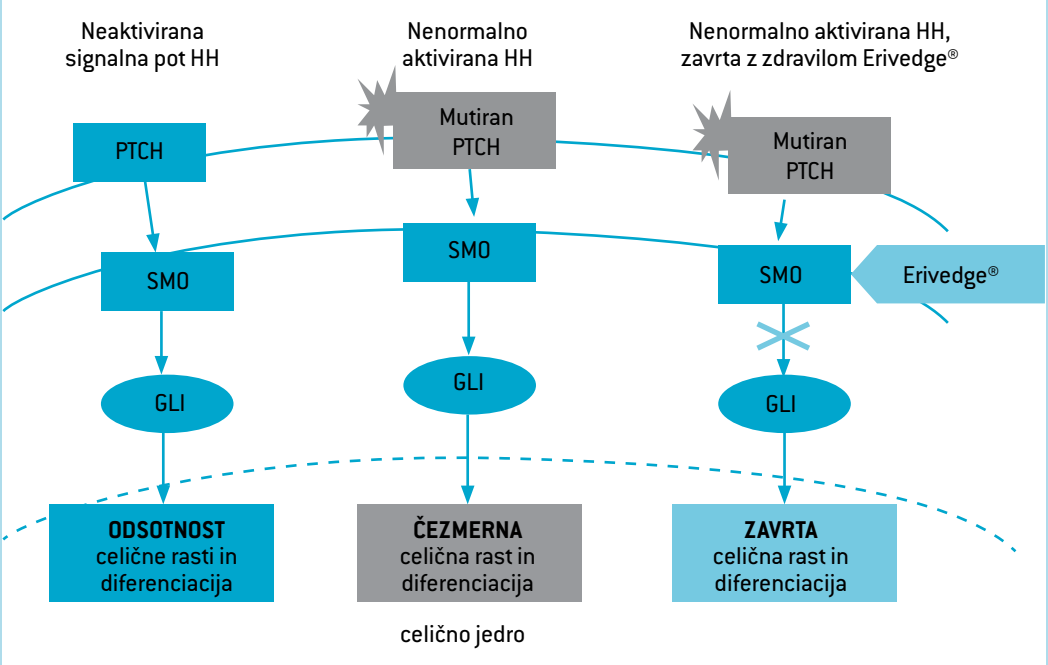
Pri razvoju bazalnoceličnega kožnega raka ima pomembno vlogo nenormalna aktivacija signalne poti Hedgehog (Hh). Trenutna dognanja kažejo, da je znotrajcelična signalna pot Hh sicer pomemben regulator diferenciacije celic in tvorbe organov med embrionalnim razvojem. Natančno uravnavanje signalne poti Hh zagotavlja, da tkiva dosežejo ustrezno velikost in lokacijo, ter ohranja polarnost

tkiva in celično vsebino. V večini tkiv pri odraslih je signalna pot Hh neaktivna, vpletena je le v vzdrževanje ali popravilo poškodb tkiv in kože, postembrionalno uravnavanje števila matičnih celic in epitela, ki se stalno obnavljajo. V signalni poti Hh so ključni elementi *Hh* ligand, receptor *PTCH* (Patched protein), transmebranski protein *SMO* (Smoothened Transmembrane Protein) in transkripcijski dejavniki *GLI* (Glioma Associated Oncogene). Zaviranje signalne poti Hh uravnava transmembranski protein PTCH. Ko je prisoten zunajcelični ligand Hh, ta z vezavo na PTCH sproži signaliziranje prek SMO, ki povzroči normalno aktiviranje transkripcijskih dejavnikov GLI in izražanje ciljnih genov Hedgehog. Dedne mutacije gena za PTCH, ki vodijo do izgube zaviralne funkcije PTCH, so glavni vzrok Gorlinovega sindroma, avtosomno dominantne bolezni, pri kateri obstaja nagnjenost k nastanku multiplih (večkratnih) bazalnoceličnih kožnih rakov in povečano tveganje za nastanek meduloblastoma.

Zdravilo vismodegib je prvi peroralni selektivni zaviralec signalne poti Hedgehog (HPI – Hedgehog Pathway Inhibitor). S selektivno vezavo na transmembranski protein SMO zavre proces signalizacije po signalni poti Hh in zavira rast tumorja. Opravljeni sta bili dve klinični raziskavi, ERIVANCE BCC in STEVIE, v katerih so bolnike z napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim kožnim rakom CC, med katerimi so bili tudi bolniki z Gorlinovim sindromom, zdravili z vismodegibom.

Raziskava ni imela kontrolne skupine, ker ni bilo na voljo učinkovite primerjalne terapije. Primarni cilj raziskave je bil objektivni delež odgovora. Vismodegib je bistveno zmanjšal tumorske lezije pri 60,3 odstotka bolnikov z lokalno napredovalim tumorjem ter pri 48,5 odstotka bolnikov z oddaljenimi zasevki. Poročani neželeni učinki so večinoma opredeljeni kot blagi ali zmerni. Najpogosteje so to izguba telesne teže, mišični krči in utrujenost.

Zdravljenje z vismodegibom je učinkovito z zadovoljivim varnostnim profilom in bolnikom z lokalno napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim kožnim rakom daje novo možnost zdravljenja tam, kjer lokalni načini zdravljenja niso mogoči ali niso več učinkoviti.



Okrajšave: Hh (angl. Hedgehog) – signalna pot Hedgehog; PTCH (angl. Patched protein) – receptor PTCH; SMO (angl. Smoothened Transmembrane Protein) – transmebranski protein SMO; GLI (angl. Glioma Associated Oncogene) – transkripcijski faktorji GLI

Slika 9. Signalna pot Hedgehog in delovanje zdravila vismodegib

SLEDENJE

Tako kot pri melanomu se tudi pri nemelanomskem kožnem raku tveganje za pojav tumorja zveča, če je oseba v preteklosti že zbolela. Tveganje za nov primarni tumor je 35-odstotno v prvih treh letih in 50-odstotno v prvih petih letih po začetku zdravljenja.

Bolnikom z nemelanomskim kožnim rakom tako svetujemo prvi kontrolni pregled pri dermatologu 3–6 mesecev po začetku zdravljenja, nato spremljanje pri osebnem zdravniku vsakih 6–12 mesecev. Ob imunosupresiji ali bazalnoceličnem kožnem raku, nastalem ob enem od dednih sindromov, svetujemo spremljanje pri dermatologu vsake 3–6 mesecev vse življenje. Bolnikom svetujemo ustrezno zaščito pred soncem in samopregledovanje.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Feig, B. W., Ching, D. C. The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 5. izdaja. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
2. Eggermont, A. M., Spatz, A., Robert, C. Cutaneous melanoma. Lancet 2014; 383: 816–827.
3. Kauvar, A. N., Cronin, T. ml., Roenigk, R., Hruza, G., Bennett, R. American Society for Dermatologic Surgery. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. Dermatol Surg 2015; 41: 550–571.
4. Linares, M. A., Zakaria, A., Nizran, P. Skin cancer. Prim Care 2015; 42: 645–659.

19 TUMORJI CENTRALNEGA ŽIVČEVJA

Uroš Smrdel, Gorazd Bunc, Tomaž Velnar

POVZETEK

Tumorji centralnega živčevja so skupina tumorjev, ki jo sestavljajo primarni tumorji centralnega živčevja in sekundarni tumorji centralnega živčevja (zasevki). Primarne tumorje lahko razdelimo na možganske tumorje, tumorje hrbtenjače, tumorje mening in na več redkejših vrst tumorjev. Razen sekundarnih tumorjev centralnega živčevja spadajo vsi drugi med redke tumorje. Med primarnimi tumorji centralnega živčevja je najpogostejši meningiom, sledi glioblastom. Pri obravnavi bolnikov s primarnimi tumorji centralnega živčevja je ključno sodelovanje nevrologov, radiologov, patologov, nevrokirurgov in onkologov. Pri vseh je osnovno zdravljenje kirurško, pri večini tumorjev pa je potrebno še dodatno zdravljenje z radioterapijo, pogosto tudi v kombinaciji s sistemsko terapijo. Predvsem pri izbiri sistemske terapije so poleg klasične histološke preiskave vedno bolj pomembne genetske in molekularne preiskave. Največji izziv za zdravljenje je glioblastom, pri katerem se srednje preživetje bolnikov ni spremenilo že od uvedbe temozolomida v zdravljenje. Na podlagi nekaterih značilnosti lahko sicer prepoznamo bolnike z bolj oz. manj ugodno prognozo, vendar jim za sedaj še ne moremo ponuditi njihovi bolezni prilagojenega zdravljenja. To lahko ponudimo nekaterim bolnikom z manj malignimi tumorji, ko lahko na podlagi kromosomske preureditve 1p/19q prepoznamo bolnike, pri katerih je možna ozdravitev z dodatkom sistemske terapije. Ta se vedno bolj uveljavlja tudi pri nizko malignih gliomih. V zdravljenju tumorjev mening se pri izbranih bolnikih vedno bolj uveljavlja radioterapija, posebno uporaba radioterapevtskih tehnik visoke natančnosti, pri katerih se ob odlični lokalni kontroli lahko izognemo pomembnejšim stranskim učinkom. Med sekundarne tumorje centralnega živčevja spadajo predvsem zasevki najbolj pogostih solidnih tumorjev. Kljub temu da je večina teh bolnikov zdravljena s paliativnim namenom, pri izbranih bolnikih (dobro stanje zmogljivosti in omejena razširjenost maligne bolezni) z uporabo bolj agresivnih lokalnih metod zdravljenja podaljšujemo preživetje.

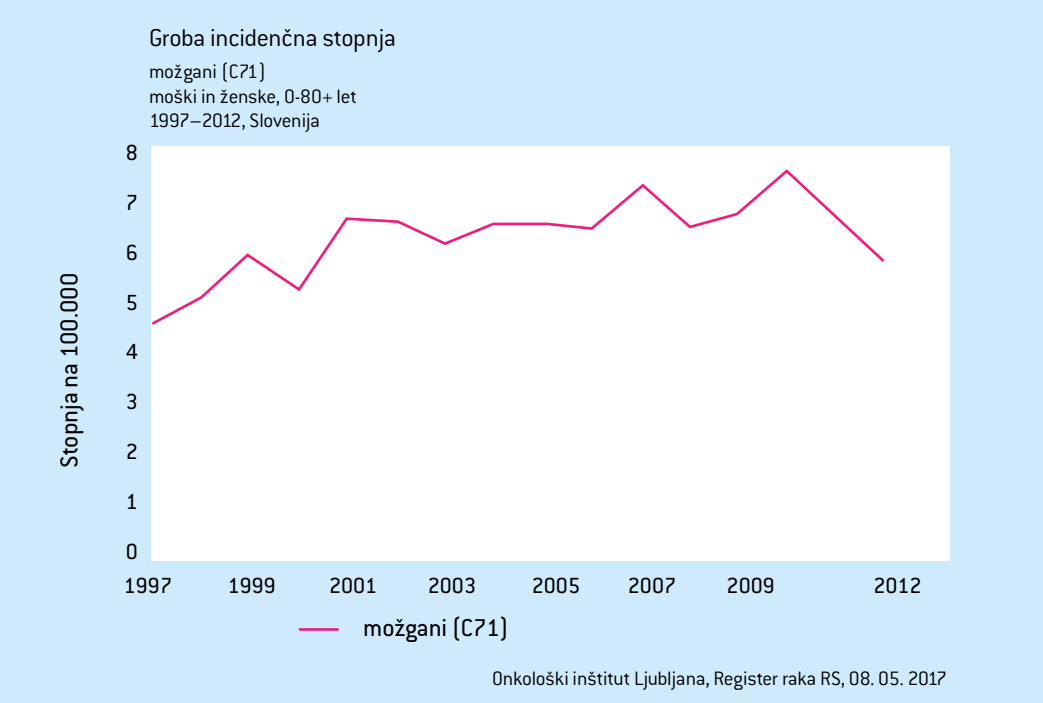
Tumorji centralnega živčevja so heterogena skupina, ki zajema primarne in sekundarne tumorje. Primarne tumorje po izvoru delimo glede na to, ali izvirajo iz možganskega parenhima, mening, hipofizne regije ali lobanjske baze. Največji skupini med primarnimi možganskimi tumorji so tumorji mening in parenhim-

ski tumorji. Med njimi so najpogostejši tip gliomi. Glede na celično poreklo jih lahko razdelimo na astrocitome, oligodendrogliome in mešane gliome, ki vzniknejo iz glialnih celic. Primarni nevronalni tumorji so redki. Tumorji pa lahko nastanejo tudi iz celic, ki jih v centralnem živčevju navadno ne najdemo. Med nje uvrščamo ostanke embrionalnih tkiv, zarodne celice in limfocite, iz katerih nastanejo germinalni tumorji in limfomi. Druga velika skupina so sekundarni tumorji. To so metastaze, ki se v centralno živčevje razširijo od drugod. Medtem ko smo pri zdravljenju tumorjev mening z uporabo sodobnih kirurških in radioterapavtskih tehnik uspešni, pa so mnogo večji izziv parenhimski možganski tumorji.

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih Registra raka RS je v letih 1997 do 2013 v Sloveniji zbolelo na leto za primarnimi možganskimi tumorji povprečno 140 ljudi (slika 1). Ti podatki so skladni tudi s podatki Združenih držav Amerike in Velike Britanije (National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results in Cancer Research UK). Incidenca primarnih možganskih tumorjev tako znaša okoli šest bolnikov na 100.000 prebivalcev. Od primarnih možganskih tumorjev je okoli polovica glioblastomov, ostalo pa so predvsem nevroepitelni tumorji nižje stopnje malignosti.

Sekundarni tumorji centralnega živčevja so mnogo pogostejši kot primarni. Vsako leto v Sloveniji samo z zasevki nedrobnoceličnega raka pljuč v centralnem živčevju zboli več kakor dvesto bolnikov.



Slika 1. Incidenca primarnih možganskih tumorjev v Sloveniji v obdobju od 1997 do 2012

ETIOLOGIJA

Vzroki za nastanek primarnih možganskih tumorjev niso natančno znani. Pojavlja se več teorij o vzrokih njihovega nastanka, vendar pa nobena ni bila nedvoumno potrjena. Kot kažejo raziskave, imajo tumorji centralnega živčevja številne vzroke, ki prispevajo k nastanku posameznih vrst tumorjev. Nekateri izmed teh so zelo redki. Prav zato so pomembne nadaljnje epidemiološke raziskave, predvsem multicentrične kohortne raziskave, saj zaradi redkosti teh tumorjev posamezne ustanove nimajo dovolj velikih vzorcev. Med možnimi vzroki za nastanek možganskih tumorjev so ionizirajoče sevanje, neionizirajoče sevanje, prehrana, virusi in genetska občutljivost.

IONIZIRAJOČE SEVANJE

Izpostavljenost terapevtskim odmerkom ionizirajočega sevanja je povezano z nastankom možganskih tumorjev. Že pri nizkih odmerkih sevanja, ki so se uporabljali pri zdravljenju nekaterih kožnih obolenj (npr. tinea capitis), je relativno tveganje za nastanek gliomov trikrat večje od tveganja v zdravi, neobsevani populaciji. Prav tako je tveganje povečano po obsevanju v sklopu zdravljenja levkemij in drugih rakov v otroški dobi, pri čemer imata pomemben vpliv odmerek sevanja (večje tveganje pri večjem odmerku) in tudi starost (večje tveganje pri mlajših). Še bolj izrazito kakor povečanje tveganja za nastanek gliomov je povečanje tveganja za nastanek meningiomov.

NEIONIZIRAJOČE SEVANJE

Pomen neionizirajočega sevanja za nastanek možganskih tumorjev je sporen. Nekatere raziskave ugotavljajo povečano tveganje za nastanek možganskih tumorjev pri uporabi prenosnih telefonov. Tem je prisluhnila tudi Svetovna zdravstvena organizacija, ki je uvrstila mobilne telefone med potencialne karcinogene. Največja populacijska raziskava, opravljena na Danskem leta 2012, pa te povezave ni zaznala. Glede na razmeroma kratek čas uporabe prenosnih telefonov o njihovem dolgoročnem vplivu nimamo podatkov.

PREHRANA

Živalski modeli kažejo, da so N-nitrozo spojine lahko nevrokarcinogeni. Študije prehrane in dodatkov vitaminov samo delno potrjujejo hipotezo o vlogi N-nitrozo spojin pri povečevanju tveganja za nastanek možganskih tumorjev.

VIRUSI

Virološke študije pri možganskih tumorjih so še v zgodnji fazi raziskav. V živalskih modelih so nekateri virusi pokazali zmožnost induciranja tumorjev tudi v centralnem živčevju. Med možnimi agensi so Salkova polio vakcina, ki je bila med letoma 1955 in 1963 občasno kontaminirana s simianovim virusom 40 (SV40); kohortne študije niso odkrile jasne povezave. Virus JC, ki je prisoten

tudi v zdravi populaciji, je bil odkrit v nekaterih histoloških vzorcih medulobla-stomov. Študije pri otrocih mater, okuženih z noricami, so prav tako kontradik-torne.

GENETSKA OBČUTLJIVOST

Znanih je nekaj družinskih sindromov, pri katerih se pojavljajo tudi možgan-ski tumorji. Glede na pestrost okoljskih vzrokov po večini ni mogoče opredeliti tveganja za nastanek tumorjev centralnega živčevja v povezavi z genetsko občut-ljivostjo. Obstaja nekaj dednih sindromov z znanimi kromosomskimi nepravil-nostmi (npr. Turcotov sindrom, Gorlinov sindrom, nevrofibromatoza 1 in 2), pri katerih poročajo o povečani incidenci tumorjev centralnega živčevja. Na podlagi raziskav, ki jih je opravil konzorcij Gliogen, je penetranca mutacij, ki vodijo v nastanek gliomov, verjetno nizka, zato je v družinah, v katerih se pojavi bol-nik z gliomom, tveganje razmeroma nizko. Raziskave, opravljene na limfocitih v periferni krvi, kažejo na povezavo med sindromi kromosomske nestabilnosti in občutljivostjo za nastanek tumorjev. Poleg tega imajo nosilci teh sindromov tudi okvarjene mehanizme popravila DNA (sindrom ataksija-teleangiektazija, pri katerem je podaljšan čas popravila DNA). Občutljivost za nastanek mutacij, povzročena s sevanjem gama, je eden redkih statistično pomembnih neodvisnih dejavnikov tveganja za razvoj tumorjev centralnega živčevja.

NAČELA ZDRAVLJENJA TUMORJEV CENTRALNEGA ŽIVČEVJA

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

V zadnjem desetletju je kirurgija tumorjev centralnega živčevja močno napre-dovala, predvsem zaradi tehničnih izboljšav kirurške opreme in izboljšav v dia-gnostiki. Posebnega pomena so kortikalno mapiranje in stereotaktično vodene resekcije, ultrazvočni aspiratorji, laserska kirurgija in sodobni mikroskopi. To omogoča bolj natančne in celo radikalne odstranitve, tudi pri infiltrativnih tu-morjih, kar pred tem ni bilo mogoče. Glavna razloga za kirurško zdravljenje pri bolnikih z možganskimi tumorji sta:

- omilitev simptomov, ki jih povzroča tumor, in izboljšanje prognoze (z največjo možno odstranitvijo tumorja);
- dostop do tkivnega vzorca za določitev patohistološke diagnoze.

Predoperativna diagnostika pri možganskih tumorjih zajema poleg anamnez in statusa tudi ustrezne slikovne preiskave, kot sta računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR). Posebnega pomena je funkcionalno slikanje z MR, predvsem pri tumorjih, ki so locirani v elokventnih področjih možganov, torej v motoričnem, senzoričnem in jezikovnem korteksu. Pozitronsko emisijsko to-mografijo (PET) uporabljamo za oceno metabolizma tumorskih celic, pri čemer

merimo absorpcijo (privzema) radioaktivnih izotopov (npr. 18-fluoro-2-deoksiglukoze). To nam pomaga pri razlikovanju med nizko in visoko malignimi gliomi ali pri določitvi metabolno (in posledično rastno) najbolj aktivno področje v tumorju. Z medoperativnim ultrazvokom lahko določimo lego subkortikalnih tumorjev. Za določanje lege tumorja in varne resekcije uporabljamo med operacijami tudi funkcionalne metode, kot so stimulacija motoričnega korteksa, elektrokortikografija, elektroencefalografija, ter somatosenzorične in motorične evocirane potenciale. Stereotaktična lokalizacija tumorja, bodisi z nameščenim stereotaktičnim okvirjem ali z nevronavigacijsko napravo, omogoča bolj natančno opredelitev meje tumorja in trodimenzionalne lokacije tumorja.

Največkrat kirurško zdravljenje možganskih tumorjev kombiniramo z drugimi načini zdravljenja, predvsem kadar gre za delne odstranitve ali biopsije tumorjev. Operacija je navadno prvi način zdravljenja, katerega cilj je popolna odstranitev tumorja, saj v kar največji meri zmanjša možnost za ponovitev bolezni, če gre za maligne tumorje, in bolnika ozdravimo, če gre za benigne. Odstranitev je pogosto nepopolna, predvsem kadar tumor vrašča v okolno možganovino ali strukture oziroma se nahaja v funkcionalno pomembnih delih centralnega živčevja, kjer bi bila morbiditeta po operaciji prehuda. V skupino nepopolnih odstranitev spadajo tudi biopsije tumorjev.

Biopsija je lahko stereotaktična ali nevronavigacijska. Stereotaktična poteka z namestitvijo stereotaktičnega okvirja na bolnikovo glavo. Ta služi kot koordinatni sistem, na podlagi katerega določimo lego tumorja v prostoru in za odvzem vzorca s prijemalko ali punkcijo. Pri nevronavigacijski biopsiji pa vzorec tumorskega tkiva odvzamemo pod nadzorom nevronavigacijskega sistema, ki deluje na podlagi anatomskih in geometrijskih podatkov slikovne diagnostike (CT in MR). Oba načina najpogosteje uporabljamo pri starejših bolnikih in pri bolnikih, ki so brez nevroloških motenj ali zaradi pridruženih bolezni niso kandidati za večjo operacijo. Uporabljamo ju tudi, ko gre za globoko ležeče, številne, slabo omejene ali majhne tumorske spremembe oziroma spremembe, ki zajemajo kritične regije možganov. Najnevarnejši zaplet je krvavitev, ki jo lahko sprožimo z odvzemom vzorca, predvsem, ko gre za bogato ožiljene tumorje. Če pri uvajanju instrumenta zgrešimo smer ali pri napačno določimo lego lezije, ne pridobimo diagnostičnega vzorca.

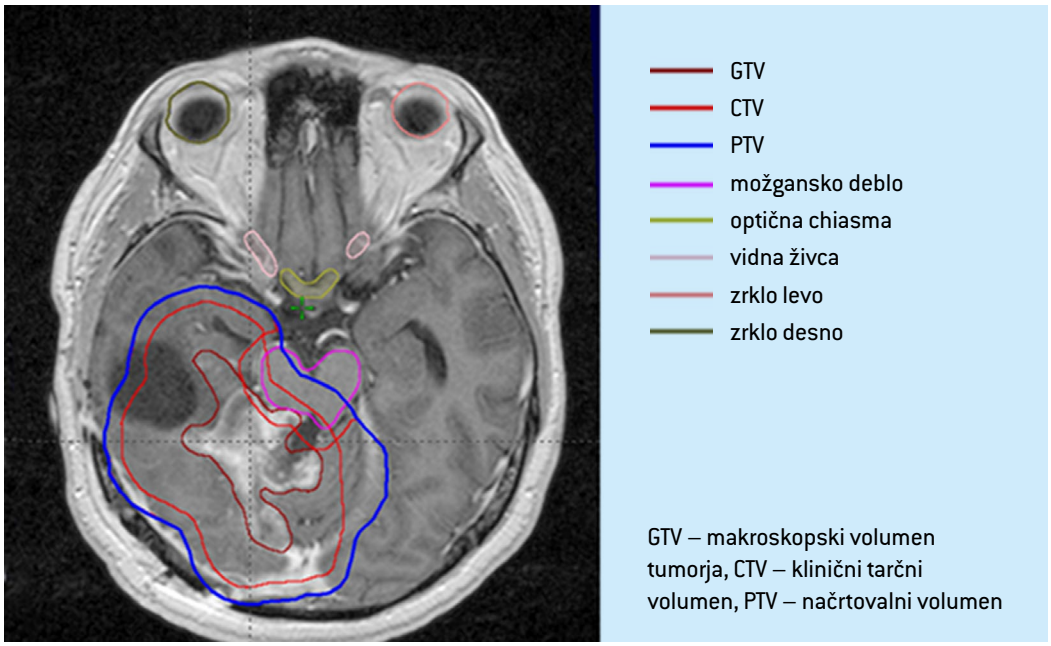
Slikovno vodeni kirurški poseg vključuje uporabo CT ali MR med operacijo. Podatki, pridobljeni s slikanjem neposredno med kirurškim posegom, omogočajo, da kirurg lažje naredi širšo resekcijo tumorja, ki je hkrati varna.

Zapleti kirurškega zdravljenja tumorjev so različni. Vključujejo nevrološko poslabšanje po operaciji (zaradi možganskega edema, medoperativne poškodbe zdravih možganov, poškodbe žil, krvavitev in ishemije), lokalne zaplete (nastanek epileptičnih napadov, okužba, krvavitev, hidrocefalus, likvoreja) in sistemske zaplete (sepsa, globoka venska tromboza in pljučna embolija, krvavitev iz prebavil, srčno-žilni zapleti in elektrolitske motnje). Pogostnost poslabšanja nevrološkega stanja po operacijah je med 10 in 25 %, lokalnih zapletov od 3 do 5 %, sistemski zapleti pa se pojavljajo v 5 do 10 %.

RADIOTERAPIJA

V radioterapiji tumorjev centralnega živčnega sistema uporabljamo megavoltne fotonske žarke telekobalta ali linearnega pospeševalnika in tridimenzionalne tehnike načrtovanja obsevanja.

Odmerek sevanja, s katerim želimo uničiti tumor, poskušamo dovesti le na področje makroskopsko vidnega tumorja oziroma na ležišče predhodno odstranjenega tumorja z varnostnim robom, ki je lahko velik od 0,5 do 2 cm, kar je odvisno od načina rasti tumorja (omejeni ali infiltrativni tumor). Z dodatnim varnostnim robom odpravljamo vpliv prostorske nenatančnosti, do katere prihaja pri vsakodnevni nastavitvi bolnika in samem obsevanju. Ob tem želimo pred (pre)visoko dozo sevanja zaščititi kritične organe, ki jih tako zdravljenje lahko poškoduje (možgani, optični aparat, možgansko deblo, slušni aparat) (slika 2).



Slika 2. Obsevalni volumni in kritični organi pri zdravljenju glioblastoma z obsevanjem

Obsevanje kritičnih organov z nižjo dozo kot sicer lahko dosežemo z uporabo modernih tehnik obsevanja, kot npr. z moduliranjem jakosti žarkovnega snopa (IMRT), z ločnimi tehnikami (VMAT, RapidArc), pri dobro omejenih tumorjih pa tudi z lokalno radioterapijo visoke natančnosti (stereotaktične tehnike).

Pri zdravljenju tumorjev centralnega živčevja z namenom ozdravitve najpogosteje uporabljamo odmerke sevanja med 50 in 60 Gy, v dnevnih odmerkih med 1,8 in 2 Gy.

SISTEMSKA TERAPIJA

V zdravljenju možganskih tumorjev uporabljamo le omejeno število agensov. Da lahko določeno učinkovino uporabimo za zdravljenje možganskih tumorjev, mora ta imeti poleg protitumorskega učinka tudi sposobnost prehajanja krvno-možganske pregrade. Le omejeno število učinkovin izpolnjuje oba pogoja.

Najpogosteje uporabljeni citostatiki pri zdravljenju možganskih tumorjev so:

- temozolomid: peroralni alkilirajoči agens, ki se veže na DNA in povzroča metilacijo na mestu gvanina N-7 ali O-6, kar vodi do poškodbe DNA, napake pri popravilu in posledično do celične smrti;
- spojine nitrozo uree (karmustin, lomustin): spojine, sorodne gorčičnemu plinu. Lomustin je poleg uporabe v moneterapiji tudi del kombinirane sistemske terapevtske kombinacije PCV, ki jo sestavljata še prokarbazin in onkovin. Ta je osnovna sistemska terapija pri zdravljenju oligodendrogliomov.

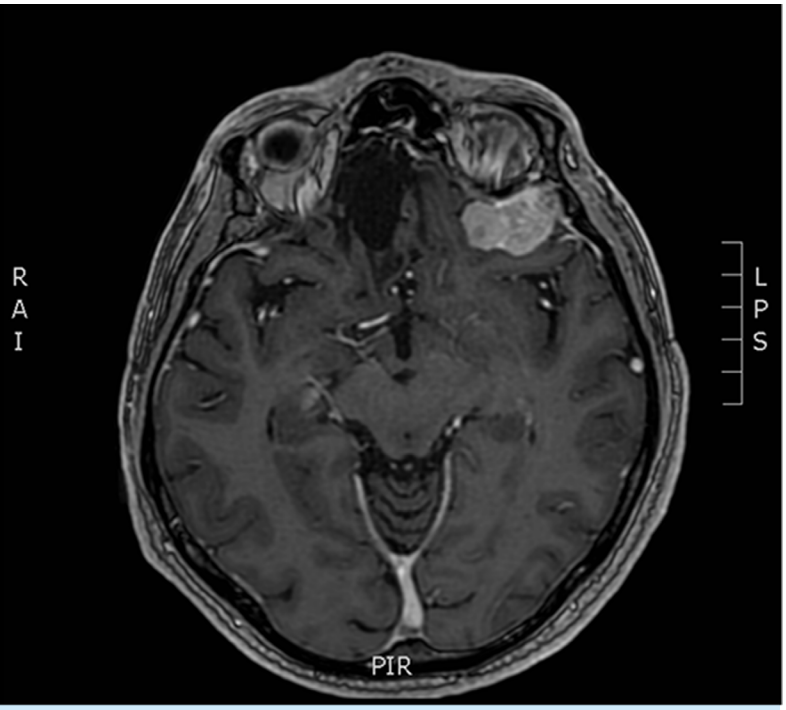
V zdravljenju primarnih možganskih tumorjev trenutno ne poznamo učinkovite tarčne terapije.

PRIMARNI TUMORJI CENTRALNEGA ŽIVČEVJA

TUMORJI MENING

Meningiomi so najpogostejša posamezna skupina primarnih tumorjev centralnega živčevja z incidenco približno 2/100.000. Večina (90 %) meningiomov je benignih. Incidenca je višja pri bolnikih, ki so imeli predhodno obsevanje glave.

Bolniki z meningiomi najpogosteje zbolijo za glavoboli, epileptičnimi napadi in fokalnimi nevrološkimi izpadi. Simptomi so posledica lokalnega pritiska tumorja. Fokalni simptomi in znaki so odvisni od mesta rasti tumorja. Najpomembnejši preiskavi sta MR in CT, ki običajno pokažeta širokobazni tumor (z bazo na duri), ki se po aplikaciji kontrastnega sredstva homogeno obarva (slika 3). Izjema so le meningiomi, ki izvirajo iz ventriklov.



Slika 3. Meningiom frontobazalno levo. Vidno je homogeno obarvanje, rast vzdolž mening in odrivanje prileže možganovine.

Histološko so meningiomi sestavljeni iz vrtincev tkiva, ki se nahajajo okoli centralnega hialinega materiala. Številni vsebujejo tudi psamomska telesca. Po kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije jih razvrščamo v tri malignostne stopnje: stopnja I – benigni meningiomi, stopnja II – atipični meningiomi, stopnja III – anaplastični (maligni) meningiomi. Ta razvrstitev temelji na morfološki sliki, proliferacijskem indeksu in vraščanju v možganovino.

Najpomembnejšo vlogo pri zdravljenju meningiomov ima kirurgija. Po popolni odstranitvi tumorja je verjenost desetletnega preživetje brez recidiva 91-odstotno, po mikroskopsko nepopolni resekciji pa le 60-odstotno.

Radioterapija je namenjena zdravljenju ostankov atipičnih meningiomov in zdravljenju vseh anaplastičnih meningiomov ter zdravljenju neresektabilnih recidivov vseh gradusov. Glede na rezultate retrospektivnih analiz ima radioterapija prednost pri zdravljenju meningiomov, zraslih na lobanjski bazi, pri katerih z agresivnim kirurškim pristopom lahko povečamo obolevnost. Z radioterapijo lahko v takih primerih ob sprejemljivi toksičnosti dosežemo okrog 90-odstotni desetletni nadzor. Ob tem se je treba zavedati, da radioterapija običajno ne zmanjša samega tumorja, temveč uniči le njegov rastni potencial.

Pri anaplastičnih meningiomih (gradus III) so kljub radikalni kirurški odstranitvi recidivi pogosti, pri več kot 60 odstotkih bolnikov. Okrog polovico ponovitev lahko preprečimo s pooperativnim obsevanjem.

Neodgovorjeno ostaja vprašanje, kako optimalno zdraviti atipične meningiome. Do sedaj še ni bila izvedena nobena randomizirana raziskava, ki bi primerjala stopnjo lokalnega nadzora po popolni odstranjenitvi meningioma, z dodatno radioterapijo ali brez nje. Za sedaj ostaja indikacija za radioterapijo le ostanek tumorja po nepopolni odstranitvi, medtem ko je v celoti odstranjene meningiome mogoče tudi samo spremljati.

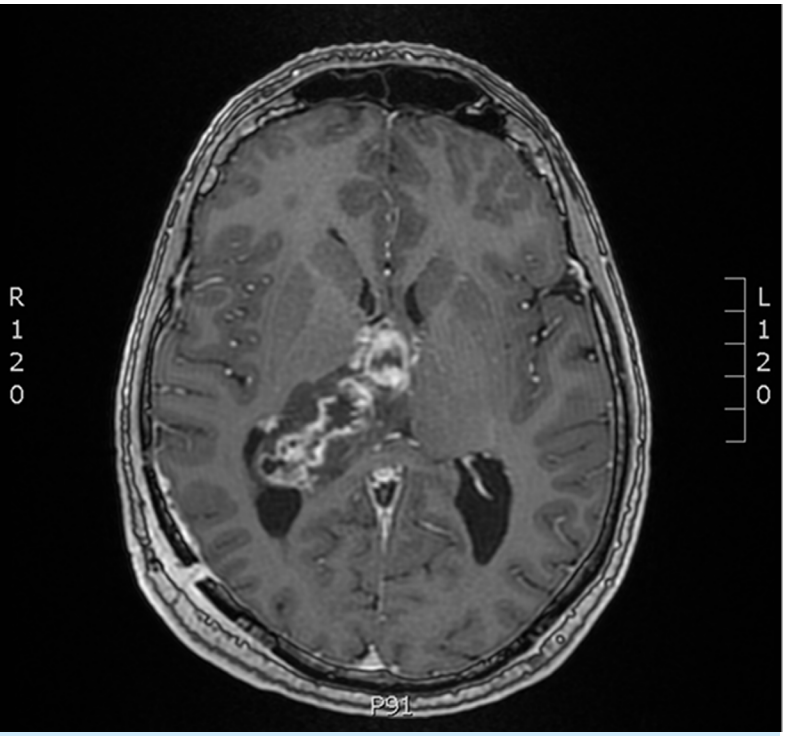
GLIOMI

Med gliome prištevamo astrocitome, ki so lahko nizko maligni (pilocitni astrocitom, difuzni astrocitom ali astrocitom gradusa II, oligodendrogliom) ali visoko maligni (anaplastični astrocitom, anaplastični oligodendrogliom, glioblastom).

Nizko maligni astrocitomi se pojavljajo v mlajših starostnih skupinah, brez izrazite predominance enega od spolov. Pilocitni astrocitom se pojavlja predvsem v drugem in tretjem desetletju, s srednjo starostjo 14 let. Difuzni astrocitom se pojavlja v tretjem in četrtem desetletju, s srednjo starostjo 35 let.

Pri nizko malignih astrocitomih se pojavljajo generalizirani in fokalni simptomi in znaki. Njihovo pojavljanje je odvisno od histologije in lege tumorja. Najpogostejši generalizirani simptom so glavoboli. Pojavljajo se pri 50 do 90 odstotkih bolnikov. Manj pogosto se pojavljajo epileptični napadi ter simptomi in znaki povišanega znotrajlobanjskega pritiska. Fokalni simptomi so odvisni od lege tumorja.

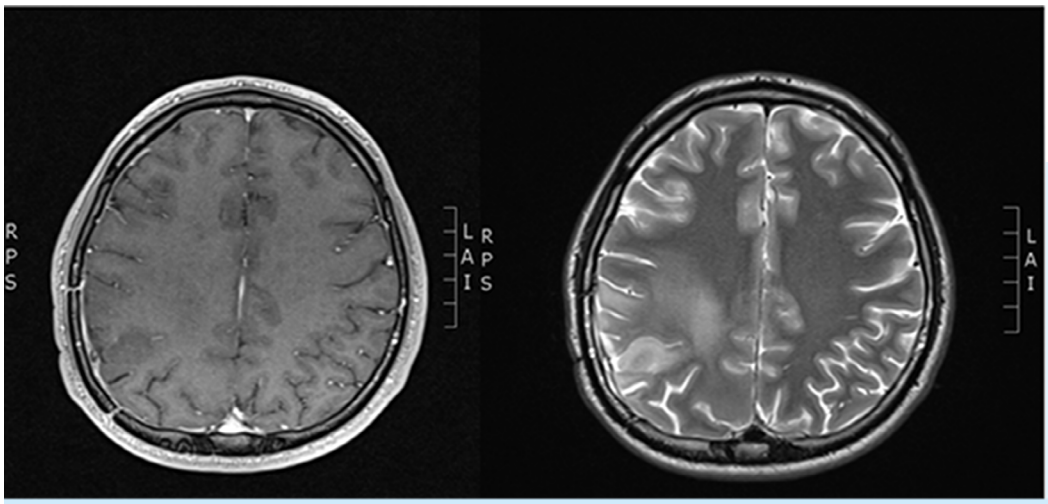
V diagnostiki je MR pomembnejša od CT. Difuzni astrocitomi se običajno kažejo na CT kot slabo omejene hipodenzne mase, ki ne kopičijo kontrasta. Na T1-obteženih MR-slikah brez kontrasta se kažejo kot diskretna hipo- ali izodenzna področja, na T2-obteženih MR-posnetkih pa kot področja zvišanega signala. Tudi na MR-posnetkih s kontrastom se nizko maligni astrocitomi običajno ne obarvajo. Pri slikanju s PET z uporabo FDG se področja nizko malignih astrocitomov običajno pokažejo kot hipometabolna področja. Pojav hipermetabolnih področij lahko kaže na transformacijo v visoko maligne astrocitome. Tako kot PET lahko pri neinvazivni določitvi gradusa pomaga tudi MR-spektroskopija.



Slika 4: Pilocitni astrocitom mediane črte, ki raste iz corpus callosuma in utesnjuje ventrikularni sistem. Vidna so področja obarvanja s kontrastnim sredstvom in cistična področja.

Pilocitni astrocitomi so dobro omejeni tumorji s solidno in cistično komponento (slika 4). Sestavljajo jih področja kompaktnih in slabo urejenih astrocitov, Rosenthalova vlakna in eozinofilna granularna telesca. So močno vaskularizirani, kar pa ni pokazatelj visoke malignostne stopnje.

Fibrilarni astrocitom, ki spada v skupino difuznih astrocitomov, je najpogostejši nizko maligni astrocitom (slika 5). Sestavljajo ga dobro diferencirani astrociti z blagim do zmernim polimorfizmom jeder, ki imajo značilnosti agresivnih gliomov.



Slika 5. Difuzni astrocitom. Na sekvenci T1 s kontrastnim sredstvom je vidno hipoehogeno področje; na sekvenci T2 brez kontrastnega sredstva je vidno področje povišanega signala.

Naravni potek bolezni je običajno dolgotrajen. Tumor raste progresivno in se lahko sčasoma spremeni v anaplastični astrocitom ali glioblastom. Bolniki le redko umrejo zaradi progresivno rastočega nizko malignega astrocitoma. Poročajo o srednjem preživetju 84 mesecev pri bolnikih, ki niso prejeli nikakršnega specifičnega zdravljenja in so bili opazovani do nevrološkega ali radiološkega progresa.

Med prognostičnimi dejavniki je najpomembnejša histologija tumorja. Poročajo o 85-odstotnem petletnem preživetju pri bolnikih s pilocitnim astrocitomom in 50-odstotnem petletnem preživetju pri bolnikih z drugimi vrstami nizko malignega astrocitoma. Drugi pomemben dejavnik je starost, ki sovpada tudi s histološkim tipom. Stanje zmogljivosti pozitivno korelira s preživetjem, ki je boljše tudi pri bolnikih z epilepsijo (ti so običajno mlajši).

Najpomembnejša v zdravljenju nizko malignih astrocitomov je operacija. Kdaj in koliko operirati ostaja eno od neodgovorjenih vprašanj nevroonkologije. Kirurgija ostaja temelj patohistološke diagnostike nizko malignih astrocitomov. Kraniotomija in maksimalna možna odstranitev tumorja lahko zmanjšata morbiditeto, ki jo povzroča tumor, vplivata pa tudi na preživetje, ki je pri makroskopsko popolni odstranitvi tumorja daljše. Pilocitni astrocitom se od drugih nizko malignih astrocitomov razlikuje po tem, da je pogosto mogoča popolna resekcija tumorja, kar lahko vodi v ozdravitev ali podaljšanje preživetja, ne da bi bila potrebna dodatna terapija. Pri astrocitomih gradusa II opisujejo približno tretjino popolnih odstranitev.

Radioterapija je standardno zdravljenje nizko malignih astrocitomov in se je desetletja uporabljala po operaciji. Nizko maligni astrocitomi odgovorijo na radioterapijo z do 50-odstotnim zmanjšanjem volumna, čeprav ni bilo ugotovljene povezave med zmanjšanjem tumorja, izboljšanjem simptomatike in preživetjem brez ponovitve bolezni. Vsekakor radioteapija vpliva na čas do progresa bolezni, ki se povečuje s starostjo. Več študij je pokazalo njen pozitivni učinek samo pri bolnikih, starejših od 35 do 40 let (8). Še vedno ni določena optimalna doza obsevanja. Uporabljajo se doze med 45 in 65 Gy, najpogosteje med 50 in 55 Gy, v dnevnih odmerkih 1,8 do 2 Gy. Pri pilocitnem astrocitomu po radikalni odstranitvi ni indicirana dodatna radioterapija. Indicirana je le ob ponovitvi bolezni ali makroskopsko nepopolni resekciji.

Vloga sistemske kemoterapije je pri nizko malignih astrocitomih slabo opredeljena. Rezultati raziskave RTOG 9208 kažejo, da se z uporabo kemoterapije PCV pri bolnikih z nizko malignimi gliomi (tudi astrocitomi) podaljšata tako čas do progresa kakor tudi srednje preživetje. V teku so tudi klinične raziskave s temozolomidom. Glede na rezultate raziskave RTOG 9208 ima verjetno sistemska terapija prednost pred radioterapijo, kar pa za sedaj še ni splošno sprejeto.

Kljub temu da so *visoko maligni gliomi* poznani že od leta 1926, je vrsta celice, iz katere izvirajo, še vedno neznana. Glede na histopatološke in imunohistokemične označevalce jih delimo na anaplastične astrocitome, oligodendrogliome in oligoastrocitome. Vprašanje, ali sta astrocit in oligodendrocit res celici, iz katerih vzniknejo ti tumorji, ostaja neodgovorjeno. V to skupino tumorjev prištevamo še glioblastom, ki je hkrati tudi najpogostejši med njimi. Incidenca visoko malignih astrocitomov narašča s starostjo, glioblastom doseže vrh pri starosti 70 let. Pogosteje zbolijo moški (1,4 : 1). Pri bolnikih z glioblastomom je preživetje povezano

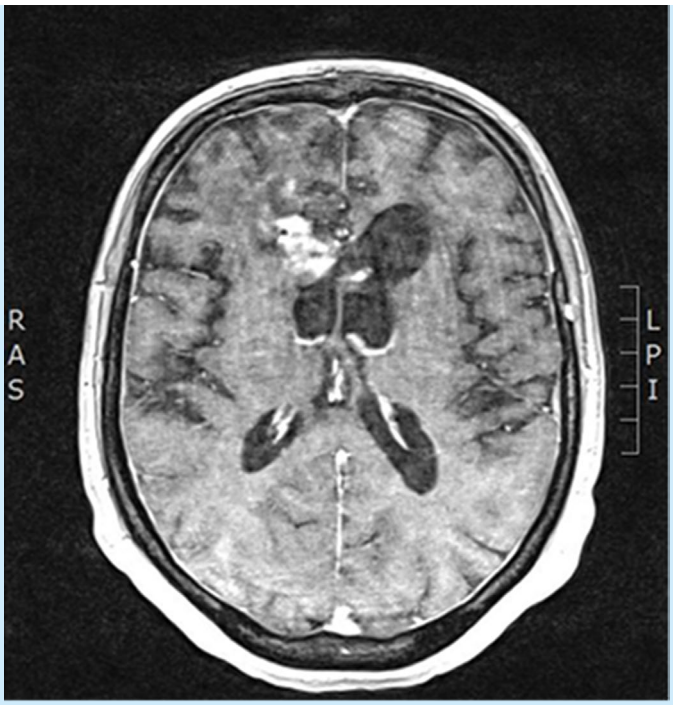
s starostjo. Pri mlajših od 20 let je dveletno preživetje okoli 30-odstotno, starih do 44 let okoli 20-odstotno, bolnikov med 45. in 65. letom okoli 10-odstotno, še starejših (nad 65 let) pa le 2-odstotno. Ni še povsem jasno, ali so te razlike posledica genetskih oziroma molekularnih sprememb v tumorju.

Pri bolnikih z glioblastomom lahko na podlagi genetskega profila (prisotnost mutacij na genih IDH1, IDH2, p53, ATR X, p-TEN in nekaterih drugih) in včasih tudi trajanja simptomov ločimo dva tipa, ki se razlikujeta tudi po preživetju. To sta tako imenovani primarni in sekundarni glioblastom. Sekundarni se pogosteje pojavlja pri mlajših bolnikih, ki imajo tudi boljše preživetje. Število bolnikov s primarnim glioblastomom narašča s starostjo. Glede na genetski profil je večina glioblastomov primarnih, le okrog 10 odstotkov je sekundarnih.

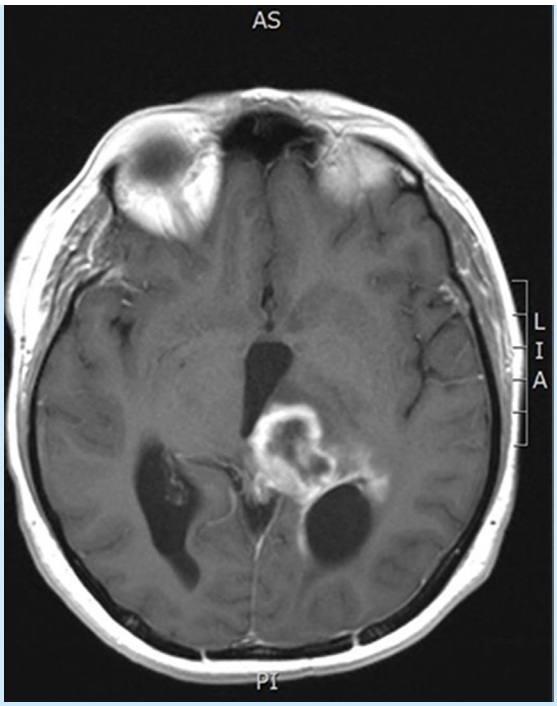
Simptomi in znaki visoko malignih astrocitomov so odvisni od mesta tumorja v možganih in hitrosti rasti. Lahko so generalizirani in fokalni. Najpogostejši so posledica povišanega znotrajlobanjskega pritiska oziroma edema ob tumorju. Vključujejo glavobol, epileptične napade, mentalne motnje, slabost in bruhanje. Ob postavitvi diagnoze okrog 70 odstotkov bolnikov toži zaradi glavobola. Tipično gre za jutranji glavobol, ki se po določenem času umiri. V povprečju se pojavlja štiri mesece pred diagnozo. Fokalni simptomi in znaki so posledica lokalne okvare delovanja možganov in so odvisni od lokalizacije tumorja. Okoli 3 do 5 odstotkov malignih gliomov je multifokalnih in se predstavljajo z multiplimi fokalnimi izpadi. So posledica učinka tumorske mase na okoliško tkivo, infiltracije v normalno tkivo, vazogenega edema, lahko pa tudi infarkta v prizadetem predelu.

Epileptični napadi se pri visoko malignih astrocitomih pojavljajo pogosto. Novejše študije jih opisujejo pri 40 do 50 odstotkih bolnikov. Najpogostejši so pri tumorjih, ki prizadenejo korteks, še posebno v frontalnem, parietalnem in temporalnem predelu. Kognitivne motnje so manj pogoste, vendar pa so testi kognitivnih funkcij, kot na primer test verbalnega spomina, neodvisno povezani s preživetjem (kadar med seboj primerjamo bolnike z enakim stanjem zmogljivosti, starostjo in histološkim tipom tumorja).

Ob sumu na visoko maligni astrocitom je preiskava izbire MR-slikanje s kontrastnim sredstvom. Če to ni izvedljivo, je sprejemljivo tudi CT kontrastno slikanje. Tumorji so na T1-obteženih MR-slikah s kontrastom hipointenzivni z nehomogenim področjem ojačenja v okolici. Na sekvencah T2 vidimo nehomogena področja v slabo omejenih lezijah (slika 6). Pri glioblastomu se pogosto pojavlja tudi prstanasto področje ojačitve, ki pa ni patognomonično (slika 7). Kot dopolnilni preiskavi sta na voljo še MR-spektroskopija in tudi PET-CT. Končno diagnozo je mogoče postaviti šele s pregledom histološkega vzorca.



Slika 6. Anaplastični astrocitom. Na sekvenci T1 je videti nehomogena področja ojačanja signala s kontrastnim sredstvom v leziji, ki je slabo omejena.



Slika 7. Glioblastom mezencefalona. Na sekvenci T1 s kontrastnim sredstvom je videti obročasto ojačitev s centralno nekrozo in nehomogeno ojačitvijo signala v okolici mase.

Glede na histološko sliko razvrstimo visoko maligne astrocitome v dve skupini. To sta anaplastični astrocitom (WHO gradus III) in glioblastom (WHO gradus IV). Gradus tumorja določa najbolj maligno področje v tumorju. Zaradi tega lahko vzorci, odvzeti pri biopsijah, povzročijo, da je ocena gradusa neustrezna, če niso bili odvzeti iz pravega področja.

Histološka slika anaplastičnih astrocitomov kaže povečano celularnost in mitotsko aktivnost. Načeloma je torej treba opredeliti tudi mitotsko aktivnost, kar pri majhnih vzorcih ni vedno mogoče. Patolog se pri tem odloča na podlagi morfologije neoplastičnih astrocitov. Tumor raste infiltrativno v okolico, z oddaljenostjo od središča tumorja pa gostota celic pada.

Glioblastom ima številne podobnosti z anaplastičnim astrocitomom, a je bolj gostoceličen, prisotna so področja tumorske nekroze in psevdopalisad jeder tumorskih celic. Poleg tega je vidna tudi proliferacija žilja. Po navodilih WHO je za postavitev diagnoze treba prikazati področja nekroz ali žilne proliferacije.

Temelj zdravljenja visoko malignih gliomov je kirurška resekcija, ki ji sledita radioterapija in kemoterapija. Kirurško zdravljenje ima tri cilje: postavitev končne diagnoze, citoredukcija in izboljšanje bolnikovega stanja. Zaradi heterogenosti tumorja obstaja nevarnost napačnega vzorčenja, predvsem pri biopsiji. Bolj obsežna odstranitev tumorja to možnost zmanjša. Velik del težav, ki jih povzročajo visoko maligni astrocitomi, je zaradi učinka mase in posledičnega povečanja znotrajlobanjskega pritiska. Maksimalna redukcija tumorja pogosto uspešno ublaži te težave in omogoča znižanje doze kortikosteroidov, ki jih uporabljamo

za zdravljenje obtumorskega edema. Žal kirurška odstranitev tumorja zaradi njegove infiltrativne narave rasti ne more biti kurativna. Ne glede na kirurško tehniko se tumor ponovi v 80 odstotkih primerov, običajno v področju 2 cm (oz. do 3 cm) okoli tumorja.

Retrospektivne analize so pokazale, da je makroskopsko popolna odstranitev tumorja, še posebej pri mlajših bolnikih, povezana z daljšim preživetjem. V nekaterih drugih analizah so se drugi dejavniki (kot npr. stanje zmogljivosti, histološki tip tumorja in starost bolnika) izkazali za močnejše prognostične dejavnike od obsega resekcije. Radioterapija je učinkovita metoda zdravljenja visoko malignih astrocitomov. Randomizirane kontrolirane študije so v sedemdesetih in osemdesetih letih preteklega stoletja potrdile izboljšanje srednjega preživetja bolnikov za štiri mesece, če je bila pooperativno obsevana cela glava. V zadnjih letih je obsevanje cele glave zamenjalo ciljano obsevanje prizadetega področja, ki vključuje področje na sekvencah T2 vidnega ojačenja signala. Obsevanje prizadetega območja se je izkazalo za enako učinkovito kot obsevanje cele glave, se je pa občutno znižala nevrotoksičnost zdravljenja. Ob tem se je pokazalo, da so bolj učinkovite višje doze. Dvig skupne doze s 45 na 60 Gy je podaljšal čas preživetja za tri mesece. Učinek obsevanja na preživetje je bolj izrazit pri mlajših bolnikih; pri bolnikih, starejših od 70 let, dobrobit pooperativne radioterapije ni bil dokazan.

Bolnike obsevamo z dozo od 55 do 60 Gy v dnevnih odmerkih od 1,8 do 2,2 Gy (28–33 odmerkov). Bolniki prejmejo na ležišče tumorja, okolni edem in varnostni rob 40–44 Gy, nato pa še dodatek *(boost)* na samo ležišče tumorja. Med radioterapijo bolniki pogosto prejemajo kortikosteroide za omilitev vazogenega edema (12). Srednje preživetje bolnikov z anaplastičnim astrocitomom, zdravljenih z operacijo in pooperativnim obsevanjem, je tri leta. V skupini bolnikov z glioblastomom je srednje preživetje 8 do 12 mesecev, pri starejših (65 let in več) pa okoli 4 do 6 mesecev.

Stranski učinki radioterapije se pojavljajo že pri standardnih dozah, predvsem kot motnje kratkoročnega spomina, težave pri učenju in težave pri reševanju problemov. Radionekroza se pojavlja kot kasni stranski učinek obsevanja; poškodba možganskega tkiva je v takem primeru ireverzibilna. Njeno zdravljenje je simptomatsko, s steroidi, občasno je potrebna tudi kirurška intervencija.

Stereotaktična radiokirurgija z gama nožem ali z linearnim pospeševalnikom pri bolnikih z visoko malignimi astrocitomi ni pokazala večje učinkovitosti. Kadar je uporabljena kot *boost* po konvencionalnem frakcioniranem obsevanju, je srednje preživetje 19 mesecev oziroma pri zdravljenju recidiva 10 mesecev. Poskus uporabe stereotaktične radiokirurgije pred konvencionalno radioterapijo ni potrdil dodatne dobrobiti stereotaktične radiokirurgije.

Sistemska terapija se uspešno uporablja v kombinaciji z radioterapijo v primarnem zdravljenju visoko malignih astrocitomov. Uporablja se predvsem temozolomid. Raziskava EORTC 26981/22981 – NCIC CE3 je pokazala, da dodatek temozolomida med obsevanjem in njegova adjuvanta aplikacija (po končanem lokalnem zdravljenju) podaljša čas do progresa bolezni in srednje preživetje bol-

nikov. Glede na to, da je pri zdravljenju možganskih tumorjev na voljo le omejeno število učinkovin, so bile predvsem v paliativne namene razvite številne sheme aplikacije temozolomida, poleg katerega se uporabljajo še derivati nitrozo uree. Tako npr. uporaba prokarbazina po končani radioterapiji izboljša preživetje po 6 mesecih za 8 in po enem letu za 10 odstotkov. Podaljšanje srednjega preživetja bolnikov znaša 4,5 tedna.

Temozolomid uporabljamo tudi pri zdravljenju ponovitev anaplastičnih astrocitomov. Odgovor na zdravljenje s temozolamidom je dosežen pri 35 odstotkih bolnikov; uporabljamo ga skupaj z radioterapijo in kot adjuvantno zdravljenje.

Oligodendrogliomi predstavljajo okoli 5 do 20 odstotkov glialnih tumorjev. Razvrstitev WHO deli oligodendrogliome na nizko maligne in anaplastične. Anaplastični pogosto izrastejo iz predhodno obstoječega nizko malignega oligodendroglioma. Oligodendrogliomi se pojavljajo predvsem pri odraslih. Vrh incidence dosežejo med četrtim in šestim desetletjem starosti. Nizko maligni oligodendrogliomi se pojavljajo pri nekoliko mlajših bolnikih.

Podobno kot pri drugih gliomih so simptomi in znaki nespecifični: najpogosteje se pojavlja glavobol, nekoliko pogosteje kot pri drugih tumorjih tudi epilepsija. Nizko maligni oligodendrogliom je viden na CT-posnetkih kot masa nizke intenzitete, lahko z znotrajtumorskimi kalcinacijami. Na MR se oligodendroglialni tumorji kažejo s povečanjem intenzitete signala na T2-obteženih posnetkih. Ob zelo velikem tumorju ima lahko bolnik razmeroma malo težav, kar kaže na počasno rast tumorja. Anaplastični oligodendrogliomi se prikažejo na kontrastnih posnetkih kot tumorji z robnim ojačenjem.

Predelekcijska mesta za vznik oligodendroglioma so bela možganovina hemisfer in predvsem frontalna režnja, čeprav lahko vzniknejo kjer koli v centralnem živčevju. Histološko daje videz satovja, kar je posledica perinuklearnega krčenja citoplazme ob pozni fiksaciji. Ob takojšnji fiksaciji se pokaže namesto tega blago obarvanje citoplazme. Žilje kaže sliko žične mreže, lahko so prisotne tudi kalcinacije.

Za oligodendrogliom je značilna preureditev kromosomov 1p in 19q (izguba homozigotnosti, LoH). Tumorji z LoH 1p/19q imajo bolj indolenten potek od tistih brez nje. Glede na genotip lahko torej delimo oligodendroglialne tumorje na tiste s kombinirano izgubo 1p/19q in tiste brez nje. Ta značilnost opredeli oligodendroglialne tumorje bolje kot standardna histološka slika.

Popolna resekcija nizko malignega oligodendroglioma pri mlajših bolnikih je povezana s podaljšanim preživetjem, ne pa tudi pri drugih bolnikih. Ne glede na kontradiktorne rezultate nekaterih raziskav je priporočeno zdravljenje makroskopsko popolna resekcija tumorja, če je ta le mogoča. Sledilo naj bi pooperativno obsevanje. Glede na nedorečenost rezultatov sicer redkih raziskav veljajo za radioterapijo oligodendrogliomov enaka priporočila kot za druge gliome.

V sistemski terapiji se uporabljata dva režima zdravljenja: PCV (lomustin, prokarbazin, onkovin) in temozolomid. Pri tumorjih z LoH 1p/19q sta se oba režima izkazala za učinkovita. PCV podaljša srednje preživetje vseh bolnikov z

oligodendrogliomi: pri bolnikih z LoH 1p/19q to presega 7 let. Pogosto se zaradi preproste uporabe tudi pri bolnikih z oligodendrogliomi uporablja raje temozolomid, čeprav zaenkrat še ni primerjalnih podatkov o dolgotrajni učinkovitosti temozolomida in PCV.

EPENDIMOMI

Ependimomi so redki tumorji centralnega živčevja; njihov delež med tumorji centralnega živčevja je 2 do 9 odstotkov. Najpogosteje se pojavljajo med 5. in 15. letom starosti. Vzniknejo lahko kjer koli v centralnem živčevju, najpogosteje v zadnji možganski kotanji.

Ependimomi povzročajo simptome zaradi lokalnega pritiska na okoljno možganovino, predvsem pa zaradi motenj v pretoku likvorja, kar povzroča slabost, glavobol in občasno diplopijo. Drugi simptomi, kot so hipertenzija, bradikardija in motnje zavesti, so redki, a zahtevajo takojšnje ukrepanje.

Na CT-posnetkih so ependimomi videti kot hiperdenzne ali izodenzne lezije, običajno v zadnji kotanji, z izgledom solidne mase, čeprav so lahko tudi cistični ali kalcinirani. Na T1-obteženih posnetkih so hipointenzivni, na T2-obteženih posnetkih pa izointenzivni. Pogosto se širijo kavdalno.

Najpomembnejši način zdravljenja ependimomov je kirurška resekcija. Pri popolni resekciji ependimoma stopnje malignosti II ta zadošča in je z operacijo zdravljenje končano. Pri nepopolni resekciji in pri anaplastičnem ependimomu je po operaciji potrebno dodatno zdravljenje z radioterapijo. Glede na verjetno ali celo že obstoječo prisotnost zasevkov vzdolž cerebrospinalne osi je včasih potrebna tudi kraniospinalna radioterapija.

SEKUNDARNI TUMORJI CENTRALNEGA ŽIVČEVJA

Med te tumorje uvrščamo metastatske tumorje, ki se po različnih poteh razširijo v možgane od drugod. Lahko zasevajo po krvi, torej hematogno, ali limfogeno ali z neposrednim vraščanjem. Najpogosteje v možgane zasevajo tumorji pljuč, dojke, ledvic, prebavne cevi in malignega melanoma. Klinični simptomi in znaki so podobni kot pri drugih možganskih tumorjih, seveda odvisno od lokacije, števila in velikosti metastaz. Zdravljenje je lahko kirurško, z odstranitvijo metastaze in nadaljnjim onkološkim zdravljenjem primarnega tumorja ter z obsevanjem cele glave. Alternativa operaciji sta stereotaktična radioterapija in radiokirurgija.

Kirurško zdravljenje je indicirano predvsem pri bolnikih, ki imajo omejeno število zasevkov in so v dobrem stanju zmogljivosti. Prednost kirurškega zdravljenja (pred drugimi načini) je takojšnja ublažitev učinka mase in dekompresija možganskega tkiva. Žal je tako zdravljenje invazivno in zahteva hospitalizacijo bolnika. Ker pogosto ni mogoča popolna odstranitev zasevka, je kirurškemu zdravljenju pogosto dodano še obsevanje cele glave ali samo prizadetega dela glave.

Lokalna radioterapija visoke natančnosti bodisi kot stereotaktična radiokirurgija (enkratno lokalno obsevanje z visokim odmerkom doze in hitrim padcem doze zunaj tarče) ali kot hipofrakcionirano lokalno obsevanje je po učinkovitosti primerljiva kirurškemu zdravljenju. Prednost metode je njena neinvazivnost oziroma minimalna invazivnost, zaradi katere je zdravljenje običajno ambulantno. Njena slabost je dejstvo, da nima vpliva na učinek mase in da lahko še poveča edem v okolici tumorja. Zato ta vrsta radioterapije ni metoda izbora v primeru velikih lezij. Enako kot kirurgija je indicirana pri bolnikih z omejenim številom lezij in v dobrem stanju zmogljivosti.

Obsevanje celih možganov je najpogosteje uporabljana metoda zdravljenja možganskih zasevkov. Metoda je namenjena izboljšanju simptomov in bolnikovega splošnega stanja. Pri delu bolnikov z možganskimi zasevki je metoda izbora podporna terapija.

Pri odločitvi, s katero metodo zdraviti bolnika, je predvsem treba upoštevati njegovo stanje zmogljivosti in stanje bolezni zunaj centralnega živčevja (rekurzivna particijska analiza – razredi RPA). Pri odločitvi lahko upoštevamo tudi histološki tip primarnega tumorja in število zasevkov (stopenjska prognostična ocena – GPA). Z uporabo obeh ocen lahko napovemo, kateri bolniki bodo imeli korist od intenzivnega (bolj agresivnega) zdravljenja in kateri od bolj konservativne obravnave.

Pri večini bolnikov z možganskimi zasevki so ti tudi vzrok smrti. Srednje preživetje bolnikov z možganskimi zasevki, ki so zdravljeni s podporno terapijo, je dva do tri mesece. Pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem celih možganov, je srednje preživetje štiri mesece, pri bolnikih, ki so zdravljeni z enim od lokalnih pristopov, pa približno devet mesecev. V zadnjem primeru gre za izbrano skupino bolnikov, ki so v dobri splošni kondiciji in z omejenim številom zasevkov.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Schiff, D., O'Neil, B. Principles of Neuro-Oncology. New York: McGraw-Hill; 2005.
2. James, D. C., Louis, D. N., Cavenee, W. K. Neoplasms of the Central Nervous System. Section 1: Molecular Biology of the Central Nervous System. V: DeVita, V. T. ml., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. (ur.). Cancer Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2008; 1967–1974.
3. Mehta, M. P., Buckner, J., Sawaya, R. P., Cannon, G. M. Neoplasms of the Central Nervous System. Section 2: Neoplasms of the Central Nervous System. V: DeVita, V. T. ml., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. (ur.). Cancer Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2008; 1975–2024.
4. Smrdel, U. Nekirurško zdravljenje tumorjev osrednjega živčevja. V: Smrkolj, V., Zavrnik, Č. (ur.). Kirurgija. Celje: Grafika Gracer, 2014; 439–444.
5. Strojnik, T. (ur.). Izbrana poglavja iz nevrokirurgije. 1. izdaja. Maribor: Medicinska fakulteta; 2010.
6. Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K. (ur.). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. WHO/IARC Classification of Tumours, Volume 1. 4. izdaja. Lyon: IARC; 2016.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Central Nervous System Cancers. Version 1.2016. Dostopno na: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.

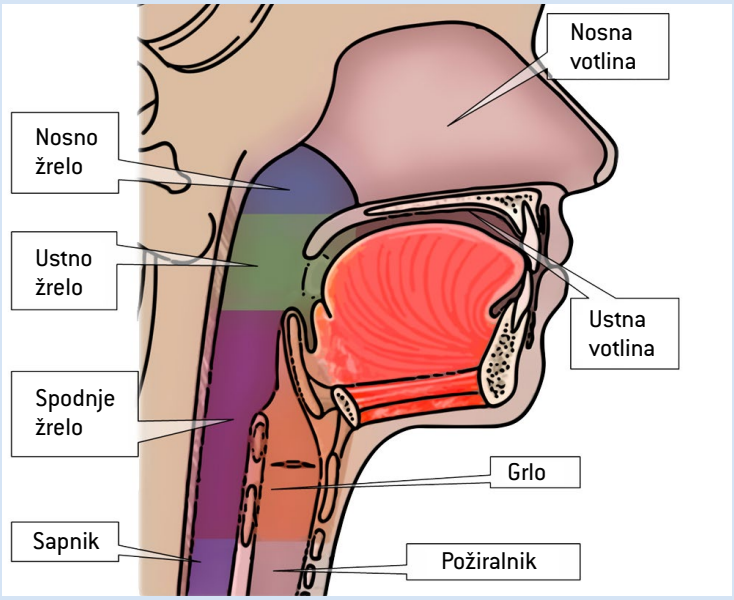
20 RAKI GLAVE IN VRATU

Primož Strojan, Cvetka Grašič Kuhar, Bogdan Čizmarević, Nina Gale

POVZETEK

V skupino rakov glave in vratu spadajo maligni tumorji ustne votline, žrela, grla, nosne votline in obnosnih votlin ter žlez slinavk tega področja. Večina je ploščatoceličnih karcinomov. Predstavljajo do šest odstotkov vseh malignih tumorjev pri človeku; v Sloveniji je ta delež 3,4 odstotka. Najpomembnejša etiološka dejavnika za njihov nastanek sta še vedno kajenje in uživanje alkoholnih pijač. Pri nastanku karcinoma v nosnem žrelu ima pomembno vlogo virus Epstein Barr, v ustnem delu žrela (karcinom nebnic in jezičnih tonzil) pa človeški virus papiloma (HPV). V razvitem svetu se incidenca pivsko-kadilskih rakov glave in vratu ne spreminja ali celo upada, narašča pa pogostnost s HPV povzročenega raka ustnega dela žrela. Raki, ki vzniknejo na različnih mestih, se kažejo z zanje značilnimi znaki in simptomi ter imajo različen potek. Prizadetost posameznih anatomskih področij pogojuje vrsto funkcionalne okvare, ki se kaže z motnjami govora, požiranja, okusa, vonja, dihanja, glasu. Raki glave in vratu se širijo lokalno, tvorijo lahko področne zasevke v bezgavkah na vratu ali sistemske zasevke, predvsem v pljučih, jetrih in kosteh. Obseg bolezni ocenjujemo z diagnostičnim postopkom, ki poleg pregleda in slikovnih preiskav obvezno vključuje endoskopski pregled zgornjih dihal in prebavil ter vzorčenje sumljivega tkiva (biopsijo) za histopatološko opredelitev bolezni. Stadij bolezni določimo v skladu z določili mednarodne razvrstitve TNM. Z izjemo manjših tumorjev (stadij $T_{1-2}N_{0-1}M_0$) je zdravljenje z namenom ozdravitve večmodalno in vključuje kombinacijo operacije in pooperativne radioterapije (s sočasno sistemsko terapijo ali brez nje) ali kombinacijo radioterapije in sistemske terapije. Bolniki s potencialno neozdravljivimi tumorji in tisti v slabem splošnem stanju so deležni paliativnega zdravljenja (radioterapija ali sistemska terapija), katerega namen je zmanjšanje tumorja in s tem težav, ali le podporne oziroma simptomatske terapije. Destrukcija tkiv na mestu, kjer se ti tumorji razraščajo, kot tudi njihovo zdravljenje vodita do nastanka različnih funkcionalnih okvar, kar neobhodno okrni kakovost bolnikovega življenja.

UVOD



Slika 1. Osnovna anatomija zgornjih dihal in prebavil

Raki glave in vratu so heterogena skupina malignih bolezni, ki se pojavljajo v področju zgornjega dela dihalne in prebavne poti. Razvrščamo jih po mestu vznika in po histološkem tipu. Mednje štejemo malignome ustne votline, žrela (nosnega žrela – nazofarinksa, ustnega žrela – orofarinksa, spodnjega žrela – hipofarinksa), grla (zgornjega dela – supraglotisa, srednjega dela – glotisa, spodnjega dela – subglotisa), nosne in obnosnih votlin ter žlez slinavk. Širše gledano spadajo v to skupino tudi malignomi ščitnice in obščitnic ter malignomi kože (ki so v tem učbeniku opisani posebej) (slika 1). Pretežna večina (več kot 85 odstotkov) rakov tega področja je ploščatoceličnih karcinomov, zato se besedilo nanaša na to histološko vrsto.

EPIDEMIOLOGIJA

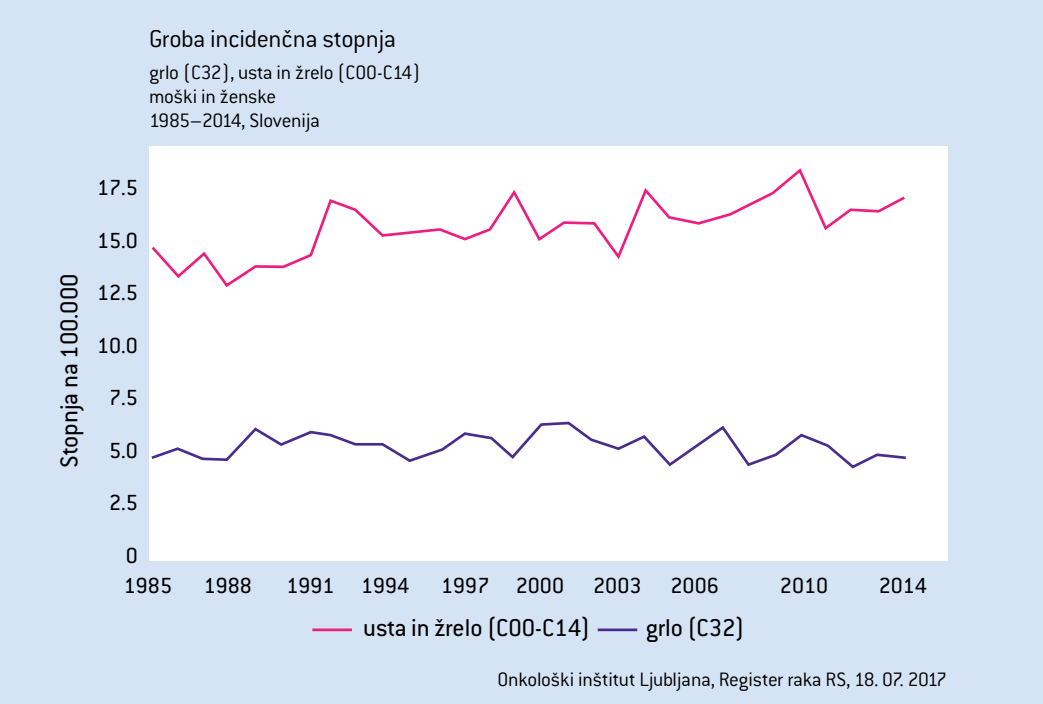
Po pogostnosti spadajo raki glave in vratu med bolj pogoste rake: v svetovnem merilu predstavljajo približno šest odstotkov vseh malignomov oziroma jim pripisujejo letno 686.000 novih primerov raka in 376.000 smrti (zaradi raka). Seveda obstajajo med različnimi deli sveta velike razlike v njihovem pojavljanju. Najvišjo incidenco teh rakov opažajo v Indiji, Avstraliji, Franciji, Braziliji in Južni Afriki. Rak nosnega žrela se najpogosteje pojavlja v področju južne Kitajske, medtem ko je incidenca raka ustne votline najvišja v Indiji.

V zadnjem obdobju se v Združenih državah Amerike in zahodni Evropi incidenca rakov ustne votline, grla in drugih s kajenjem povezanih rakov znižuje, predvsem zaradi manjše izpostave karcinogenom, še posebej tobaku. Zaradi približno štiridesetletne vrzeli med spremembami v vzorcih rabe tobaka in izrazom njegovih negativnih epidemioloških učinkov v državah v razvoju v prihodnjih letih pričakujejo še dodaten porast incidence. Tako Svetovna zdravstvena organizacija predvideva v svetu v obdobju 2008–2030 kar 60-odstotni porast smrtnosti zaradi raka ustne votline in ustnega dela žrela; ta porast naj bi se zgodil na račun dogajanja v jugovzhodni Aziji. Zmeren dvig smrtnosti je pričakovati tudi v Afriki, obeh Amerikah in na Srednjem vzhodu, medtem ko naj bi stopnja smrtnosti v Evropi ostala več ali manj nespremenjena.

Ravno nasprotno je pokazala analiza ameriškega registra SEER (angl. Surveillance, Epidemiology and End Results) in incidenčnih trendov v obdobju 1973–1999.

Ugotovljen je bil izrazit porast števila in izboljšanje preživetja rakov ustnega dela žrela, predvsem v področju jezičnega mandlja in nebnic pri mlajših odraslih belcih; incidenca rakov drugih delov področja glave in vratu se je v istem obdobju zmanjšala. Ob tem so ugotavljali sočasen porast s človeškim virusom papiloma (HPV) povezanih rakov jezičnih tonzil in nebnic, čemur so pripisali opazovane spremembe v incidenčnih in preživetvenih trendih. Kasneje so ta opazovanja potrdile tudi analize podatkov registrov raka v drugih, predvsem zahodnoevropskih državah.

V Sloveniji znaša delež rakov glave in vratu 3,3 odstotka vseh na novo odkritih malignih tumorjev. Njihova incidenca se v zadnjih dvajsetih letih pomembneje ni spremenila. Letno v Sloveniji zboli za rakom glave in vratu med 450 in 500 novih bolnikov: okoli 150 bolnikov z rakom ustne votline, po 110 bolnikov z rakom ustnega dela žrela in grla ter 50 do 70 bolnikov z rakom spodnjega dela žrela. Število bolnikov z rakom nosnega dela žrela, nosne votline in obnosnih votlin ter velikih žlez slinavk je majhno, letno med 10 do 15 za vsako od navedenih diagnoz (slika 2). Pomembnejšega vpliva HVP kot vzročnega dejavnika za nastanek karcinoma ustnega dela žrela v slovenskem prostoru do nedavnega ni bilo zaznati, čeprav upravičeno pričakujemo, da bo tudi v našem okolju, podobno kot v zahodnem svetu, ta pomembno prispeval k dvigu števila na novo zbolelih bolnikov s to vrsto raka.



Slika 2. Gibanje grobe incidenčne stopnje najpogostejših rakov glave in vratu v Sloveniji v obdobju 1985-2014

Raki glave in vratu se pogosteje pojavljajo pri moških kot pri ženskah: razmerje med spoloma variira od 2 : 1 do 15 : 1 in je odvisno predvsem od mesta vznika bolezni. Vzrok za razliko med spoloma je prvenstveno prisotnost oziroma odsotnost razvad, ki povečujejo tveganje za razvoj teh rakov v eni in drugi skupini prebivalstva. Zanje je značilno tudi to, da se njihova incidenca s starostjo povečuje. Pojavljajo se torej v kasnejšem starostnem obdobju, po 50. letu starosti: v Evropi je 50 odstotkov bolnikov starejših od 60 let. Seveda obstajajo tudi izjeme. Prva izmed njih je rak nosnega dela žrela: njegovo pojavljanje je bimodalno, kar pomeni, da je prvi incidenčni vrh zaslediti že med adolescenti in mlajšimi odraslimi (med 15. in 25. letom) in drugega med 45. in 54. letom starosti, kar je približno deset let prej kot pri drugih vrstah raka glave in vratu. Prej kot ostali malignomi tega področja se pojavlja tudi s HPV povzročeni rak ustnega žrela, za katerim zbolevajo mlajši odrasli, stari med 40 in 50 let.

ETIOLOGIJA

Tobak in alkohol. Sta najpomembnejša dejavnika tveganja za nastanek teh rakov. Sem spadajo tudi tobačni izdelki, ki niso namenjeni kajenju (npr. žvečenje betelovih oreščkov, njuhanje tobaka ipd.). Rakotvorne snovi prihajajo v neposreden ali posreden (preko sline, v kateri se zadržujejo) stik s sluznico, kar vodi v nastanek premalignih sprememb v sluznici, ki lahko napredujejo v invazivni karcinom. Tema dvema dejavnikoma pripisujemo približno 75 odstotkov vseh primerov raka tega področja. Kadar se pojavljata skupaj, se njun učinek multiplicira. Kajenje je močneje povezano z nastankom raka v grlu, uživanje alkohola pa z rakom žrela in ustne votline. V primerjavi z nekadilci imajo kadilci (ne glede na tobačni izdelek) v povprečju 3,46-krat povečano tveganje za nastanek raka glave in vratu, ki narašča s številom dnevno pokajenih enot tobačnega izdelka in let kajenja; med kadilci cigaret, cigar in pipe ni pomembnih razlik. Med kadilci, ki so hkrati popolnimi abstinenti od alkohola, je v primerjavi z nekadilci to tveganje 2,13-krat večje. Občasno kajenje marihuane ne povečuje tveganja, čeprav zmernega povečanja tveganja pri rednih uporabnikih marihuane ni mogoče popolnoma izključiti. Njuhanje tobaka povečuje tveganje za razvoj raka v ustni votlini, predvsem na dlesni. Nekadilci, ki popijejo dnevno tri ali več enot (meric) alkoholne pijače, imajo v primerjavi z abstinenti podvojeno tveganje za nastanek raka glave in vratu.

Genetični dejavniki. Dejstvo je, da večina ljudi, ki sicer redno kadijo in uživajo alkohol, ne zboli za rakom glave in vratu. Skupna analiza epidemioloških raziskav, izvedena v okviru konzorcija INHANCE (angl. International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium), je med drugim potrdila tudi vlogo genetičnih dejavnikov. Tako naj bi bilo pri posameznikih, ki imajo v prvem kolenu sorodnika, obolelega za rakom glave in vratu, tveganje za tem rakom povečano za 1,7-krat. S povečanim tveganjem za raka glave in vratu so povezani tudi nekateri polimorfizmi genov, ki kodirajo encime, vpletene v metabolizem tobaka

in alkohola (npr. ADH1B Arg48His, ADH1C Ile350Arg, GSTM1), ter nekatere genetske variante (npr. 4q21, 12q24).

Virusne okužbe. Zveza med okužbo s virusom Epstein-Barr (EBV) in nastankom raka nosnega žrela je poznana že od leta 1966. Novejše je spoznanje, da je nastanek dela rakov ustnega žrela povezan z okužbo s HPV, predvsem podtipom 16 (80 %), redkeje podtipom 18. Bolezen naj bi bila spolno prenosljiva; faktor povečanja tveganja za nastanek raka ustnega žrela znaša pri posameznikih s šestimi ali več spolnimi partnerji v življenju 1,25, pri posameznikih s štirimi ali več oralnimi spolnimi partnerji v življenju pa 3,36. Tveganje je v primerih raka nebnic in jezičnih tonzil ob navedenih značilnostih spolnega življenja še višje. K povišanemu tveganju prispeva tudi zgoden začetek spolnega življenja in homoseksualnost. Danes je s HPV povzročeni rak ustnega žrela prepoznan kot samostojna klinična entiteta. Bolniki so mlajši, stari 40 do 50 let, brez tipičnih dejavnikov tveganja, kot sta dolgoletno kajenje in prekomerno uživanje alkoholnih pijač; ob diagnozi imajo sorazmerno majhne primarne tumorje in velike, pogosto cistične področne zasevke na vratu (tabela 1). Zaradi netipične pojavne slike je klinična presoja lahko napačna, kar vodi do zakasnitve v postavitvi pravilne diagnoze. Bolniki z rakom ustnega dela žrela, povezanim z okužbo s HPV, imajo statistično značilno boljše skupno preživetje kot bolniki, pri katerih sta kajenje in prekomerno uživanje alkohola poglavitna etiološka dejavnika.

Tabela 1. Razlike med s HPV povzročenimi in s kajenjem/alkoholom povzročenimi (s HPV nepovezanimi) tumorji glave in vratu

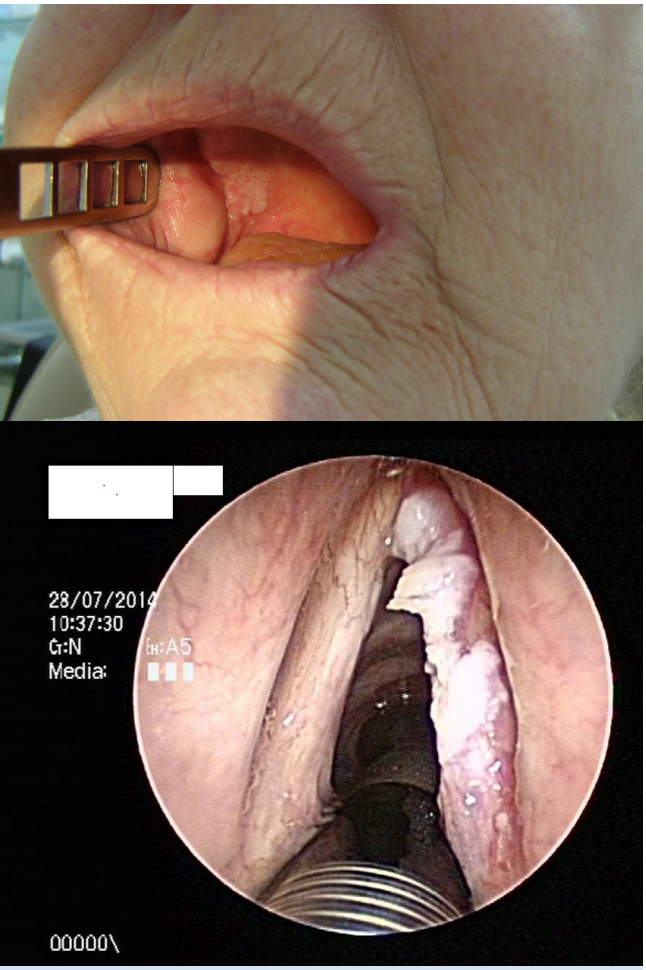
	HPV-pozitivni tumorji	HPV-negativni tumorji
Epidemiološke značilnosti in dejavniki tveganja		
Rasa	Belci > črnci	Belci > črnci
Starost	Med 40. in 50. letom	Med 60. in 70. letom
Spol (moški : ženske)	8 : 1	3 : 1
Socialno-ekonomsko stanje	Srednji ali zgornji razred	Nižji razred
Uživanje alkohola in kajenje	Nikoli ali minimalno	Da, skozi daljše obdobje
Uporaba marihuane	Močna povezava	Povezava ni poznana
Zgoden začetek spolnega življenja	Močna povezava	Povezava ni poznana
Število spolnih partnerjev v življenju	Močna povezava	Povezava ni poznana
Klinične lastnosti		
Stadij T	Začetni stadiji	Bolj napredovali stadiji
Stadij N	Bolj napredovali, cistični zasevki	Začetni stadiji
Izhod zdravljenja (velja za stadije III–IV)		
Oddaljeni zasevki	Incidenca 10–30 %	Incidenca 10–30 %
Novi primarni malignomi	Incidenca 5 %	Incidenca 11 %
Odgovor na zdravljenje	> 80 %	> 50 %
Dveletno preživetje	95 %	60 %

Drugi dejavniki. Epidemiološke raziskave primerov s kontrolami so prepoznale številne druge dejavnike, ki prav tako prispevajo k nastanku raka glave in vratu. Ti dejavniki so spol (moški zbolevajo z večjo verjetnostjo kot ženske), pasivno kajenje (količnik tveganja za bolezen po več kot 15 letih pasivnega kajenja je 1,6), nizek indeks telesne mase (količnik tveganja za bolezen pri indeksu telesne mase 18 je 2,13). Drugi dejavniki, pri katerih se tudi kaže povezanost z nastankom raka glave in vratu, so poklicna izpostavljenost (dolgoletna izpostavljenost lesnemu prahu je lahko vzrok za nastanek raka nosne votline in obnosnih votlin, izpostavljenost azbestu pa raka grla), slaba ustna higiena in zobna nega, gastroezofagealna refluksna bolezen ter neustrezna prehrana (nezadosten vnos sadja in zelenjave oziroma visok vnos rdečega in dimljenega mesa).

HISTOLOŠKA RAZVRSTITEV

MAKROSKOPSKE SPREMEMBE

Predstopnje raka, intraepitelijski rak in začetne oblike invazivnega raka se klinično kažejo v ustni votlini, ustnem in spodnjem delu žrela in grlu kot bela (levkoplakija), rdeča (eritroplakija) ali belo-rdeča (levkoeritroplakija) sprememba sluznice.



Slika 3. Levkoplakija: A – ustne votline; B – leve glasilke.

Levkoplakija je izključno klinična diagnoza: bela lisa, različnih velikosti in oblik, ki je ni mogoče odluščiti s površine sluznice. Je lahko ostro ali neostro zamejena, eksofitična ali ravna sprememba, kar je odvisno predvsem od debeline keratinske plasti na površini epitelija. Neenakomerna debelina keratinske plasti ima videz lisaste (angl. speckled) levkoplakije. Levkoplakije ni mogoče uvrstiti med bolezni, za katero so značilne belkaste spremembe na ustni sluznici, kot so lihen planus, beli spužvasti nevus, nikotinski stomatitis idr. Najpogosteje se pojavlja na lični sluznici, jeziku, ustnem dnu, ustnici in na dlesni, v grlu pa na glasilkah (slika 3). Po klinični sliki levkoplakije delimo glede na strukturo površine in obliko spremembe na homogene (80 %) in nehomogene (20 %). Posebna oblika bele lise v ustni votlini je proliferativna verukozna levkoplakija, ki se za razliko od ostalih predstopenj raka v področju glave in vratu pojavlja pogosteje pri ženskah po 60. letu, najpogosteje na alveolarnem grebenu in na nebu. Navadno je multifokalna, se ponavlja in v visokem odstotku (70 %) preide v invazivni ploščatocelični rak (PCR).

Eritroplakija (rdeča lisa) je redkejša sprememba, ki se pojavlja predvsem na ustnem dnu, jeziku in retromolarno kot ostro zamejena lisa z žametno, rdečkasto površino. Epitelij

je pogosto atrofičen, brez keratinske plasti na površini in z razširjenim subepitelijskim žiljem. Maligna preobrazba je pogosta (do 40 %), še posebno lezij na ustnem dnu.

Obe spremembi, levkoplakija in eritroplakija, sta histološko povezani z različno stopnjo intraepiteljskih ploščatoceličnih sprememb (IPS), levkoplakija pogosteje z nizko rizično spremembo, eritroplakija pa z visoko rizično spremembo, kot sta intraepitelijski ali invazivni PCR. Za natančno opredelitev predstopenj raka je vedno potreben histološki pregled biopsijskih vzorcev, odvzetih iz najbolj spremenjenih mest.

V grlu se predrakave spremembe najpogosteje pojavljajo na glasilkah, klinično bodisi kot levkoplakija, eritroplakija, eritrolevkoplakija ali kronični laringitis. Spremembe so lahko ostro zamejene ali difuzne, manjše ali večje, na površini ravne ali eksofitične ter zajemajo eno ali obe glasilki; obe komisuri ter sluznica spodnjega dela žrela in sapnika so redkeje prizadete.

Invazivni PCR in druge histološke vrste rakov se makroskopsko pogosto kažejo kot razjede s privzdignjenimi, neravnimi in trdimi robovi ter infiltracijo v okolna tkiva. Raki lahko rastejo tudi eksofitično, kot resičaste ali polipoide širokobazne tvorbe, pogosto z razjedo na površini.

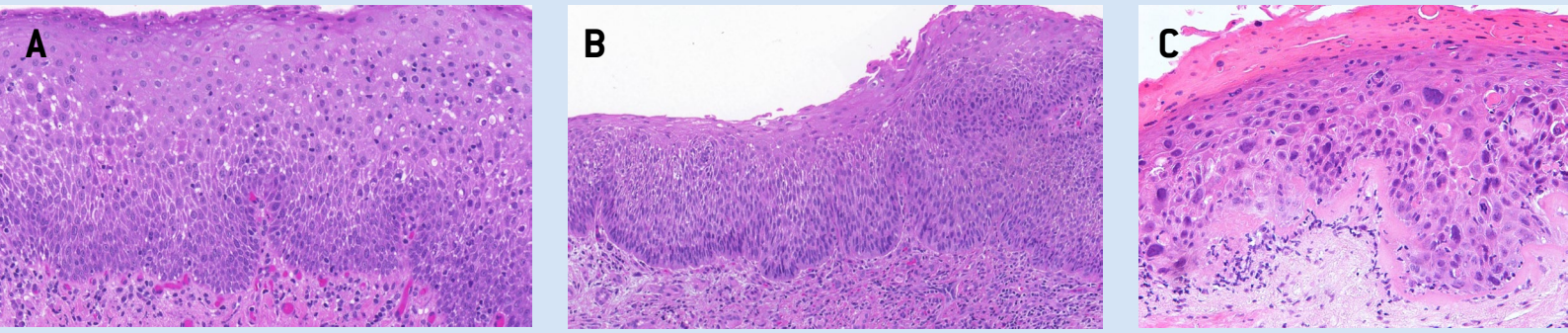
Histološki pregled je vselej odločilen za oceno vrste tumorja (fenotip), stopnje diferenciacije (podobnost izvornemu tkivu) in gradusa (stopnja anaplazije tumorskih celic). Vsi ti parametri, skupaj z razširjenostjo bolezni (stadij), vplivajo na biološki potek bolezni in na izbiro zdravljenja.

INTRAEPITELIJSKE PLOŠČATOCELIČNE SPREMEMBE (DISPLAZIJA)

Predstopnje raka ali IPS, intraepitelijski (carcinoma in situ, CIS) in invazivni PCR glave in vratu izhajajo najpogosteje iz večvrstnega ploščatega epitelija, redkeje iz respiratornega epitelija. Prehod iz normalnega večvrstnega ploščatega epitelija v invazivni PCR je dolgoleten večstopenjski proces, ki ga zaznamuje progresivno kopičenje genetskih sprememb s posledičnimi morfološkimi spremembami ter končno selekcijo klonalne populacije transformiranih epitelijskih celic. Celoten spekter morfoloških sprememb v tem procesu, od enostavne hiperplazije ploščatega epitelija do CIS, označujemo kot IPS.

V zadnjih treh desetletjih so bile v literaturi predstavljene številne histološke razdelitve IPS, tako za spremembe v ustni votlini kot za grlo, ki so povezovale posamezne histološke slike z biološkim potekom bolezni in prehodom v invazivni PCR. Klasifikacije se med seboj razlikujejo v številu predstopenj, v morfoloških kriterijih za posamezne stopnje in terminologiji. Četrta izdaja knjige Svetovne zdravstvene organizacije Tumorji glave in vratu uporablja za IPS v ustni votlini dve razdelitvi: tristopenjsko (blaga, srednja in huda displazija) in dvostopenjsko klasifikacijo (nizko rizična in visoko rizična displazija). Za IPS v grlu je v omenjeni knjigi predstavljena enotna klasifikacija s tremi stopnjami: nizko rizična

displazija/IPS, visoko rizična displazija/IPS in intraepitelijski karcinom (slika 4). Ta razdelitev uporablja vse morfološke kriterije dopolnjene Ljubljanske klasifikacije, ki je zasnovana na rezultatih do sedaj največje objavljene študije, ki vključuje 30-letno sledenje 1444 bolnikov z IPS v Sloveniji. Sledenje bolnikov s ponavljajočimi biopsijami in odstotek prehoda v CIS in invazivni PCR kažeta, da so kriteriji za posamezne rizične stopnje ustrezno izbrani: pri 19/1204 (1,6 %) bolnikih z nizko rizično IPS se je CIS ali invazivni PCR razvil v obdobju od 2 do 15 let od začetne biopsije, pri bolnikih z visoko rizično IPS v 12,5 % (30/240) v obdobju od 2 do 26 let po prvi biopsiji. Še posebno je pomembno, da se je v grlu ohranila razmejitev med visoko rizično IPS in CIS kot različnima entitetama, CIS z vsemi morfološkimi kriteriji raka, vendar še brez invazije, kajti zdravljenje se pri obeh stopnjah lahko pomembno razlikuje. Morfološki kriteriji za posamezne stopnje tveganja so opisani pri histoloških slikah.



Slika 4. Intraepitelijske ploščatocelične spremembe.
A – Nizko rizična intraepitelijsla sprememba (displazija). Pomnožene so bazalne in parabazalne celice z minimalnimi jedrnimi atipijami, zgornja polovica epitelija je nespremenjena.
B – Visoko rizična intraepitelijska sprememba (displazija). Pomnožene in nedozorele celice parabazalne plasti z zmerno do srednje izraženimi jedrnimi in celičnimi atipijami sežejo preko polovice debeline epitelija. Stratifikacija in polarnost epitelijske zgradbe sta še ohranjeni.
C – Intraepiteijski karcinom. Arhitektonika epitelija je porušena v celoti, prisotne so hude jedrne in celične atipije, mitoze, tudi patološke, v vsej debelini epitelija. Na površini je plast parakeratoze.

PODROČJE RAZVOJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA (ANGL. FIELD CANCERISATION)

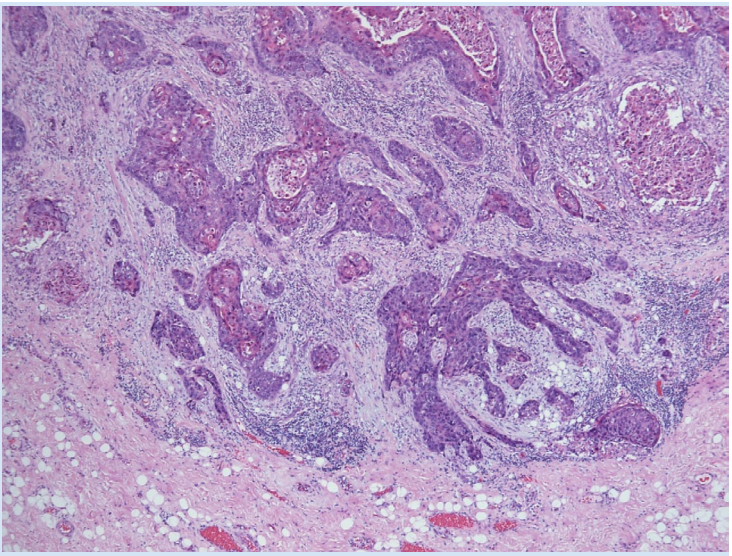
Že leta 1953 je Slaughter opozoril na pojav multiplih invazivnih PCR v ustni votlini, ki izrastejo ob primarnem tumorju, in na pojav atipičnega epitelija ob tumorjih. Multicentrični izvor invazivnega PCR je pojasnil s procesom »field cancerization«, za katerega je značilno, da je celotno področje sluznice pod vplivom karcinogenih dejavnikov. Kasnejši razvoj molekularne genetike je potrdil in dopolnil osnovno teorijo o tem procesu.

Danes se pojavljata dve teoriji, ki govorita o nastanku multiplih tumorjev. V prvi, poliklonski, se pojav povezuje z nastankom neodvisnih sprememb v epiteliju oziroma z novimi kloni transformiranih epitelijski celic, vključno z novimi intraepitelijskimi PCR, ki so pod dolgoletnim vplivom različnih karcinogenih dejavnikov. Druga, alternativna teorija govori o širjenju primarno spremenjenih

epitelijskih celic lateralno in o nastanku novih IPS ali intraepitelijskih rakov, ki so v kontinuiteti s primarno spremenjenim mestom v epiteliju (monoklonska teorija). Koncept »field cancerization« tako pojasnjuje sorazmerno pogoste ponovitve primarnih tumorjev in nastanek novih sekundarnih (metahronih) tumorjev v področju glave in vratu: v klinično nespremenjenem epiteliju ob tumorju so po dolgoletnem delovanju karcinogenov že prisotne genetske spremembe, ki se kopičijo in skozi čas privedejo do nesmrtnosti epitelijskih celic ter razvoja intraepitelijskega raka.

MALIGNI TUMORJI

Približno 90 odstotkov malignih epitelijskih tumorjev v področju glave in vratu odpade na običajno ali konvencionalno obliko invazivnega PCR. Pojavlja se predvsem v ustni votlini, ustnem in spodnjem delu žrela ter grlu, redkeje v nosni in obnosnih votlinah ter nosnem delu žrela. Običajni PCR ni enotna entiteta, ampak se po etiologiji, klinični sliki, morfologiji, zdravljenju in napovedi razvoja bolezni deli na PCR, ki je vzročno povezan s kajenjem in prekomernim uživanjem alkohola (PCR HPV–), ter PCR, povezan z okužbo z visoko rizičnimi HPV (PCR HPV+). PCR HPV+ se pojavlja predvsem v ustnem delu žrela, na obeh nebnicah in na korenu jezika, medtem ko se PCR HPV– lahko razvije v vseh področjih glave in vratu.

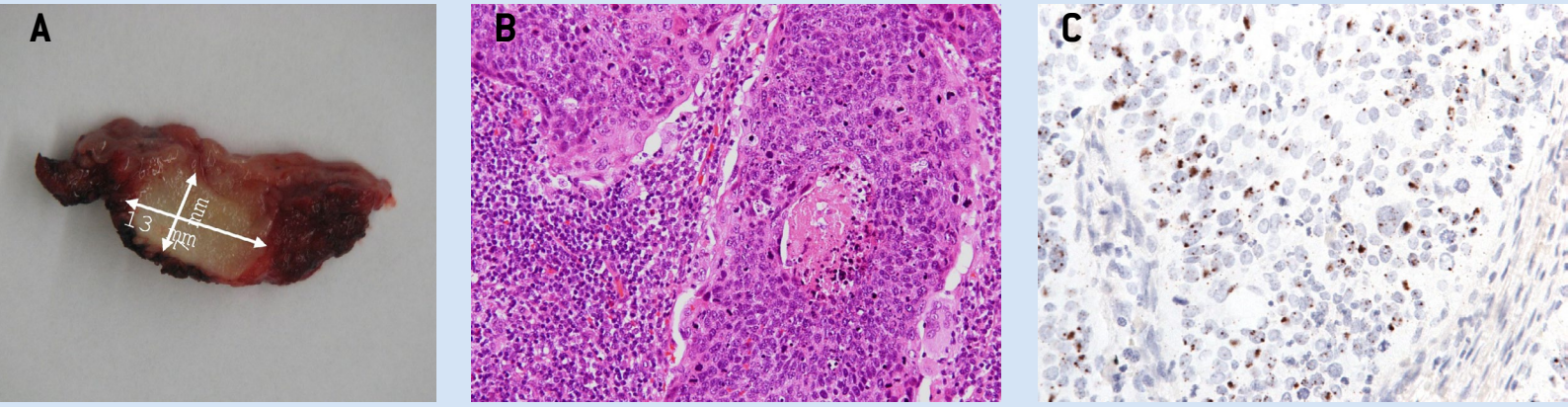


Slika 5. Invazivni, delno proženevajoč ploščatocelični karcinom, gradus II. V iregularnih poganjkih in tračkih tumorskih celic je vidno poroženevanje, okolna dezmoplastična tumorska stroma je kronično vnetno infiltrirana.

Invazivni PCR, HPV– (običajna oblika invazivnega PCR). Tradicionalno se razvršča glede na stopnjo diferenciacije, celični polimorfizem in število mitoz v dobro diferenciran (gradus I), srednje diferenciran (gradus II) in slabo diferenciran (gradus III). Keratinske perle in medcelični mostički so značilnosti ploščatoceličnega izvora in so vidni predvsem pri PCR gradusov I in II ter komaj opazni pri PCR gradusa III (slika 5).

Invazivni PCR, HPV+. Neporoženevajoči PCR HPV+ je nova entiteta PCR v področju glave in vratu, povezana z okužbo z visoko rizičnimi HPV, predvsem s HPV16 in 18; ta oblika se pojavlja predvsem v obeh nebnicah in na korenu jezika, redkeje v področju nosu in obnosnih votlin, izjemoma v ustni votlini in grlu (Slika 6). Dokaz virusne DNA ni dovolj za povezavo med okužbo in nastankom raka. Dokazati je treba vključitev virusnega genoma v genom gostitelja, kar vodi v kopičenje virusnih beljakovin E6 in E7 ter njihove vezave na beljakovine tumorskih supresorskih genov celičnega ciklusa in apoptoze (p16 in pRb). Temu sledi v dolgoletnem procesu nastanka PCR neovirana delitev celic s poškodo-

vano DNA ter kopičenje nadaljnjih mutacij, kar na koncu privede do maligne transformacije epitelijskih celic. PCR HPV+ se pojavlja predvsem pri moških med 40. in 50. letom starosti (tabela 1). Histološka slika je značilna: tumor izhaja iz epitelija tonzilarnih kript in je morfološko podoben izvornemu tkivu. Predrakave spremembe pri tej obliki PCR niso prisotne, tumor raste v obliki solidnih plaž, trakov in poganjkov, pogosto s centralnimi nekrozami; celice so izrazito polimorfne, bazofilnega videza, brez jasnih celičnih mej, jedra so hiperkromna in polimorfna, pogoste so mitoze. Tumor zgodaj zaseva v področne bezgavke, zasevki so značilno cistični. Za dokaz integriranega in transkripcijsko aktivnega virusa se v rutinski diagnostiki uporablja metoda mRNA E6/E7 in situ hibridizacija za visoko rizične HPV in imunohistokemična metoda za dokaz prekomerno izražene beljakovine p16 (ta je posredni dokaz okvare gena Rb, ki ga je povzročila okužba z visoko rizičnimi HPV). Histološka diagnoza te oblike raka je neporoženevajoči PCR, povezan z okužbo s HPV, brez oznake gradusa.



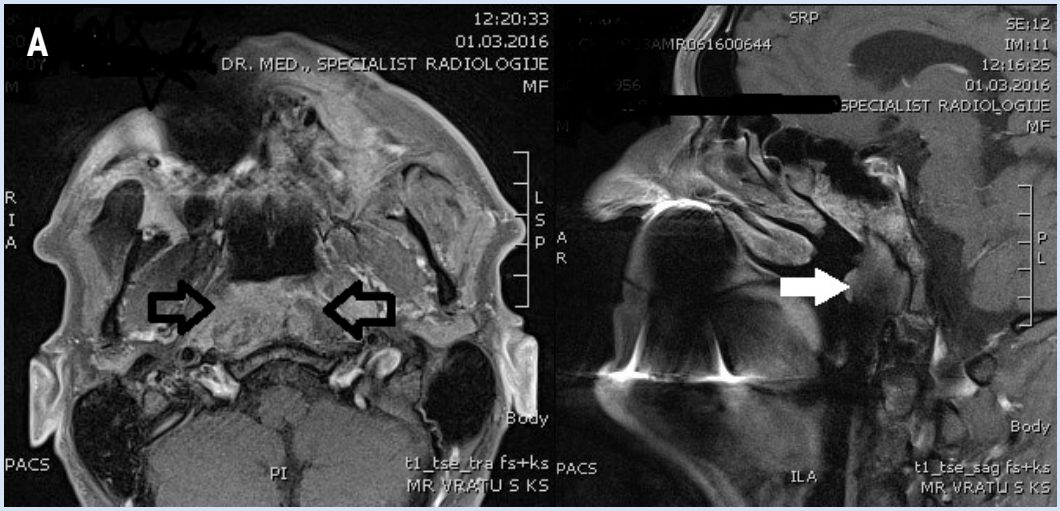
Slika 6. Neporoženevojoč invazivni ploščatocelični karcinom nebnice, povezan z okužbo z visokorizičnim HPV.
A – Makroskopski izgled (velikost tumorja v kirurškem izrezu je 13 x 7 mm).
B – Mikroskopski izgled: tumor z značilno bazofilijo raste v širokih poganjkih s centralno nekrozo. Vidne so številne mitoze in apoptotične celice. Ob tumorju je vidno ortotopno limfatično tkivo nebnice.
C - Z in situ hibridizacijo je v tumorskih celicah dokazana integrirana in transkripsijsko aktivna oblika visoko rizičnih HPV.

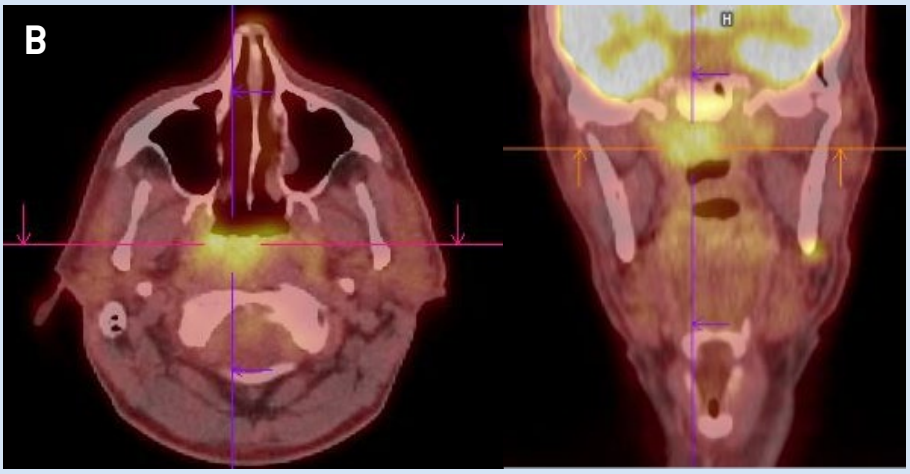
Različice (podtipi) PCR. PCR ni enotna entiteta, ima sedem različic ali podtipov, ki se lahko pojavljajo v področju glave in vratu. Posamezne različice se pomembno razlikujejo od konvencionalne oblike PCR v histološki sliki; posamezni tumorji imajo enako, nekateri boljšo in nekateri izrazito slabšo napoved od običajne oblike PCR. Opisane so te različice PCR: verukozna, vretenastocelična, bazaloidna, papilarna, limfoepitelijska in adenoskvamozna. Nastanek posameznih različic, predvsem bazaloidne, papilarne in adenoskvamozne, je lahko etiološko povezan z okužbo s HPV. Glavne klinične in histološke značilnosti različic so opisane v tabeli 2.

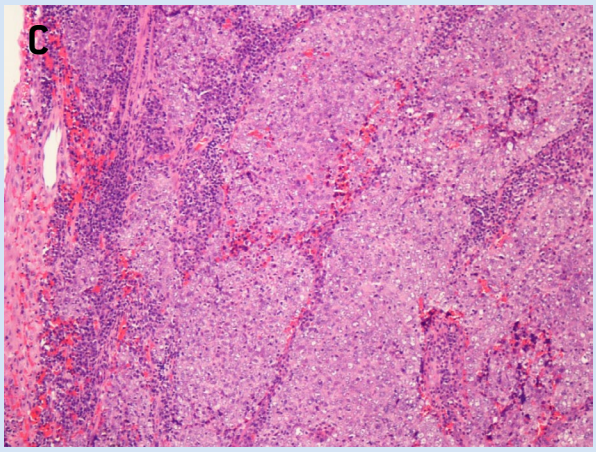
Tabela 2. Značilnosti različic konvencionalnega PCR v področju glave in vratu

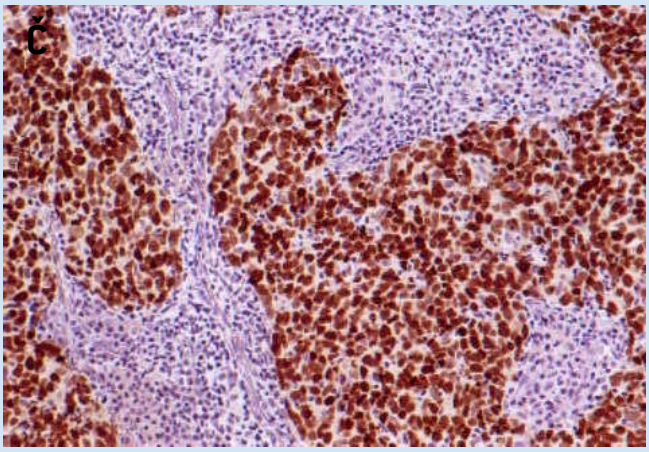
Različica konvencionalnega PCR	Klinične in histološke značilnosti	Povezava z virusno okužbo
Verukozni	Grlo in ustna votlina; eksofitičen, počasna ekspanzivna rast; papilarna površina s poroženevanjem, široki epitelijski poganjki v globini, brez citoloških kriterijev malignosti; ne zaseva; dobra napoved; možen prehod v konvencionalni PCR	HPV–
Vretenastocelični	Grlo in ustna votlina; eksofitičen in polipoiden; bifazni tumor – prehod ploščatocelične v vretenasto komponento (epitelijsko-mezenhimski prehod); pogosti zasevki v področne bezgavke na vratu; napoved podobna kot pri konvencionalnem PCR; pojavlja se po zdravljenju z radioterapijo	HPV–
Bazaloidni	Spodnji del žrela in grlo; bazaloidne celice s prehodom v običajni PCR; hitro zaseva v področne bezgavke na vratu; slaba napoved	HPV–, redki HPV+
Papilarni	Ustni in spodnji del žrela, grlo, nos in obnosne votline; papilarna rast s CIS ali začetni invazivnim PCR; dobra napoved	HPV+/HPV–
Adenoskvamozni	Grlo, ustna votlina, nos in obnosne votline, nosni, ustni in spodnji del žrela; ločeni ploščatocelična in žlezna komponenta; zgodnji zasevki v področne bezgavke na vratu in oddaljeni zasevki (pljuča); slaba napoved	HPV+/HPV–
Limfoepitelijski	Ustni in nosni del žrela, slinavke, nos in obnosne votline, grlo in spodnji del žrela; slabo diferenciran tumor, velike svetle celice in gosta limfocitna infiltracija; pogosti zasevki v vratne bezgavke in oddaljeni zasevki (pljuča, jetra, kosti); slaba napoved	HPV+/HPV– EBV+/EBV–

V nosnem delu žrela se pojavlja redka oblika neporoženevajočega PCR, povezana z okužbo z EBV. Histološko so za tumor značilne plaže velikih celic s svetlimi jedri, velikimi eozinofilnimi jedrci in pičlo citoplazmo. Ob tumorju je vidna obilna infiltracija z netumorskimi limfociti. S hibridizacijo in situ se dokaže v skoraj sto odstotkih okužba z EBV (slika 7). Primarni tumor je pogosto majhen in brez jasnih kliničnih znakov, prvi znak bolezni so pogosto področni zasevki, ki se značilno pojavljajo zgoraj in zadaj na vratu.









Slika 7. Limfoepitelijski karcinom nosnega dela žrela.
A – MRI posnetek (T1 obtežen, s kontrastnim sredstvom): viden je tumor v področju zadnje stene nosnega žrela in obeh Rosenmullerjevih kotanj. Desno je infiltrat obsežnešji, vrašča v prevertebralno mišičje do hrbtenice. Obojestransko sega v obžrelni prostor do notranjih karotidnih arterij. Ni videti preraščanja preko baze lobanje. Velikost tumorja, ki je nepravilno oblikovan, je približno 5 x 3 x 2.5 cm.
B – PET – CT posnetek (enako kot zgoraj).
C – Mikroskopski izgled: tumor sestavljajo velike celice s svetlimi jedri in neostro zamejeno citoplazmo.
Č – Z in situ hibridizacijo je dokazana okužba z Epstein-Barrovim virusom.

V področju glave in vratu se redkeje pojavljajo tudi *drugi maligni epitelijski tumorji*, ki jih prav tako najdemo na drugih mestih v telesu, kot so žlezni rak (adenokarcinomi), maligni tumorji slinavk in nevroendokrini karcinomi.

- Adenokarcinomi so redki tumorji v področju glave in vratu; vzniknejo iz respiratornega epitelija in iz žlez slinavk. Prvi so pogosto histološko podobni žleznemu raku debelega črevesa in jih najpogosteje najdemo v nosni in obnosnih votlinah. Ta oblika raka je navadno visoko maligna, pogoste so ponovitve po zdravljenju.
- Med malignimi tumorji slinavk je v velikih slinavkah najpogostejši mukoepidermoidni karcinom, ki vznikne iz ekskretornega dela žleznega izvodila in ga sestavljajo tri komponente: žlezna, intermediarna in ploščatocelična. Vse tri se med seboj prepletajo. Gradus tumorja je povezan z napovedjo razvoja bolezni: v tumorjih gradusa I prevladujejo žleze z obilno mucinsko sekrecijo, v tumorjih gradusa II so že pogostejša področja s ploščatocelično diferenciacijo, v tumorjih gradusa III, ki ima slabo napoved, prevladuje ploščatocelična oblika. Mukoepidermoidni karcinom se pojavlja tako pri odraslih kot pri mladostnikih.
- Adenoidnocistični karcinom je najpogostejši v malih žlezah slinavkah. Nastane iz začetnega dela žleznih izvodil. Histološko se kaže v treh oblikah, ki so povezane z napovedjo razvoja bolezni. Najboljšo napoved ima tubularni vzorec rasti, pogosta oblika z gradusom II je kribriformna ali čipkasta oblika, najslabšo napoved ima soliden vzorec rasti. Za adenoidnocistični karcinom je značilna perinevralna rast. Tumor zaseva pogosto po krvi v pljuča; zasevki se lahko pojavijo tudi več kot desetletje po odstranitvi primarnega tumorja.
- Sinonazalni nediferencirani karcinom je visoko maligen tumor, ki ga sestavljajo plaže drobnih do srednje velikih celic brez ploščatocelične, žlezne ali nevroendokrine diferenciacije. Tumor raste v področju nosu in obnosnih votlin, zelo agresivno, pogosto je vidna angioinvazija. Poprečno preživetje bolnikov je štiri mesece do enega leta.
- Nevroendokrini karcinom je redek v področju glave in vratu, pojavlja se predvsem v grlu, nosu in obnosnih votlinah, žrelu in žlezah slinavkah. Histološko se deli v dobro (karcinoid), srednje (atipični karcinoid) in slabo diferencirani karcinom, ta pa še v drobno- in velikocelični karcinom. Za karcinoid je značilna trabekularna razrast sorazmerno unimorfnih celic; v tumorjih gradusa II in III narašča jedrni in celični polimorfizem. Prisotne so nekroze, vaskularna in perinevralna invazija. Drobno- in velikocelični nevroendokrini karcinom sta visoko maligna tumorja z zgodnjimi področnimi in oddaljenimi zasevki. Histološko diagnozo potrdimo z imunohistokemičnimi označevalci, sinaptofizinom in kromograninom.
- Olfaktorni nevroblastom izhaja iz vohalnega epitelija v obliki polipoidne tvorbe na strehi nosne votline. Pojavlja se v dveh starostnih obdobjih, najpogosteje v drugi in šesti dekadi. Histološka slika je značilna: vidna je lobularna rast drobnih okroglastih celic, ki jih obdaja nevrofibrilarni matriks. Tumorske celice se urejajo v posebne strukture, imenovane rozete. Po stopnji celične ana-

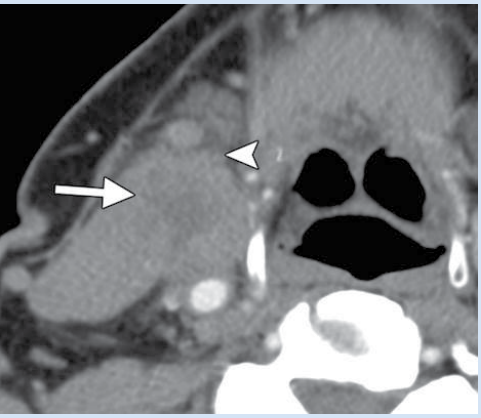
plazije tumor razvrščamo v štiri graduse. Tumorji visokega gradusa rastejo agresivno, vdirajo v intrakranialni prostor in zasevajo v področne bezgavke na vratu. Oddaljeni zasevki so vidni predvsem v kosteh in pljučih.

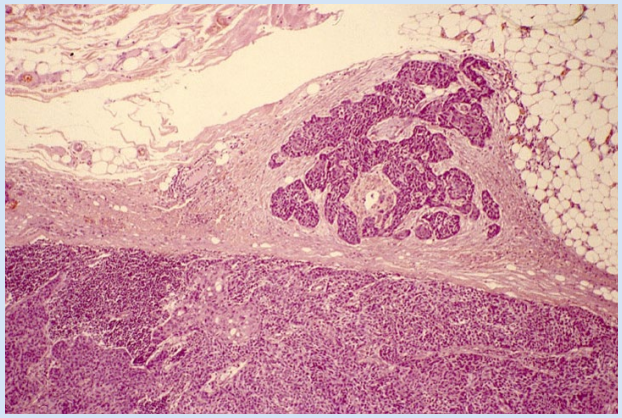
Med *neepitelijskimi* malignimi tumorji je v področju glave in vratu treba omeniti mukozni melanom, ki se pojavlja predvsem v nosni in obnosnih votlinah ter v ustni votlini. Pojavlja se kot pigmentirani ali apigmentirani visoko maligni tumor, ki ga sestavljajo velike okroglaste ali vretenaste polimorfne celice z velikimi mehurčastimi svetlimi jedri in poudarjenimi jedrci. Citoplazma je obilna, drobno granulirana. Pogosto so vidne številne mitoze, tudi patološke. Ponovitve so pogoste, napoved je slaba. Za histološko diagnozo je potrebna paleta imunohistokemičnih označevalcev, kot so protein S-100, melan A, HMB-45, sox-10.

Med malignimi *mezenhimskimi* tumorji se v grlu pojavlja predvsem hondrosarkom, v nosu in obnosnih votlinah angiosarkom, leiomiosarkom in rabdomiosarkom, ki je hkrati najpogostejši maligni mezenhimski tumor pri otrocih. V ustni votlini je sorazmerno pogost Kaposijev sarkom ter hondrosarkom in osteosarkom obeh čeljustnic. Med *limfoidnimi* neoplazmami je za to področje značilen ekstranodalni, NK/T celični limfom nazalnega tipa, ki je povezan z okužbo z EBV; tumor se pojavlja kot destruktivni proces v nosni votlini, na nebu in orbiti. Petletno preživetje bolnikov je manj kot 50-odstotno.

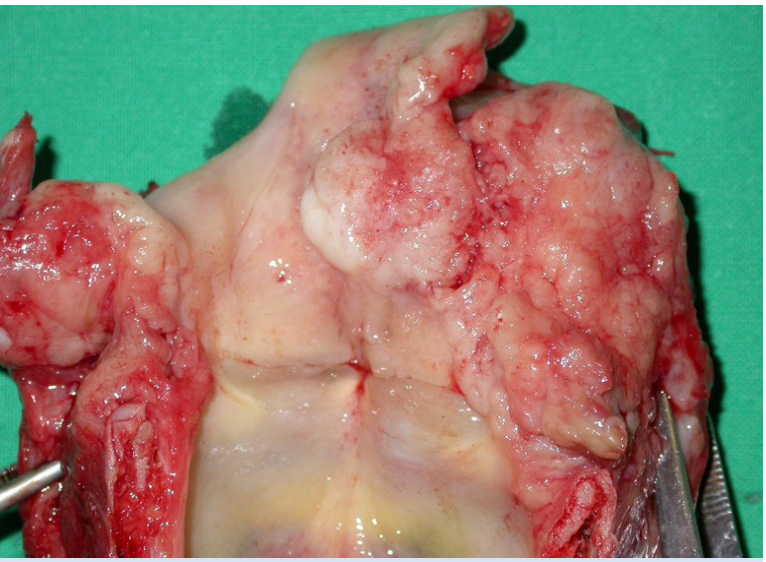
NARAVNI POTEK BOLEZNI

Širjenje rakov glave in vratu je do določene mere predvidljivo. PCR se lahko širi neposredno v okolna tkiva in organe, zaseva limfogeno in/ali hematogeno, lahko se širi ob živcih (perinevralno). Napoved razvoja bolezni je odvisna predvsem od mesta nastanka primarnega tumorja, od njegove vaskularizacije in gostote limfatičnega žilja. Na širjenje PCR vplivajo tudi velikost in diferenciacija tumorja ter drugi, še ne povsem pojasnjeni dejavniki, kot so imunsko stanje bolnika in genetske spremembe. Histološka slika zasevkov ni vedno identična sliki primarnega tumorja. Pomemben slabšalni napovedni dejavnik pri zasevkih v bezgavkah je širjenje PCR preko kapsule v okolna tkiva (slika 8).





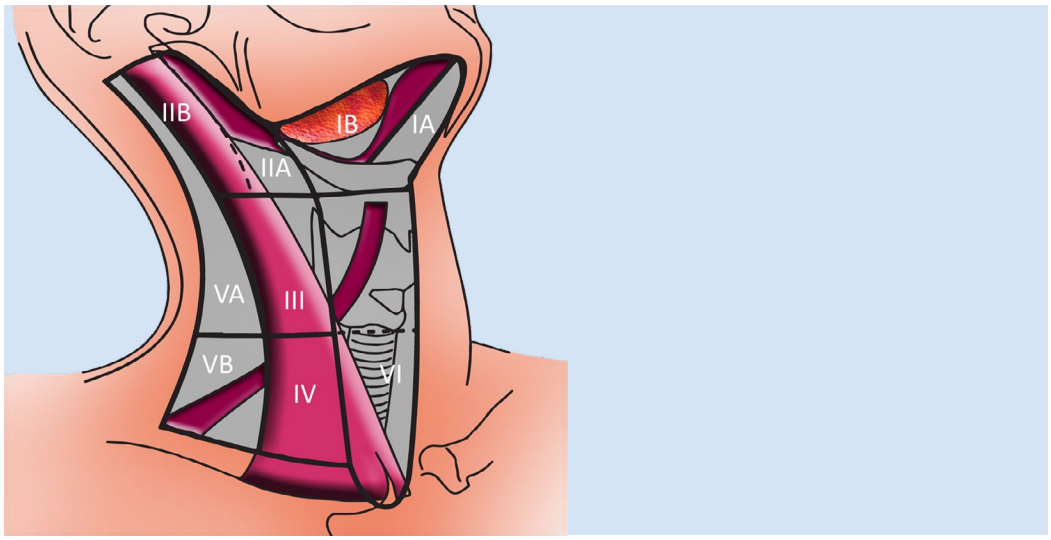
Slika 8. Zasevek neporoženevajočega, slabše diferenciranega ploščatoceličnega karcinoma v bezgavki s prodorom preko kapsule v okolno vezivo in maščevje.
A – CT posnetek: bezgavka je neostro omejena (puščici) kar govori v prid preraščanja njene kapsule in širjenja tumorskih celic v okolico.
B – Mikroskopski izgled.



Slika 9. Transglotični karcinom grla. Eksofitična, infiltrativno in lobularno rastoča tumorska rašča zajema desnostransko supraglotis, glotis in subglotis.

Lokalno se tumor na mestu vznika razrašča navzven po površini okolne sluznice in v globino. V neposredni okolici tumorja najdemo v sluznici pogosto spremembe, ki jih histološko opredeljujemo kot ploščatocelične intrepitelijske spremembe in so odraz genetskih sprememb v sluzničnih celicah. S svojo rastjo tumor odriva, infiltrira ali destruira tkiva v svoji neposredni okolici; najprej znotraj izhodiščnega podpodročja organa vznika, od koder se širi v sosednja podpodročja oziroma organe, lahko tudi v prileže dele zgornjega aerodigestivnega trakta (slika 9). Tumorske celice se lahko širijo tudi ob prileženih živcih in žilah ter tako dosežejo od same mase tumorja oddaljena mesta. Tako npr. se širi tumor ob vejah možganskih živcev skozi različna foramina na možganski bazi v notranjost lobanje (ta način širjenja je značilen za adenoidnocistični karcinom). Pri močno razširjenih tumorjih je pogosto težko prepoznati, kje natančno je tumor vzniknil.

Za nastanek zasevkov je potrebno, da tumorske celice vdrejo v limfne in krvne žile. Po limfnih vodih dosežejo bezgavke, se v njih ugnezdijo in namnožijo, kar bezgavko naredi večjo oziroma opazno (jo prikažemo z različnimi radiološkimi preiskavami oziroma zatipljemo, vidimo). Razraščanje malignih celic v bezgavkah na vratu kaže na *področne zasevke*. Organi zgornjega dela dihal in prebavil so bogato prepleteni z limfatičnim žiljem, ki drenira limfo v bezgavke na vratu. Izjema je osrednji del grla – glotis, v katerem ni limfnih žil in zato majhni, na to področje omejeni tumorji ne tvorijo področnih zasevkov. Podobno kot drugje v telesu se bezgavke na vratu nahajajo ob večjih žilah, predvsem vzdolž jugularne vene ene in druge strani vratu. Zbrane so v več skupin, ki se nahajajo znotraj posameznih, natančno opredeljenih anatomskih področij na vratu oziroma v ložah ali regijah (slika 10). Ker tumorji posameznih delov področja glave in vratu drenirajo limfo v bezgavke določene lože iste strani vratu, lahko iz vzorca prizadetosti bezgavčnih področij sklepamo, kje se nahaja primarni tumor. In obratno: glede na mesto vznika tumorja in njegovo velikost lahko predvidimo, kolikšna je verjetnost, da so bezgavke v posamezni loži preraščene z malignimi celicami (tabela 3). Seveda obstajajo tudi izjeme, predvsem pri bolnikih, ki so bili v preteklosti že operirani ali obsevani v področju vratu in je pri njih tok limfe manj predvidljiv. Verjetnost za pojav področnih zasevkov narašča z velikostjo primarnega tumorja, odvisna pa je tudi od mesta njegovega vznika, tako npr. se področni zasevki najpogosteje pojavljajo pri tumorjih nosnega in spodnjega žrela. V primeru rasti tumorja v področju sredinske črte lahko pričakujemo področne zasevke na eni in drugi strani vratu. Kot posebno klinično entiteto je treba omeniti stanje, ko pri bolniku ugotavljamo zasevke v področnih bezgavkah na vratu brez sočasnega znanega primarnega tumorja. To stanje opredelimo z diagnozo *rak nezananega izvora* (ali origo ignota).



Slika 10. Razporeditev bezgavčnih lož na vratu

Tabela 3. Zasevanje tumorjev glave in vratu v področne bezgavke na vratu

Skupine bezgavk na vratu	Možni vir zasevkov – primarni tumor
Regija I (submentalna in submandibularna loža)	Ustnici Sprednji del ustne votline
Regija II (ob zgornji tretjini VJI – zgornja tretjina vratu)	Ustna votlina Žrelo (vse tri etaže)
Regija III (ob srednji tretjini VJI – srednja tretjina vratu)	Grlo Spodnji del žrela Ščitnica
Regija IV (ob spodnji tretjini VJI – spodnja tretjina vratu)	Grlo Spodnji del žrela Ščitnica Deli telesa pod ključnico (dojke, pljuča, rodila, prebavila)
Regija V (zadnji vratni trikotnik – za mišico obračalko)	Nosni del žrela Koža skalpa
Regija VI (med medialnima roboma mišic obračalk)	Grlo

VJI – notranja votla vena

Vdor tumorskih celic v krvni obtok omogoča nastanek *oddaljenih zasevkov*. Praviloma sledi njihov nastanek po pojavu področnih zasevkov v bezgavkah na vratu. V času postavitve diagnoze ima oddaljene zasevke okoli 10 odstotkov bolnikov; po uspešnem lokoregionalnem zdravljenju tumorja se ti razvijejo pri približno 20 odstotkih bolnikov. Tveganje za nastanek oddaljenih zasevkov narašča z velikostjo in številom področnih zasevkov ter številom in lego prizadetih bezgavčnih lož na vratu; prizadetost distalno ležečih lož (predvsem nadključničnih lož) je znanilec verjetne prisotnosti oddaljenih zasevkov. Pri rakih glave in vratu se oddaljeni zasevki najpogosteje pojavljajo v pljučih, kosteh in jetrih, čeprav je lahko prizadet kateri koli organ v telesu. Najpogosteje v oddaljene organe zasevajo tumorji nosnega in spodnjega žrela; zlasti prvi tvorijo kostne zasevke mnogo pogosteje kot drugi raki tega področja.

Smrt je pri bolnikih z rakom glave in vratu običajno posledica motenj v delovanju organov zgornjega dihalnega in prebavnega trakta. Okvara njihove funkcije, ki nastane zaradi spremenjenih anatomskih razmer kot posledica razraščanja tumorja, pa tudi terapevtskih posegov, vodi v prvi vrsti do motenj hranjenja in pogostih aspiracij. Ti bolniki hirajo, kar se odraža v okrnjenem delovanju imunskega sistema in večji dovzetnosti za okužbe, ki so, čeprav banalne, pogosto neobvladljive. Po drugi strani so aspiracije vzrok ponavljajočih in usodnih pljučnic. Seveda bolniki umirajo tudi zaradi zadušitve ali masivne krvavitve iz večjih arterij, ki je posledica tumorske infiltracije oziroma raztrganja njene stene, vendar so ti dogodki mnogo redkejši.

ZNAKI IN SIMPTOMI

Raki glave in vratu povzročajo pri bolnikih različne znake in simptome. Katere, je odvisno od mesta, kjer se pojavljajo, oziroma njegove funkcije. Ker se v tem področju križata zgornja dela dihalne in prebavne poti, so znaki in simptomi v prvi vrsti povezani z dihanjem in požiranjem. Povzročajo lahko:

- tumorji na ustnicah: skeleča in bolj ali manj boleča razjeda ali krusta;
- tumorji ustne votline: skelenje, bolečina, težave pri hranjenjenju (žvečenju in obračanju hrane v ustih), nerazumljiv govor, fetor;
- tumorji nosnega žrela: enostranski izlivni otitis z občutkom polnega ušesa, prevodno naglušnostjo in otalgijo; izcedek iz nosu; ob napredovanju tudi prizadetost možganskih živcev n. II–VII in n. IX–XI, trizmus, proptoza; izcedek iz ušesa na prizadeti strani je redek in se pojavlja samo pri bolnikih s predhodno prisotnim kroničnim vnetjem ušes;
- tumorji ustnega žrela: občutek tujka, bolečina, disfagija, fetor, hemoptize;
- tumorji spodnjega žrela: odinofagija, disfagija, hripavost, dispneja, fetor, hemoptize;
- tumorji grla: hripavost, dispneja, bolečina (tumorji *zgornjega dela* grla – supraglotisa povzročajo znake in simtome podobne tistim, ki jih povzročajo tumorji v ustnem delu žrela; tumorji *srednjega dela* grla – glotisa povzročajo predvsem hripavost in dispnejo; tumorji *spodnjega dela* grla – subglotisa povzročajo predvsem dispnejo);
- tumorji nosne votline in obnosnih votlin: v večini primerov gre za znake in simptome ene strani glave, kot so izcedek iz nosu, epistaksa, asimetrija neba, občutek tiščanja (v predelu sinusov ali v glavi); ob napredovanju tudi parestezije kože obraza, oteklina lica ali korena nosu, majavost ali izpadanje zob iz zgornje čeljusti, diplopija, trizmus;
- tumorji velikih žlez slinavk: pareza n. VII; drugi znaki (zatrdlina, bolečina, trizmus) so prisotni tudi pri benignih tumorjih.

Pomemben del bolnikov se zglasi pri zdravniku zaradi nenadno ugotovljene *zatrdline na vratu*.

Ne glede na to, kje se nahaja primarni tumor, tega lahko spremlja pojav povečanih področnih bezgavk, kar je lahko odraz vnetnega dogajanja (kot reakcija na razraščanje malignoma) ali naselitve in namnožitve karcinomskih celic v njih. Pojavljajo se običajno na vratu, lahko tudi v parotidnem področju ali zatilju, redkeje na obrazu (npr. v nazolabialni brazdi pri tumorjih zgornje ustnice ali nosu). Zatrdlina v opisanih področjih je lahko prvi znanilec oziroma znak maligne bolezni v področju glave in vratu. Glede na to, kje na vratu se pojavlja, lahko sklepamo, kje se nahaja primarni tumor.

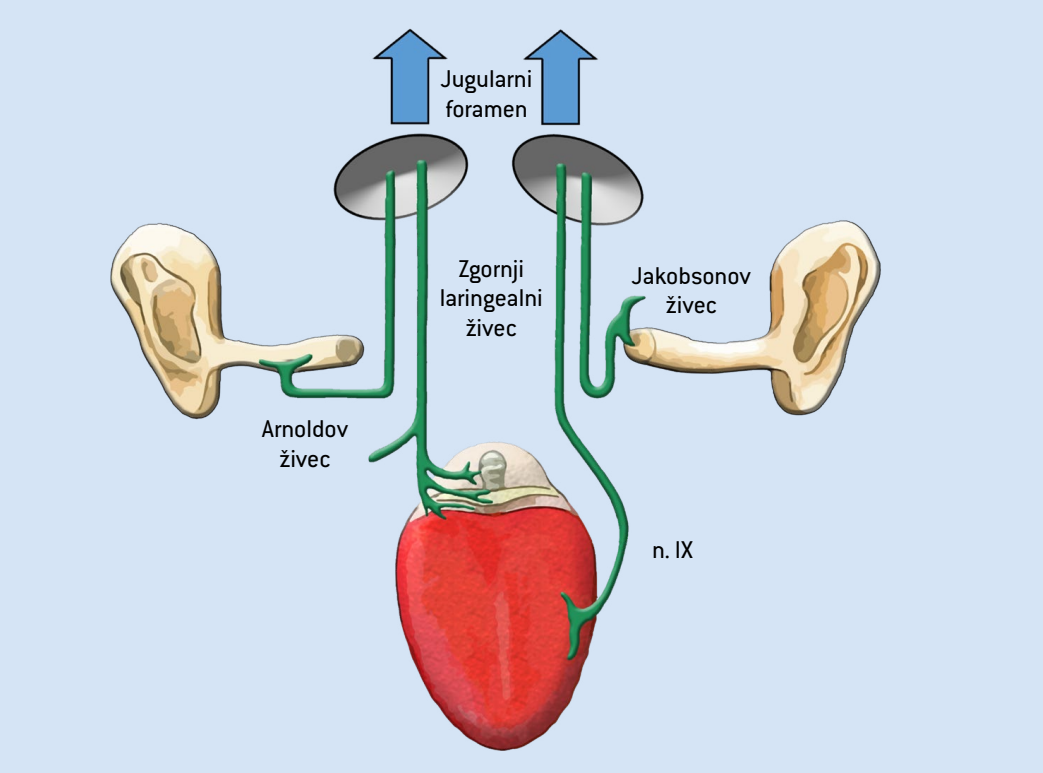
Zavedati se moramo, da bolniki z rakom glave in vratu vsaj na začetku bolezenskega dogajanja pogosto navajajo zelo nespecifične znake in simptome, ki sicer spremljajo tudi benigna obolenja v tem področju, kot so npr. vročina, boleče grlo, bolečina v ušesu ali izcedek iz nosu. V tabeli 4 so navedeni najpogostejši znaki in simptomi, ob katerih mora zdravnik posumiti na maligno obolenje v področju glave in vratu, še posebno kadar trajajo več kot tri tedne.

Tabela 4. Opozorilni znaki in simptomi raka glave in vratu

Znaki	Simptomi
Boleče grlo	Rdeča ali bela lisa na sluznici v ustih
Hripavost	Razjeda ali oteklina v ustih, majav zob
Stridor	Zatrdlina na vratu
Težave pri požiranju	Hitro rastoča zatrdlina v ščitnici
Nejasen govor	Pareza kranialnih živcev
Zatrdlina na vratu	Zatrdlina v področju orbite
Enostranska bolečina v ušesu	Enostranska prevodna naglušnost

Kot simptom, ki ga ne smemo prezreti ali napačno interpretirati, velja omeniti bolečino v ušesu, ki je običajno ne spremlja izcedek. Ta lahko opozarja na bolezensko dogajanje v področju ušesa, lahko pa je znanilec razraščanja tumorja v ustni votlini, ustnem delu žrela (na isti, boleči strani) ali v zgornjem delu grla – supraglotisu. V tem primeru gre za draženje živčnih vlaken različnih možganskih živcev (n. V3, IX in X), ki oživčujejo ta področja, in izmenjujejo nitje z živci za kožo uhlja in okolice, sluhovoda in bobnične membrane (slika 11). Govorimo o t. i. *preneseni bolečini*.

Možganski živci so lahko prizadeti, tudi kadar se bolezen razrašča v nosnem delu žrela, nosni ali obnosnih votlinah in parotidni žlezi, še posebno v primeru napredovalih tumorjev teh področij. Na udaru so predvsem n. III, n. V–VII in n. IX–XII. Tipični znaki in simptomi, ki jih povzroča prizadetost navedenih možganskih živcev in na katere je treba biti pozoren, so predstavljeni v tabeli 5.



Slika 11. Poti prenesene bolečine

Tabela 5. Znaki in simptomi, ki jih povzroča draženje možganskih živcev, ki so najpogosteje prizadeti pri bolnikih s tumorji glave in vratu

Možganski živec	Znaki in simptomi	Klinično stanje
n. III, n. IV	Oftalmopareza	Preraščanje kavernoznega sinusa
n. V	Obrazna bolečina Mravljinčenje	Perinevralno širjenje
n. VI	Dvojni vid (diplopija)	Tumorji orbite
n. VII	Pareza mišic obraza (mimičnih mišic)	Tumorji obušesnih slinavk
n. IX, n. X, n. XI	Sindrom jugularnega foramna: težave pri požiranju (disfagija) spremenjen občutek za okus (zadnja tretjina jezika) motnje senzibilitete sluznice mehkega neba, žrela in grla (hipo-, hiper- ali anestezija) težave z dihanjem in slinjenjem ohromitev in atrofija mišic trapeciusa in sternokleidomastoideusa	Vraščanje v parafaringealni prostor
n. XII	Enostranska ohromelost ali atrofija jezika	Invazija v lobanjsko bazo v področju foramna magnuma
Cervikalni del simpatičnih vlaken	Hornerjev sindrom: mioza ptoza anhidroza z enoftalmusom ali brez njega	Obsežne bezgavke na vratu Tumorji ščitnice

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

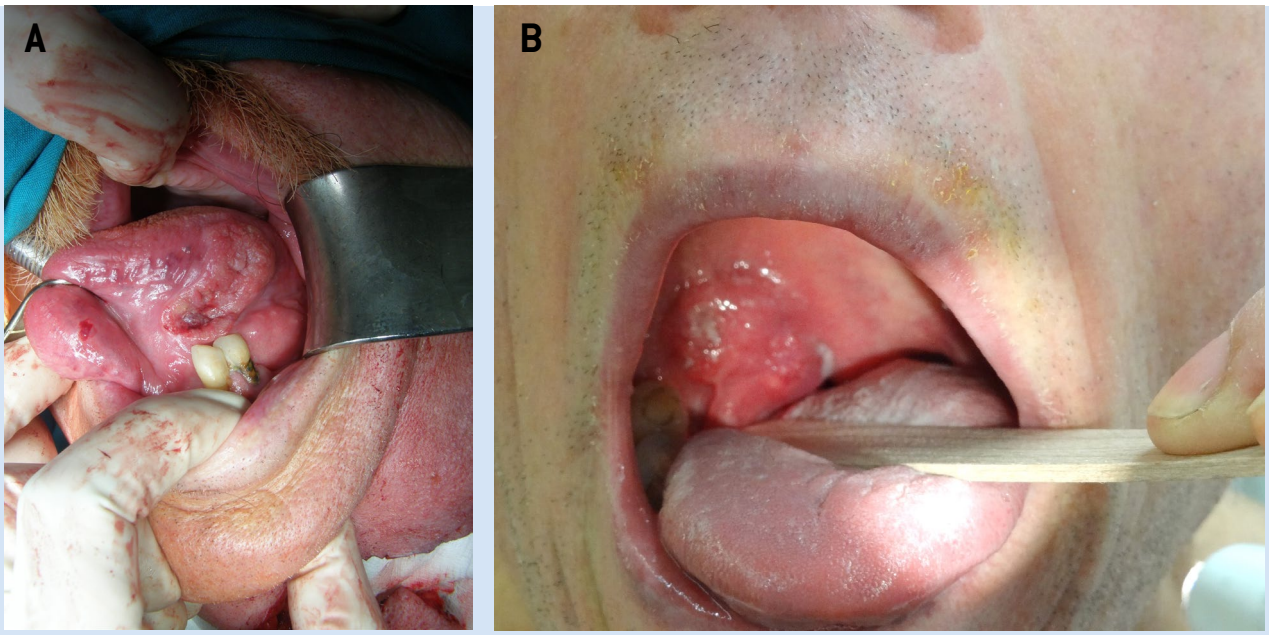
Celotno dogajanje, povezano s prepoznavanjem rakov glave in vratu, lahko razdelimo v tri korake, ki si sledijo v zaporedju: bolnik, osebni zdravnik, specialist otorinolaringolog ali specialist maksilofacialni kirurg. Od hitrosti izpeljave potrebnih postopkov v okviru vsakega izmed navedenih treh korakov je odvisno, kako hitro bo bolnik začel s potrebnim zdravljenjem, kar ključno vpliva na njegovo uspešnost.

Prvi korak. Običajno bolnik sam ugotovi, da je z njim nekaj narobe. Ali bo prepoznal zgodnje znake in simptome bolezenskega dogajanja v zgornjem aerodigestivnem traktu, je odvisno od mesta rasti tumorja (na ustnici ali v ustni votlini bolnik hitreje prepozna bolezen kot nižje v žrelu ali grlu), predvsem pa osveščenosti bolnika. Zdravstvene vsebine v okviru predšolskih in šolskih programov ter javnozdravstvene kampanje, ki prebivalstvo osveščajo o raku in njegovih zgodnjih znakih, lahko pomembno prispevajo k zgodnji prepoznavi bolezni. Žal je velik del bolnikov z rakom glave in vratu strastnih kadilcev in uživalcev alkoholnih pijač, iz nižjih in manj izobraženih socialnih slojev, ki so nagnjeni k zanikanju težav. To se odraža v dejstvu, da ima dobra polovica slovenskih bolnikov ob diagnozi tumor v lokalno in/ali področno napredovalem stadiju.

Drugi korak. Bolniki obiščejo osebnega zdravnika z namenom, da opredeli težavo, zaradi katere so prišli. Ker osebni zdravniki običajno niso vešči specialnega pregleda zgornjega dela dihalnega in prebavnega trakta oziroma niti niso opremljeni z ustreznim instrumentarijem, sami le težko prepoznajo maligno bolezen. Izjema so tumorji ustnic, ustne votline, začetnega dela ustnega žrela in velikih žlez slinavk. Ker bolniki pogosto navajajo neopredeljive težave, podobno kot pri angini, kot npr. bolečnost ali občutek tujka/praskanja v žrelu in bolj ali manj povišano temperaturo, se njihov obisk pri osebnem zdravniku velikokrat konča s predpisom širokospektralnega antibiotika. Če gre samo za okužbo oziroma vnetno dogajanje, bo to zadostovalo; v nasprotnem je potrebna napotitev v specialistično ambulanto. Ponovno ordiniranje antibiotične terapije (ob vztrajanju težav) je lahko usodno ali najmanj huda napaka.

V primerih, ko bolnik sam ali zdravnik ob pregledu ugotovi prisotnost povečane bezgavke na vratu, še posebno kadar v anamnezi ni jasnega podatka o vnetnem dogajanju v področju glave in vratu (npr. zobobol) ali se bezgavka nahaja nižje na vratu, je umestna napotitev bolnika na aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI). Rezultat preiskave je dragoceno vodilo za nadaljnje postopke.

Pri odkrivanju tumorjev v ustni votlini in ustnem delu žrela imajo zelo pomembno vlogo zobozdravniki. Vsak obisk pri zobozdravniku bi moral vključevati tudi pregled ne le stanja zobovja, temveč tudi sosednjih delov ustne votline in ustnega žrela (slika 12).



Slika 12. A – Tumor levega lateralnega robu in spodnje površine mobilnega dela jezika. B –Tumor desne strani mehkega neba. Oba tumorja sta dobro vidna že pri osnovnem kliničnem pregledu ustne votline in začetnega dela ustnega žrela.

Tretji korak. Ob utemeljenem sumu na maligno dogajanje so bolniki napoteni k specialistu otorinolaringologu ali maksilofacialnemu kirurgu. Ta z usmerjeno anamnezo in s pomočjo specialnega pregleda, po potrebi pa tudi drugih preiskav, prepozna bolnike z rakom in jih loči od drugih, ki so napoteni k njemu pretežno zaradi vnetnih dogajanj.

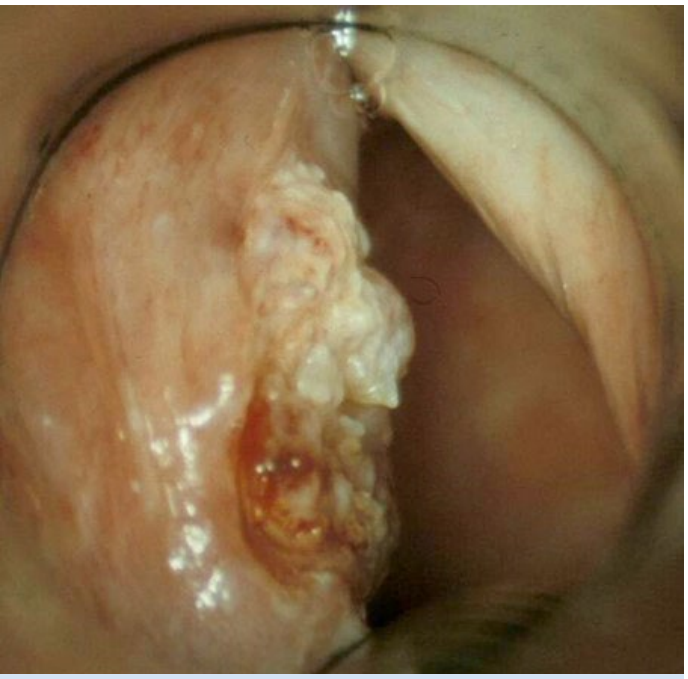
Osnovni nabor preiskav za prepoznavo in opredelitev raka v področju glave in vratu in njihov namen je predstavljen v tabeli 6. Vsi v tabeli navedeni postopki in preiskave so usmerjeni k potrditvi oziroma histopatološki opredelitvi bolezni (biopsija) in opredelitvi njenega obsega v skladu z mednarodno razvrstitvijo TNM. Namen je torej določiti lokalno razširjenost bolezni (stadij T, angl. tumour), obseg področne bolezni (stadij N, angl. nodes) in morebitno prisotnost oddaljenih zasevkov (stadij M, angl. metastasis). Medtem ko stadij T določimo na podlagi merljive velikosti bolezni (v cm, npr. raki ustnic, ustne votline, parotidne žleze), zajetosti delov istega ali sosednjih področij (npr. raki v žrelu, grlu) ali gibljivosti struktur (npr. raki grla, spodnjega žrela), je stadij N določen glede na število, velikost in lego bezgavk na vratu. S stadijem M opredelimo le prisotnost oziroma odsotnost oddaljenih zasevkov (tabela 7).

Tabela 6. Osnovni nabor preiskav za opredelitev tumorjev v področju glave in vratu

Anamneza
Splošna
Ciljana (kajenje, uživanje alkoholnih pijač, spolne navede, telesna teža)
Klinični pregled
Splošni pregled organskih sistemov
Laboratorijske preiskave
Hemogram z diferencialno krvno sliko C-reaktivni protein Elektroliti, retenti, hepatogram Celokupni proteini in albumini Ščitnični hormoni
Ocena lokalne razširjenosti (stadij T)
Specialni klinični pregled z zrcali in/ali fleksibilnim endoskopom, palpacija (področja ustne votline, ustnega dela žrela) Endoskopski pregled v splošni anesteziji in biopsija CT *ali* MR *ali* FDG-PET *v izbranih primerih:* ortopanogram
Ocena področne razširjenosti (stadij N)
Palpacija CT *ali* MR *ali* UZ *ali* FDG-PET ABTI (lahko pod kontrolo UZ)
Ocena sistemske razširjenosti (stadij M)
RTG pc *ali* CT prsnega koša UZ trebuha *ali* CT trebuha *v izbranih primerih:* scintigrafija skeleta s tehnecijem *ali namesto naštetega:* FDG-PET

Tabela 7. Načela razvrstitve TMN tumorjev glave in vratu

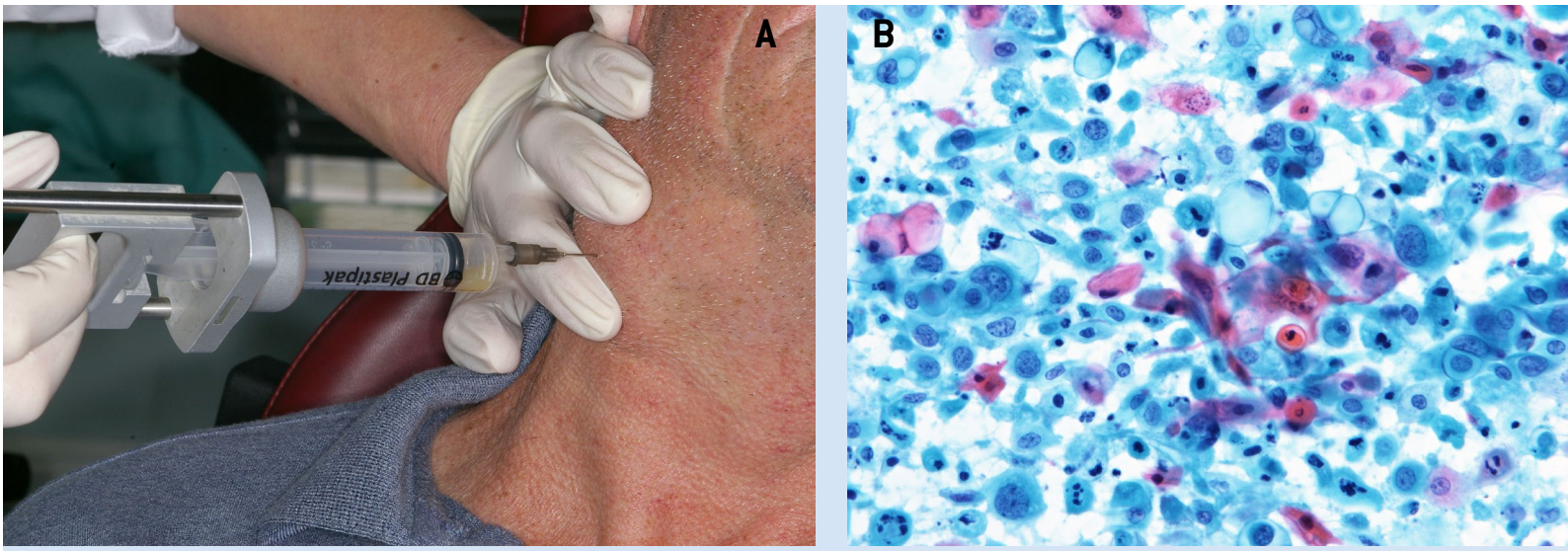
Stadij	Kriterij
Lokalno – stadij T_{1-4}	
	Velikost primarnega tumorja
	≤ 2 cm / > 2 in ≤ 4 cm / > 4 cm (npr. tumorji v ustni votlini, v ustnem delu žrela, velikih žlez slinavk)
	Zajetost (pod)področij, sosednih struktur (npr. tumorji nosnega dela žrela, spodnjega dela žrela, grla)
	Gibljivost struktur (npr. tumorji grla, spodnjega dela žrela)
Področno – stadij N_{0-3}	
	Lega, velikost in število zasevkov v področnih bezgavkah
	N_0 – ni zasevkov v področnih bezgavkah
	N_1 – zasevek v eni sami bezgavki na isti strani vratu, velik ≤ 3 cm
	N_{2A} – zasevek v eni sami bezgavki na isti strani vratu, velik > 3 cm, a ne > 6 cm
	N_{2B} – zasevki v ≥ 2 bezgavkah na isti strani vratu, vsi so < 6 cm
	N_{2C} – zasevki v bezgavkah obeh strani ali nasprotne strani vratu, vsi so < 6 cm
	N_3 – zasevek v bezgavki, velik > 6 cm
Sistemsko – stadij M_{0-1}	
	Prisotnost oziroma odsotnost zasevkov
	M_0 – ni zasevkov
	M_1 – zasevki so prisotni



Slika 13. Endoskopski pregled grla prikaže delno eksofitičen in delno ulceriran tumor, ki zajema celotno levo glasilko. Histološki pregled med endoskopijo odvzetega bioptičnega vzorca potrdi, da gre za ploščatocelični karcinom.

Z endoskopskim pregledom v splošni anesteziji, ki je običajno združen z biopsijo pregledovane lezije, potrdimo njeno maligno naravo, predvsem pa opišemo njeno razširjenost (slika 13). Namen endoskopije je tudi izključitev sočasnega drugega primarnega tumorja v področju zgornjih dihal (traheja, glavni bronhi) in prebavil (požiralnik). Zaradi kronične izpostavljenosti velikega dela bolnikov številnim kancerogenom, predvsem tobačnemu dimu in alkoholu, možnost še enega, sočasnega kadilsko-pivskega raka nikakor ni zanemarljiva. V kolikšni meri se tumor razrašča v globino, lahko pri direktoskopiji sklepamo le posredno glede na stopnjo njegove premakljivosti od podlage oziroma gibljivosti struktur, ki jih zajema (ocenjeno med zbujanjem bolnika iz anestezije po posegu). Osnovna slikovna preiskava, ki služi opredelitvi lokalne kot tudi področne razširjenosti bolezni, je računalniška tomografija (CT). Z njo lahko bolj natančno ocenimo tudi vraščanje tumorja v globino. V primeru tumorjev v ustni votlini, ustnem in spodnjem žrelu je priporočljivo CT preiskavo dopolniti z magnetnoresonančnim slikanjem (MR), saj daje to boljšo informacijo o anatomiji oziroma prizadetosti slikanega področja kot CT. Vzroka sta dva: odsotnost artefaktov, povzročenih z zobnimi zalivkami, in boljši prikaz mehkotkivnih struktur, vključno tumorja. MR slikanje je priporočljivo tudi v primeru suma na preraščenost hrustancev grla, ki ga ne moremo potrditi s CT.

Preiskava, ki jo pogosto (poleg CT in MR slikanja) uporabljamo za oceno področne razširjenosti bolezni na vratu, je ultrazvočna preiskava (UZ). Najenostavnejša metoda za potrditev zasevkov v področnih bezgavkah je ABTI, ki je v primeru netipnih ali slabše tipnih bezgavk združena z UZ preiskavo (UZ-vodena punkcija) (slika 14). Samo kadar tudi s ponovno ABTI ne pridemo do diagnoze, še posebno če je bila punkcija izvedena pod kontrolo UZ, je umestna odstranitev sumljive bezgavke (nodektomija, ekstirpacija) ali debeloigelna biopsija (v primeru suma na limfom). Biopsijo varovalne bezgavke v področju glave in vratu uporabljamo le v primerih kožnega melanoma; če je varovalna bezgavka infiltrirana s celicami melanoma, sledi klasična disekcija vratu. Pri ploščatoceličnih karcinomih uporabljamo biopsijo varovalne bezgavke le v študijske namene, predvsem pri začetnih tumorjih v ustni votlini. Bogato limfno mrežje zmanjšuje predvidljivost poti zasevanja in s tem uporabnost metode. Druge diagnostične metode, kot npr. angiografija (za oceno prehodnosti karotidnih arterij in posledično operabilnosti), se uporabljajo redkeje in v skrbno izbranih primerih.



Slika 14. Aspiracijska biopsija s tanko iglo povečane bezgavke na vratu.
A – Odvzem vzorca.
B – Mikroskopski izgled: vidne so maligne celice ploščatoceličnega karcinoma. Posamezne celice imajo poroženelo, oranžno obarvano citoplazmo (x400, Papanicolaou).

Za izključitev sistemskega razsoja bolezni je potreben pregled organov, v katere ti raki najpogosteje zasevajo, torej pljuč in jeter, v primeru raka nosnega žrela in napredovalega raka spodnjega žrela tudi okostja. CT slikanje pljuč in trebuha je bolj natančno kot rentgensko slikanje pljuč in srca (RTG pc) oziroma kot UZ pregled trebuha. Za pregled okostja se običajno uporablja scintigrafsko slikanje s tehnecijem in nato ciljano RTG slikanje mest kopičenja izotopa (ki so sumljiva za zasevke). Vse navedene preiskave lahko nadomesti pozitronska emisijska tomografija, ki kot označevalec uporablja z radioaktivnim izotopom fluora označeno deoksiglukozo (FDG-PET). Poleg oddaljenih in področnih zasevkov lahko v nekaterih, sicer redkih primerih s to preiskavo prepoznamo primarni tumor, ki je kljub kliničnemu pregledu in CT/MR preiskavi ostal neodkrit (pri bolnikih z zasevki na vratu neznanega izvora).

ZDRAVLJENJE IN PROGNOZA

Načrtovanje zdravljenja je multidisciplinarno in poteka v okviru timskih konzilijev. V Sloveniji so tovrstni konziliji trije in tedensko potekajo v bolnišnicah/oddelkih, kjer poteka operativno zdravljenje teh rakov: v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani (Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Klinika za maksilofacialno kirurgijo) in v Univezitetnem kliničnem centru v Mariboru (Oddelek za otorinolarinoglogijo in maksilofacialno kirurgijo). Na konzilijih se srečujejo kirurgi in radioterapevti, ki za vsakega bolnika posebej določijo najprimernejši načrt zdravljenja. Bolniki, ki so kandidati za sistemsko terapijo, so predstavljeni tudi na konziliju za sistemsko terapijo, ki prav tako vsak teden poteka na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, kjer je poleg že omenjenih specialistov prisoten tudi internist onkolog.

Odločitve, ki se nanašajo na zdravljenje, so zahtevne, saj morajo uravnotežiti učinkovitost razpoložljivih terapij in verjetnost ozdravitve, ki jo ponujajo, ob upoštevanju verjetnih funkcionalnih okvar in vplivov na kakovost življenja. V grobem lahko razdelimo bolnike glede na prejeto zdravljenje v tri skupine. Izhodišče za to delitev je obseg bolezni, kar se seveda odraža tudi v napovedih preživetja. Trenutno so osnovna načela zdravljenja za vse PCR, ne glede na povezavo z okužbo s HPV in nedvomno ugodnejšo prognozo HPV+, enaka. (tabela 8).

Tabela 8. Zdravljenje tumorjev glave in vratu ter pričakovano preživetje

Obseg bolezni	Zdravljenje	Pričakovano petletno preživetje
Začetni tumorji ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$)	Enomodalno: – operacija – radioterapija	80–100 %
Lokalno in/ali področno napredovali tumorji	Večmodalno: – operabilni tumorji operacija ⟶ dopolnilna radioterapija (± sočasna sistemska terapija) – operabilni in neoperabilni tumorji radioterapija + sočasna sistemska terapija	20–80 %
– Zelo napredovali tumorji, ki povzročajo bolečino, težave z dihanjem in/ali požiranjem	Možnost: uvodna kemoterapija ⟶ radioterapija + sočasna sistemska terapija	
– Operabilni tumorji grla in spodnjega žrela, ki zahtevajo odstranitev celega grla	Možnost: uvodna kemoterapija ⟶ ocena odgovora – ≥ 50 % zmanjšanje tumorja: nadaljevanje zdravljenja z radioterapijo + sočasno sistemsko terapijo – < 50 % zmanjšanje tumorja: nadaljevanje zdravljenja z operacijo (odstranitev grla) + dopolnilno radioterapijo (± sočasna sistemska terapija)	
Močno napredovali tumorji, bolniki v slabem splošnem stanju	Paliativno zdravljenje – unimodalno: – radioterapija – sistemska terapija (mono- ali politerapija) Simptomatsko oziroma podporno zdravljenje	Srednje preživetje 5–10 mesecev

Bolniki z začetnimi tumorji. Gre za tumorje nizkih stadijev: $T_{1-2}N_{0-1}M_0$. Ti potrebujejo samo eno vrsto zdravljenja, operacijo ali obsevanje. Izbira med njima, ki v teh primerih veljata za enako učinkoviti metodi, je odvisna od številnih dejavnikov (dostopnost tumorja, izkušenost terapevtov, bolnikove želje), med katerimi prednjači pričakovana okvara funkcije zdravljenega organa po eni oziroma drugi vrsti zdravljenja. Tak primer je npr. laserska hordektomija pri začetnih tumorjih glasilk, ki je po uspešnosti primerljiva z radioterapijo, je pa za bolnika večinoma bolj sprejemljiva, saj omogoča hitrejše zdravljenje (nekajdnevna hospitalizacija v primerjavi s 6,5 tedna trajajočim obsevanjem) in podoben funkcijski rezultat, še posebno ob naknadno narejeni avgmentaciji z avtolognim maščevjem. Ker lahko pri pomembnem delu bolnikov v prihodnosti pričakujemo nov primarni tumor v istem področju, nam operativno zdravljenje kot prvo in edino zdravljenje v takih primerih v prihodnosti dopušča polno uporabo, samostojno ali skupaj s

ponovno operacijo, druge terapevtske možnosti, tj. radioterapije (ki jo v istem področju in v polni dozi običajno lahko izkoristimo le enkrat). Pričakovano petletno preživetje v tej skupini je od 80- do 100-odstotno.

Bolniki z napredovalimi, vendar potencialno še ozdravljivimi tumorji. Ti tumorji so lahko še operabilni ali neoperabilni. V obeh primerih je potrebno kombinirano dvo- ali trimodalno zdravljenje. Ta skupina je najbolj raznolika, zato je razpon pričakovanega petletnega preživetja v tej skupini tudi najširši, od 20 do 80 odstotkov.

Kako bo bolnik zdravljen, je odvisno tega, ali je bolezen tehnično operabilna, od stopnje pričakovane funkcionalne okvare in bolnikovih preferenc. Bolniki so lahko najprej operirani in nato dopolnilno zdravljeni s pooperativim obsevanjem (s sočasnim sistemskim zdravljenjem ali brez njega), lahko pa so izhodiščno zdravljeni s kombinacijo obsevanja in sistemske terapije (s kasnejšo rešilno operacijo morebitnega ostanka bolezni). Namen operacije je vedno popolna odstranitev tumorja in z zasevki preraščenih področnih bezgavk na vratu. Prednost začetne operacije so informacije, ki jih zagotavlja kirurgova in patologova ocena razširjenosti bolezni ter agresivnosti bolezni (širjenje tumorja ob živcu, limfnih ali krvnih žilah; število, velikost in mesto metastatičnih bezgavk na vratu; preraščenost bezgavčne kapsule s tumorskimi celicami). Zavedati se je treba, da nobena izmed slikovnih metod, kot tudi PET ne, ne daje popolnoma verodostojnih informacij o obsegu bolezni, ki pa so ključne za načrtovanje zdravljenja oziroma odločitev o stopnji njegove intenzivnosti. Bolniki z ugotovljenim širjenjem zasevka v bezgavki skozi njeno kapsulo (tj. ekstrakapsularno) v okolico in tisti z nepopolno odstranitvijo tumorja (neradikalna operacija) so poleg dopolnilne – pooperativne radioterapije (doze so, glede na tveganje za ponovitev bolezni, med 56–70 Gy) deležni še sočasne sistemske terapije, ki naj bi povečala občutljivost še prisotnih tumorskih celic na žarke ionizirajočega sevanja (t. i. radiosenzibilizacija). V ta namen prejemajo intravensko monokemoterapijo s preparati platine (običajno cisplatin, redkeje karboplatin, v tedenskih odmerkih ali na tri tedne).

Kadar začnejo bolniki zdravljenje z obsevanjem (doza je 70 Gy), je temu vedno pridružena tudi sočasna sistemska terapija, ki je enaka kot v primeru pooperativnega – dopolnilnega zdravljenja. Poleg citostatikov je v kombinaciji z radioterapijo učinkovit tudi cetuksimab v tedenskih odmerkih (monoklonsko protitelo proti receptorju za epidermalni rastni faktor). Bolnike z izrazito velikimi tumorji bodisi lokalno (ki onemogočajo normalno hranjenje ali povzročajo motnje dihanja) ali področno (ki povečuje tveganje za prisotnost sistemskih mikrozasevkov) pogosto začnemo zdraviti z uvodno (t. i. indukcijsko) sistemsko kemoterapijo. Ta običajno sestoji iz kombinacije treh citostatikov (docetaksel, cisplati, 5-fluorouracil), ki jih bolnik kontinuirano prejema intravensko 4–5 dni v tritedenskih intervalih, skupaj tri ali štiri kroge. Namen tovrstne kemoterapije je čim hitreje in v čim večjem obsegu zmanjšati volumen bolezni, kar naj bi:

- omogočilo ustrezen vnos hrane in s tem izboljšanje splošnega stanja (pred sledečo agresivno lokalno terapijo);

- odpravilo potrebo po vstavitvi prehranske sonde ali izdelavi traheostome;
- povečalo verjetnost, da bodo v visokodozni obsevalni volumen vključene vse tumorske celice, oziroma povečalo verjetnost ozdravitve.

Posebna skupina so tumorji grla in spodnjega žrela, ki so še operabilni, vendar bi bila za njihovo popolno odstranitev potrebna odstranitev celotnega grla. To pomeni za bolnike precejšnjo funkcionalno okvaro in psihično obremenitev. Naučiti se morajo alternativnega načina govora, za potrebe dihanja pa jim po operaciji ostane dosmrtna traheostoma. Zaradi obojega je pogosto okrnjena njihova samopodoba, kar se odraža v stikih z okolico oziroma drugimi ljudmi. Kot alternativo kirurški odstranitvi grla lahko takim bolnikom ponudimo zdravljenje z nekaj krogi uvodne kemoterapije, ki služi v prvi vrsti kot test kemo- in radiosenzibilnosti. Če se bolezen zmanjša za vsaj polovico izhodiščnega volumna, zdravljenje nadaljujemo s kombinacijo radioterapije in sočasne kemoterapije ali imunoterapije. V nasprotnem velja, da je tumor neobčutljiv na kemoterapevtike in s tem tudi na žarke ionizirajočega sevanja; nadaljevanje zdravljenja z nekirurškimi metodami ni smiselno, bolniki so napoteni na operacijo. Samo pod pogojem, da sta oceni obsega bolezni in odgovora na uvodno kemoterapijo pravilni oziroma pravočasni ter da so vsi bolniki z neustreznim odgovorom na uvodno kemoterapijo operirani, sta oba načina glede učinkovitosti primerljiva. Pomembno je tudi, da so bolniki mladi in da tumor pred zdravljenjem ne povzroča večje funkcionalne okvara grla (bolniki so brez traheostome in težav s požiranjem); samo pri takih bolnikih lahko po končanem nekirurškem zdravljenju pričakujemo še sprejemljivo stopnjo okvare grla in požiralnega aparata, ki jo bodo sposobni kompenzirati in živeti sorazmerno kakovostno življenje.

Bolniki z močno napredovalimi, neozdravljivimi tumorji. V to skupino spadajo tudi taki, ki za agresivno onkološko zdravljenje s kurativnim namenom niso sposobni – oboji so deležni paliativnega ali le simptomatskega zdravljenja (slika 15A). Pričakovano srednje preživetje teh bolnikov je 6–10 mesecev. Zavedati se je treba, da je namen intervencije preko zmanjšanja volumna tumorja odpraviti ali omiliti najbolj moteče znake in simptome ter s tem izboljšati kakovost življenja; nikakor ni primarni cilj podaljševati življenje. Za paliativno zdravljenje uporabljamo en sam terapevtski način:

- paliativno kemoterapijo (v ta namen se uporabljajo bolj agresivni kombinirani ali manj učinkoviti monokemoterapevtski režimi (npr. metotreksat), kar je odvisno predvsem od bolnikovega splošnega stanja);
- kratke režime radioterapije (manjše število nekoliko višjih dnevnih odmerkov doze, nižjo skupno dozo), lahko tudi v več delih (po vsakem ocenimo učinek in neželene učinke obsevanja; če se je tumor zmanjšal in bolnik zaradi obsevanja ni imel večjih težav, lahko tako obsevanje ponovimo).



Slika 15. Področno napredovala bolezen, kjer zdravljenje z namenom ozdravitve ni več na mestu.
A – Ob postavitve diagnoze.
B – Ponovitev bolezni po predhodni operaciji in pooperativnem obsevanju.

Paliativnih kirurških intervencij se v področju primarnega tumorja ali zasevkov praviloma ne poslužujemo. Bolnikom v zelo slabem splošnem stanju ali takim, ki zavrnejo vsako specifično onkološko zdravljenje, zagotovimo simptomatsko oziroma podporno zdravljenje. Poskrbeti moramo predvsem za bolečino, če je ta prisotna, in prehransko podporo (svetovanje, prehranski napitki) ter po potrebi zagotoviti ustrezno pot za hranjenje (perkutana gastrostoma ali klasična kirurška gastrostoma, kadar prva tehnično ni izvedljiva) in dihanje (treheostoma).

Bolniki s ponovitvijo bolezni. Bolezen se lahko ponovi lokalno, regionalno in/ali s pojavom oddaljenih zasevkov (slika 15B). Načela zdravljenja ponovitve bolezni so:

- če je bolezen operabilna, sledi operacija in v izbrani primerih (prisotnost neugodnih histopatoloških napovednih kazalnikov in brez predhodnega obsevanja ali kadar je bolnik predhodno že bil obsevan, vendar z omejeno dozo) pooperativno obsevanje s sočasno kemoterapijo ali brez nje;
- v redkih primerih je možna dodatna radioterapija, običajno v kombinaciji s sočasno kemoterapijo ali imunoterapijo (kot zgoraj);
- v večini primerov je edina možnost sistemska terapija, seveda če bolnikova splošna kondicija to dovoljuje. Pri bolnikih, ki so v zelo dobrem splošnem stanju, uporabljamo kombinacijo kemoterapije in tarčnega zdravljenja (5-fluorouracil in cisplatin *ali* karboplatin in cetuksimab), pri ostalih pa bodisi monokemoterapijo (metotreksat, paklitaksel) ali samo podporno zdravljenje.

SLEDENJE IN REHABILITACIJA

Po končanem zdravljenju bolnike sledimo v rednih časovnih presledkih, običajno pet let. Po preteku tega obdobja velja, da je bolnik ozdravljen. Na kontrolne preglede se bolniki vračajo iz treh razlogov:

- čim zgodnejša prepoznava morebitne ponovitve bolezni (tu igra veliko vlogo bolnikova osveščenost oziroma zmožnost prisluhniti svojemu telesu in težavam). Najbolj kritični sta prvi dve leti po koncu zdravljenja, saj se v tem času zgodi 80–90 vseh ponovitev bolezni. To je tudi razlog, da se pogostnost kontrolnih pregledov s časom zmanjšuje;
- sledenje razvoju kasnih okvar funkcije zdravljenih organov in njihovo blaženje (z nasveti ali intervencijami);
- ugotavljanje novih primarnih tumorjev. Letno tveganje, da bo bolnik z ozdravljenim rakom glave in vratu zbolel za novim rakom, znaša 2–3 odstotke. Glede na pivsko-kadilski staž večine teh bolnikov je največ sekundarnih tumorjev najdenih (ponovno) v področju zgornjih dihal in prebavil, pa tudi v pljučih in požiralniku.

Ker vsako onkološko zdravljenje pušča posledice v obliki okrnjene funkcije zdravljenih organov, je ustrezna rehabilitacija sestavni del procesa zdravljenja. V primeru rakov glave in vratu so na udaru predvsem govor, zmožnost tvorbe sline, okus, požiranje in dihanje. Zaradi omenjenih okvar, ki so jih bolniki zmožni bolj ali manj uspešno kompenzirati, sta pogosto okrnjena tudi njihova splošna telesna zmogljivost in psihično stanje. Strokovni timi z različnih področij lahko pomembno prispevajo, da bo bolnik obstoječo motnjo uspešno obvladal oziroma se navadil, kako živeti z njo.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Harrison, L. B., Sessions, R. B., Kies, M. S. (ur). Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach. 4. izdaja. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
2. Samuels, S. E., Eisbruch, A., Beitler, J. J. in sod. Management of locally advanced HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma: where are we? Eur Arch Otorhinolaryngol 2016; 273: 2877–2894.
3. Mendenhall, W. M., Strojan, P., Eisbruch, A. in sod. When is definitive radiotherapy the preferred treatment for head and neck squamous cell carcinoma? Eur Arch Otorhinolaryngol 2015; 272: 2583–2586.
4. Coskun, H. H., Medina, J. E., Robbins, K. T. in sod. Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck 2015; 37: 915–926.
5. Grégoire, V., Lefebvre, J. L., Licitra, L., Felip, E. On behalf of the EHNS–ESMO–ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v184–186.

21 RAKI ŠČITNICE IN OBŠČITNIC

Barbara Perić

POVZETEK

Rak ščitnice je v večini primerov bolezen z zelo dobro prognozo oz. 95-odstotnim tridesetletnim preživetjem. Žal so med bolniki tudi taki, ki zbolijo za medularnim rakom ščitnice v sklopu dednega sindroma in za anaplastičnim rakom ščitnice, redko boleznijo z zelo slabim preživetjem. Med dejavnike tveganja prištevamo izpostavljenost radioaktivnemu sevanju v zgodnjem otroštvu ter pomanjkanje joda v prehrani. Incidenca raka ščitnice postopno narašča delno tudi zato, ker večino tumorjev odkrijemo naključno z ultrazvočno preiskavo vratu, opravljeno iz drugih razlogov. V večini odkritih primerov je osnovno zdravljenje operativni poseg, pri dobro diferenciranih rakih ščitnice pa ga dopolnimo še s terapijo z radioaktivnim jodom. Bolniki morajo po kirurškem posegu redno nadomeščati ščitnične hormone. Med sledenjem po končanem zdravljenju lahko s pomočjo kliničnega pregleda, ultrazvočne preiskave vratu in spremljanja tumorskih označevalcev, kot so tiroglobulin, kalcitonin in CEA, odkrijemo morebitne ponovitve bolezni. Lokoregionalno napredovalo bolezen zdravimo kirurško, oddaljene zasevke pa z radioaktivnim jodom ali, v zadnjih letih, z inhibitorji tirozin kaze.

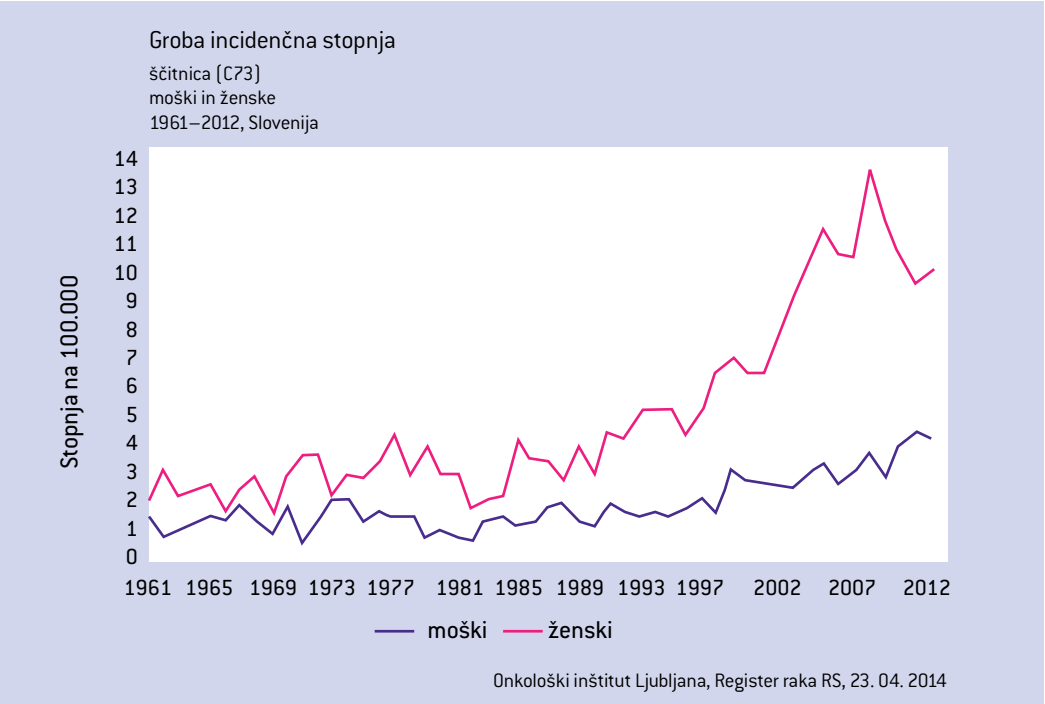
Rak obščitnic je izredno redka bolezen; natančna incidenca ni znana. Klinična slika je podobna kot ob primarnem hiperparatiroidizmu, povzročenem z adenomom obščitnice ali hiperplazijo; razvije se zaradi hiperkalciemije. Tudi rak obščitnic zdravimo primarno z operacijo.

RAK ŠČITNICE

Gomolji ščitnice so pogosta najdba. Epidemiološke raziskave so pokazale, da lahko tipne gomolje odkrijemo pri petih odstotkih žensk in enem odstotku moških v deželah z ustrezno količino joda v prehrani. Najpogosteje jih odkrijemo naključno med ultrazvočnim pregledom, opravljenim z drugim namenom. Tako odkritih je kar 19 do 68 odstotkov gomoljev. Večina gomoljev ščitnice je benignih, rak ščitnice potrdimo zgolj v 7 do 5 odstotkih vseh gomoljev. Najpogosteje je to papilarni ali folikularni rak ščitnice (> 90 odstotkov), ki spadata v skupino diferenciranih rakov ščitnice. Znano je, da incidenca raka ščitnice v svetu narašča, a to pripisujemo predvsem zgodnejšemu odkritju bolezni. V prid tej domnevi govori naraščajoč delež papilarnih mikrokarcinomov ščitnice (papilarni rak ščitnice premera ≤ 1 cm), ki po nekaterih raziskavah predstavlja kar 40 odstotkov novo odkritih rakov.

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca raka ščitnice v Sloveniji postopno narašča podobno kot drugje v svetu. Slika 1 prikazuje porast grobe incidenčne stopnje raka ščitnice.



Slika 1. Groba incidenčna stopnja raka ščitnice obeh spolov v obdobju od leta 1961 do 2012 (Slora, www.slora.si)

Kljub temu da rak ščitnice prestavlja zgolj dva odstotka vseh rakov, v Sloveniji letno zboli nekaj več kot 150 oseb. Med njimi je več žensk, saj je incidenca tega raka pri ženskah 11,3/100.000, pri moških pa le 3,8. Rak ščitnice le pri ženskah v starosti med 20 in 49 let spada med pogostejše maligne bolezni.

Prognoza bolnikov s papilarnim in folikularnim rakom ščitnice v Sloveniji je zelo dobra, saj je relativno petletno preživetje žensk več kot 95-odstotno. Preživetje moških je le nekoliko slabše, 91-odstotno. Tudi po preteku prvih petih let je potek bolezni pri večini bolnikov ugoden, opisano tridesetletno preživetje ob bolezni je namreč prav tako 95-odstotno.

Medularni rak ščitnice povezujemo z nekoliko slabšim preživetjem. Ocenjena desetletna umrljivost, odvisna od starosti v času diagnoze in stadija bolezni, je 25-odstotna.

Drugače je z anaplastičnim rakom ščitnice. Le 10 do 20 odstotkov teh tumorjev je odkritih v času, ko je še mogoče kirurško zdravljenje. Večina bolnikov s tem nediferenciranim rakom ščitnice umre v 6 do 12 mesecih po odkritju. Sodobni načini zdravljenja ne vplivajo na preživetje.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Najbolje raziskan dejavnik tveganja je izpostavljenost ionizirajočemu sevanju. Tveganje za nastanek raka ščitnice je obratno sorazmerno s starostjo v času izpostavljenosti ter odvisno od količine sevanja. Ščitnica je namreč pri otrocih, mlajših od pet let, še posebno občutljiva na ionizirajoče sevanje, tveganje ob izpostavljenosti pa se poveča za 7,7-krat. Rak ščitnice, ki nastane kot posledica izpostavljenosti 5 do 35 let kasneje, je vedno papilarni rak. Pri otrocih, ki so zboleli za papilarnim rakom ščitnice po jedrskih nesrečah, so odkrili nekoliko slabše diferencirane oblike raka, preživetje teh bolnikov pa je bilo kljub temu podobno tistemu ob naključno odkriti bolezni.

Družinska anamneza raka ščitnice in nekaterih drugih rakov zveča tveganje za pojav bolezni. Papilarni rak ščitnice se pojavlja v obliki družinske bolezni v 3 do 10 odstotkih, pri medularnem raku ščitnice pa lahko družinsko anamnezo medularnega raka odkrijemo pri 25 odstotkih naključno odkritih bolnikov. Bolnike z novo odkritim medularnim rakom ščitnice zato vedno napotimo na genetsko svetovanje in testiranje prisotnosti mutacije *RET*. V primeru, da potrdimo prisotnost mutacije z visokim tveganjem za razvoj medularnega raka, nosilcu mutacije svetujemo preventivno popolno tiroidektomijo. Da bi zagotovili izboljšanje preživetja, je treba nosilcem nekaterih mutacij *RET* onkogena ta preventivni kirurški poseg opraviti že zgodaj v otroštvu. Tabela 1 navaja sindrome, pri katerih se v družinah pojavlja tudi rak ščitnice.

Tabela 1. Sindromi z večjim tveganjem za pojav raka ščitnice

Sindromi z zvečanim tveganjem za pojav raka ščitnice		
Sindrom	**Gen**	**Vrsta raka**
Gardner (podtip FAP)	*APC*	Papilarni
Cowden	*PTEN*	Folikularni
Werner	*WNR*	Papilarni, folikularni
MEN 2A in 2B	*RET*	Medularni
Družinska oblika medularnega raka	*RET*	Medularni

Tako v Sloveniji kot v sosednjih državah smo se v preteklosti soočali s pomanjkanjem joda v prehrani. Družinska anamneza golše, razvoj katere je lahko posledica pomanjkanja joda, je prav tako dejavnik tveganja za raka ščitnice. Ob tem je treba poudariti, da je incidenca raka ščitnice znotraj multicistične nodularne golše manj kot pet odstotkov. V državah, kjer ni pomanjkanja joda, je incidenca anaplastičnega raka ščitnice nižja.

Številni raziskovalci niso enotni glede ocene tveganja za raka ščitnice ob drugih benignih boleznih ščitnice.

Za razvoj tumorjev ščitnice je pomembna signalna pot MAPK (z mitogenom aktiviran protein kinaza). V 70 do 80 odstotkih papilarnih rakov ščitnice odkrijemo eno od mutacij *BRAF*, *RAS* ali preureditev poti *RET*/PTC, TRK ali ALK. Povečano izražanje onkogenih proteinov povzroča proliferacijo rakavih celic, migracijo, omogoča pa tudi angiogenezo. Glede na prisotnost mutacij lahko papilarne rake razdelimo na tiste z mutacijo *RAS* in tiste z mutacijo *BRAF*. Prav ti so nekoliko manj diferencirani in bolj agresivni. Neustrezna aktivacija signalne poti MAPK ob mutaciji *BRAF* povzroča tudi manjše ali povsem zavrto kopičenje joda v celicah raka ščitnice ter onemogoča zdravljenje.

Kot pomemben del nastanka folikularnega raka ščitnice so opisane genske spremembe signalne poti PI3K – AKT.

KLINIČNA SLIKA

Večino rakov ščitnice odkrijemo naključno ob UZ- ali CT-preiskavi vratu, opravljeni zaradi povsem drugih bolezni, bolnik ob tem nima težav s ščitnico. Redkeje bolniki tožijo zaradi počasi rastočega, tipnega vozliča ščitnice. Dobro diferenciran rak ščitnice je lahko prisoten več let, preden bolnik postane pozoren na spremembo. Če so poleg tumorja ščitnice tipne še povečane bezgavke vratu ali so prisotne celo disfagija, hripavost oziroma difonija in dispneja, moramo pomisliti na lokalno napredovalo bolezen. Pojavu teh težav v kratkem obdobju tednov ali mesecev lahko govori v prid dediferenciranemu anaplastičnemu raku ščitnice.

Če bolnik s tipnim tumorjem ščitnice toži zaradi bolečin v predelu ščitnice, driske in oblivov, pomislimo na medularni rak ščitnice.

Že ob pogledu na bolnikov vrat lahko ugotovimo, ali je ščitnica povečana in koliko. To opazovanje potrdimo s palpacijo ščitnice, pri čemer lahko razlikujemo med difuzno povečano ščitnico, solitarnim tumorjem ščitnice ali multinodozno golšo z dominantnim gomoljem. V difuzno povečani ščitnici je rak redek, bolj so sumljivi solitarni gomolji, sploh če so čvrsti in nepremakljivi.

Med palpacijo pregledamo tudi regionalne bezgavke. Pozorni moramo biti na znake hipo- ali hipertiroze, saj bi ti lahko vplivali na našo odločitev o zdravljenju.

Ob suhem, dražečem kašlju, bolečinah v kosteh ali nevroloških izpadih moramo izključiti oddaljene zasevke.

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Ob sumu na raka ščitnice bolniku odvzamemo kri za določitev ravni ščitničnih hormonov (T3 in T4), TSH in Tg. Ob sumu na modularnega raka ščitnice določimo predvsem tumorski marker CEA in raven kalcitonina.

S pomočjo ravni TSH v serumu lahko odkrijemo subklinično hipertirozo ali hipotirozo, ki je pogosta ob Hashimotovem tiroiditisu. Pred nadaljnjo diagnostiko skušamo normalizirati raven TSH. Pogosto odkrijemo zvišano vrednost Tg, s pomočjo katere pa ne moremo zanesljivo opredeliti narave tumorja ščitnice.

Drugače je s kalcitoninom. Prospektivne raziskave so pokazale, da lahko s pomočjo meritev ravni kalcitonina v serumu napovemo prisotnost medularnega raka ščitnice celo bolj natančno kot z aspiracijsko biopsijo.

Vloga scintigrafije v iskanju prave diagnoze tumorja ščitnice je vse manjša, saj jo je skoraj povsem nadomestil ultrazvok ščitnice. Scintigrafija ščitnice z 99m tehnecijem omogoča razlikovanje med delujočimi (vročimi) gomolji ščitnice in nedelujočimi (hladnimi) gomolji. Tveganje za odkritje raka ščitnice je večje v primeru hladnih gomoljev, a je senzitivnost te preiskave majhna.

PET-CT, opravljen iz drugih razlogov, lahko pokaže kopičenje v predelu ščitnice v dveh odstotkih. V takem primeru moramo pri bolniku opraviti še ultrazvočno preiskavo ter aspiracijsko biopsijo spremembe, saj je do 56 odstotkov tako odkritih gomoljev lahko malignih.

Ultrazvočna preiskava ščitnice z visokofrekvenčno sondo (7,5–13 MHz) je metoda izbora za opredelitev tumorjev ščitnice. S pomočjo te preiskave lahko odkrijemo gomolje velikosti ≥ 3 mm ter njihove značilnosti: soliden, cističen, kalcinacije, vaskularizacija. Gomolj, ki je le redko maligen (< 1 %) je cističen, spongioformnega videza, z izoliranimi makrokalcinacijami ob prisotnosti nodularne hiperplazije. Za razliko od tega je hipoehogeni gomolj slabo definiranih robov z mikrokalcinacijami maligen v 70 do 90 odstotkih.

Če bolnik toži zaradi občutka tiščanja v vratu in dispneje ob velikem gomolju ali multinodularni golši, opravimo tudi RTG vratu in pljuč ali CT vratu. Tako izključimo deviacijo ter zožitev lumna sapnika, CT pa nam pomaga do boljšega prikaza anatomskih razmer na vratu. Pozorni moramo biti na uporabo jodnih kontrastnih sredstev za CT-preiskave. Bolnik teh namreč ne sme prejeti, če načrtujemo nadaljevanje zdravljenja raka ščitnice z radioaktivnim jodom prej kot v enem mesecu po slikovni preiskavi, saj bo kopičenje joda v celicah ščitnice zavrto.

Naštete preiskave nam povedo nekaj o obsegu bolezni na vratu, vendar nam opredelitev tumorja ščitnice omogoča le aspiracijska biopsija s tanko iglo. Zaradi do 98-odstotne senzitivnosti in 75- do 100-odstotne specifičnosti je to metoda, ki zmanjša število napotitev bolnikov na kirurško zdravljenje tudi do 75 odstotkov. Uporaba biopsije zveča delež odkritih rakov med operiranimi bolniki. Indikacija za aspiracijsko biopsijo je odvisna od ultrazvočnega pregleda; biopsija je potrebna pri vseh solidnih vozličih, večjih od 1 cm, in le pri tistih cističnih, ki

so večji od 2 cm. Za ultrazvočno vodeno biopsijo se odločimo takrat, ko gomolj ščitnice ni jasno tipen. Z aspiracijsko biopsijo potrdimo tudi prisotnost morebitnih zasevkov v bezgavkah vratu, med nadaljevanjem zdravljenja pa z njeno pomočjo potrdimo tudi ponovitve bolezni ali oddaljene zasevke.

Ob zadostnem celičnem vzorcu je razlikovanje med papilarnim rakom ščitnice ali benigno spremembo povsem zanesljivo. Večina papilarnih rakov ščitnice ima namreč značilen izgled celic. V primerih, ko na podlagi citološkega izgleda z uporabo standardnih barvanj ni mogoče podati diagnoze, si pomagamo z imunohistokemijo. Pri medularnem raku ščitnice ob atipičnem celičnem vzorcu po opravljeni aspiracijski biopsiji diagnozo potrdimo s protitelesi proti kalcitoninu. Dokazovanje kalcitonina pri medularnem raku ter Tg pri papilarnem in folikularnem raku je nepogrešljivo predvsem pri opredelitvi zasevkov raka ščitnice.

Kljub temu aspiracijska biopsija ni povsem brez omejitev. Če je citološka slika sumljiva za folikularno proliferacijo ali proliferacijo Hürtlovih celic, je na podlagi citopatološkega izvida nemogoče razlikovati med adenomom, torej benigno spremembo, in karcinomom. Karcinom namreč določa prisotnost kapsularne ali žilne invazije, tega pa iz citološkega vzorca ni moč razbrati. Približno 20 odstotkov vseh s citopatologijo neopredeljenih gomoljev se po histopatološkem pregledu izkaže za raka ščitnice.

Da bi se na podlagi citopatološkega izvida lažje odločali o nujnosti kirurškega posega in tveganju za raka ščitnice, so strokovnjaki predlagali klasifikacijo citopatoloških izvidov po Bethesdi, ki razlikuje šest skupin. V primeru benignih sprememb ali nediagnostičnega vzorca (Bethesda I in II) je tako svetovano spremljanje ali ponovitev aspiracijske biopsije. Ob sumu na folikularno neoplazmo ali proliferacijo Hürtlovih celic (Bethesda III in IV) je zaradi 15- do 30-odstotnega tveganja za raka indicirana operativna odtranitev. V skupini V so tumorji s citološko sliko, sumljivo za raka, in z do 75-odstotnim tveganjem, v skupini VI pa tumorji z jasno malignimi lastnostmi. Večini bolnikov s tumorji Bethesda V in VI svetujemo operativo zdravljenje.

Pri interpretaciji citopatološkega izvida moramo vedno upoštevati izvid ultrazvočnega pregleda ter raven kalcitonina v serumu.

Če po opravljenem pregledu bolnika in na podlagi izvidov preiskav načrtujemo operativni poseg, bolnika napotimo na ORL-pregled. Predvsem pri bolnikih, ki tožijo zaradi hripavosti, nam ta omogoča odkritje morebitne že obstoječe pareze glasilke in prizadetosti povratnega živca.

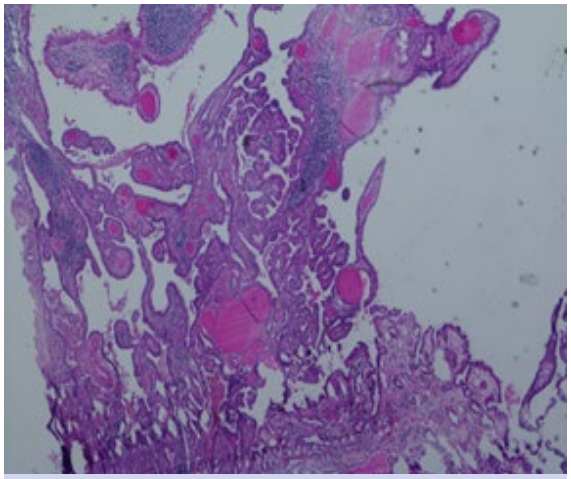
Pri bolnikih s citološko potrjenim medularnim rakom ščitnice zaradi pogostosti pojavljanja bolezni v sklopu MEN 2A in 2B pred načrtovanim kirurškim posegom izključimo feokromocitom ter adenom obščitnice. Izmerimo torej ravni kacija in parathormona v serumu ter raven prostih kateholaminov v 24-urnem urinu.

HISTOLOŠKI TIPI

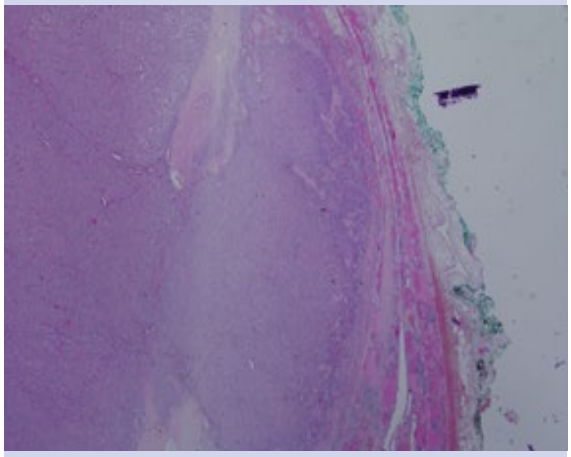
Papilarni, folikularni, medularni in anaplastični rak ščitnice predstavljajo 90 odstotkov vseh odkritih rakov ščitnice, prostanek pa predvsem limfom, sarkom in zasevki drugih rakov.

Tabela 2. Histološki tipi raka ščitnice

Histološki tipi raka ščitnice			
TIP	**Odstotek odkritih rakov**	**Variante**	**10-letno preživetje (%)**
Papilarni	80	Folikularna, visokocelična, solidna, sklerozirajoča, kolumnarna	95
Folikularni	10	Hürtlov, svetlocelični	60
Medularni	5		90 lokalizirana bolezen – 10 oddaljeni zasevki
Anaplastični	1–5		0



Slika 2. Papilarni rak ščitnice (O. Blatnik, Oddelek za patologijo, OI Ljubljana)

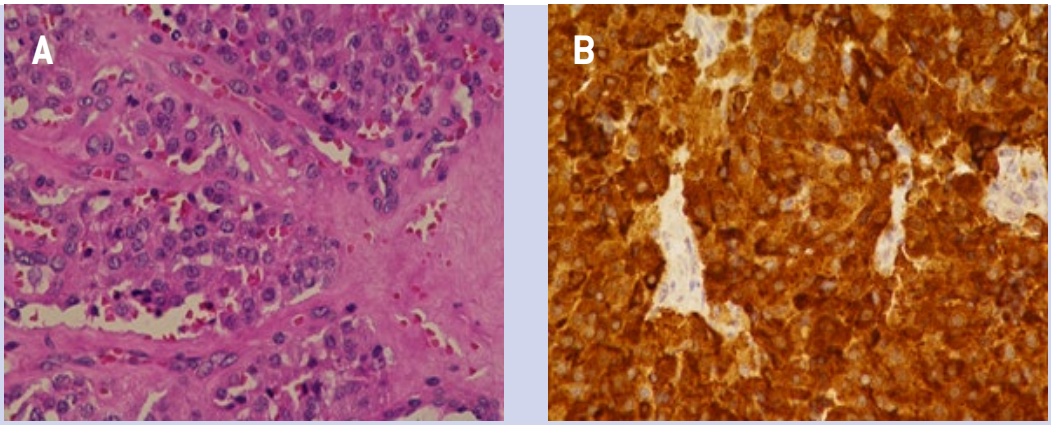


Slika 3. Folikularni rak ščitnice z jasno vidno transkapsularno invazijo (O. Blatnik, Oddelek za patologijo, OI Ljubljana)

Papilarni rak ščitnice je najpogostejša oblika raka. Bolniki so v povprečju stari med 30 in 40 let, razmerje med ženskami in moškimi je 2 : 1. Za to obliko raka je značilna multifokalnost znotraj ščitnice, ki je prisotna pri 80 odstotkih bolnikov, pogosto zaseva v regionalne bezgavke. Večina raziskav je pokazala, da so te prisotne pri 20 do 50 odstotkih operiranih bolnikov. Kljub temu ima bolezen izredno dobro prognozo. Poznamo več različic papilarnega raka, njihova opredelitev je pomembna predvsem zaradi njihovega vpliva na potek bolezni. Slika 2 prikazuje klasični videz papilarnega raka, kot ga vidi patolog.

Druga najpogostejša oblika je folikularni rak ščitnice (slika 3), značilen za nekoliko starejše bolnike. Epidemiološke raziskave so pokazale, da je te vrste raka več v področjih s pomanjkanjem joda. Zaradi karakteristične žilne invazije zaseva pogosteje hematogeno kot papilarni rak. Nekaj manj kot četrtina bolnikov ima tako lahko v času odkritja bolezni že zasevke v pljučih in kosteh, redkeje v možganih. Hürtlov karcinom opiše patolog v primeru, ko je prisotnih več kot 75 odstotkov celic z obilno granularno eozinofilno citoplazmo, ki je posledica kopičenja mitohondrijev. Potek bolezni je nekoliko manj ugoden, ker lokalne ponovitve in zasevki pogosto ne kopičijo radioaktivnega joda.

Medularnega raka ščitnice (slika 4a) pogosto odkrijemo kot solitarni vozlič bolnika v petem desetletju starosti. Raki, ki se razvijejo v sklopu dednih sindromov, se pojavijo desetletje prej in so pogosto multifokalni. Ker se razvije iz celic C, ki se med embrionalnim razvojem naselijo v zgornjem polu ščitničnega režnja, tam običajno odkrijemo tudi tumor. Te celice izločajo kalcitonin, ki nam omogoča imunohistokemično potrditev raka (slika 4b), značilna pa je tudi zvišana vrednost CEA (karcinoembrionalni antigen) v serumu. Tumorji rastejo počasi, a zelo zgodaj zasevajo. Polovica bolnikov ima v času odkritja bolezni zasevke v bezgavkah zgornjega mediastinuma in vratu. Prisotnost zasevkov znatno poslabša preživetje.



Slika 4. Medularni rak ščitnice: a) tipičen histološki izgled; b) imunohistokemični prikaz prisotnosti kalcitonina (O. Blatnik, Oddelek za patologijo, OI Ljubljana)

Anaplastični rak ščitnice je eden najbolj agresivnih rakov. Najpogosteje se ti tumorji razvijejo v sedmem desetletju starosti, enako pogosto pri ženskah kot pri moških. Bolniki že v času prvega pregleda pogosto tožijo zaradi disfagije, disfonije in dispneje, obsežna tumorska masa vratu pa je čvrsta in nepremakljiva. Pri četrtini bolnikov odkrijemo invazijo sapnika, skoraj 90 odstotkov jih ima regionalne zasevke, polovica pa že oddaljene. Četrtina bolnikov preživi prvo leto po diagnozi, pet odstotkov pa prvih pet let. Večina jih umre v šestih mesecih po odkritju bolezni.

ZAMEJITEV BOLEZNI

V preteklosti so bile predlagane številne klasifikacije zamejitve raka ščitnice. Raziskave so pokazale, da lahko s pomočjo klasifikacije TNM po AJCC (American Joint Committe on Cancer) najbolj natančno napovemo specifično umrljivost bolnikov (tabela 3). Starost v času odkritja je eden najpomembnejših neodvisnih napovednih dejavnikov preživetja in je pri raku ščitnice vključena v klasifikacijo. Spol bolnika ni vključen, kljub temu da je moški spol neodvisen negativni prognostični dejavnik preživetja (tabela 4).

Tabela 3. Klasifikacija raka ščitnice TNM po American Joint Committe on Cancer (AJCC)

Klasifikacija T	Definicija
Tx	Primarnega tumorja ni mogoče oceniti.
T0	Ni znakov primarnega tumorja.
T1	Tumor ≤ 2 cm, omejen na ščitnico
T1a	Tumor ≤ 1 cm, omejen na ščitnico
T1b	Tumor > 1 cm, a ≤ 2 cm, omejen na ščitnico
T2	Tumor > 2 cm, a ≤ 4 cm, omejen na ščitnico
T3	Tumor > 4 cm, omejen na ščitnico ALI znatno širjenje zunaj ščitnice v kratko vratno mišičje
T3a	Tumor > 4 cm, omejen na ščitnico
T3b	Tumor katerekoli velikosti z znatnim širjenjem v kratko vratno mišičje
T4	Tumor s širjenjem zunaj ščitnice
T4a	Zmerno širjenje prek kapsule v podkožje, grlo, sapnik, požiralnik, povratni živec
T4b	Obsežno širjenje, vrašča v prevertebralno fascijo, obrašča karotidno arterijo, mediastinalno žilje.

Klasifikacija N	Definicija
Nx	Regionalnih zasevkov ni mogoče oceniti.
N0	Ni znakov regionalnih zasevkov.
N1	Regionalni zasevki prisotni
N1a	Zasevki omejeni na ravni VI do VII; pretrahealne, paratrahealne, prelaringealne bezgavke, zgornje mediastinalne, uni-ali bilateralno
N1b	Zasevki od ravni I do V unilateralno, kontralateralno ali bilateralno, raven VII ali retrofaringelane bezgavke

Klasifikacija M	Definicija
M0	Ni oddaljenih zasevkov.
M1	Oddaljeni zasevki

T – primarni tumor; N – regionalne bezgavke; M – oddaljeni zasevki

Tabela 4. Stadiji raka ščitnice po klasifikaciji American Joint Committe on Cancer (AJCC)

Diferencirani raki ščitnice (papilarni, folikularni, Hürtlov)			
	Starost < 55 let		
Stadij	T	N	M
I	Kateri koli T	Kateri koli N	M0
II	Kateri koli T	Kateri koli N	M1
	Starost > 55 let		
I	T1	NX/N0	M0
II	T1	N1	M0
I	T2	NX/N0	M0
II	T2	N1	M0
II	T3a/T3b	Kateri koli N	M0
III	T4a	Kateri koli N	M0
IVA	T4b	Kateri koli N	M0
IVB	Kateri koli T	Kateri koli N	M1

Medularni rak ščitnice			
Stadij	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
IVA	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	Kateri koli N	M0
IVB	T4b	Kateri koli N	M0
IVC	Kateri koli T	Kateri koli N	M1

Kljub temu da lahko s pomočjo AJCC predvidimo specifično umrljivost, pa ta ne korelira vedno s tveganjem za ponovitev bolezni ali z vztrajajočo boleznijo. Ker se tveganje za ponovitev bolezni v različnih stadijih razvrstitve po AJCC skoraj ne razlikuje, na oceni tega tveganja pa običajno načrtujemo nadaljevanje zdravljenja, so bile predlagane dodatne opredelitve bolnikov. Uporabimo opredelitev glede na tveganje za ponovitev diferenciranega raka ščitnice, kot jo predlaga Ameriško združenje za bolezni ščitnice (American Thyroid Association, ATA) (tabela 5).

Tabela 5. Klasifikacija tveganja za vztrajanje/ponovitev bolezni ATA

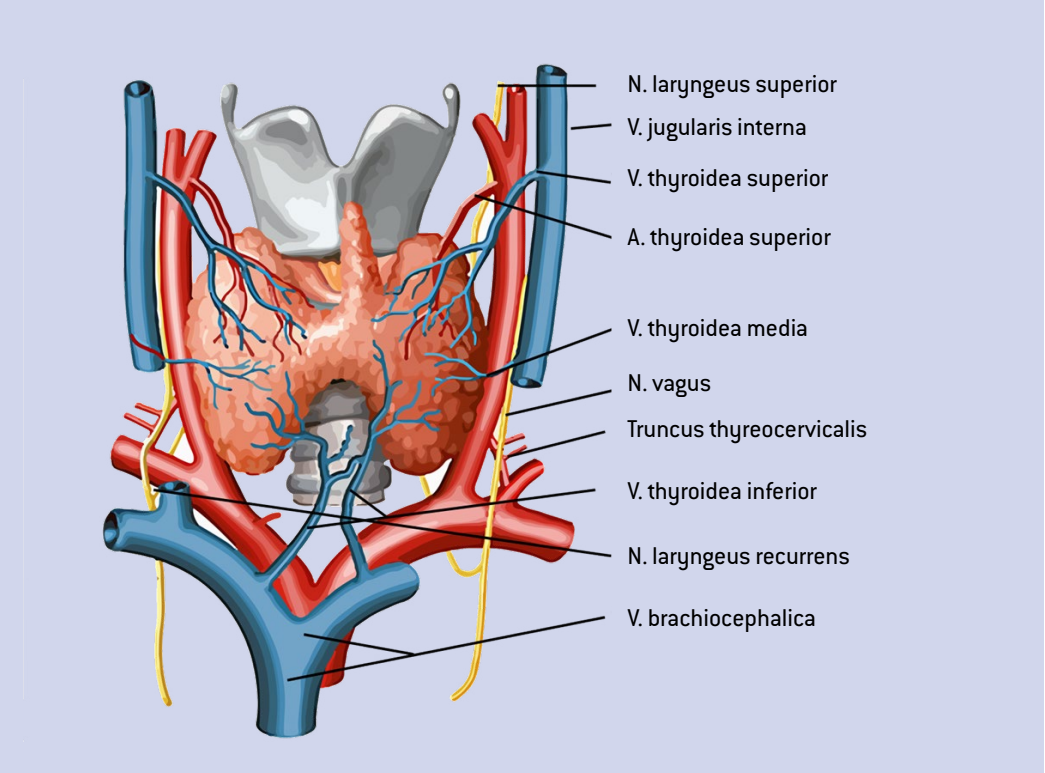
Tveganje	Opis
NIZKO	✓ N0M0 ✓ Tumor omejen na ščitnico ✓ Odstranjen v celoti ✓ Se ne širi zunaj ščitnice ✓ Ugodna histologija ✓ Ni žilne invazije ✓ Folikularni rak s kapsularno invazijo in < 4 fokusi žilne invazije ✓ Ne kopiči ^{131}I zunaj lože ščitnice
SREDNJE	✓ N1 z zasevkom < 3 cm ✓ Mikroskopsko širjenje zunaj ščitnice ✓ Neugodna histologija ✓ Žilna invazija ✓ Kopičenje ^{131}I na vratu zunaj lože ščitnice
VISOKO	✓ N1 z zasevkom ≥ 3 cm ✓ M1 ✓ Nepopolno odstranjen tumor ✓ Makroskopsko širjenje zunaj ščitnice ✓ Folikularni rak z obsežno žilno invazijo ✓ Tg po operaciji, ki kaže na oddaljene zasevke

ZDRAVLJENJE

Začetno zdravljenje diferenciranega in medularnega raka ščitnice je vedno kirurško, medtem ko večina anaplastičnih rakov ščitnice v času odkritja za to ni več primernih. Pri anaplastičnem raku je kirurgija lahko del multimodalnega pristopa. Začetnemu kirurškemu zdravljenju diferenciranih rakov sledita zdravljenje z radioaktivnim jodom in hormonska terapija.

Kirurško zdravljenje

Kirurško zdravljenje raka ščitnice zajema predvsem kirurgijo ščitnice in vratnih bezgavk (slika 5). Načrtovanje posega je odvisno od obsega bolezni in prognostičnih dejavnikov, poleg tega pa želimo kirurško zdravljenje čim pogosteje končati z enim samim posegom. Število pooperativnih zapletov je namreč večje ob reoperacijah.



Slika 5. Pogled na ščitnico in sosednje strukture

Najmanši poseg, ki ga lahko opravimo, je **lobektomija z istmusektomijo**, poseg, med katerim odstranimo celoten suspektni lobus ščitnice s pripadajočim istmusom. Poseg je primeren za bolnike s sumom na folikularni tumor ščitnice, ko želimo dokončno histološko opredelitev ali za bolnike z majhnim, na lobus omejenim diferenciranim rakom ščitnice, pri katerih po operaciji ne pričakujemo nadaljevanja zdravljenja z radiojodom (tabela 6). V primeru sumljive citološke slike tumorja ščitnice med operacijo redko uporabimo metodo zmrzlega reza, saj je tako postavljena diagnoza zanesljiva samo v 30 odstotkih primerov. Lobektomija je varen poseg z majhnim tveganjem za pooperativne zaplete.

Če histološki izvid po posegu govori v prid raku ščitnice z večjim tveganjem za ponovitev bolezni, moramo med ponovnim posegom dokončati popolno tiroidektomijo. Ponovni poseg je primerno opraviti v sedmih dneh po prvi operaciji ali po treh mesecih. Zaradi celjenja je v vmesnem času tveganje za nastanek pooperativnih zapletov previsoko, tudi do 20 odstotkov.

Tabela 6. Dejavniki, ob katerih lahko varno opustimo dokončanje popolne tiroidektomije ob odkritju diferenciranega raka ščitnice po lobektomiji

Lobektomija z istmusektomijo kot edini poseg pri bolniku z rakom ščitnice
Na ščitnico omejen folikularni ali papilarni rak
Primarni tumor < 3–4 cm
Ni znakov širjenja zunaj ščitnice
Ultrazvočno normalen kontralateralni reženj ščitnice
Ni znakov prizadetosti bezgavk
Ni znakov oddaljenih zasevkov
Ni histoloških značilnosti, ki bi kazale na visoko tveganje za ponovitev bolezni

Večini bolnikov s citološko potrjenim diferenciranim rakom ščitnice, predvsem pa tistim z medularnim rakom ščitnice, je primerno svetovati **popolno tiroidektomijo** ali **skoraj popolno tiroidektomijo** (pri tej običajno ob vstopišču rekurensa ostane < 0,5 ml zdravega tkiva ščitnice). Za skoraj popolno tiroidektomijo se odločimo takrat, ko tumor zajema povratni živec, zato na kontralateralni strani želimo ohraniti tako povratni živec kot žilje obščitnične žleze. Skoraj popolna tiroidektomija ne povzroča pogostejših ponovitev bolezni in ne poslabša preživetja.

Trajna pareza povratnega živca s hripavostjo ter trajni hipoparatiroidizem s hipokalciemijo sta možna zapleta popolne tiroidektomije. Zapleta sta redka, saj nastaneta pri manj kot enem odstotku vseh operacij. Povratni živec si vedno prikažemo v njegovem poteku vse do vstopišča v larinks. S preparacijo tkiv tik ob kapsuli ščitnice ohranimo tudi oba zgornja laringealna živca. V primeru poškodbe žilja obščitničnih žlez se trajnemu hipoparatiroidizmu lahko izognemo tako, da žlezo odstranimo, nato pa narežemo na 1 mm^3 velike kocke, katere avtotransplantiramo v sternokleidomastoidno mišico.

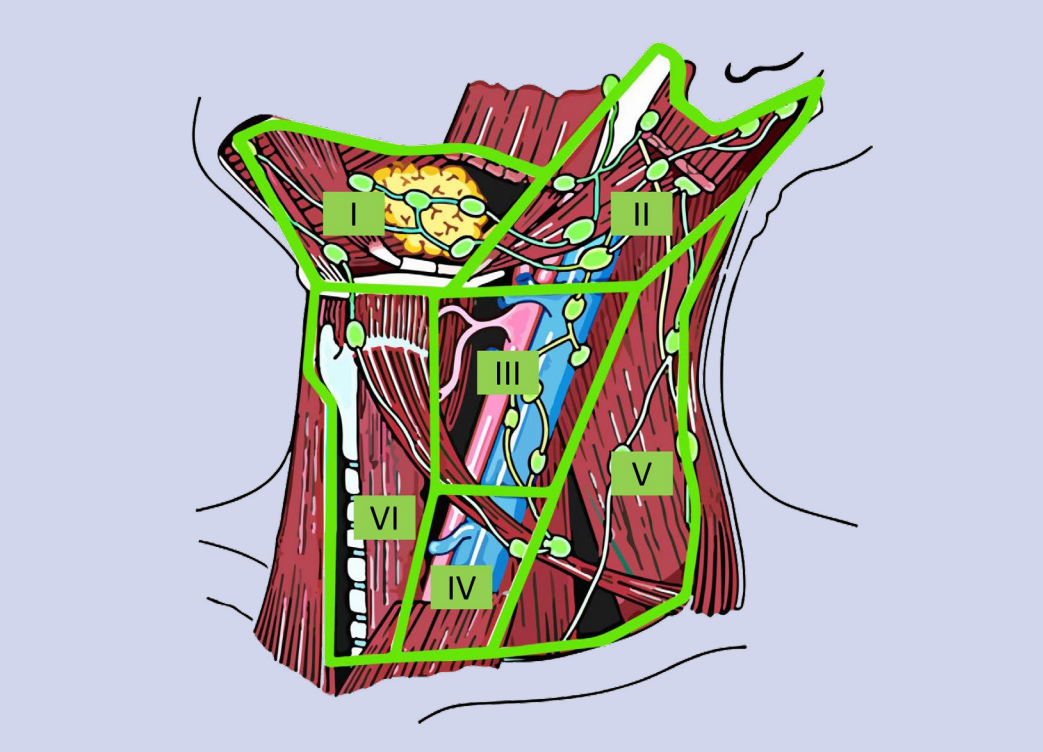
Popolna tiroidektomija ima pri izbranih bolnikih nekaj prednosti pred lobektomijo. Odstranimo morebitne fokuse papilarnega raka v kontralateralnem režnju in omogočimo nadaljevanje zdravljenja. Po kirurškem posegu je pogosto treba nadaljevati zdravljenje z radioaktivnim jodom. Tega kopiči zdravo tkivo ščitnice tudi do tisočkrat bolj uspešno kot rakave celice, zato bi lobektomija lahko bila ovira. Poleg tega po lobektomiji serumski nivo Tg odraža sproščanje iz zdravega tkiva ščitnice in ne more opozoriti na morebitno ponovitev bolezni.

Popolno tiroidektomijo zaradi medularnega raka ščitnice nadaljujemo s profilaktično disekcijo centralnega vratnega kompartmenta (slika 6). Pogostost zasevkov v bezgavkah ravni VI je namreč pri medularnem raku med 50 in 75 odstotki. Pri diferenciranem raku ščitnice je poseg potreben takrat, ko so zasevki v bezgavkah

klinično očitni in citološko dokazani, ali pri papilarnih rakih T3 oz. T4. Med posegom odstranimo bezgavke ravni VI, ki segajo do ravni podjezičnice zgoraj, spodaj do vene innominate ter lateralno do karotidne arterije.

Če so klinično očitni in citološko potrjeni zasevki v lateralnih skupinah vratnih bezgavk, je treba opraviti limfadenektomijo vratnih bezgavk ene ali obeh strani vratu (slika 6). Zaradi zasevkov raka ščitnice odstranimo bezgavke ravni II do V, pri čemer ohranimo sternokleidomastoidno mišico, enajsti možganski živec ter notranjo jugularno veno. Bezgavke vedno odstranimo v celoti, odstranjevanje posameznih bezgavk z zasevki, t. i. berry picking ni dovoljen, saj s tem posegamo v s fascijo omejeno bezgavčno ložo in zvečamo tveganje za ponovitev bolezni.

Če popolno tiroidektomijo nadaljujemo z disekcijo centralnega vratnega kompartmenta in limfadenektomijo lateralnih vratnih bezgavk, je nekoliko večja verjetnost pooperativnih zapletov. Trajni hipoparatiroidizem se tako razvije v 7 do 15 odstotkih, v 8 odstotkih lahko povzročimo iztekanje limfe ob poškodbi glavnega limfnega voda (ductus thoracicus), do 20 odstotkov pa je opisanih parez možganskega živca XI z okrnjeno elevacijo rame.



Slika 6. Ravni bezgavk na vratu; klasifikacija Ameriške akademije za otolaringologijo – kirurgijo glave in vratu (The American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery)

Redko se rak ščitnice širi zunaj žleze do te mere, da je potrebna resekcija prizadetih struktur; povratnega živca, možganskega živca XI, mišic, sapnika ali larinksa. Le anaplastični rak ščitnice pogosto vrašča v naštete strukture, vendar obsežne resekcije larinksa, požiralnika in traheje niso priporočene, saj se preživetje bolnikov ob takem posegu ne izboljša.

Odločitev o zdravljenju bolnikov z anaplastičnim rakom ščitnice in lokalno napredovalimi raki, pa tudi o adjuvantnem zdravljenju bolnikov po začetnem kirurškem posegu je multidisciplinarna in sprejeta na temu namenjenih tedenskih srečanjih specialistov različnih vej onkologije. Tako zagotovimo enakovredno obravnavo vseh bolnikov v skladu z uveljavljenimi smernicami zdravljenja.

Adjuvantno zdravljenje z radioaktivnim jodom

Retrospektivne raziskave, objavljene sredi sedemdesetih let preteklega stoletja, so pokazale, da adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom ščitnice zmanjša število ponovitev bolezni in podaljša preživetje. Aplikacija radioaktivnega joda (^{131}I) po opravljeni popolni tiroidektomiji omogoča prikaz in ablacijo ostanka ščitničnega tkiva ter olajša kasnejše spremljanje bolnikov z določanjem ravni Tg v serumu. Poleg tega uniči tako okultne zasevke ščitničnega raka v bezgavkah kot tudi znane oddaljene zasevke.

Ustrezno kopičenje ^{131}I v ščitničnem tkivu dosežemo le ob ustrezni stimulaciji s TSH. Dovolj visoko raven TSH v serumu dosežemo s 4 do 6-tedensko hormonsko pavzo (bolniki po kirurškem posegu ne prejemajo ščitničnih hormonov) ali z uporabo rekombinantnega TSH. O uspešnosti ablacije ščitničnega tkiva se prepričamo z merjenjem serumskega Tg, ki mora biti tako rekoč nemerljiv ob ustrezni terapiji s ščitničnimi hormoni, ter z ultrazvočnim pregledom vratu, ki ne sme pokazati ostanka bolezni. Pri tumorjih z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni lahko opustimo terapijo z ^{131}I, prav tako uporaba tega ni smiselna pri bolnikih z medularnim rakom ščitnice, saj ta ne kopiči ^{131}I.

Hormonsko zdravljenje

Vsem bolnikom po operaciji ščitnice, pa naj gre za lobektomijo z istmusektomijo ali za popolno tiroidektomijo, je treba predpisati ustrezno zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Uporabljamo ***levotiroksin***, izomer tetrajodtironina (T4), ki se v perifernih organih, tako kot endogena oblika T4, pretvori v aktivni hormon trijodtironin (T3). Dnevni odmerek prilagodimo bolnikovi starosti, telesni teži ter želenemu učinku na izločanje TSH. Tako proliferacija celic ščitnice kot diferenciacija, izločanje Tg in privzem radioaktivnega joda so namreč odvisni od ravni TSH. Bolnikom z vztrajajočim ali ponavljajočim diferenciranim rakom ščitnice želimo s hormonsko terapijo zavreti izločanje endogenega TSH. To imenujemo **zavorna terapija** s ščitničnimi hormoni. Priporočena raven TSH v serumu je 0,1 do 0,5 μU/ml, pri bolnikih z znanimi zasevki ali visokim tveganjem za ponovitev bolezni pa celo nižji. Ob tem je treba poudariti, da so vrednosti TSH, ob katerih je najmanj ponovitev bolezni, in podaljšano preživetje še vedno predmet raziskav. Učinek dolgotrajne zavorne terapije s ščitničnimi hormoni moramo presojati tudi upoštevajoč stranske učinke povzročene subklinične hipotireoze pri bolnikih s spremljajočimi obolenji, kot so motnje srčnega ritma in osteoporoza.

Bolnikom z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni lahko svetujemo terapijo, ob kateri bodo vrednosti TSH med 0,5 in 2,0 μU/ml. Prav tako tistim, pri katerih je bil kirurški poseg opravljen zaradi benignih sprememb ščitnice, uvedemo **nado-**

mestno terapijo s ščitničnimi hormoni. Tudi pri medularnem raku ščitnice, ki izvira iz parafolikularnih celic C, po posegu uvedemo nadomestno terapijo.

Radioterapija

Pomen radioterapije za zdravljenje raka ščitnice ni povsem pojasnjen, saj večina priporočil temelji na retrospektivnih raziskavah. Na podlagi teh je bilo obsevanje vratu svetovano izbranim bolnikom z namenom izboljšanja lokalne kontrole bolezni. To danes velja predvsem v primeru nepopolne odstranitve raka ščitnice (makroskopski ostanek bolezni) ali če bolnik izpolnjuje enega od naslednjih pogojev:

- mikroskopski ostanek bolezni in
- ne kopiči ^{131}I,
- histološki izvid govori v prid tveganju za ponovitev bolezni.

Bolnikom, mlajšim od 45 let, radioterapije ne svetujemo kljub ostanku bolezni, če je prisotno kopičenje ^{131}I.

Pomembno vlogo ima radioterapija pri kombiniranem zdravljenju anaplastičnega raka ščitnice ter v sklopu paliativnega zdravljenja lokalnih ponovitev bolezni ali oddaljenih zasevkov.

Takojšnji stranski učinki radioterapije se lahko dermatitis, ezofagitis, traheitis, dolgotrajne posledice pa zoženje požiralnika, fibroza vratu, zmanjšano izločanje sline in posledične bolezni ustne votline.

SLEDENJE IN PONOVITEV BOLEZNI

Vse bolnike po popolni tiroidektomiji in tiste s sumom na poškodbo povratnega živca v obdobju do treh mesecev po posegu napotimo na ponovni pregled k specialistu ORL.

Bolnike po končanem zdravljenju raka ščitnice redno spremljamo zato, da bi zagotovili ustrezno terapijo z levotiroksinom in odkrili morebitno ponovitev/vztrajanje bolezni. Največ ponovitev odkrijemo v prvih petih letih po začetku zdravljenja, možne pa so tudi kasneje v življenju. Tako kot zdravljenje tudi sledenje načrtujemo glede na oceno tveganja za ponovitev bolezni. Večino bolnikov pregledamo vsakih 6 do 12 mesecev.

Ob pregledu vedno vprašamo po simptomih bolezni, pretipamo pa ložo ščitnice in vratne bezgavke, da bi odkrili morebitne zasevke. Ta sicer rutinski klinični pregled je nizko senzitiven. Preverimo tudi raven ščitničnih hormonov, TSH in Tg, v primeru medularnega raka ščitnice pa predvsem raven kalcitonina in CEA. Tako merjenje Tg kot kalcitonin sta visoko senzitivni metodi za odkrivanje ponovitve/vztrajanja bolezni. Glede na raven Tg sledi kliničnemu pregledu ultrazvočni pregled vratu ali testiranje z radiojodom ob rekombinantnem TSH. Ob sumu na oddaljene zasevke bolnika napotimo na PET-CT.

Bolnika, pri katerem po kirurškem posegu začne naraščati vrednost kalcitonina, napotimo na ultrazvočni pregled vratu, CT/MRI prsnega koša, MRI jeter ter scintigrafijo kosti.

Pri približno 20 odstotkih bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice se bolezen ponovi lokalno ali regionalno, večina teh ponovitev so zasevki v bezgavkah. Te ponovitve kot tudi dokazano lokalno ponovitev ali zasevke v bezgavkah medularnega raka ščitnice zdravimo predvsem kirurško.

Deset odstotkov bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice razvije oddaljene zasevke, najpogosteje v pljučih in kosteh. Z ustrezno zavorno terapijo skušamo pri teh bolnikih doseči tako rekoč nemerljivo raven TSH; če zasevki kopičijo jod, pa je indicirana tudi terapija z radioaktivnim jodom. Pri solitarnih kostnih ali možganskih zasevkih je včasih indicirano kirurško zdravljenje. Zasevke, katerih kirurška odstranitev ni mogoča, obsevamo. Raditerapija je učinkovita tudi pri lajšanju bolečin kostnih zasevkov. Približno polovica bolnikov z oddaljenimi zasevki bo umrla v petih letih.

Pri 10 do 15 odstotkih bolnikov z medularnim rakom ščitnice se bodo razvili oddaljeni zasevki kosti, pljuč in skoraj v polovici primerov tudi jeter. Le tretjina bolnikov z oddaljenimi zasevki preživi pet let. Bolniki z obsežno boleznijo včasih tožijo zaradi bolečin, driske, oblivov, razvije se lahko Cushingov sindrom. Zasevki namreč poleg kalcitonona lahko izločajo peptidne hormone. Če je mogoče, kirurško odstranimo zasevke. V nasprotnem primeru lahko za lajšanje težav svetujemo radioterapijo, za blaženje težav z drisko pa analoge somatostatina. V zadnjih letih je na voljo tudi nekaj novih sistemskih zdravljenj. Bolnikom z zasevki, ki se večajo, in bolnikom s simptomi priporočamo zdravljenje s tirozinkinaznimi inhibitorji (TKI), ki so nadomestili tradicionalno citotoksično kemoterapijo. Uporabljamo ***sorafenib*** ali ***sunitinib***, saj cabozantinib in vandetanib še nista dosegljiva za rutinsko uporabo. Predvidevamo pa, da bosta zadnji dve zdravili v nadaljnjih letih nadomestili sorafenib ali sunitinib.

Bolnikom z oddaljenimi zasevki diferenciranega raka ščitnice, pri katerem zdravljenje z radioaktivnim jodom ni uspešno, in tistim, ki razvijejo simptome zaradi oddaljenih zasevkov, svetujemo zdravljenje s TKI ***sorafenibom***, nova možnost zdravljenja pa bo tudi ***levatinib***, ko bo na voljo tudi pri nas.

Bolnike z lokalno napredovalim anaplastičnim rakom ščitnice zdravimo s kombinacijo radioterapije in sistemske kemoterapije. Ob radioterapiji uporabimo citostatike, kot so doksorubicin, docetaksel ali cisplatin in doksorubicin. Tak pristop omogoča lokalni nadzor bolezni.

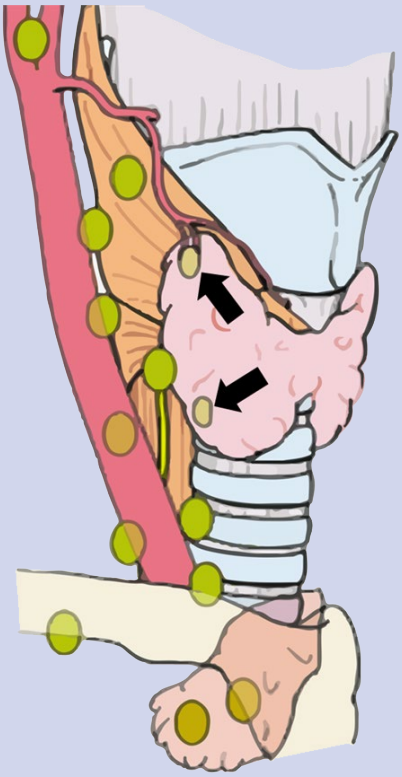
Enako obliko kemoterapije uporabljamo tudi ob oddaljenih zasevkih z namenom zagotavljanja učinkovite paliacije.

RAK OBŠČITNIC

Na štiri drobne žleze, ki ležijo tik ob kapsuli ščitnice, najpogosteje pomislimo ob povišani vrednosti kalcija v serumu. V kar 90 odstokih je namreč hiperkalciemija posledica le dveh vzrokov: raka ali primarnega hiperparatiroidizma.

ETIOLOGIJA IN KLINIČNA SLIKA

Obščitnice izločajo parathormon (PTH), ki omogoča homeostazo kalcija v krvi. Obščitnica je 5 do 6 mm velika žleza, ki tehta približno 50 mg. Normalno se nahajajo ob zadnji strani ščitnice, zaradi spuščanja med embrionalnim razvojem pa žlezo občasno odkrijemo v mediastinumu, v karotidni ovojnici ali znotraj kapsule ščitnice (slika 7).



Slika 7. Možne lokacije obščitnice; puščici kažeta običajno lego ob zadnji strani ščitnice.

Tumorji obščitnic povzročajo hiperkalciemijo, ki je danes pogosto asimptomatska, bolnike pa odkrijemo naključno. Klasično klinično sliko z ledvičnimi kamni, osteoporozo, bolečinami v kosteh in trebuhu ter psihičnimi spremembami (»stones, bones, groans, abdominal moans and psychic overtones«) danes redko vidimo.

Pri bolnikih s hiperkalciemijo, hipofosfatemijo, hiperkalciurijo in povišano vrednostjo serumskega PTH govorimo o ***primarnem hiperparatiroidizmu*** (PHPT). Ocenjeno je, da zboli približno en odstotek ljudi s PHPT, odstotek je nekoliko višji pri ženskah po 50. letu starosti. Večino PHPT povzroča adenom ene od štirih obščitnic (85 do 90 %), redkeje je bolezen povzročena z multiplimi adenomi ali hiperplazijo vseh štirih obščitnic (10 %). PHPT je ena tistih bolezni, ki spadajo v klinično sliko multiple endokrine neoplazije (MEN). Tabela 7 prikazuje značilnosti sindromov MEN. Najpogostejši je MEN2a, odkrit v 70 do 80 odstotkih ter ocenjeno incidenco 1/35.000 oseb.

Tabela 7. Najpogostejše značilnosti sindromov MEN

Multipla endokrina neoplazija (MEN)		
Gen	**Sindrom**	Najpogostejši tumorji (odstotek bolnikov)
MEN1	**MEN1**	Hiperplazija obščitnic (98 %), nevroendokrini tumorji prebavil (80 %), adenom hipofize (35 %), adenom nadledvičnice (30 %)
RET	**MEN2a**	Medularni rak ščitnice (95 %), feokromocitom (50 %), hiperplazija/adenom obščitnic (20–30 %)
RET	**MEN2b**	Medularni rak ščitnice (100 %), feokromocitom (50 %), marfanoidni habitus, sluznični nevromi; obščitnice **NISO** prizadete.

Poznamo tudi ***sekundarni hiperparatiroidizem***, ki se razvije pri bolnikih z ledvično odpovedjo. Za bolezen je značilna hiperplazija vseh štirih obščitnic. ***Terciarni hiperparatiroidizem*** je posledica sekundarnega, razvije pa se pri 30 odstotkih bolnikov po transplantaciji ledvic. Najpogosteje je prisotna hiperplazija vseh štirih obščitnic, v 20 odstotkih pa bolezen lahko povzroča adenom ene od žlez.

Tudi rak obščitnice, redka bolezen, ki se pojavlja le v 0,02 odstotka vseh bolnikov s hiperparatiroidizmom, povzroča hiperkalciemijo. Na to izredno redko vrsto raka pomislimo ob izredno visoki vrednosti ravni PTH v serumu. Tumor raste lokalno agresivno in lahko zaseva v bezgavke, opisani so tudi oddaljeni zasevki.

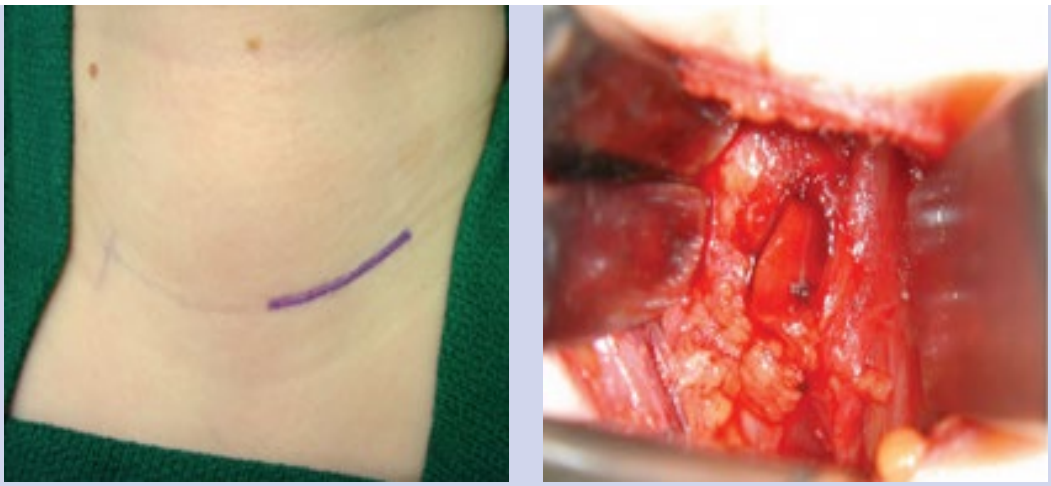
DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Ob naključno odkriti hiperkalciemiji diagnozo PHPT potrdimo z merjenjem ravni ioniziranega kalcija, fosfata in PTH v serumu, odkrijemo pa lahko tudi hiperkalciurijo. Izključiti moramo ledvično obolenje in maligne bolezni, ki bi bile lahko vzrok za hiperkalciemijo. Temu sledijo slikovne preiskave. Najpogosteje bolnika napotimo na odštevni scintigram obščitnic s sestamibijem in tehnecijem 99m, ki pokaže nekaj več kot 50 odstotkov adenomov obščitnic. Tudi z ultrazvočnim pregledom lahko prikažemo adenom, vendar le če ta ni skrit za globljimi strukturami vratu. Senzitivnost ultrazvočnega pregleda je 70- do 100-odstotna. CT in MRI vratu obščitnic ne prikažeta zanesljivo in ju uporabljamo redko. V zadnjem času se v diagnostiki uveljavlja PET/CT z ^{18}F-fluoroholinom.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje PHPT je vedno kirurško. Dolgotrajna hiperkalciemija namreč ne povzroča zgolj neprijetnih težav bolniku, temveč je – podobno kot sladkorna bolezen – povezana z večjo umrljivostjo. Zveča se tudi tveganje za miokardno in cerebrovaskularno ishemijo, pa tudi tveganje za raka dojk, prostate, debelega črevesa in ledvic. Redko katero bolezen lahko v tako kratkem času tako uspešno pozdravimo kot PHPT s kiruškim posegom.

Ker je pri večini bolnikov vzrok za PHPT adenom ene obščitnice, tega odstranimo z minimalno invazivnim pristopom (minimalno invazivna paratiroidektomija) (slika 8). Minimalno invaziven pristop je mogoč ob uspešni predoperativni lokalizaciji adenoma s pomočjo slikovnih metod ali ob intraoperativnem določanju ravni PTH. S to metodo potrdimo uspešno odstranitev adenoma tako, da bolniku pred posegom odvzamemo kri za določitev ravni PTH, odvzem pa nato ponovimo 10 do 15 minut po odstranitvi adenoma. Če ob drugem odvzemu raven PTH pade za ≥ 50 odstotkov ali se celo vrne na normalno vrednost, vemo, da smo bili uspešni. V nasprotnem primeru moramo pregledati še preostale žleze.



Slika 8. Operativno zdravljenje adenoma obščitnice: a) na vratu označeno mesto kožnega reza pri minimalno invazivni paratiroidektomiji; b) adenom leve spodnje obščitnice.

V primeru hiperplazije vseh štirih obščitnic je nujna eksploracija vseh žlez, sam pristop pa je podoben popolni tiroidektomiji. Bolnikom s hiperpalzijo žlez odstranimo 3,5 žleze, del normalne žleze pa lahko avtotransplantiramo – pri PHPT v sternokleidomastoidno mišico, pri bolnikih z MEN1 ali MEN2a pa zaradi nevarnosti ponovitve hiperparatiroidizma in potrebe po ponovnem zdravljenju v mišičje nadlakti.

Zdravljenje raka obščitnice je prav tako kirurško. Med posegom odstranimo spremenjeno obščitnico ter reženj ščitnice ob njej (lobektomija ščitnice), pregledamo in odstranimo pa tudi morebitne obolele bezgavke. Ker je rak občitnice izredno redka bolezen, vloga pooperativnega obsevanja vratu ni znana. Klasifikacija raka obščitnic TNM je nova, saj je ta rak prvič omenjen v zadnji, osmi izdaji klasifikacije. Prognoza bolezni je dobra, če je rak odkrit pred pojavom zasevkov. Ker so opisane ponovitve bolezni tudi po več desetletjih, je treba bolnike po odstranitvi raka letno spremljati s pomočjo meritev serumskega PTH. Bolniki po končanem zdravljenju primarnega hiperparatiroidizma ne potrebujejo rednih pregledov.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Feig, B. W., Ching, D. C. The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 5. izdaja. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
2. http://www.uptodate.com/.

22 RAK DOJK

Janez Žgajnar, Tanja Marinko, Boštjan Šeruga

POVZETEK

Rak dojk je skupno ime za skupino bolezni, ki se med seboj razlikujejo po vzorcu genskih sprememb, patohistološki sliki, klinični sliki, zdravljenju in prognozi. V razvitem svetu je najpogostejši rak pri ženskah. V Sloveniji trenutno odkrijemo približno 1300 novih bolnic letno. V svetu in v Sloveniji zaradi zgodnjega odkrivanja in uspešnejšega zdravljenja upada umrljivost za rakom dojk. Neinvazivni raki dojk ne zasevajo in jih zdravimo kirurško ter z obsevanjem. Invazivne rake zdravimo kirurško, sistemsko in z obsevanjem; izbira zdravljenja in vrstni red sta prilagojena bolezni in bolnici. V diagnostiki raka dojk uporabljamo t. i. »trojno diagnostiko«, ki obsega anamnezo in klinični pregled, slikovno diagnostiko (mamografija, ultrazvok, MRI), ter morfološko diagnostiko (biopsija s tanko/debelo iglo ali kirurška biopsija). Najpogosteje raka dojk najprej zdravimo kirurško z odstranitvijo le dela dojke ali z odstranitvijo cele dojke (z rekonstrukcijo ali brez nje). Pri klinično neprizadetih regionalnih bezgavkah napravimo biopsijo prve bezgavke, pri metastatskih pa v večini primerov odstranimo pazdušne bezgavčne lože. Dopolnilno obsevanje je eden temeljnih načinov zdravljenja bolnic z rakom dojk, ki pomembno zmanjša možnost lokalne ponovitve bolezni, pri invazivnem raku dojk pa vpliva tudi na preživetje. Paliativno najpogosteje obsevamo boleče kostne zasevke, možganske zasevke in mehkotkivne zasevke, ki bolnici povzročajo težave. V sistemskem zdravljenju zgodnjega in razsejanega raka dojk uporabljamo hormonsko terapijo, kemoterapijo in proti HER2 usmerjena zdravila. Cilj dopolnilnega (adjuvantnega) sistemskega zdravljenja pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk je ozdravitev oziroma preprečitev ponovitve bolezni (relapsa). Bolnicam z razsejanim rakom dojk želimo podaljšati življenje in/ali izboljšati kakovost preostalega življenja s sistemskim zdravljenjem, pri katerem imajo najugodnejši terapevtski indeks tista zdravila, ki so usmerjena proti specifičnim tarčam (npr. hormonska terapija in proti HER2 usmerjena zdravila). Sistemsko zdravljenje raka dojk lahko povzroča številne akutne in kronične neželene učinke. Poleg specifičnega sistemskega zdravljenja pri bolnicah z rakom dojk uporabljamo tudi različne oblike podpornega sistemskega zdravljenja. Po končanem zdravljenju je nujna dobra celostna rehabilitacija. Zdravljenje raka dojk je uspešnejše v posebej opremljenih centrih s posebej izobraženim kadrom in najmanj sto petdesetimi novimi bolnicami letno.

Janez Žgajnar

UVOD

Rak dojk je heterogena bolezen ali bolje, skupno ime za skupino bolezni, ki se med seboj razlikujejo po vzorcu genskih sprememb, patohistološki sliki, klinični sliki, zdravljenju in prognozi. Zato je danes težišče raziskav raka dojk usmerjeno prav v spoznavanje značilnosti različnih podskupin raka dojk in tem značilnostim prikrojeno zdravljenje.

EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Rak dojk je v razvitem svetu najpogostejši rak pri ženskah v kar 140 od 184 držav in zato pomemben javnozdravstveni problem. Ocena za leto 2012 je 1,7 milijona novih bolnic na svetu. Ogroženost za raka dojk je v grobem odvisna od razvitosti države, in tako npr. v Evropi pada od severa proti jugu ter od zahoda na vzhod. Leta 2012 je bila incidenčna stopnja raka dojk v Belgiji 148/100.000, na Danskem 143/100.000, v Sloveniji pa za obdobje 2008–2012 117/100.000 prebivalcev. Tudi v Sloveniji pojavnost pada od zahoda proti vzhodu države. Za leto 2015 je bilo ocenjeno, da bomo odkrili 1287 novih primerov raka dojk.

Razlike so tudi v preživetju med državami, Slovenija se uvršča nekako v sredino evropskih držav. Razlog za ne najboljše rezultate je predvsem v povprečno bolj napredovali bolezni ob diagnozi v Sloveniji, preživetje po stadijih je namreč primerljivo z razvitimi državami. V Sloveniji je za obdobje 2008–2012 relativno preživetje 86-odstotno (v obdobju 1988–1992 le 66-odstotno), izboljšuje se predvsem pri mlajših bolnicah.

Razlogov za večjo zbolevnost v razvitejšem svetu je več, združimo jih lahko v pojem »zahodni način življenja«. V prvi vrsti je tako kot pri drugih rakih treba omeniti dejstvo, da se je podaljšala življenjska doba. Ker je rak predvsem bolezen starejših ljudi, danes ženske v večji meri kot nekoč raka dojk sploh doživijo. Sicer pa so dokazano pomembni nevarnostni dejavniki, ki so povezani z večjim zbolevanjem za rakom dojk: demografski dejavniki (spol, starost, zemljepisna lega), dejavniki materinstva (zgodnja menarha, pozna mena, starost nad 30 let ob prvem porodu, nerodnost, majhno število otrok, opustitev dojenja), eksogeni hormoni (oralna kontracepcija, hormonsko nadomestno zdravljenje), življenjski slog (alkohol, prehrana z nasičenimi maščobnimi kislinami, debelost), ionizirajoče sevanje, mamografska nepreglednost dojk, višja telesna višina in seveda dednost. Prav pri tej moramo ločiti med dednimi oblikami raka dojk, ki je posledica mutacij različnih genov (največ na račun genov BRCA 1 ali BRCA 2, čeprav z zadnjem času odkrivamo še številne druge gene, povezane z rakom dojk) ter familiarnimi oblikami, pri katerih opazujemo nekoliko več rakov dojk v družini kot povprečno, vzrokov za pogostejše zbolevanje pa ne poznamo v celoti.

Številnim razlogom za pogosto zbolevanje se v naši civilizaciji ni mogoče izogniti, zato lahko predvidevamo, da bo rak dojk pogosta bolezen tudi v prihodnje. Veseli nas lahko, da je umrljivost v nekaterih razvitih državah v zadnjih letih že močno padla; padati je začela tudi v Sloveniji – letno umre približno 400 bolnic. Ti uspehi so skupni rezulat vseh strategij boja proti bolezni: presejanja, boljšega zgodnjega odkrivanja ter boljšega zdravljenja.

HISTOPATOLOGIJA

Tumorje dojk najprej delimo v dve veliki skupini: karcinome (epitelijske tumorje) in sarkome. Karcinomi zavzemajo daleč največji delež med vsemi malignimi tumorji dojk.

Karcinome naprej delimo v dve veliki skupini – neinvazivni in invazivni rak dojk.

NEINVAZIVNI RAKI DOJK

Neinvazivni rak dojk, strogo gledano, ni pravi rak. Nima namreč izraženih dveh temeljnih značilnosti epitelijskih rakov – sposobnosti preboja bazalne membrane in ustvarjanja zasevkov v oddaljenih tkivih. Omejen je na intraepitelijsko rast malignih celic. Ločimo dve podskupini: duktalni karcinom in situ (DCIS) ter lobularni karcinom in situ (LCIS). Tudi neinvazivni rak je heterogena bolezen, ki se loči po vzorcu mutacij genov, malignostni stopnji, hormonski odzivnosti, hitrosti rasti in verjetnosti ter hitrosti prehoda v invazivnega raka ter s tem povezanima prognozo in način zdravljenja. Prav zaradi visoke verjetnosti prehoda v pravo (invazivno) obliko, ga je treba zdraviti. Eden od večjih nerešenih izzivov v obravnavi neinvazivnega raka dojk danes je prav prepoznava tistih neinvazivnih rakov, ki bodo rastli naprej in napredovali v invazivno obliko. Mnogo obeta analiza vzorcev genskih mutacij (genski podpis), ki pa trenutno ne omogoča zanesljive prepoznave. Za DCIS je značilno, da zraste iz celic duktalnega epitelija terminalnih duktusov v terminalni lobuloduktalni enoti, medtem ko LCIS zraste v terminalni lobuloduktalni enoti. LCIS se razlikuje od DCIS tudi po svojem malignostnem potencialu. LCIS je večinoma le marker siceršnje povečane ogroženosti za raka dojk pri ženski, pri kateri ga odkrijemo. Le nekatere oblike LCIS so predstopnja pravega raka (za razliko od DCIS, pri katerih je takih večina), in prav prepoznava teh oblik je predmet številnih raziskav.

INVAZIVNI RAKI DOJK

Velika večina invazivnih rakov dojk so adenokarcinomi, ki vzniknejo iz terminalnih duktusov. Invazivni raki so sposobni preboja bazalne membrane in vdora v stromo ter limfne in krvne žile in s tem razsoja.

Najpogostejše histopatološke različice invazivnih rakov so:

a) infiltrativni duktalni karcinom, ki predstavlja okoli 75 odstotkov vseh invazivnih rakov. Pogosto je v večji ali manjši meri pridružen še DCIS. Infiltrativni

duktalni karcinom ima v primerjavi z drugimi, redkejšimi oblikami raka dojk v povprečju nekoliko slabšo prognozo, ki pa je seveda močno odvisna od ostalih značilnosti tumorja;

b) infiltrativni lobularni karcinom, ki predstavlja 5–10 odstotkov vseh invazivnih rakov. Za razliko od duktalnega raste manj omejeno (difuzna rast). Pogosteje je multifokalen ali multicentričen, vzorec metastaziranja je bolj neobičajen (npr. meninge, v trebušno votlino itd.);

c) tubularni karcinom: okoli 2 odstotka vseh rakov in ima odlično prognozo;

č) medularni karcinom: okoli 5 odstotkov vseh rakov, prognostično ugodna oblika raka, če ni mešan z invazivnim duktalnim;

d) mucinozni karcinom: okoli 3 odstotke, značilna zanj je obilna akumulacija zunajceličnega mucina; prognostično ugoden;

e) redke oblike invazivnih rakov, ki so tu samo našteti – apokrini, sekretorni, papilarni, ploščatocelični.

Pri histopatološki preiskavi invazivnih rakov dojk rutinsko določamo velikost tumorja, histološki tip tumorja, malignostno stopnjo od 1 do 3 (klasifikacija WHO 2002), angio- in limfangioinvazijo, izraženost hormonskih receptorjev (estrogenskih in progesteronskih) ter stopnjo izraženosti receptorjev c-erb-B2 oziroma pomnožitev gena HER2 za ta receptor ter proliferacijski marker MIB-1. Nekatere institucije določajo še nekatere druge lastnosti, ki pa niso obvezne, kot npr. uPa, PAI in nekateri drugi. Precej obeta določanje genskega podpisa, ki pa danes še ni v rutinski rabi. V določenih kliničnih okoliščinah pa je lahko uporaben za izbiro sistemskega zdravljenja.

REDKE OBLIKE MALIGNIH TUMOJEV DOJK

Med redkejše oblike raka dojk spadajo tako nekateri karcinomi, sarkomi in metastaze drugih tumorjev, ki so zasevali v dojko.

1) *Okultni rak dojk*
Gre za obliko raka dojk, za katerega so edina klinična manifestacija zasevki v pazdušnih bezgavkah, primarnega tumorja pa tudi s slikovnimi preiskavami ne moremo odkriti.

1) *Rad dojk pri moškem*
Približno 1 odstotek rakov dojk odkrijemo pri moških. Precej pogost je pri nosilcih mutacij gena BRCA. Značilno je tudi, da diagnostika običajno (prav zaradi redkosti) traja dlje kot pri ženskah.

3) *Pagetova bolezen*
Opisana pri znakih in simptomih neinvazivnih rakov spodaj.

4) *Filodni tumorji*
Gre za skupino fibroepitelijskih tumorjev z zelo različnim malignim potencialom, večina jih je benignih. Kadar so maligni, jih obravnamo in zdravimo kot sarkome.

5) *Limfomi dojk*

6) *Sarkomi dojk*

Poznamo številne različne sarkome dojk, med katerimi je najzanimivejši angiosarkom. Je namreč lahko posledica predhodnega zdravljenja z obsevanjem bodisi zaradi raka dojk ali drugih malignih bolezni. Pojavlja se z mediano zakasnitvijo šest let po obsevanju.

ZNAKI IN SIMPTOMI

Klinična slika raka dojk je enako kot bolezen heterogena (slika 1).



Slika 1. Nekatere klinične slike raka dojk: a) Rak dojk z značilno vdrto kožo; b) Vnetni rak dojk; c) Eksulcerirani rak dojk; č) Pagetova bolezen

NEINVAZIVNI RAKI

Neinvazivni rak dojk v veliki večini primerov nima klinične slike. Skoraj vedno ga odkrijemo s slikovno diagnostiko, predvsem mamografijo. Prav zaradi tega je bil pred desetletji (pred dobo mamografskega presejanja) redka bolezen, danes pa predstavlja v državah z organiziranim presejanjem raka dojk do 35 odstotkov vseh odkritih rakov. Zelo redko ga lahko odkrijemo kot slabo omejen tumor v dojki, podoben invazivnemu tumorju. Šele histopatološki pregled pokaže, da v takem tipnem tumorju ni invazivne komponente. **Pagetova bolezen** (slika 1d) je redka klinična oblika neinvazivega raka dojk (DCIS). Histološko gre za neinvazivni rak dojk, ko maligne celice vdrejo v epidermis bradavice in kolobarja ter povzročajo značilno ekcematiodno spremenjen kolobar. Pogosto Pagetovo bolezen zato zmotno zdravijo kot dermatološko bolezen. Zdravimo ga kot sicer DCIS, prognoza pa je odvisna od morebitnega pridruženega invazivnega raka, ki spremlja Pagetovo bolezen v 50 odstotkih.

INVAZIVNI RAKI

Za invazivne rake je značilna lokalna rast in sposobnost zasevanja. Rak dojk zaseva limfogeno v področne bezgavke (pazdušne, ob notranji prsni arteriji in v nadključnični kotanji). Hematogeno najpogosteje zaseva v pljuča, jetra, kosti, možgane. Klinična slika je odvisna od velikosti primarnega tumorja, zasevanja v bezgavke, vraščanja v okolne strukture in zasevkov v oddaljene organe.

Ob opisih kliničnih slik je zapisan tudi stadij bolezni, ki je natančneje opredeljen v nadaljevanju.

Zgodnji rak dojk (stadiji I, II in IIIA)

Zgodnji rak dojk ali operabilni rak dojk je po definiciji omejen na dojko in pazdušne bezgavke. Klinična slika je odvisna od velikosti tumorja, histološkega tipa tumorja in morebitne prizadetosti pazdušnih bezgavk. Tipična klinična slika raka dojk obsega trdo, grčasto in praviloma nebolečo zatrdlino v dojki. Značilna je tudi spontana ali izzvana vdrta koža (retrakcija) nad tumorjem (slika 1a). Če tumor raste pod bradavico, jo lahko vleče navznoter. Tipne so lahko povečane pazdušne bezgavke. Izcedek iz dojk, (monoduktalen, serozen ali serohemoragičen) je lahko znamenje raka dojk. Poliduktalni, bilateralni izcedki, zlasti mlečni ali gosti, so le izjemoma znamenje raka dojk. Med zgodnje rake dojk spada tudi netipni rak dojk, ki nima klinične slike in ga odrijemo s slikovno diagnostiko.

Lokalno napredovali rak dojk (stadij IIIB)

To so raki, za katere je značilen velik tumor (nad 5 cm) in/ali povečane in med seboj zrasle pazdušne bezgavke ali nadključnične bezgavke. K tej skupini spadajo tudi raki, ki so eksulcerirani ali vraščajo v okolna tkiva. Navzoča je lahko bolečina, odvisno od morebitnega vraščanja v okolna tkiva in/ali živce (slika 1c). **Vnetni rak dojk** je posebna oblika lokalno napredovalega raka dojk, za katerega je značilen hiter klinični potek, pordela, edematozna in indurirana koža, ki daje

vtis pomarančaste kože (peau d`orange). Tumor v dojki je slabo omejen in pogosto nejasno tipen. Klinično daje vtis vnetja dojke (slika 1b).

Metastatski rak dojk (stadij IV)

Klinična slika je odvisna od mesta in obsega zasevkov ter s tem povezanim spektrom kliničnih stanj.

DIAGNOSTIKA

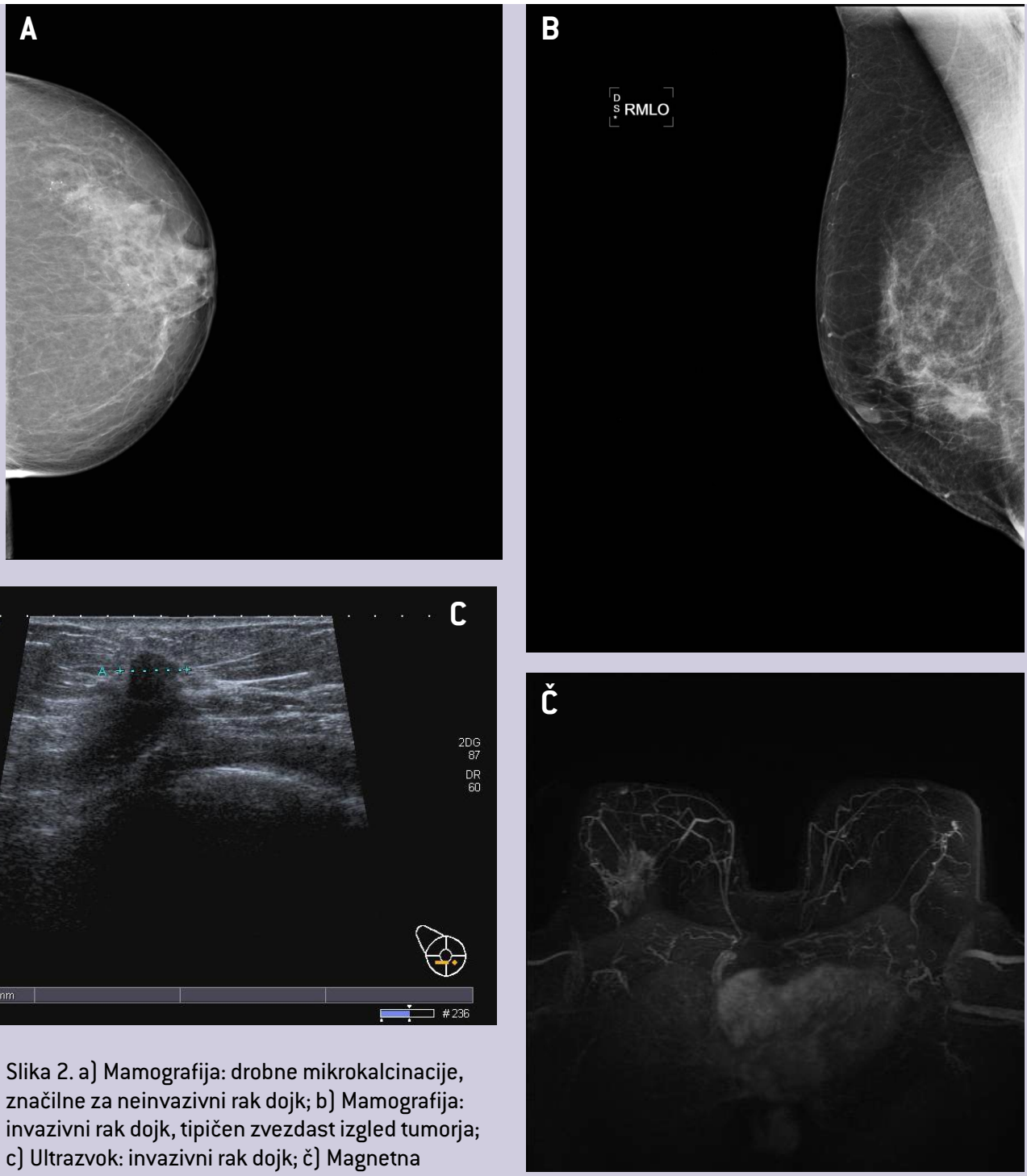
Pravilen diagnostični postopek obsega anamnezo in t. i. trojno diagnostiko (angl. Triple assesment). Pri anamnezi namenjamo posebno pozornost onkološki anamnezi in ginekološki anamnezi. Natančno povprašajmo po uporabi hormonske kontracepcije in hormonskega nadomestnega zdravljenja. Trojna diagnostika obsega klinični pregled, slikovno diagnostiko ter patomorfološko diagnostiko. To ne velja za presejanje za raka dojk (glej poglavje Presejanje in zgodnje odkrivanje raka), pri katerem uporabljamo mamografijo.

KLINIČNI PREGLED

Klinični pregled obsega inspekcijo in palpacijo. Pri **inspekciji,** ki jo opravljamo pri sedeči in ležeči bolnici, smo pozorni na morebitna zunanja vidna znamenja, sumljiva za raka dojk – asimetrija dojk v velikosti in obliki, vdrta koža ali bradavica, spontan izcedek, spremembe kože, kolobarja ali bradavic, vidno povečane pazdušne bezgavke. Pomembno je, da inspekcijo opravimo tako pri spuščenih kot pri dvignjenih rokah. **Palpacijo** opravljamo pri ležeči preiskovanki. Pri tem najprej otipamo bezgavke v nadključnični jami, nato pazdušne bezgavke ob dvignjeni roki in na koncu pretipamo še dojko. Dojko lahko pretipamo radialno ali cirkularno, pomembno je, da temeljito pretipamo celo žlezo. Najprej opravimo z blazinicami prstov pregled z manj pritiska, nato nekoliko močneje. Sumljive zgostitve pregledamo še s stiskom med kazalcem in palcem. Med pregledom smo pozorni na spremembe, značilne za raka dojk.

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

V slikovni diagnostiki uporabljamo več različnih slikovnih metod, od katerih ima vsaka svojo indikacijo (slika 2).



Slika 2. a) Mamografija: drobne mikrokalcinacije, značilne za neinvazivni rak dojk; b) Mamografija: invazivni rak dojk, tipičen zvezdast izgled tumorja; c) Ultrazvok: invazivni rak dojk; č) Magnetna resonanca: invazivni rak dojk, leva dojka

Za opis normalnih ali patoloških sprememb v dojkah radiologi uporabljajo ameriško klasifikacijo **BI-RADS** (Breast Imaging Reporting and Data System), ki ima šest kategorij in se uporablja za vse slikovne metode. Birads 0 pomeni, da so potrebne še dodatne neivazivne preiskave, 1 – normalen izvid, 2 – benigni tumor, potrebne redne kontrole, 3 – najverjetneje benigne spremembe, kontrola čez 6–12 mesecev, 4 – sumljive spremembe, potrebna punkcija, 5 – rak, potrebna punkcija.

Mamografija

Mamografija je glavna slikovna preiskava v diagnostiki raka dojk, vse druge preiskave so dopolnilne. Mamografija je rentgenska metoda. Danes uporabljamo tako analogno (slikanje na film) kot digitalno mamografijo. Ta postaja standardna. Mamografija je indicirana:

- pri presejanju za raka dojk,
- pri tipljivih lezijah pri ženskah nad 35. letom starosti,
- pri asimptomatskih preventivnih pregledih nad 40. letom starosti,
- vedno, kadar je potrjena diagnoza rak dojk s patomorfološko preiskavo, ne glede na starost bolnice,
- za mamografsko vodeno biopsijo z debelo iglo, vakuumsko asistirano biopsijo ali ABTI (glej dalje).

Rutinsko uporabljamo dve standardni projekciji, in sicer kranio-kavdalno (CC) in poševno (MLO). Slikamo vedno obe dojki. Za dodatna slikanja lahko uporabljamo dodatne projekcije, ciljano kompresijo ali ciljano povečavo nepojasnjenih sprememb.

Vse bolj se uveljavlja oblika mamografije, imenovana tomosinteza. Pri tej metodi računalnik iz več posnetkov rekonstruira tridimenzionalno sliko spremembe v dojki, podobno kot CT.

Ultrazvok (UZ)

Ultrazvok je dopolnilna preiskava, razen pri ženskah, mlajših od 35 let, pri katerih je osnovna preiskava. UZ je zelo elegantna neinvazivna preiskava, katere slabost so sorazmerno slaba senzitivnost (močno odvisna od znanja preiskovalca), neprepoznavanje mikrokalcinacij in zamudnost.

Ultrazvok je indiciran:

- kot osnovna diagnostična metoda pri mlajših od 35 let,
- za razlikovanje cist od drugih lezij,
- za identifikacijo lezij v mamografsko nepreglednem tkivu za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti,
- za natančnejšo opredelitev sprememb, vidnih pri magnetni resonanci,
- UZ vodena biopsija z debelo iglo, vakuumsko asistirano biopsijo ali ABTI.

Magnetna resonanca

Ta metoda se je zadnja uveljavila kot slikovna metoda. Zaradi zahtevnosti, dolgotrajnosti, cene in omejene dostopnosti jo uporabljamo samo v izbranih indikacijah. Je zelo senzitivna, vendar sorazmerno slabo specifična.

Indicirana je:

- za ločevanje brazgotin od raka,
- za predoperativno izključitev morebitnega multifokalnega ali multicentričnega karcinoma v obeh dojkah pri mamografsko nepreglednih dojkah,

- pri raku neznanega izvora ob zasevkih v pazdušnih bezgavkah, ko iščemo origo v dojki,
- po rekonstrukciji dojke s silikonskimi vložki (po odstranitvi dojke zaradi raka),
- pri presejanju pri nosilkah mutacij genov, povezanih s pogostim zbolevanjem za rakom dojk.

PATOMORFOLOŠKA BIOPSIJA

Za odločitev o najprimernejšem zdravljenju je ključnega pomena postavitev patomorfološke diagnoze. Spodaj naštete tehnike lahko uporabljamo za tipne ali netipne tumorje. Pri netipnih lezijah uporabljamo ultrazvočno (UZ), rentgensko ali MRI kontrolo za lokalizacijo pred kirurško biopsijo (glej kirurško zdravljenje) oziroma za punkcije.

a) Kirurška biopsija
Nekdaj osnovna metoda za postavitev diagnoze se danes v sodobnem zdravljenju raka dojk v Evropi uporablja le redko. Kirurško biopsijo uporabljamo, le kadar s tanko ali debeloigelno punkcijo ne uspemo postaviti diagnoze.

b) Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) ali citološka punkcija (zunanji premer igle 0,7mm)
ABTI omogoča zanesljivo postavitev diagnoze predvsem pri tipljivih lezijah. Prednosti metode so hitrost, nebolečnost, nizka cena. Slabosti pa zahteva po dodatno izobraženem kadru, nezmožnost ločiti invazivne od neinazivnih oblik raka, nezmožnost določitve malignostne stopnje. Danes lahko tudi s citološko preiskavo določamo stopnjo izraženosti hormonskih receptorjev in status HER2.

c) Punkcija z debelo iglo (PDI) ali histološka punkcija (zunanji premer igle 2,1 mm)
Prednosti metode sta histološki izvid in to, da je primernejša za netipne lezije. Slabosti so višja cena, potrebna lokalna anestezija in večja verjetnost krvavitve. DIB ni mogoče opraviti pri bolnikih na antikoagulantnem zdravljenju.

č) Vakuumsko asistirana biopsija
Ta metoda omogoča večje število vzorcev tkiva v primerjavi z drugimi metodami, zato je najzanesljivejša diagnostična metoda netipnih sprememb. Posebna igla, ki jo le enkrat vstavimo ob tumor, omogoča ponavljajoče rezanje vzorcev tkiva, ki jih nato podtlak naprave drugega za drugim odstranjuje. Slabost tehnike so predvsem visoke cene naprave, potrošnega materiala in histološkega pregleda.

SISTEM TNM

Bolnike za rakom razvrščamo v posamezne skupine glede na obseg bolezni. Namen razvrščanja je določiti prognozo bolezni, izbor zdravljenj in primerjava izhodov zdravljenj znotraj primerljive skupine bolnikov. Bolnike lahko razvrščamo klinično ali patohistološko, ki je natančnejše. Trenutno uporabljamo sedmo verzijo sistema TNM (2010). Kot za večino drugih rakov, tudi za raka dojk razvrščamo po velikosti tumorja v centimetrih (T), zasevkih v regionalnih bezgavkah (N) in zasevkih v oddaljenih organih (M).

ZAMEJITEV BOLEZNI

Pred začetkom zdravljenja ali ob lokalni ali sistemski ponovitvi bolezni opravimo nekaj rutinskih preiskav za zamejitev bolezni. Obseg preiskav se po svetu razlikuje. V Sloveniji trenutno uporabljamo spodnji algoritem.

OSNOVNE PREISKAVE PRI STADIJIH I IN II

Slikovne

a) Bilateralna mamografija

b) RTG pljuč in srca

c) Priporočen UZ pazduhe pri klinično N0

č) Citološka punkcija klinično ali UZ prizadetih bezgavk

Preiskave krvi

a) Hemogram

b) Biokemične preiskave

kalcij, alkalna fosfataza, gama GT, SGOT, SGTP, bilirubin

c) Imunološke preiskave

tumorski marker CA 15-3

Scintigrafija skeleta in UZ trebuha sta obvezna tudi pri kliničnem stadiju IIb (če je indicirana neoadjuvantna kemoterapija), pri T3, pN ≥4 pozitivne bezgavke, patoloških laboratorijskih izvidih in bolečinah v skeletu.

OSNOVNE PREISKAVE PRI STADIJIH III IN IV

a) Vse preiskave kot pri stadijih I in II

b) UZ trebuha

c) Scintigrafija skeleta

Pri vnetnem raku priporočamo scintigrafijo skeleta, CT prsnih organov in CT/UZ trebuha.

DODATNE PREISKAVE

a) Če so upravičene z izvidi osnovnih preiskav

b) Če so upravičene s kliničnimi znaki

Med zamejitvenimi preiskavami v določenih kliničnih okoliščinah uporabljamo tudi PDG-PET/CT (fluorodeoxyglukoza pozitronska emisijska tomografija), predvsem kadar konvencionalnime preiskave niso konkluzivne. S PET/CT odkrijemo približno 25 odstotkov več oddaljenih metastaz pri asimptomatskih bolnicah v primerjavi s konvencionalnimi preiskavami.

ZDRAVLJENJE

NAČELA ZDRAVLJENJA RAKA DOJK

V zdravljenju raka dojk uporabljamo vse tri modalitete onkološkega zdravljenja: kirurško, obsevanje in sistemsko zdravljenje. Izbira zdravljenja, kombinacija zdravljenj in vrstni red pa so odvisni od namena zdravljenja, od značilnosti ter razširjenosti bolezni ter od stanja in želja bolnice.

a) Zdravljenje zgodnjega raka dojk
   Zgodnjega raka dojk, ki je najpogostejši, običajno začnemo zdraviti z operacijo. Operabilnost raka dojk pomeni (stadiji I–IIIA), da je po vseh naših dosegljivih podatkih bolezen omejena na dojko in področne bezgavke in da je vsa znana bolezen dosegljiva kirurškemu nožu. Že dolgo pa vemo, da je v resnici večinoma rak dojk že v začetku tudi bolezen celega telesa. To dokazujejo ponovitve bolezni v oddaljenih organih pri številnih bolnicah tudi po uspešnem in korenitem začetnem kirurškem zdravljenju. Prav zato večino bolnic s sicer omejeno boleznijo po operaciji zdravimo še z zdravili.

b) Zdravljenje neinvazivnega raka dojk
   Neinvazivni rak dojk praviloma zdravimo le kirurško in z obsevanjem.

c) Zdravljenje lokalno napredovalega raka dojk
   Lokalno napredovalega raka dojk praviloma začnemo zdraviti sistemsko s kemoterapijo, nato sledi operacija. Za začetno sistemsko zdravljenje se lahko odločimo tudi pri zgodnjem raku dojk, če razmerje med velikostjo tumorja in dojke ne dopušča ohranitve dojke. S sistemskim zdravljenjem nameravamo zmanjšati tumor in omogočiti ohranitev dojke.

č) Zdravljenje razsejanega raka dojk

Uporabljamo vse načine zdravljenja, najpogosteje sistemsko in obsevanje, kirurško manj pogosto. Vsekakor je odločitev za izbiro zdravljenja individualna.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Zgodnjega raka dojk običajno najprej zdravimo kirurško. Namen je omogočiti lokalni nadzor bolezni, pridobiti tkivo za dokončno diagnozo, določiti lokoregionalni obseg bolezni in poizkusiti doseči ozdravitev.

Pred več kot stoletjem je Halsted postavil temelje za začetek modernega kirurškega zdravljenja raka dojk. Bil je prepričan, da primerno kirurško zdravljenje lahko zagotovimo le z izrezom celotne dojke, ki vključuje tudi kožo dojke, vseh regionalnih bezgavk in limfatičnih poti, ki vodijo iz dojke. Njegovi rezultati so bili zelo prepričljivi, zato se je Halstedova mastektomija ohranila kot zlati standard pri kirurškem zdravljenju raka dojke več desetletij. Kasneje so preizkušali še obsežnejše operacije, t. i. razširjeno radikalno mastektomijo, z odstranitvijo bezgavk ob prsnici, kamor tudi vodijo limfni vodi iz dojke. Randomizirane klinične raziskave niso dokazale boljšega preživetja bolnic, zdravljenih z obsežnejšimi operacijami, zato so jih opustili. Opuščala se je tudi Halstedova mastektomija, zlati standard pa je postala t. i. modificirana radikalna mastektomija (MRM), pri kateri odstranimo dojko skupaj s pazdušnimi bezgavkami, ohranimo pa obe prsni mišici. Sočasno se je pojavila nova teorija o raku dojk, t. i. Fisherjeva hipoteza, ki je temeljila na biologiji bolezni in je predvidevala, da je prognoza bolezni odvisna od pojava zasevkov v oddaljenih organih in ni odvisna od obsežnosti lokoregionalnega zdravljenja. Ta koncept je odprl pot h konservativni kirurgiji raka dojk, ko dojko lahko ohranimo. Ohranitveni operaciji obvezno sledi obsevanje dojke. Rezultati randomiziranih raziskav so potrdili varnost ohranitvene kirurgije dojk, ki je danes ena od standardnih operacij. Danes veljavni koncept, ko govorimo o raku dojk, pa je t. i. hipoteza spektrum, ki predpostavlja, da je rak dojk krovni pojem za cel spekter različnih bolezni, ki se vklapljajo na eni strani v Halstedov in na drugi v Fisherjev koncept, velika večina pa jih je nekje vmes, čemur poskušamo vse bolj individualno tudi prilagoditi zdravljenje.

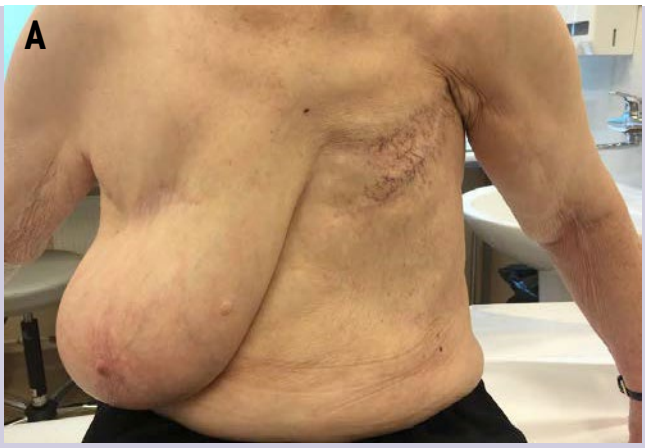
Z vzpostavijo mamografskih presejalnih programov se je močno povečalo odkrivanje rakov v predklinični fazi, ko je bolezen še netipna. To je še utrdilo razvoj minimalno invazivnega zdravljenja raka dojk ter omogočilo razvoj številnih tehnik za uspešno kirurško zdravljenje netipnih rakov.

Sodobno kirurško zdravljenje raka dojk

V kirurgiji raka dojk ločimo operacije dojke in regionalnih bezgavk.

Kirurško zdravljenje raka dojk

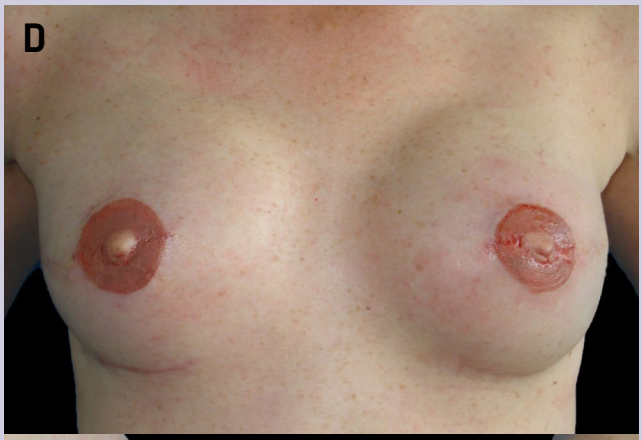
Pri tumorju v dojki želi kirurg v celoti odstraniti tumor skupaj z delom zdravega tkiva, t. i. varnostnim plaščem. Če je to mogoče in je obenem preostanek dojke estetsko sprejemljiv, se kirurg odloči za ohranitev dojke. Pogosto korenitosti operacije ne moremo zagotoviti drugače kot z odstranitvijo cele dojke, kar je še zlasti pogosto pri velikih tumorjih (pomembno je zlasti razmerje med velikostjo tumorja in dojke) in še nekaterih drugih indikacijah, opisanih v nadaljevanju. (slika 3)















Slika 3. a) Stanje po radikalni (Halsted) mastektomiji in obsevanju mamarne regije; b) Stanje ob koncu operacije tumorja v zunanjem spodnjem kvadrantu desne dojke; c) Stanje po kirurškem zdravljenju z ohranitvijo dojke tumorja v zunanjem spodnjem kvadrantu desne dojke; č) Limfedem po zdravljenju raka dojk; d) Rekonstrukcija z vsadki po obojestranski mastektomiji; e) Rekonstrukcija s prostim režnjem po obojestranski mastektomiji

a) Ohranitveno kirurško zdravljenje dojke (angl. breast conserving surgery)

V sodobnem kirurškem zdravljenju raka dojk uporabljamo izraz »široki izrez tumorja v zdravo« (angl. wide local excision). S tem odstranimo tumor s plaščem zdravega tkiva. Širina tega plašča je predmet številnih razprav. Trenutno velja konsenz, da je varnostni plašč dovolj širok, da le tumor ni v s tušem obarvanem robu.

Kljub dejstvu, da je preživetje bolnic po ohranitveni operaciji enako v primerjavi z mastektomijo, so pri ohranitvenih operacijah ugotovili večje število ponovitev bolezni, in sicer 0,5–1 odstotek na leto. Največ ponovitev se pojavi na predelu, kjer je bil izrezan tumor. Po priporočilih EUSOMA moramo pri ohranitvenem kirurškem zdravljenju raka dojk zagotoviti, da do lokalne ponovitve ne pride pogosteje kot pri od 1 do 2 odstotkih bolnic na leto oziroma ta ne sme preseči 15 odstotkov v desetih letih. Dobri estetski rezultati v očeh bolnic morajo biti zagotovljeni pri vsaj 80 odstotkih bolnic v treh letih. Kadar ob postavitvi diagnoze razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke ne omogoča ohranitvene operacije, lahko zdravljenje začnemo s t. i. neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem. Z njim nameravamo zmanjšati tumor in kasneje omogočiti ohranitveno operacijo.

Posebej opisujemo tehniko operacij netipnih sprememb, ki so postale zelo pogoste s široko uporabo presejalne mamografije. Njihovo zdravljenje je tehnično zahtevno in zahteva multidisciplinaren pristop strokovnjakov različnih področij. V rabi so številne različne tehnike lokalizacije netipnih tumorjev, od katerih se največ uporabljata lokalizacija z žico ter lokalizacija z radioaktivnim izotopom (roll; angl. radioguided occult lesion localization). V obeh primerih pod slikovno kontrolo vstavimo v center netipnega tumorja bodisi žico ali izotop. Čeprav sta obe tehniki po rezultatih primerljivi, v vse več centrih uporabljajo izotopno vodeno kirurgijo zaradi lažje in elegantnejše kirurške tehnike. Pri izotopno vodeni operaciji v netipno lezijo injiciramo lahko s 99mTc označen makroalbumin ali pa vstavimo titanijevo kapsulo, ki vsebuje bolj dolgoživ izotop; ta tehnika je zahtevnejša in dražja. V vsakem primeru si kirurg pri odstranitvi netipne lezije pomaga z merilcem radioaktivnosti (t. i. sondo), da lahko odstrani označeni radioaktivni del dojke. Odstranjeni del dojke mora kirurg označiti s kovinskimi sponkami za radiološko intraoperativno oceno radikalnosti odstranitve tumorja.

b) Odstranitev cele dojke: mastektomija

Tudi danes je odstranitev cele dojke – mastektomija – zelo pogosto izbrana kirurška možnost, in sicer:

- kadar razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke ne zagotavlja dobrega estetskega rezultata za izvedbo ohranitvene operacije,
- če je v dojki več rakavih žarišč (multicentrične bolezni) – ni absolutna indikacija,
- vnetni rak dojk,

- če je postoperativno obsevanje dojke kontraindicirano (tkivno-žilne bolezni),
- v nosečnosti (če je obsevanje predvideno še pred koncem nosečnosti),
- profilaktična mastektomija za družinsko visoko ogrožene ženske za raka dojk.

Poznamo več tipov mastektomij. Pri standardni mastektomiji kirurg odstrani žlezno-maščobno tkivo dojke z ovojnico velike prsne mišice (ali brez nje) ter večino kože s kolobarjem in bradavico. Kasneje se je z razvojem rekonstruktivnih tehnik pojavila mastektomija z ohranitvijo kože (angl. skin sparing mastectomy), pri kateri še vedno odstranimo žlezno-maščobno tkivo s kolobarjem in bradavico. V zadnjem času pri izbranih indikacijah čedalje več uporabljamo mastektomijo z ohranitvijo kolobarja in bradavice (angl. nipple sparing mastectomy), pri kateri odstranimo samo žlezno-maščobno tkivo dojke ter ohranimo kožo dojke s kolobarjem in bradavico.

c) Rekonstrukcija dojk po odstranitvi cele dojke
V sodobnem zdravljenju raka dojk ima vsaka ženska pravico do rekonstrukcije dojk. Ta je lahko takojšnja ali odložena. Tehnično jo lahko opravimo z vsadki ali z lastnim tkivom (vezani ali prosti režnji) ter s kombinacijami omenjenih metod.

Kirurško zdravljenje področnih bezgavk

Odstranitev pazdušnih bezgavk (prva dva ali vsi trije nivoji) je bila desetletja zlati standard kirurškega zdravljenja raka dojk, predvsem zaradi svojega prognostičnega pomena. S tem smo dosegli odlično kontrolo bolezni in dobili pomembne prognostične podatke o bolezni. Ker ima odstranitev pazdušnih bezgavk številne posledice (omejena gibljivost rame, motena občutljivost kože v pazduhi, morebitno otekanje roke – limfedem, večja občutljivost cele roke za okužbe in kronične bolečine), jo danes opravljamo vse redkeje. V začetku devetdesetih let preteklega stoletja se je namreč začela uveljavljati biopsija prve (varovalne ali sentinel) bezgavke, ki pomeni nadaljnji velik korak k minimalno invazivnemu kirurškemu zdravljenju. Tehnika temelji na predpostavki, da prva bezgavka, v katero teče limfa iz tumorja, dovolj natančno napoveduje navzočnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Bolnicam, ki nimajo zasevkov v sentinel bezgavki, zato lahko prihranimo odstranitev vseh pazdušnih bezgavk. V zadnjem času se indikacije za odstranitev vseh pazdušnih bezgavk še naprej ožijo. Že nekaj let ne odstranjujemo vseh pazdušnih bezgavk, če v sentinel bezgavki najdemo le omejene, posamezne tumorske celice ali mikrozasevke (≤ 2 mm). Izsledki raziskave ACOSOG Z-11 omogočajo opustitev odstranitve vseh pazdušnih bezgavk tudi pri bolnicah, ki imajo opravljeno ohranitveno operacijo dojk ter do dve pozitivni sentinel bezgavki (makrozasevka), da le ne prebijajo kapsule bezgavke. Predmet raziskav je tudi uporaba tehnike prve bezgavke po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju. Sentinel bezgavko najdemo (identificiramo) z uporabo modrila ali radioaktivnega izotopa, najboljša je kombinacija obeh metod. V bližino tumorja nekaj ur pred operacijo vbrizgamo radioizotop (Tc99, vezan na nanokoloid), ki po limfnih vodih potuje do varovalne bezgavke in se v njej kopiči. Tik pred operacijo kirurg

vbrizga še modrilo. Radioaktivne sentinel bezgavke med operacijo kirurg poišče s sondo, pozoren pa je tudi na modro obarvane bezgavke. Prva bezgavka je lahko tudi ob prsnici (notranji prsni arteriji) ali še kje drugje zunaj pazduhe.

Kirurško zdravljenje neinvazivnega raka dojk (duktalni karcinom in situ – DCIS)

DCIS smo nekoč zdravili zgolj kirurško, z mastektomijo, danes pa bolnice z DCIS zdravimo bodisi z mastektomijo ali ohranitveno operacijo dojke z obsevanjem. Še vedno namreč ne vemo zanesljivo, pri katerih bolnicah lahko varno opustimo obsevanje. Po definiciji DCIS ne zaseva, zato pri »čistem« DCIS kirurgija področnih bezgavk ni potrebna. Pa vendar uporabljamo biopsijo prve bezgavke v dveh primerih tudi pri DCIS: prvič, kadar odstranjujemo celo dojko, ker lahko pri obsežnem DCIS kasneje na definitivnem histološkem pregledu najdemo tudi invazivno komponento raka. In drugič, pri ohranitvi dojke, če je DCIS visoke malignostne stopnje in meri vsaj 3 cm.

Kirurško zdravljenje metastatskega raka dojk

Kirurško vse pogosteje zdravimo tudi metastaskega raka dojk. S tem lahko preprečimo lokalno neobvladljivo bolezen, izsledki nekaterih raziskav pa kažejo tudi na boljše preživetje bolnic, ki jim je bil odstranjen primarni tumor,

REHABILITACIJA

Rehabilitacija je pomemben del pooperativnega poteka, odvisna pa je predvsem od vrste operacije. Pri bolnicah, pri katerih je bila odstranjena samo prva bezgavka, je kratka in običajno ne pušča trajnih posledic v pazduhi. Po odstranitvi vseh pazdušnih bezgavk so pogoste težave, ki smo jih že omenili. Za zagotovitev popolne gibljivosti ramenskega sklepa na operirani strani je najpomembnejša takojšnja fizioterapija ob strokovnem nadzoru in protibolečinskem zdravljenju. Bolnice začnejo z razgibavanje že prvi ali drugi dan po operaciji. S telovadbo nato nadaljujejo doma same ali v zdravstvenem domu oziroma v zdravilišču. Vsekakor je najpomembnejša vztrajnost in doslednost pri telovadbi. Prav to je področje, na katerem lahko vsaka bolnica največ stori sama zase. V pol leta bo namreč stanje ramenskega sklepa dokončno in posledice bodo dosmrtne. Zelo pomembna je tudi celovita psihosocialna in delovna rehabilitacija, za katero v Sloveniji še ni dobro poskrbljeno.

ODLOČITEV O NADALJNJEM ZDRAVLJENJU

Približno teden dni po operaciji je znan patohistološki izvid, od katerega je odvisno nadaljevanje zdravljenja. O nadaljevanju zdravljenja odloča konzilij, v katerem so kirurg, internist onkolog in radioterapevt. Dodatno zdravljenje je lahko sistemsko (citostatsko – kemoterapija, hormonsko, tarčno), obsevanje ali kombinacije naštetih.

Tanja Marinko

OBSEVANJE RAKA DOJK

Zdravljenje z obsevanjem ali radioterapija je eden od treh temeljnih načinov zdravljenja bolnic z rakom dojk. Glede na namen zdravljenja ločimo radikalno in paliativno obsevanje.

RADIKALNO OBSEVANJE RAKA DOJK

Glavni cilj radikalnega obsevanja je uničiti rakave celice v obsevanem področju ter ob tem čim manj poškodovati zdrava tkiva, ki so v neposredni bližini tumorskih celic. Z dopolnilnim (pooperativnim, adjuvantnim) obsevanjem želimo uničiti morebitne tumorske celice, ki so po operaciji ostale v operirani dojki ali prsni steni oziroma v področnih (regionalnih) bezgavkah ob oboleli dojki. Kot že ime samo pove, dopolnilno obsevanje tako dopolnjuje rezultat kirurškega zdravljenja in s tem izboljša lokalni izid zdravljenja raka dojk. Z radikalnim zdravljenjem želimo bolezen pozdraviti, zato predpišemo visok skupni odmerek sevanja.

Celotni predpisani odmerek sevanja razdelimo v več manjših dnevnih odmerkov sevanja, ker s tem preprečimo hujše poškodbe zdravih tkiv. Zdrave celice si namreč med dvema zaporednima vsakodnevnima obsevanjema opomorejo oziroma morebitne majhne poškodbe popravijo. V rakavih celicah je sposobnost popravljanja poškodb zmanjšana, poškodbe se v njih kopičijo, zaradi česar celice nato propadejo. Pomembno je, da zdravljenje z obsevanjem poteka brez prekinitev, saj je sicer verjetnost, da bodo tudi rakave celice uspele popraviti nastale poškodbe, večja.

Dopolnilno obsevanje neinvazivnega raka dojk

Bolnice z neinvazivnim rakom dojk večinoma zdravimo z ohranitveno operacijo dojk, ki ji sledi pooperativno obsevanje. Pri bolnicah, ki so imele zaradi tumorja dojko odstranjeno v celoti in je kirurški rob dovolj širok, dodatno obsevanje ni potrebno.

Raziskave so pokazale, da pri neinvazivnem raku dojk z dopolnilnim obsevanjem operirane dojke zmanjšamo možnost ponovitve bolezni v dojki za približno polovico, vendar z obsevanjem ne izboljšamo preživetja. Če se rak v zdravljeni dojki po končanem primarnem zdravljenju ponovi, gre pri približno polovici bolnic ponovno za neinvazivni rak dojk, pri polovici bolnic pa za invazivni rak dojk.

Dopolnilno obsevanje invazivnega raka dojk

Tako kot pri bolnicah z neinvazivnim rakom je tudi pri bolnicah z invazivnim rakom dojk odločitev za dopolnilno obsevanje odvisna od vrste operacije. Za pooperativno obsevanje se odločimo večinoma pri vseh bolnicah, ki so bile zdravljene z ohranitveno operacijo dojke. Izjema so bolnice, starejše od 70 let, z

majhnim, hormonsko odvisnim tumorjem, ki je bil odstranjen z dovolj širokim varnostnim robom, in neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami, ki prejmejo dopolnilno hormonsko terapijo. Glede na rezultate raziskav lahko pri tej skupini bolnic obsevanje opustimo.

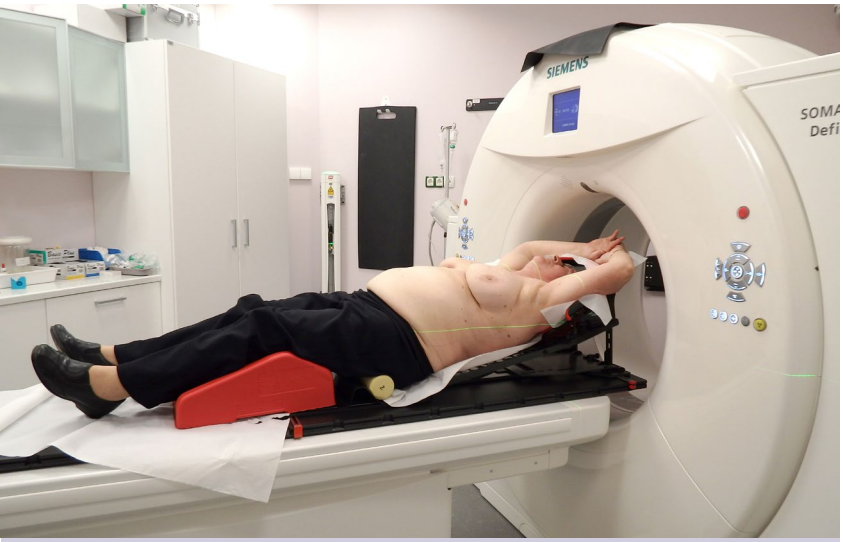
Bolnicam, ki so bile zdravljene z odstranitvijo cele dojke, priporočamo dopolnilno obsevanje, če je odstranjeni tumor meril več kot 5 cm oziroma če so bile v pazduhi nad operirano dojko prisotne več kot tri prizadete bezgavke. Pri bolnicah, ki so imele v pazduhi eno do tri prizadete bezgavke, tumor pa je meril manj kot 5 cm, se o dopolnilnem obsevanju odločamo glede na starost bolnice, histološke lastnosti odstranjenega tumorja in pridružene bolezni.

Če so prizadete več kot tri bezgavke v pazduhi, pogosto pa tudi pri manjšem številu prizadetih bezgavk, poleg operirane dojke/prsne stene obsevamo tudi področne bezgavke, ki ležijo pod ključnico in nad njo, t. i. obključnične (periklavikularne) bezgavke.

Pri bolnicah, ki so bile zdravljene s predoperativno (neoadjuvantno) kemoterapijo, se o pooperativnem obsevanju odločamo glede na obseg bolezni pred začetkom onkološkega zdravljenja. Bolnice z vnetnim rakom dojk kirurško vedno zdravimo z mastektomijo, dopolnilno pa poleg prsne stene vedno obsevamo tudi področne bezgavke.

Ne glede na vrsto operacije pri invazivnem raku dojk z dopolnilnim obsevanjem zmanjšamo možnost ponovitve bolezni na obsevanem področju za približno dve tretjini, izboljšamo pa tudi preživetje bolnic. Če s pooperativnim obsevanjem preprečimo štiri lokalne recidive, v petnajstih letih po diagnozi raka dojk preprečimo s tem tudi eno smrt zaradi raka dojk. Kar tri četrtine lokalnih recidivov se pojavi v prvih petih letih.

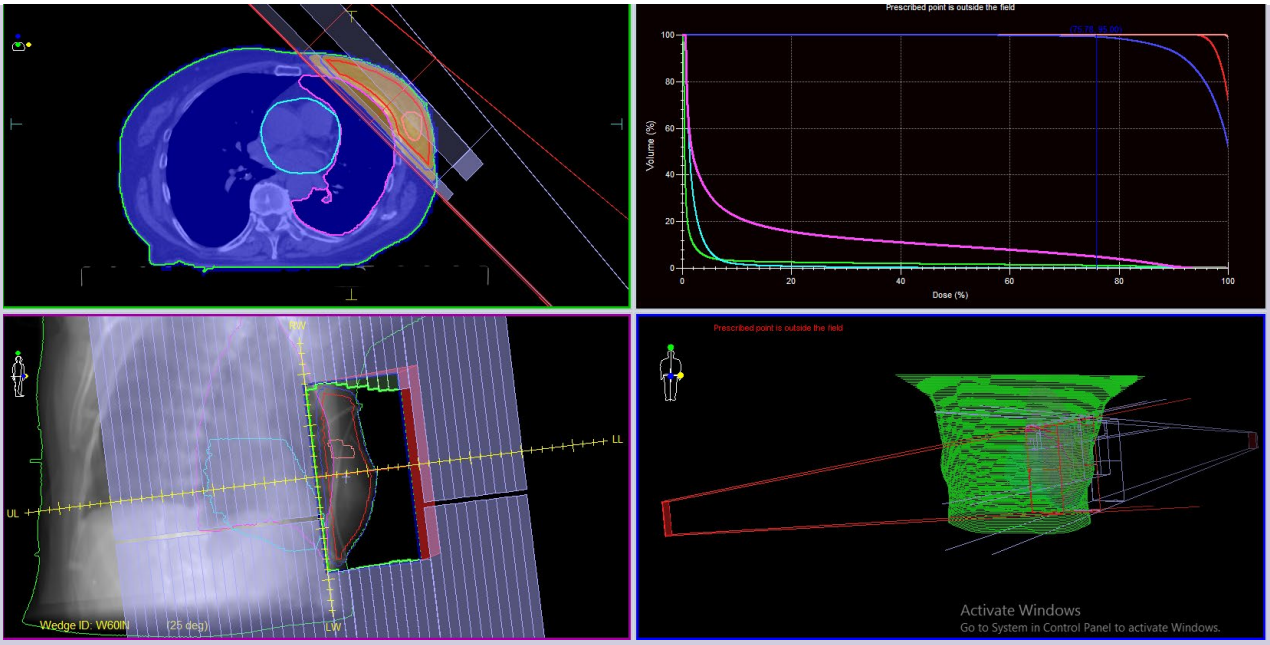
Izvedba dopolnilnega obsevanja pri bolnicah z rakom dojk



Slika 4. Bolnica med pripravo na CT-simulatorju – naslon za dojko (angl. breastboard) kot podlaga za prsni koš in roke.

Dopolnilno obsevanje bolnic z rakom dojk večinoma načrtujemo in izvajamo s tridimenzionalno konformno tehniko obsevanja (3D-CRT). Bolnica ima pred začetkom vsakodnevnih obsevanj ustrezno pripravo, ki se začne na CT-simulatorju (računalniški tomograf). S pomočjo te naprave naredimo posnetke tistega predela telesa, na katerem je kasneje predvideno obsevanje. Pomembno je, da je lega bolnice na simulatorju povsem enaka, kot bo kasneje na obsevalnem aparatu. Bolnice ležijo na hrbtu, roke imajo za glavo, umeščene so na posebno podlago (naslon za dojko, angl. breastboard), ki omogoča ponovljivo lego telesa (slika 4).

Na podlagi CT-posnetkov nato izdelamo obsevalni načrt, ki zelo natančno prikazuje predvideni odmerek sevanja na tarčni volumen, pa tudi na zdrava tkiva v okolici tarče. Vedno izberemo tako kombinacijo žarkovnih snopov, ki v kar največji meri zagotavlja, da bo nastalo visokodozno območje omejeno samo na tarčo in se bo izognilo zdravim tkivom ter organom v okolici. Dojko/prsno steno obsevamo s tangentnimi sevalnimi polji, ki zajamejo tarčno tkivo in majhen del pljuč pod prsno steno, srcu pa se, če se le da, izognejo (slika 5).



Slika 5. Obsevanje leve dojke s tangentnimi polji – tridimenzionalna konformna tehnika obsevanja (3D-CRT). Obsevalni načrt prikazuje dozno porazdelitev tako za tarčno tkivo (leva dojka) kot za kritične organe (srce, pljuča).

Ko je obsevalni načrt pripravljen, sledi vsakodnevno obsevanje, med katerim s posebnimi slikanji stalno preverjamo, če dejansko obsevano področje zares ustreza računalniško načrtovanemu. Zdravljenje večinoma poteka ambulantno (enkrat dnevno, od ponedeljka do petka); če bolničino splošno zdravstveno stanje tega ne dopušča, pa bolnišnično. Pred leti je bila večina bolnic obsevana s skupnim sevalnim odmerkom TD = 25 x 2 Gy (Gray). Novejše raziskave so pokazale, da lahko število obsevanj varno zmanjšamo na 15 ali 16 x 2,67 Gy, ne da bi s tem poslabšali izid zdravljenja ali povzročili več neželenih učinkov, zato se vse pogosteje odločamo za tak način obsevanj, ki ga imenujemo hipofrakcionacija.

Bolnice, ki ne potrebujejo dopolnilne kemoterapije, obsevamo po operaciji. Če je potrebna dopolnilna kemoterapija, obsevamo tri do štiri tedne po končani kemoterapiji, sočasno z obsevanjem pa lahko bolnice prejemajo hormonsko terapijo (pri hormonsko odvisnih rakih dojk) oziroma terapijo, usmerjeno proti HER2 (pri HER2-pozitivnih rakih dojk). Kemoterapije z antraciklini in taksani nikoli ne predpišemo sočasno z obsevanjem zaradi večjega tveganja nastanka pneumonitisa.

Dodatni odmerek sevanja na ležišče tumorja (angl. boost)

Pri mlajših bolnicah ter pri bolnicah s tumorjem, ki je bil pri operaciji odstranjen tesno v zdravo, po končanem obsevanju cele dojke dodatno obsevamo še ležišče tumorja. Dodamo pet do osem obsevanj z dnevnim odmerkom 2 Gy. Z dodatnim obsevanjem ležišča tumorja še dodatno zmanjšamo možnost lokalne ponovitve tumorja.

Neželeni učinki zdravljenja z obsevanjem

Spremembe zaradi obsevanja se pojavijo samo v področju, ki ga obsevamo. Ločimo akutne in pozne neželene učinke zdravljenja.

Najpogostejši akutni neželeni učinek je radiodermatitis. Koža postane v drugem ali tretjem tednu obsevanja pordela, suha, lahko se drobno lušči ter postane temnejša. Radiodermatitis je na koncu obsevanja lahko komaj opazen ali pa nekoliko bolj izrazit, vendar zelo redko pride do vlažnega luščenja kože. Spremembe na koži se lahko v prvem tednu po končanem obsevanju še nekoliko poslabšajo, nato pa postopno izzvenijo. Reakcija kože na obsevanje je odvisna od individualnih lastnosti bolnice, bolj izražena je pri močnejših osebah ter pri tistih, ki se prekomerno potijo, nanjo pa vpliva tudi prejeta sistemska onkološka terapija.

Po obsevanju lahko koža ostane še več mesecev nekoliko toplejša, dojka je lahko še več mesecev nabrekla in občutljiva, kasneje pa lahko postane nekoliko manjša in čvrstejša kot nezdravljena dojka. Te spremembe se pojavijo le pri manjšem deležu bolnic.

Izjemno redko se štiri do dvanajst tednov po končanem obsevanju pojavi dražeč suh kašelj, simptom radiacijskega pneumonitisa. Radiacijski pneumonitis potrdimo z rentgenskim slikanjem pljuč, zdravimo pa s kortikosteroidi.



Slika 6. Obsevanje v globokem vdihu – dihanje nadzorujemo s posebnim, računalniško vodenim sistemom.

Pozni neželeni učinki so zelo redki. Tako se lahko po mnogo letih po končanem obsevanju pojavijo težave, povezane z okvaro srčne mišice ali živčevja, oziroma v obsevanem področju nastane nov, sekundarni tumor. Možnost za pojav teh zapletov je odvisna od tehnike obsevanja in vrste pridružene sistemske terapije.

Obsevanje v globokem vdihu

Najmodernejša tehnika dopolnilnega obsevanja bolnic z rakom dojk je tehnika obsevanja v globokem vdihu (slika 6). Ta tehnika omogoča, da srce, ki ga sevanje lahko okvari, kar najbolj zaščitimo pred sevanjem. V globokem vdihu, med katerim bolnico obsevamo, se srce odmakne od prsne stene oziroma dojke, ki jo obsevamo, ter na ta način prejme najnižji možni odmerek sevanja. Ker je preživ-

etje bolnic z rakom dojke zelo dobro, je še toliko bolj pomembno, da zdravljenje ne povzroči neželenih učinkov na srcu.

Obsevanje neoperabilnega raka dojk

Velika večina rakov dojk je operabilnih, vendar je včasih bolezen tako obsežna, da jo lokalno lahko zdravimo le z obsevanjem. Tudi bolnice, ki zaradi pridruženih bolezni niso sposobne za operacijo, lokalno samo obsevamo. Ker je v tem primeru zaradi prisotnega tumorja v dojki z obsevanjem potrebno uničiti več celic kot pri pooperativnem obsevanju, je skupni odmerek sevanja še višji, omejuje pa ga toleranca zdravih tkiv, ki so zajeta v obsevano področje.

OBSEVANJE METASTATSKEGA RAKA DOJK – PALIATIVNO OBSEVANJE

Metastatski rak dojk je pri večini bolnic neozdravljiva bolezen, ki jo zdravimo z več redi sistemske terapije. Zdravljenje z obsevanjem dodamo, kadar je potrebno lokalno lajšanje simptomov bolezni. V primerjavi z radikalnim obsevanjem pri paliativnem (simptomatskem) obsevanju uporabljamo nižje skupne odmerke sevanja, dnevni odmerki sevanja pa so višji, saj želimo čim hitrejši učinek.

Rak dojk najpogosteje zaseva v kosti in prav boleči kostni zasevki so najpogostejša indikacija za paliativno obsevanje bolnic z rakom dojk. Bolnice navadno obsevamo s skupnim prejetim odmerkom sevanja 5 x 4 Gy, lahko pa obsevamo samo enkrat z odmerkom 1 x 8 Gy. Z obsevanjem zmanjšamo bolečino in preprečujemo patološke zlome. Bolnice obsevamo tudi po morebitni operaciji kostnih zasevkov. Če zasevki v hrbtenici povzročajo utesnitev hrbtenjače in nevrološke izpade, operacija pa ni izvedljiva, je potrebno urgentno obsevanje, bolnica pa mora prejeti tudi kortikosteroide.

Paliativno obsevamo tudi možganske zasevke ter zasevke na meningah ter s tem omilimo simptomatiko, ki jo povzročajo. Bolnice, ki so imele možganske zasevke kirurško odstranjene, obsevamo po operaciji.

Poleg kostnih in možganskih zasevkov simptomatsko obsevamo še zasevke v mehkih tkivih, krvaveče tumorje dojke ali krvaveče kožne zasevke ter zasevke, ki povzročajo kompresijo živčnih pletežev, dihalnih poti, velikih žil, žolčevodov. Obsevano področje je odvisno od mesta zasevka.

Boštjan Šeruga

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Izraz sistemsko zdravljenje označuje zdravljenje raka dojk z zdravili. Za razliko od kirurškega zdravljenja in obsevanja s sistemskim zdravljenjem vplivamo na celo telo. Na žalost s protirakavimi zdravili ne vplivamo samo na rakave celice, ampak tudi na zdrava tkiva in tako povzročamo tudi številne neželene učinke. Pri raku dojk imamo od zdravil na voljo kemoterapijo (citostatike), hormonsko terapijo ter proti HER2 usmerjena zdravila. Sistemsko zdravimo tako zgodnji kot tudi razsejani rak dojk. Medtem ko je cilj zdravljenja pri zgodnjem raku dojk uničenje mikrozasevkov ter s tem preprečitev pojava oddaljenih zasevkov in ozdravitev, je pri razsejani bolezni cilj zdravljenja zazdravitev. Pri napredovali bolezni bolnicam želimo podaljšati življenje in jim hkrati tudi omogočiti čim boljšo kakovost preostalega življenja. V tabeli 1 so prikazane posamezne skupine protirakavih zdravil, ki jih uporabljamo v zdravljenju raka dojk.

Tabela 1. Skupine zdravil, ki jih uporabljamo v zdravljenju raka dojk

Vrsta sistemskega zdravljenja	Zgodnji in lokalno napredovali rak dojk	Razsejani rak dojk
Kemoterapija (citostatiki)	Antarciklini: adriamicin, epirubicin Taksani: paklitaksel, docetaksel Drugi: ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil, karboplatin	Antarciklini: adriamicin, epirubicin Taksani: paklitaksel, docetaksel Drugi: ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil, kapecitabin, vinorelbin, eribulin, karboplatin
Hormonska terapija	Tamoksifen Zaviralci aromataze (letrozol, anastrozol, ekzemestan) Zavora ovarijske funkcije: LHRH analog goserelin ali kirurška odstranitev jajčnikov (le pri premenopavznih bolnicah)	Tamoksifen Fulvestrant Zaviralci aromataze (letrozol, anastrozol, ekzemestan) Zavora ovarijske funkcije: LHRH analog goserelin ali kirurška odstranitev jajčnikov (le pri premenopavznih bolnicah) Megestrol acetat
Proti HER2 usmerjena zdravila	Trastuzumab	Trastuzumab Pertuzumab T-DM1 Lapatinib Neratinib
Druga tarčna zdravila	-	Everolimus* (v kombinaciji z zaviralcem aromataze) Palbociklib† (v kombinaciji s fulvestrantom ali letrozolom)

T-DM1: trastuzumab, konjugiran z emtanzinom (citostatikom)
*Everolimus je zaviralec znotrajcelične signalne molekule mTOR.
†Palbociklib je zaviralec od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (CDK4/6).

ADJUVANTNO (DOPOLNILNO) ZDRAVLJENJE

Pri številnih bolnicah z zgodnjim rakom po operativnem zdravljenju pride v poštev še dodatno adjuvantno (dopolnilno) sistemsko zdravljenje, s katerim želimo uničiti morebitne oddaljene mikrozasevke, ki bi se kasneje lahko razvili v makroskopske zasevke. Če se pri bolnici z rakom dojke v oddaljenih organih iz mikrozasevkov razvijejo makrozasevki, bolezen postane neozdravljiva in običajno v povprečju nekaj let neizbežno vodi v smrt. Cilj dopolnilnega sistemskega zdravljenja je torej preprečitev ponovitve bolezni in s tem ozdravitev. Če se bolnici rak dojk ponovi v isti ali drugi (kontralateralni) dojki in/ali v področnih bezgavčnih ložah, je bolezen kljub ponovitvi še zmeraj potencialno ozdravljiva. Včasih je treba sistemsko terapijo aplicirati pred operativnim zdravljenjem, v tem primeru govorimo o neoadjuvantnem (predoperativnem) zdravljenju (npr. pri lokalno napredovalem raku dojk, vedno pri vnetnem raku dojk). S tovrstnim pristopom zmanjšamo primarni tumor v dojki in tako včasih omogočimo ohranitev dojke, hkrati pa tudi že vplivamo na mikrozasevke.

V dopolnilnem sistemskem zdravljenju uporabljamo kemoterapijo, hormonsko terapijo in proti HER2 usmerjeno zdravilo trastuzumab (tabela 1). Trenutno poteka več kliničnih raziskav in v bližnji prihodnosti bomo poleg teh zdravil verjetno uporabljali še druga proti HER2 usmerjena zdravila (npr. pertuzumab in neratinib). V največji meri je odločitev glede dopolnilnega sistemskega zdravljenja odvisna od ocenitve tveganja za ponovitev bolezni, ki ga določajo tako anatomski obseg bolezni kot tudi biološke značilnosti tumorja. Anatomski obseg bolezni določata velikost tumorja in prizadetost področnih pazdušnih bezgavk; večji kot je tumor in večje kot je število prizadetih pazdušnih bezgavk, slabša je prognoza bolezni. Biološke značilnosti tumorja določajo stopnja diferenciacije (gradus) in proliferacije (antigen Ki67 v jedru izražajo samo rakave celice, ki so v fazi celične delitve), izraženost jedrnih estrogenskih (ER) in progesteronskih receptorjev (PR) ter prekomerna izraženost HER2 na zunanji membrani rakave celice. Pri bolnicah, ki imajo večji obseg bolezni oziroma biološko agresivnejšo bolezen, je tveganje za ponovitev bolezni večje, zato so običajno deležne intenzivnejšega in kompleksnejšega sistemskega dopolnilnega zdravljenja. Dejavniki, ki določajo biološke značilnosti tumorja, kot so ER, PR in HER2, so hkrati tudi tarče za dopolnilno hormonsko zdravljenje oziroma za zdravljenje s trastuzumabom. Zdravljenje s hormonsko terapijo in s trastuzumabom ni učinkovito pri bolnicah, katerih tumorji ne izražajo ustreznih tarč. Zelo pomembno je, da so patološki laboratoriji, v katerih določajo ER, PR, HER2 in Ki-67, ustrezno usposobljeni in akreditirani za tovrstno delo. Napačna opredelitev biološkega potenciala tumorja in tarč seveda lahko vodi tudi v povsem neustrezno sistemsko zdravljenje. Tabela 2 prikazuje histopatološke značilnosti različnih molekularnih podtipov raka dojk in priporočene oblike dopolnilnega sistemskega zdravljenja.

Tabela 2. Histopatološke značilnosti različnih podtipov zgodnjega raka dojk in običajna priporočena sistemska zdravljenja

Molekularni podtipi raka dojk	Značilnosti	Priporočeno dopolnilno sistemsko zdravljenje
Luminalni A	ER + in/ali PR + HER2 - nizek Ki-67	Hormonska terapija
Luminalni B	ER + in/ali PR + HER2 - visok Ki-67	Kemoterapija in hormonska terapija
HER2+	ER +/- in/ali PR +/- HER2+	Kemoterapija in trastuzumab, v primeru hormonsko odvisne bolezni tudi hormonska terapija
Bazalni podtip	ER - in PR - HER2 - (trojno negativna bolezen)	Kemoterapija

ER – estrogenski receptor; PR – progesteronski receptor; Ki-67 – antigen, ki ga v jedru izražajo samo celice, ki se delijo

DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO

V dopolnilnem zdravljenju raka dojk običajno uporabljamo več citostatikov hkrati, torej polikemoterapijo. Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo traja od 3 do 4,5 meseca, odvisno od terapevtske sheme, ki jo uporabimo. Bolnicam s HER2-pozitivnim (ne glede na izraženost hormonskih receptorjev) ali trojno negativnim rakom dojk (tumor ne izraža ER, PR in HER2), ki imata običajno agresiven biološki potencial, tako rekoč skoraj vedno priporočimo tudi dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo (tabela 2). Ne glede na obseg bolezni pa dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo običajno ne potrebujejo bolnice s hormonsko močno odvisnim in HER2-negativnim rakom dojk (luminalni rak), katerih tumorji kažejo hkrati tudi nizko proliferacijsko aktivnost (nizko izraženost Ki67) (tabela 2). Izjema so le bolnice, ki imajo vešje število pazdušnih bezgavk. Nekatere bolnice s hormonsko odvisnim in HER2-negativnim rakom dojk (manj intenzivna izraženost ER in/ali PR in mejna proliferacijska aktivnost tumorja) vseeno imajo lahko korist od dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo in v dvoumnih primerih se lahko poslužimo genske analize primarnega tumorja (npr. Oncotype DX, MammaPrint, EndpoPredict, PAM 50). Če genski testi pokažejo, da ima tumor kljub izraženim hormonskim receptorjem agresiven biološki potencial, priporočimo tudi dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo. Dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo skoraj vedno poteka intravensko. Najpogostejši akutni neželeni učinki med zdravljenjem s kemoterapijo so izguba las (alopecija), slabost in bruhanje, utrujenost, vnetje ustne in črevesne sluznice (mukozitis), pojav vročine ob upadu nevtrofilnih granulocitov (febrilna nevtropenija), spremembe kože in nohtov in senzorična nevropatija. Resni kasni zapleti, povezani z antraciklinskimi citostatiki, so okvara miokarda, mielodisplastični sindrom oziroma akutna levkoblastna levkemija in se pojavljajo zelo redko. Najpogostejši kasni zaplet zdravljenja s taksanskimi citostatiki je senzorična nevropatija.

DOPOLNILNO HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Jedrna hormonska receptorja ER in/ali PR izraža približno 70 odstotkov vseh rakov dojk. Od hormonskih zdravil v dopolnilnem zdravljenju uporabljamo tamoksifen, ki je selektivni modulator ER-α (nadalje ER), kar pomeni, da v samem tumorju blokira ER, v nekaterih zdravih tkivih v telesu pa stimulira ER (npr. maternična sluznica in kosti). Posledično se zaradi njegove parcialne agonistične aktivnosti v določenih zdravih tkivih lahko pojavijo s tem povezani neželeni učinki, npr. rak telesa maternice (tabela 3). Tamoksifen v dopolnilnem zdravljenju uporabljamo tako pri premenopavznih kot tudi pomenopavznih bolnicah. Nasprotno zaviralce aromataze (anastrozol, letrozol in ekzemestan), ki zavirajo pretvorbo androgenov v estrogene v perifernih tkivih, uporabljamo samo pri pomenopavznih bolnicah. Z zaviralci aromataze raven serumskega in tkivnega estrogena pri pomenopavznih bolnicah znižamo na tako rekoč nezaznavne vrednosti. Pri premenopavznih bolnicah zaviralci aromataze v monoterapiji niso učinkovita oblika sistemskega zdravljenja. Najnovejša dognanja kažejo, da pri visoko tveganih premenopavznih bolnicah zavrtje ovarijske funkcije v kombinaciji s tamoksifenom ali zaviralci aromataze lahko dodatno zmanjša tveganje za ponovitev bolezni v primerjavi s samo tamoksifenom. Seveda kombinirano dopolnilno hormonsko zdravljenje lahko povzroči več neželenih učinkov kot samo tamoksifen, še posebno pri zelo mladih bolnicah. V tabeli 2 so prikazani najznačilnejši neželeni učinki posameznih oblik sistemskega zdravljenja, ki jih uporabljamo v dopolnilnem zdravljenju. Medtem ko zdravljenje s tamoksifenom in zaviralci aromataze poteka peroralno, medikamentozno zavrtje ovarijske funkcije z zaviralci LHRH izvajamo v obliki podkožnih injekcij (subkutano). Možna je tudi kirurška odstranitev jajčnikov (ovariektomija). V skladu z aktualnimi dognanji dopolnilno hormonsko zdravljenje pri večini bolnic traja od 5–10 let, lahko tudi do 15 let. Trajanje dopolnilnega hormonskega zdravljenja je odvisno od tveganja za ponovitev bolezni. Bolnice s hormonsko odvisnim rakom dojk, ki imajo večje tveganje za ponovitev raka dojk, dopolnilno hormonsko zdravljenje običajno prejemajo dlje. Načeloma dopolnilno hormonsko zdravljenje potrebujejo vse bolnice, katerih primarni tumorji izražajo ER in/ali PR.

Tabela 3. Vrste hormonskega zdravljenja in njihovi najznačilnejši neželeni učinki

Vrsta hormonskega zdravljenja	Neželeni učinki
Tamoksifen	Vročinski oblivi
	Venski trombembolizmi, cerebrovaskularni inzult
	Vaginalni izcedek, hipertrofija maternične sluznice in polipi, rak telesa maternice
	Zadrževanje tekočin, mišični krči
	Katarakta, retinopatija
	Zvišani serumski trigliceridi

Vrsta hormonskega zdravljenja	Neželeni učinki
Zaviralci aromataze	Vročinski oblivi Vaginalna suhost in atrofija Bolečine v sklepih in mišicah, sindrom karpalnega kanala Izguba mineralne kostne gostote in pojav osteoporoze Ishemična srčna bolezen
Fulvestrant	Vročinski oblivi Blage gastrointestinalne težave Lokalna reakcija na mestu intramuskularne injekcije
Megestrol acetat (progestagen)	Izboljšan apetit, povečanje telesne teže Gastrointestinalne težave Vročinski oblivi Venski trombembolizmi

DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE S TRASTUZUMABOM

Trastuzumab je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti transmembranskemu receptorju HER2, ki ga na zunanji membrani rakave celice prekomerno izraža 15–20 odstotkov vseh rakov dojk. V sklopu dopolnilnega zdravljenja bolnice s HER2-pozitivnim rakom dojk prejemajo trastuzumab v skupnem trajanju enega leta, običajno v obliki intravenskih ali podkožnih injekcij. Običajno vse bolnice s HER2-pozitivnim rakom dojke prejmejo tudi zdravljenje s kemoterapijo. Trastuzumab je relativno dobro prenosljiv, lahko pa v redkih primerih povzroči kardiotoksičnost, ki je za razliko od antraciklinske kardiotoksičnosti običajno reverzibilna. Pri približno 50 odstotkih bolnic s HER2-pozitivnim rakom dojk tumorji izražajo tudi ER in/ali PR. Pri teh bolnicah poleg trastuzumaba prihaja v poštev tudi dopolnilno hormonsko zdravljenje, kot je navedeno zgoraj.

VPLIV PRIDRUŽENIH BOLEZNI IN BOLNIČINIH ŽELJA

Na odločitev glede vrste sistemskega zdravljenja poleg same bolezni vplivajo tudi bolničine pridružene bolezni in želje. Na primer bolnice, ki že ima srčno popuščanje, v sklopu dopolnilnega sistemskega zdravljenja ne bomo zdravili s potencialno kardiotoksičnimi antraciklinskimi citostatiki (adriamicin ali epirubicin) ali trastuzumabom. Podobno bolnice, ki za nobeno ceno ne želi prehodne izgube las (alopecije), ne bomo zdravili z antraciklinskimi ali taksanskimi citostatiki, pa četudi je njeno tveganje za ponovitev bolezni visoko.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI

Pri nekaterih bolnicah z zgodnjim rakom dojk bolezen včasih kljub zdravljenju zgodnjega raka čez nekaj časa razseje, v redkih primerih pa je bolezen razsejana že ob prvi prezentaciji bolezni. Bolnice z razsejanim rakom dojk v povprečju lahko živijo še 3–4 leta. V določenih podskupinah bolnicah, kot je npr- Her-2 pozitiven rak dojke z najnovejšimi sistemskimi zdravljenji lahko dosežemo srednje preživetje v trajanju 5-6- let. V sistemskem zdravljenju razsejane bolezni uporabljamo vsa zdravila, ki jih uporabljamo tudi v sistemskem zdravljenju zgodnjega raka dojk. Poleg teh pa v zdravljenju razsejane bolezni uporabljamo še nekatera druga zdravila, ki jih v dopolnilnem zdravljenju zaenkrat še ne uporabljamo (npr. hormonsko zdravilo fulvestrant, proti HER2 usmerjeno zdravilo T-DM1; tabela 1). S sistemskim zdravljenjem pri bolnicah z razsejanim rakom dojk želimo doseči zazdravitev. Poleg podaljšanja življenja je v tem obdobju za bolnice zelo pomembna tudi kakovost življenja, zato želimo uporabiti čim bolj učinkovita in hkrati tudi čim manj toksična zdravila, torej zdravila z ugodnim terapevtskim indeksom.

ZDRAVLJENJE HORMONSKO ODVISNEGA RAKA DOJK

Če gre za hormonsko odvisno bolezen, v zdravljenju razsejane bolezni v prvi vrsti pride v poštev hormonsko zdravljenje (tabela 1). Oddaljeni zasevki se po bioloških značilnostih le redko razlikujejo od primarnega tumorja. Principi zdravljenja s hormonsko terapijo pri napredovalem raku dojk so enaki kot pri zgodnjem raku. S hormonsko terapijo lahko dosežemo dolgotrajne zazdravitve (remisije), velika prednost hormonske terapije pa je tudi njen relativno ugodni profil neželenih učinkov (tabela 3), ki je vsekakor bolj ugoden kot profil neželenih učinkov med zdravljenjem s kemoterapijo. Pri nekaterih bolnicah je kljub razsejani bolezni hormonsko zdravljenje učinkovito več let. V primeru odpovedi hormonske terapijo pridejo v poštev ostale oblike sistemskega zdravljenja, vključno s kemoterapijo (tabela 1). V zadnjem času intenzivno potekajo raziskave, s pomočjo katerih poskušamo bolje razumeti razvoj mehanizmov odpornosti na hormonsko zdravljenje pri bolnicah z razsejanim rakom dojk. Na primer, kombinacija steroidnega zaviralca aromataze ekzemestana v kombinaciji s tarčnim zdravilom everolimusom, ki zavira znotrajcelično signalno molekulo mTOR, lahko pomembno izboljša preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnicah, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem z nesteroidnim zaviralcem aromataze. Podobno čas do napredovanja bolezni lahko podaljša tudi kombinacija hormonske terapije in zaviralcev od ciklina odvisne kinase 4/6; inhibicija te kinase prepreči prehod rakave celice iz G1 v S fazo ciklusa celične delitve (tabela 1). Citostatike v zdravljenju razsejane bolezni običajno uporabljamo v monoterapiji in sekvenčno. S tem pristopom zmanjšamo verjetnost pojava hujših neželenih učinkov, ki bolnicam lahko pomembno okvarijo kakovost življenja, ne vplivamo pa bistveno s tem načinom zdravljenja na preživetje. Nikoli v zdravljenju raz-

sejane bolezni istočasno ne uporabimo hormonske terapije in kemoterapije, saj izsledki kliničnih raziskav ne podpirajo tovrstnega zdravljenja.

ZDRAVLJENJE HER2-POZITIVNE BOLEZNI

Spoznanje, da nekateri raki dojk prekomerno izražajo HER2, je vodilo v razvoj zelo učinkovitih, proti HER2 usmerjenih zdravil: monoklonskih protiteles trastuzumaba, pertuzumaba in T-DM1 (trastuzumab, konjugiran s citostatikom emtanzinom) ter male molekule lapatiniba. Ta zdravila so izrazito izboljšala izhod bolnic z razsejanim HER2-pozitivnim rakom dojk in tovrstno zdravljenje je med najboljšimi modeli za tarčno zdravljenje in personaliziran pristop k zdravljenju v onkologiji. S temi zdravili zdravimo samo bolnice, katerih raki prekomerno izražajo HER2. Proti HER2 usmerjena zdravila lahko kombiniramo s kemoterapijo, s hormonsko terapijo (če bolezen poleg HER2 izraža tudi hormonske receptorje) ali pa med seboj (npr. trastuzumab in lapatinib). Izsledki kliničnih raziskav kažejo, da je med zdravljenjem HER2-pozitivnega razsejanega raka dojk ključno, da bolnice ves čas zdravljenja prejemajo eno od oblik zdravljenja proti HER2.

ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNE BOLEZNI

V zdravljenju trojno negativne razsejane bolezni zaenkrat prihaja v poštev samo zdravljenje s kemoterapijo. Izsledki raziskav kažejo, da je trojno negativni rak dojk heterogena bolezen in da bi nekatere bolnice s tem podtipom raka dojk lahko imele korist od antiandrogene hormonske terapije oziroma imunoterapije, ki vključuje zaviralce PD-1 (Programm Cell Death Protein-1) ali PD-L1 (Program Cell Death Protein – Ligand 1. Trenutno potekajo klinične raziskave, katerih izsledki bodo v bližnji prihodnosti dali odgovore na ta vprašanja.

PODPORNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Tako v zdravljenju zgodnjega kot tudi napredovalega raka dojk je pomembno podporno sistemsko zdravljenje. V zadnjih letih smo bili priča velikemu napredku v razvoju zdravil proti slabosti in bruhanju (antiemetiki), ki jih največ uporabljamo med zdravljenjem s kemoterapijo. Učinkovita kontrola slabosti in bruhanja med zdravljenjem s kemoterapijo je pomembna iz dveh razlogov: bolnici med zdravljenjem omogočimo boljšo kakovost življenja in hkrati dosežemo, da prejme vse predvideno sistemsko zdravljenje. Zaradi slabega nadzora slabosti in/ali bruhanja bolnica lahko odkloni nadaljnje zdravljenje, s tem pa si poslabša možnost za optimalni izhod bolezni. S sodobnim zdravljenjem lahko preprečimo slabost in/ali bruhanje pri 80 do 90 odstotkih bolnic, ki so zdravljene z visoko emetogeno kemoterapijo (npr. antraciklinskimi citostatiki). Od antiemetikov v onkologiji največ uporabljamo setrone (zaviralce serotoninskega receptorja, npr. granisetron), aprepitant in netupitant (zaviralca receptorja nevrokinin[NK]-1), glukokortikoide in metoklopramid (antagonist dopaminskih receptorjev). V

primeru prebijajoče slabosti in/ali bruhanja je antiemetično terapijo potrebno ustrezno intenzivirati.

Bolnice s kostnimi zasevki imajo zvečano tveganje za številne zaplete, npr. kostne zlome. Tem bolnicam lahko s pomočjo bisfosfonatov ali denosumaba, ki zavirajo aktivnost osteoklastov, zmanjšamo tveganje za tovrstne zaplete in tako omogočimo boljšo kakovost življenja.

NADZOR PO ZDRAVLJENJU

Bolnice z operabilnim rakom dojk, ki so po končanem dodatnem zdravljenju brez težav, potrebujejo sorazmerno malo kontrol in predvsem slikovnih in laboratorijskih preiskav. Raziskave so namreč pokazale, da preživetje bolnic, ki so bile pod intenzivnejšim algoritmom kontrol, ni boljše. Daleč najpomembnejša preiskava je letna mamografija za odkrivanje ponovitev tumorja v dojki ali novega primarnega raka dojk.

Trenutno so veljavi priporočila, navedena v tabeli 4.

Tabela 4. Program pregledov in preiskav po končanem zdravljenju raka dojk

	Prva tri leta	Tretje do peto leto	Po petem letu
Anamneza in klinični pregled	Na 3–6 mesecv	Na 6–12 mesecev	Enkrat letno
mamografija	Enkrat letno		
Laboratorijske in slikovne preiskave	Le ob klinično sumljivih simptomih in znakih		

Seveda se lahko zdravnik, če ima za to razloge, lahko odloči za pogostejše kontrole. Pri bolnicah z višjimi stadiji bolezni so pogostnost kontrol in obseg preiskav bolj individualni.

KJE NAJ POTEKA ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Zdravljenje raka dojk je dokazano uspešnejše, če poteka v specializiranih ustanovah, ki dosegajo minimalno število novih bolnic letno (vsaj 150), imajo osebje z poglobljenim znanjem na področju raka dojk ter primerno opremo. Namen teh zahtev je zagotoviti vsem ženskam dostop do enako dobrega zdravljenje raka dojk. Pogoji za take ustanove so natančno določeni in veljavni na evropski ravni. Zanje je značilno, da zdravljenje poteka timsko, multidisciplinarno in multiprofesionalno.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2012. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2015.
2. Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S. in sod. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5): v8–30.
3. Harris, J. R., Lippman, M. E., Morrow, M., Osborne, C. K. Diseases of the Breast. 5. izdaja. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
4. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4. Izdaja; 2006.
5. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2014. a http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/smernice_in_klinicne_poti/smernice/ (dostop marca 2016).
6. Borštnar, S., Duratović Konjević, A., Grašić-Kuhar, C. (ur.). Šola raka dojk, Ljubljana, 13. maj 2016. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje za senologijo, SZD; 2016: 115.
7. Breast Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Verzija 1.2016; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (dostop marec 2016).
8. Clarke, M., Collins, R., Darby, S. in sod. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366: 2087–2106.
9. Zhu, X., Verma, S. Targeted therapy in her2-positive metastatic breast cancer: a review of the literature. Curr Oncol 2015; 22(Suppl 1): S19–28.
10. Ribeiro, J., Sousa, B., Cardoso, F. Optimal approach in early breast cancer: adjuvant and neoadjuvant treatment. EJC Suppl 2013; 11: 3–22.
11. Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A. in sod. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 2015; 26: 1533–1546.
12. Cardoso, F., Costa, A., Norton, L. in sod. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 2014; 25: 1871–1888.
13. Blamey, R., Cataliotti, L. The requirements of a specialist Breast Unit. Eur J Cancer 2000; 36: 2288–2293, Revision 2004, www.eusoma.org.
14. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2014.
15. http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/smernice_in_klinicne_poti/smernice/ (dostop marec 2016).

23 RAKI TORAKALNIH ORGANOV

Anton Crnjac, Tanja Čufer, Karmen Stanič

POVZETEK

Rak pljuč je najpogostejši rak in vzrok smrti zaradi raka v svetu in pri nas. Preživetja bolnikov z rakom pljuč so še vedno slaba, saj je večina teh rakov odkritih v lokoregionalno razširjenem ali razsejanem stadiju. Glavni etiološki dejavnik je kajenje, 80 odstotkov raka pljuč namreč ugotovimo pri kadilcih. Rak pljuč v grobem delimo na drobnocelični (DRP) in nedrobnocelični rak pljuč (NDRP), tega pa v žlezni, ploščatocelični in drugače opredeljeni rak pljuč. Redkejši so karcinoidi in velikocelični nevroendokrini rak pljuč. DRP in ploščatocelični rak pljuč sta predvsem raka kadilcev, medtem ko se ostali raki pljuč pojavljajo tudi pri nekadilcih. Z metodami molekularne diagnostike je mogoče danes NDRP razdeliti v molekularne podtipe, kot sta EGFR mutirani ali ALK pozitivni rak pljuč, pri katerih je možno tarčno zdravljenje. Najpogostejši simptomi so kašelj, težko dihanje, utrujenost, izguba telesne teže in bolečina v prsnem košu. V diagnostičnem postopku je pomemben odvzem tkiva z bronhoskopijo ali CT vodeno biopsijo, za ocenitev stadija bolezni pa je treba opraviti CT prsnega koša, CT zgornjega abdomna in CT glave. Pri bolnikih z nerazsejano boleznijo pred zdravljenjem opravimo tudi PET-CT. Izbor zdravljenja raka pljuč je odvisen od stadija in biologije bolezni ter od lastnosti bolnika. Operabilni rak pljuč (stadij I) zdravimo z radikalnim kirurškim zdravljenjem, stadij II pa še s pooperativno, adjuvantno kemoterapijo. Bolnike z lokoregionalno razširjeno boleznijo (stadij III) zdravimo s kemoterapijo in radikalnim lokalnim obsevanjem. Bolnike z razsejano boleznijo stadija IV pa zdravimo s sistemskim zdravljenjem s citostatiki, tarčnimi zdravili ali imunoterapijo. Pri razsejanem raku pljuč je pomemben del zdravljenja paliativno zdravljenje, za lajšanje težav posežemo tudi po paliativnem obsevanju. Domet zdravljenja je pri operabilnem in lokoregionalno razširjenem raku pljuč ozdravitev, pri razsejanem raku pa samo zazdravitev.

Mezoteliom plevre je redek rak, ki je večinoma (80 %) posledica izpostavljenosti azbestu. Ločimo epiteloidni, sarkomatoidni in mešani tip mezotelioma plevre. Epiteloidni tip mezotelioma ima boljšo prognozo. Trimodalno zdravljenje, ki vključuje plevralno pnevmonektomijo ali dekortikacijo plevre, kemoterapijo ter postoperativno obsevanje, lahko vodi v ozdravitve, vendar je možno samo pri

mlajših bolnikih v dobrem splošnem stanju. Pri ostalih bolnikih je izbira zdravljenja kemoterapija na osnovi platine, ki lahko vodi v zazdravitev. Bolnikove težave lahko uspešno omilita plevrodeza ali paliativno obsevanje mest, kjer tumor vrašča v torakalno steno.

Timične neoplazme so zelo redki raki. Ločimo timome, ki so dobro diferencirani tumorji in visoko ozdravljivi z radikalnim kirurškim posegom, in timični karcinom, ki je običajno agresiven tumor, ki pogosto zaseva in ga zdravimo s kemoterapijo na osnovi platine.

UVOD

Med tumorji torakalnih organov predstavljamo epidemiologijo, klinično sliko, diagnostiko in zdravljenje rakavih tvorb, ki vzniknejo v organih prsnega koša. Podrobneje sta predstavljena glavna predstavnika tumorjev prsnega koša, in sicer rak pljuč ter mezoteliom. Krajše podpoglavje je namenjeno timičnim neoplazmam, ki spadajo med redke rake. Te neoplazme vzniknejo v organu sprednjega mediastinuma, timusu.

V prsnem košu lahko vzniknejo tudi limfomi, germinalni tumorji in tumorji mehkih tkiv in kosti ter zasevki številnih drugih rakov, vendar ti raki ne spadajo v ozko področje tumorjev torakalnih organov in so podrobno predstavljeni v drugih poglavjih. Ker je zdravljenje primarnega raka z vznikom v torakalnih organih drugačno od zdravljenja drugih rakov in zasevkov, je zelo pomembna diferencialna diagnostika rakavih sprememb v prsnem košu, ki jo obravnava v zadnji razdelek tega poglavja.

Rak požiralnika, ki sicer zraste v torakalni votlini, vznikne pa iz celic prebavnega trakta, je predstavljen v poglavju o raku prebavil.

RAK PLJUČ

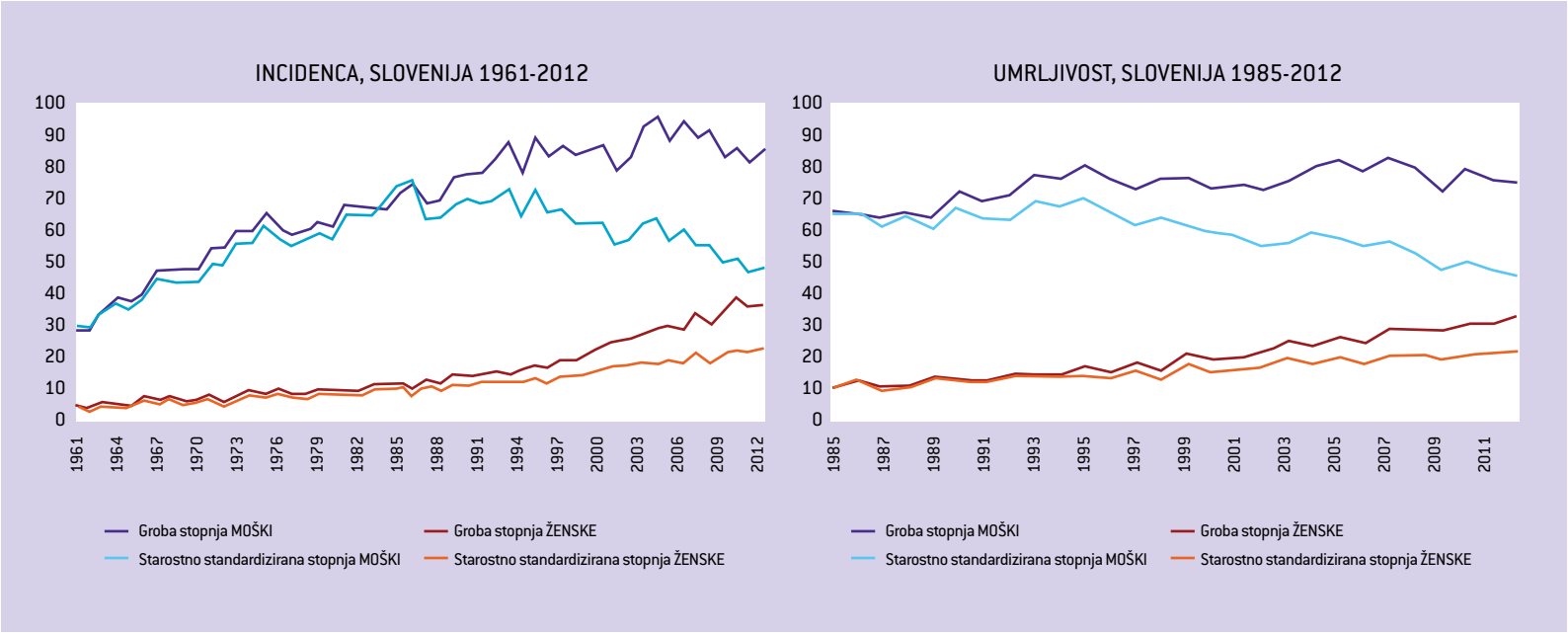
EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca

Rak pljuč je že desetletja v svetu najpogostejši med vsemi raki. Po podatkih GLOBOCAN-a je postal leta 2012 ne več samo najpogostejši rak, za katerim umirajo ljudje po svetu, ampak je tudi najpogostejši rak, za katerim ljudje po svetu zbolevajo. V letu 2012 so zabeležili 1,8 milijona novih primerov, kar predstavlja 12,9 % vseh primerov raka. Najvišjo incidenco so zabeležili v srednji in vzhodni Evropi (53/100.000), najnižjo pa v srednji in zahodni Afriki (1,7/100.000). Pri moških je po incidenci pljučni rak v svetu na prvem mestu, v Evropi na drugem, pri ženskah pa je tako v svetu kot v Evropi na tretjem mestu. Incidenca raka pljuč raste predvsem v nerazvitem svetu. V razvitem svetu in pri nas pa je opazen

porast incidence pri ženskah, medtem ko se je incidenca pri moških ustalila. V državah, ki so med prvimi omejile kajenje (npr. ZDA), je incidenca pri moških že v upadanju.

V Sloveniji je rak pljuč po pogostnosti vseh rakov na tretjem mestu pri moških in na četrtem mestu pri ženskah. Po podatkih registra raka za Slovenijo je v letu 2013 za rakom pljuč na novo zbolelo 1249 bolnikov, 858 moških in 391 žensk. Skupna groba incidenčna stopnja leta 2013 je bila pri moških 84,5/100.000 in je bila stabilna, pri ženskah pa 37,7/100.000 in je bila v porastu. Predvideva se, da je delež žensk med bolniki z rakom pljuč od četrtine v letu 2012 že narastel na tretjino v letu 2015. Največji delež bolnikov je bil pri ženskah v starostni skupini 55 do 60 let, pri moških pa v skupini 65 do 70 let. Časovni trend grobe in starostno standardizirane stopnje prikazuje slika 1.



Slika 1. Časovni trend grobe in starostno standardizirane stopnje pljučnega raka (Vir: SLORA)

Umrljivost

Umrljivost za rakom pljuč je še vedno visoka, po podatkih registra raka sta v Sloveniji leta 2013 za rakom pljuč umrla 1102 bolnika, groba umrljivostna stopnja je znašala 53,7/100.000 prebivalcev. Od vseh smrti za rakom tega leta je delež raka pljuč kar 19 % vseh smrti in je vodilni vzrok umrljivosti za rakom pri vseh prebivalcih in pri moških ter drugi najpogostnejši vzrok smrti zaradi raka pri ženskah, takoj za rakom dojk. Zaradi visoke umrljivosti je prevalenca bolnikov z rakom pljuč majhna: konec leta 2013 je bilo v Sloveniji samo 2783 prebivalcev, ki so kadar koli zboleli za rakom pljuč.

Preživetje

Preživetja bolnikov z rakom pljuč so še vedno slaba in se zadnje desetletje niso bistveno izboljšala. To je posledica dejstva, da raka pljuč pri več kot polovici bolnikov odkrijemo v napredovalih stadijih in da do pred nekaj leti za večino bolnikov nismo imeli učinkovitega zdravljenja.

Skupna petletna preživetja bolnikov z rakom pljuč v svetu kot pri nas znašajo okoli 14 %, nekoliko opaznejši porast preživetja je moč opaziti po letu 2005. Tako je bilo petletno preživetje žensk, ki so v Sloveniji zbolele za rakom pljuč, v letih 2009–2013 za 3 % višje od preživetja obolelih v letih 2004–2008 (19,3 proti 16,3 %), pri moških pa je ta porast skromnejši (13,2 proti 11,6 %).

Etiološki dejavniki

Kajenje je poglavitni vzrok za nastanek raka pljuč, in sicer naj bi bil vzrok za okoli 80 % primerov. Nevarnost za pojav raka pljuč se pri kadilcih viša tako s številom pokajenih cigaret dnevno kot tudi s trajanjem kajenja. Ob prenehanju kajenja se nevarnost za pojav raka pljuč začne nižati in naj bi dosegla raven nekadilcev po približno 10–15 letih. Kljub temu pa je bilo v raziskavi, opravljeni na ženski populaciji, ugotovljeno, da se nevarnost ne zniža na raven nekadilcev niti po 30 letih. Po trenutnih ocenah se približno polovica novo odkritih primerov raka pljuč pojavi pri bivših kadilcih. Pasivno kajenje je prav tako močan dejavnik za pojav raka pljuč. V primerjavi s partnerji nekadilcev je pri partnerjih kadilcev okoli 20 % večje tveganje za razvoj raka pljuč. Približno 25 % rakov pljuč pri nekadilcih je posledica tobačnega dima v neposrednem okolju.

Cigaretni dim vsebuje številne kancerogene. Kajenje povzroča pojav vseh tipov raka pljuč, vendar pa je vpliv največji pri drobnoceličnem raku pljuč, ki je skoraj izključno prisoten le pri kadilcih. Kajenje cigar prav tako povezujejo s pojavnostjo raka pljuč, vendar je tveganje nižje kot pri kadilcih cigaret, kar je najverjetneje posledica dejstva, da kadilci cigar ne inhalirajo dima. Iz istega razloga je tveganje nižje tudi pri kadilcih pip. Po drugi strani pa lahke cigarete nimajo dokazane prednosti v primerjavi z drugimi tipi cigaret, saj so bile nižje vrednosti katrana in nikotina, ki so navedene na škatlicah ter v oglasnih sporočilih, nezanesljivo določene. V zadnjih letih je vse bolj popularna uporaba e-cigaret, pri katerih se namesto dima vdihujejo pare, ki ravno tako vsebujejo nikotin in druge kancerogene snovi. Zaenkrat nimamo zanesljivih podatkov o varnosti pri dolgotrajni uporabi.

Med ostalimi dejavniki tveganja za pojav raka pljuč je izpostavljenost nevarnim substancam v delovnem okolju in v naravi. Med te substance spadajo azbest, radon in nekatere težke kovine, kot so nikelj, krom, kadmij in kobalt. Azbestu so izpostavljeni predvsem delavci pri proizvodnji izdelkov, ki vsebujejo azbest, ter delavci v gradbeništvu, ladjedelništvu in pri proizvodnji ter montaži izolacijskih materialov. Izdelki, ki vsebujejo azbest, se počasi opuščajo, vendar je treba vedeti, da znaša latentna doba med izpostavljenostjo in obolevanjem za rakom pogosto desetletje ali več. Radon je kemično neaktiven plin, ki nastaja pri razgradnji urana. Rudarji, ki

so izpostavljeni višjim stopnjam radona, imajo zato večje tveganje za raka pljuč. Pri rudarjih, ki kadijo, pa je tveganje za raka pljuč tudi za desetkrat večje.

Predhodni rak pljuč pomeni povečano tveganje zbolevanja za novim rakom pljuč. Prav tako imajo večje tveganje zbolevanja za rakom pljuč bolniki, ki so preboleli raka glave in vratu. Pri teh bolnikih je vzrok verjetno enak dejavnik tveganja, to je kajenje.

Tudi visoke doze sevanja so povezane z večjim tveganjem zbolevanja za rakom pljuč. Povečano tveganje se na primer pojavi pri bolnicah z rakom dojk in limfomi, ki so bili obsevani v predelu prsnega koša, še posebno v primerih, ko ti bolniki po obsevanju posežejo po cigaretah.

Zanesljivih podatkov o dedni ogroženosti za raka pljuč ni na voljo. Ob tem ko zaradi opuščanja kajenja v razvitem svetu ugotavljajo vedno več nekadilskih rakov, vedno pogosteje opažajo pozitivno družinsko anamnezo raka pljuč pri obolelih. Gotovo bomo v naslednjih letih z boljšim poznavanjem genoma raka pljuč sposobni prepoznati tudi posamezne spremembe v genomu, povezane z družinsko obremenjenostjo za rakom pljuč.

Primarna in sekundarna preventiva raka pljuč

Preprečevanje in opuščanje kajenja je najboljša pot za zmanjšanje bremena raka pljuč. Zato so izrednega pomena protikadilski zakoni, kakršnega je leta 2007 sprejela tudi Slovenija. Posledica tega zakona je zmanjšanje deleža aktivnih kadilcev v Sloveniji na okoli 27 % prebivalstva. Žal pa je še vedno velik problem Slovenije kajenje med najstniki. Tudi zmanjšanje izpostavljenosti drugim kancerogenom, kot sta azbest in radon, v delovnem okolju, je izrednega pomena za zmanjšanje zbolevanja za rakom pljuč.

Študije preprečevanja pljučnega raka z retinoidi, z vitaminom E ali selenom so bile vse brez izjeme negativne. V nasprotju s pričakovanji sta dve od teh raziskav pokazali celo povezavo med višjim tveganjem za razvoj raka pljuč in vnosom betakarotena v populaciji z že predhodno visokim tveganjem, to je pri kadilcih.

Sistematičnega presejanja raka pljuč zaenkrat še ne smatrajo za upravičeno. Kljub temu da pri večini obolelih raka pljuč odkrijemo v napredovalem stadiju, kar posebej poudarja pomen in vlogo presejanja pri odkrivanju bolezni v začetnih stadijih, ko so možnosti ozdravitve boljše, za sedaj nimamo na voljo zadovoljive metode zgodnjega odkrivanja bolezni. Tri vrste presejanj, ki so jih preizkušali za odkrivanje raka pljuč, so rentgensko slikanje prsnega koša, citološka analiza sputuma ter nizkodozni spiralni CT. Ta se kaže kot najbolj obetavna metoda za presejanje raka pljuč, še zlasti če bo mogoče dodatno, ob veliki senzitivnosti, izboljšati tudi njeno specifičnost ter zmanjšati izpostavljenost sevanju. Raziskava, ki je vključevala nizkodozni CT, je pri težkih kadilcih pokazala značilno, okoli 20-odstotno relativno znižanje umrljivosti zaradi raka pljuč. Vloga presejanja z nizkodoznim CT pri bolnikih z visokim tveganjem za razvoj raka pljuč, kot so dolgoletni kadilci in še bolj bolniki, ki so že preboleli rak pljuč ali rak glave in vratu, se zato zdi vedno bolj upravičena.

Ključne točke

- Rak pljuč je četrti najpogostejši rak in najpogostejši vzrok smrti, povezanih z rakom, v Sloveniji. Incidenca pri ženskah narašča, pri moških pa že upada.
- Petletna preživetja bolnikov z rakom pljuč so še vedno slaba in znašajo okoli 14 %, ob tem pa je že viden porast preživetij za obolele od leta 2005 dalje, zlasti pri ženskah.
- Glavni etiološki dejavnik je aktivno kajenje, ki je povezano z okoli 80 % rakov pljuč, dodatni dejavniki so izpostavljenost pasivnemu kajenju, azbestu, radonu ali sevanju.
- Študije preprečevanja raka pljuč z retinoidi ali drugimi prehranskimi dodatki so bile vse negativne.
- Presejanje raka pljuč se zaenkrat ni izkazalo za upravičeno, z izboljšanimi tehnikami CT preiskave pa je pričakovati, da bo presejanje z nizkodoznim CT kmalu upravičeno pri najbolj ogroženih populacijah.

PATOLOGIJA

Po patomorfologiji pljučni rak delimo v grobem na nedrobnocelični (NDRP) in drobnocelični rak pljuč (DRP). NDRP nadalje delimo v žlezni rak, ploščatocelični rak in ne drugače opredeljeni nedrobnocelični rak pljuč, h kateremu spadajo adenoskvamozni karcinom, sarkomatoidni karcinom in drugi (tabela 1, slika 2). Med druge rake pljuč uvrščamo nevroendokrine tumorje, med katere spadajo velikocelični nevroendokrini rak pljuč, tipični ter atipični karcinoid. Med širšo skupino rakov nevroendokrinega izvora spada tudi DRP.

Tabela 1. Patomorfološki tipi raka pljuč in njihova pogostnost

Tip	Pogostnost
Žlezni rak pljuč	45 %
Ploščatocelični rak pljuč	25 %
Ne drugače opredeljeni rak pljuč	10 %
Drobnocelični rak pljuč	15 %
Velikocelični nevroendokrini rak pljuč ter karcinoidi	5 %

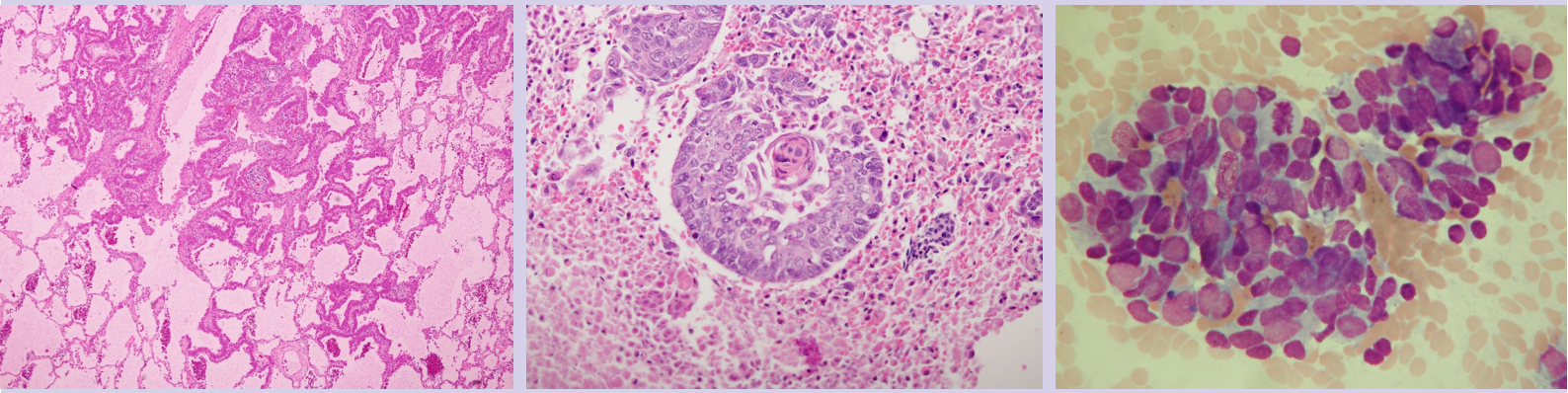
Med preinvazivne lezije, iz katerih se lahko razvije rak pljuč, uvrščamo ploščatocelično displazijo, atipično adenomatozno hiperplazijo in difuzno idiopatsko hiperplazijo pljučnih nevroendokrinih celic. Spremembe najpogosteje odkrijemo naključno. Atipična adenomatozna hiperplazija se lahko kaže na rentgenogramu pljuč kot predeli mlečnega stekla premera, manjšega od 5 mm.

Nedrobnocelični rak pljuč

Nedrobnocelični rak pljuč delimo na žlezni, ploščatocelični in ne drugače opredeljeni NDRP. Termin ne drugače opredeljeni NDRP uporabljamo v celičnih in malih tkivnih vzorcih, ko z osnovnimi imunohistokemičnimi preiskavami ne

uspemo natančneje opredeliti raka in morfološko ni prepričljivih znakov žlezne ali ploščatocelične diferenciacije. Žlezni rak je danes že najpogostejši histološki podtip raka pljuč, njegova incidenca je v porastu in obsega že okoli 45 % vseh rakov pljuč. Ta rak je enako pogost pri ženskah kot pri moških in je najpogostejši rak pljuč pri nekadilcih. Navadno zraste na periferiji pljuč in ima manj agresivno rast kot drugi raki pljuč. Pri temu tipu raka so najpogostejše danes znane spremembe v genomu rakave celice, kot sta mutacije receptorja za epidermalni rastni dejavnik (mutacije EGFR) in genske prerazporeditve ALK.

Ploščatocelični rak obsega okoli 25 % vseh rakov pljuč. Pogostejši je pri kadilcih in je v upadanju. Ta rak zraste navadno centralno, pogosto povzroča velike tumorje, ki radi nekrotizirajo in tvorijo abscese. Ne drugače opredeljeni NDRP obsega približno 10 % vseh rakov pljuč. Njegov delež je ob uvajanju vedno novih imunohistokemičnih označevalcev za opredelitev NDRP v upadu. Pri teh tumorjih gre načeloma za slabo diferencirane rake s slabo prognozo.



Slika 2. Histomorfološka slika žleznega raka pljuč, ploščatoceličnega raka pljuč in drobnoceličnega raka pljuč (od leve proti desni)

Drobnocelični rak pljuč

Drobnocelični rak pljuč se praviloma pojavlja samo pri kadilcih. Delež tega raka obsega okoli 15 % vseh rakov pljuč in se manjša. Tumor definirajo majhne celice z malo citoplazme, finozrnatim jedrnim kromatinom in brez nukleola. Imunohistokemično jih opredeljuje nevroendokrini fenotip s prisotnostjo označevalca CD 56 ali drugih nevroendokrinih označevalcev (kromogranin, sinaptofizin). Primarni tumor je pogosto lociran centralno in skupaj z mediastinalnimi bezgavkami tvori bezgavčni tumor. Drobnocelični rak pljuč raste pogosto pod sluznico in je povezan s paraneoplastičnimi sindromi. Za ta rak sta značilna zelo hitra rast in zasevanje, zaradi česar je skoraj vedno odkrit v napredovalih stadijih bolezni in ima slabo prognozo.

Nevroendokrini tumorji pljuč

Nevroendokrini tumorji pljuč vključujejo karcinoide (tipični in atipični) ter velikocelični nevroendokrini rak pljuč. Nevroendokrini raki pljuč obsega okoli 5 %

vseh rakov pljuč. Velikocelični nevroendokrini rak je tumor visoke malignostne stopnje, tipični in atipični karcinoidi pa so tumorji nizke in vmesne malignostne stopnje. Za omenjene rake je značilen nevroendokrini fenotip, ki ga potrdimo imunohistokemično. Značilna označevalca sta kromogranin in sinaptofizin. Med 20 in 40 % bolnikov s tipičnimi kot tudi atipičnimi karcinoidi so nekadilci, medtem ko so skoraj vsi bolniki z velikoceličnim nevroendokrinim rakom kadilci. Velikocelični nevroendokrini rak je hitrorastoč rak z agresivno histološko sliko in hitrim potekom bolezni.

Karcinoidi so maligne rašče nevroendokrinih celic z majhnim številom mitoz, ki se delijo na tipični in atipični tip, pri čemer ima atipčni bolj maligne histološke (večje število mitoz, nekroze in višja proliferacijska aktivnost tumorskih celic) in klinične značilnosti. Tipični karcinoidi zrastejo običajno centralno in endobronhialno, medtem ko se atipični karcinoidi pojavljajo bolj periferno. Prognoza bolnikov s tipičnimi karcinoidi je po kirurški odstranitvi odlična. Nasprotno so atipični karcinoidi večji, z večjim številom mitoz in imajo večjo tendenco zasevanja ter slabšo prognozo.

Molekularna biologija raka pljuč

V zadnjem desetletju smo priča velikemu napredku v poznavanju molekularne biologije raka pljuč, zlasti NDRP. Spoznani so bili številni molekularni označevalci NDRP, ki opredeljujejo rast in zasevanje ter s tem prognozo bolezni in odgovor na tarčno zdravljenje. Žal določljivih tarč, za katere bi imeli že razvita tarčna zdravila pri ploščatoceličnem in drobnoceličnem raku pljuč, zaenkrat še ne poznamo. Najpomembnejši molekularni označevalec NDRP, ki pomeni tudi tarčo za usmerjeno tarčno zdravljenje, so aktivirajoče mutacije v genu za EGFR. Te mutacije so prisotne v okoli 15 % primarnih tumorjev pri beli populaciji in pri kar 40 % azijske populacije. Pogostejše so pri neploščatoceličnem NDRP, nekadilcih in ženskah. Znana je tudi že genska prerazporeditev ALK, ki je prisotna pri okoli 5 % bolnikov z NDRP, prav tako najpogosteje pri bolnikih z neploščatoceličnim NDRP in nekadilcih. Tudi ta molekularni označevalec je tarča za zdravljenje s tarčnimi zdravili, tokrat proti ALK usmerjenimi inhibitorji. Trenutno je pri nedrobnoceličnem raku pljuč znanih vsaj deset molekularnih tarč (ROS1, KRAS, HER2, PIK3CA, BRAF, MET idr.), ki bodo v prihodnje gotovo pomenile izhodišče za učinkovito tarčno zdravljenje. Določanje mutacij EGFR in genske prerazporeditve ALK pri bolnikih z neploščatoceličnim NDRP pa spada danes že v standardno oskrbo bolnikov z namenom odločitve o tarčnem zdravljenju. Mutacije EGFR določamo v primarnem tumorju ali zasevkih raka pljuč z metodo verižne reakcije s polimerazo v realnem času (RT-PCR), gensko prerazporeditev ALK z metodo in situ hibridizacije in imunohistokemijo. Uvaja pa se tudi nova metoda, imenovana sekvencioniranje nove generacije, s katero bo mogoče v enem vzorcu tkiva hkrati določiti veliko število genomskih sprememb rakave celice.

Ker se rakave celice tekom zdravljenja prilagajajo in pogosto razvijejo nove molekularne označevalce, je smiselno ob sumu na rezistenco na določeno tarčno

zdravljenje ponovno odvzeti tkivo (tki. ponovna re/biopsija) in ponovno določiti molekularne označevalce. Namen tega odvzema je določitev novih genskih sprememb, ki so se razvile med zdravljenjem z določenim tarčnim zdravilom in za katere imamo že razvita tarčna zdravila nove generacije, kot je rezistenčna mutacija EGFR T790M, ali pa so ta v razvoju. Nekatere molekularne označevalce lahko danes določamo že v cirkulirajoči tumorski DNA (ctDNA), ki jo pridobimo s preprostim odvzemom krvi.

Ključne točke

- Rak pljuč delimo v grobem na drobnocelični in nedrobnocelični. Ta dva raka obsegata 95 % vseh malignih tumorjev pljuč. Preostanek tvorijo drugi raki pljuč.
- Delež DRP je okoli 15 % vseh rakov pljuč, je rak kadilcev in je v upadanju.
- Najpogostejši NDRP je žlezni rak pljuč, ki obsega okoli 45 % vseh rakov pljuč in je v porastu.
- Pri neploščatoceličnem NDRP je danes razpoznanih že več molekularnih označevalcev, ki so tarča za učinkovito tarčno zdravljenje, npr. mutacije EGFR, genske prerazporeditve ALK.
- Nevroendokrini tumorji pljuč so redki, mednje spadajo karcinoidi z nizko ali srednjo malignostno stopnjo in dobro prognozo ter nevroendokrini velikocelični karcinomi z visoko malignostno stopnjo in posledično slabo prognozo. Med nevroendokrine rake v širšem pomenu spada tudi DRP.

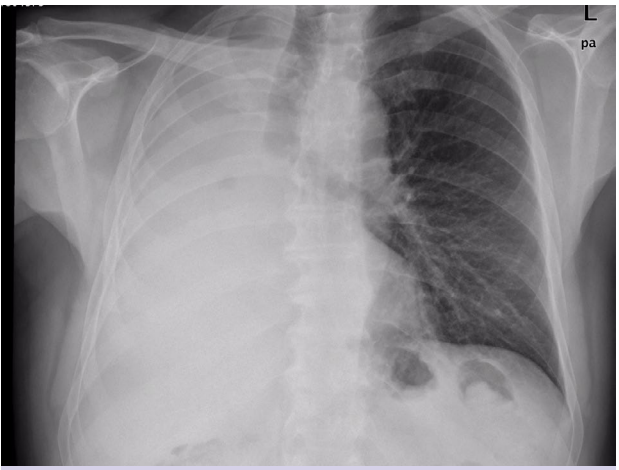
KLINIČNA SLIKA

Pri desetini bolnikov odkrijemo pljučni rak naključno in bolnik nima nobenih težav. Pri večini bolnikov z rakom pljuč pa so prisotni simptomi, ki so posledica lokalne rasti tumorja, rasti v oddaljenih organih ali pa gre za sistemske znake (tabela 2). Simptomi so odvisni od lege tumorja. Centralni tumorji najpogosteje povzročajo kašelj, ki se pri kadilcih spremeni iz običajnega kadilskega jutranjega kašlja v stalnega, bolniki imajo več izmečka in težko dihajo. Izguba teka, izčrpanost in hujšanje so značilni znaki napredovale bolezni, čeprav jih bolniki pogosto navajajo že v zgodnjih stadijih bolezni. Težko dihanje lahko nastane zaradi obstrukcije dihalnih poti s tumorjem, ki povzroči atelektazo in funkcionalno izključi del pljuč iz dihalnega procesa (slika 3). Pogoste so postobstruktivne pljučnice. Pritisk tumorja na večje dihalne poti lahko povzroči piskanje in stridor. Tumor ali povečane bezgavke zaradi pritiska na požiralnik lahko povzročijo motnje požiranja. Večji desnostranski hitrorastoči centralni tumorji vtiskujejo zgornjo votlo veno in povzročijo otekanje obraza in polnost vratnih ven. Pogoste so tudi bolečine v prsnem košu in krvavo obarvan izmeček (hemoptize). Če se tumor nahaja v levih pljučih, lahko zajetje ali pritisk tumorja na živec imenovan laringeus recurrens povzroči hripavost. Periferni tumorji običajno povzročajo simptome kasneje in so ob odkritju že lokalno napredovali. Pri redkejši obliki raka vrhov pljučnih režnjev (sulcus superior tumor ali Pancoastov tumor) je bolečina običajno huda in se širi v vrat in ramo. Razvije se lahko tudi Hornerjev sin-

drom (ptoza, anhidroza, mioza) zaradi zajetja simpatičnega živčevja s tumorjem. Redkeje se pljučni rak najprej pokaže s simptomi, ki so posledica oddaljenih zasevkov, npr. z bolečino v kosteh zaradi skeletnih zasevkov, glavobola in bruhanja zaradi zasevkov v možganih ali oteženega dihanja zaradi malignega plevralnega izliva.

Tabela 2. Simptomi pljučnega raka

Zelo pogosti:	Pogosti:	Manj pogosti:
Kašelj	Utrujenost	Krvavo obarvan izmeček
Težko dihanje	Izguba telesne teže	Hripavost
Izmeček	Bolečina v prsnem košu	Paraneoplastični sindromi
	Ponavljajoče pljučnice	Bolečine v kosteh
		Glavobol in/ali drugi nevrološki simptomi



Slika 3. Popolna atelektaza desnega pljučnega krila zaradi zapore glavnega bronha s tumorjem. Viden je vlek traheje v desno.

Pri raku pljuč so pogosti tudi paraneoplastični sindromi, povzročeni s humoralnimi dejavniki, ki jih proizvajajo rakave celice (tabela 3). Pri bolnikih z NDRP sta najpogostejša hiperkalcemija in hipertrofična osteoartropatija. Kljub temu da hiperkalcemijo najpogosteje povzročajo difuzni kostni zasevki, je ta pri približno 10–15 % bolnikov posledica ektopične proizvodnje parathormonu podobnega peptida ali drugih humoralnih substanc. Bolniki s hiperkalcemijo navajajo pretirano žejo, zaprtje, bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, svojci opažajo zmedenost. Hipertrofično osteoartropatijo definirajo zadebeljeni prsti, v hujših primerih pa tudi bolečine v sklepih in dolgih kosteh. Paraneoplastični sindromi so še pogostejši pri DRP. Nepravilno izločanje antidiuretičnega hormona (ADH) se pojavi kar pri desetini bolnikov. Sindrom nepravilnega, povečanega izločanja ADH se kaže kot motnje elektrolitov, zlasti hiponatriemija in hiperozmolarnost urina, klinično pa se kažejo kot utrujenost, mišična oslabelost, izguba teka, zmedenost in krči. Edina učinkovita metoda zdravljenja tega sindroma je zdravljenje primarnega raka. Povišana proizvodnja kortikotropnih hormonov lahko povzroči Cushingov sindrom, ki vodi v izgubo mišičnega tkiva, hipertenzijo, hiperglikemijo ter hipokalemijo. Klasični fizični znaki Cushingovega sindroma večinoma niso vidni. DRP pljuč je dostikrat povezan tudi s paraneoplastičnimi nevrološkimi nepravilnostmi od cerebralne degeneracije, encefalopatije do optičnega nevritisa. Ta stanja so povezana z različnimi protinevronalnimi protitelesi. Pri približno 1 % bolnikov se pojavi Lambert-Eatonov miastenični sindrom, ki ga označuje oslabitev proksimalnih mišic. Ena prvih težav, ki jo omenjajo bolniki, je težava pri vstajanju iz sedečega položaja. V nasprotju s pravo miastenijo gravis se moč mišic popravi ob zadostni fizični aktivnosti ter zdravljenju raka. Pri bolnikih s pljučnim rakom so pogoste tudi trombembolije.

Tabela 3. Najpogostejši paraneoplastični sindromi raka pljuč

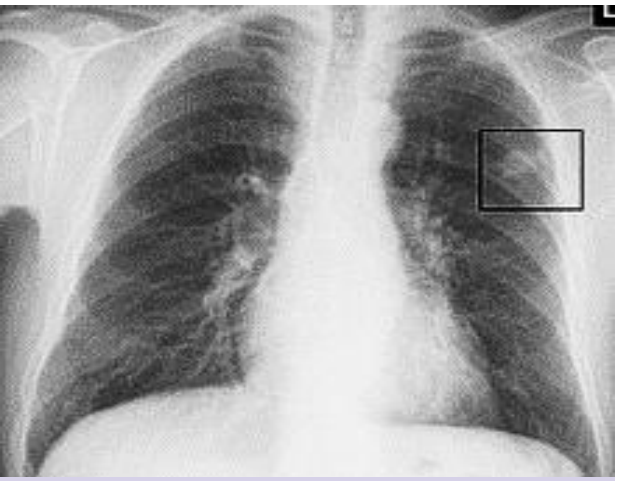
Nedrobnocelični rak pljuč	Drobnocelični rak pljuč
Hiperkalcemija	SIADH (sindrom nepravilnega izločanja ADH)
Hipertrofična osteoartropatija	Cushingoidni sindrom
	Nevrološke težave (encefalopatija, miastenični sindrom, optični nevritis idr.)

DIAGNOSTIKA

Dokončno diagnozo pljučnega raka postavimo s patološkim pregledom tkiva primarnega tumorja ali zasevkov. V sklop popolne diagnostike pljučnega raka spadajo, ob dobri anamnezi in kliničnem pregledu, še slikovne preiskave in invazivne nekirurške ali kirurške preiskave.

Namen diagnostičnih postopkov je mikroskopska potrditev bolezni, ugotovitev razširjenosti bolezni in ovrednotenje funkcionalnega stanja bolnika za načrtovanje najustreznejšega načina zdravljenja. Določanje vrednosti serumskih tumorskih označevalcev pri raku pljuč nima dovolj velike napovedne vrednosti, da bi jih rutinsko določali za opredelitev obsega bolezni pred zdravljenjem.

Slikovne preiskave



Slika 4. Tumorska zgostitev v levih pljučih

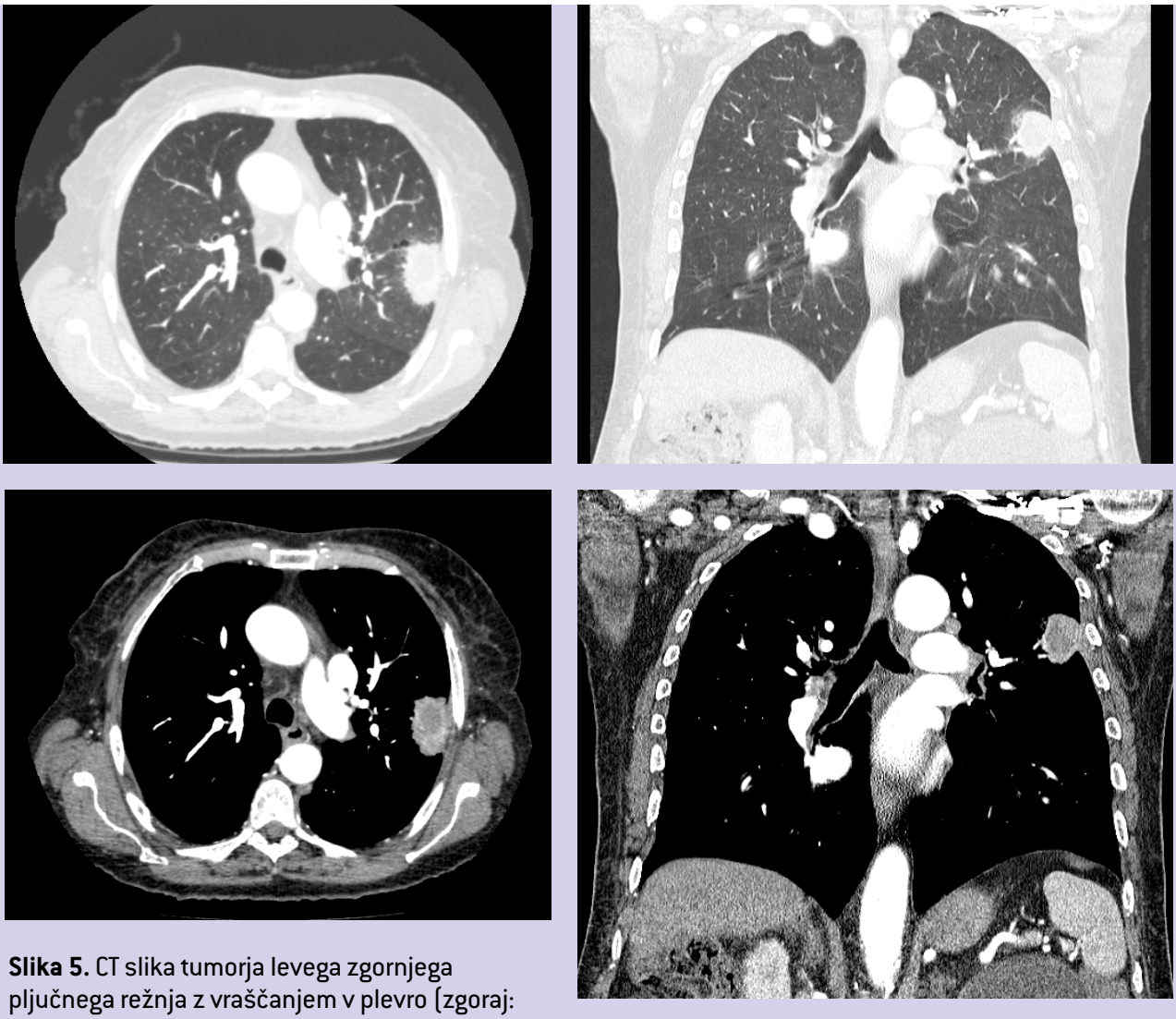
Radiološki pregled pljuč

Osnovni diagnostični postopek je rentgenogram pljuč v dveh projekcijah, P/A (postero-anteriorna) (slika 4) in stranska prileţna slika. Kljub dejstvu, da z omenjeno slikovno preiskavo ne dobimo dovolj natančnih podatkov o samem tumorju in prizadetosti bezgavk, nam slika lahko prikaže:

- tumorsko maso s kavitacijo (razpadajoči tumor) ali brez nje,
- atelektazo ali pnevmonijo zaradi tumorske obstrukcije bronha,
- poudarjen pljučni hilus zaradi povečanih bezgavk,
- plevralni izliv,
- dvig prepone,
- unilateralne ali bilateralne pljučne metastaze.

Računalniška tomografija (CT)

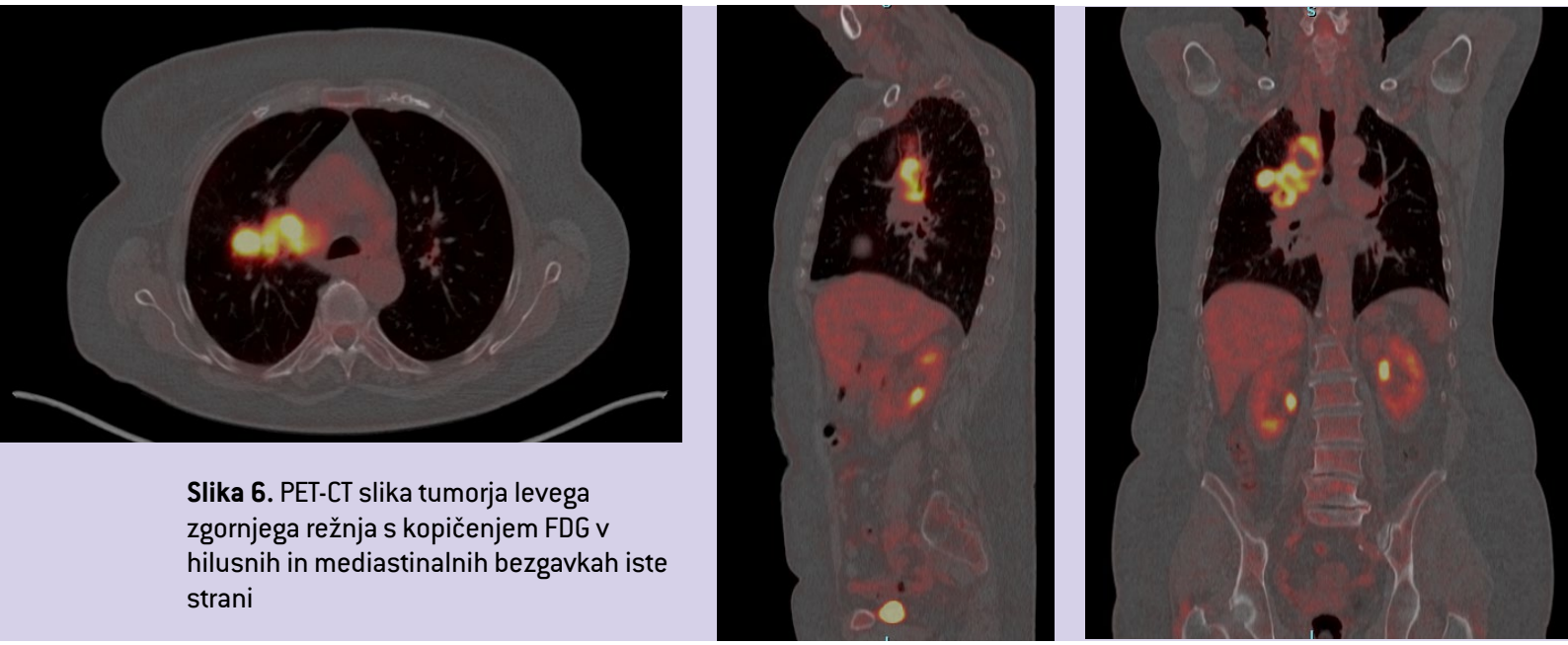
CT preiskava prsnega koša s kontrastnim sredstvom je osrednja preiskava za določitev lokalne rasti tumorja v pljučih, njegovo morebitno preraščanje v sosednje strukture ali prsno steno in prikaza prizadetosti regionalnih bezgavk (slika 5). Poda nam tudi podatek o morebitni destrukciji kostnih struktur zaradi zasevkov. Preiskavo dopolnimo s pregledom zgornjega abdomna (zasevki v jetrih ali nadledvičnicah) in glave (zasevki v možganih). Nizkodozni spiralni CT se kaže kot obetavna metoda za mogoče presejanje raka pljuč v prihodnosti.



Slika 5. CT slika tumorja levega zgornjega pljučnega režnja z vraščanjem v plevro (zgoraj: pljučno okno, spodaj: mediastinalno okno)

Pozitronsko emisijska tomografija v kombinaciji s CT (PET-CT)

PET-CT z označevalcem 18-fluorodeksoglukozo (FDG) pokaže poleg morfologije sprememb tudi presnovo glukoze v lezijah. Velika senzitivnost preiskave temelji na dejstvu, da rakasto tkivo zelo intenzivno presnavlja glukozo in se na posnetkih prikaže kot vroča lezija (slika 6). Kljub številnim prednostim, ki nam jih omogoča preiskava, moramo biti pri interpretaciji izvidov previdni, saj vnetni procesi in poškodbe kažejo podobne karakteristike presnove glukoze in lahko pomenijo napačno uvrščanje potencialno ozdravljivih oblik pljučnega raka v višje stadije. Punkcija in histološka verifikacija predvsem mediastinalnih bezgavk je obvezna za potrditev rakave rasti v bezgavkah. Pomanjkljivost preiskave je tudi slabši prikaz lezij, ki so manjše od 1 cm. Zaradi intenzivne presnove glukoze v možganih PET-CT ni ustrezna preiskava za določitev razsoja bolezni v možgane. PET-CT je danes obvezna preiskava za potrditev operabilnega oziroma lokoregionalno omejenega stadija bolezni pred napotitvijo bolnika na radikalno zdravljenje.



Slika 6. PET-CT slika tumorja levega zgornjega režnja s kopičenjem FDG v hilusnih in mediastinalnih bezgavkah iste strani

Druge radiološke preiskave

Magnetna resonanca ni rutinska slikovna preiskava pri diagnosticiranju pljučnega raka, poda pa preciznejše podatke kot CT pri sumu na vraščanje tumorja v medpljučje, velike žile in torakalno steno ter pri dokazovanju zasevkov v možganih.

Ultrazvočna preiskava ima omejeno vlogo v diagnostiki pljučnega raka. Pomembna je za dokazovanje morebitnih zasevkov v jetrih, nadledvičnicah ali povečanih bezgavkah nadključničnih kotanj in vratu. Kot preiskovalno metodo v prsnem košu jo uporabljamo le za določitev manjših količin morebitnega plevralnega izliva. Pomembni preiskavi za prikaz in biopsijo mediastinalnih bezgavk pa sta endobronhialni ultrazvok (EBUS) in transezofagealni endoskopski ultrazvok (EUS).

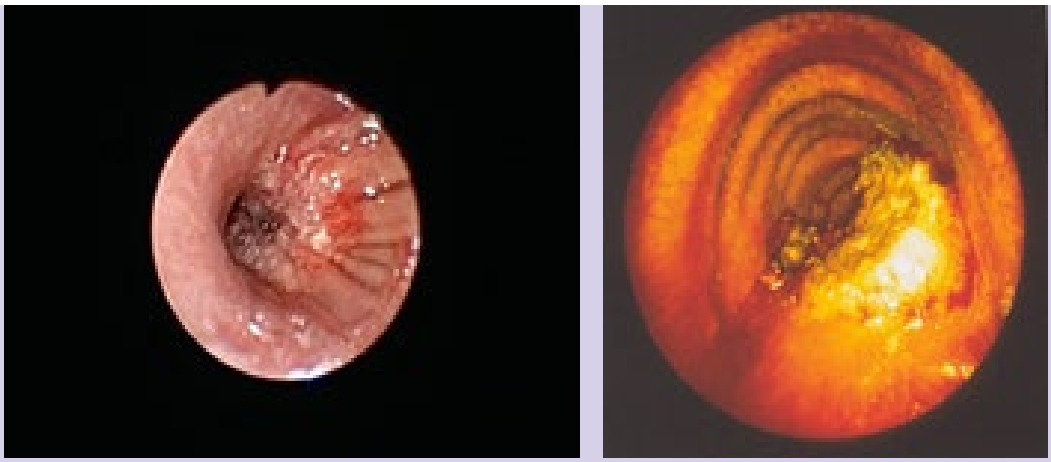
Scintigrafija kosti je slikovna preiskava za dokazovanje zasevkov v okostju. Spada med obvezne preiskave pri sumu na kostne zasevke. Nadomesti jo lahko PET-CT.

Preiskave za pridobitev tkiva

Bronhoskopija

Bronhoskopija z upogljivim instrumentom je osnovna neinvazivna endoskopska preiskava za pridobitev tkiva pljučnega raka. Omogoča nam pregled traheobronhialnega vejevja, natančno opredelitev mesta in oblike tumorskih sprememb ter ciljane odvzeme patološkega tkiva za citološke ali histološke preiskave (slika 7). Glede na lego in rast tumorja lahko pri bronhoskopiji odkrijemo centralno ležeče tumorje, ki deloma ali popolno zapirajo lumen bronhusa. Bronhoskopsko lahko dobimo dober material za preiskavo s pomočjo biopsije, krtačenja ali izpiranja. Pri submukozno ali peribronhialno ležečih tumorjih, ki zapirajo svetlino bronhusa ali se kažejo kot edem, eritem ali zadebelitev sluznice, je potrebno pri-

dobivanje materiala s pomočjo submukozne igelne biopsije ali transbronhialne igelne aspiracije (TBNA). Ker periferno ležečih tumorjev z bronhoskopijo ne vidimo, lahko material pridobimo s pomočjo bronhoalveolarne lavaže ali bolj zanesljivo s transtorakalno CT vodeno punkcijo.



Slika 7. Bronhoskopski prikaz pljučnega tumorja

Transtorakalna igelna biopsija

Kadar pri bronhoskopiji ne uspemo dobiti ustreznega materiala za mikroskopsko potrditev tumorja, opravimo transtorakalno CT vodeno punkcijo tumorskih sprememb skozi steno prsnega koša.

Invazivne kirurške metode

S pomočjo **videoasistirane torakalne kirurgije** (angl. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery – VATS) lahko z biopsijo ali resekcijo pridobimo vzorce za histološko analizo iz periferno ležečih tumorjev, tumorskih sprememb plevre in ipsilateralnih ali kontralateralnih hilarnih ali mediastinalnih bezgavk. Posamezne regije spremenjenih bezgavk, ki so sicer nedostopne drugim preiskovalnim metodam (aortopulmonalno okno, paraezofagealne in paraaortalne bezgavke, desnostranske paratrahealne bezgavke), lahko pregledamo in biopsiramo s pomočjo VATS.

Cervikalna in parasternalna **mediastinoskopija** sta kirurški metodi za pregled medpljučja in odvzem materiala za histološko potrditev bolezni. Natančna določitev obsega bolezni v medpljučju je ključnega pomena za bolnike s karcinomom pljuč, saj se zdravljenje bolnikov s prizadetimi mediastinalnimi bezgavkami razlikuje od zdravljenja bolnikov brez prizadetih bezgavk.

Po opravljenih kliničnih, slikovnih in invazivnih preiskavah določimo anatomski obseg bolezni in stadij histološko potrjenega raka pljuč. Stadij bolezni in bolnikov splošni zdravstveni status sta pomembni izhodišči, ki narekujeta optimalni način zdravljenja in okvirno prognozo bolezni. Za določitev stadija pljučnega raka uporabljamo mednarodno klasifikacijo TNM, pri čemer pomeni T primarni tumor, N bezgavke in M zasevke (tabeli 4 in 5).

Trenutno je še v veljavi 7. klasifikacija TNM, čeprav je sprejeta že nova, 8. klasifikacija TNM, ki bo stopila v veljavo leta 2018. Nekaj sprememb je zlasti v velikosti tumorja in pripadajočem stadiju T in v opredelitvi oligometastatske bolezni.

Tabela 4. Razvrstitev pljučnih karcinomov po 7. klasifikaciji TNM

Primarni tumor pljuč (T)	
Tx	Primarnega tumorja ni mogoče potrditi; prisotnost rakavih celic je mogoče dokazati le v izpljunku ali aspiratu bronhusa.
T0	Odsotnost primarnega tumorja
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor v pljučnem tkivu je manjši od 3 cm in leži višje (proksimalno) od lobarnega bronha. Obdan je s pljučnim tkivom.
T1a	Tumor ≤ 2 cm
T1b	Tumor > 2 cm ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm ≤ 7 cm. Vrašča v glavni bronh in je oddaljen vsaj 2 cm od karine ali vrašča v popljučnico (plevro visceralis) in povzroča atelektazo ali pneumonitis periferno od tumorja, vendar ne zajema celih pljuč.
T2a	Tumor > 3 cm ≤ 5 cm.
T2b	Tumor > 5 cm ≤ 7 cm.
T3	Tumor > 7 cm ali tumor, ki vrašča v sosednje strukture (torakalno steno, prepono, frenični živec, mediastinalno plevro ali osrčnik), ali tumor, ki je oddaljen < 2 cm od karine, ali je prisotna atelektaza ali pneumonitis celotnih pljuč, ali so prisotni ločeni tumorski infiltrati v istem režnju.
T4	Tumor katere koli velikosti, ki vrašča v medpljučje, srce, velike žile, sapnik, požiralnik, hrbtenico, karino traheje, povratni živec, ali prisotni ločeni tumorski infiltrati v drugem istostranskem režnju
Bezgavke (N)	
Nx	Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti.
N0	Brez zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1	Prisotni zasevki v ipsilateralnih pljučnih, peribronhialnih in hilarnih bezgavkah
N2	Prisotni zasevki v ipsilateralnih mediastinalnih in/ali subkarinalnih bezgavkah
N3	Prisotni zasevki v bezgavkah medastinuma in hilusa nasprotne strani, zasevki v skalenskih ali nadključničnih bezgavkah iste ali nasprotne strani
Oddaljeni zasevki (M)	
M0	Ni oddaljenih zasevkov.
M1	Prisotni oddaljeni zasevki
M1a	Ločeni tumorski infiltrati v kontralateralnem lobusu, prisotnost plevralnih zasevkov ali maligni plevralni ali perikardialni izliv
M1b	Zasevki v oddaljenih organih

Tabela 5. Razvrstitev pljučnega raka v stadije

Okultni karcinom	TxN0M0
Stadij 0	TisN0M0
Stadij IA	T1aN0M0
	T1bN0M0
Stadij IB	T2aN0M0
Stadij IIA	T1aN1M0
	T1bN1M0
	T2aN1M0
	T2bN0M0
Stadij IIB	T2bN1M0
	T3N0M0
Stadij IIIA	T1N2M0
	T2N2M0
	T3N1M0
	T3N2M0
	T4N0M0
	T4N1M0
Stadij IIIB	T4N2M0
	VsiTN3M0
Stadij IV	VsiT/NM1a
	VsiT/NM1b

IZBOR ZDRAVLJENJA

Izbor zdravljenja raka pljuč je odvisen od anatomskega stadija bolezni, patološke vrste raka z njegovimi biološkimi lastnostmi ter od lastnosti bolnika.

- Operabilni rak pljuč (stadij I in II) zdravimo z radikalnim kirurškim zdravljenjem in pooperativno adjuvantno kemoterapijo.
- Bolnike z lokoregionalno razširjeno boleznijo (stadij IIIA) zdravimo s kemoterapijo in sočasnim obsevanjem, če to dopušča splošno stanje bolnika, sicer pa izvedemo sekvenčno obsevanje po kemoterapiji. Nekatere bolnike v stadiju IIIA lahko zdravimo s preoperativno kemoterapijo z obsevanjem ali brez njega, ki ji sledi operacija.
- Bolnike stadija IIIB in bolnike z razsejano boleznijo stadija IV zdravimo s sistemskim zdravljenjem s citostatiki, tarčnimi zdravili ali imunoterapijo. Pri razsejani bolezni posežemo tudi po paliativnem obsevanju za lajšanje težav.

Pri oceni sposobnosti za kirurško zdravljenje in radikalno obsevalno zdravljenje moramo oceniti pljučno funkcijo pred zdravljenjem in po predvidenem zdravljenju. Pljučno funkcijo ocenjujemo na podlagi spirometrije (FVC in FEV_1) in difuzijske kapacitete (DLCO). V primeru, da sta obe vrednosti več kot 80 % normale, je bolnik sposoben za operacijo raka pljuč. V primeru nižjih vrednosti pa je treba opraviti tudi ergospirometrijo ter oceno maksimalne porabe kisika.

Izbor zdravljenja pogosto pogojuje bolnikovo splošno stanje in spremljajoče bolezni. Bolniki z rakom pljuč so navadno starejši bolniki s številnimi spremljajo-

čimi obolenji. Večina bolnikov je kadilcev in imajo v starosti, ko je rak odkrit, praviloma tudi bolezni pljuč, srca in ožilja, lahko pa tudi prizadetost ledvic in motnje presnove. To je pogosto razlog, da bolnik ni sposoben za operacijo, pa tudi ne za obsevanje ali kemoterapijo. V tem primeru je treba bolnikom zagotoviti najboljšo paliativno oskrbo. Visoka starost sama po sebi ni ovira za zdravljenje, upoštevati pa moramo predvsem biološko starost in ne samo koledarske.

Operabilni rak pljuč

Osnovno zdravljenje operabilnega raka pljuč stadija I in II je kirurška odstranitev bolezni, ki lahko pri mnogih bolnikih vodi v popolno ozdravitev. Najpogosteje uporabljen kirurški postopek je lobektomija. V primerih, ko bolezen sega čez meje enega režnja, ter pri centralno ležečih tumorjih pa je potrebna bilobektomija ali pulmektomija. Pulmektomija je povezana z več komplikacijami (fistule, empiem) po operaciji in večjo smrtnostjo. Rokavasta resekcija je potrebna pri centralno ležečih tumorjih, pri katerih se z anastomozo med krnom glavnega in distalnega bronha omogoči ohranitev zdravega pljučnega tkiva distalno od anastomoze. Manjšo resekcijo (segmentektomijo, klinasto ekscizijo) naredimo izključno pri bolnikih, ki zaradi slabe pljučne funkcije niso sposobni za izvedbo lobektomije. Lobektomija je trenutno standardno zdravljenje, potekajo pa raziskave, ki bodo odgovorile na vprašanje, ali se lahko pri bolnikih z majhnimi perifernimi tumorji izognemo lobektomiji in s segmentektomijo dosežemo enako raven ozdravitev.

Lobektomijo je mogoče izvesti tudi brez torakotomije, skozi torakoskop, z metodo VATS. Radikalno odstranitev karcinoma pljuč, ki zagotavlja vse potrebne onkološke kriterije, lahko izvedemo s pomočjo minimalno invazivne kirurgije (VATS), ki je zaradi manjše agresivnosti za bolnika manj obremenjujoč poseg, z manj pooperativnimi bolečinami in povezan s krajšo hospitalizacijo. Limfadenektomija je nepogrešljiv del radikalnega kirurškega posega. Obsega odstranitev istostranskih hilusnih in mediastinalnih bezgavk, v katere rak pljuč najpogosteje zaseva. Odstraniti je treba bezgavke vsaj iz šestih regij, od tega treh mediastinalnih. Za pregled vrste kirurških posegov za resekcijo pljučnega raka glej tabelo 6.

Tabela 6. Vrste kirurških posegov za resekcijo pljučnega karcinoma

Kirurška tehnika	Opis
Lobektomija	Največkrat uporabljen kirurški poseg, ki zagotavlja radikalno odstranitev tumorja in hkrati ohranja večji del neprizadetih pljuč posameznega hemitoraksa. Odstranimo enega od petih pljučnih režnjev. Razširjena lobektomija: odstranimo še del parietalne plevre in prsne stene. Zgodnja pooperativna smrtnost je okoli 3-odstotna.
Rokavasta resekcija bronha (bronhoplastika)	Posebna oblika lobektomije zgornjega režnja pri centralno ležečih tumorjih, ki preraščajo ustje lobarnega bronha in vraščajo v glavni bronh. Ob odstranitvi zgornjega režnja reseciramo še del glavnega bronha in napravimo anastomozo med preostankom glavnega bronha in distalnim bronhom ter tako ohranimo večji del zdravega pljučnega parenhima.

Kirurška tehnika	Opis
Angioplastika	Pri resekciji pljuč odstranimo še del s karcinomom preraščene pljučne arterije in prosta konca arterije zašijemo med seboj. Če je zajeto deblo pljučne arterije, je kirurško izvedljiva odstranitev pljučnega krila, velikokrat pa je proces inoperabilen.
Segmentektomija	Kirurška odstranitev pljučnega segmenta s tumorskim procesom na periferiji pljuč. Sodobne raziskave nakazujejo zadostnost omejene resekcije pri izbranih bolnikih.
Bilobektomija	Ob preraščanju tumorja preko fisure v sosednji reženj desnih pljuč ali pri zajetosti intermediarnega bronha lahko zaradi radikalnosti posega napravimo spodnjo (srednji in spodnji reženj) ali zgornjo (srednji in zgornji reženj) bilobektomijo.
Pnevmonektomija	Odstranitev pljučnega krila ob razširjenih ali centralno ležečih tumorjih. Za bolnika je najbolj obremenilna vrsta resekcije pljuč, pogostejši je pooperativni zaplet s formiranjem fistule reseciranega bronha in tvorba empiema. Zgodnja pooperativna smrtnost je okoli 10-odstotna.
Klinasta ekscizija	Neanatomska resekcija, ko odstranimo periferni pljučni tumor s pripadajočim pljučnim parenhimom. Izvajamo jo le izjemoma pri bolnikih, ki niso sposobni za radikalnejši poseg. Dosežena je redukcija tumorske mase, niso pa zagotovljeni onkološki kriteriji radikalne operacije.

Pri majhnih tumorjih brez prizadetosti bezgavk lahko pri bolnikih, ki niso primerni za radikalno kirurško zdravljenje ali pa ga bolnik odkloni, opravimo tudi stereotaktično obsevanje pljuč. V več manjših raziskavah je bilo pokazano, da stereotaktično obsevanje vodi v dobro lokalno kontrolo bolezni in do 80-odstotno preživetje po dveh letih.

Za nadaljnje zdravljenje je pomemben izvid patološkega pregleda odstranjenega tkiva, iz katerega je razvidna radikalnost posega (R0 – radikalno odstranjeni tumor, brez vraščanja v robove, R1 in R2 – neradikalno odstranjeni tumor z mikroskopskim (R1) ali makroskopskopskim (R2) vraščanjem v robove) in število z rakom zajetih bezgavk. Na podlagi pregleda tkiva določimo patološki stadij bolezni, in sicer pT in pN, od katerega je odvisno nadaljnje dopolnilno zdravljenje. Z dopolnilnim ali adjuvantnim sistemskim zdravljenjem, s kemoterapijo po kirurškem posegu, želimo uničiti obstoječe mikrozasevke ter preprečiti kasnejši razvoj oddaljenih zasevkov. Uspešnost dopolnilne kemoterapije pri zdravljenju zgodnjih oblik NDPR so potrdile metaanalize več posameznih raziskav, ki so pokazale kar 5-odstotno absolutno izboljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih, ki so po operaciji prejeli kemoterapijo. Podanalize so pokazale klinično pomembno uspešnost samo pri bolnikih z večjimi tumorji in prizadetostjo odstranjenih bezgavk, zato danes priporočajo dopolnilno citostatsko zdravljenje pri bolnikih s tumorji, večjimi od 4 cm, in/ali prizadetostjo bezgavk. Trenutno so bolniki v sklopu dopolnilne sistemske terapije zdravljeni s štirimi cikli kemoterapije na bazi platine (kombinacija cisplatin vinorelbin). Vloga tarčnih zdravil v dopolnilni sistemski terapiji bolnikov z izraženimi molekularnimi tarčami je še v fazi preizkušanja. Petletna preživetja bolnikov, zdravljenih z operacijo ter dopolnilno kemoterapijo, znašajo danes že okoli 60 %.

Pooperativnega obsevanja po radikalni operaciji raka pljuč ne priporočajo, saj je v preteklosti metaanaliza raziskav, v katerih so sicer uporabljali staro radioterapevtsko tehnologijo, pokazala celo slabše preživetje bolnikov z boleznijo N0 in N1. Obsevanje pa je potrebno po neradikalni operaciji, kirurški resekciji R1 in R2 in verjetno tudi pri med operacijo odkriti bolezni N2 s prizadetostjo mediastinalnih bezgavk. Poteka obsežna prospektivna raziskava, ki bo dala dokončen odgovor o morebitni uspešnosti postoperativnega obsevanja z novejšimi obsevalnimi tehnikami pri zajetju mediastinalnih bezgavk.

Pri podtipu bolezni, ki raste v prsno steno in ne povzroča zasevkov v bezgavkah (bolezen T3N0), se je radikalna resekcija z odstranitvijo dela prsne stene in tudi pripadajočega lobusa pljuč izkazala za zelo smiselno in učinkovito. Raziskave so pokazale tudi do 50-odstotne petletne stopnje preživetja.

Podatkov o kirurškem zdravljenju DRP je zelo malo. DRP izjemno redko odkrijemo v operabilnem stadiju, izjemno visoka malignostna stopnja tega tumorja pa narekuje čimprejšnje sistemsko zdravljenje. Ne glede na to pa omejeni podatki kažejo na zelo dobra preživetja bolnikov z DRP stadija I, ki so bili ob sistemski terapiji deležni tudi radikalnega kirurškega zdravljenja.

Kirurgija organov prsnega koša zaradi narave bolezni, anatomskih posebnosti in samega kirurškega pristopa spada med težje operativne postopke in postopke, ki so bolj obremenjujoči za operirance. Prav zaradi tega je v predoperativnem obdobju pomembna dobra priprava in skrbna selekcija bolnikov. Kljub sodobnemu razvoju medicinske znanosti in tehnologije ter velikemu napredku operativne tehnike se določenim pooperativnim zapletom ni mogoče izogniti. Pooperativne zaplete razdelimo v zgodnje, ki se zgodijo neposredno po operaciji (krvavitve, motnje srčnega ritma, obilnejše puščanje zraka po torakalnem drenu z možnim razvojem podkožnega emfizema itd.), in pozne (pooperativne pljučnice in bronhoplevralne fistule).

Da bi se izognili večjemu številu neugodnih zapletov, sta nadvse pomembni dobra predoperativna priprava in pooperativna rehabilitacija operirancev.

- V sklop dobre predoperativne priprave spadajo absolutno prenehanje kajenja, izvajanje telesnih aktivnosti za izboljšanje splošne telesne pripravljenosti in izvajanje dihalnih vaj za boljšo predihanost in čiščenje dihalnih poti.
- V procesu pooperativne rehabilitacije nemudoma začnemo respiratorno fizikalno terapijo za čiščenje dihalnih poti in povečanje pljučnih volumnov ter vlaženje dihalnih poti za lažje izkašljevanje. Pomembna je tudi zgodnja mobilizacija in vertikalizacija operiranca.

Lokoregionalno razširjeni rak pljuč

Lokoregionalno razširjeni rak pljuč (klinični stadij IIIA) je heterogena skupina bolezni, pri katerem ni enotnih standardov za zdravljenje in pri katerem se priporočila za zdravljenje hitro spreminjajo. Standardno zdravljenje lokoregionalno razširjenega raka pljuč, tako nedrobnoceličnega kot drobnoceličnega, vključu-

je sočasno zdravljenje z radikalnim obsevanjem in kemoterapijo. Z obsevanjem dosežemo lokalni nadzor bolezni, kemoterapija, ki deluje tudi kot radiosenzibilizator, pa pripomore k boljšemu lokalnemu nadzoru bolezni in k uničenju mikrozasevkov.

Nedrobnocelični rak pljuč

Izbor zdravljenja je individualen in je odvisen predvsem od prizadetosti mediastinalnih bezgavk. V primeru, ko so bile s CT ali PET-CT ugotovljene do 2 cm povečane mediastinalne bezgavke s patološko potrjenimi zasevki v eni mediastinalni regiji, je smiselno razmisliti o predoperativni, neoadjuvantni kemoterapiji ali kemoterapiji in sočasnem obsevanju do doze 45 Gy in nato o radikalni kirurgiji. Izsledki velike prospektivne raziskave kažejo na smiselnost takšnega zdravljenja pri bolnikih, pri katerih je mogoče izvesti radikalno kirurško zdravljenje z lobektomijo, medtem ko pulmektomija povzroči preveliko smrtnost.

Sočasna kombinacija kemoterapije in radioterapije je v primerjavi z obsevanjem v kliničnih randomiziranih raziskavah pokazala izboljšanje preživetja bolnikov. Nadalje se je izkazalo, da imajo bolniki, ki so bili zdravljeni s sočasno kemoradioterapijo za 5 % boljša preživetja in za 6 % manj lokoregionalnih ponovitev v petih letih kot bolniki, zdravljeni z zaporednim obsevanjem po kemoterapiji. Seveda pa je sočasno zdravljenje povezano z več neželenimi učinki in ga je mogoče izvesti samo pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti in brez spremljajočih bolezni. Radikalno obsevanje pomeni obsevanje primarnega tumorja z varnostnim robom ter vseh istostranskih hilusnih in mediastinalnih bezgavčnih regij ob upoštevanju doznih omejitev za zdrave organe (slika 8). Pri NDRP je doza radikalnega obsevanja 60 do 66 Gy, razdeljena v odmerke po 2 Gy na dan; zdravljenje poteka običajno 6 do 7 tednov. Pri bolnikih, pri katerih se zaradi sočasnih bolezni ne odločimo za kemoterapijo, se pogosto odločimo za radikalno obsevanje z višjimi dnevnimi dozami (2,2 do 3,0 Gy na dan), saj tako skrajšamo skupni čas zdravljenja. Pri bolnikih v slabem stanju zmogljivosti pogosto uporabimo še krajše, paliativne režime obsevanja (5 do 12 odmerkov) z visokimi dnevnimi dozami (3 do 5 Gy na dan).

V kemoterapiji ob obsevanju uporabljamo citostatike na bazi platine, najpogosteje cisplatin in etopozid, običajno dva cikla. Pri NDRP ob platini lahko uporabljamo namesto etopozida tudi taksane ali vinorelbin, v tem primeru priporočajo štiri kemoterapevtske cikle. Tarčna zdravila in imunoterapije se pri zdravljenju lokalno napredovalega pljučnega raka v kombinaciji z obsevanjem oziroma kemoterapijo trenutno še ne uporabljajo.

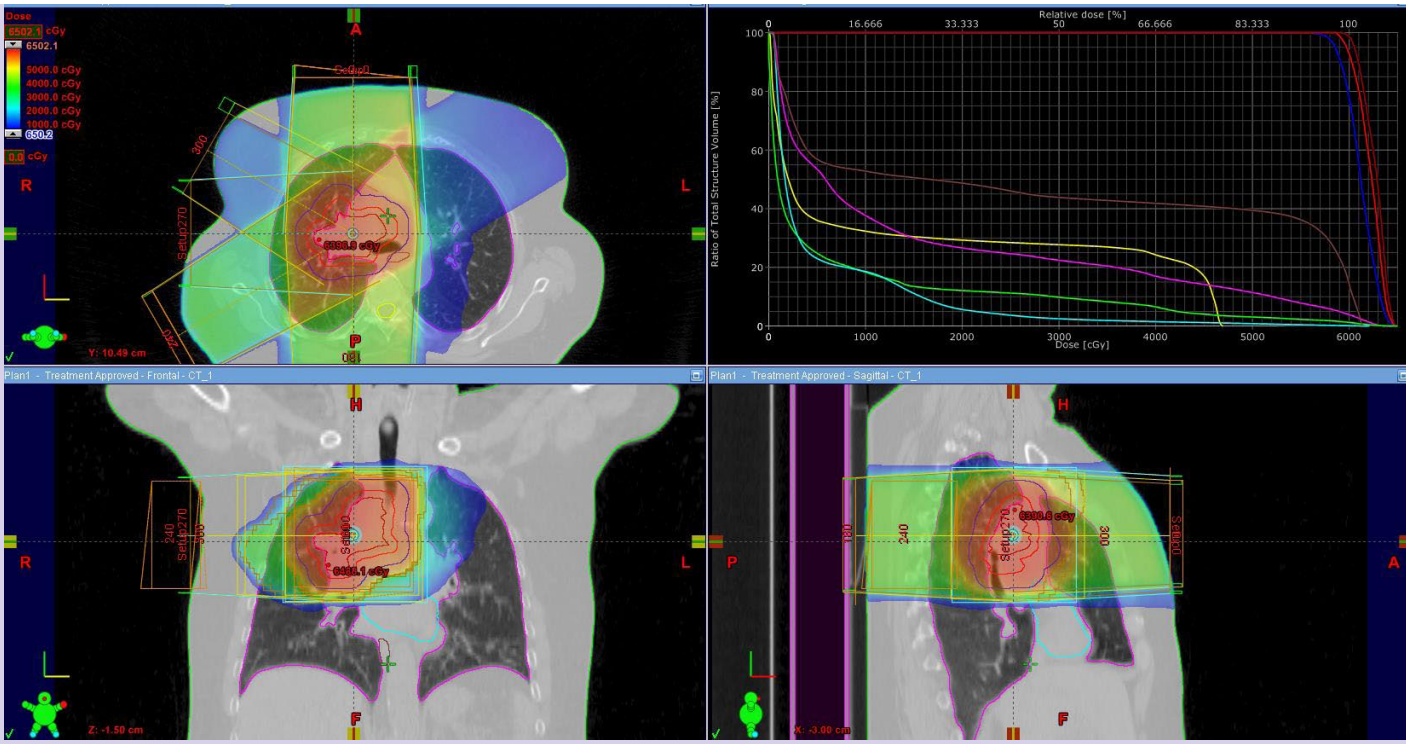
Poseben izziv zdravljenja je tako imenovani Pancoastov tumor, ki zraste v zgornjem režnju pljuč in vrašča v brahialni pleksus ter rebra. Tudi pri tem raku pljuč je v primeru, ko niso prizadete mediastinalne bezgavke, po predoperativnem obsevanju in kemoterapiji smiselno pristopiti k radikalni operaciji, če je ta mogoča. V nasprotnem primeru zdravljenje nadaljujemo z obsevanjem do radikalne doze. Bolniki, zdravljeni s trojno kombinacijo (kemoterapijo, radioterapijo in operacijo), imajo namreč precej boljša preživetja od bolnikov, zdravljenih samo

s kemoradioterapijo, saj je zaradi bližine hrbtenjače težko doseči dovolj visoke, radikalne doze obsevanja.

Drobnocelični rak

Pri lokalno napredovali obliki DRP začnemo zdravljenje s kemoterapijo (običajno etopozid in cisplatin) in sočasnim obsevanjem ali pa tega priključimo ob drugem ciklu. V primeru obsežnega tumorja in zaradi tega potrebe po velikem obsevalnem polju lahko obsevanje odložimo do končanega tretjega ali četrtega cikla kemoterapije, ko se tumor že zmanjša. Priporočeno zdravljenje je obsevanje z dozo 45 Gy dvakrat dnevno po 1,5 Gy, vendar je iz organizacijskih razlogov po svetu bolj uveljavljeno obsevanje do doze 60 Gy in z enim samim dnevnim odmerkom 2 Gy. Preliminarni podatki nedavno opravljene študije, ki je primerjala oba režima zdravljenja, kažejo, da je dvoletno preživetje primerljivo. Posebnost zdravljenja bolnikov z omejeno obliko drobnoceličnega raka pljuč je profilaktično obsevanje glave, ki za polovico zmanjša pojav klinično zaznavnih zasevkov v možganih, ki so pogosto neposreden vzrok smrti pri bolnikih z DRP. Profilaktično obsevanje glave se pri NDRP zaenkrat ni izkazalo za smiselno.

Tako kot je lokoregionalno razširjeni rak pljuč heterogena bolezen, so tudi preživetja različna. Petletna preživetja bolnikov z NDRP, zdravljenih z neoadjuvantno kemoterapijo, z obsevanjem ali brez obsevanja in operacijo, se gibljejo okoli 40 %, medtem ko znašajo petletna preživetja bolnikov, zdravljenih s sočasno kemoradioterapijo, okoli 30 %. Petletna preživetja bolnikov z DRP, zdravljenih s sočasno kemoradioterapijo, znašajo okoli 15 %; dodatno izboljšanje preživetja (na okoli 20 %) dosežemo s profilaktičnim obsevanjem glave.



Slika 8. Primer plana zdravljenja pljučnega raka z radikalnim obsevanjem

Razsejani rak pljuč

Še vedno več kot polovico bolnikov s pljučnim rakom diagnosticiramo v napredovalem stadiju bolezni, ko je bolezen že razsejala. Onkološko zdravljenje izbora je pri teh bolnikih sistemsko zdravljenje. S sistemskim zdravljenjem dosežemo zmanjšanje obsega bolezni in s tem podaljšanje preživetja, zmanjšanje simptomov in izboljšanje kvalitete življenja. Razsejanega raka pljuč s trenutno sistemsko terapijo ne moremo ozdraviti, lahko ga samo zazdravimo. Prvi način sistemskega zdravljenja raka pljuč je bila kemoterapija, ki ima pri raku pljuč dokaj omejeno učinkovitost. V zadnjem desetletju so bila v zdravljenje NDRP uvedena tarčna zdravila, pravkar pa uvajamo v zdravljenje NDRP imunoterapijo z zaviralci kontrolnih točk.

Kemoterapija

Prvo sistemsko zdravljenje raka pljuč je bila kemoterapija, ki se še vedno uporablja pri večini bolnikov. Kemoterapija na podlagi derivatov platine, cisplatina ali karboplatina je temelj citostatskega zdravljenja raka pljuč. Kombinacija platine in še enega citostatika se je izkazala za učinkovitejšo od monokemoterapije s platino. Danes se uporablja za zdravljenje DRP kombinacija platine in etopozida, za zdravljenje NDRP pa kombinacija platine z enim od novejših citostatikov, gemcitabinom, navelbinom ali taksani. Pri žleznem raku je najučinkovitejša kombinacija platine in pemetrekseda. Priporočena je aplikacija od štiri do šest ciklov kombinirane kemoterapije. S kemoterapijo je mogoče doseči remisijo bolezni pri okoli 30 % bolnikov z NDPR in pri okoli 80 % bolnikov z DPR. Kljub temu pa so srednja trajanja remisije in zazdravitve kratki, saj se bolezen ponovi v nekaj mesecih. Srednja preživetja bolnikov z NDPR, zdravljenih s kemoterapijo na bazi platine, znašajo danes okoli dvanajst mesecev, bolnikov z DPR pa okoli deset mesecev. To pomeni, da podaljšamo srednje preživetje bolnikov za okoli pol leta v primerjavi s historičnimi skupinami bolnikov z razsejanim rakom pljuč, ki so imeli brez sistemske terapije srednje preživetje samo okoli pet mesecev.

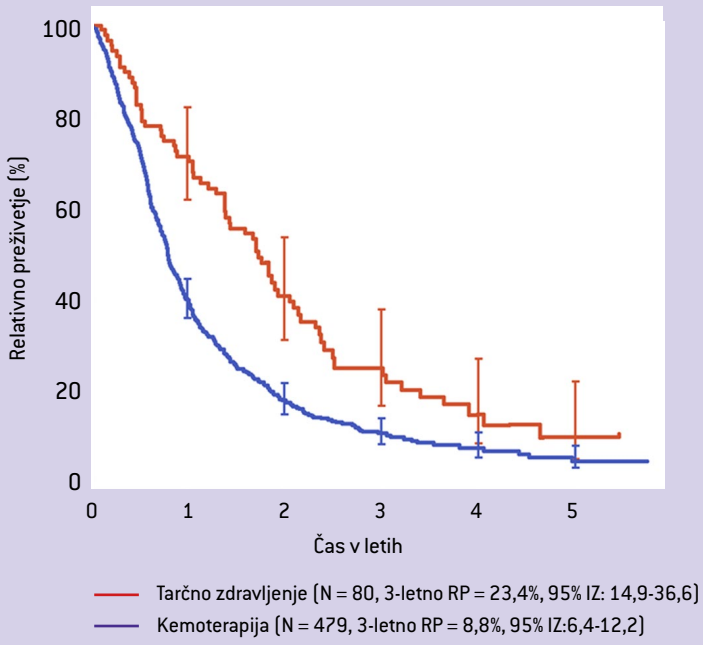
V zadnjih letih je bila v zdravljenje razsejanega neploščatoceličnega NDRP uvedena tako imenovana vzdrževalna kemoterapija. Pri bolnikih, pri katerih je bolezen po štirih ciklih kombinirane kemoterapije na podlagi platine v remisiji ali pa je dosežena stabilizacija (odsotnost napredovanja) bolezni, nadaljujemo zdravljenje samo z enim citostatikom. To zdravljenje ima manj neželenih učinkov kot kombinirana kemoterapija, srednja preživetja teh bolnikov pa so boljša in znašajo do petnajst mesecev.

Tarčno zdravljenje

Največji napredek na področju zdravljenja razsejanega raka pljuč je bil v zadnjem obdobju dosežen z razpoznavo molekularnih označevalcev, ki vodijo rak pljuč v nenadzirano rast in zasevanje in so dobra tarča za zdravila. Odkritje aktivirajočih mutacij EGFR in razvoj proti EGFR usmerjenih zdravil sta močno izboljšala preživetje bolnikov z neploščatoceličnim NDRP, katerih primarni tumor vsebuje aktivirajoče mutacije EGFR. Zdravljenje s proti EGFR usmerjenimi malimi molekulami (erlotinib, gefitinib, afatinib) vodi v remisijo pri kar 80 % teh

bolnikov, srednji čas do napredovanja bolezni znaša 9–13 mesecev, srednja preživetja pa okoli 30 mesecev. To so rezultati, ki jih pred ero tarčnega zdravljenja pri razsejanem raku pljuč nikoli nismo mogli doseči. Posamezni bolniki so v remisiji tudi po več let. Drugi molekularni označevalec, za katerega imamo danes že na voljo tarčna zdravila, so genske prerazporeditve ALK, ki so prisotne pri okoli 5 % bolnikov, prav tako z neploščatoceličnim NDRP. Tudi pri teh bolnikih je mogoče s tarčnim zdravljenjem s proti ALK usmerjenim zdravilom krizotinibom doseči okoli 80 % remisij, ki v povprečju trajajo okoli 18 mesecev. Uvedba tarčnih zdravil v vsakodnevno klinično prakso je pomembno izboljšala srednja preživetja bolnikov s prisotno molekularno tarčo v primerjavi s kemoterapijo (slika 9).

Tarčna zdravila so zelo učinkovita zdravila, žal pa se nanje praviloma razvije rezistenca. Danes so že znani mehanizmi rezistence na proti EGFR usmerjena zdravila prve generacije. Najpogosteje se razvijejo rezistenčne mutacije EGFR, kot je mutacija T790. Na podlagi teh spoznanj je že razvito zdravilo osimeritinib, s katerim je mogoče ponovno doseči remisijo bolezni pri okoli 60 % bolnikov z rezistenčnimi mutacijami EGFR, pri katerih je bolezen napredovala ob predhodnem zdravljenju. Trajanje teh remisij je ponovno okoli leto dni, kar dodatno podaljšuje življenje bolnikov. Zazdravitve so ob razmeroma majhni toksičnosti tarčnega zdravljenja praviloma spremljane z dobro kvaliteto življenja. Tudi za primer rezistence na zdravilo prve generacije proti ALK usmerjenega zdravljenja so že na voljo zdravila nove generacije, kot sta ceritinib in alektinib, s praktično enako učinkovitostjo kot njun predhodnik. Ob tem pa je treba poudariti, da zdravila nove generacije proti ALK usmerjenih malih molekul dobro prehajajo preko hematoencefalne bariere in so učinkovita tudi pri zasevkih v možganih, ki se pri bolnikih z ALK pozitivnim rakom pljuč zelo pogosti. V fazi kliničnega preizkušanja so še številna druga tarčna zdravila, ki bodo v bližnji prihodnosti gotovo izboljšala možnosti zdravljenja raka pljuč, verjetno tudi ploščatoceličnega raka.



Slika 9. Preživetje bolnikov z razsejanim NDPR glede na vrsto sistemskega zdravljenja, obdobje 2010–2014 (Vir: Hospitalni register Klinike Golnik)

Imunoterapija

V zadnjem času se kaže kot nova, učinkovita vrsta biološkega zdravljenja raka pljuč imunoterapija z zdravili, ki ciljano zasedejo zaviralne kontrolne točke na limfocitih T ali pa njihove ligande na tumorskih celicah. Pri NDRP sta se že izkazali za učinkoviti proti PD-1 usmerjeni zdravili nivolumab in pembrolizumab. Na to zdravljenje odgovori okoli tretjina bolnikov tako s ploščatoceličnim kot neploščatoceličnim rakom pljuč. Kar pa je bistveno pri imunoterapiji raka pljuč (enako kot pri imunoterapiji drugih rakov) pa je dejstvo, da so te remisije praviloma dolgotrajne. Po dveh letih je v remisiji še vedno skoraj vsa tretjina bolnikov, ki so odgovorili na zdravljenje: obstaja upanje, da so mnogi od teh bolnikov zazdravljeni za dolgo časa ali celo ozdravljeni. V teku so intenzivne raziskave novih imunskih zdravil, proučujejo pa tudi najoptimalnejši čas trajanja zdravljenja z imunoterapijo in mesto kombiniranega zdravljenja z imunoterapijo ter drugimi sistemskimi zdravljenji ali obsevanjem. Prav tako iščejo zanesljiv molekularni označevalec, na podlagi katerega bi bilo mogoče vnaprej izbrati bolnike, ki bodo odgovorili na imunoterapijo. Prisotnost molekularnega označevalca PD-L1 na tumorskih celicah do neke mere napoveduje odgovor na imunoterapijo, a je daleč od idealnega napovednega dejavnika odgovora na zdravljenje. Zato iščejo nove označevalce. Imunoterapija se kaže kot nov, obetaven način sistemskega zdravljenja DRP, za katerega do sedaj razen kemoterapije nismo imeli učinkovitega sistemskega zdravljenja. Prvi izsledki kažejo na primerljivo učinkovitost proti PD-L1 usmerjenih zdravil pri DRP in NDRP.

Oligometastaska bolezen

Pri bolnikih, ki imajo do tri zasevke v enem od oddaljenih organov, govorimo o oligometastatski bolezni. Zlasti pri bolnikih z NDRP in z oligometastatsko boleznijo v možganih ali v nadledvični žlezi, ki so brez spremljajočih bolezni, je mogoče z radikalnim zdravljenjem primarnega tumorja v pljučih ter odstranitvijo ali obsevanjem zasevkov doseči zelo dolge zazdravitve ali celo ozdravitve. Tako npr. solitarne zasevke v možganih lahko odstranimo z operacijo ali pa s stereotaktičnim obsevanjem. Po odstranitvi zasevkov lahko sledi obsevanje glave, kar dodatno izboljša lokalni nadzor bolezni.

Paliativno zdravljenje

Zelo pomemben del oskrbe bolnikov z razsejanim rakom pljuč je paliativno zdravljenje. Z lajšanjem simptomov bolezni izboljšamo kvaliteto življenja bolnikov. Velika prospektivna raziskava je pokazala, da zgodnja paliativna oskrba ob specifičnem protirakavem zdravljenju vodi tudi v boljša preživetja bolnikov. Seveda pa je pri bolnikih z razsejanim rakom pljuč, ki je še vedno neozdravljiva bolezen, izrednega pomena paliativna oskrba v terminalnem stadiju bolezni, ki ima blažilen pomen.

Z namenom lajšanja težav pogosto izberemo tudi obsevanje. Paliativno obsevanje je pomemben del zdravljenja razsejanega raka pljuč. Namenjeno je lajšanju težav, ki jih povzroča primarni tumor s svojo lokalno rastjo ali pa oddaljeni zasevki v kosteh, centralnem živčnem soistemu ali drugih delih telesa. Obsevanje kosti

zmanjša bolečine, lahko pa tudi prepreči zlome kosti in nevrološke zaplete zasevkov v hrbtenici ali drugje v centralnem živčevju. Težave, povezane s kostnimi zasevki raka pljuč, je smiselno blažiti tudi s podpornim zdravljenjem s preoblikovalci kostnine, bifosfonati ali inhibitorjem RANKL denosumabom.

Ključne točke

- Izbor zdravljenja raka pljuč temelji na anatomskem obsegu bolezni, to je stadiju TNM, patološkem in biološkem tipu raka ter bolnikovih lastnostih.
- Na izbor zdravljenja pomembno vplivajo bolnikovo splošno stanje, spremljajoče bolezni in pljučna funkcija.
- Zdravljenje raka pljuč je multidisciplinarno in obsega kirurško, obsevalno ter sistemsko zdravljenje z zdravili.
- Operabilni rak pljuč stadija I ali II zdravimo z radikalno resekcijo pljučnega parenhima in limfadenektomijo. Operaciji sledi pri bolnikih z večjimi tumorji in/ali prizadetimi bezgavkami dopolnilna kemoterapija na bazi platine.
- Bolnike z operabilno boleznijo pooperativno obsevamo samo v primeru neradikalne resekcije (R1 in R2), obsevanje pa se zdi smiselno tudi v primeru ob operaciji potrjenih zasevkov v mediastinalnih bezgavkah.
- Standardno zdravljenje lokoregionalno razširjenega raka pljuč je sočasna kemoradioterapija.
- Pri bolnikih z lokoregionalno razširjenim NDPR in majhnim obsegom prizadetosti mediastinalnih bezgavk je smiselno po uvodni kemoterapiji in/ali kemoradioterapiji razmisliti o radikalnem operativnem zdravljenju z lobektomijo.
- Pri bolnikih z omejeno obliko DRP je po zaključeni kemoradioterapiji indicirano profilaktično obsevanje možganov.
- Citotoksična kemoterapija podaljša preživetje in blaži simptome pri bolnikih z razsejanim rakom pljuč.
- Pri bolnikih z neploščatoceličnim NDRP trenutno določamo dve tarči, mutacije EGFR in genske ALK prerazporeditve, za katere je že na voljo tarčno zdravljenje. Na tarčno zdravljenje odgovori večina bolnikov s prisotno tarčo, zazdravitve pa so značilno daljše kot v primeru kemoterapije.
- Nov, obetaven način sistemskega zdravljenja raka pljuč je imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk. Nanjo odgovori okoli tretjina bolnikov, zazdravitve so pri teh bolnikih zelo dolgotrajne in mogoče bodo celo doživljenjske.
- Preživetja bolnikov z rakom pljuč so predvsem odvisna od stadija bolezni, pri razsejanem NDRP pa tudi od bioloških značilnosti raka. Medtem ko so petletna preživetja bolnikov z operabilnim rakom pljuč danes že okoli 70-odstotna, pa so petletna preživetja bolnikov z razsejanim rakom pljuč še vedno samo okoli 5-odstotna.
- Zgodnja paliativna oskrba ob specifičnem protirakavem zdravljenju podaljša preživetja bolnikov z razsejanim rakom pljuč. Paliativna terminalna oskrba pa ima pomemben blažilen učinek.

SLEDENJE BOLNIKOV PO ZDRAVLJENJU

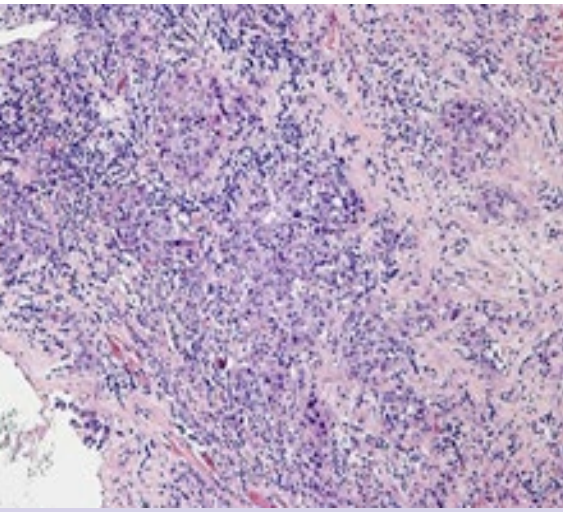
Skrbno načrtovano sledenje bolnikov po radikalnem zdravljenju pljučnega raka (potencialno ozdravljivega) je pomembno predvsem za odkrivanje novega raka pljuč. Bolniki z rakom pljuč imajo večje tveganje zbolevanja za drugim rakom pljuč, kar je v največji meri posledica etiološkega dejavnika, kajenja. Pomembno je tudi odkritje lokalnega recidiva, ki je še vedno potencialno ozdravljiva bolezen. Zato pri bolnikih prvi dve leti po radikalnem zdravljenju pljuč priporočajo vsake 3–6 mesecev klinični pregled in rentgenogram pljuč ter odvzem osnovnih krvnih preiskav (v nadaljevanju enkrat letno). Enkrat letno se priporoča tudi CT prsnega koša, predvsem z namenom iskanja novega, primarnega raka pljuč. Sledenje teh bolnikov je pomembno tudi zaradi odkrivanja in preprečevanja kasnih posledic zdravljenja, kot je npr. pljučna fibroza, in zaradi celostne psihosocialne rehabilitacije bolnikov. V sledenje teh bolnikov se morajo poleg kirurga in onkologa zelo aktivno vključiti tudi domači zdravnik ter psihosocialna služba, pogosto pa tudi specialisti drugih strok.

Sledenje bolnikov z razsejano boleznijo je zelo odvisno od vrste zdravljenja, tako specifičnega protirakavega kot tudi paliativnega zdravljenja. V primeru, da bolniki prejemajo sistemsko zdravljenje, je treba med zdravljenjem opravljati klinične preglede in obdobne radiološke preiskave za oceno učinkovitosti zdravljenja. Serumski tumorski označevalci nimajo mesta pri sledenju učinkovitosti zdravljenja raka pljuč, z izjemo NSE pri DRP, katerega je smiselno med zdravljenjem slediti, če je bil pred zdravljenjem povišan.

MEZOTELIOM PLEVRE

EPIDEMIOLOGIJA

Maligni mezoteliom je redek, agresiven in v večini primerov z azbestom povezan rak seroznih površin, ki vznikne iz mezotelnih celic. Najpogosteje se razvije na plevri, možne lokacije so še peritonej, perikard in tunika vaginalis testisa ali ovarija. Incidenca mezotelioma v Sloveniji in v svetu narašča. Glede na uvedbo zakona o prepovedi uporabe azbesta v industriji in gradbeništvu pred leti in dolge latentne dobe poteka bolezni lahko pričakujemo, da bo incidenca naraščala še vsaj 10–20 let. V Sloveniji je letno odkritih 25–35 novih bolnikov z mezoteliomom. Pogosteje zbolevajo moški, predvsem zaradi pogostejše poklicne izpostavljenosti azbestu, največkrat v starosti 50–70 let.



Slika 10. Patomorfološka slika mezotelioma (epiteloidni tip)

Glavni dejavnik tveganja je torej izpostavljenost azbestu. Karcinogeni učinki azbesta izvirajo bolj iz njegove specifične fizične zgradbe kot pa iz njegovih kemičnih lastnosti. Učinek azbesta na mezotelne celice poteka po zelo zapletenih poteh biokemičnih sprememb in sproščanja različnih mediatorjev do končnega učinka, ki se kaže s kromosomskimi aberacijami in mutacijami v sami mezotelni celici. Kljub dejstvu, da je 80 % vseh mezoteliomov povezanih z izpostavljenostjo azbestu, le 5 % delavcev, ki so izpostavljeni azbestu, zboli za to boleznijo. To so delavci v proizvodnji ali predelavi azbestnih materialov in delavci v gradbeništvu in ladjedelnicah. Med drugimi dejavniki tveganja za razvoj mezotelioma so še izpostavljenost azbestu v okolici, ionizirajoče sevanje, mineralna olja in tekoči parafin, delovno okolje v industriji usnja in pri petrokemični predelavi, izpostavljenost bakru, niklju in steklenim vlaknom ter genetska predispozicija.

PATOLOGIJA

Obstajajo trije poglavitni patohistološki tipi malignega mezotelioma:

- epiteloidni,
- sarkomatoidni,
- bifazični ali mešani.

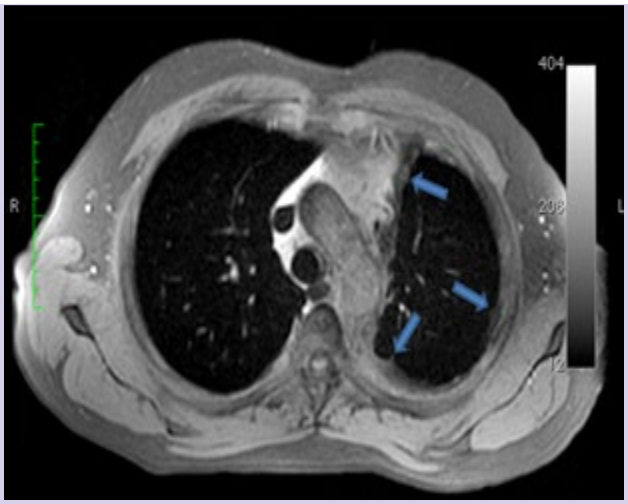
Najpogostejši je epiteloidni tip mezotelioma (slika 10). Včasih so potrebne dodatne imunohistokemične preiskave za potrditev diagnoze mezotelioma.

Velika multicentrična raziskava, ki je zajela 1517 bolnikov, je potrdila prisotnost epiteloidnega tipa tumorja v 61,5 % primerov, mešanega tipa v 22 % primerov in sarkomatoidnega tipa v 16,5 % primerov. Epiteloidni tip mezotelioma ima najboljšo prognozo. Mezoteliomi so bolj lokalno invazivni raki, ki se agresivno širijo po plevri in prodirajo globlje v pljuča, prsno steno, osrčnik, prepono in bezgavke medpljučja. Oddaljene metastaze so redke.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

Za maligne mezoteliome je značilna izredno dolga, lahko več desetletij trajajoča latentna doba. Tudi simptomi bolezni se razvijajo počasi, klinična slika pa je v začetku neznačilna. Zato je čas od prvih bolezenskih znamenj do potrditve diagnoze podaljšan, pogosto na tri do šest mesecev. Najpogostejši znaki bolezni so oteženo dihanje (običajno zaradi plevralnih izlivov), kašelj in bolečine v prsnem košu. Dostikrat bolezen spremljajo splošna oslabelost, hujšanje in povišana telesna temperatura.

Rentgenogram prsnih organov, ki je sicer rutinska preiskava pri diagnosticiranju torakalne patologije, nam ne da ustreznih diagnostičnih podatkov o bolezni. Odkrijemo lahko zadebelitev plevre in prisotnost plevralnega izliva. Pomembnejša preiskava je CT prsnega koša, ki pokaže zadebelitev ali nodozne spremembe na plevri, morebitno prizadetost pljuč, prepone ali osrčnika, spremenjenost mediastinalnih bezgavk in prisotnost plevralnega ali perikardialnega izliva (slika 11). Obseg bolezni določimo s PET-CT preiskavo.



Slika 11. CT prsnega koša; vidne so tumorske spremembe plevre.



Slika 12. Videotorakoskopski prikaz parietalne plevre, preraščene z malignim mezoteliomom

Bolezen lahko poskušamo potrditi s citološko analizo plevralnega izliva, ki pa je velikokrat negativna. Najbolj zanesljiva metoda je odvzem materiala s pomočjo torakoskopije in histopatološka analiza bioptičnega materiala. Sodobna metoda diagnosticiranja malignega mezotelioma je VATS biopsija suspektnih sprememb plevre in hkratna eksploracija plevralnega prostora, ki nam da dragocene podatke o lokalni razširjenosti bolezni (slika12).

Diagnostične preiskave omogočajo opredelitev razširjenosti bolezni. Stadij bolezni se tudi pri malignem mezoteliomu določa po klasifikaciji TNM (tabeli 7 in 8).

Tabela 7. Klasifikacija TNM malignega mezotelioma

Primarni tumor (T)	
T1a	Tumor zajema ipsilateralno parietalno plevro, vključno z mediastinalno in diafragmalno plevro. Visceralna plevra ni zajeta.
T1b	Tumor zajema ipsilateralno parietalno plevro, vključno z mediastinalno in diafragmalno plevro. Visceralna plevra je lahko fokalno zajeta.
T2	Tumor konflurirajoče zajema visceralno plevro ali prepono, pljuča, vključno s fisuro.
T3	Tumor zajema endotorakalno fascijo ali prepono, mediastinalno maščevje, fokalno prsno steno ali osrčnik, ki ga ne prerašča.
T4	Tumor zajema kontralateralno parietalno plevro, peritonej, rebra, ekstenzivno prsno steno ali medpljučje, prerašča osrčnik, vrašča v srčno mišico, brahialni pletež, hrbtenico, povzroča maligni preikardialni izliv.
Bezgavke (N)	
Nx	Regionalnih bezgavk ni mogoče dokazati.
N0	Brez zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1	Prisotni zasevki v ipsilateralnih bronhopulmonalnih ali hilarnih bezgavkah
N2	Prisotni zasevki v ipsilateralnih mediastinalnih ali subkarinalnih bezgavkah
N3	Prisotni zasevki v supraklavikularnih in skalenih bezgavkah ali kontralateralnih mediastinalnih in hilarnih bezgavkah
Oddaljeni zasevki (M)	
Mx	Oddaljenih zasevkov ni mogoče dokazati niti izključiti.
M0	Ni oddaljenih zasevkov.
M1	Prisotni oddaljeni zasevki
M1a	Separatni tumorski infiltrati v kontralateralnem lobusu, prisotnost plevralnih metastaz ali maligni plevralni (perikardialni) izliv.
M1b	Zasevki v oddaljenih organih

Tabela 8. Razvrstitev malignih mezoteliomov v stadije

Stadij IA	T1aN0M0
Stadij IB	T1bN0M0
Stadij II	T2N0M0
Stadij III	Vsi T3M0
	Vsi N1M0
	Vsi N2M0
Stadij IV	Vsi T4
	Vsi N3
	Vsi M1

ZDRAVLJENJE IN PROGNOZA

Zdravljenje je odvisno od obsega bolezni in splošnega stanja bolnika. Pri bolezni, omejeni na plevro in pljuča iste strani, je izbira zdravljenja, ki lahko vodi v ozdravitev, kombinacija kirurškega, obsevalnega in citostatskega zdravljenja. Kirurški način zdravljenja je primeren samo za mlajše bolnike v dobrem splošnem stanju, brez pridruženih bolezni, z omejeno obliko rasti malignega, praviloma epitelioidnega tipa mezotelioma, brez prizadetosti mediastinalnih bezgavk. Če bolezen zajame plevro in pljuča, kirurško izvedemo ekstraplevralno pnevmonektomijo.

Kadar je prizadeta le plevra, opravimo plevrektomijo ali dekortikacijo. Srednja preživetja bolnikov, ki so preživeli to zdravljenje, so okoli 30 mesecev. Treba pa je vedeti, da je takšno zdravljenje zelo toksično in povezano z visoko stopnjo zapletov in smrtnosti.

Pri bolnikih z neoperabilno boleznijo je izbira zdravljenja kemoterapija na osnovi platine. Trenutno priporočena shema je zdravljenje s kombinacijo platinola in pemetrekseda, s katero dosežemo zazdravitev pri okoli 20 % bolnikov ter okoli trimesečna podaljšanja preživetja. Pred kratkim so bili objavljeni izsledki velike klinične raziskave, ki je pokazala, da dodatek antiangiogenega tarčnega zdravila bevacizumaba k kemoterapiji še za nekaj mesecev podaljša celokupno preživetje bolnikov z neoperabilnim mezoteliomom. V fazi kliničnega preizkušanja pa je tudi pri tem raku imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk. Prvi izsledki so obetavni. Za lajšanje težav, ki so pogosto povezane z nabiranjem tekočine v plevralnem prostoru, je smiselno izvesti plevrodezo s talkom. Srednje preživetje teh bolnikov je okoli 12 mesecev.

Samo radikalnega obsevanja ne uporabljamo, ker se ni izkazalo za učinkovito. Večje mase ali vraščanje bolezni v prsno steno lahko paliativno obsevamo in tako zmanjšamo bolečine. Vrsta paliativnega zdravljenja je tudi t. i. profilaktično obsevanje torakoskopskega kanala, v katerem je najverjetnejše mesto recidiva, ki se po nekaterih opažanjih pojavlja pri kar 40 % primerov, še posebej pri sarkomatiodni obliki.

KLJUČNE TOČKE

- Približno 80 % mezoteliomov je povezanih z izpostavljenostjo azbestu.
- Epiteloidni tip mezotelioma ima boljšo prognozo kot sarkomatoidna ali mešana oblika.
- Trimodalno zdravljenje, ki vključuje plevralno pnevmonektomijo, kemoterapijo ter postoperativno obsevanje, se priporoča pri mlajših bolnikih v dobrem splošnem stanju.
- Pri bolnikih z neoperabilno boleznijo je izbira zdravljenja kemoterapija na osnovi platine; dodatek biološkega zdravila bevacizumaba poveča učinkovitost kemoterapije.
- Bolnikove težave lahko uspešno omilita plevrodeza ali paliativno obsevanje mest, kjer tumor vrašča v torakalno steno.
- Za bolnike, ki imajo kirurško neodstranljivo obliko bolezni, je prognoza relativno slaba. Srednje preživetje je okoli 12 mesecev.

TIMOM IN TIMIČNI KARCINOM

EPIDEMIOLOGIJA

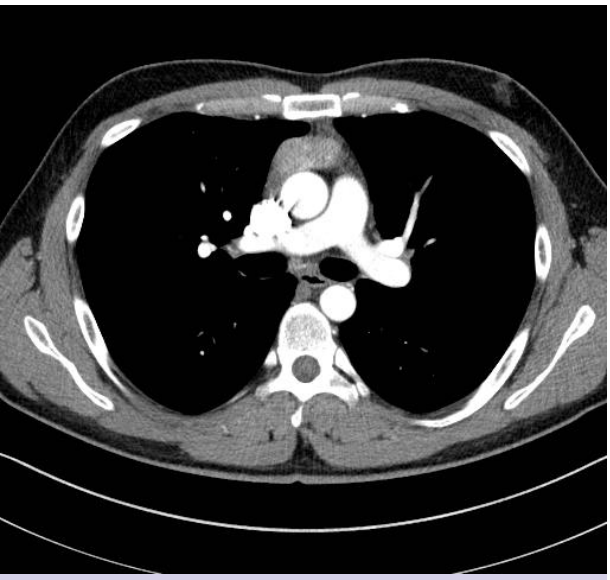
Timomi so zelo redke neoplazme. V Sloveniji vsako leto za tem rakom v povprečju zbolijo samo trije bolniki. Kljub temu da se timomi najpogosteje pojavijo v starosti 40 do 50 let, jih lahko ugotovimo tudi pri otrocih ali starostnikih. Timomi so najpogostejši tumorji sprednjega mediastinuma pri odraslih. Vzroki bolezni niso znani.

PATOLOGIJA

Ločimo timom in timični karcinom. Timus je sestavljen iz epitelijskih celic in iz limfocitov. Timomi so neoplazme epitelijskih celic timusa. Timom je tumor nizke malignostne stopnje, za katerega je značilna infiltracija tumorja z limfociti, medtem ko timični karcinom v glavnem sestavljajo slabo diferencirane epitelijske celice. Pri diagnozi timičnega karcinoma si pogosto pomagamo z imunohistokemijo, saj ima velika večina timičnih karcinomov v tkivu izražen označevalec CD117. Znani so tudi že nekateri drugi molekularni označevalci tega raka, kot so mutacije c-kit. Timom raste lokalno, redko zaseva in ima ob lokalnem zdravljenju zelo dobro prognozo. Timični karcinom je rak z večjim malignim potencialom, ki pogosto zaseva, najpogosteje v plevro in pljuča, in ima slabšo prognozo.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

S timomi so pogosto povezani s paraneoplastični sindromi, najpogostejša je miastenija gravis, sledijo avtoimune krvne bolezni. Miastenija gravis je avtoimuna motnja, povezana s prisotnostjo protiteles za acetilholinske receptorje. Ta motnja se pojavi pri tretjini bolnikov s timomi, medtem ko je pri timičnem karcinomu redka. Bolniki tožijo nad splošno oslabelostjo mišic, pojavita se dvojni vid ter motnje požiranja. Po kirurški odstranitvi tumorja težave izginejo. Pred operacijo timoma je vedno treba določiti raven protiteles za acetilholinske receptorje, da izključimo miastenični sindrom, ki lahko vodi v zastoj dihanja med operacijo. Lokalna rast timomov lahko povzroča kašelj, dušenje in tudi sindrom zgornje vene kave.



Slika 13. Timom

Diagnozo timoma postavimo s patološkim pregledom tkiva, ki ga pridobimo s CT vodeno punkcijo ali pa z mini/torakotomijo ali mediastinoskopijo, ki omogoči kirurško biopsijo tkiva. Rentgenogram pljuč običajno pokaže razširjen mediastinum in tumorsko maso v sprednjem mediastinumu. S pomočjo CT prsnega koša določimo obseg bolezni (slika 13). Pri timičnem karcinomu opravimo v primeru kliničnih težav še CT trebuha ali druge preiskave za potrditev zasevkov. Stadij bolezni določimo po Masaoka-Kogovem sistemu in to šele po kirurški odstranitvi primarnega tumorja. O stadiju I govorimo, ko je

bolezen omejena na timus, stadij II karakterizira preraščanje kapsule in invazijo v maščevje do plevre ali perikarda, stadij III vraščanje v plevro, perikard, pljuča ali velike žile, stadij IV pa opredeljujejo zasevki po plevri, perikardu ali v oddaljenih organih.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje timomov je operativno, in sicer timektomija. V primeru neradikalne resekcije vedno priporočamo še pooperativno obsevanje. Prav tako priporočamo pooperativno obsevanje tudi v primeru radikalne resekcije pri vseh timomih stadija II ali več. Preživetja bolnikov s timomi so po radikalni operaciji zelo dobra, srednja preživetja znašajo okoli 95 %. Tudi pri timičnem karcinomu v primeru lokalizirane bolezni priporočamo kirurško zdravljenje, ki mu sledita še lokalno obsevanje in adjuvantna kemoterapija. Srednja preživetja teh bolnikov so slabša in znašajo okoli 50 %.

Razsejani timom in timični karcinom sta neozdravljivi bolezni. Je pa ta rak občutljiv na kemoterapijo in so mogoče zazdravitve. V kemoterapiji priporočajo sheme na osnovi platine. S kemoterapijo so mogoče zazdravitve bolezni, ki pa so praviloma le nekajmesečne. Tarčno zdravljenje z imatinibom je pokazalo določeno stopnjo učinkovitosti tudi pri timičnih karcinomih. To zdravilo vodi v zazdravitve pri bolnikih s prisotno mutacijo c-kit v tumorju. Tudi pri tem raku potekajo klinična preizkušanja z imunoterapijo.

Timome je treba ločiti od drugih, prav tako pogostih rakavih sprememb v timusu in sprednjem mediastinumu, to je limfomov, germinalnih tumorjev ter zasevkov pljučnega raka. V diferencialni diagnozi upoštevamo klinično sliko, prizadetost drugih organov in tumorske označevalce (normalna AFP in **β**HCG z veliko verjetnostjo izključujeta germinalne tumorje), dokončno diagnozo pa daje le histopatološki pregled tkiva.

KLJUČNE TOČKE

- Timomi so najpogostejši tumorji sprednjega mediastinuma.
- Timom je dobro diferenciran tumor, običajno omejen na timus in pogosto povezan s paraneoplastičnimi sindromi, kot je miastenija gravis.
- Optimalno zdravljenje timomov je timektomija z radikalno kirurško odstranitvijo tumorja. V tem primeru je preživetje zelo dobro.
- V primeru lokalno razširjene rasti timoma je še vedno smiselno operativno zdravljenje, ki mu sledi lokalno obsevanje in dopolnilna kemoterapija.
- Timični karcinomi so bolj agresivni kot timomi in pogosto zasevajo. V primeru, da gre za lokalizirano rast, jih zdravimo s kombinacijo kirurgije, obsevanja in kemoterapije. Razsejan timični karcinom zdravimo s kemoterapijo na osnovi platine, s katero lahko dosežemo zazdravitve.

DRUGI RAKI IN ZASEVKI V TORAKALNIH ORGANIH

Poleg primarnega pljučnega raka lahko v prsnem košu vzniknejo tumorji iz katere koli strukture, ki se pojavlja v njem. Večina je benignih, okrog 5 % pa je malignih tumorjev. Tudi benigni tumorji lahko povzročijo simptome zaradi pritiska na sosednje strukture, običajno pa so zaradi počasnejše rasti asimptomatski. Glavna diagnostična preiskava je rentgensko slikanje prsnega koša, ki jo po potrebi nadgradimo s CT oziroma MRI in PET-CT preiskavo. Za določitev patomorfološkega tipa tumorja uporabimo najmanj agresivno metodo, lahko tankoigelno biopsijo povečane mase. Pri limfomu in germinalnih tumorjih sta vedno potrebni tudi debeloigelna biopsija in histološka verifikacija. V diagnostiki pogosto opravimo mediastinoskopijo, bronhoskopijo in CT vodene punkcije. Pri sumu na germinalni tumor je treba odvzeti tudi serumska označevalca AFP in βHCG.

PRIMARNI MALIGNI TUMORJI PRSNE STENE

Ti tumorji vzniknejo iz kosti ali mišic in ovojnic. Najpogostejši tumorji torakalne stene so sarkomi. Okoli polovica sarkomov torakalne stene je mehkotkivnih, med temi so najpogostejši fibrosarkomi. Hondrosarkomi so najpogostejši kostni tumorji in jih najdemo v sprednjem delu reber, redkeje v prsnici, lopatici ali ključnici. V nasprotju z mehkotkivnimi tumorji, ki se običajno najprej pokažejo kot neboleča tipna zatrdlina, tumorji kosti in hrustanca pogosto že zelo zgodaj povzročajo bolečine.

TUMORJI MEDIASTINUMA

So pogosto asimptomatski in večinoma (54 %) vzniknejo v sprednjem mediastinumu (timom, limfom, rak ščitnice, germinalni tumorji), redkeje (26 %) pa v srednjem mediastinumu (tumor traheje, limfom, germinalni tumorji). Najredkejši (20 %) so tumorji zadnjega mediastinuma (nevrogeni tumorji, limfom).

GERMINALNI TUMORJI

Pri germinalnih tumorjih je mediastinum najpogostejše ekstragonadno mesto vznika. Ti tumorji predstavljajo okoli desetino vseh mediastinalnih tumorjev. Germinalni tumorji mediastinuma so večinoma benigni (80 %) in so enako zastopani med spoloma, zajemajo teratom in teratodermoidni tumor. Maligni tumorji so seminomi in neseminomski tumorji (maligni teratom). Devetkrat pogostejši so pri moških in se pojavljajo v starosti od 20 do 40 let. Na rentgenski sliki prsnega koša je seminom videti kot velika in dobro omejena homogena masa v sprednjem mediastinumu, brez kalcinacij. Ti tumorji so kemo- in radiosenzitivni; petletno preživetje, večje od 75 %, ni neobičajno.

LIMFOMI

Primarni mediastinalni ne-Hodgkinov velikocelični limfom B (NHL) izvira iz timusa. Pojavi se pri odraslih v tretjem in četrtem desetletju življenja, nekoliko pogosteje pri ženskah. Prestavlja 5–7 % vseh agresivnih limfomov in 2–3 % vseh NHL. Med ostalimi limfomi najdemo v prsnem košu še limfoblastni limfom in maligni anaplastični velikocelični limfom. Za postavitev diagnoze je vedno potrebna biopsija. Za limfome je značilen pojav hitrorastoče velike mase v sprednjem mediastinumu, ki pogosto vtiskuje in povzroča sindrom zgornje votle vene. Poleg otekanja vratu in napolnjenih ven je najpogostejši simptom dispnea, ki nastane zaradi pritiska na sapnico, plevralnega ali perikardialnega izliva. Pri tumorjih, ki so locirani pretežno na levi strani, je pogosta hripavost. Pri nekaj manj kot polovici bolnikov se lahko pojavijo simptomi B s sistemskimi znaki, kot so zvišana telesna temperatura, nočno potenje in izguba telesne teže. V diagnostičnem postopku in zdravljenju upoštevamo smernice za limfome.

PRIMARNI TUMORJI TRAHEJE

So izjemno redki (0,1/100.000 prebivalcev). V traheji lahko vzniknejo adenoidnocistični, ploščatocelični in mukoepidermoidni karcinom ter karcinoid. Glavni simptomi so dispneja, stridor, piskajoče dihanje, hemoptize ter kašelj. Hemoptize se pri ploščatoceličnem karcinomu pojavijo že v zgodnjih stadijih bolezni, težko požiranje in hripavost pa običajno napovedujejo napredovalo bolezen. Zožitev traheje lahko vodi do življenje ogrožujočega stanja. Bronhoskopija je potrebna za pridobitev tumorskega vzorca, hkrati pa omogoča interventne posege za preprečitev zožitve dihalne poti. V zgodnjih stadijih je mogoča operacija, v lokalno napredovalih stadijih pa kombinacija sistemske terapije in obsevanja. Prognoza je odvisna od histološkega tipa. Ploščatocelični raki so najbolj agresivni, zasevajo v regionalne bezgavke in neposredno invadirajo mediastinalne strukture. Petletno preživetje je 20- do 40-odstotno. Primarne tumorje vedno zdravimo glede na patomorfološko diagnozo. Natančnejša načela tega zdravljenja so opisana v drugih poglavjih.

SEKUNDARNI TUMORJI – ZASEVKI

Zasevki lahko izvirajo iz različnih primarnih tumorjev. Najpogosteje zasevajo v pljuča rak dojk, kolorektalni karcinom, karcinom ledvice, karcinomi področja glave in vratu, testisov, melanom, sarkom in rak ščitnice. Metastaze so lahko posamezne (solitarne) ali številne in razporejene po enem ali obeh pljučnih krilih. Zasevki se lahko pojavijo tudi na plevri ali na strukturah torakalne stene (kosti, mišice).

Zasevki so lahko asimptomatski ali pa povzročajo simptome, ki so odvisni od lokalizacije, ne od histologije primarnega tumorja. Simptomi so običajno zelo podobni simptomom raka pljuč: od kašlja in občutka težkega dihanja do bolečin v prsnem košu ter težav pri požiranju.

Med primarnim tumorjem torakalnih organov in zasevki je mogoče ločiti samo na podlagi patomorfološkega pregleda tkiva, zato je vedno zaželen odvzem tkiva. V primeru ene same ali majhnega števila lezij, ki so prisotne samo v torakalnih organih, je pregled tkiva obvezen. Tudi v primeru že znanega raka v drugih organih lezije v pljučih niso vedno zasevki tega raka.

Zasevki so del sistemske bolezni, zato je v večini primerov primerno sistemsko zdravljenje. Vrsta sistemskega zdravljenja pa je odvisna od vrste raka. Pri solitarnih pljučnih zasevkih, ki označujejo oligometastatsko obliko bolezni, je primerno tudi kirurško zdravljenje (metastazektomija), radiofrekvenčna ablacija (RFA) ali stereotaktično ablativno obsevanje zasevka. V primeru, ko tumor pritiska in zožuje trahejo ali požiralnik, se lahko odločimo za vstavitev stenta. Vedno bolniku zagotovimo tudi simptomatsko, paliativno oskrbo, ki vključuje tako nefarmakološke kot tudi farmakološke ukrepe.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. SLORA. Slovenija in rak. Onkološki inštitut Ljubljana. Epidemiolgija in register raka. Dosegljivo na www.slora.si (dostop marec 2016).
2. Wright, G., Manser, R. L., Cambell, D. A. in sod. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Thorax 2006; 61: 597–603.
3. Rodrigues, G., Choy, H., Bradley, J. in sod. Definitive radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol 2015; 5: 141–148.
4. Čufer, T. Individualizirano sistemsko zdravljenje pljučnega raka: realnost ali utopija. Onkologija 2010; 14: 111–115.
5. Kovač, V. Mezoteliomi. Onkologija 2012; 2: 64–68.

24 RAKI ZGORNJIH PREBAVIL

Irena Oblak, Stojan Potrč

POVZETEK

Raki zgornjih prebavil so heterogena skupna tumorjev, v katero spadajo maligni tumorji požiralnika, želodca, trebušne slinavke, jeter, žolčnika in žolčnih izvodil. V začetnih stadijih bolezni so ti tumorji praviloma ozdravljivi samo z operacijo. Žal je pri večini bolnikov bolezen odkrita v napredovalem stadiju, ko je potrebno bolj agresivno – kombinirano zdravljenje, ki običajno vključuje operacijo, obsevanje in/ali sistemsko terapijo. Nekirurške metode zdravljenja uporabljamo pred operacijo – neoadjuvantno, pri čemer je cilj zmanjšati obseg bolezni in omogočiti popolno odstranitev primarnega tumorja in z zasevki prizadetih bezgavk, bodisi po operaciji – adjuvantno, z namenom uničiti zaostale mikrozasevke in s tem zmanjšati tveganje za ponovitev bolezni. Bolnikov z napredovalim ploščatoceličnim rakom požiralnika, ki vznikne nad karino, običajno ne zdravimo kirurško, temveč le z obsevanjem in kemoterapijo. V tem primeru je tovrstno zdravljenje po uspešnosti primerljivo kirurškemu, ob tem pa manj mutilantno in manj obremenjujoče za bolnika. Pri bolnikih z zelo napredovalo lokalno in/ali regionalno boleznijo oz. z oddaljenimi zasevki je pogosto primerna le ustrezna paliativna oskrba. Enako velja za bolnike v slabem splošnem stanju oz. s številnimi sočasno prisotnimi pridruženimi boleznimi.

RAK POŽIRALNIKA

Večina sluznice požiralnika je prekrita s poroženevajočim ploščatoceličnim epitelijem, v spodnjem delu pa so prisotni tudi žlezni elementi. Zato se v požiralniku najpogosteje razvijeta ploščatocelični karcinom (navadno v zgornjih dveh tretjinah) in adenokarcinom (navadno v spodnji tretjini). Bolezen najpogosteje zaseva limfogeno, hematogeno, lahko pa se širi tudi neposredno, z vraščanjem v sosednje organe (hrbtenica, velike žile, pljuča, srce, perikard, traheja in/ali veliki bronhi, grlo, diafragma). Ob postavitvi diagnoze so hematogeni zasevki prisotni v oddaljenih organih pri 25 do 30 odstotkih bolnikov in so najpogostejši v pljučih, jetrih, plevri, kosteh, ledvicah in nadledvičnih žlezah.

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Rak požiralnika se pojavlja razmeroma redko. Leta 2013 je v Sloveniji zbolelo 71 moških in 15 žensk, skupaj 86 bolnikov. Zanj je značilna geografska razporejenost; v nekaterih delih sveta (Azija, južna in vzhodna Afrika, severna Francija) je ploščatocelični rak požiralnika endemičen. V zahodnem delu sveta se pogostejše pojavlja adenokarcinom distalnega dela požiralnika, pri katerem v zadnjih letih opažamo hitro rast incidence, kar je verjetno povezano s spremenjenim načinom življenja, s povišano incidenco debelosti in gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB). Incidenca bolezni narašča s starostjo in je najpogostejša pri moških v šestem in sedmem desetletju življenja.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Poleg starosti in spola (bolezen je vsaj trikrat pogostejša pri moških) imajo pomembno vlogo pri nastanku invazivnega raka požiralnika še drugi dejavniki, ki so navedeni v tabeli 1. Pri dolgotrajni GERB lahko zaradi stalnega draženja sluznice distalnega požiralnika z želodčno vsebino pride do metaplazije epitela in nastanka Barretovega požiralnika, predkancerozne lezije, iz katere se lahko razvije invazivni adenokarcinom.

Tabela 1: Dejavniki tveganja za nastanek raka požiralnika

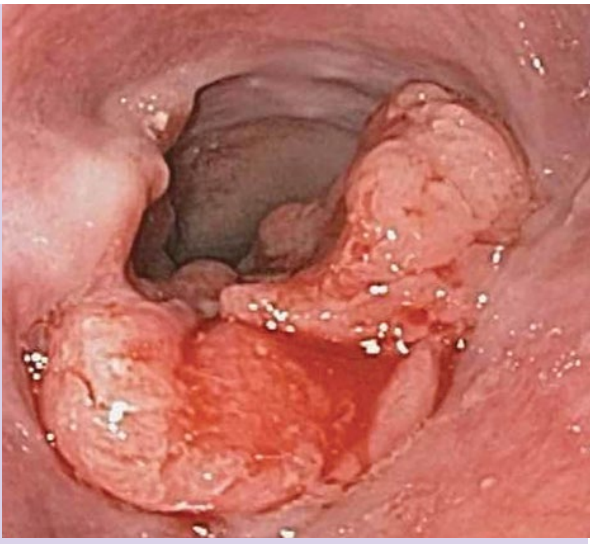
PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM	ADENOKARCINOM
Prekomerno pitje alkoholnih pijač	Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)
Kajenje	Centralna debelost (zaradi zvišanega intraabdominalnega pritiska, ki lahko povzroča refluks)
Hrana: premalo svežega sadja in zelenjave preveč maščob visoke koncentracije nitritov in nitrozaminov v hrani pomanjkanje vitaminov A, C, E, riboflavina, tiamina in piridoksina pomanjkanje oligoelementov (selena, cinka in molibdena)	Plummer-Vinsonov sindrom
	Ahalazija
	Hiatalna hernija
	Helicobacter pylori

PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM	ADENOKARCINOM
Kontaminacija hrane in vode z glivami, ki proizvajajo kancerogene toksine	
Delavci v kemični in gumarski industriji, izpostavljeni hlapom žveplene kisline in prahu, ki vsebuje veliko ogljika	
Genetski dejavniki: palmarna tiloza (značilne hiperkeratoze dlani in podplatov; okvara kromosoma 17q25)	

SIMPTOMI IN ZNAKI

Težave zaradi raka požiralnika se navadno pojavijo tri do štiri mesece pred postavitvijo diagnoze in so odvisne od lege tumorja ter načina njegove rasti. Tumorji, ki izraščajo iz stene in se bočijo v lumen (eksofitična rast), povzročijo težave prej kot tumorji, ki rastejo pretežno infiltrativno. Najpogostejša je napredujoča disfagija, hujšanje in bolečina. Disfagija se najprej pojavi pri požiranju trde hrane, kasneje tudi pri požiranju tekoče hrane ter lahko napreduje do afagije. Pred postavitvijo diagnoze bolniki shujšajo v povprečju za deset kilogramov. Kasneje se lahko pojavi odinofagija (bolečine pri požiranju), hripavost (zaradi pareze n. rekurensa), kašelj, nevralgija glosofaringeusa ter povečane vratne in subklavikularne bezgavke. Pri napredovali bolezni se lahko pridružijo hematemeza, hemoptize, melena, kaheksija, kronični kašelj (kot posledica nastale traheoezofagealne fistule), disfonija, pareza hemidiafragme in/ali Hornerjev sindrom. Zaradi zasevkov v mediastinalnih bezgavkah se bolezen lahko pokaže tudi s sindromom zgornje vene kave. Pri 16 do 38 odstotkih bolnikov s ploščatoceličnim rakom se pojavlja paraneoplastični sindrom kot hiperkalcemija, nastala zaradi ektopičnega izločanja paratiroidnemu hormonu podobnih proteinov iz tumorski celic.

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK IN RAZVRSTITEV



Slika 1: Pri endoskopiji viden tumor požiralnika

Poleg natančne anamneze in kliničnega pregleda bolnika je nujna tudi ocena splošnega stanja bolnika (po lestvici Karnofskega ali Svetovne zdravstvene organizacije, SZO) ter natančen popis pomembnih sočasnih bolezni in zdravil, ki jih jemlje bolnik (pomembno za odločitev o vrsti zdravljenja). Pri vsakem bolniku je treba opredeliti prehransko stanje in zagotoviti ustrezno prehransko pot ter mu po potrebi zagotoviti prehransko podporo.

Za potrditev bolezni in določitev njenega obsega so potrebne naslednje preiskave:

- endoskopija zgornjih prebavil z odvzemom bioptičnih vzorcev za opredelitev histološkega tipa in patohistološkega gradusa. Preiskava služi za oceno oddaljenosti – globine – tumorja od zob oziroma odnosa do ezofagogastričnega stika (EGS), dolžine tumorja, stopnje obstrukcije, zajetja cirkum-

ference in prisotnosti Barrettovega požiralnika. Nujne so multiple biopsije z odvzemom štirih do šestih vzorcev (slika 1);

- opredeliti tumorje področja EGS; tumorje, katerih epicenter je od EGS znotraj 2 cm od kardije (Siewert I/II), uvrščamo med rake požiralnika, tiste z epicentrom v distalni smeri več kot 2 cm pa med rake želodca (četudi je s tumorjem zajet sam EGS);
- endoskopski UZ požiralnika, ki služi za natančno opredelitev tumorja v steni požiralnika in stanja regionalnih bezgavk;
- CT prsnega koša (zanesljivost je manjša od endoskopskega UZ), s katerim ocenjujemo tudi morebitno prisotnost zasevkov v pljučih;
- CT ali UZ trebuha, s katerim ocenimo širjenja tumorja ali prisotnosti njegovih zasevkov v trebuhu;
- bronhoskopija z biopsijo sluznice traheje, ki jo opravimo pri bolnikih s tumorjem v višini razcepišča traheje ali nad njo (za izključitev traheobronhialne fistule);
- laparoskopija, ki jo lahko opravimo pri sumu na razsoj bolezni v trebuh;
- PET-CT za izključitev oddaljenih zasevkov;
- CEA v krvi (le pri adenokarcinomu požiralnika).

Klasifikacija TNM

Za določitev stadija raka požiralnika, h kateremu spada tudi rak EGS, uporabljamo klasifikacijo TNM, ki je za obe vrsti raka enaka, vendar različna glede na histološki tip (ploščatocelični karcinom ali adenokarcinom). K tumorjem EGS prištevamo le tumorje, opredeljene kot Siewert I in II, tumorje Siewert III pa le v primeru rasti v požiralnik. Ostale tumorje iz te skupine obravnavamo pri raku želodca.

T – primarni tumor:
Tx – primarnega tumorja ni mogoče oceniti
T0 – ni znakov primarnega tumorja
Tis – karcinom in situ/displazija visokega gradusa
T1 – tumor vrašča v lamino proprijo, muskularis mukoze ali submukozo
T1a – tumor vrašča v lamino proprijo ali muskularis mukoze
T1b – tumor vrašča v submukozo
T2 – tumor vrašča v muskularis proprio
T3 – tumor vrašča v adventicijo
T4 – tumor preraša steno in vrašča v sosednje organe
T4a – resektabilni tumor, ki vrašča v plevro, perikard, veno azigos, peritonej ali diafragmo
T4b – neresektabilni tumor, ki vrašča v strukture, kot so aorta, vretence ali traheja

N – področne bezgavke:
Nx – področnih bezgavk ni mogoče oceniti
N0 – ni zasevkov v področnih bezgavkah
N1 – zasevki v 1– 2 področnih bezgavkah

N2 – zasevki v 3– 6 področnih bezgavkah
N3 – zasevki v ≥ 7 področnih bezgavkah

M – oddaljeni zasevki:
Mx – oddaljenih zasevkov ni mogoče oceniti
M0 – ni oddaljenih zasevkov
M1– oddaljeni zasevki

Razvrstitev v klinične stadije: ploščatocelični karcinomi

	T	N	M
Stadij 0	Tis*	N0	M0
Stadij I	T1	N0–1	M0
Stadij II	T2	N0–1	M0
	T3	N0	M0
Stadij III	T1–2	N2	M0
	T3	N1–2	M0
Stadij IVA	T4a–b	N0–2	M0
	Tx	N3	M0
Stadij IVB	Tx	Nx	M1

*Karcinom in situ

Razvrstitev v klinične stadije: adenokarcinomi

	T	N	M
Stadij 0	Tis*	N0	M0
Stadij I	T1	N0	M0
Stadij II A	T1	N1	M0
Stadij II B	T2	N0	M0
Stadij III	T2	N1	M0
	T3–4a	N0–1	M0
Stadij IVA	T1–4a	N2	M0
	T4b	N0–2	M0
	Tx	N3	M0
Stadij IVB	Tx	Nx	M1

*Vključena displazija visoke stopnje

ZDRAVLJENJE

Z izjemo majhnih tumorjev (T1–2), pri katerih praviloma zadošča le kirurško zdravljenje, je zdravljenje raka požiralnika in EGS danes praviloma multidisciplinarno in obsega tako lokalno (kirurgija, obsevanje) kot tudi sistemsko zdravljenje (kemoterapija). Izjema je rak vratnega in zgornjega prsnega dela požiralnika (nad karino), pri katerem se praviloma odločamo za radiokemoterapijo. Odločitev o vrsti zdravljenja mora biti za vsakega bolnika posebej sprejeta na multidisciplinarnem konziliju. Pri bolnikih, ki so kandidati za radikalno onkološko zdravljenje (tj. z namenom ozdravitve), je pred začetkom zdravljenja v primeru težav treba zagotoviti ustrezno pot za prehranjevanje (nazogastrična sonda, opornica v predelu zožitve, bužiranje, hranilna stoma) in jim med zdra-

vljenjem in po končanem zdravljenju zagotoviti ustrezno prehransko podporo (prehrambni dodatki, korekcija elektrolitskih disbalansov, popolna paranteralna prehrana). Bolniki, ki so v slabi splošni kondiciji (splošno stanje po Karnofskem ocenjeno z < 60 % in/ali po lestvici SZO z ≥ 3), so kandidati za paliativno in podporno zdravljenje.

Pri tumorjih EGS je zdravljenje odvisno od stopnje tumorja po Siewertu. Tumorje Siewert I in II zdravimo kot rak požiralnika in EGS prehoda, tumorje Siewert III pa zdravimo kot rak želodca.

Suprakarinarni tumorji (ploščatocelični karcinomi)

Ti tumorji so tehnično težko resektabilni oz. je operacija v teh primerih mutilantna in vodi v hudo morbiditeto. Običajno je indicirana radikalna radiokemoterapija, ki daje podobne rezultate kot operacija.

Infrakarinarni tumorji (ploščatocelični karcinomi in adenokarcinomi)

Te tumorje zdravimo s predoperativno radiokemoterapijo in operacijo. Namen kirurškega zdravljenja je odstranitev vsega tumorskega tkiva in rekonstrukcija reseciranih organskih sistemov. Za to morata biti izpolnjena dva pogoja: bolezen mora biti v celoti odstranljiva (resektabilna) in bolnik mora biti sposoben za operacijski poseg. Vrsta operacije je delna ali popolna ezofagektomija z odstranitvijo regionalnih bezgavk. Odstranjeni del požiralnika nadomestimo s preoblikovanim želodcem ali delom debelega črevesa. Radiokemoterapijo uporabljamo pri ploščatoceličnem karcinomu, če bolnik zavrne operacijo oz. če zanjo ni sposoben zaradi pridruženih bolezni.

Pri lokalno omejeni obliki raka EGS je osnovno zdravljenje operacija, pri napredovali obliki in če ni oddaljenih zasevkov pa predoperativna radiokemoterapija (45 Gy, sočasna kemoterapija s fluoropirimidini in derivati platine). Izjemoma, če bolnik ni kandidat za obsevanje ali tovrstno zdravljenje odkloni, je pri bolnikih z adenokarcinomi umestna perioperativna kemoterapija: trije krogi kemoterapije pred operacijo in trije krogi kemoterapije po operaciji (epirubicin, derivati platine in fluoropirimidini).

S predoperativnim zdravljenjem poskušamo zmanjšati tumor (angl. downstaging) in povečati možnost za njegovo popolno odstranitev ter uničiti morebitne mikrometastaze v telesu. V primeru, da smo s predoperativnimi preiskavami podcenili stadij bolezni in je bil bolnik z adenokarcinomom požiralnika najprej operiran, po operaciji bolniki stadija IB ali več (vendar še brez oddaljenih zasevkov) nadaljujejo zdravljenje z radiokemoterapijo. Kadar je prisotna traheoezofagealna fistula, je obsevanje praviloma kontraindicirano.

Paliativno zdravljenje

V primeru, da radikalno zdravljenje iz kakršnega koli razloga ni indicirano (metastatska bolezen, slabo splošno stanje bolnika, pomembne sočasne bolezni idr.),

so bolniki zdravljeni paliativno z namenom lajšanja njihovih težav. V poštev pridejo paliativna operacija, tele- ali brahiradioterapija, vstavitev stenta ali laserska rekanalizacija v predelu zožitve, vstavitev nazogastrične sonde ali hranilne gastro- oz. jejunostome ter ustrezno podporno in simptomatsko zdravljenje.

Za sistemsko zdravljenje bolnika z oddaljenimi zasevki se odločamo individualno, odvisno od stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni. Če je bolnikovo stanje zmogljivosti po Karnovskem 60-odstotno ali manj oziroma po lestvici SZO 3 ali več, je umestno le paliativno podporno zdravljenje.

Pri adenokarcinomu požiralnika in EGS je treba zaradi morebitnega sočasnega zdravljenja s tarčnim zdravilom trastuzumab določiti tudi izraženost receptorja za Her-2. V primeru njegove povečane izraženosti je indicirano zdravljenje s trastuzumabom. Kombinacija dveh sistemskih agensov je zaradi manjše toksičnosti primernejša za bolnike z zelo razširjeno boleznijo, kombinacija treh agensov pa za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti, pri čemer je treba skrbno opazovati neželene učinke. Bolnikom z oddaljenimi zasevki ali lokalno napredovalim neresektabilnim adenokarcinomom požiralnika ali EGS sistemsko zdravljenje s kemoterapijo podaljša preživetje in čas do napredovanja bolezni ter izboljša kakovost življenja.

Pri bolnikih s ploščatoceličnim karcinomom požiralnika je namen paliativne kemoterapije predvsem izboljšanje kakovosti življenja.

SLEDENJE PO KONČANEM ZDRAVLJENJU

Prvi dve leti po radikalnem zdravljenju bolnik opravlja redne kontrolne preglede pri onkologu na tri mesece ali pogosteje, če je to zaradi težav potrebno. Kontrolni pregledi vedno vključujejo klinični pregled, medtem ko slikovne diagnostične ali endoskopske preiskave ter preiskave krvi opravimo le v primeru težav ali kliničnega suma na ponovitev bolezni. Po dveh letih sledenja se interval med kontrolnimi pregledi podaljša na šest mesecev, po petih letih pa sledenje bolnika prevzame splošni zdravnik. Rak požiralnika je žal, ne glede na izbrano vrsto zdravljenja, še vedno bolezen s slabo prognozo. Petletno preživetje bolnikov je prikazano v tabeli 2.

Tabela 2: Preživetje bolnikov z rakom požiralnika

STADIJ	5-LETNO PREŽIVETJE
I	70 %
IIa	15–30 %
IIb	10–30 %
III	< 10 %
IV	Redko

RAK ŽELODCA

Rak želodca je bolezen s slabo prognozo. Najpogosteje vznikne v antrumu (38 %), redkeje v korpusu želodca (22 %), na mali krivini (16 %), v kardiji (14 %), na veliki krivini (4 %) ali na krnu želodca (6 %). Najpogostejši hitološki tip je adenokarcinom (95 %), redkejši so limfom, leiomiosarkom, karcinoid in ploščatocelični karcinom. Rak želodca se širi po krvnem in limfnem obtoku, vrašča v sosednje organe ali se širi po peritoneju. Najpogosteje zaseva v jetra, pljuča, peritonej in kosti.

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Leta 2013 je bilo v Republiki Sloveniji odkritih 471 novih bolnikov z rakom želodca (292 moških, 179 žensk). Pogosteje zbolevajo starejši od 60 let. Značilno je pogostejše pojavljanje tega raka v nerazvitih državah (vzhodna Azija, Južna Amerika, vzhodna Evropa); v Sloveniji se njegova incidenca počasi zmanjšuje. V zahodnem svetu in tudi pri nas pa je v porastu incidenca karcinoma želodca, ki vznikne na kardiji. Karcinom želodca je eden od najpogostejših vzrokov smrti zaradi raka.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Najpogostejši dejavniki tveganja za nastanek karcinoma želodca so okužba s *Helicobacter pylori*, uživanje močno začinjene hrane, dimljenega in slanega mesa ter kajenje (tabela 3).

Tabela 3: Dejavniki tveganja za nastanek raka želodca

STAROST: starejši > mlajši
SPOL: moški > ženske
KAJENJE
ZEMLJEPISNO PODROČJE: Japonska, Kitajska, Tajska, Kolumbija, Finska, Poljska
DEDNOST:
pozitivna družinska anamneza
krvna skupina A
Peutz-Jeghersov sindrom
familiarne adenomatozne polipoze
Lynchev sindrom
PREHRANA: dimljena, soljena, z veliko maščobami, malo svežega sadja in zelenjave
VNETJE:
kronični gastritis
Helicobacter pylori
subtotalna gastrektomija
POLIPI V ŽELODCU;
adenomatozni polipi fundičnih žlez (v sklopu familiarnih adenomatoznih polipoz)

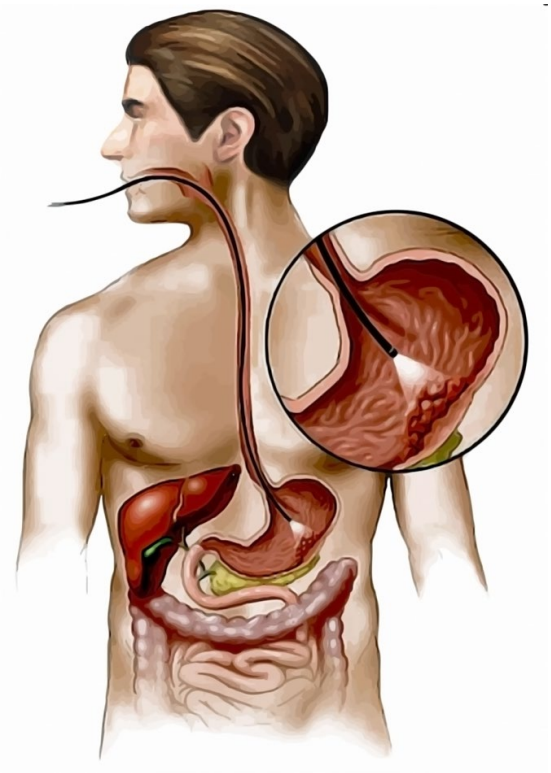
SIMPTOMI IN ZNAKI

Težave se praviloma pojavijo pozno ali so neznačilne: tiščanje v žlički, zgodnja sitost, odpor do mesa, disfagija (tumorji v področju kardije želodca), bruhanje (tumorji antruma, ki zajemajo pilorus), melena, hematemeza in posledična anemija, hujšanje. Najpogostejša simptoma, ki se pojavljata pri 70 odstotkih bolnikov, sta izguba telesne teže in blaga bolečina v zgornjem delu trebuha, ki vsaj na začetku izzveni po antacidih. Ascites (karcinoza peritoneja), povečane bezgavke v levi supraklavikularni loži (Virchoffova bezgavka) ali v levi aksili (Irishova bezgavka), obstruktivna zlatenica in hepatomegalija, metastaze v popku (tumor sestre Marije Joseph), pljučne metastaze, plevralni izliv (karcinoza plevre), Krukenbergov tumor (metastaze v jajčnikih) ali kostne metastaze so znak napredovale, metastatske bolezni. Karcinom želodca je eden redkih malignih tumorjev, ki lahko povzroči karcinozo mening in številne paraneoplastične sindrome, kot so akantozis nigrikans, dermatomiozitis, pemfigoid in cerebralna ataksija.

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK IN RAZVRSTITEV

Ob sumu na raka želodca je treba opraviti preiskave, s katerimi dokažemo raka in opredelimo njegovo razširjenost, in sicer:

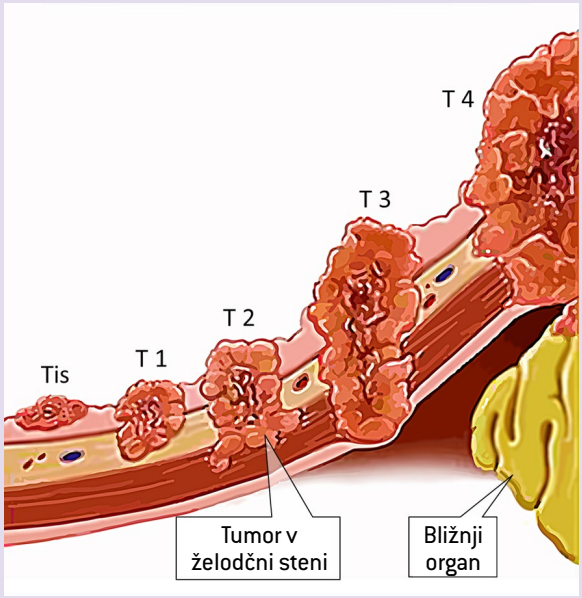
- gastroskopijo z biopsijo, ki potrdi raka v 95 odstotkih primerov (slika 2);
- endoluminalni UZ, ki služi za opredelitev tumorja v steni požiralnika in prizadetosti področnih bezgavk;
- CT trebuha, s katerim opredelimo razsežnost primarnega tumorja in prizadetost področnih bezgavk ter potrdimo/izključimo prisotnost oddaljenih zasevkov v trebuhu;
- CT prsnega koša, s katerim potrdimo/izključimo prisotnost oddaljenih zasevkov;
- ginekološki pregled, da izključimo prisotnost Krukenbergovega tumorja;
- osnovne laboratorijske preiskave krvi (hemogram, biokemični testi);
- določitev tumorskih markerjev CEA, Ca 19-9, Ca 72-4 v krvi.



Slika 2: Gastroskopija z biopsijo

Klasifikacija TNM

T – primarni tumor:
TX – primarnega tumorja ne moremo opredeliti
T0 – ni dokazov o primarnem tumorju
Tis – karcinom in situ (intraepitelijski tumor brez vraščanja v lamino proprio)
T1 – tumor vrašča v lamino proprijo, muskularis mukoze ali submukozo
T1a – tumor vrašča v lamino proprijo, muskularis mukoze
T1b – tumor vrašča v submukozo
T2 – tumor vrašča v muskularis proprio
T3 – tumor vrašča v subserozo
T4 – tumor perforira serozo ali vrašča bližnje strukture
T4a – tumor perforira serozo
T4b – tumor vrašča bližnje strukture (vranica, transverzalni kolon, ledvica, diafragma, trebušna slinavka) (slika 3)



Slika 3: Razvrstitev v T-stadije pri karcinomu želodca

N – področne bezgavke:
NX – področnih bezgavk ne moremo opredeliti
N0 – v področnih bezgavkah ni metastaz
N1 – metastaze v 1 ali 2 področnih bezgavkah
N2 – metastaze v 3–6 področnih bezgavkah
N3 – metastaze v 7 ali več področnih bezgavkah
N3a – metastaze v 7–15 področnih bezgavkah
N3b – metastaze v več kot 16 področnih bezgavkah

M – oddaljeni zasevki:
Mx – oddaljenih zasevkov ni mogoče oceniti
M0 – ni oddaljenih zasevkov
M1 – oddaljeni zasevki

Razvrstitev v klinične stadije:

Stadij	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1–2	N0	M0
IIA	T1–2	N1–3	M0
IIB	T3–4a	N0	M0
III	T3–4a	N1–3	M0
IVA	T4b	Nx	M0
IVB	Tx	Nx	M1

Pri karcinomu želodca sta pomembna še makroskopska razvrstitev tumorjev po Bormannu in mikroskopska delitev tumorjev po Laurenu in Mingu.

Makroskopska razvrstitev karcinoma želodca po Bormannu:

- Tip 0 – površinsko polipoidni, ploščati karcinom
- Tip 1 – polipoidni
- Tip 2 – ulcerirani karcinom z ostrimi robovi
- Tip 3 – ulcerirani karcinom brez jasnih mej (infiltrativni)
- Tip 4 – difuzno infiltrirajoči karcinomi
- Tip 5 – neklasificirani napredovali karcinomi



Slika 4: Difuzna prizadetost celega želodca, ki ima zožen lumen (plastični linitis)

Mikroskopska razvrstitev po Laurenu razdeli karcinome želodca v dva morfološka tipa: v intestinalni tip in v difuzni tip, po Mingu pa v ekspanzivni tip in infiltrativni tip tumorja.

Linitis plastika je difuzna oblika raka želodca, ki je izredno agresivna. Raste submukozno, tako da jo pri gastroskopiji lahko spregledamo (slika 4).

Pomembna napovedna dejavnika sta poleg stadija bolezni in mesta vznika primarnega tumorja (rak kardije želodca ima najslabšo prognozo) še prisotnost invazije tumorskih celic v žile (angioinvazija) in ob živcih (perinevralna invazija).

ZDRAVLJENJE

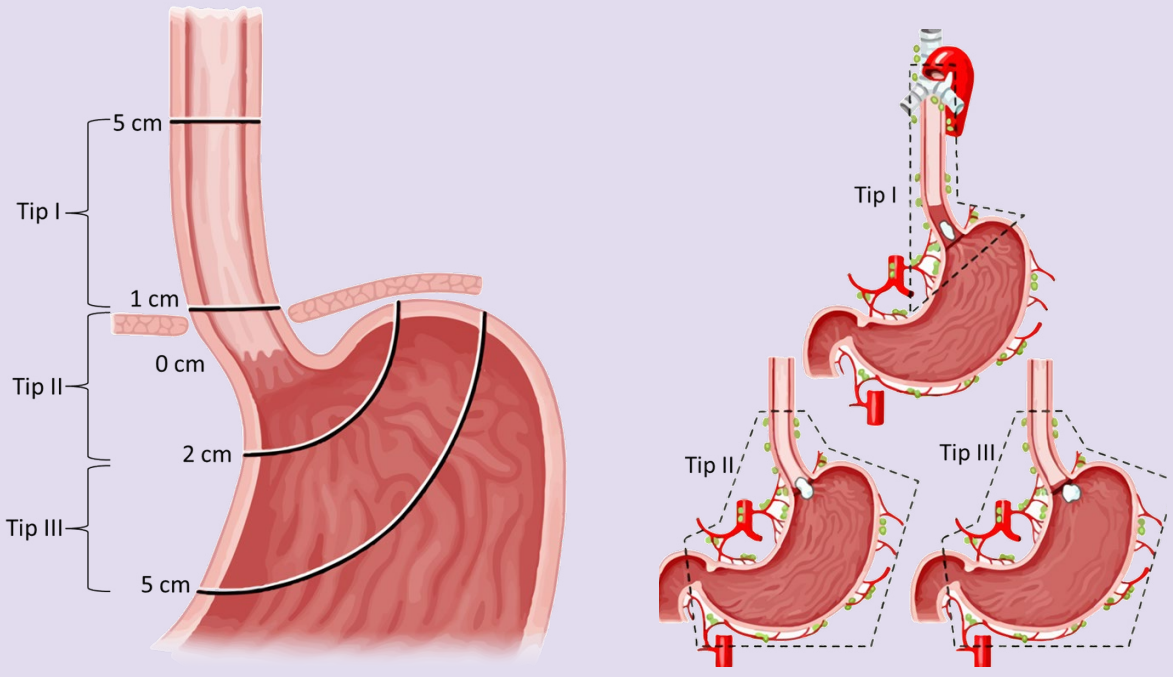
Že ob postavitvi diagnoze ima več kot dve tretjini bolnikov lokoregionalno razširjeno ali celo metastatsko bolezen. Kar pri 40–50 odstotkih bolnikov je bolezen ocenjena kot neresektabilna, njihovo srednje preživetje pa od šest mesecev do enega leta.

V primeru resektabilne bolezni je glavno zdravljenje radikalna resekcija tumorja s pripadajočimi regionalnimi bezgavkami. Ali je taka operacija možna, je v veliki meri odvisno od mesta in velikosti tumorja, histološkega tipa po Laurenu ter patohistološkega gradusa. V primeru manjših tumorjev z ugodnimi histološkimi značilnostmi, ki vzniknejo v spodnji tretjini želodca, je možna manjša operacija, distalna subtotalna gastrektomija, v ostalih primerih pa je nujna totalna gastrektomija. Če tumor zajema sosednje organe in je bolezen opredeljena kot še resektabilna, je smiselna multivisceralna resekcija en bloc.

Kadar se tumor nahaja v področju antruma in/ali korpusa želodca, načeloma velja, da moramo pri resekciji intestinalnega tipa raka v oralni smeri zagotoviti prosti kirurški rob širine 4–5 cm in pri difuznem tipu širine 5–8 cm. Da bi dosegli zastavljeni cilj (mikroskopska popolna odstranitev tumorja – resekcija R0), se pri večini prepiloрično lokaliziranih tumorjev intestinalnega tipa, ki rastejo prepiloрično ali v antrumu, odločimo za vsaj distalno subtotalno gastrektomijo. Pri tumorjih proksimalnih dveh tretjin želodca ter pri večini tumorjev antruma difuznega tipa je indicirana totalna gastrektomija.

Pri tumorjih, ki zajemajo EGS in/ali področje 5 cm pod prehodom (Siewert III) (slika 5), totalno gastrektomijo praviloma razširimo v oralni smeri na spodnjih 5–10 cm požiralnika in izrez obroča hiatalnega dela diafragme (transhiatalna resekcija). Veliko redkeje, samo pri izbranih bolnikih, se odločimo za distalno ezofagektomijo s proksimalno resekcijo želodca.

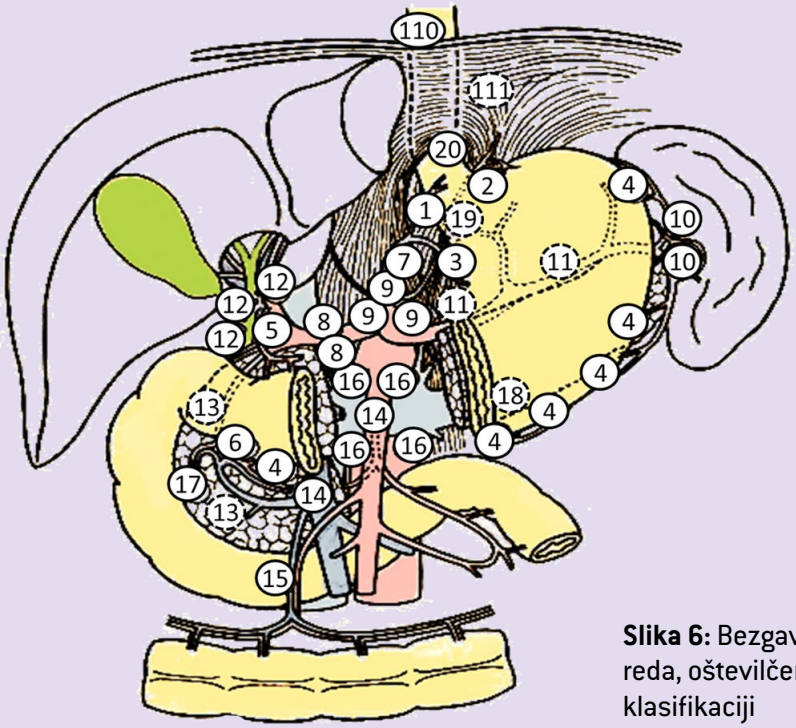
Glede na to, da vedno več tumorjev želodca zraste v zgornjih dveh tretjinah želodca, je totalna gastrektomija (z distalno ezofagektomijo ali brez nje) najpogosteje izvajana resekcija.



Slika 5: Vrste resekcij tumorjev ezofagogastričnega stika glede na tip tumorja po Siewertu

Ločimo več tipov odstranitve področnih bezgavk. Limfadenektomija D1 vključuje odstranitev perigastričnih bezgavk (bezgavke prvega reda), limfadenektomija D2 odstranitev bezgavk prvega in drugega reda in limfadenektomija D3 dodatno odstranitev paraortalnih bezgavk (slika 6). Standardni obseg limfadenektomije pri napredovalem resektabilnem raku želodca je limfadenektomija D2, medtem ko limfadenektomijo D3 naredimo le izjemoma. Pri bolnikih s tumorjem EGS (Siewert tip II in III) je treba odstraniti tudi bezgavke levo ob aorti in bezgavke paraezofagealnega področja spodnjega mediastinuma. Kadar gre za tumor blizu pilorusa, je treba odstraniti bezgavke v področju hepatoduodenalnega ligamenta in bezgavke izza glave trebušne slinavke. Rekonstrukcijo kontinuitete prebavne cevi po distalni subtotalni gastrektomiji naredimo po tipu Bilroth II (povežemo veliko krivino želodca z začetnim delom jejunoma) ali po tipu izolirane vijuge po Rouxu (Y-anastomoza). Po totalni gastrektomiji rekonstruiramo kontinuiteto prebavne cevi po tipu izolirane vijuge po Rouxu. Alternativa omenjenima metodama rekonstrukcije je interponat vijuge tankega črevesa.

Multivisceralne resekcije so narejene pri 8–10 odstotkih bolnikov. Gre za operacije, pri katerih je za dosego resekcije R0 treba poleg želodca v bloku odstraniti še katerega izmed sosednjih organov, ki so infiltrirani s primarnim tumorjem (najpogosteje levi del trebušne slinavke in/ali kolon transversum, rob jeter).

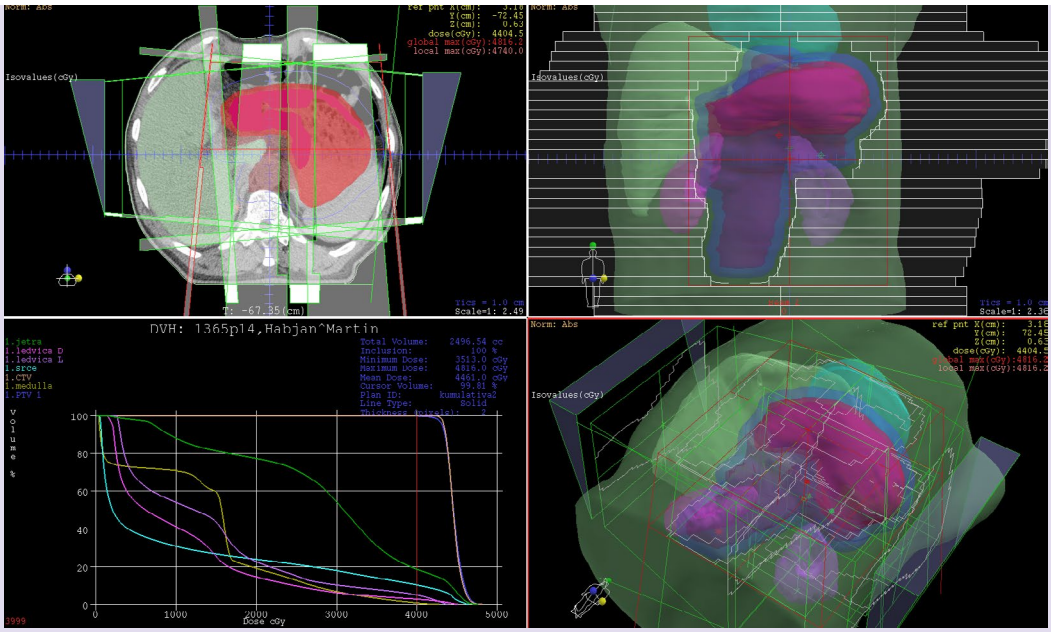


Slika 6: Bezgavke I. in II. reda, oštevilčene po japonski klasifikaciji

Petletno preživetje radikalno operiranih bolnikov je 30- do 60-odstotno. Bolezen se ponovi v okoli 75 odstotkih primerov, od tega pri polovici (40–65 %) lokalno in/ali področno. Dopolnilno zdravljenje s pooperativno radiokemoterapijo (fluoropirimidini, lahko v kombinaciji s cisplatinom) izboljša preživetje bolnikov po radikalni resekciji raka želodca stadijev IB–IIIC.

V zadnjih letih se vse bolj uveljavlja predoperativno zdravljenje, ki je manj toksično in zato dostopno večjemu delu bolnikov. V primeru resektabilne bolezni priporočamo tri kroge predoperativne kemoterapije, ki ji sledi operacija, in nato še tri kroge pooperativne kemoterapije (epirubicin, derivati platine in fluoropirimidini).

Neresektabilne tumorje zdravimo s predoperativno sočasno radiokemoterapijo s skupno dozo 45 Gy in sočasno kemoterapijo s fluoropirimidini in derivati platine z namenom zmanjšati tumorsko maso in povečati možnost za radikalno resekcijo bolezni (slika 7).



Slika 7: Predoperativno obsevanje karcinoma želodca: obsevalni načrt

Bolnike z oddaljenimi zasevki zdravimo paliativno z namenom lajšati njihove težave, kar lahko vključuje operacijo, obsevanje ali sistemsko zdravljenje. Pri obsevanju uporabljamo manjša obsevalna polja in manjše skupne odmerke obsevanja kot pri radikalnem zdravljenju, ki praviloma uspešno zmanjšujejo bolnikove težave, ne povzročijo pa hujših toksičnih sopojavov. Pri sistemskem zdravljenju uporabljamo različne kombinacije citostatikov, pri HER-pozitivnih bolnikih lahko tudi tarčna zdravila (transtuzomab).

SLEDENJE PO KONČANEM ZDRAVLJENJU

Onkolog (kirurg, radioterapevt) sledi bolnike še pet let po končanem radikalnem zdravljenju. Bolezen se v 80 odstotkih primerov ponovi v prvih dveh letih po končanem zdravljenju, zato bolnike v tem obdobju kontroliramo na tri mesece. Po dveh letih sledenja se interval med kontrolnimi pregledi podaljša na šest mesecev, po petih letih pa sledenje bolnika prevzame osebni zdravnik.

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Trebušna slinavka je organ z dvojno funkcijo, eksokrino in endokrino. V 5 odstotkih rak vznikne iz celic endokrinega dela, ki izločajo različne hormone (insulinom, glukagonom in drugi). Prognoza bolnikov s to vrsto raka je bolj ugodna. V 95 odstotkih rak vznikne iz celic eksokrinega dela trebušne slinavke, najpogosteje iz celic, ki pokrivajo pankreatične duktuse (karcinomi). Zato imamo, kadar govorimo o raku trebušne slinavke, običajno v mislih karcinom.

Le 15 do 20 odstotkov bolnikov ima ob postavitvi diagnoze še operabilno bolezen, pri tretjini bolnikov je bolezen lokalno napredovala in kar pri polovici bolnikov so že prisotni oddaljeni zasevki. Srednje preživetje bolnikov z lokalno napredovalim karcinomom trebušne slinavke je 8 do 12 mesecev, bolnikov z oddaljenimi zasevki pa le 3 do 6 mesecev. Karcinom trebušne slinavke najpogosteje zaseva v jetra, pogosto tudi v peritonej in trebušne bezgavke.

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Karcinomi se pojavljajo pri obeh spolih približno enako pogosto, pogosteje po 65. letu. Po navadi so odkriti v napredovali fazi, ko radikalno zdravljenje ni več mogoče, zato je smrtnost pri teh bolnikih zelo visoka. Rak trebušne slinavke predstavlja 2 odstotka vseh rakov in je (karcinom) četrti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. V Sloveniji je za rakom trebušne slinavke leta 2013 zbolelo 306 novih bolnikov – 146 moških in 160 žensk.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Čeprav natančen vzrok nastanka karcinoma trebušne slinavke ni poznan, je znanih več dejavnikov tveganja za njegov nastanek:

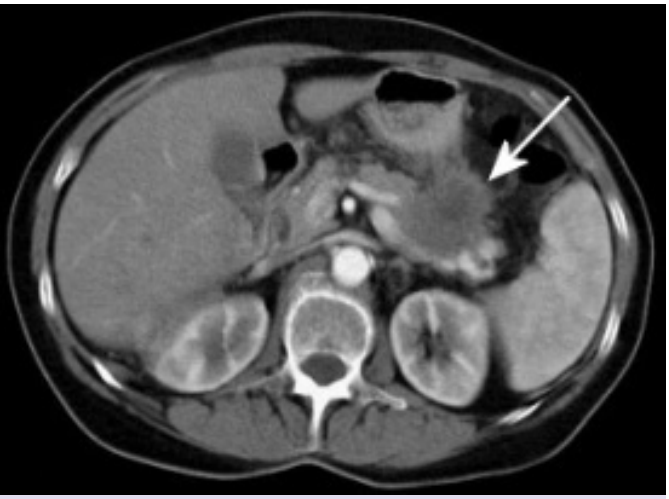
- starost po 50. letu;
- sladkorna bolezen;
- kajenje;
- kronični pankreatitis;
- izpostavljenost kemikalijam v okolju, kot so pesticidi, benzeni;
- uživanje mesa in hrane z malo zelenjave in svežega sadja;
- debelost (indeks telesne mase > 30) in telesna nedejavnost;
- dedni dejavniki (v 5 do 10 %).

SIMPTOMI IN ZNAKI

Rak trebušne slinavke velja za »tihi« rak: simptomi in znaki bolezni se pojavijo pozno, ko je bolezen pri večini bolnikov napredovala že v tolikšni meri, da operacija kot edino učinkovito zdravljenje ni več mogoča. Prvi simptomi so blagi in neznačilni ter jih bolniki po navadi pripisujejo drugim bolezenskim stanjem. Odvisni so od mesta rasti tumorja v trebušni slinavki. Najpogostejši klinični

simptomi in znaki bolezni so bolečina, hujšanje in zlatenica. Bolečina ima podoben značaj kot pri kroničnem pankreatitisu in pogosto izžareva pod levi rebrni lok, levo lopatico in v hrbet. Pri raku trupa in repa trebušne slinavke so bolečine izrazitejše v hrbtu. Zlatenica je razmeroma kasen simptom, ki nastane zaradi preraščanja raka v glavi žleze v žolčevod. Zlatenica je zapornega tipa in nastopi običajno brez bolečin. Pogosto jo spremlja hud srbež kože. Pri 60 do 80 odstotkih bolnikov se pojavi sladkorna bolezen. Pri vraščanju tumorja v okolico, proti želodcu ali tankemu črevesju, lahko nastopi izguba apetita, hujšanje in slabost. Rak trebušne slinavke pogosto spremlja vnetje ven na spodnjih okončinah, ki se seli (tromboflebitis migrans), in flebotromboza globokih ven medenice in okončin. Pri bolnikih z zasevki po peritoneju se v trebušni votlini nabira prosta tekočina (ascites).

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK IN RAZVRSTITEV



Slika 8: CT trebuha s prikazom tumorja v trebušni slinavki (puščica)

Osnovne preiskave za dokaz bolezni in opredelitev stadija bolezni so:

- citološka ali histološka biopsija, ki sta slikovno vodeni;
- CT ali UZ trebuha, pri čemer CT bolje prikaže in zameji tumor (slika 8);
- endoskopski UZ, ki služi opredelitvi lokalne in regionalne razširjenosti tumorja in vaskularne invazije;
- retrogradna pankreatikografija (ERCP) z morebitno vstavitvijo stenta, ki pride v poštev, kadar ima bolnik obstrukcijsko zlatenico;
- CT pljuč, ki je namenjen izključitvi/potrditvi oddaljenih zasevkov v prsnem košu;
- osnovne krvne preiskave (hemogram, biokemični testi s hepatogramom);
- določitev tumorskimi markerjev Ca 19-9 in CEA v krvi.

Klasifikacija TNM

T – Primarni tumor:

TX – primarnega tumorja ne moremo opredeliti
T0 – ni dokazov o primarnem tumorju
Tis – karcinom in situ
T1 – tumor omejen na pankreas, velik 2 cm ali manj
  T1a: tumor premera 0,5 cm ali manj
  T1b: tumor premera 0,5–1 cm
  T1c: tumor premera 1–2 cm
T2 – tumor premera 2–4 cm
T3 – tumor večji kot 4 cm
T4 – tumor zajema celiakalne bezgavke, zgornjo mesenterično arterijo in/ali skupno hepatično arterijo

N – Področne bezgavke:
NX – področnih bezgavk ne moremo opredeliti
N0 – v področnih bezgavkah ni metastaz
N1 – metastaze v 1–3 področnih bezgavkah
N2 – metastaze v ≥ 4 področnih bezgavkah

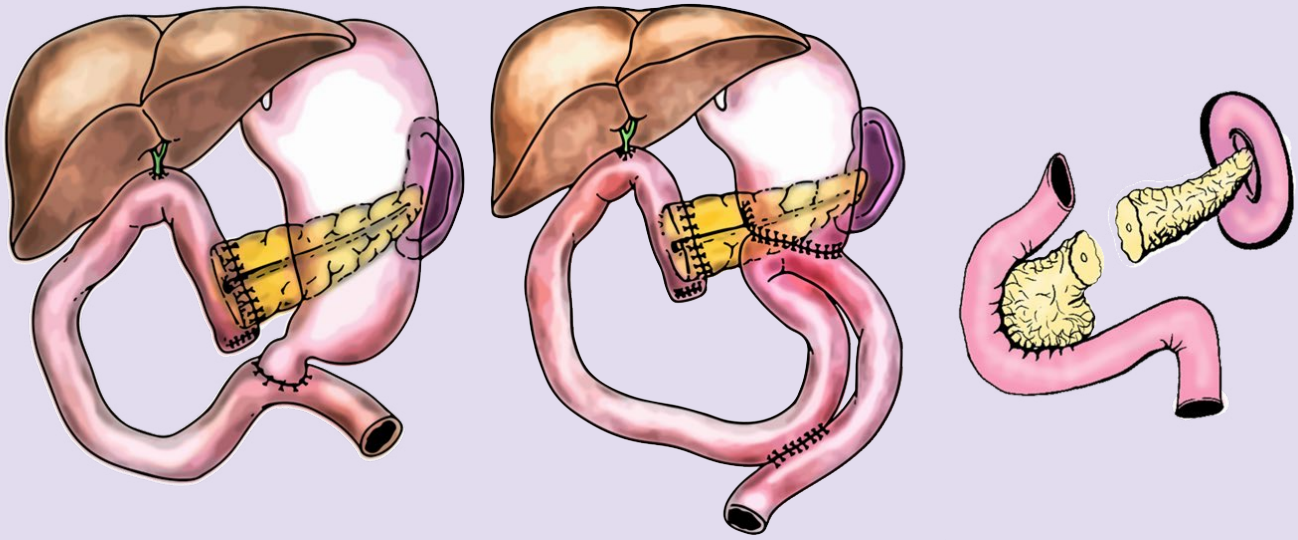
M – oddaljeni zasevki:
Mx – oddaljenih zasevkov ni mogoče oceniti
M0 – ni oddaljenih metastaz
M1 – oddaljene metastaze

Razvrstitev v stadije:

Stadij	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1–3	N1	M0
III	T1–3	N2	M0
	T4	vsi N	M0
IV	vsiT	vsiN	M1

ZDRAVLJENJE

Edino zdravljenje, ki daje bolniku potencialno možnost za dolgoročno preživetje, je kirurška resekcija. Ta je izvedljiva, če je bolezen še resektabilna (odsotnost infiltracije retroperitoneja, brez zajetja arterije hepatike, truncus celiakusa, arterije mezenterike superior, brez oddaljenih metastaz). Infiltracija vene mezenterike superior in portalne vene sama po sebi ne pomeni kontraindikacije za operacijo. Če se tumor nahaja v glavi ali vratu trebušne slinavke, je indicirana cefalična pankreatoduodenektomija (slika 9). Glede na obseg resekcije želodca jo imenujemo pilorus ohranjujoča (angl. pylorus preserving pancreatoduodenectomy – PPPD), pilorus resecirajoča (angl. pylorus resection pancreatoduodenectomy – PRPD) ali klasična Whipplova operacija (odstranimo tudi distalno tretjino želodca). Kadar sta zajeti vena porte in/ali vena mezenterika superior, hkrati odstranimo vene en bloc z ustrezno žilno rekonstrukcijo (z direktnim šivom ali interponatom). Če se tumor nahaja v telesu ali repu trebušne slinavke, je indicirana leva splenopankreatektomija. V primeru nemalignih tumorjev poskušamo ohraniti vranico.



Slika 9: Slikovni prikaz stanja po pilorus ohranjajoči pankreatoduodenektomiji (levo), klasični Whipplovi pankreatoduodenektomiji (v sredini) in levi splenopankreatektomiji (desno)

Bolnike po operaciji (radikalni in neradikalni) zdravimo s sistemsko kemoterapijo z gemcitabinom in/ali z radiokemoterapijo s skupno dozo 45 Gy. V zadnjem času vedno bolj poudarjajo pomen predoperativnega zdravljenja, predvsem v primeru lokalno napredovalih, neresektabilnih ali mejno resektabilnih tumorjev trebušne slinavke, ki so še brez oddaljenih zasevkov. V takih primerih je umestna uvedba sistemske terapije, ki ji v primeru stabilne bolezni sledi obsevanje. Pri 15–30 odstotkov bolnikov z zmanjšanjem tumorja omogočimo radikalno resekcijo. Približno 80 odstotkov bolnikov ima ob diagnozi že lokalno napredovalo bolezen, ki izključuje možnost uspešne operacije, ali celo oddaljene zasevke. Žal se bolezen ponovi tudi pri večini radikalno operiranih bolnikov. Srednje preživetje nezdravljenih bolnikov je 3 do 4 mesece, ob uporabi monokemoterapije z gemcitabinom pa 4 do 6 mesecev. Večina bolnikov trpi zaradi simptomov, povezanih z boleznijo, kot so bolečina, zaporna zlatenica, utrujenost, anoreksija in zaprtje. Zdravljenje, ki prepreči ali izboljša te simptome, je ravno tako pomembno kot podaljševanje preživetja. Sistemsko zdravljenje z gemcitabinom pomeni standardno zdravljenje napredovale bolezni. Pogosto uporabljamo tudi kombinacije drugih citostatikov (derivati platine, fluoropirimidini) in bioloških zdravil (erlotinib), vendar le pri izbranih bolnikih, ki so v dovolj dobrem splošnem stanju in brez pomembnih spremljajočih bolezni. Vse omenjene kombinacije zdravljenj omogočajo daljše preživetje in boljšo kakovost življenja bolnikov, vendar imajo v primerjavi s samim gemcitabinom več neželenih sopojavov.

SLEDENJE PO KONČANEM ZDRAVLJENJU

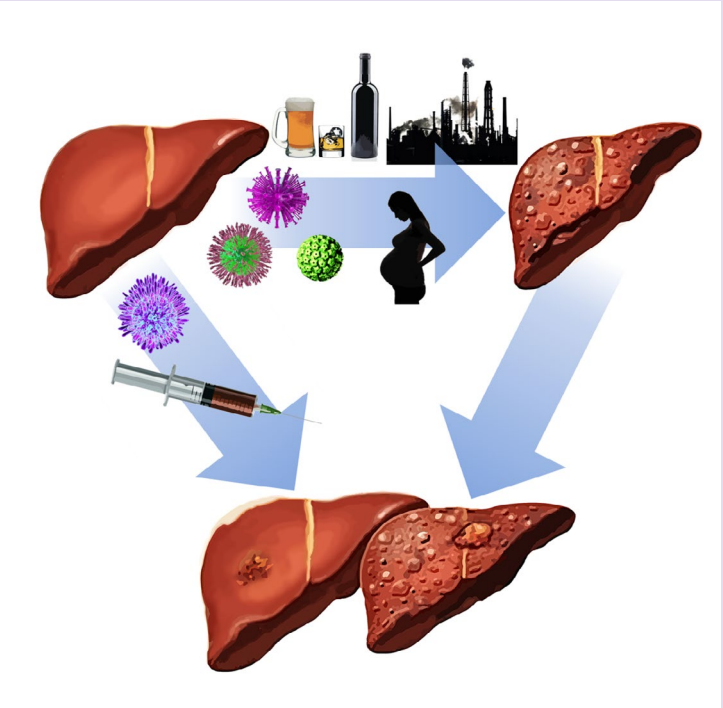
Po končanem radikalnem zdravljenju sledimo bolnike prvi dve leti na tri mesece, kasneje na šest mesecev. Pri neradikalno zdravljenih bolnikih, ki so deležni le podpornega in simptomatskega ukrepanja, je sledenje prilagojeno dinamiki bolezni.

PRIMARNI MALIGNI TUMORJI JETER IN ŽOLČNEGA SISTEMA

V to skupino spadajo maligni tumorji, ki zrastejo iz jetrnega parenhima, in malignomi, ki zrastejo iz žolčnega sistema, tj. žolčnika in žolčnih izvodil. Lahko gre za mezenhimske tumorje, ki so redki (angiosarkom, hemangioendoteliom), ali za pogostejše epitelijske tumorje (hepatoblastom, hepatocelični karcinom, cistadenokarcinom). V nadaljevanju so opisani le pogostejši tumorji.

HEPATOBLASTOM

Gre za kongenitalni tumor otroške dobe, ki je pogosto že ob odkritju precej velik. Značilnih simptomov in znakov ni, razen tistih, ki nastanejo zaradi velikosti tumorja in pritiska na sosednje organe. Diagnostični postopek vključuje UZ, CT ali MRI trebuha. Zdravljenje se začne s sistemsko terapijo, katere namen je zmanjšati tumor. Sledi kirurška resekcija ostanka tumorja in dela jeter, iz katerega je vzniknil tumor.



Slika 10: Dejavniki, ki vplivajo na spremembe v jetrih in nastanek HCC

HEPATOCELULARNI KARCINOM (HCC)

Je najpogostejši maligni tumor jeter. V 60–90 odstotkih primerov zraste v kronično bolnih jetrih, spremenjenih zaradi virusne okužbe, alkohola, nekaterih metaboličnih motenj in delovanja toksičnih snovi (slika 10). Kronično spremenjena jetra so lahko vzrok multifokalnemu pojavljanju primarnih tumorjev. HCC se lahko širi limfogeno in hematogeno.

Epidemiološke značilnosti

HCC je sedmi najpogostejši karcinom na svetu. Moški obolevajo sedemkrat pogosteje kot ženske, starost ob diagnozi je med 50 in 60 let. Leta 2013 je bilo v Sloveniji odkritih 156 novih bolnikov (112 moških, 44 žensk).

Dejavniki tveganja

Natančni mehanizmi karcionogeneze pri HCC na molekularni ravni še niso pojasnjeni. Pri nastanku HCC pripisujejo vlogo venski obstrukciji, steroidom idr.

Znani dejavniki tveganja za nastanek HCC so:

- cirotično spremenjena jetra;
- hemokromatoza;

- Wilsonova bolezen;
- okužba z virusom hepatitisov B (HBV) in C (HCV);
- alkoholizem;
- največje tveganje za razvoj primarnega HCC predstavlja okužba s HBV ob porodu in v zgodnjem otroštvu;
- izpostavljenost kancerogenom iz okolja (vinilkloridi, kontraceptivi, anabolni hormoni).

Simptomi in znaki

Zgodnji HCC je asimptomatski in ga običajno odkrijemo naključno pri UZ pregledu trebuha, opravljenem iz popolnoma drugih razlogov, in pri bolnikih s cirozo, ki jih sledimo z rednimi UZ pregledi. Simptomi napredovalega tumorja niso značilni in se običajno kažejo s poslabšanjem klinične slike ciroze in pojavom ascitesa, zlatenice ali z bolečino v trebuhu in hujšanjem (slika 11). Okoli 40 odstotkov bolnikov ob diagnozi nima simptomov.



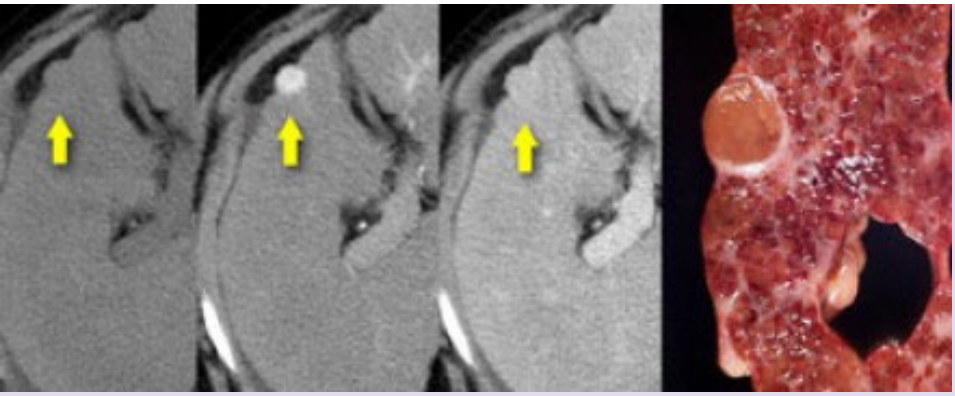
Slika 11: Najpogostejši simptomi in znaki pri HCC

Diagnostični postopek in razvrstitev

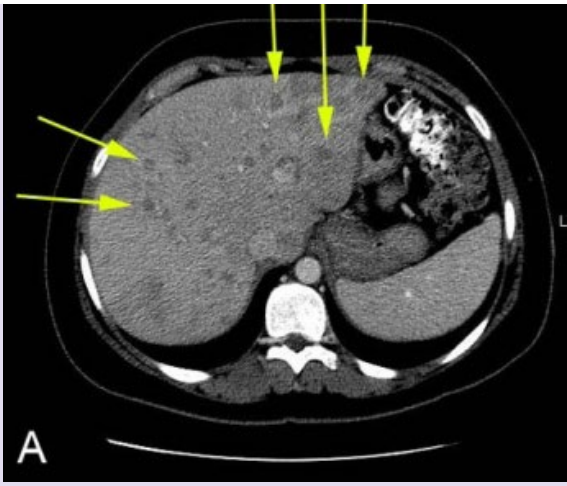
Vse bolnike z dejavniki tveganja za nastanek HCC je smiselno slediti in kontrolirati na 3–6 mesecev z UZ preiskavo trebuha in določitvijo tumorskega markerja alfa-fetoproteina (AFP), saj je izid bolezni mnogo boljši, če je ta odkrita čim bolj zgodaj. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na HCC, moramo:

- določiti tumorski marker AFP v krvi, ki je pozitiven pri 60 odstotkih bolnikov s HCC;
- opraviti UZ trebuha s kontrastnim sredstvom, ki lahko pokaže solitarno lezijo, dominantni tumor s sateliti, multifokalni tumor ali pa difuzno razrast tumorja;
- opraviti CT trebuha po aplikaciji lipidiola v jetrno arterijo ali MRI s kontrastnim sredstvom (za HCC je značilen hiter privzem kontrasta v arterijski fazi in hiter izhod v venski/kasni fazi) (sliki 12 in 13).

Citološka/histološka punkcija za dokaz histološkega porekla bolezni ni potrebna, saj so morfološke značilnosti HCC, ki so dovolj dobro razpoznavne s slikovno diagnostičnimi preiskavami, zadosten kriterij za opredelitev bolezni.



Slika 12: CT jeter s kontrastnim sredstvom v različnih fazah slikanja ter morfološki substrat



Slika 13: Multifokalni HCC

Klasifikacija TNM

T – primarni tumor:
TX – primarnega tumorja ne moremo opredeliti
T0 – ni dokazov o primarnem tumorju
T1a – solitarni tumor ≤ 2 cm z vaskularno invazijo ali brez nje
T1b – solitarni tumor > 2 cm brez vaskularne invazije
T2 – solitarni tumor z vaskularno invazijo > 2 cm ali multipli tumorji, ki niso večji od 5 cm
T3 – multipli tumorji, ki so (nekateri) večji od 5 cm
T4 – tumor(ji), ki vrašča(jo) v bližnje organe (razen v žolčnik), ali tumorji s perforacijo visceralnega peritoneja

N – področne bezgavke:
NX – področnih bezgavk ne moremo opredeliti
N0 – v področnih bezgavkah ni metastaz
N1 – metastaze v področnih bezgavkah

M – oddaljeni zasevki:
Mx – oddaljenih zasevkov ni mogoče oceniti
M0 – ni oddaljenih metastaz
M1 – oddaljene metastaze so

Razvrstitev v stadije:

Stadij	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Tx	N1	M0
IVB	Tx	Nx	M1

Zdravljenje

Vrsta zdravljenja HCC je odvisna od stadija bolezni, volumna preostalega – zdravega – jetrnega parenhima in bolnikovega splošnega stanja.

Kirurška odstranitev (posameznih segmentov, sekcij, polovice jeter) je edino dokazano učinkovito zdravljenje, vendar je možno le pri 15–30 odstotkih bolnikov (glej poglavje o jetrnih operacijah). Petletno preživetje bolnikov po kirurški odstranitvi je 20- do 50-odstotno.

V primeru velikega tumorja si lahko pomagamo z kemoembolizacijo, katere namen je zmanjšati tumor. Skozi kateter, uveden v jetrno arterijo, vnesemo v tumor citostatik (npr. irinotekan, 5-fluorouracil) ali lipidolor. Z delci makroembolizacijskega sredstva emboliziramo v tumor vodečo žilo.

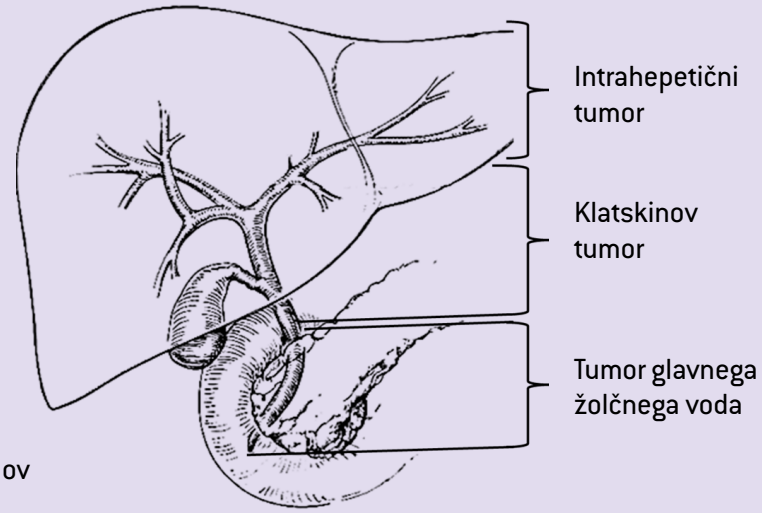
Problem pri bolnikih z HCC je sočasna nemaligna bolezen jeter, ki jo za potrebe odločitve o kirurškem posegu opredeljujemo s Child-Pughovo klasifikacijo. Temelji na znakih in laboratorijskih kazalnikih funkcijske sposobnosti jeter, kot so prisotnost jetrne encefalopatije, ascitesa, vrednosti bilirubina, albuminov in protrombinskega časa. Pri stadiju C po Child- Pughu resekcija jeter ni možna, pri stadiju B bi lahko resecirali le 20 odstotkov jeter, pri stadiju A pa 70 odstotkov jeter. V splošnem velja, da so kontraindikacije za kirurško zdravljenje prisotnost maligne bolezni zunaj jeter, številni multipli in bilobarni jetrni tumorji, napredovala jetrna bolezen, zajetje glavnega žolčnega voda in prisotnost tromboze vene porte in spodnje vene kave. HCC je edini tumor pri človeku, ki ga v določenih, skrbno izbranih primerih lahko zdravimo s presaditvijo jeter.

Pri bolnikih z napredovalo, neresektabilno boleznijo prihaja v poštev sistemsko zdravljenje s Sorafenibom, peroralnim biološkim zdravilom, ki deluje usmerjeno kot inhibitor več tirozinskih proteinskih kinaz).

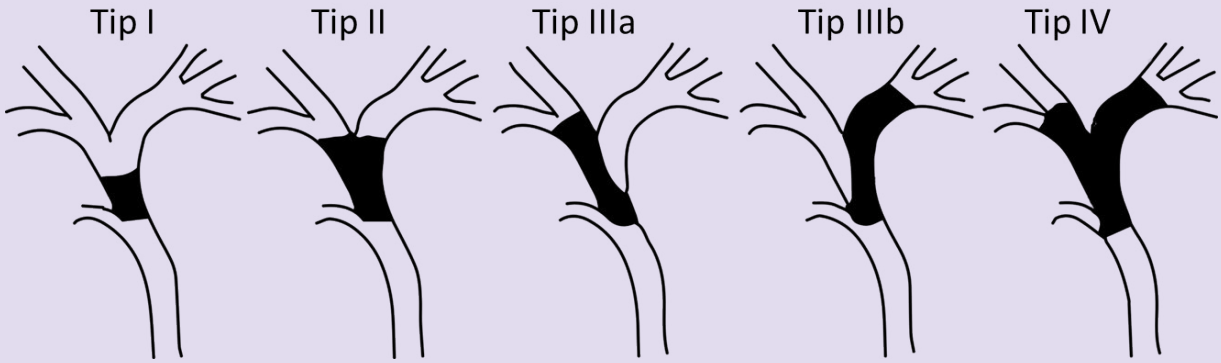
RAK ŽOLČNIH VODOV

Skupna značilnost rakov žolčnih izvodil je, da so praviloma adenokarcinomi, ki zrastejo iz endotelijskih celic žolčnega sistema. Rake žolčnih vodov delimo v dve skupini (slika 14):

- intrahepatični holangiocelični karcinom, ki je redkejši (8–13 %). Po svojih lastnostih, kot so poti širjenja in rasti tumorja, ter simptomih oponaša parenhimske tumorje jeter;
- ekstrahepatični holangiocelični karcinom, ki je pogostejši (87–92 %). Ekstrahepatično obliko delimo še na hilusni rak (Klatskinov tumor) in rak glavnega žolčnega voda, ki se nahaja pod iztočiščem duktus cistikusa (slika 15). Klatskinovi tumorji se nadalje delijo po Bismuthovi klasifikaciji glede na to, kje na žolčevodu v hilusu se nahajajo oziroma kam se širijo.



Slika 14: Delitev tumorjev žolčnih vodov



Slika 15: Bismuthova klasifikacija Klatskinovih tumorjev

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Večina bolnikov z rakom žolčnih vodov je starih 65 let ali več. Bolezen je trikrat pogostejša pri ženskah kot pri moških. Leta 2013 je v Sloveniji za rakom žolčnika in žolčnih vodov zbolelo 159 bolnikov – 60 moških in 99 žensk.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Mednje spadajo:

- sklerozantni holangitis;
- kongenitalne biliarne ciste;
- hepatolitiaza;
- kronična holedoholitiaza;
- adenomi žolčnih vodov;
- Carolijeva bolezen (podedovana intrahepatična dilatacija žolčnih vodov);
- cistične anomalije žolčnih izvodil;
- hepatitis C;
- okužba s paraziti (*Clonorhis sinensis* in *Opistorchis viverrini*), ki je pogostejša v Aziji.

SIMPTOMI IN ZNAKI

Rak žolčnih vodov povzroča simptome šele v napredovalem stadiju. Klinična slika je odvisna od anatomske lege tumorja. Če raste kot masa na intrahepatičnih vodih, ne povzroča zapore žolčevodov. Pri Klatskinovem tumorju in tumorjih v srednji in spodnji tretjini žolčevoda pa je običajno vodilni simptom napredujoča zlatenica brez bolečin in srbež kože. Pogosto imajo bolniki ob postavitvi diagnoze že znake razvite maligne bolezni s hujšanjem, anoreksijo in splošno oslabelostjo. V primeru tumorjev biliarnega trakta ali celo glave trebušne slinavke lahko pri pregledu trebuha otipamo povečan in neboleč žolčnik (Courvoisierjev znak). Zaradi vraščanja v portalno veno so lahko prisotni znaki portalne hipertenzije (povečana vranica, ascites, encefalopatija, jetrna okvara, varice požiralnika).

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK IN RAZVRSTITEV

Ob sumu na raka žolčnih izvodil je treba opraviti:

- UZ, ki je prva in zelo pomembna preiskava pred operativnim posegom, saj prikaže razširjena intrahepatalna žolčna izvodila in s tem višino obstrukcije, obenem pa že lahko določimo razširjenost bolezni;
- MR-holangiografijo za opredelitev lokalizacije in razširjenosti karcinoma;
- CT trebuha za opredelitev nivoja obstrukcije žolčnih vodov, prizadetosti žilja in morebitne atrofije jeter;
- angiografijo zaradi prikaza hepatičnih arterij in portalne vene;
- retrogradno pankreatikografijo (ERCP) ali perkutano transhepatično holan-

giografijo za mehansko širitev zožitve, vstavitev opornice in odvzem tkiva za citološko preiskavo;

- osnovne krvne preiskave (hemogram, biokemični testi s hepatogramom);
- določitev tumorskimi markerjev CEA in CA 19-9 v krvi.

ZDRAVLJENJE

Osnovno zdravljenje je kirurška resekcija, ki se razlikuje glede na mesto rasti tumorja. Pri Klatskinovem tumorju je praviloma potrebna obsežna resekcija desnih jeter (desna hemihepatektomija ali desna trisekcijektomija), vključno s prvim segmentom jeter, v bloku, skupaj z zunaj jetrnimi žolčnimi vodi in neredko tudi z resekcijo razcepišča vene porte (glej poglavje o jetrnih operacijah). Notranjo žolčno drenažo zagotovimo z anastomozo z Rouxovo vijugo. Rekonstrukcijo vene porte praviloma napravimo z direktno anastomozo krnov vene porte. Pri nižje ležečih tumorjih žolčnih vodov je indicirana cefalična duodeno-pankreatektomija. V primeru, da je infiltrirana tudi desna hepatična arterija, je iz tehničnih razlogov potrebna tudi desna hepatektomija.

V primeru radikalne resekcije je pričakovano petletno preživetje 40-odstotno. V primeru napredovale in metastatske bolezni uporabljamo sistemsko zdravljenje, seveda le če je bolnik sposoben za tako zdravljenje. V nasprotnem primeru so umestni le ustrezni simptomatski in podporni ukrepi.

RAK ŽOLČNIKA

Rak žolčnika je v 90 odstotkih primerov adenokarcinom, ostali histološki tipi so redki. Širi se z neposrednim širjenjem v okolico, limfogeno, hematogeno in po peritoneju. Običajno je odkrit pozno ali po naključju, z UZ ali ob odstranitvi žolčnika zaradi vnetja.

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Spada med redke rake. V povprečju letno v Sloveniji odkrijemo okoli 50 novih bolnikov. Povprečna starost bolnikov ob postavitvi diagnoze je 65 let in več. Trikrat pogosteje se pojavlja pri ženskah kot pri moških.

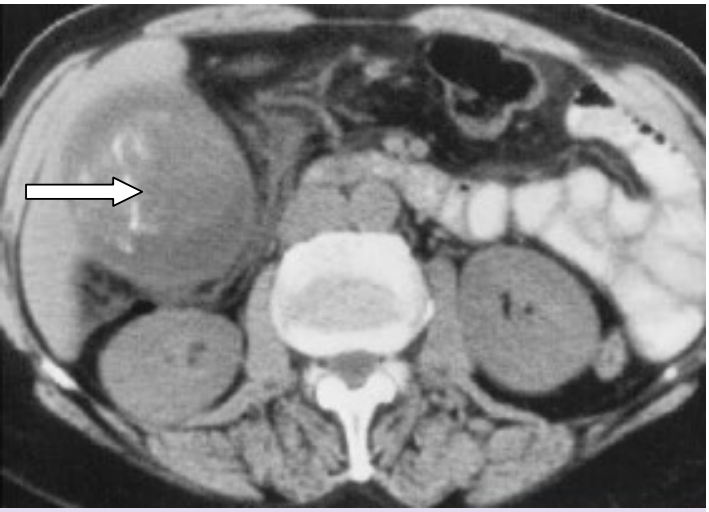
DEJAVNIKI TVEGANJA

Nastanek raka žolčnika je najpogosteje povezan z žolčnimi kamni, kroničnim holecistitisem, žolčnimi polipi ter s kancerogeni iz okolja (nitrozamini in drugi).

SIMPTOMI IN ZNAKI

Dokler se ne razširi prek stene organa, rak žolčnika ne povzroča nobenih težav. Tudi takrat so simptomi in znaki neznačilni in odvisni od mesta invazije. Posledično je rak pogosto ugotovljen v napredovali obliki, ko operacija kot edino učinkovito zdravljenje, ki bi zagotovilo možnost ozdravitve, ni več možna. Bolniki imajo nespecifične težave, kot so slabost, bolečine v trebuhu, hujšanje, anoreksija, holecistitis, lahko se pojavi zlatenica s srbenjem kože, patološki jetrni testi. Do 20 odstotkov primerov raka žolčnika diagnosticirajo naključno, med operacijo žolčnika zaradi nemalignih vzrokov.

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK IN RAZVRSTITEV



Slika 16: CT trebuha z rakom žolčnika (puščica)

Ob sumu na raka žolčnika je treba opraviti:

- UZ trebuha, ki pokaže bodisi polip v žolčniku, zadebeljeno steno žolčnika ali tumorsko maso, ki v celoti zapolnjuje žolčnik in vrašča v sosednje organe;
- CT in/ali MRI trebuha za določitev mesta rasti primarnega tumorja in razširjenosti bolezni (slika 16);
- endoskopsko ali perkutano holangiografijo, s katero ocenimo vraščanje tumorja v žolčne vode;
- MR angiografijo za oceno vraščanja v portalno veno.

Punktiranje tumorja z namenom citološke ali histopatološke verifikacije je kontraindicirano, saj se tumor rad razraste vzdolž punkcijskega kanala.

Klasifikacija TNM

T – primarni tumor:
TX – primarnega tumorja ne moremo opredeliti
T0 – ni znakov primarnega tumorja
Tis – karcinom in situ
T1 – tumor vrašča v lamino proprijo ali v mišično plast
T1a – tumor vrašča v lamino proprijo
T1b – tumor vrašča v mišično plast
T2 – tumor vrašča v perimuskularno vezivno tkivo, ne raste preko seroze ali v jetra
T3 – tumor perforira serozo (visceralni peritonej) in/ali neposredno vrašča v jetra in/ali v druge organe ali strukture (želodec, duodenum, kolon, pankreas, omentum, ekstrahepatični žolčni vodi)
T4 – tumor zajema glavno portalno veno ali jetrno arterijo ali dva ali več ekstrahepatična organa

N – področne bezgavke:
NX – področnih bezgavk ne moremo opredeliti
N0 – v področnih bezgavkah ni metastaz
N1 – metastaze v področnih bezgavkah (bezgavke ob cističnih vodih, skupnih žolčnih vodih, skupni hepatični arteriji, portalni veni)

M – oddaljeni zasevki:
Mx – oddaljenih zasevkov ni mogoče oceniti
M0 – ni oddaljenih metastaz
M1 – prisotne oddaljene metastaze

Razvrstitev v stadije:

Stadij	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4	vsi N	M0
IVB	svi T	vsi N	M1

ZDRAVLJENJE

V primeru začetnih tumorjev, omejenih le na sluznico žolčnika (stadij T1), je dovolj holecistektomija. Pri bolj napredovalih oblikah pa je potrebna bolj obsežna resekcija, ki poleg žolčnika vključuje še del jetrnih segmentov 4B in 5, ter odstranitev bezgavk ob hepatoduodenalnem ligamentu. Kadar tumor centralno vdira v žolčevod, v bloku reseciramo tudi žolčevod. Skoraj praviloma je pri napredovalih tumorjih telesa in infundibuluma žolčnika infiltrirana tudi desna hepatalna arterija, kar narekuje obsežnejšo jetrno resekcijo (glej poglavje o jetrnih operacijah).

Razen pri bolnikih s tumorji stadijev T1–T2 je prognoza zelo slaba, saj je kljub obsežnim in mutilantnim operacijam petletno preživetje bolnikov le 5- do 15-odstotno. Mediano preživetje ostalih, neoperiranih bolnikov znaša manj kot šest mesecev.

OSNOVNA NAČELA KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA JETRNIH TUMORJEV

Načeloma je kirurško zdravljenje jetrnih tumorjev podobno. Jetrna resekcija je ob ustrezni indikaciji izvedljiva, če:

- bo bodoči ostanek jeter (BOJ) zajemal arterio-portalni pedikel, vensko in žolčno drenažo ter bo dovolj velik:
  - če je jetrni parenhim funkcionalno zdrav: 20–30 %
  - če gre za stanje po predhodni kemoterapiji: > 40 %
  - če je prisotna ciroza jeter: > 50 %;
- bolnik je v dovolj dobrem splošnem stanju;
- bolnik je brez drugega pomembnega jetrnega obolenja.

V primerih, ko s predoperativnimi slikovnimi preiskavami (CT, MR) in volumetrijo ugotovimo premajhen BOJ, poskušamo na različne načine doseči njegovo povečanje. To lahko dosežemo:

- s portalno embolizacijo vene porte za kontralateralno stran;
- z ligaturo vene porte za kontralateralno stran;
- s postopkom ALPPS (angl. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy), ki predvideva dvofazno operacijo. Prva operacija zajema portalno embolizacijo ali podvezavo kontralateralne vene porte ter transekcijo parenhima jeter na mestu bodoče resekcije. V 7 do 10 dneh BOJ hipertrofira, tako da dosežemo osnovne pogoje za resekcijo obolelih jeter. Po 7 do 10 dneh opravimo drugo operacijo, pri kateri dokončamo resekcijo.

V določenih primerih je indicirana tudi transplantacija jeter. Zaenkrat je najpogostejša indikacija za transplantacijo jeter primarni jetrni rak v cirotičnih jetrih. Indikacija za transplantacijo se postavlja s pomočjo milanskih kriterijev (do trije tumorji < 3 cm ali en tumor < 5 cm), ki pa se v zadnjem času spreminjajo oz. se širijo. Pri izbranih bolnikih sta indikaciji za transplantacijo jeter tudi metastaze nevroendokrinega tumorja in Klatskinov tumor.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2016.
2. Anderluh, F., Šečerov, A., Oblak, I., Velenik, V. Zdravljenje nemetastatskega raka požiralnika. Onkologija 2007; 11: 106–108.
3. Oblak, I., Anderluh, F., Velenik, V. Postoperative radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma: long term results. Radiol Oncol 2009; 43: 274–281.
4. Anderluh, F., But Hadžić, J., Crnjac, A., Gačevski, G., Hlebanja, Z., Jeromen, A. in sod. Smernice za zdravljenje bolnikov z rakom požiralnika in esofagogastričnega stika (EGS). Onkologija, 2016: 40–50.
5. Potrč, S., Ivanez, A., Horvat, M., Jagrič, T., Krebs, B., Flis, V. Surgical treatment of pancreatic cancer – did we make any steps forward. V: Ivanecz, A. (ur.), Krebs, B. (ur.), Potrč, S. (ur.). Simpozij z mednarodno udeležbo na temo Smernice in problemi zdravljenja malignomov želodca, trebušne slinavke in debelega črevesa ter danke : [zbornik predavanj]. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC, 2014; 75–94.

25 RAKI SPODNJIH PREBAVIL

Vaneja Velenik, Bojan Krebs, Jasna But-Hadžić

POVZETEK

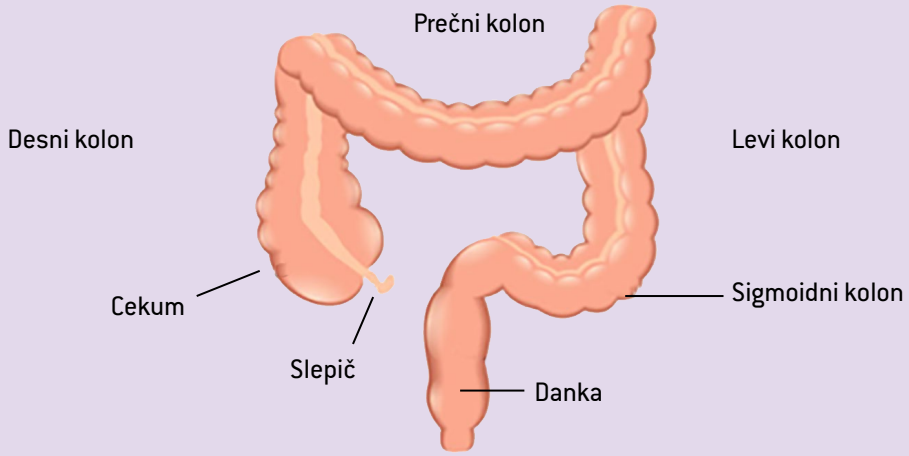
Med maligne bolezni spodnjih prebavil spadajo rak debelega črevesa in danke (RDČD) ter rak analnega kanala in analnega roba. Najpogostejši histološki tip RDČD je adenokarcinom, ki je po pogostnosti pojavljanja tako pri moških kot pri ženskah na tretjem mestu. Zaradi presejanja in napredka v diagnostiki njegova incidenca v zadnjih letih v svetu in v Sloveniji upada. Ob postavitvi diagnoze ima na črevo omejeno bolezen manj kot 20 odstotkov bolnikov, oddaljene zasevke pa 20 odstotkov ali več. Temeljno zdravljenje RDČD je kirurško. Pri rakih debelega črevesa stadija III in nekaterih rakih stadija II je po operaciji potrebno dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo, medtem ko je pri področno napredovalem raku danke potrebno predoperativno zdravljenje z obsevanjem, s sočasno kemoterapijo ali brez nje. V primeru ostanka tumorja po operaciji ali nepopolnega patohistološkega odgovora po predoperativni radio(kemo)terapiji bolniki potrebujejo dopolnilno kemoterapijo. Zdravljenje metastatske bolezni je prilagojeno legi in velikosti primarnega tumorja, številu in mestu zasevkov, stanju zmogljivosti bolnika in pridruženim boleznim.

Rak analnega kanala in roba je redek, vendar njegova incidenca narašča. Večina teh rakov je ploščatoceličnih karcinomov in ob diagnozi omejenih na sam organ; oddaljeni zasevki so prisotni v 10 do 15 odstotkih primerov. Pri intaepitelijski neoplaziji zadošča lokalna ekscizija, pri rakih stadijev I–III pa je zdravljenje izbora radiokemoterapija, ki omogoča ohranitev organa pri 60–70 odstotkih bolnikov. Kirurška terapija je indicirana le ob ponovitvi bolezni oz. kadar ni odgovora na zdravljenje z radiokemoterapijo. Pri sistemsko razširjeni bolezni se priporoča zdravljenje s 5-fluorouracilom in derivati platine.

V skupino malignih bolezni spodnjih prebavil spadajo rak debelega črevesa, rak danke in rak analnega kanala ter analnega roba. Glede na različen nastanek, patologijo in predvsem zdravljenje obravnavamo raka debelega črevesa in danke skupaj ter ločeno raka analnega kanala in analnega roba.

RAK DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Debelo črevo se začne s slepim črevesom (cekumom), se nadaljuje v ascendentni, transverzalni, descendentni in sigmoidni kolon ter se zaključi z danko (slika 1). Danka je zadnjih 12–15 cm debelega črevesa, leži pod zavihkom peritoneja. Ker je sluznica debelega črevesa in danke prekrita z žleznim epitelijem, je najpogostejši rak v tem področju žlezni rak oziroma adenokarcinom (v 90–95 %). Redkeje se pojavlja ploščatocelični karcinom, drobnocelični karcinom, karcinoid, maligni melanom, limfom ali sarkom.

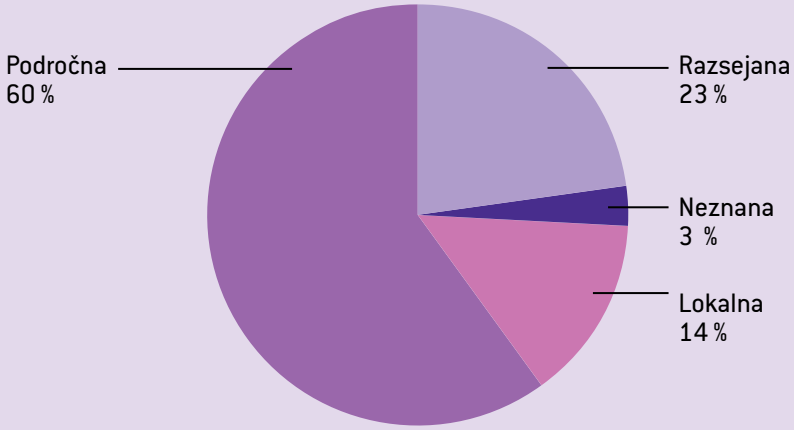


Slika 1. Anatomska delitev debelega črevesa

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Kljub odličnim presejalnim metodam in preventivnim ukrepom ostaja rak debelega črevesa in danke (RDČD) eden največjih zdravstvenih problemov zahodnega sveta. Po pogostnosti pojavljanja je ta rak pri moških na četrtem in pri ženskah na tretjem mestu, skupno pa tretji najpogostejši rak pri človeku, takoj za kožnim rakom in rakom prostate. Dobra tretjina rakov vznikne v danki, ostali pa v debelem črevesu. Večina bolnikov (95 %) zboli po 50. letu starosti. Pogosteje zbolevajo moški kot ženske: razmerje med spoloma je 2 : 1. V zadnjih letih je zaradi presejanja in izboljšanja diagnostičnih metod incidenca RDČD v svetu in pri nas začela padati. Od leta 2010 do 2013 je incidenčna stopnja padla za okoli 5 odstotkov pri raku danke in 10 odstotkov pri raku debelega črevesa. Leta 2013 je v Sloveniji zbolelo za RDČD 1377 ljudi in umrlo 795 ljudi. Petletno preživetje po zdravljenju je sicer v Sloveniji nekoliko nižje kot v razvitem svetu, vendar se izboljšuje in je po zadnjih podatkih 55-odstotno.

Ob postavitvi diagnoze ima manj kot 20 odstotkov bolnikov omejeno bolezen, približno 60 odstotkov področno napredovalo, 20 odstotkov bolnikov ali več pa tudi že oddaljene zasevke (slika 2).



Slika 2. Razširjenost RDČD ob diagnozi

DEJAVNIKI TVEGANJA

Natančni vzroki za nastanek RDČD niso znani: najverjetneje je vznik RDČD posledica medsebojnega delovanja dednih dejavnikov in vplivov okolja. Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek RDČD predstavlja starost, saj se večina rakov pojavlja po 50. letu.

Ostali pomembni dejavniki so še:

- neustrezna prehrana (pretežno mesna hrana, bogata z živalskimi maščobami in z malo vlakninami),
- neustrezen način življenja (prekomerna telesna teža, telesna neaktivnost, kajenje, alkoholizem),
- odpornost na insulin,
- kronične vnetne črevesne bolezni (ulcerozni colitis, Chronova bolezen),
- črevesni polipi,
- dedna obremenjenost (pri bližnjih sorodnikih bolnikov z RDČD je dvakrat večje tveganje, da bodo tudi sami zboleli za to vrsto raka),
- dedne oblike raka, kot so družinska adenomatozna polipoza in dedni nepolipozni rak debelega črevesa (predstavljajo le 1–4 % RDČD, vendar je tveganje za pojav raka pri nosilcih mutiranega gena do 80 %).

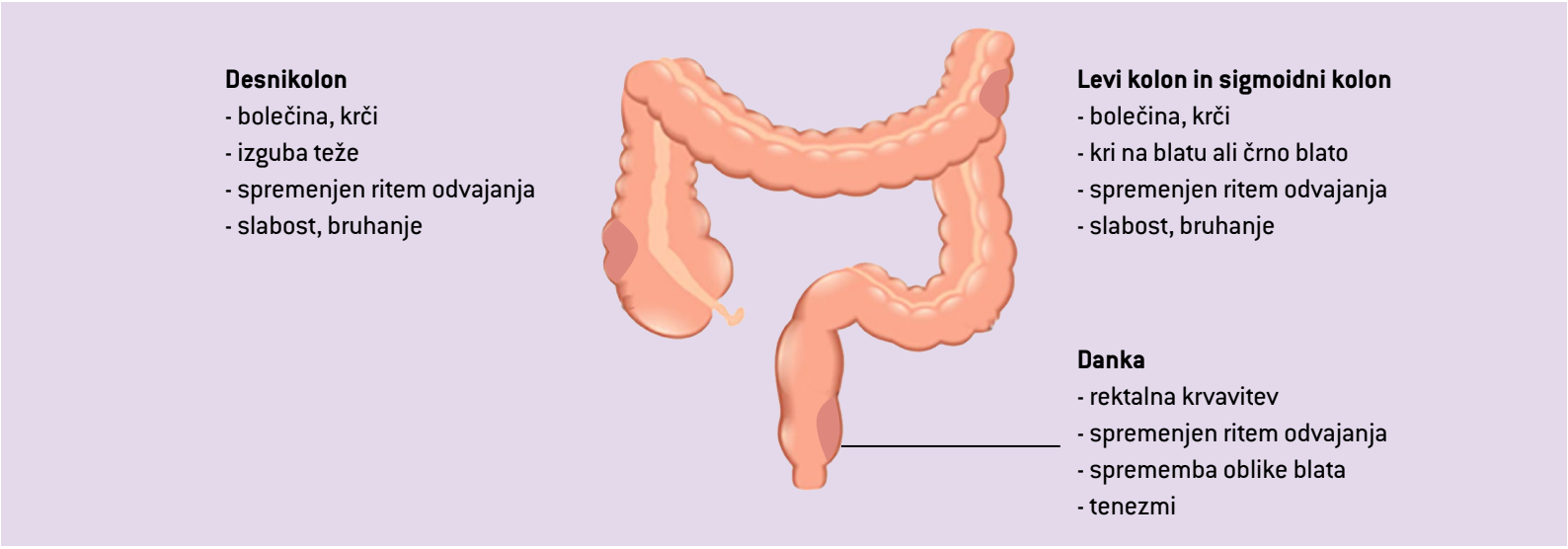
Med preventivne ukrepe, ki zmanjšujejo tveganje za nastanek RDČD, spadajo:

- ustrezna prehrana in način življenja;
- nesteroidni antirevmatiki, acetilsalicilna kislina, estrogeni (pri ljudeh, ki zaradi drugih bolezni ali stanj uživajo te vrste zdravil, je tveganje za nastanek RDČD znižano);

- presejalni program za zgodnje odkrivanje RDČD Svit, ki se izvaja od leta 2008. Program je namenjen moškim in ženskam, starim od 50 do 74 let. Program SVIT omogoča odkrivanje prikritih krvavitev v blatu in v primeru pozitivnega izvida kolonoskopijo ter načrtuje takojšnje učinkovito zdravljenje odkritih bolezenskih sprememb. Do leta 2016 je bilo v okviru programa odkritih okoli 1600 primerov RDČD, od tega več kot 70 odstotkov v zgodnjem stadiju;
- onkološko genetsko svetovanje (na Onkološkem inštitutu deluje ambulanta za genetsko svetovanje). Indikacije za svetovanje so dedni nepolipozni rak debelega črevesa in družinska adenomatozna polipoza.

SIMPTOMI IN ZNAKI

Rak debelega črevesa in danke običajno raste počasi. Prvi simptomi se lahko pojavijo šele po 10 do 20 letih rasti. Klinični znaki so odvisni od lokacije tumorja v debelem črevesu. (slika 3).



Slika 3. Znaki in simptomi, ki jih povzroča RDČD glede na lego primarnega tumorja

Kadar raste tumor v desnem delu debelega črevesa, simptomi niso specifični. Ker je tu črevo širše, blato pa mehko in še ni formirano, so znaki zapore črevesa redki. Bolniki imajo lahko krče v trebuhu in blažje težave z odvajanjem, vendar so običajno v ospredju anemija, črno blato in hujšanje.

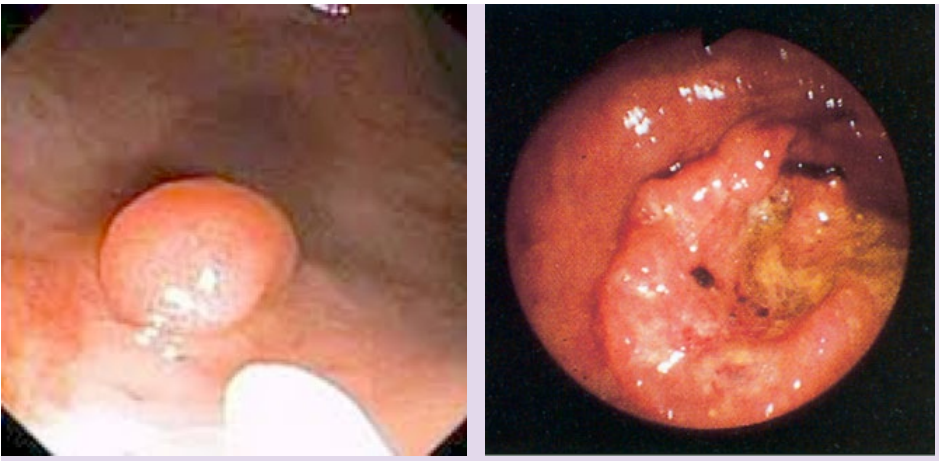
Pri bolnikih s tumorji na levi strani debelega črevesa, torej v descendentem delu in sigmi, so v ospredju znaki zapore črevesa. Bolniki navajajo krče v trebuhu, spremembo ritma odvajanja blata (zaprtje se izmenjuje z drisko), odvajanje svetlejše krvi, lahko pa pride tudi do popolne zapore črevesa (ileusa).

Pri raku danke je klinična slika lahko bolj izrazita, saj se lahko zgornjim znakom, značilnim za prizadetost levega dela debelega črevesa, pridružita še odvajanje sveže, svetlo rdeče krvi ter odvajanje zelo tankega blata (tj. debeline svinčnika, kajti črevo je tik pred zadnjikom močno zoženo).

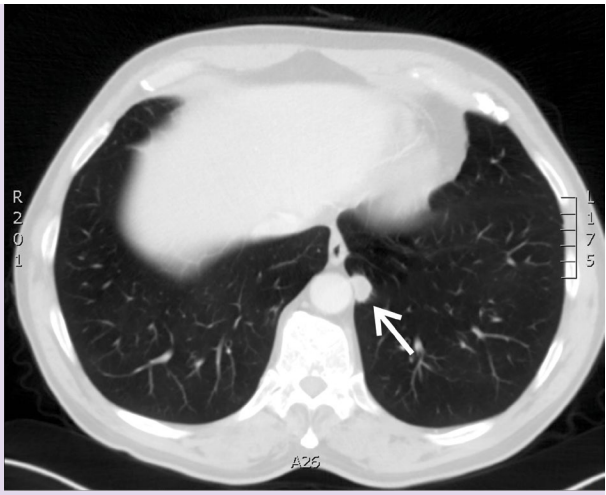
DIAGNOSTIČNI POSTOPEK IN RAZVRSTITEV

Poleg anamneze in kliničnega pregleda spadajo med osnovne diagnostične preiskave za opredelitev obsega bolezni tudi:

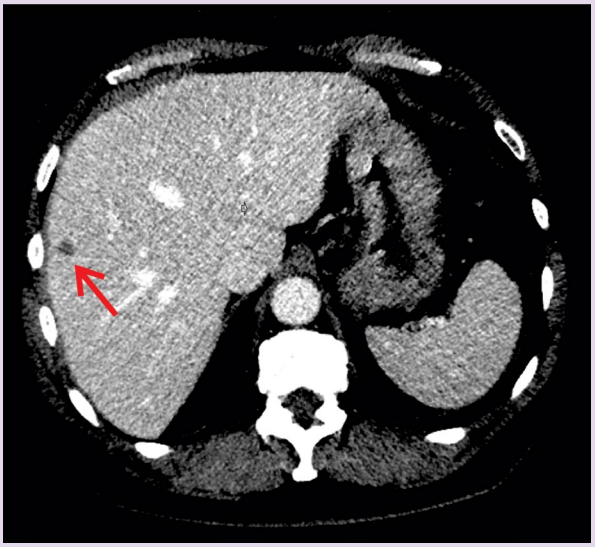
- digitorektalni pregled,
- kolonoskopija s histološko verifikacijo tumorja (slika 4),
- CT prsnega koša pri vseh RDČD stadija več kot I (slika 5),
- CT trebuha pri vseh RDČD stadija več kot I (slika 6),
- osnovne krvne in biokemične preiskave ter določitev tumorskih markerjev CEA in Ca 19-9,
- pri sumu na kostne zasevke scintigrafija okostja,
- pri sumu na zasevke (ob negativnem CT prsnega koša in trebuha) PET CT (slika 7).



Slika 4. Pri kolonoskopiji viden polip (levo) in karcinom (desno)



Slika 5. CT prsnega koša: zasevki RDČD v pljučih



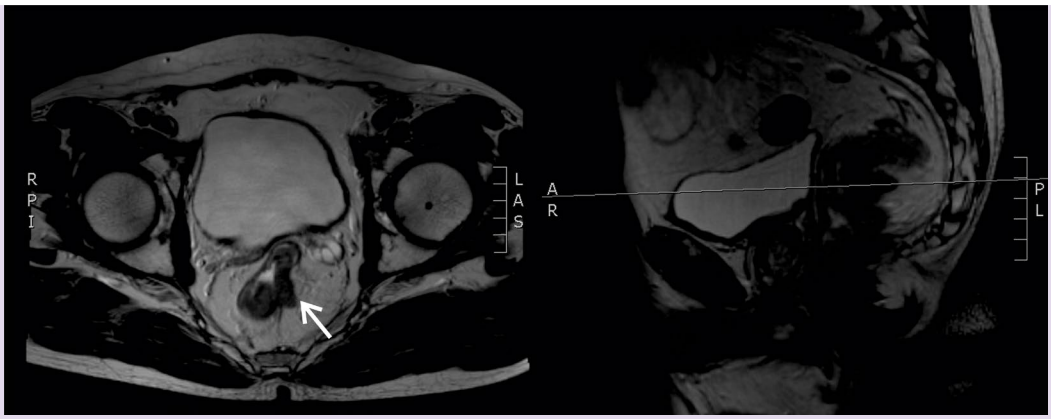
Slika 6. CT trebuha: manjši subkapsularni zasevek RDČD v jetrih



Slika 7. PET-CT: zasevek RDČD v paraaortni bezgavki pred L4

Pri bolniku z rakom danke so za oceno lokalne razsežnosti tumorja potrebne še te preiskave:

- rektoskopija z rigidnim rektoskopom,
- endoluminalni ultrazvok (EUZ) danke (le pri tumorjih stadija T1N0),
- MR medenice (pri vseh drugih tumorjih) (slika 8).



Slika 8. MR medenice: tumor, ki vrašča v perirektalno maščevje (stadij T3)

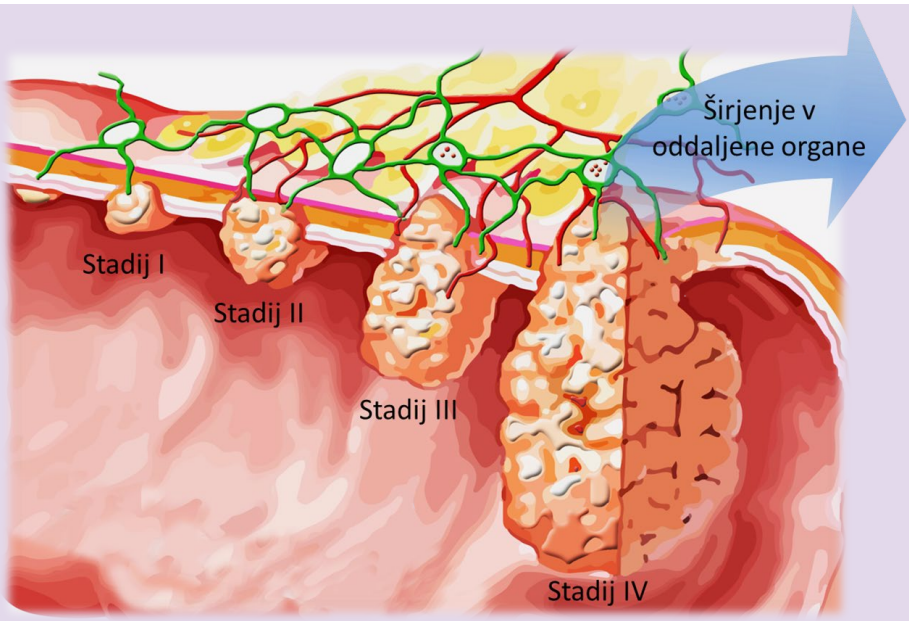
Klasifikacija TNM

Za določitev stadija RDČD uporabljamo klasifikacijo TNM, ki je za obe lokaciji raka enaka (slika 9).

T – primarni tumor
Tx – primarnega tumorja ni mogoče oceniti
T0 – ni vidnega primarnega tumorja
Tis – karcinoma in situ (invazija lamine proprije)
T1 – tumor vrašča v submukozo
T2 – tumor vrašča v muskularis proprijo
T3 – tumor vrašča v subserozo ali v neperitonealizirano perikolično ali perirektalno tkivo
T4 – tumor vrašča v sosednje organe ali strukture
T4a – tumor perforira visceralni peritonej
T4b – tumor neposredno vrašča v druge organe ali strukture

N – področne bezgavke
Nx – področnih bezgavk se ne da oceniti
N0 – ni zasevkov v področnih bezgavkah
N1 – zasevki v 1–3 področnih bezgavkah
N1a – zasevki v 1 področni bezgavki
N1b – zasevki v 2–3 področnih bezgavkah
N1c – tumorski depoziti v subserozi ali perikoličnem/perirektalnem tkivu brez zasevkov v področnih bezgavkah
N2 – zasevki v 4 ali več področnih bezgavkah
N2a – zasevki v 4–6 področnih bezgavkah
N2b – zasevki v 7 ali več področnih bezgavkah

M – oddaljeni zasevki
M0 – ni oddaljenih zasevkov
M1 – prisotni oddaljeni zasevki
M1a – zasevki v enem organu (jetra, pljuča, ovarij, oddaljene bezgavke), brez zasevkov po peritoneju
M1b – zasevki v več kot enem organu
M1c – zasevki na peritoneju z zasevki v drugih organih ali brez njih



Slika 9. Stadiji RDČD

Stadiji RDČD

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1,T2	N0	M0
Stadij II	T3,T4	N0	M0
Stadij IIA	T3	N0	M0
Stadij IIB	T4a	N0	M0
Stadij IIC	T4b	N0	M0
Stadij III	kateri koli T	N1,N2	M0
Stadij IIIA	T1,T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadij IIIB	T1,T2	N2b	M0
	T2,T3	N2a	M0
	T3,T4a	N1	M0
Stadij IIIC	T3,T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1,N2	M0
Stadij IV	kateri koli T	kateri koli N	M1
Stadij IVA	kateri koli T	kateri koli N	M1a
Stadij IVB	kateri koli T	kateri koli N	M1b
Stadij IVC	kateri koli T	kateri koli N	M1c

ZDRAVLJENJE

Pri zdravljenju RDČD ima vodilno vlogo še vedno kirurgija, ki je temeljno zdravljenje brez katerega v veliki večini primerov ozdravitev ni mogoča. Osnovni namen operacije je, da odstranimo del črevesa s tumorjem in zadostnim okolnim, nekaj centimetrov širokim varnostnim robom. Zelo pomembna je tudi natančna odstranitev bezgavk, ki drenirajo limfo iz samega tumorja in segmenta črevesa, v katerem leži tumor. Ker bezgavke ležijo ob velikih žilah, ki prehranjujejo debelo črevo, pri operaciji te žile (npr. a. ileokolika in a. kolika dekstra pri raku v desnem delu debelega črevesa ali a. mezenterika inferior pri raku sigme in danke) tesno ob izstopiščih podvežemo ter odstranimo skupaj s preparatom primarnega tumorja in pripadajočih bezgavk. Pred približno tridesetimi leti je prišlo pri raku danke na področju kirurške tehnike do velikega preboja, ki je imel za posledico tudi bistveno izboljšanje preživetja bolnikov. Šlo je za tako imenovano totalno mezorektalno ekscizijo (TME), pri kateri kirurgi odstranijo danko in v njej ležeči tumor ob doslednem upoštevanju temeljnih embrionalnih, anatomskih in onkoloških načel. Gre za enega redkih primerov v onkologiji, ko je samo s spremembo kirurške tehnike prišlo do velikega izboljšanje preživetja in pozitivnega vpliva na kakovost življenja bolnikov. V zadnjem času ta načela poskušajo uvesti tudi v kirurgiji raka debelega črevesa, kjer govorimo o t. i. popolni (totalni) mezokolični eksciziji.

NEMETASTATSKI RAK DANKE

Zdravljenje samo z operacijo zadošča pri bolnikih z boleznijo stadija I. Pri lokoregionalno napredovali bolezni (stadija II in III) je standardno zdravljenje predoperativna radiokemoterapija, ki ji sledi TME. Primarni tumor in regionalne bezgavke obsevamo z dozo 45–54 Gy v 28–30 dnevnih odmerkih po 1,8 Gy. Sočasno z obsevanjem bolniki prejemajo kemoterapijo s fluoropirimidini (intravenska aplikacija fluorouracila ali peroralna terapija s kapecitabinom). Operacija sledi 6 do 8 tednov po končanem obsevanju. S predoperativnim zdravljenjem zmanjšamo tumor pred operacijo: s tem se poveča možnost popolne odstranitve tumorja (resekcija R0); pri nizko ležečih tumorjih se poveča verjetnost ohranitve zadnjičnega sfinktra in izboljšana kakovost življenja; izboljša se lokalna kontrola same bolezni. Bolniki z visokim tveganjem za lokalno ali/in sistemsko ponovitev bolezni (tj. tumorji T4, prisotnost ekstramuralne venske invazije) začnejo zdravljenje s kombinirano kemoterapijo s fluoropirimidini in oksaliplatinom, nato sledi obsevanje s sočasno kemoterapijo s fluoropirimidini, v času do operacije pa nadaljujejo s sistemskim zdravljenjem (torej dobijo celotno dopolnilno zdravljenje že pred operacijo).

Pri začetnih tumorjih stadija T3 (minimalno vraščanje v perirektalno maščevje) se poslužujemo kratkega režima predoperativnega obsevanja, pri katerem tumor in področne bezgavke obsevamo le s petimi dnevnimi odmerki po 5 Gy do skupne doze 25 Gy. S tem dosežemo enako lokalno kontrolo kot v primeru daljšega

režima predoperativnega obsevanja, ne pa tudi enake stopnje zmanjšanja volumna (oz. stadija) tumorja. Operacija sledi takoj po končanem obsevanju. Starejši bolniki s številnimi pridruženimi boleznimi kemoterapije med obsevanjem ne prejemajo, saj je toksičnost kombiniranega zdravljenja zanje prevelika; ti bolniki so zato samo obsevani, po kratkem režimu, z odlogom do operacije 6–8 tednov.

Bolniki, pri katerih je patolog ob pregledu med operacijo odstranjenega tkiva ugotovil ostanek bolezni (po predoperativnem zdravljenju), po operaciji štiri mesece prejemajo sistemsko zdravljenje s fluoropirimidini (intravenska aplikacija fluorouracila in levkovurina ali peroralni kapecitabin) z dodatkom oxaliplatina ali brez njega.

S pooperativno radiokemoterapijo zdravimo bolnike s karcinomom danke, ki imajo bolezen stadijev II ali III in so bili radikalno operirani, niso pa bili predoperativno obsevani. Gre za bolnike, ki so bili urgentno operirani zaradi nastalega ileusa ali pa je bil pri njih pred operacijo ugotovljen nižji stadij bolezni, ki še ne zahteva predoperativnega zdravljenja. V takih primerih obsevamo ležišče tumorja in področnih bezgavk s skupno dozo 50,4 Gy, v 28 dnevnih odmerkih po 1,8 Gy.

NEMETASTATSKI RAK DEBELEGA ČREVESA

Pri bolnikih s patohistološkim stadijem bolezni I in stadijem II brez negativnih dejavnikov za ponovitev bolezni zadošča operacija po načelih totalne mezokolične ekscizije. Bolniki s patohistološkim stadijem bolezni III in taki z boleznijo stadija II ter negativnimi napovednimi dejavniki (kot je perforiran tumor, operacija v ileusu, tumor T4) so po operaciji deležni šestmesečnega sistemskega zdravljenja s fluoropirimidini (fluorouracil ali kapecitabin) ali kombinacijo fluorpirimidina in oksaliplatina, ki se je izkazala kot še učinkovitejša. Dopolnilno zdravljenje v primerjavi s samo operacijo zmanjša tveganje za pojav oddaljenih zasevkov za 40 odstotkov in izboljša petletno preživetje za 30 odstotkov.

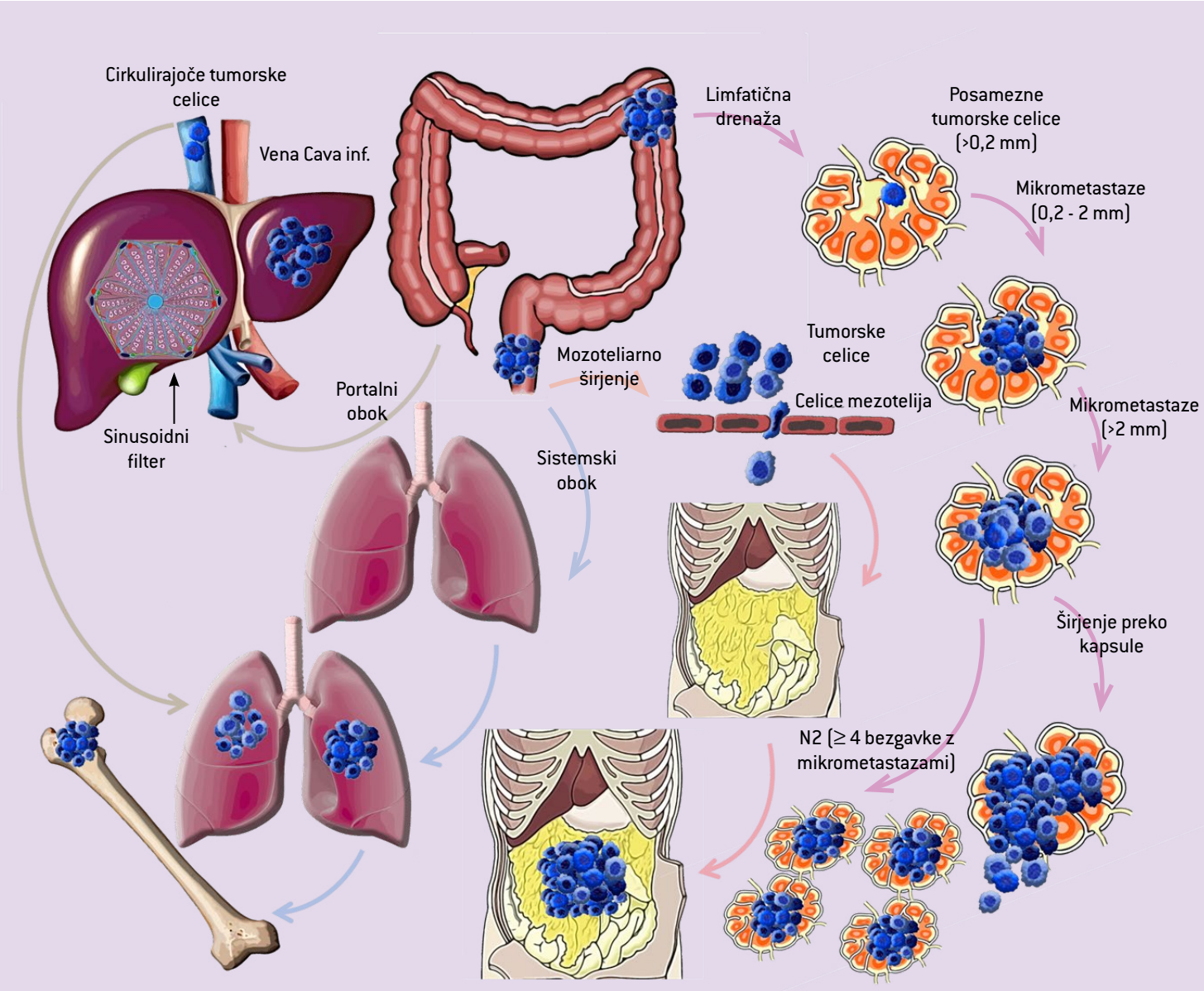
METASTATSKI RAK (DEBELEGA ČREVESA IN DANKE)

O zdravljenju bolnikov z metastatskim RDČD se odločamo individualno, odvisno od lege in velikosti primarnega tumorja, števila in lokalizacije zasevkov, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni (slika 10).

Razsoj bolezni po primarnem zdravljenju. Pri bolnikih z manjšim številom še resektabilnih zasevkov v jetrih ali pljučih je priporočena primarna operacija zasevkov. Pri bolnikih s številnimi zasevki v enem ali več organih pa je zdravljenje paliativno in vključuje samo sistemsko terapijo, seveda če to dopušča bolnikovo splošno stanje. Po zdravljenju s sistemsko terapijo vedno pretehtamo možnost operacije zasevkov. Naknadno radikalno operirani bolniki z oddaljenimi zasevki

imajo enake možnosti petletnega preživetja kot bolniki brez zasevkov, ki so imeli že izhodiščno resektabilno bolezen, tj. 20–30 odstotkov.

Izhodiščna metastatska bolezen. Pri *oligometastatski* bolezni (tj. z manjšim številom zasevkov) je zdravljenje vedno multimodalno. Petletno preživetje bolnikov je zaradi vedno učinkovitejše sistemske terapije že okoli 50-odstotno, desetletno pa 16-odstotno (ozdravi eden izmed šestih takih bolnikov). Pred operacijo bolniki prejemajo kombinirano sistemsko zdravljenje s fluoropirimidini, derivati platine (oxaliplatin), lahko tudi tarčnimi zdravili (bevacizumab, cetuximab, panitumumab). Rak danke predoperativno obsevamo običajno po kratkem režimu. Sledi hkratna ali zaporedna operacija primarnega tumorja in zasevkov ter nato še šestmesečno dopolnilno sistemsko zdravljenje. V primerih z izhodiščno neresektabilnimi zasevki se o operaciji odločamo individualno glede na učinkovitost predoperativnega sistemskega zdravljenja.



Slika 10. Poti zasevanja RDČD

Pri *polimetastatski* bolezni (tj. s številnimi zasevki v več organih) je zdravljenje paliativno in vedno sistemsko. Za izbor citostatikov so pomembni splošno stanje bolnika, pridružene bolezni in pričakovani stranski učinki. Izbrana kombinacija citostatikov temelji na fluoropirimidinih (fluorouracil, kapecitabin) in derivatih platine (oxaliplatin) ali irinotekanu, lahko skupaj s tarčnim zdravilom (bevacizumab, cetuksimab, panitumumab). Vrsto tarčnega zdravila izberemo glede na biologijo tumorja (podatek o prisotnosti mutacije RAS). Visoko intenzivnemu sistemskemu zdravljenju prvega reda sledi prekinitev ali vzdrževalno zdravljenje s tarčnim zdravilom in traja do progresa bolezni. Ob progresu lahko bolniki prejmejo zdravljenje naslednjega (drugega, tretjega, četrtega) reda, ki vključuje drugo kombinacijo zdravil, seveda če to dopušča splošno stanje bolnika. Do odgovora na prvo zdravljenje pride pri približno polovici bolnikov; njihovo srednje preživetje je 30 mesecev.

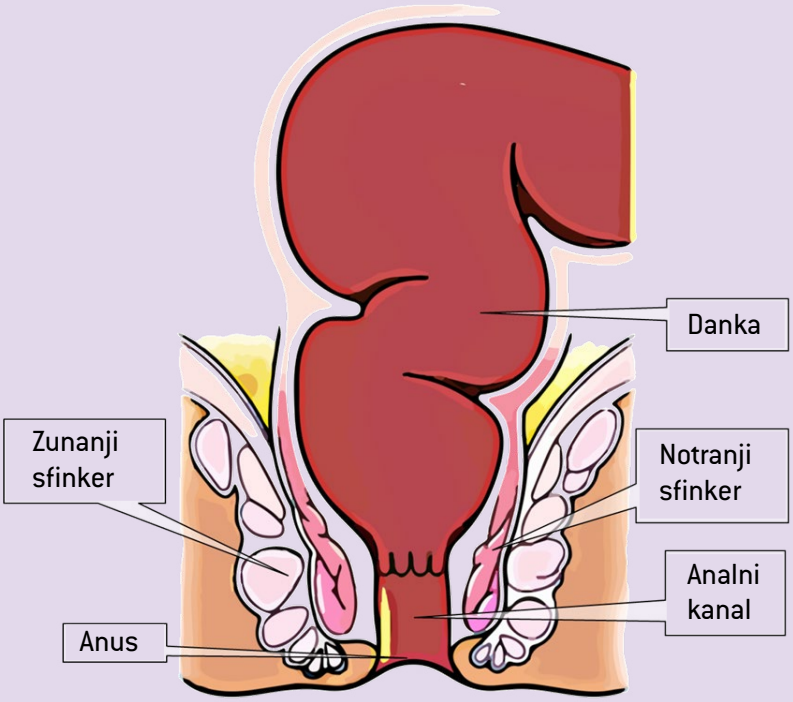
SLEDENJE PO KONČANEM ZDRAVLJENJU

Prvi dve leti po radikalnem zdravljenju bolnike z RDČD kličemo na kontrolne preglede vsake tri mesece, nato na šest mesecev; po petih letih sledenja skrb za bolnika prevzame osebni zdravnik. Ob vsakem kontrolnem regledu opravimo klinični pregled in določimo vrednost tumorskega markerja CEA. Vsakega pol leta bolniki opravijo UZ trebuha (ali CT), enkrat letno so napoteni na slikanje pljuč (rentgenogram ali CT). Kontrolni kolonoskopski pregledi si sledijo v 1- do 2-letnih presledkih.

Najpomembnejši napovedni dejavnik pri RDČD je stadij bolezni. Ob postavitvi diagnoze ima manj kot 20 odstotkov bolnikov lokalno omejeno bolezen, brez področnih ali oddaljenih zasevkov (stadij I–II). Pri teh bolnikih znaša petletno relativno preživetje več kot 90 odstotkov. Približno 60 odstotkov bolnikov ima lokalno in/ali področno napredovalo bolezen, ki pomeni visoko tveganje za ponovitev, zato so zdravljeni kombinirano. Njihovo petletno relativno preživetje je 60- do 70-odstotno. Okoli 20 odstotkov bolnikov ima že ob postavitvi diagnoze oddaljene zasevke, najpogosteje v jetrih ali pljučih: njihovo petletno preživetje je samo 7- do 8-odstotno.

RAK ANALNEGA KANALA (ZADNJIKA)

Analno regijo sestavljata analni kanal, ki zajema zadnje 3–4 cm prebavne cevi, in analni rob (slika 11). Začne se na vhodu v anus in zajema kožo perineja v polmeru 5–6 cm. V zadnjiku cilindrični epitel prehaja v ploščatoceličnega, zato je v tem predelu najpogostejši rak ploščatocelični karcinom (90 %). Redkejši so adenokarcinom, drobnocelični karcinom, nediferecirani karcinom ali celo maligni melanom.



Slika 11. Anatomija analnega področja

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Rak zadnjika je relativno redek in predstavlja 2,5 odstotka vseh rakov prebavne cevi. V Sloveniji je leta 2013 za rakom zadnjika zbolelo 7 ljudi in zaradi tega raka ni umrl noben bolnik.

V zadnjih tridesetih letih incidenca raka zadnjika narašča. Pogosteje zbolevajo ženske; povprečna starost bolnikov ob diagnozi je med 60 in 65 let. Rak zadnjika je etiološko bližji genitalnemu raku kot pa drugim rakom gastrointestinalnega trakta. Ob diagnozi je večina rakov omejena na zadnjik (stadija I in II), v 30–40 odstotkih primerov je razširjen v področne bezgavke, v 10–15 odstotkih primerov pa so že prisotni tudi oddaljeni zasevki. Rak zaseva najpogosteje v pljuča, jetra, kosti ali podkožje. Petletno preživetje bolnikov z lokoregionalno razširjeno boleznijo je 80-odstotno.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Med znane dejavniki tveganja za nastanek raka zadnjika spadajo:

- okužba s človeškim virusom papilloma (HPV). Kar 86–97 odstotkov invazivnih rakov zadnjika je povezanih z okužbo s HPV, pretežno s sevom 16;
- anamneza prekanceroznih lezij analnega apodročja (kondilomi, intraepiteljijska neoplazija, displazija);
- analni spolni odnosi;
- ženski spol;
- imunosupresija po transplantaciji organov;
- avtoimunske bolezni;
- kajenje.

Analna intraepitelijska neoplazija visoke stopnje je prekancerozna lezija, katere pravočasna citološka opredelitev in kirurška odstranitev lahko preprečita nastanek raka zadnjika. Z uporabo kondomov preprečujemo prenos okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in s HPV. Pričakovati je, da bo cepljenje deklic s štirivalentnim cepivom, usmerjenim proti sevom HPV 6, 11, 16 in 18, vplivalo tako na incidenco raka maternicnega vratu kot tudi na incidenco raka zadnjika.

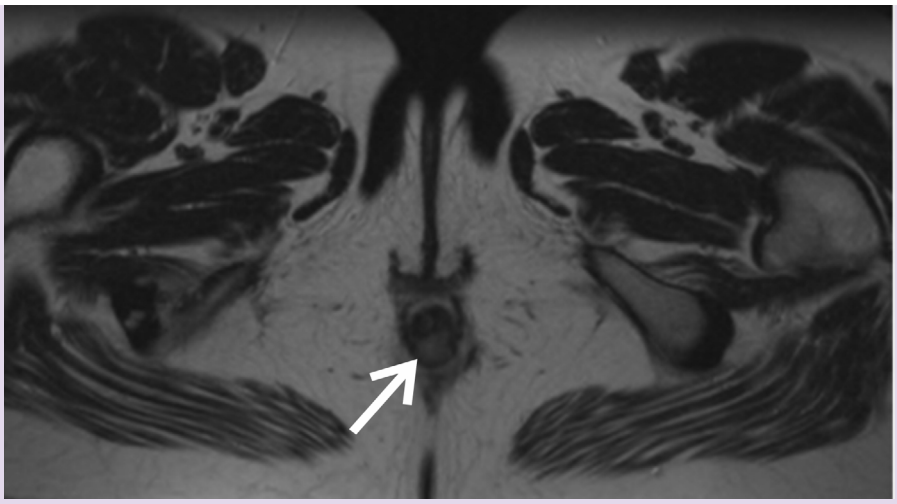
SIMPTOMI IN ZNAKI

Klinična slika je neznačilna in je lahko podobna sliki, ki jo kažejo drugi bolezenski procesi v tem predelu. Pomembno je, da ob benignih spremembah v analnem kanalu pomislimo tudi na možnost sočasnega karcinoma. Bolniki navajajo srbečico, bolečine, občutek polnosti in nezmožnosti odvajati blato, krvavitve, zaprtje oziroma inkotinenco, opažajo izgubo telesne teže in povečanje bezgavk v dimljah. Pri napredovanju bolezni se lahko rak razraste v sosednje organe (npr. nožnico), pojavijo se fistule.

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK IN RAZVRSTITEV

Poleg anamneze in kliničnega pregleda spadajo med osnovne diagnostične preiskave za opredelitev obsega bolezni tudi:

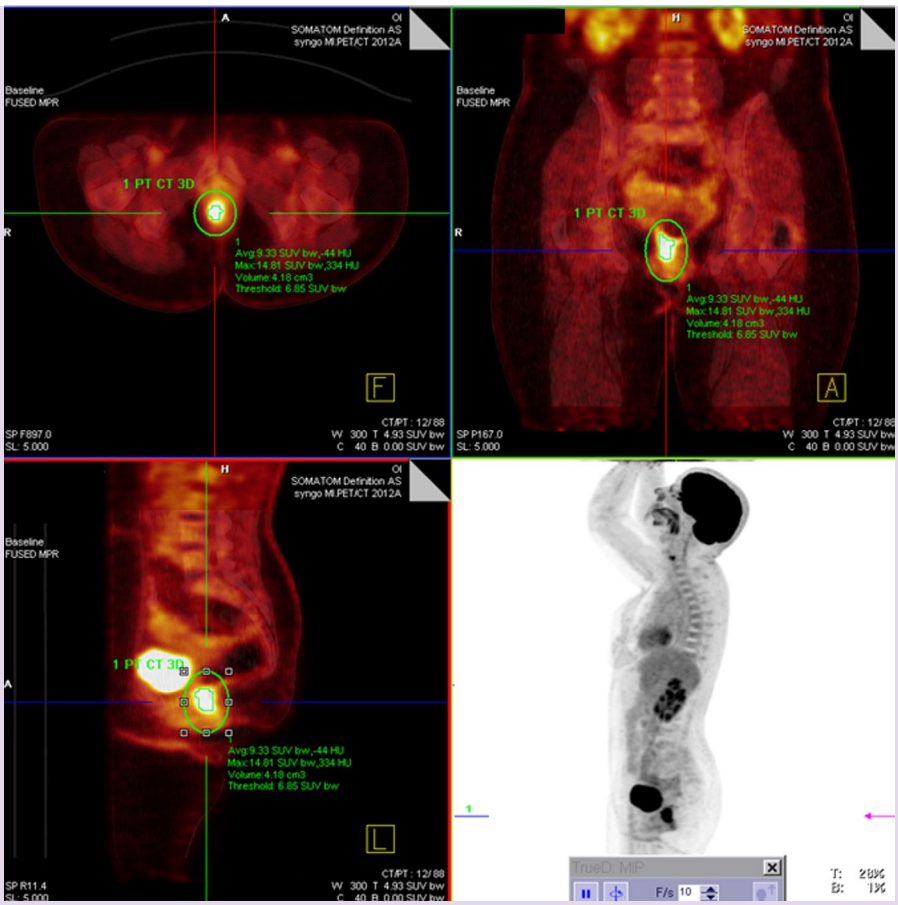
- digitorektalni pregled,
- pregled ingvinalinih bezgavk,
- anoskopija s histološko verifikacijo tumorja,
- MR medenice in dimelj (slika 12),
- citološka punkcija bezgavk (v primeru povečanih dimeljskih bezgavk),
- ginekološki pregled (pri ženskah).



Slika 12. MR medenice: hipointenzivni tumor velikosti 1,2 cm x 1,2 cm x 1,9 cm na zadnji steni analnega kanala z invazijo zunanjega in notranjega sfinktra (puščica)

Za oceno prisotnosti oddaljenih zasevkov je treba opraviti še:

- CT prsnega koša,
- CT trebuha,
- krvne in biokemične preiskave,
- PET-CT (ki hkrati služi za potrebe načrtovanja obsevanja) (slika 13).



Slika 13. PET-CT: viden je tumor, omejen na analni kanal, brez sočasno prisotnih področnih ali oddaljenih zasevkov.

Klasifikacija TNM

Za določitev stadija raka zadnjika (analnega kanala in analnega roba) uporabljamo klasifikacijo bolezni TNM.

T – primarni tumor
Tx – primarnega tumorja ni mogoče oceniti
T0 – ni vidnega primarnega tumorja
Tis – karcinoma in situ (Mb. Bowen, analna intraepitelijska neoplazija)
T1 – tumor velikosti ≤ 2 cm
T2 – tumor velikosti 2–5 cm
T3 – tumor velikosti > 5 cm
T4 – tumor vrašča v sosednje organe (npr. vagina, uretra, mehur; vraščanje v steno danke, mišico zapiralko, perirektalno maščevje in podkožje ni klasificirano kot T4)

N – področne bezgavke
Nx – področnih bezgavk se ne da oceniti
N0 – ni zasevkov v področnih bezgavkah
N1 – zasevki v področnih bezgavkah
N1a – zasevki v ingvinalnih, mezorektalnih in/ali notranjih iliakalnih bezgavkah
N1b – metastaze v zunanjih iliakalnih bezgavkah
N1c – metastaze v zunanjih iliakalnih in hkrati v ingvinalnih, mezorektalnih in/ali notranjih iliakalnih bezgavkah

M – oddaljeni zasevki
M0 – ni oddaljenih zasevkov
M1 – prisotni oddaljeni zasevki

Stadiji raka zadnjika

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1	N0	M0
Stadij IIA	T2	N0	M0
Stadij IIB	T3	N0	M0
Stadij IIIA	T1,T2	N1	M0
Stadij IIIB	T4	N0	M0
Stadij IIIC	T3,T4	N1	M0
Stadij IV	kateri koli T	kateri koli N	M1

ZDRAVLJENJE

V preteklosti je bilo zdravljenje raka zadnjika predvsem kirurško: bolniki so bili operirani (abdominoperinealna ekscizija), opravljena je bila dokončna izpeljava stome. Petletno preživetje bolnikov po takem zdravljenju je bilo 40- do 70-odstotno, perioperativna umrljivost pa do 3-odstotna. Danes primarno zdravimo rak zadnjika z radiokemoterapijo, ki omogoča ohranitev organa pri 60–70 odstotkih bolnikov. Kirurška terapija je umestna le pri bolnikih, katerih tumor ne odgovori (ne izgine) na nekirurško zdravljenje, in pri pri bolnikih s ponovitvijo bolezni.

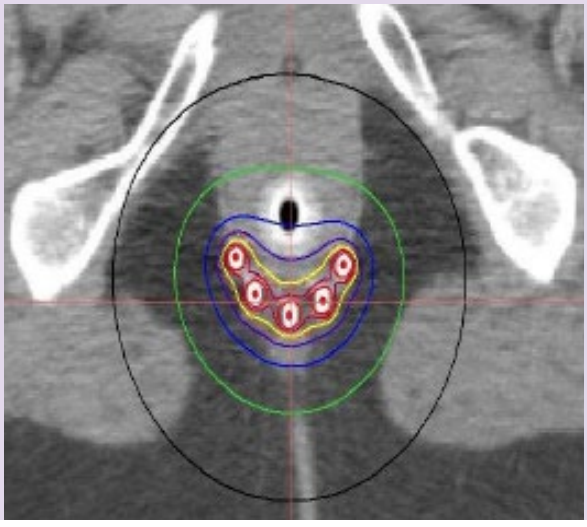
RAK ANALNEGA KANALA

Pri novoodkriti *intaepitelijski neoplaziji* (karcinom *in situ*) zadošča lokalna ekscizija spremembe, medtem ko je osnovno zdravljenje *nemetastatskega invazivnega raka* stadijev I–III obsevanje s sočasno kemoterapijo. Tumor in področne bezgavke obsevamo z dozo 45 Gy v dnevnih odmerkih po 1,5 do 1,8 Gy; sočasno prejme makroskopsko vidna bolezen (tumor in povečane, s karcinomom preraščene bezgavke) dodatek doze v višini 5,4–14 Gy. Za aplikacijo dodatne doze na tumor lahko služi tudi intersticijska brahiradioterapija (slika 14). Med obsevanjem bolniki prejemajo kemoterapijo v sestavi mitomicin C in fluoropirimidin (kapecitabin ali 5-fluorouracil).

Pri *razsejani bolezni* je odločitev o načinu zdravljenja individualna in odvisna od števila, velikosti in mesta oddaljenih zasevkov, od stanja zmogljivosti bolnika, njegovih pridruženih bolezni ter pričakovanj. Bolniki so običajno zdravljeni s kemoterapijo, ki vključuje fluorouracil in derivate platine, po kateri je doseženo zmanjšanje tumorja pri okoli 60 odstotkih bolnikov. Za primere napredovanja bolezni ni na voljo učinkovite kemoterapije drugega reda. Srednje preživetje tako zdravljenih bolnikov je 12 mesecev.







Slika 14. Zdravljenje raka analnega kanala: teleradioterapija (levo); brahiterapija (desno)

RAK ANALNEGA ROBA

Pri tumorju stadija T1 brez področnih in oddaljenih zasevkov, ki je histopatološko dobro diferenciran, zadošča lokalna ekscizija z ustreznim varnostnim robom.

Pri bolezni stadijev T2–4 ne glede na prizadetost področnih bezgavk, vendar še brez oddaljenih zasevkov, priporočamo radikalno radiokemoterapijo, ki je enaka kot pri bolnikih z rakom analnega kanala. Tudi sistemsko zdravljenje metastatske bolezni se ne razlikuje od zdravljenja razsejanega raka analnega kanala.

SLEDENJE PO KONČANEM ZDRAVLJENJU

Šest do osem tednov po končani radikalni radiokemoterapiji so bolniki naročeni na prvi kontrolni pregled, ki služi oceni odgovora tumorja na zdravljenje. V primeru popolnega odgovora prihajajo na kontrolne preglede na 3–6 mesecev do skupaj pet let. Če je bil izhodiščni stadij bolezni II ali III, so prva tri leta po zdravljenju potrebne enoletne slikovne kontrole stanja pljuč, trebuha in medenice.

V primeru ugotovljenega ostanka bolezni po zdravljenju bolnika pregledamo vsake štiri tedne vse do doseženega popolnega odgovora. Po tem bolnike nadaljih pet let kontroliramo na 3 do 6 mesecev.

Če je prišlo le do prenehanja rasti (stagnacije) ali celo do napredovanja bolezni, je potrebna anoskopija z biopsijo, ki potrdi oziroma izključi prisotnost vitalnih tumorskih celic. V primeru, da so te prisotne, sledi amputacija danke. Enako velja tudi v primeru lokalne ponovitve bolezni. Če je ostanek ali ponovitev bolezni v dimeljskih bezgavkah, je treba opraviti disekcijo.

Petletno preživetje bolnikov z rakom zadnjika je 60- do 75-odstotno. Moški spol, pozitivne področne bezgavke in velikost tumorja več kot 5 cm so neodvisni negativni napovedni dejavniki za preživetje. Preživetje bolnikov, ki so imeli ob postavitvi diagnoze bolezen stadijev I ali II, je približno 80-odstotno, stadija III (prizadete področne bezgavke) 60-odstotno in bolnikov z boleznijo stadija IV (sistemsko razširjena bolezen) 10- do 30-odstotno. Pri bolnikih s tumorji, ki so večji od 5 cm, se bolezen ponovi v 50 odstotkih primerov, pri bolnikih z manjšimi tumorji pa le v 20 odstotkih primerov.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Sporočila za javnost | Program Svit n.d. http://www.program-svit.si/sl/medijski-koticek/novice-in-sporocila-za-javnost/v-program-svit-bomo-odslej-vabili-prebivalce-do-74-leta (dostop aprila 2016).
2. Fakih, M. G. Metastatic colorectal cancer: current state and future directions. J Clin Oncol 2015; 33: 1809–1824.
3. Velenik, V., Oblak, I., Reberšek, M. in sod. Smernice za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Onkologija 2011; 15: 18–25.
4. Oblak, I., Velenik, V., Anderluh, F. in sod. Smernice za obravnavo bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom analnega kanala in kože perinealno (analnega roba). Onkologija 2013; 17: 105–108.
5. Ghosn, M., Kourie, H. R., Abdayem, P., Antoun, J., Nasr, D. Anal cancer treatment: current status and future perspectives. World J Gastroenterol 2015; 21: 2294–2302.

26 NEUROENDOKRINI TUMORJI PREBAVIL

Barbara Perić, Janja Ocvirk

POVZETEK

Nevroendokrini tumorji so tradicionalno veljali za redke tumorje, čeprav njihova incidenca v svetu narašča – predvsem zaradi naraščajočega števila tumorjev gastrointestinalnega trakta. Porast delno pripisujemo zgodnejšemu odkritju bolezni ter natančnejšemu spremljanju in klasifikaciji novih primerov. Nekateri nevroendokrini tumorji so že opisani v poglavjih o rakih ščitnice (medularni rak ščitnice) in kože (Merkov karcinom kože); v tem poglavju so opisani izključno nevroendokrini tumorji prebavil. Med te uvrščamo karcinoide ter nevroendokrine tumorje trebušne slinavke. Dejavniki tveganja za njihov nastanek so slabo poznani, le pri nekaterih bolnikih se tumor razvije v sklopu dednih družinskih sindromov. Klinična slika je odvisna od sposobnosti tumorjev, da izločajo hormone; če tumor ne izloča hormonov, ga običajno odkrijemo razmeroma pozno. Težave, ki jih s sproščanjem hormonov povzročajo karcinoidi, prepoznamo hitro. To so driska, nespecifične bolečine v trebuhu in hipotenzija, kar poimenujemo karcinoidni sindrom. Morebitni tumor skušamo odkriti s scintigrafijo z radioaktivno označenim somatostatinskim analogom oktreotidom, uporabimo pa lahko tudi scintigrafijo celega telesa s ^{131}I-MIBG, CT s kontrastnim sredstvom ali MRI-preiskavo. V pomoč sta nam tudi tumorska označevalca 5-hidroksiindolocetna kislina ter kromogranin A. Zgodaj odkrito bolezen zač*nemo* zdraviti s kirurškim posegom. Za lajšanje simptomov in tudi za zdravljenje uporabimo analog somatostatina. Bolnikom s tumorji trebušne slinavke koristi sistemsko zdravljenje s citostatiki, zaradi izrazite prekrvljenosti tumorjev pa je učinkovita tudi uporaba inhibitorjev angiogeneze (npr. sunitinib). Druga novost v tarčnem zdravljenju so inhibitorji mTOR (značilni predstavnik je everolimus). Novi pristop, ki uporablja s terapevtskimi radionuklidi označene somatostainske analoge, usmerjene proti prisotnim somatostatinskim receptorjem, je zdravljenje, imenovano PRRT (angl. peptide receptor radionukleotid therapy).

EPIDEMIOLOGIJA

Ocenjena incidenca nevroendokrinih tumorjev je 5,25/100.000. Ta v zadnjih letih narašča predvsem zaradi naraščajočega števila gastrointestinalnih tumorjev. Prevalenca teh tumorjev (35/100.000) je v zadnem desetletju višja od prevalence raka želodca ali požiralnika. Preživetje bolnikov je odvisno od mesta tumorja ter razširjenosti bolezni v času odkritja. Petletno preživetje z omejenim tumorjem želodca je tako 73-odstotno, bolnikov z nevroendokrinim tumorjem tankega črevesa pa 65-odstotno. Preživetje bolnikov z zasevki je znatno slabše, ocenjeno petletno preživetje bolnikov z zasevki nevroendokrinega tumorja trebušne slinavke je 19-odstotno.

Tumorji se pojavljajo v vseh *življenskih* obdobjih, najpogostejši pa so v *šestem in sedmem* desetletju življenja. Izjema je karcinoid slepiča, ki se pojavlja že v *četrtem* desetletju.

Med nevroendokrine tumorje prebavil (GEP NET) spadajo:

- karcinoidi (intestinalni nevroendokrini tumorji), ki so s 66 odstotki najpogostejši, vzniknejo v tankem črevesu (44 %), slepiču (16 %), rektumu (19 %), pa tudi v timusu, pljučih in bronhu (30 %);
- nevroendokrini tumorji trebušne slinavke – 33 odstotkov nevroendokrinih tumorjev prebavil.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Večina nevroendokrinih tumorjev prebavil nastane sporadično, dejavnikov tveganja ne poznamo. Pri bolnikih z MEN 1 in Hippel-Lindauovo boleznijo se tumorji pojavijo 15 let prej kot pri bolnikih s sporadičnimi oblikami bolezni.

Pankreatični nevroendokrini tumorji, ki nastanejo iz celic pankreatičnih otočkov, so redki, saj predstavljajo 1,3 do 3 odstotkov raka trebušne slinavke. Večina nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke je malignih (60–90 %), le inzulinom je praviloma benigni tumor.

KLINIČNA SLIKA

Nevroendokrine tumorje prebavil delimo glede na njihovo sposobnost sproščanja hormonov na funkcionalne in nefunkcionalne tumorje. Funkcionalni tumorji sproščajo peptidne hormone, kot je serotonin, pa tudi amine, prostaglandine in tahikinin (tabela 1). Kot posledica sproščanja hormona nastane **karcinoidni sindrom.**

Tabela 1. Hormonska aktivnost tumorjev

Tumor	Celice	Hormon	Simptomi
Intestinalni nevroendokrini tumorji prebavil – karcinoidi			
Brez karcinoidnega sindroma (60 %)			Pozno v poteku, nespecifični, bolečina v trebuhu, znaki obstrukcije prebavil
S karcinoidnim sindromom (30 %)		Serotonin, histamin, tahikinin	Driska, oblivi, potenje, dispneja, bolečina v trebuhu, hipotenzija
Nevroendokrini tumorji trebušne slinavke			
Brez sproščanja hormonov (45–60 %)			Pozno v poteku, bolečina v trebuhu, hujšanje, obstruktivni ikterus
S sproščanjem hormonov (40–55 %)			
Gastrinom	Celice gama	Gastrin	Zollinger-Ellisonov sindrom (ponavljajoči ulkusi želodca, driska/steatoreja)
Inzulinom	Celice beta	Inzulin	Hipoglikemija, simptomi hipoglikemije ob naporu/stradanju, olajšanje po prejemu glukoze (Whipplova triada)
Glukagonom	Celice alfa	Glukagon	Diabetes, nekrolitični migratorni eritem
VIPom	Celice delta	VIP*	Vodena driska, hipokaliemija, aklorhidrija (sindrom WDHA)
Somatostinoma	Celice delta	Somatostatin	Diabetes, driska/steatoreja
PPomas	Celice PP	PP**	Hepatomegalija, bolečine v trebuhu

*VIP – vazoaktivni intestinalni peptid; ** PP – pankreatični polipeptid.

Klasična klinična slika karcinoidnega sindroma se razvije le pri tretjini bolnikov takrat, ko hormoni vstopijo v sistemski krvni obtok in se izognejo metabolizmu v jetrih. Do tega pride ob a) zasevkih v jetrih, b) obsežni retroperitonealni bolezni z drenažo venske krvi v paravertebralne vene, c) ob karcinoidu v bronhu, ovariju, testisih. Pojavijo se vodena driska, oblivi, potenje, dispneja, bolečina v trebuhu, hipotenzija, ob dolgotrajnih težavah pa insuficienca trikuspidalne zaklopke in srčno popuščanje ali fibroza endokarda. Za oblive je značilno izrazito vijolično obarvanje obraza in zgornjih okončin, pogosto tudi otekanje obraza. Ponavljajoči napadi povzročajo teleangiektazije. Oblive lahko sprožijo alkohol, predvsem rdeče vino, sir ali čokolada in telesni napor. Življenje ogrožajoča je lahko **karcinoidna kriza**, ki jo sproži stres, anestezija, kirurški poseg ali kemoterapija. Simptomi, ki so bili v blažji obliki že prisotni, se ob tej stopnjujejo. Razvijejo se intenzivna rdečica, oblivi, bronhospazem, tahikardija, hipo- ali hipertenzija. Ker simptomov pogosto ne moremo ublažiti s pomočjo običajnih ukrepov (vazoaktivna podpora in nadomeščanje tekočin), je treba bolnika pred načrtovanim posegom ustrezno pripraviti. Svetujemo kontinuirano infuzijo kratko delujočega oktreotida, analoga somatostatina, pred in med posegom ter 48 ur po njem.

Tumorji, ki ne izločajo hormonov, povzročajo težave pozno v poteku bolezni, ko zaradi velikosti pritiskajo na sosednje organe ali povzročajo zaporo prebavil.

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Ob sumu na nevroendokrini tumor prebavil bolnika napotimo na CT trebuha s kontrastom ali MRI trebuha, potreben je tudi CT prsnega koša zaradi morebitne prisotnosti pljučnih zasevkov. Večina tumorjev izraža somatostatinski receptor, zato tako v diagnostiki kot pri zdravljenju uporabljamo analoge somatostatina. Scintigrafija z radioaktivno označenim somatostatinskim analogom oktreotidom (oktreosken) je tako med bolj občutljivimi metodami (senzitivnost 70 %) odkrivanja nevroendokrinih tumorjev prebavil, uporabimo pa lahko tudi scintigrafijo ^{131}I-MIBG. Pri tumorjih želodca, tankega ali debelega črevesa so nam v pomoč tudi kolonoskopija, ezofagoduodenoskopija, kontrastno slikanje tankega črevesa in endoskopski ultrazvok.

V diagnostiki in sledenju napredka zdravljenja uporabljamo tudi laboratorijske preiskave oz tumorske označevalce. **Kromogranin A (CgA)** je beljakovina, pomembna za gradnjo in sproščanje sekretornih granul, odkrijemo pa jo tudi tudi v serumu bolnikov s hormonsko neaktivnimi tumorji. Z 68-odstotno senzitivnostjo in 86-odstotno specifičnostjo jo tako uporabljamo za odkrivanje, ker odraža tumorsko breme, pa tudi za oceno uspešnosti zdravljenja. Če ob zdravljenju vrednost CgA pade za več kot 30 odstotkov izhodiščne vrednosti, to nakazuje daljše preživetje.

5-hidroksiindolocetna kislina (5-HIAA) je presnovni produkt serotonina in je zvišana v urinu pri polovici bolnikov s karcinoidom. Na vrednost vplivajo številna zdravila in hrana (oreščki, ananas, banane), kljub temu pa raziskave navajajo 70-odstotno senzitivnost in 100-odstotno specifičnost. Če raven 5-HIAA v 24-urnem urinu ni diagnostična, so nam lahko v pomoč serumske vrednosti nekaterih drugih tumorskih označevalcev – NSE (nevronsko specifična enolaza) in substanca P. Senzitivnost teh je le 35-odstotna.

V primerih nevroendokrinega tumorja trebušne slinavke določamo tudi gastrin, glukagon, inzulin/proinzulin, VIP.

HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA IN ZAMEJITEV BOLEZNI

Številne klasifikacije so skušale v preteklosti razvrstiti nevroendokrine tumorje. Zaradi zmotnega prepričanja, da gre za benigne tumorje, so bili v začetku preteklega stoletja poimenovani karcinoidi (cancer-like), a se je kmalu izkazalo, da je izraz zavajajoč. Kasneje so jih skušali razvrstiti glede na embrionalni razvoj na tumorje zgornjega dela prebavnega trakta (angl. foregut), med katere bi spadali tumorji želodca, trebušne slinavke, pa tudi bronhov in timusa, tumorje srednjih prebavil (angl. midgut) s tumorji tankega črevesa in slepiča ter tumorje končnega dela prebavil (angl. hindgut) s tumorji debelega črevesa in danke. Trenutno uporabljamo histološko klasifikacijo nevroendokrinih tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije (SZO; tabela 2) in klasifikacijo TNM po AJCC.

Tabela 2. Klasifikacija nevroendokrinih tumorjev po SZO

Nevroendokrini tumorji – klasifikacija SZO			
	WHO 1	**WHO 2**	**WHO 3**
Diferenciran	DOBRO	DOBRO	SLABO
Biološki potencial	Benigen, nizko maligen	Nizko maligen	Visoko maligen
Zasevki	-	-/+	+
Ki-67 (%)	< 2	> 2	> 30
Infiltracija/žilna invazija	-	-/+	+
Velikost (cm)	≤ 2[a], > 2[b]	> 2[a], > 3[b]	Vse velikosti
Gradus	G1	G2	G3

[a] NET prebavil, [b] NET trebušne slinavke

Poleg naštetih lastnosti na preživetje vpliva tudi število mitoz, izmerjenih na polja velike povečave (HPF). Preživetje je slabše, čim večje je število mitoz in čim višji je indeks proliferacije Ki-67. Večina dobro diferenciranih tumorjev ima < 2 mitozi/10HPF. Dobro diferencirani tumorji srednjega gradusa imajo 2–20 mitoz/10HPF, slabo diferencirani pa > 20 mitoz/10HPF.

Klasifikacija TNM 8. izdaje AJCC opredeli ločeno nevroendokrine tumorje *želodca*, dvanajstnika, jejunuma in ileuma, slepiča, kolona in rektuma ter endokrinega dela trebušne slinavke. Karcinomi trebušne slinavke ter nevroendokrini tumorji visokega gradusa so opredeljeni v skladu s klasifikacijo raka eksokrinega dela trebušne slinavke TNM. Karcinoidi pljuč in bronhov sledijo klasifikaciji pljučnih tumorjev TNM.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje nevroendokrinega tumorja se začne z operacijo. Če je tumor odstranjen v celoti, bolnik ne potrebuje dodatnega zdravljenja, temveč redne kontrole. Žal pa nevroendokrine tumorje prebavil v večini primerov odkrijemo v že lokalno napredovalem stadiju oz. z že oddaljenimi zasevki, zato z operacijo v teh primerih dosežemo zmanjšanje tumorske mase in s tem zmanjšanje kliničnih znakov in simptomov. Pooperativno naj bi bolnik prejel analoge somatostatinskih receptorjev, katerih cilj je zmanjšati simptome hormonsko aktivnih in neaktivnih tumorjev G1 in G2, hkrati pa upočasniti rast tumorja. Dodatna terapija je odvisna od biološkega potenciala tumorja.

Kirurško zdravljenje

Zdravljenje lokalizirane bolezni je v prvi vrsti kirurško. Bolniku svetujemo resekcijo prizadetega organa sočasno s prizadetimi bezgavkami. Obseg posega je odvisen torej od obsega bolezni. Tako pri nevroendokrinem tumorju slepiča svetujemo apendektomijo, če je tumor manjši kot 1 cm, če je tumor večji, pa desno hemikolektomijo. Bolnikom z inzulinomom svetujemo enukleacijo tumorja, saj je pogosto benigen. V primeru gastrinoma, ki je večinoma maligen in nastane v

duodenumu ali trebušni slinavki, pa duodenotomijo z resekcijo dvanajstnika ali pankreatikoduodenektomijo. Če je tumor odstranjen v celoti, je petletno preživetje 80- do 100-odstotno.

Smiselno je tudi kirurško zmanjšanje tumorskega bremena, *če* ocenimo, da tumorja ni mogoče odstraniti v celoti. Tak kirurški poseg olajša nadzor nad simptomi in izboljša kakovost življenja.

Radioterapija

Nevroendokrini tumorji prebavil so slabo občutljivi na obsevanje, zato raditerapijo svetujemo bolnikom s kostnimi zasevki z namenom lajšanja bolečin.

Sistemsko zdravljenje

Analogi somatostatina

Somatostatin je endogeni inhibitor sekrecije številnih hormonov: serotonina, inzulina, glukagona, gastrina. Mehanizem delovanja je vezava somatostatina na somatostatinske receptorje sst1-5, ki so prisotni na sekretornih endokrinih celicah. Pri inhibiciji sekrecije hormonov nevroendokrinih tumorjev sta najbolj pomembna sst2 in sst5, ki naj bi bila zaradi svojega širokega spektra delovanja tudi razlog za antiangiogeno in antiproliferativno delovanje analogov somatostatina.

Naravni somatostatin ima kratko razpolovno dobo (3 min.) in zato klinično nima večje uporabnosti. Razpolovni čas prvega komercialno dostopnega analoga somatostatina ***oktreotida*** je daljši (2 uri), vendar bolniki za ustrezen učinek potrebujejo vsakodnevne aplikacije. Šele z razvojem dolgodelujočih (LAR) oblik analogov somatostatina, ki omogočajo aplikacijo enkrat na mesec, je zdravljenje postalo preprostejše in dostopnejše.

Zdravljenje z oktreotidom vpliva na:

- simptome (42 % manj drisk, 84 % manj oblivov),
- laboratorijske vrednosti (50-% znižanje 5-HIAA) in
- čas do progresa (podaljšanje).

Bolniki s ponovitvijo bolezni oz. inoperabilnim tumorjem, zdravljeni z oktreotidom LAR ali ***lanreotidom***, imajo več kot dvakrat daljši čas do napredovanja bolezni v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. Uspešnost ni bila odvisna od hormonske aktivnosti tumorja, ravni izhodiščnega kromogranina, stanja zmogljivosti ali starosti.

Najnovejši analog somatostatina ***pasireotid*** je v fazi kliničnega preizkušanja.

Kemoterapija

Zdravljenje bolnikov z nevroendokrinimi tumorji prebavil nizke proliferativne aktivnosti s kemoterapijo je redko uspešno (10–15 %). Pri nevroendokrinih tumorjih pankreasa je kemoterapija standardni pristop k zdravljenju, saj je uspešna v 30–50 odstotkih primerov. Kot kemoterapevtik lahko uporabljamo streptozocin skupaj s 5-fluorouracilom (5-FU) ali doksorubicinom (response rate, RR 30 %), temo-

zolamid v monoterapiji ali v kombinaciji s kapecitabinom (RR 35–40 %). Slabo diferencirane tumorje (WHO 3) zdravimo s kombinacijo cisplatina/oksaliplatina in etoposida (RR 40–60 %) ali pa kombinacijo 5-FU, dakarabazina in epidoksorubicina.

Tarčna zdravila

Nevroendokrini tumorji so močno prekrvljeni, kar omogoča uporabo inhibitorjev angiogeneze. ***Sunitinib***, multitirozinski inhibitor kinaz, deluje prek inhibicije receptorjev VEGF (VEGFR-2 in VEGFR-3), PDGFR (alfa in beta) in c-kit ter s tem zavira angiogenezo in rast malignih celic. V skupini bolnikov z nevroendokrinim tumorjem trebušne slinavke, zdravljenih s sunitinibom, je ta podaljšal mediani čas preživetja brez ponovitve bolezni (mPFS) na 11,1 v primerjavi s 5,5 meseca pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Postal je standardno zdravljenje dobro diferenciranih nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke pri bolnikih z inoperabilnim tumorjem ali tistih z oddaljenimi zasevki.

Druga novost v tarčnem zdravljenju so inhibitorji mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR je znotrajcelična serin/treonin kinaza, ki uravnava številne signalne poti, ki nadzorujejo rast in delitev celice. Pri bolnikih z napredovalim nevroendokrinim tumorjem trebušne slinavke, zdravljenih z ***everolimusom***, inhibitorjem mTOR, se bistveno podaljša mPFS v primerjavi s placebom (11 vs. 4,6 meseca). Bolnike z dobro oz. srednje dobro diferenciranim metastatskim oziroma inoperabilnim nevroendokrinim tumorjem trebušne slinavke zdravimo z everolimusom.

Bolniki z napredovalim intestinalnim nevroendokrinim tumorjem prebavil, ki so prejemali oktreotid v kombinaciji z everolimusom ali brez njega, imajo ravno tako PFS za 5,1 meseca daljši (16,4 vs. 11,3 meseca).

DRUGA ZDRAVLJENJA

PRRT *(angl. peptide receptor radionukleotid therapy)* je postopek, pri katerem v telo vbrizgamo radionukleotid (Lu177 ali Y90), vezan na analog somatostatina, ki se veže na somatostatinske receptorje tumorske celice nevroendokrinih tumorjev prebavil. Radionukleotid s svojim sevanjem tumorsko celico poškoduje in jo uniči. PRRT je v okviru kliničnih raziskav dostopen v nekaterih večjih evropskih centrih in tudi pri nas. Primeren je zlasti pri bolnikih z močno izraženimi somatostatinskimi receptorji, in sicer z metastatsko oz. inoperabilno boleznijo. Pri uporabi najnovejšega somatostatinskega analoga [^{117}Lu-DOTA^{0},Tyr^{3}] ocreotata z najvišjo afiniteto do somatostatinskih receptorjev je opisan uspeh terapije tudi do 30 odstotkov. Stranski učinki zdravljenja, ki so jih opazili ob tem, so bili: ledvična insuficienca, mielosupresija, pri bolniku z difuznimi jetrnimi metastazami jetrna odpoved.

SLEDENJE

Bolnike po končanem zdravljenju nevroendokrinih tumorjev prebavil redno spremljamo. Vsakih 6–12 mesecev opravimo klinični pregled in odvzamemo kri za določitev ravni ustreznega biokemičnega markerja. Ob rednih pregledih, predvsem pa ob simptomih, opravimo tudi CT- ali MRI-preiskavo.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Yalcin S, Öberg K (ur.). Neuroendocrine Tumors: Diagnosis and Management. Verlag, Berlin, Heidelberg: Springer; 2015.

27 TUMORJI NADLEDVIČNIH ŽLEZ

Barbara Perić

POVZETEK

Tumorji nadledvičnice so pogosti, saj jih odkrijemo v 7,3 odstotka vseh obdukcij. Drug podatek, ki kaže na njihovo pogostost, je odkritje tumorja pri 4,4 odstotka vseh opravljenih CT-preiskav trebuha. Po naključnem odkritju takega tumorja, ki ga imenujemo tudi incidentalom, je treba nadaljevati s slikovno diagnostiko in hormonskimi preiskavami, da bi lahko ugotovili, ali gre za hormonsko aktiven ali neaktiven tumor oz. morda pa celo za raka nadledvičnice. Izključiti je treba tudi zasevke, npr. pljučnega raka, raka dojke ali kožnega melanoma, ki najpogosteje zasevajo v nadledvičnico. Kontrastna CT-preiskava po protokolu za nadledvičnico je poleg hormonskih preiskav osnovna diagnostična metoda. S slikovno diagnostiko ocenimo velikost tumorja, heterogenost, vsebnost lipidov, izplavljanje kontrasta ter robove spremembe. Na podlagi velikosti tumorja namreč lahko sklepamo, za kakšno spremembo gre. Tumorji, manjši od 3 cm so redko maligni, večji od 6 cm pa tako pogosto, da vedno svetujemo kirurško odstranitev. Hormonsko aktivni tumorji najpogosteje povzročajo Cushingov sindrom, samo v enem odstotku pa odkrijemo hiperaldosteronizem (Connov sindrom). S pomočjo metanefrinov v 24-urnem urinu izključujemo feokromocitom. Bolnikom s feokromocitomom priporočimo genetsko svetovanje in testiranje, saj se tumor lahko pojavlja v sklopu nekaterih družinskih sindromov. Neodkriti feokromocitom bolnika lahko smrtno ogrozi med anestezijo, kirurškim posegom ali nosečnostjo. Zdravljenje tumorjev nadledvičnice je kirurško. Petletno preživetje bolnikov po popolni odstranitvi omejenega raka nadledvičnice je 40-odstotno. Večina bolnikov z napredovalo boleznijo umre v prvem letu po odkritju bolezni.

EPIDEMIOLOGIJA

Natančna incidenca tumorjev nadledvičnice ni znana, ocene temeljijo na tumorjih, odkritih s pomočjo slikovnih preiskav ali obdukcijskih poročil. Rak skorje nadledvične žleze (angl. *adrenocortical carcinom*, ACC) je redka bolezen z ocenjeno prevalenco 4–12/10^6 prebivalcev. V Sloveniji je bilo leta 2012 odkritih šest novih primerov raka nadledvične žleze.

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Tumorje nadledvičnice pogosto odkrijemo v sklopu diagnostike zvišanega krvnega tlaka ali ob slikovni diagnostiki (CT ali MRI trebušne votline) zaradi drugih bolezni. Redkeje tumorje odkrijemo zaradi klinične slike, ki se razvije ob izločanju hormonov (tabela 1.). Ob odkritju tumorja z nadaljnjimi preiskavami ugotovimo, ali je sprememba **adenom**, ki ni hormonsko aktiven, je hormonsko aktiven in povzroča enega od znanih sindromov, ali pa gre morda za raka nadledvičnice (ACC), zasevek drugega raka ali za **feokromocitom**, ki je lahko benigen ali maligen.

Sama nadledvičnica je namreč zgrajena tako, kot bi bili dve žlezi v eni, glede na njeno zgradbo pa se med seboj razlikujejo tudi tumorji.

Tabela 1. Produkcija hormonov v nadledvičnici

Nadledvičnica in hormoni, ki nastajajo		
Skorja	Zona glomerulosa	Aldosteron
	Zona fasciculata in reticularis	Kortizol, spolni hormoni
Sredica		Kateholamini

Ko odkrijemo več kot 1 cm velik tumor nadledvičnice, nadaljujemo z diagnostiko. Najprej moramo izključiti prisotnost enega izmed rakov, ki najpogosteje povzročajo nastanek zasevkov v tej žlezi – rak dojk, kožni melanom, pljučni rak, rak želodca, ledvic. Zasevki nadledvičnice so lahko edino mesto zasevanja, pogosto pa ob tem bolniki nimajo težav, saj ti zasevki postanejo simptomatski šele, ko je prizadetih 90 odstotkov žleze.

FDG PET-CT je slikovna metoda, ki nam omogoča tako odkritje tumorjev nadledvičnice kot izključitev oddaljenih zasevkov morebitnega raka.

Zaradi karakterističnega izgleda tumorjev nadledvičnice bolnika z več kot 1 cm veliko spremembo napotimo po izključitvi zasevkov na CT trebuha, opravljen po protokolu za nadledvičnico ali MRI-preiskavo. S prilagojeno slikovno diagnostiko ocenimo velikost tumorja, heterogenost, vsebnost lipidov, izplavljanje kontrasta, ocenimo tudi robove spremembe. Na podlagi velikosti tumorja namreč lahko sklepamo, za kakšno spremembo gre. Tumorji, manjši od 3 cm, so

redko maligni (6 %), večji od 6 cm pa tako pogosto (35 %), da vedno svetujemo kirurško odstranitev. Poleg velikosti sta za maligno spremembo sumljiva tudi nepravilen rob tumorja in heterogenost spremembe.

CT diagnostika sprememb nadledvičnice temelji na predpostavkah, da imajo benigni adenomi nadledvičnice visoko vsebnost znotrajceličnih maščob, hitro izplavljajo kontrastna sredstva, so homogenega izgleda, rob tumorja pa je jasno določen. CT-preiskava, opravljena najprej brez kontrasta, nato pa z dodanim kontrastom, je visoko specifična (98 %) za odkrivanje tumorjev nadledvičnice. Lastnosti tumorja pred dodatkom kontrastnega sredstva opiše radiolog s pomočjo enot HU (angl. *Hounsfield units*); tumorji z manj kot 10 HU so benigni, pri tistih z več kot 10 HU pa ocenjujemo izplavljanje dodanega kontrastnega sredstva. Če je izplavljenega več ko 60 odstotkov v 15 minutah, gre najverjetneje za benigno spremembo, ob manj kot 60 odstotkih je tumor verjetno maligen.

Poleg MRI-preiskave, ki omogoča natančen prikaz razmerja med tumorjem in okolnimi strukturami, lahko predvsem ob sumu na feokromocitom potrdimo diagnozo s scintigrafijo ^{131}I-MIBG (metajodbenzilgvanidin, analog noradrenalina).

Adenomi nadledvičnice so benigni tumorji, ki v petih odstotkih povzročajo Cushingov sindrom, samo v enem odstotku pa odkrijemo hiperaldosteronizem (Connov sindrom). Klinična slika in laboratorijski testi nam pomagajo izključiti prisotnost hormonsko aktivnega adenoma. Poleg že omenjenih sindromov izključujemo tudi feokromocitom.

Tabela 2. Hormonsko aktivni tumorji nadledvičnice, simptomi in laboratorijske preiskave

Tumorji nadledvičnice/sindromi in laboratorijske preiskave		
Tumor/sindrom	**Simptomi**	**Laboratorijske preiskave**
Feokromocitom	Hipertenzija, tahikardija, potenje, sinkope, anksioznost, tremor	Metanefrini v 24-urnem urinu, plazemski prosti metanefrin
Cushingov sindrom	Centripetalna debelost, strije, hipertenzija, hiperglikemija, depresija, hirzutizem	Supresijski test z deksametazonom, kortizol v 24-urnem urinu, kortizol v slini, ACTH v serumu
Hiperaldosteronizem	Hipertenzija, hipokaliemija	Serumska aktivnost aldosterona/renina

Pri odločitvi, ali je za povečano izločanje hormona odgovorna le ena žleza ali pa je izločanje, kot v primeru bilateralne hiperplazije nadledvičnice, simetrično povišano, nam pomaga selektivni odvzem venske krvi iz nadledvične vene ter določanje ravni hormonov v vzorcu.

Po končani slikovni diagnostiki spremljamo bolnike s hormonsko neaktivnimi tumorji benignega izgleda. Če je tumor velikosti < 4 cm, slikovno diagnostiko ponovimo čez 6 do 12 mesecev, ob velikosti 4 do 6 cm pa čez 3 do 6 mesecev. Če se izkaže, da je tumor v tem času zrasel, bolniku svetujemo adrenalektomijo.

Aspiracijska biopsija s tanko iglo v diagnostiki tumorjev nadledvičnice uporabimo le izjemoma.

ZDRAVLJENJE

FEOKROMOCITOM

Feokromocitom je tumor kromafinih celic sredice nadledvičnice, ki ga odkrijemo v 0,1 odstotka splošne populacije in je odgovoren za hipertenzijo pri 0,1–0,2 odstotka bolnikov z zvišanim krvnim tlakom. Za feokromocitom je historično veljalo pravilo desetke: 10 odstotkov tumorjev je bilateralnih, 10 odstotkov jih je malignih, 10 odstotkov se jih pojavi v sklopu družinskih sindromov, 10 odstotkov tumorjev pa se razvije zunaj ledvične žleze. Razlog za te zadnje je dejstvo, da je feokromocitom del širšega sistema paraganglijev.

Paragangliji so močno prekrvljena telesca, ki se nahajajo večinoma v perinevriju živcev ali v adventiciji večjih žil vse od možganske baze do medeničnega dna. Paragangliji glave in vratu so del parasimpatičnega živčevja, tisti v prsni in trebušni votlini pa so del simpatičnega živčevja in izločajo kateholamine. Vključeni so v tako imenovani odziv telesa »beg ali boj«, poleg tega pa delujejo tudi kot kemoreceptorji in so ključnega pomena pri zagotavljanju homeostaze telesa.

Feokromocitom se v sklopu družinskih sindromov najpogosteje pojavlja pri bolnikih z MEN 2, pa tudi pri Sturge-Webrovem sindromu, Hippel-Lindauovi bolezni ali nevrofibromatozi tipa 1. Poznamo tudi redno obliko sindroma paragangliomov z zarodnimi mutacijami genov mitohondrijskega II kompleksa. Opisane mutacije genov SDHB, SDHC in SDHD naj bi bile odgovorne za enega izmed štirih do danes opisanih sindromov. Bolnikom s feokromocitomom priporočimo genetsko svetovanje in testiranje.

Neodkriti feokromocitom bolnika lahko smrtno ogrozi med anestezijo, kirurškim posegom ali nosečnostjo. Pred odločitvijo o kirurškem zdravljenju feokromocitoma moramo zagotoviti skrbno pripravo bolnika, s katero se izognemo morebitnim zapletom, kot so nenadzorovana arterijska hipertenzija in motnje srčnega ritma. Svetujemo 7 do 14 dni trajajočo pripravo z zaviralci receptorjev alfa, po potrebi pa tudi z zaviralci kalcijevi kanalčkov in zaviralci receptorjev beta ob ustreznem vnosu tekočin in elektrolitov. Po potrebi lahko dodamo tudi metiltirozin alfa, ki zavre sintezo kateholaminov. Kljub vsemu mora biti anesteziolog ob kirurškem posegu pripravljen na ustrezno ukrepanje ob hipertenzivni krizi ali pojavu tahiaritmije.

Če slikovna diagnostika govori v prid unilateralnemu, dobro omejenemu, majhnemu feokromocitomu, je indicirana enostranska adrenalektomija, ki je lahko laparoskopska ali odprta. Odprti pristop svetujemo predvsem bolnikom s tumorjem, večjim od 6 cm, saj je pri teh večja verjetnost, da gre za maligni tumor. Če odkrijemo bilateralni feokromocitom, lahko opravimo bilateralno adrenalektomijo z ohranitvijo skorje nadledvičnice.

Če adrenalektomija ni mogoča ali pa so slikovne preiskave pokazale oddaljene zasevke, bolnika zdravimo z zaviralci receptorjev alfa, zaviralci kalcijevih kanalčkov in zaviralci receptorjev beta ob pojavu motenj ritma. Pri lokalno napredova-

lih tumorjih nekateri svetujejo poskus odstranitve tumorja, po posegu pa bolniki zdravljenje nadaljujejo z obsevanjem.

Maligni feokromocitom najpogosteje zaseva v kosti, jetra, pljuča, redkeje pa v regionalne bezgavke. Pri bolnikih z zasevki nadaljujemo z medikamentoznim zdravljenjem, izbranim bolnikom pa svetujemo odstranitev malignega feokromocitoma ter zasevkov. Če to ni mogoče, je indicirana sistemska kemoterapija s kombinacijo ciklofosfamidov, vinkristina in dakarbazina ali s temozolamidom. Zasevke lahko zdravimo tudi s pomočjo terapevtskih odmerkov ^{131}I-MIBG, a moramo pred tem dokazati, da ga zasevki ustrezno kopičijo.

Bolnike po operaciji feokromocitoma sledimo. Vsake 3 do 12 mesecev, odvisno od obsega bolezni, določimo metanefrine v 24-urnem urinu in plazemski prosti metanefrin, po potrebi opravimo tudi slikovno diagnostiko (CT, FDG PET-CT, MRI). Bolnikom z benignim feokromocitomom odvzem krvi svetujemo letno, prav tako enkrat letno preiskave opravimo bolnikom po preteklih štirih letih od začetka zdravljenja malignega tumorja. Petletno preživetje bolnikov z malignim feokromocitomom je 43-odstotno.

CUSHINGOV SINDROM

Zdravljenje Cushingovega sindroma je odvisno od vzroka nastanka. Ločimo namreč od **ACTH odvisni** Cushingov sindrom, povzročen s primarnim adenomom hipofize (angl. *Mb Cushing,* Cushingova bolezen) ali ektopičnim izločanjem ACTH, in od **ACTH neodvisni** sindrom, povzročen z adenomom nadledvičnice, karcinomom nadledvičnice ali bilateralno adrenalno hiperplazijo (20–30 %). Karcinom izloča kortizol pri 20 do 25 odstotkih Cushingovega sindroma.

Transfenoidalna odstranitev adenoma hipofize je nevrokirurški poseg, s katerim zdravimo bolnike s Cushingovo boleznijo, v primeru ektopičnega nastanka ACTH pa odstranimo vzrok zanj.

Pri ACTH neodvisnem sindromu je odločitev o nadaljevanju zdravljenja odvisna od velikosti tumorja nadledvičnice, karakteristik, ki govorijo v prid karcinomu, ter izločanja kortizola. Pri benignih tumorjih ene od nadledvičnic svetujemo odstranitev žleze (adrenalektomijo). Zaželeno je, da je ta laparoskopska, če to le dopuščajo anatomske razmere. Po posegu je treba poskrbeti za ustrezno nadomeščanje kortikosteroidov. Če odkrijemo simetrično povečano izločanje kortizola iz obeh žlez, sprva svetujemo zdravljenje z derivati mitotana ali ketokonazolom, če to ni uspešno, pa tudi bilateralno adrenalektomijo. Po tem posegu morajo bolniki vse življenje prejemati nadomestke kortikosteroidnih hormonov. Če je razlog za povišano izločanje kortizola karcinom skorje nadledvične žleze, svetujemo odstranitev prizadete žleze. Večinoma ob karcinomu svetujemo klasični, odprti kirurški pristop skozi trebušno votlino. Kot manj invaziven poseg se je uveljavila posteriorna retroperitonealna adrenalektomija. Poseg je primeren predvsem za benigne tumorje ali zasevke nadledvičnice, glede varnosti ob diagnozi raka pa ni enotnega mnenja.

HIPERALDOSTERONIZEM

Primarni hiperaldosteronizem je lahko povzročen z adenomom nadledvičnice (60 %) ali z bilateralno hiperplazijo oziroma gre za idiopatsko obliko bolezni (40 %). Če odkrijemo adenom, je bolniku primerno svetovati laparoskopsko adrenalektomijo. Po posegu moramo bolniku ustrezno nadomeščati kalij in uvesti terapijo s spironolaktonom do normalizacije uravnavanja elektrolitov.

Če posumimo na karcinom, ki povzroča hiperaldosteronizem – kar je redko, v manj kot dveh odstotkih –, svetujemo odprto adrenalektomijo.

Bilateralno adrenalno hiperplazijo zdravimo z antagonisti aldosterona – spironolaktonom, epleronom.

RAK SKORJE NADLEDVIČNICE (ACC)

Rak skorje nadledvične žleze ACC (angl. *adrenal cortical cancer*) je redka oblika raka, ki se pojavlja pri otrocih do petega leta starosti in pri odraslih v starostni skupini 40 do 50 let. V polovici primerov izloča tumor kortizol, v 10 do 20 odstotkih pa androgene, estrogene in aldosteron.

ACC je treba kirurško odstraniti v celoti skupaj s pripadajočimi bezgavkami, zato svetujemo odprto adrenalektomijo. Ob laparoskopski adrenalektomiji je opisanih več lokalnih ponovitev bolezni in peritonealnih zasevkov. V primerih, ko je ocenjeno visoko tveganje za ponovitev bolezni zaradi visokega gradusa bolezni, pozitivnih robov resekcije ali poškodbe tumorja med posegom, svetujemo nadaljevanje zdravljenja z obsevanjem in mitotanom. Poleg tega bolniki potrebujejo ustrezno nadomeščanje kortikosteroidov. Samo 50 odstotkov bolnikov ima v času odkritja bolezen še omejeno na nadledvičnico.

Pri bolnikih z oddaljenimi zasevki svetujemo adrenalektomijo in sočasno resekcijo zasevkov, le če lahko odstranimo več kot 90 odstotkov bolezni. V nasprotnem primeru svetujemo sistemsko terapijo z mitotanom, cisplatinom ali kombinacijo karboplatina, etopozida, doksorubicina in mitotana oziroma kombinacijo mitotana s streptozocinom.

Učinkovito lahko obsevamo kostne zasevke.

Petletno preživetje bolnikov po popolni odstranitvi omejenega ACC je 40-odstotno. Večina bolnikov z napredovalo boleznijo umre v prvem letu po odkritju bolezni.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Feig, B. W., Ching, D. C. The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 5. izdaja. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
2. http://www.uptodate.com/.

28 RAKI RODIL

Barbara Šegedin, Iztok Takač, Darja Arko, Sebastjan Merlo, Maja Primic-Žakelj, Špela Smrkolj, Erik Škof, Vesna Zadnik, Helena Barbara Zobec Logar

POVZETEK

Tumorje rodil delimo na benigne in maligne, po mestu nastanka pa na tumorje zunanjega spolovila, nožnice, materničnega vratu, materničnega telesa, jajčnikov in jajcevodov. Benigni tumorji rodil so pogostejši, vendar predstavljajo manjšo zdravstveno težavo, ker ne ogrožajo življenja bolnic. Maligne tumorje rodil večinoma ugotavljamo pri ženskah v pomenopavznem obdobju. Prvi znaki in simptomi tumorjev rodil so zelo različni, od ginekološke krvavitve, bolečin, hujšanja, otekanja v trebuh, motenj v odvajanju urina in blata itd. Ob sumu na tumor rodil ravnamo po klasičnem diagnostičnem postopku, ki mora obsegati družinsko, osebno in ginekološko anamnezo, splošni in ginekološki pregled, ter digitorektalni pregled. Ginekološki pregled obsega bimanualno palpacijo in pregled v zrcalih (spekulih). Temu sledi tipična ginekološka slikovna preiskava, ki je pregled z vaginalno ultrazvočno sondo. Neredko se poslužujemo tudi preostalih slikovnih preiskav: rentgenskega slikanja, ultrazvoka trebušnih organov, računalniške tomografije (CT), magnetno-resonančnega slikanja (MRI) in preiskave PET-CT. V diferencialnem diagnostičnem postopku nam koristijo izvidi gastroskopije, kolonoskopije in cistoskopije. Stopnjo razširjenosti (*staging*) raka rodil poleg s klasično klasifikacijo TNM določamo s klasifikacijo FIGO iz leta 2009. Končno diagnozo določi histopatološka preiskava vzorca tkiva, izrezanega tkiva ali odstranjenega organa. Zdravljenje benignih tumorjev rodil je skoraj vedno kirurško. Načini in uspešnost zdravljenja malignih tumorjev rodil so močno odvisni od razširjenosti obolenja v začetku zdravljenja. Maligne tumorje zdravimo kirurško, z obsevanjem, citostatiki in/ali biološkimi zdravili. Bolnice z malignimi tumorji je treba po zdravljenju spremljati zaradi pravočasnega odkritja ponovitve bolezni in zdravljenja stranskih pojavov.

TUMORJI ZUNANJEGA SPOLOVILA

ETIOLOGIJA

Benigni tumorji zunanjega spolovila navadno izvirajo iz kožnih struktur. Med njimi so najpogostejše bradavice (kondilomi), fibromi, lipomi, ateromi, hemangiomi, hidradenomi, ciste Bartholinove žleze, možna pa so tudi žarišča endometrioze.

Etiologija ploščatoceličnih karcinomov zunanjega spolovila je podobna kot pri raku materničnega vratu. Ključno vlogo pri nastanku ima okužba z onkogenim humanim papilomskim virusom (HPV). Večje tveganje raka imajo tako ženske z večjim številom spolnih partnerjev in tiste, ki so zgodaj začele s spolnim življenjem. Podobno kot pri raku materničnega vratu so bolj ogrožene kadilke in imunokompromitirane bolnice. Večje tveganje imajo tudi ženske, ki so že prebolele enega izmed anogenitalnih rakov in ženske z *in situ* karcinomom vulve (VIN 3).

EPIDEMIOLOGIJA

Raki zunanjega spolovila so po vsem svetu redki. Najvišje incidence opažajo v Južni in Srednji Ameriki, medtem ko se ta rak v Aziji in Afriki pojavlja le izjemoma. V Sloveniji predstavljajo raki zunanjega spolovila 6 % vseh ginekoloških rakov. Povprečno letno je v obdobju 2009–2013 zbolelo 45 (4,3/100.000 prebivalk), umrlo pa 20 žensk (2,2/100.000 prebivalk). Tako incidenca kot umrljivost s časom stagnirata. Bolezen se tipično pojavlja pri starejših; pred 60. letom zboli le petina bolnic. V zelo podobnih deležih imajo bolnice ob diagnozi omejeno ali lokalno razširjeno bolezen, le izjemoma je diagnoza postavljena v razsejanem stadiju.

HISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI, KLASIFIKACIJA

Najpogosteje se pojavlja ploščatocelični karcinom (90 %), sledi žlezni karcinom (4–5 %), medtem ko so melanomi, sarkomi in limfomi v tem predelu redkejši. Po priporočilih FIGO merimo globino stromalne invazije od epitelijsko stromalnega stika najbližje dermalne papile do najglobje točke invazije.

Rak zunanjega spolovila kot vse ginekološke rake razvrščamo v stadije po klasifikaciji FIGO od 0 do IV. Stadiji I, II in IV so razdeljeni še na podskupine. V stadij I in II uvrščamo tumorje, omejene na zunanje spolovilo, in tiste, ki segajo do struktur presredka. Stadij III zajema tumorje z zasevki v ingvinofemoralnih bezgavkah, stadij IV pa tumorje, ki vraščajo v sosednje organe in/ali imajo oddaljene zasevke.

KLINIČNI ZNAKI IN SIMPTOMI

Znaki tumorja zunanjega spolovila so zatrdlina, spremenjena struktura ali barva kože, stalno skelenje, bolečine, pekoč občutek v področju zunanjega spolovila ali pekoč občutek pri mikciji, perzistenten ulkus, lahko pa tudi izcedek ali rahla ne-

ciklična krvavitev oz. krvavitev v pomenopavzi. Bolnice pomoč pogosto poiščejo pozno (slika 1).



Slika 1. Napredovali rak zunanjega spolovila

Tumorji zunanjega spolovila praviloma rastejo počasi. Širijo se z neposredno rastjo na sosednja tkiva (nožnica, danka) in v področne bezgavke, ki so lahko tudi klinično tipno povečane (ingvinalne bezgavke). Oddaljeni zasevki se pojavijo relativno pozno ob lokalno napredovali bolezni.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Pri spremembah na zunanjem spolovilu je najprej treba izključiti različna generalizirana kožna obolenja v smislu alergijskih reakcij ali avtoimunih bolezni.

Vsako bolnico s spremembo na zunanjem spolovilu je treba napotiti h ginekologu. Ta bo najprej vzel anamnezo o pojavu spremembe, njeni rasti ter spremljajočih simptomih in znakih. Nato bo opravil klinični pregled, ki bo obsegal opis spremembe na zunanjem spolovilu, splošni ginekološki status in palpatorni pregled ingvinalnih bezgavčnih lož. Pogosto sledita odvzem biopsij za histološko opredelitev sprememb ter citološka punkcija ingvinalnih bezgavk, če so te tipno povečane. Biopsijo običajno napravimo kot odščip, redkeje kot majhen izrez prizadetega področja. Občasno se ginekolog odloči tudi za pregled s kolposkopom ter barvanje spremembe s 5-odstotno ocetno kislino.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE IN ZAPLETI

Standardno zdravljenje zgodnjih stadijev raka zunanjega spolovila je kirurško, in sicer široka ekscizija lezije z varnostnim robom vsaj 1 cm ter eno- ali obojestran-

ska ingvinalna limfadenektomija skozi ločene reze. Pooperativna radioterapija je indicirana v primeru več kot ene pozitivne ingvinalne bezgavke.

Najpomembnejši prognostični dejavnik je število metastatskih ingvinalnih bezgavk. V zgodnjih stadijih so zasevki v bezgavkah prisotni le v 20–30 %, zapleti po ingvinalni limfadenektomiji pa so pogosti (krvavitev, okužba, dehiscence ran, limfociste, limfedemi idr.), zato se uveljavlja biopsija varovalne bezgavke, ki ima visoko negativno napovedno vrednost (slika 2). Zapleti po ingvinalni limfadenektomiji pomembno podaljšajo bolnišnično zdravljenje. Pomembne so tudi psihosocialne posledice. Od uvedbe ločenih incizijskih mest se je število zapletov sicer zmanjšalo, še vedno pa pogosto nastanejo limfociste in limfedemi, več je tudi ponovitev bolezni v kožnem mostu med posameznimi incizijskimi mesti.

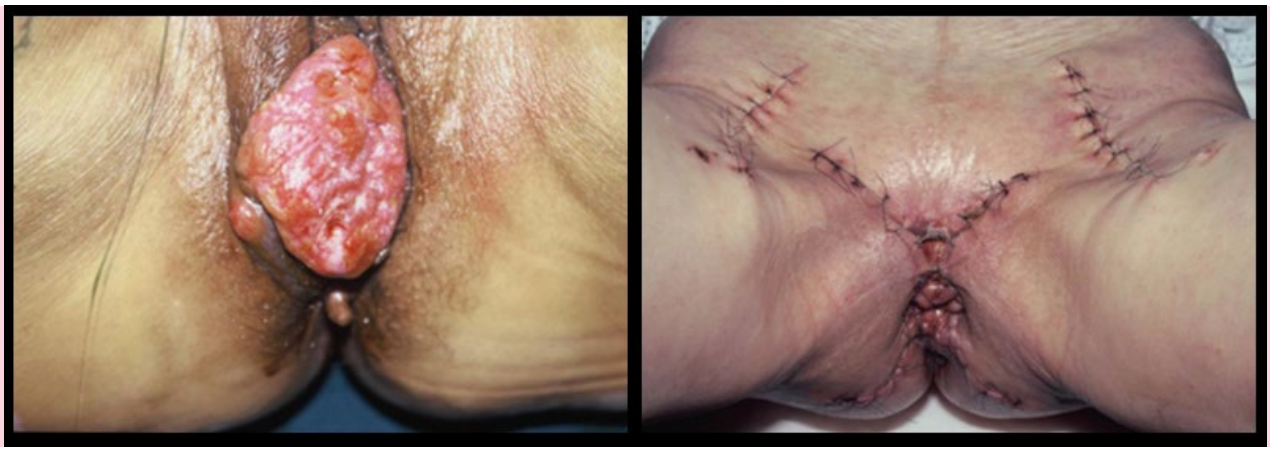


Slika 2. Obsežen limfedem (elefantiaza) po zdravljenju raka zunanjega spolovila

Varovalna bezgavka je opredeljena kot prva bezgavka v limfatičnem bazenu, v katero se drenira limfa iz primarnega tumorja. Histološko negativna varovalna bezgavka naj bi napovedovala odsotnost zasevkov v drugih, nevarovalnih bezgavkah.

Pri napredovalih stadijih je zdravljenje individualno prilagojeno. V poštev pride predoperativno obsevanje ali kemoterapija za zmanjšanje obolevnosti (morbiditete) kirurškega zdravljenja, ki je pri napredovalih stadijih radikalna vulvektomija z obojestransko ingvinalno limfadenektomijo.

Rekonstrukcijo vulve po radikalni vulvektomiji lahko v večini primerov napravimo ob primarni operaciji, in sicer s fasciokutanimi režnji (V-Y, rotacijski ali transpozicijski iz medialne ali lateralne strani stegna). Za uspešnost zdravljenja je poleg dobre kirurške tehnike potrebna dobra pooperativna nega. Na mestih po ingvinalni limfadenektomiji vstavimo drene, pacientke imajo urinski kateter in prejemajo profilaktično antibiotično terapijo. Potrebne so preveze ran večkrat dnevno (sliki 3 in 4).



Sliki 3 in 4. Bolnica s tumorjem zunanjega spolovila pred operacijo (levo) in po operaciji (desno)

ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM IN NEŽELENI SOPOJAVI

Obsevanje pri raku zunanjega spolovila je lahko dopolnilno (adjuvantno) po kirurškem zdravljenju ali radikalno pri bolnicah z inoperabilnim tumorjem in bolnicah, ki odklonijo operativno zdravljenje. Ker gre pri raku zunanjega spolovila za starejše bolnice s pridruženimi boleznimi ter pogosto slabšim stanjem zmogljivosti, je odločitev glede vrste in namena zdravljenja individualna. Izjemoma je obsevanje lahko *uvodno (neoadjuvantno)* pri bolnicah s tumorjem, ki vrašča v okolne organe (sečnica, nožnica, zadnjik, danka, mehur), zaradi česar bi bila potrebna obsežna operacija z delno ali popolno odstranitvijo enega ali več organov.

Dopolnilno obsevanje je indicirano pri bolnicah z nepopolno odstranjenim tumorjem (resekcija R1), bolnicah z dvema ali več pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami v isti bezgavčni loži ter pri preraščanju kapsule bezgavke, ne glede na število pozitivnih bezgavk. Pri bolnicah, pri katerih tumor prerašča kapsulo bezgavke in vrašča v tkivo okoli bezgavke, se praviloma odločimo za sočasno kemoterapijo s cisplatinom z namenom radiosenzibilizacije. Za dopolnilno obsevanje se lahko odločimo tudi pri bolnicah, pri katerih je tumor sicer v celoti odstranjen, vendar je resekcijski rob majhen, pri velikih tumorjih, globokem vraščanju in limfovaskularni invaziji. Tarčni volumen oblikujemo glede na patohistološki izvid in lahko vključuje ležišče tumorja, ingvinalne ter medenične bezgavčne lože. Tarčni volumen in rizične organe vrisujemo na CT-posnetkih. Bolnice so obsevane na linearnem pospeševalniku s 3D konformno tehniko, s tehniko intezitetno modulirajočega obsevanja (angl. intesitiy modulated radiotherapy – IMRT) ali volumetrično modulirajočega ločnega obsevanja (angl. volumetric modulated arc radiotherapy – VMAT).

Radikalno obsevanje z sočasno kemoterapijo ali brez nje je indicirano predvsem pri bolnicah z inoperabilnim tumorjem in bolnicah, pri katerih bi bila zaradi obsežnosti operacije pooperativna obolevnost visoka. Pri teh bolnicah se v primeru popolnega odgovora na zdravljenje lahko izognemo kirurškemu posegu. Obsevalne doze so višje kot pri pooperativnem obsevanju, pri večini bolnic se, če so

za to sposobne, odločimo za sočasno kemoterapijo s cisplatinom. V tarčni volumen vključimo primarni tumor z varnostnim robom, ingvinalne bezgavčne lože ter v primeru prizadetosti bezgavk tudi medenične bezgavčne lože. Tehnika in načrtovanje obsevanja sta enaka kot pri pooperativnem obsevanju. Pri bolnicah z obsežnim tumorjem in/ali vraščanjem tumorja v nožnico ali bližino zadnjika pride v poštev dodatek doze z brahiradioterapijo.

Pri bolnicah z napredovalo boleznijo in bolnicah, ki zaradi slabega stanja zmogljivosti niso sposobne za nobeno od oblik radikalnega zdravljenja, pride v poštev *paliativno obsevanje* z namenom lajšanja bolečin, zaustavitve krvavitve, zmanjšanja bezgavčnih mas v primeru izrazitega limfedema in blaženja drugih morebitnih težav.



Slika 5. Kronične spremembe kože po obsevanju raka zunanjega spolovila. Vidna je atrofija kože in številne teleangiektazije.

Za razliko od obsevanja drugih ginekoloških rakov sta pri obsevanju raka zunanjega spolovila najizrazitejša akutna stranska učinka radiomukozitis in radiodermatitis, saj sta tarči obsevanja koža in sluznica zunanjega spolovila, pa tudi bezgavke v ingvinalnih bezgavčnih ložah so lokalizirane neposredno pod kožo. Spremembe na koži in sluznicah se pojavijo v drugi polovici obsevanja in se do konca obsevanja stopnjujejo. Izrednega pomena je dobra lokalna nega, ki pa je predvsem pri starejših bolnicah lahko zelo težavna, zato je proti koncu obsevanja pogosto potrebna hospitalizacija. Kronične posledice na koži lahko vključujejo atrofijo, teleangiektazije in fibrozo in se pojavijo nekaj mesecev ali celo let po končanem obsevanju (slika 5).

Med obsevanjem je zaradi otekline sečnice včasih potrebna prehodna vstavitev urinskega katetra. Dopolnilno obsevanje lahko poslabša že po operaciji prisotno otekanje spodnjih okončin, ki je po primarnem zdravljenju samo z obsevanjem manj pogosto in blažje. Ostali akutni in kronični stranski učinki so podobni, a navadno manj izraziti kot pri obsevanju drugih ginekoloških rakov.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE IN NEŽELENI SOPOJAVI

Podatki o vlogi sistemskega zdravljenja pri zdravljenju raka zunanjega spolovila so zelo skopi in temeljijo na manjših, nerandomiziranih kliničnih raziskavah faze II. Kemoterapija prihaja v poštev kot paliativno sistemsko zdravljenje metastatske bolezni. V raziskavah so uporabljali različne citostatike (cisplatin, paklitaksel, bleomicin, navelbin, 5-FU) v kombinacijah ali monoterapiji. Delež odgovorov na zdravljenje je bil od 0 do 40 %, preživetje brez napredovanja bolezni od 1 do 10 mesecev.

PROGNOZA

Petletno preživetje po konačanem zdravljenju lokalizirane bolezni je okrog 85-odstotno, regionalno razširjene bolezni okrog 55- ter ob prisotnih oddaljenih zasevkih okrog 15-odstotno.

REHABILITACIJA

Rehabilitacija, ki je potrebna po zdravljenju malignih obolenj zunanjega spolovila, je zelo odvisna od radikalnosti zdravljenja. Vedno vključuje navodila glede nege kože, spolnega življenja in fizične aktivnosti. Velikokrat je potrebna tudi fizioterapevtska obravnava zaradi limfedemov spodnjih okončin.

TUMORJI NOŽNICE

ETIOLOGIJA

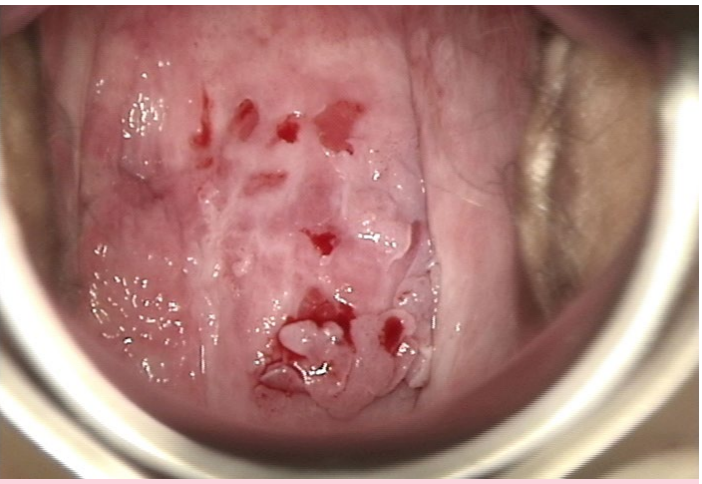
Benigni tumorji zrastejo iz epitela nožnice in struktur pod njim. Med njimi so najpogostejše epitelijske ciste, fibromi, miomi in Gartnerjeve ciste.

Vzorki za nastanek rakov nožnice niso dobro poznani. Med odpravljivimi nevarnostnimi dejavniki je verjetno najpomembnejša okužba z onkogenim HPV. Večje tveganje raka imajo tako ženske z večjim številom spolnih partnerjev in tiste, ki so zgodaj začele s spolnim življenjem. Podobno kot pri raku maternič-nega vratu in raku zunanjega spolovila so bolj ogrožene imunokompromitirane bolnice ter ženske, ki so že prebolele enega izmed anogenitalnih rakov. Dokazali so večje tveganje svetloceličnega adenokarcinoma nožnice med mladimi ženskami, katerih matere so se med nosečnostjo zdravile z dietilstilbestrolom (DES).

EPIDEMIOLOGIJA

Raki nožnice so izjemno redki. V Sloveniji predstavljajo raki nožnice 1,3 % vseh ginekoloških rakov. Povprečno letno je v obdobju 2009–2013 zbolelo 10 žensk (0,9/100.000 prebivalk), umrle pa so 4 (0,4/100.000 prebivalk). Tako incidenca kot umrljivost skozi čas stagnirata. Bolezen se tipično pojavlja pri starejših, pred 60. letom zboli le četrtina bolnic. Več kot polovica bolnic ima ob diagnozi lokalno razširjeno bolezen, skoraj 30 % omejeno, do 15 % razsejano, ostale bolnice ob diagnozi nimajo določenega stadija.

Kadar tumor zajema zunanje spolovilo, rak klasificiramo kot rak zunanjega spolovila, kadar je zajet maternični vrat, pa kot rak materničnega vratu, čeprav je pretežna tumorska masa v nožnici. Tumorjev, ki se v nožnico razširijo od drugod, torej ne prištevamo v to skupino – to so po navadi tumorji sečnice, zunanjega spolovila ali materničnega vratu. Najpogostejši histološki tip je ploščatocelični karcinom, redkeje se pojavi žlezni karcinom. Še redkejši so drugi histološki tipi, npr. melanom, leiomiosarkom ter mešani žlezni in ploščatocelični (adenoskvamozni) tip.



Slika 6. Rak nožnice v stadiju I po predhodni vaginalni histerektomiji

Predinvazivne oblike displazij epitelija nožnice imenujemo vaginalne intraepitelne neoplazije (VaIN), ki jih glede na debelino zajetega epitelija delimo v VaIN 1, VaIN 2 in VaIN 3.

Po klasifikaciji FIGO v stadij I uvrščamo tumorje, omejene na steno nožnice (slika 6). Tumorje, ki zajemajo tkivo ob nožnici, razvrstimo v stadij II, kadar segajo do medenične stene, pa v stadij III. V stadij III spadajo tudi tumorji z zasevki v področnih bezgavkah. Stadij IV zajema lokalno napredovale tumorje in/ali tumorje z oddaljenimi zasevki.

KLINIČNI ZNAKI IN SIMPTOMI

Značilna rakava tvorba nožnice izgleda kot razbrazdana cvetačasta tvorba ali pa kot globok maligen ulkus, ki na dotik krvavi. Pojavi se lahko tudi v obliki trdega infiltrata, ki spremeni nožnico v togo cev. Med prvimi znamenji, ki jih ženska opazi, je krvavitev po spolnem odnosu ali izcedek iz nožnice. Redkeje je prvi znak bolečina ob spolnem odnosu. Spontana bolečina se pojavi šele, ko rak vrašča v živce ali povzroča motnje v odvajanju vode. Rak nožnice se relativno hitro širi v sosednje organe, sečnik, danko, maternico in zunanje spolovilo. Prodor raka v danko ali mehur lahko privede do nastanka rektovaginalne ali vezikovaginalne fistule. Oddaljeni zasevki se najpogosteje pojavijo v pljučih in kosteh.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

V sklopu presejalnih testov za rak materničnega vratu naključno odkrijemo 20 % rakov nožnice. Primarni rak nožnice spada med redke ginekološke rake, najpogostejši so zasevki raka materničnega telesa v nožnici. Najpogostejše mesto, kjer se pojavljajo ti zasevki, je zgornja tretjina nožnice, v več kot 50 % je prizadeta zadnja stena nožnice, drugo najpogostejše mesto pa je spodnja tretjina nožnice – periuretralno področje. Natančen klinični pregled nožnice je ključnega pomena v diagnostiki raka nožnice. Pregledati je treba celotno sluznico nožnice. V primeru sumljivih sprememb v nivoju sluznice odvzamemo bris za citološko preiskavo, če gre za večje spremembe nad nivojem sluznice ali pod njim, pride v poštev biopsija. Opišemo velikost sprememb in natančno opredelimo mesto odvzema, še posebno če je teh mest več. V primeru pozitivnega brisa ob klinično neprizadetem epiteliju opravimo kolposkopijo. Del kliničnega pregleda je tudi palpacija dimeljskih bezgavk. Te so pogosto tumorsko zajete, ko se rak nahaja v spodnji tretjini nožnice. Če so dimeljske bezgavke povečane, opravimo punkcijo sumljivih bezgavk. Za določitev stadija bolezni FIGO je poleg kliničnega pregleda potrebno še rentgensko slikanje pljuč, glede na klinično simptomatiko pa tudi cistoskopija, rektoskopija in rentgensko slikanje skeleta. Za določitev obsega bolezni in odločitev o načinu zdravljenja po navadi opravimo še preiskave, kot sta

magnetnoresonančno slikanje (MRI) medenice z ingvinami in pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET-CT) ali CT prsnega koša in trebuha. Pri MRI preiskavi v nožnico apliciramo gel, ki razširi nožnico in omogoča natančnejšo določitev debeline tumorja in njen odnos do okolnih struktur. Pri majhnih tumorjih v nivoju sluznice je za oceno velikosti tumorja pomembnejša inspekcija nožnice. Tako MRI kot PET-CT preiskava ne spreminjata stadija bolezni FIGO, vplivata pa na spremembo stadija TNM. Tako se, podobno kot pri raku materničnega vratu, stadija TNM in FIGO lahko razlikujeta med seboj.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE IN ZAPLETI

VaIN zdravimo z lokalno ekscizijo, elektrokoagulacijo, lasersko vaporizacijo ali lokalno aplikacijo 5-fluorouracila. Pri tem skušamo ohraniti obliko in funkcijo nožnice. Ponavljajoče se VaIN kirurško izrežemo (delna ali popolna vaginektomija).

Zgodnje stadije raka nožnice zdravimo predvsem kirurško z različno obsežnimi operacijami – široka ekscizija tumorja, radikalna odstranitev nožnice (vaginektomija, kolpektomija) z odstranitvijo maternice (histerektomija) in odstranitvijo regionalnih bezgavk (limfadenektomija).

V prvem in drugem stadiju je bolezen še operabilna. Terapija izbora je kolpektomija, vendar je zaradi bližine danke, sečnice in mehurja, v drugem stadiju – odvisno od pozicije tumorja v nožnici – lahko potrebna resekcija tudi teh organov. Najobsežnejši poseg je pelvična eksenteracija, pri kateri odstranimo nožnico, maternico z adneksi, mehur in danko.

ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM IN NEŽELENI SOPOJAVI

Obsevanje pri raku nožnice je lahko obsevanje z namenom ozdravitve – radikalno obsevanje, pooperativno ali dopolnilno obsevanje in paliativno obsevanje. Zelo redko uporabljamo obsevanje kot uvodno zdravljenje pred predvidenim operativnim posegom z namenom zmanjšanja tumorja. Na odločitev o vrsti zdravljenja vpliva tudi želja bolnice po ohranitvi funkcionalne nožnice.

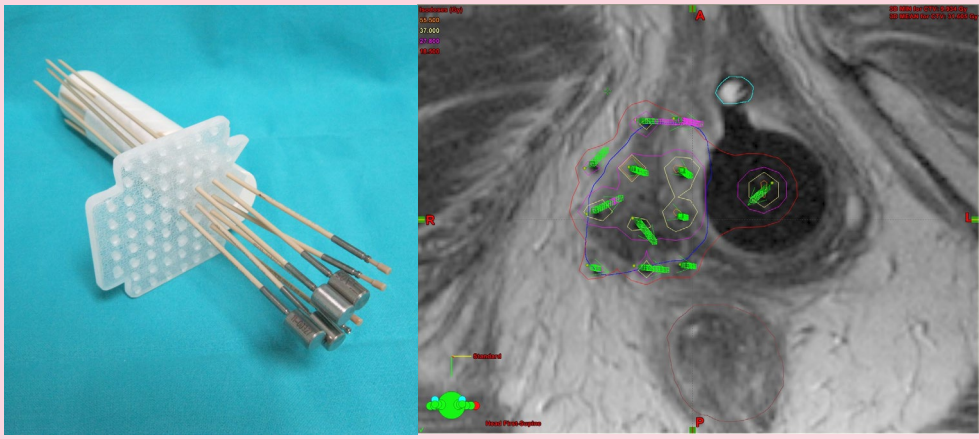
Pri zdravljenju primarnega raka nožnice najpogosteje uporabljamo *radikalno obsevanje*, ki je terapija izbora pri vseh stadijih raka nožnice, še posebno v primeru, ko je zajeta srednja ali spodnja tretjina nožnice in je tumor večji kot 2 cm, saj je večje tumorje težko odstraniti v celoti. Obsevanje poteka kot kombinacija zunanjega (teleradioterapija) in notranjega obsevanja (brahiradioterapija). V obsevalno polje vključimo tumor, praviloma celotno nožnico, paravaginalno tkivo, pelvične bezgavke in v primeru zajetosti spodnje tretjine nožnice tudi dimeljske bezgavke. Če gre za potrjene zasevke v bezgavkah, je potreben dodatek obsevanja (angl. *boost*) na to področje. Pri zunanjem obsevanju uporabljamo tehniko intezitetno modulirajočega obsevanja ali volumetrično modulirajočega ločnega obsevanja. Podobno kot pri raku materničnega vratu tudi pri raku nožnice uporabljamo sočasno kemoterapijo s cisplatinom. Brahiradioterapija je lahko intra-

kavitarna, intersticijska ali kombinirana. V primeru tumorja debeline do 5 mm uporabljamo intrakavitarno brahiradioterapijo, pri kateri v lumen nožnice vstavimo aplikator – vaginalni vložek. Vaginalni vložki so različnih velikosti: ustreznega izberemo glede na velikost nožnice (slika 7).

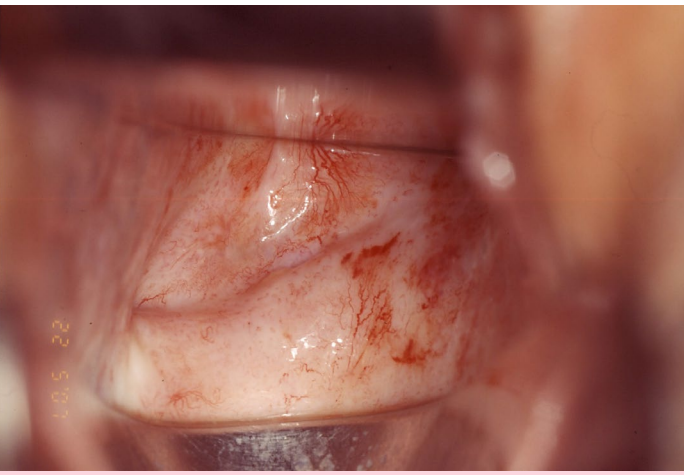
Če je tumorski infiltrat debelejši, kombiniramo intrakavitarno in intersticijsko brahiradioterapijo. Pri tumorjih periuretralnega področja lahko uporabimo različne šablone, ki pomagajo pri vstavitvi igel v tkivo, možna je tudi uporaba individualno prilagojenega aplikatorja (sliki 8 in 9).



Slika 7. Vaginalni vložki različnih velikosti



Sliki 8 in 9. Individualno prilagojeni aplikator za obsevanje raka nožnice z zajetostjo paravaginalnih mehkih tkiv (levo). MRI slika aplikatorja v telesu – transverzalni rez (desno)



Slika 10. Pregled v zrcalih, ki pokaže kronične poobsevalne spremembe (teleangiektazije) na epiteliju nožnice

Dopolnilno obsevanje nožnice pride v poštev po odstranitvi primarnega tumorja z nezadostnim varnostnim robom ter v primeru pozitivnih bezgavk in preraščanja tumorja preko kapsule bezgavk. V primeru prisotnosti VaIN, še posebno če je prisotna na več mestih, je primerna intrakavitarna brahiradioterapija. Namen *paliativnega obsevanja* je lajšanje simptomov in znakov bolezni, predvsem bolečine, in zaustavljanje krvavitve iz nožnice.

Zapleti obsevanja so podobni kot pri obsevanju raka materničnega vratu. Ker je v obsevalno polje vključena celotna nožnica, so izrazitejše kronične poobsevalne težave, ki nastanejo zaradi zmanjšane elastičnosti tkiva in posledične rigidnosti nožnice ter sprememb na epiteliju nožnice (slika 10).

Težave so v ospredju predvsem pri mlajših, spolno aktivnih ženskah in se kažejo s stenozo nožnice, bolečinami pri spolnih odnosih ter s krvavitvijo med odnosom ali po njem. Če se sluznica nožnice zlepi, spolni odnosi niso več mogoči. Pri tumorjih, ki zajemajo zadnjo steno nožnice, lahko po obsevanju nastane rekto-

vaginalna fistula, pri tistih, ki ležijo na sprednji steni in vraščajo proti mehurju, pa vezikovaginalna fistula.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE IN NEŽELENI SOPOJAVI

Pri zdravljenju raka nožnice sistemsko zdravljenje zaenkrat nima vloge.

PROGNOZA

Najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na prognozo bolezni, so poleg stadija še velikost tumorja in globina invazije. Po končanem zdravljenju malignega obolenja stadija I je petletno preživetje okrog 85-odstotno, stadija II okrog 75- ter stadijev III in IV okrog 55-odstotno.

REHABILITACIJA

Bolnice spremljamo prvi dve leti na 3 mesece, nato do petega leta na 6 mesecev, kasneje enkrat letno. Ob kontroli poleg anamneze in splošnega statusa opravimo še natančen ginekološki pregled in po potrebi odvzamemo citološki bris. Pri bolnicah, zdravljenih z radikalnim obsevanjem, opravimo MRI preiskavo 3–6 mesecev po končanem zdravljenju. Ostale diagnostične preiskave opravimo le v primeru suma na ponovitev bolezni. Za rehabilitacijo po obsevanju raka nožnice je ključnega pomena redno, dnevno izpiranje nožnice in uporaba vaginalnih dilatatorjev. Pri mlajših ženskah, ki si želijo ohraniti spolno življenje, lahko v primeru stenoze in skrajšanja nožnice predvsem v zgornji tretjini poskusimo s kirurškim posegom razširiti in podaljšati nožnico. Zaradi poobsevalne fibroze in slabega celjenja tkiv se le redko odločamo za izdelavo neovagine.

TUMORJI MATERNIČNEGA VRATU

ETIOLOGIJA

Benigni tumorji maternični vratu lahko nastanejo iz ploščatega ali žleznega epitelija in iz strome. Najpogostejši so cervikalni polipi, miomi, Nabothove ciste, lahko pa so na materničnem vratu prisotna tudi žarišča endometrioze.

Pri nastanku raka maternični vratu (RMV) ima ključno vlogo okužba z nekaterimi (onkogenimi) vrstami HPV, ki se prenašajo s spolnimi odnosi. Pogosteje zbolevajo ženske, ki začnejo spolno življenje mlade in pogosto menjavajo spolne partnerje, saj to povečuje možnost okužbe. Čeprav je s temi virusi okuženih veliko žensk, vse ne zbolijo za rakom. Zaenkrat še ne poznamo dejavnikov, ki so odgovorni, da se pri nekaterih razvije bolezen, pri drugih pa ne. Z RMV povezujejo tudi kajenje, dolgotrajno jemanje tablet za preprečevanje zanositve in veliko število porodov. Zdravila za okužbo s HPV ni. Od leta 2007 v Sloveniji obstaja možnost cepljenja, ki uspešno prepreči okužbe z nekaterimi genotipi HPV. Ker pa cepivo ne varuje pred vsemi sevi virusa, ne more zamenjati rednega pregleda citološkega brisa.

EPIDEMIOLOGIJA

RMV je na svetovni ravni četrti najpogostejši rak pri ženskah. Zelo pogost je v manj razvitih področjih Južne Amerike in Afrike. V razvitem svetu, kjer imamo na voljo učinkovite presejalne programe, je incidenca RMV relativno nizka. V Sloveniji smo imeli najvišjo incidenco leta 1997, ko je zbolelo 241 žensk (23,6/100.000 prebivalk). Tudi pri nas se je uvedba organiziranega presejalnega programa ZORA izkazala kot učinkovit ukrep za znižanje visokih incidenčnih stopenj. Leta 2003, ob uvedbi organiziranega presejalnega programa, je zbolelo 211 žensk, leta 2014 pa le 105 – za polovico manj kot leta 2003. Dodatno vsako leto v Sloveniji zabeležimo tudi okrog 950 primerov *in situ* RMV (CIN 3). Povprečno je letno v obdobju 2009–2013 umrlo 44 žensk (4,2/100.000 prebivalk); umrljivost se s časom bistveno ne spreminja. Največje tveganje za RMV imajo ženske okrog 45. leta. Poleg tega je to najpogostejši rak med ženskami, starimi od 20 do 34 let. Približno polovica primerov je odkritih v omejeni obliki. Relativno petletno preživetje zbolelih v letih 2008–2012 je bilo 70-odstotno.

HISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI, KLASIFIKACIJA

RMV je v 90 % ploščatoceličnega porekla, v 10 % pa žleznega porekla.

Klasifikacija FIGO je kot najstarejša klasifikacija RMV doživela že veliko revizij. Za razliko od večine ginekoloških rakov je klasifikacija RMV vedno klinična in ne kirurška, čeprav je druga natančnejša. Ker je kirurška klasifikacija predvsem v slabše razvitih državah zaradi nizke osveščenosti žensk in preslabe dostopnosti do kirurških ustanov pogosto neizvedljiva zaradi odkritja bolezni v napredovalih stadijih, klasifikacija RMV tudi po ponovni reviziji leta 2009 ostaja klinična.

V novi klasifikaciji so tako kot pri klasifikacijah drugih ginekoloških rakov odpravili stadij 0, ki je pomenil neinvazivno lezijo. Klasifikacija RMV je zapletena, saj so vsi stadiji razdeljeni na več podstadijev. V grobem pa v stadij I spadajo tumorji, omejeni na maternični vrat, v stadij II uvrščamo tumorje, ki se širijo zunaj maternice v zgornji dve tretjini nožnice in/ali parametrije. Kadar je tumor prisoten v spodnji tretjini nožnice ali raste v parametrijih do medenične stene, ga uvrstimo v stadij III. Stadij IV zajema tumorje, ki vraščajo v sosednje organe (sečni mehur, danka) in tumorje z oddaljenimi zasevki (tabela 1).

Tabela 1. Stadij FIGO pri raku materničnega vratu

Stadij	
IA	mikroinvazivni rak
IB	makroskopsko viden tumor, omejen na maternični vrat IB1 tumor <4 cm IB2 tumor >4 cm
IIA	vraščanje v zgornji 2/3 nožnice
IIB	vraščanje v paramerije, a ne do medenične stene
IIIA	vraščanje v spodnjo tretjino nožnice
IIIB	vraščanje v parametrije do medenične stene
IVA	vraščanje v mehur in/ali danko
IVA	oddaljeni zasevki

KLINIČNI ZNAKI IN SIMPTOMI

Predinvazivna faza bolezni (ploščatocelična intraepitelijska lezija – PIL) lahko več let poteka povsem brez kliničnih znakov – asimptomatsko. Najpogostejši prvi simptom invazivnega raka je kontaktna krvavitev ob spolnih odnosih ali po njih. Sledi krvavkast in smrdeč izcedek, kasneje pa tudi zunajciklične krvavitve. Sprva se RMV pokaže kot zadebelitev (zatrdlina) epitela, široka rdeča vzbrst (eflorescenca) ali ranica (ulkus). Širi se z maternicnega vratu in vrašča v sosednja tkiva: v maternične vezi (parametrije), v nožnico, v maternično telo, mehur in/ali danko. Zaseva predvsem limfogeno, najprej v bezgavke ob iliakalnem žilju, kasneje v bezgavke ob aorti; redkeje zaseva hematogeno v pljuča, jetra in možgane.

Ko se pojavijo prvi znaki (smrdeč izcedek, kontaktne krvavitve, zunajciklične krvavitve), gre večinoma že za napredovalo bolezen. Kasnejše težave so bolečine, uhajanje vode in blata zaradi razpada stene nožnice, mehurja in danke (vezikovaginalna in rektovaginalna fistula), zapora ureterjev s hidronefrozo in posledično uremijo, kaheksija.

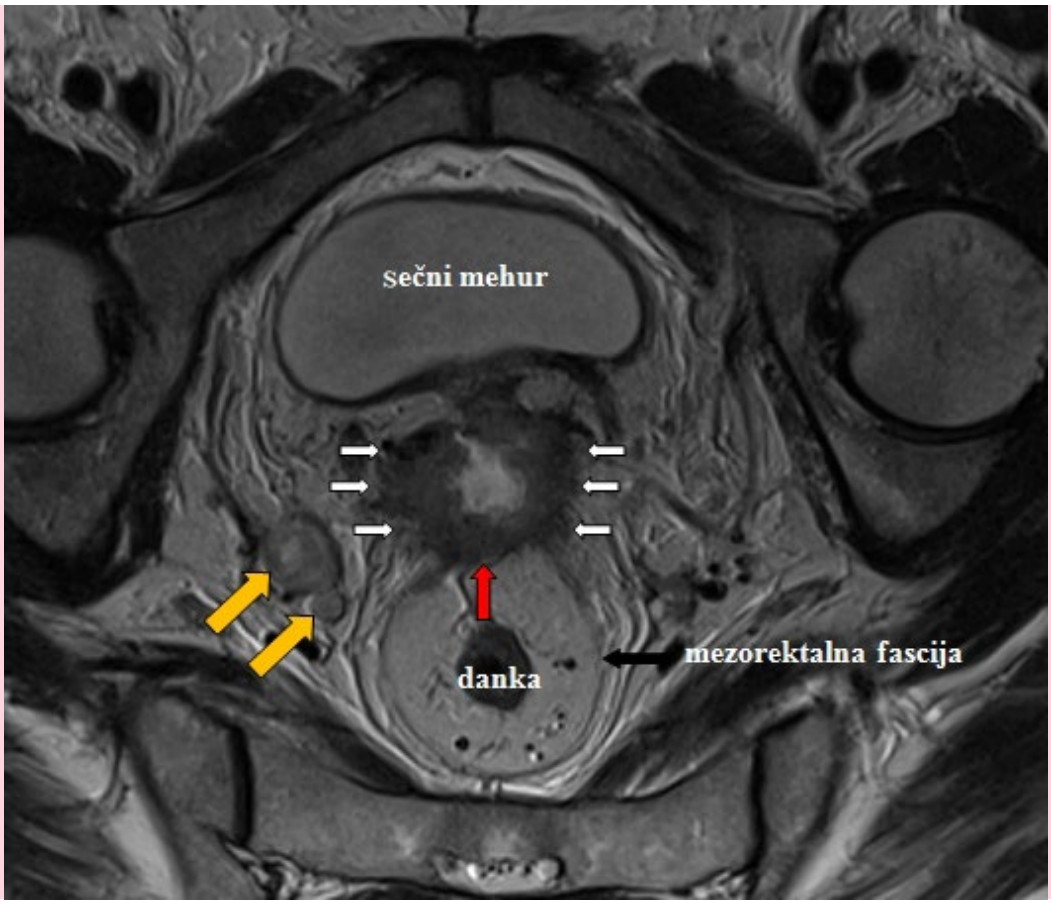
Bolnice z napredovalo boleznijo trpijo predvsem zaradi lokalno napredovale bolezni v medenici. Pri zelo napredovalih oblikah razpadejo stene mehurja, nožnice in danke, pojavijo se močni izcedki, pomešani z blatom in urinom.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Diagnozo RMV postavimo z biopsijo tumorske spremembe na maternicnem vratu in histopatološko preiskavo. Biopsijo lahko opravimo z odščipom, abrazijo cervikalnega kanala ali konizacijo. Pri citološko potrjenih spremembah na maternicnem vratu, ki makroskopsko niso vidne, opravimo kolposkopijo z biopsijo.

Pred odločitvijo o vrsti zdravljenja moramo pri bolnicah poleg anamneze in kliničnega statusa, ki vključuje oceno stanja zmogljivosti, za določitev stadija FIGO opraviti te preiskave: ginekološki pregled, rentgensko slikanje pljuč, intravensko urografijo, kontrastno slikanje črevesa ter cisto- in rektoskopijo. S takim določanjem stadija lahko dejanski obseg bolezni precenimo ali, pogosteje, podcenimo. Po podatkih iz literature stadij FIGO v primerjavi s kirurškim stadijem podceni obseg bolezni pri približno petini bolnic z začetnim RMV, pri bolnicah z lokalno napredovalimi oblikami RMV pa pri četrtini do polovici bolnic. Poleg tega stadij FIGO pri RMV – v nasprotju z ostalimi ginekološkimi raki – ne vključuje podatka o bolezni v bezgavkah.

Obseg bolezni lahko natančneje opredelimo z dodatnimi slikovnimi preiskavami (CT, MRI, PET-CT). MRI je trenutno najbolj natančna slikovna metoda za opredelitev obsega tumorja v medenici, vključno z oceno vraščanja v parametrije in/ali okolne organe (slika 11).

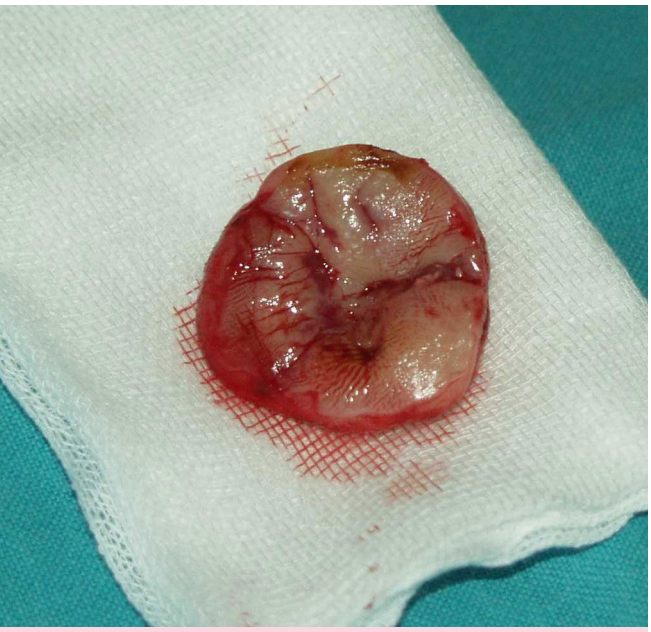


Slika 11. T2-obteženi MRI posnetek v paratransverzalni ravnini. Viden je tumor v področju maternične vratu s centralno nekrozo, ki obojestransko vrašča v parametrije (bele puščice) in zadaj prerašča mezorektalno fascijo (rdeča puščica). Desno obturatorno sta dve patološki bezgavki (rumeni puščici).

Razširjenost bolezni v bezgavke ocenimo z MRI, PET-CT in/ali laparoskopsko odstranitvijo medeničnih in paraaortnih bezgavk. Praviloma pri vseh bolnicah z lokalno napredovalim RMV opravimo MRI medenice in paraaortne regije. Z dodatnimi preiskavami določimo TNM stadij, ki se pri posamezni bolnici lahko razlikuje od stadija FIGO, saj na določitev stadija po sistemu FIGO preiskave ne vplivajo. Odločitev o vrsti zdravljenja sprejememo na podlagi stadija TNM, medtem ko stadij FIGO služi predvsem za primerjanje kliničnih rezultatov zdravljenja po vsem svetu.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE IN ZAPLETI

Kadar je diagnoza PIL nižje stopnje povsem jasna, lahko prizadeto tkivo uničimo (destrukcija). To naredimo z elektrokoagulacijo, zamrzovanjem – krioterapijo ali lasersko terapijo – evaporizacijo. Omenjene metode lahko izvajamo v lokalni ali splošni anesteziji. PIL višjih stopenj najpogosteje zdravimo z ekscizijskimi tehnikami: v obliki stožca (konusa) izrežemo celotno področje zunanjega maternicnega ustja (konizacija), odstranjeni stožec tkiva pa mikroskopsko pregledamo (slika 12). Najpogosteje uporabljamo tehniko izreza konusa z diatermijsko zanko – LLETZ (angl. *large loop excision of transformation zone*). Med operativnimi tehnikami ni bistvenih razlik v učinkovitosti in varnosti.



Slika 12. Konus materničnega vratu, dobljen z operacijo LLETZ.

Stadij IA ozdravimo že z manjšo operacijo, ki ne pušča večje invalidnosti, to je konizacija ali navadna histerektomija.

Stadij IB in IIA zdravimo operativno s t. i. Wertheim-Meigs-Novakovo operacijo, ki obsega poleg odstranitve cele maternice tudi odstranitev zgornje tretjine nožnice in materničnih vezi (parametrijev) ter odstranitev bezgavk v medenici (pelvična limfadenektomija), včasih pa tudi bezgavk ob aorti (paraaortna limfadenektomija).

Pri teh operacijah je še posebno pomembno natančno in nežno ravnanje s tkivi, ki ga je uvedel prof. Franc Novak. Adneksektomija (odstranitev jajčnikov in jajcevodov) pri mladih bolnicah ni potrebna, ker se rak na ustju maternice ne širi na adnekse in tja praviloma ne zaseva.

Operacija je metoda izbora tudi za zgodnje žlezne karcinome materničnega vratu.

V zadnjem času se uveljavlja laparoskopski način operiranja raka materničnega vratu, pri čemer ima robotska tehnika številne prednosti pred klasično laparoskopsko operacijo.

Pri ženskah z zgodnjim RMV, ki bi še želele roditi, lahko naredimo radikalno trahelektomijo, to je odstranitev materničnega vratu s parametriji in medeničnimi bezgavkami.

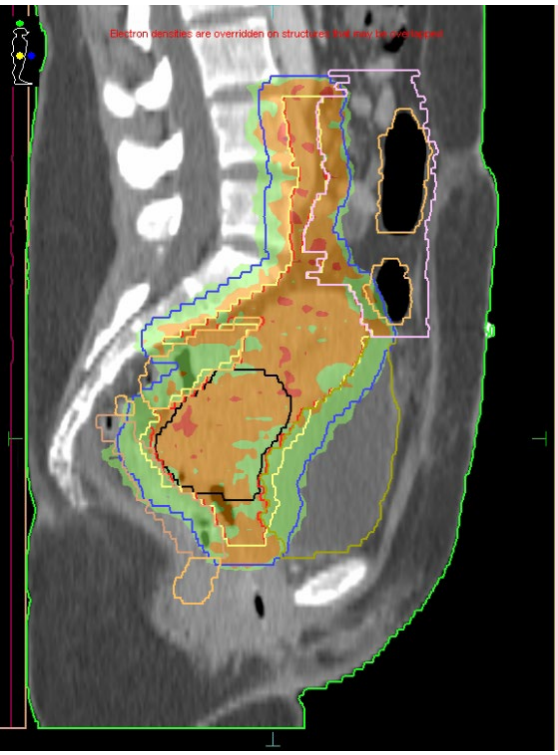
ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM IN NEŽELENI SOPOJAVI

Zdravljenje z obsevanjem je lahko dopolnilno (adjuvantno) po predhodni operaciji ali radikalno in je edino zdravljenje RMV.

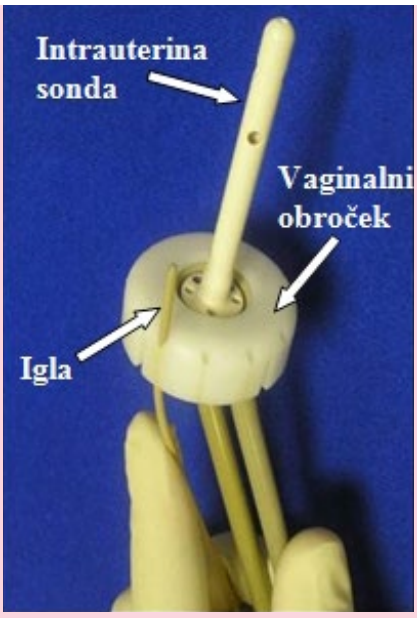
Po operaciji je ponovitev bolezni pogostejša pri bolnicah z velikimi tumorji (več kot 4 cm), v primerih globoke invazije tumorskih celic v stromo materničnega vratu, nepopolne odstranitve tumorja, pozitivnih bezgavk in kadar tumorji vraščajo v parametrije. *Dopolnilno obsevanje* priporočamo pri bolnicah, ki izpolnjujejo dva od naslednjih kriterijev: tumor večji kot 4 cm, prisotna limfovaskularna invazija, prisotna globoka invazija v stromo materničnega vratu. Raziskave kažejo, da dopolnilno obsevanje zmanjša verjetnost ponovitve bolezni v medenici, ne vpliva pa na celokupno preživetje bolnic. V primeru pozitivnih bezgavk, vraščanja v parametrije in/ali nepopolne odstranitve tumorja priporočamo obsevanje s sočasno kemoterapijo. Dodatek sočasne kemoterapije izboljša tako preživetje brez ponovitve bolezni kot tudi celokupno preživetje. Obsevanje poteka na linearnem pospeševalniku s tehniko IMRT ali VMAT. V tarčni volumen vključimo krn nožnice, brazgotino v parametrijih ter medenične bezgavčne lože. Bolnice obsevamo enkrat na dan, petkrat tedensko. V redkih primerih (npr. nepopolna odstranitev tumorja v krnu nožnice) je po teleradioterapiji potreben tudi dodatek doze z intravaginalno brahiradioterapijo.

Radikalno obsevanje RMV pride v poštev pri bolnicah z začetnimi stadiji bolezni (FIGO IA, IB–IIA) v primeru kontraindikacij za kirurški poseg ali kadar bolnica odkloni operativno zdravljenje. Pri bolnicah z lokalno napredovalimi stadiji bolezni (FIGO IIB–IVA) je obsevanje edina terapevtska možnost in poteka v obliki kombinacije teleradioterapije s sočasno kemoterapijo ter brahiradioterapije. Radikalno obsevanje poteka na linearnem obsevalniku; obsevalna tehnika je lahko 3D konformna, vedno pogosteje pa tudi v tem primeru uporabljamo tehniko IMRT ali VMAT. Tarčni volumen oblikujemo glede na izvide slikovnih preiskav (MRI, CT, PET-CT) in vanj praviloma vključimo primarni tumor, maternico, parametrije, del nožnice neposredno pod tumorjem oziroma glede na prizadetost in medenične bezgavčne lože (slika 13).

Paraaortne bezgavčne lože v obsevalno področje vključimo v primeru prizadetosti paraaortnih bezgavk in/ali bezgavk ob skupnem iliakalnem žilju, ingvinalne bezgavčne lože pa v primeru prizadetosti ingvinalnih bezgavk in/ali vraščanja tumorja v spodnjo tretjino nožnice. Bolnice so obsevane enkrat dnevno, pet dni v tednu; sočasno kemoterapijo s cisplatinom prejemajo enkrat tedensko. Brahiradioterapija praviloma sledi teleradioterapiji. Poseg praviloma opravimo v regionalni anesteziji (subarahnoidna blokada). Uporabimo aplikator, ki je sestavljen iz intrauterinega dela (sonda) ter intravaginalnega dela (obroček). V primeru velikega ostanka tumorja po predhodni teleradioterapiji uporabimo tudi intersticijsko komponento (igle) (slika 14).

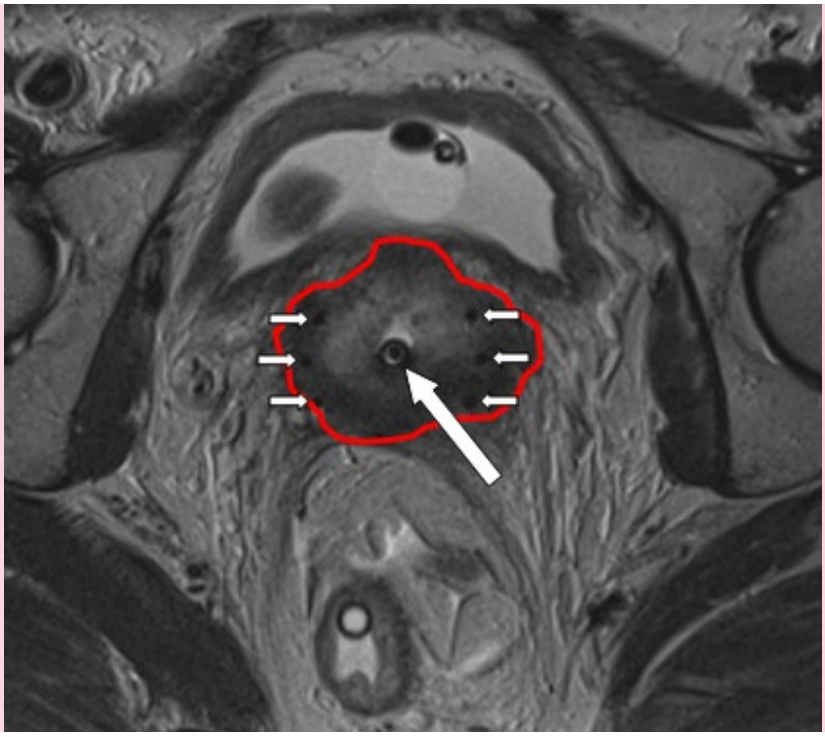


Slika 13. CT-posnetek obsevalnega načrta s tehniko IMRT v sagitalni ravnini. Modra črta predstavlja tarčni volumen, ki zajema tumor, celo maternico ter medenične bezgavčne lože. Črna črta predstavlja makroskopski tumor v področju materničnega vratu. Oranžna barva predstavlja področje predpisane doze in zelena področje 95 % predpisane doze, s katero želimo pokriti tarčni volumen.



Slika 14. Aplikator za brahiradioterapijo RMV

Načrtovanje obsevanja temelji na MRI posnetkih medenice z vstavljenim aplikatorjem (slika 15). Obsevanje poteka s pulzno hitrostjo pretoka doze.



Slika 15. T2-obtežen MRI-posnetek po vstavitvi aplikatorja v paratransverzalni ravnini. Viden je ostanek tumorja v maternični vratu z obojestranskim preraščanjem v parametrije (rdeč oris). Vstavljeni so intrauterina sonda (velika bela puščicica), vaginalni obroček (ni viden na posnetku) ter v parametrije šest plastičnih igel (male bele puščice).

Paliativno obsevanje je obsevanje z namenom lajšanja znakov in simptomov bolezni in pride v poštev pri bolnicah z metastatsko boleznijo ter bolnicah, ki zaradi slabega stanja zmogljivosti niso sposobne za zdravljenje z bolj agresivnim obsevanjem z namenom ozdravitve. Priporočamo ga v primeru krvavitve iz tumorja, bolečin zaradi vraščanja tumorja v okolne strukture, možganskih zasevkov ipd. Odločitev o vrsti in trajanju paliativnega obsevanja je individualna.

Rizični organi pri obsevanju medenice so zadnjik, danka, esasto črevo, tanko črevo, mehur in glavice stegnenice. Stranskim učinkom se kljub uporabi modernih obsevalnih tehnik ne moremo popolnoma izogniti. Delimo jih na zgodnje (akutne), ki se pojavijo med obsevanjem ali kmalu po njem, ter pozne (kronične), ki se lahko pojavijo tudi več mesecev ali let po končanem obsevanju. Večina bolnic ima med zdravljenjem stranske učinke blažje stopnje, redko se pojavijo izrazitejši stranski učinki, izjemoma je zdravljenje zaradi tega treba za krajši čas prekiniti. Obsevalni proktoenteritis (vnetje sluznice danke in črevesa) se pojavi pri več kot polovici obsevanih bolnic in se kaže s pogostejšim odvajanjem blata, zapovedovalnostjo (potreba po takojšnjem odvajanju), lažnimi pozivi na blato, prisotnostjo sluzi in/ali krvi na blatu, napenjanjem ter bolečinami v trebuhu. Pri močneje izraženem proktoenteritisu se lahko pojavi inkontinenca ter znaki draženja potrebušnice. Znaki obsevalnega cistitisa so pogostejše uriniranje, zapovedovalnost, dizurija, hematurija, redko urinska inkontinenca.

Spremembe na koži (obsevalni dermatitis) se pri obsevanju RMV pojavijo zelo redko, predvsem v primeru, ko so v obsevalno polje vključene dimeljske bezgavke. V obsevanem področju pride do izgube dlak, ki je lahko začasna ali trajna.

Pri brahiradioterapiji lahko pride do mehanske poškodbe organov (laceracija nožnice, perforacija maternice) ob vstavitvi ali odstranitvi aplikatorja, vendar so ti zapleti redki (pri manj kot 5 %).

Akutni stranski učinki spontano izzvenijo nekaj tednov po končanem zdravljenju.

Pozni stranski učinki so posledica kronično spremenjenih tkiv po obsevanju. Tkiva izgubijo elastičnost in so bolj dovzetna za mehanske dražljaje. Pogostejši pozni stranski učinki so blag proktoenteritis z nekoliko pogostejšim odvajanjem blata in blago zapovedovalnostjo, atrofija nožnične sluznice ter zmanjšana elastičnost sten nožnice in blaga fibroza kože v obsevanem področju. Redkeje se pojavljata hud proktoenteritis s kronično diarejo, hemohezijami in inkontinenco ter cistitis z zapovedovalnostjo, hematurijo in urinsko inkontinenco. Zelo redki zapleti so stenoza črevesa, fistule, zmanjšana kapaciteta mehurja, izrazita fibroza tkiv v medenici in osteonekroza. Poleg medikamentoznega zdravljenja prihaja v poštev predvsem pri poobsevalnem cistitisu in proktoenteritisu pri izbranih bolnicah tudi zdravljenje s hiperbaričnim kisikom.

Jajčniki so na obsevanje zelo občutljivi, njihova funkcija preneha pri dozah, ki so bistveno nižje kot doze, potrebne za ozdravitev RMV. Pri premenopavznih bolnicah zato po obsevanju nastopi menopavza. Pri bolnicah, ki so jim pred obsevanjem odstranili medenične bezgavke, se lahko pojavi otekanje (limfedem) spodnjih okončin in/ali zunanjega spolovila, redkeje spodnjega dela trebušne stene. Ta zaplet je redkejši pri bolnicah, zdravljenih samo z obsevanjem.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE IN NEŽELENI SOPOJAVI

Zaenkrat nimamo zanesljivih dokazov o učinkovitosti sistemskega zdravljenja v sklopu dopolnilnega (adjuvantnega) zdravljenja RMV. Sistemsko zdravljenje uporabljamo v primeru metastatske bolezni ali v primeru ponovitve bolezni po predhodnem lokalnem zdravljenju z obsevanjem in/ali kirurgijo. Uporabljamo več citostatikov (cisplatin, karboplatin, topotekan, taksane), običajno v kombinaciji (npr. paklitaksel/karboplatin). Odgovor na zdravljenje dosežemo pri približno 50 % bolnic. Srednje preživetje bolnic z metastatsko boleznijo je 13 mesecev.

Pred kratkim je bilo registrirano tarčno zdravilo bevacizumab (zaviralec VEGF), za katerega se je izkazalo, da v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnicah z metastatsko boleznijo podaljša celokupno preživetje za 4 mesece (s 13 mesecev na 17 mesecev). Za bevacizumab je značilno, da lahko povzroča arterijsko hipertenzijo, proteinurijo, osteomuskularne bolečine, tromboze ali krvavitve (venske ali arterijske) in fistule.

Pri mlajših bolnicah z zgodnjim RMV, ki želijo roditi, obstaja možnost začetka zdravljenja s predoperativno (neoadjuvantno) kemoterapijo, ki ji nato sledi operacija z namenom ohranitve plodnosti (trahelektomija). Tovrstno zdravljenje ni standardno, izvaja se le v terciarnih centrih.

PROGNOZA

Petletno relativno preživetje vseh bolnic z RMV v Sloveniji je po podatkih registra raka blizu 70-odstotno (2008–2012) in je v primerjavi s predhodnim časovnim obdobjem (2003–2007) nižje. Najverjetnejši vzrok za znižanje petletnega preživetja je, da je med zbolelimi bolnicami vedno večji delež tistih, ki se ne odzovejo na vabilo za pregled pri ginekologu in imajo ob odkritju bolezni lokalnoregionalno napredovale ali že metastatske oblike RMV, pri katerih je preživetje slabše. Glede na rezultate najnovejših raziskav je lokalna kontrola po obsevanju RMV, ki vključuje sočasno kemoterapijo in na MRI temelječo slikovno vodeno brahradioiterapijo, tudi pri lokalno napredovalih tumorjih več kot 90-odstoten

REHABILITACIJA IN SLEDENJE BOLNIC

Nadomestno hormonsko zdravljenje priporočamo mladim bolnicam za lajšanje simptomov in predvsem preprečitev zapletov zgodnje menopavze (osteoporoza). Bolnicam po radikalnem obsevanju priporočamo redno izpiranje nožnice, ki prepreči zlepljenje sten nožnice. To omogoča, da si pri kontrolnem ginekološkem pregledu lahko prikažemo porcijo, ocenimo odgovor na zdravljenje oziroma morebitno napredovanje bolezni. Prav tako je preprečevanje zlepljenja nožnice izrednega pomena pri bolnicah, ki si po zdravljenju želijo spolnih odnosov. Pri izrazitem limfedemu pride v poštev limfna drenaža in uporaba kompresijskih elastičnih nogavic.

Po končanem zdravljenju bolnice sledimo prvi dve leti na tri mesece, do pet let po končanem zdravljenju na šest mesecev, kasneje pa enkrat letno. Glede na vrsto prejetega zdravljenja opravlja kontrolne preglede ginekolog operater in/ali onkolog radioterapevt, obdobne letne preglede pa izbrani ginekolog. Kontrolni pregledi poleg anamneze in splošnega kliničnega pregleda vključujejo ginekološki pregled, vključno z rektalnim pregledom, morebitni citološki bris in/ali kolposkopijo ter osnovne laboratorijske preiskave, glede na prisotnost simptomov in znakov pa po potrebi tudi slikovne diagnostične preiskave. Pri bolnicah, zdravljenih z radikalno radiokemoterapijo, opravimo 3–6 mesecev po končanem zdravljenju MRI medenice za oceno učinka zdravljenja.

TUMORJI MATERNIČNEGA TELESA

ETIOLOGIJA

Najpogostejši benigni tumorji maternične sluznice in adenomioza (prisotnost endometrija v miometriju). Najpogostejši benigni tumorji maternične sluznice in adenomioza (prisotnost endometrija v miometriju).

Maligni tumorji tipa 1 so hormonsko odvisni in se pojavijo pri pre- in perimenopavznih ženskah. Tumorji tipa 2 so hormonsko neodvisni in se tipično pojavljajo po menopavzi ali pa kot zunajčrevesna oblika nepolipoznega dednega raka debelega črevesa. Približno 5 odstotkov vseh rakov maternične sluznice je dednega izvora. Večina nevarnostnih dejavnikov endometrijskih karcinomov tipa 1 je povezanih z ženskimi spolnimi hormoni, predvsem z razmerjem med estrogeni in progesteronom. Bolj so ogrožene ženske, ki so dobile prvo menstruacijo mlade in jo izgubile pozno, po 50. letu starosti. Bolj so ogrožene tudi tiste, ki ne morejo zanositi, ki niso nikoli rodile, in ženske s čezmerno telesno težo. Debelost je nevarnostni dejavnik zaradi v maščevju nastajajočih estrogenov. Ogroženost povečuje še hrana, v kateri je preveč maščob. Še bolj so ogrožene ženske, ki imajo poleg prevelike telesne teže tudi sladkorno bolezen. Med eksogenimi estrogeni večajo tveganje vsi estrogenski preparati, preparati s kombinacijo estrogen-progesteron pa naj bi tveganje celo zniževali.

EPIDEMIOLOGIJA

Rak maternične sluznice je predvsem bolezen žensk razvitega sveta, kjer se pojavi skoraj dve tretjini vseh novih primerov. V svetu je s 5 % med vsemi raki šesti najpogostejši rak pri ženskah, v Sloveniji zavzema četrto mesto po pogostnosti in je najpogostejši ginekološki rak. Povprečno je v obdobju 2009–2013 letno zbolelo 312 (30,2/100.000 prebivalk), umrlo pa 49 žensk (4,7/100.000 prebivalk). Tako incidenca kot umrljivost skozi čas stagnirata. Bolezen je najpogostejša med 60. in 65. letom starosti; pred 50. letom zboli manj kot deset odstotkov bolnic. Tri četrtine bolnic ima ob diagnozi omejeno bolezen, kar se odraža tudi v dobrem preživetju teh bolnic. Relativno petletno preživetje zbolelih v letih 2008–2012 je bilo 81-odstotno.

HISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI, KLASIFIKACIJA

Najpogostejša histološka oblika je endometrioidni adenokarcinom, ki predstavlja več kot 3/4 vseh rakov maternične sluznice. Redkejši so drugi histološki tipi žleznih rakov, kot so papilarni serozni adenokarcinom in mucinozni ter svetlocelični adenokarcinom. Glede na odvisnost od estrogenov ločimo dva tipa raka endometrija. Tip 1, ki je pogostejši in odvisen od estrogenov, nastane iz atipične hiperplazije endometrija. Tip 2 je redkejši, neodvisen od estrogenov in nastane iz atrofičnega ali metaplastično spremenjenega endometrija.

Po klasifikaciji FIGO spadajo v stadij I tumorji, omejeni na maternično telo. Tumorje, ki vraščajo v maternični vrat, uvrščamo v stadij II. V stadij III uvrščamo lokoregionalno razširjene tumorje (vraščanje v tkiva ob maternici in/ali prizadetost bezgavk), v stadij IV pa tumorje, ki vraščajo v sosednje organe (mehur, danka), in tumorje z oddaljenimi zasevki. Tudi v tej klasifikaciji imamo več podstadijev: dva v stadiju I in štiri v stadiju III.

KLINIČNI ZNAKI IN SIMPTOMI

Rak maternicnega telesa ima značilne klinične znake že v zgodnjih stadijih bolezni, zato je pri večini bolnic ob diagnozi tumor omejen na maternico. Zunajciklične krvavitve ali krvavkasti izcedki iz nožnice pri premenopavznih ženskah oziroma krvavitve v pomenopavzi so prvi znak bolezni pri približno 90 odstotkih bolnic. Lahko se pojavijo bolečine ob spolnih odnosih ali pri mikciji. Bolečine v medenici so v začetnih stadijih redke in so navadno znak napredovale bolezni.

Rak maternicnega telesa se širi lokalno v maternični vrat, zaseva v bezgavke v medenici ob iliakalnem žilju, kasneje lahko tudi v bezgavke ob aorti. Oddaljeni zasevki se najpogosteje pojavljajo v pljučih, jetrih in kosteh.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Pri izraženih kliničnih znakih je treba pridobiti vzorec maternične sluznice za histološko preiskavo. Po opravljenem vaginalnem UZ lahko to opravimo ambulantno s pipeto (endometrijska aspiracija) ali histeroskopijo. Še vedno pa se opravlja v ta namen tudi klasična abrazija maternicnega vratu in maternične votline v splošni anesteziji.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE IN ZAPLETI

Standardno kirurško zdravljenje raka maternicnega telesa je odstranitev maternice, jajčnikov in jajcevodov. Glede na histološko sliko se odločamo tudi za pelvično in paraaortno limfadenektomijo. Za odstranitev uporabljamo minimalno invazivne metode (laparoskopija), še vedno pa uporabljamo tudi laparotomijo.

Zapleti kirurškega zdravljenja obsegajo krvavitve (med operacijo in po njej) ter poškodbe črevesa in sečil. Vsi zapleti podaljšujejo okrevanje, velikokrat pa zahtevajo ponovno operacijo ter so lahko tudi usodni. Kasna posledica ob odstranitvi bezgavk je lahko limfedem zunanjega spolovila in/ali spodnjih okončin.

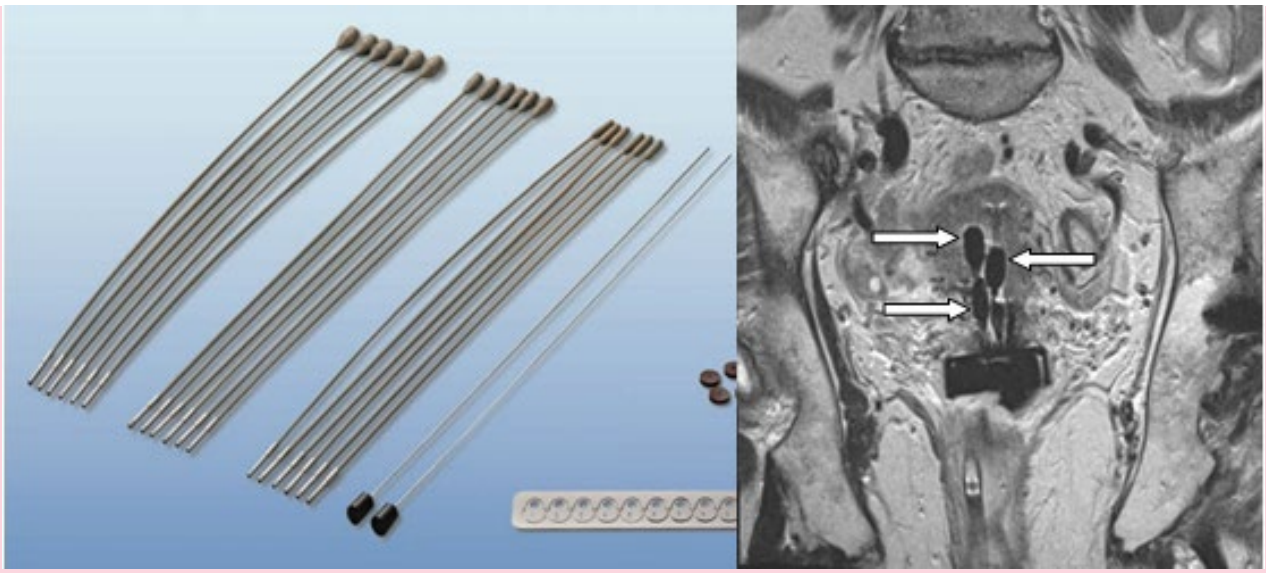
ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM IN NEŽELENI SOPOJAVI

Dopolnilno obsevanje je priključeno operativnemu zdravljenju, kadar patohistološki izvid pregleda operativnega preparata kaže na prisotnost dejavnikov tveganja za ponovitev bolezni. Ti dejavniki so poleg stadija bolezni še histološki tip tumorja in stopnja diferenciacije (gradus), prisotnost limfovaskularne invazije, globina invazije tumorja v miometrij, pa tudi starost več kot 60 let. Na podlagi dejavnikov tveganja bolnice razdelimo v rizične skupine. Neendometrioidne tipe tumorja, kot so serozni, svetlocelični, nediferenciran karcinom ali karcinosar-

kom, uvrščamo v visokorizično skupino. Za odločitev o vrsti obsevanja je pomembno tudi, ali je bila opravljena odstranitev medeničnih bezgavk. Pooperativno obsevanje je lahko intrakavitarna brahiradioterapija, teleradioterapija ali pa kombinacija obeh.

Bolnice z nizkim tveganjem (brez dejavnikov tveganja) po operaciji ne potrebujejo dopolnilnega zdravljenja. Večina bolnic v skupini srednjega tveganja potrebuje dopolnilno intrakavitarno brahiradioterapijo. V nožnico vstavimo vaginalni vložek, ki se tesno prilega steni nožnice. Preventivno obsevamo sluznico zgornje tretjine nožnice do globine 5 mm, saj je največ lokalnih ponovitev raka maternicnega telesa ravno v tem področju.

Večina bolnic v skupini z visokim tveganjem ima večje tveganje za ponovitev bolezni v medenici ter za pojav oddaljenih zasevkov, zato je operaciji večinoma priključeno še obsevanje medenice, lahko tudi sistemsko zdravljenje. V obsevalno polje je vedno zajet slepi konec nožnice s paravaginalnim tkivom ter medenične bezgavčne lože. Bolnice obsevamo s tehniko IMRT ali VMAT. Redko – v primeru, ko operativni poseg ni izvedljiv zaradi pridruženih bolezni ali starosti – pristopimo k *radikalnemu obsevanju*. V tem primeru pred zdravljenjem opravimo MRI medenice, če to ni izvedljivo, pa CT. Opravljene preiskave služijo za načrtovanje obsevanja, ki poteka kot kombinacija tele- in brahiradioterapije. Brahiradioterapija poteka v regionalni anesteziji. Po maksimalni dilataciji cervikalnega kanala v maternično votlino vstavimo posebne aplikatorje različnih velikosti (Heymanove kapsule), s katerimi skušamo zapolniti maternično votlino (sliki 16 in 17).



Sliki 16 in 17. Set aplikatorjev za brahiradioterapijo tumorjev maternicnega telesa (Heymanove kapsule) (levo). Heymanove kapsule (puščice) v maternični votlini na MRI-posnetku v parakoronarni ravnini (desno)

Najpogostejše mesto lokalne ponovitve raka maternicnega telesa je nožnica. Ta ponovitev je lahko ozdravljiva v primeru, da bolnica v tem področju še ni bila obsevana. Obsevanje lahko kombiniramo z operativnim zdravljenjem, še poseb-

no če gre za ozkobazne pecljate in majhne tumorje. Principi zdravljenja z obsevanjem so enaki kot pri raku nožnice.

V primeru napredovale bolezni, slabega splošnega stanja bolnice ali metastatske bolezni pride v poštev *paliativno obsevanje*. Najpogosteje ga uporabljamo kot hemostiptično obsevanje ob krvavitvi, kot protibolečinsko obsevanje zaradi pritiska tumorske mase na okolne strukture in kostnih zasevkov, pri zasevkih v supraklavikularni loži ali na vratu, v prsnem košu ter možganih.

Po kombiniranem zdravljenju z operacijo in zunanjim obsevanjem lahko pride do nespecifičnih težav, ki se kažejo z blagimi prebavnimi težavami, kot so krči v trebuhu, lahko se pojavi topa bolečina v smislu zategovanja zaradi zmanjšane elastičnosti tkiv, limfedem spodnjih okončin ali suprapubično. Glede na to, da je celokupna doza pri pooperativnem obsevanju nižja kot pri radikalnem obsevanju, večinoma težave niso izrazite. Pri radikalnem obsevanju lahko med brahiradioterapevtskim posegom pride do perforacije maternične stene, še posebno pri starejših bolnicah z atrofično steno maternice. Ker pri radikalnem zdravljenju bolnice obsevamo z višjo celokupno dozo, lahko nastanejo kronične poobsevalne težave predvsem s črevesom, ki po navadi tesno nalega na maternico, in mehurjem. Zelo redek hujši zaplet je perforacija črevesa, ki zahteva kirurško zdravljenje.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE IN NEŽELENI SOPOJAVI

Sistemsko zdravljenje uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja in pri zdravljenju ponovitve bolezni.

Primarno sistemsko zdravljenje. Uporabljamo ga kot dopolnilno (adjuvantno) kemoterapijo po končanem kirurškem zdravljenju in kot paliativno kemoterapijo.

Dopolnilno kemoterapijo uporabljamo pri bolnicah, ki so uvrščene v skupino z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. To so bolnice s FIGO stadijem III, ne glede na histološki tip karcinoma, ter bolnice s karcinomom tipa 2 (serozni, svetlocelični, mucinozni, karcinosarkom), ne glede na stadij bolezni. Uporabljamo kemoterapijo, ki vsebuje preparate platine in taksane. Običajno bolnice prejmejo 4–6 ciklusov kombinacije paklitaksela in karboplatina. Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo začnemo bodisi neposredno po končanem kirurškem zdravljenju ali po končanem zdravljenju z dopolnilnim obsevanjem. Vrstni red dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem določimo na multidisciplinarnem konziliju glede na patohistološki izvid. Namen dopolnilne kemoterapije je preprečiti pojav oddaljenih zasevkov.

V redkih primerih, ko primarno zdravljenje s kirurgijo ni mogoče (bodisi zaradi obsega bolezni ali zaradi slabega splošnega stanja zmogljivosti bolnic), prihaja v poštev zdravljenje s paliativno kemoterapijo. Namen takega zdravljenja je zmanjšanje simptomov in zazdravitev bolezni, ne pa njena ozdravitev.

Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni. V primeru regionalne in/ali sistemske ponovitve bolezni uporabljamo zdravljenje s kemoterapijo ali hormonsko terapijo (samo v primeru pozitivnih hormonskih receptorjev). Pri kemoterapiji

uporabljamo različne citostatike (preparate platine, taksane, antracikline), najpogosteje pa kombinacijo paklitaksela in karboplatina. Od hormonske terapije uporabljamo zaviralce aromataz, tamoksifen ali megestrol acetat. V primeru ponovitve bolezni je cilj zdravljenja paliacija znakov in simptomov bolezni. O vrsti sistemskega zdravljenja ponovitve bolezni se odločimo na ginekološkem konziliju (glede na simptome, starost bolnic, mesto ponovitve ipd.). Pričakovani odgovor na sistemsko zdravljenje je okoli 40–50 %, pričakovano srednje preživetje bolnic z napredovalo boleznijo pa 3 leta.

Citostatiki imajo specifične neželene učinke: tako npr. je za taksane značilen pojav senzorične periferne nevropatije, medtem ko sta za preparate platine značilni nefrotoksičnost in visoka emetogenost (slabost/bruhanje). Na voljo je več vrst podpornega zdravljenja, s pomočjo katerega je postalo zdravljenje s kemoterapijo bolj varno in lažje prenosljivo (bolj učinkoviti antiemetiki, rastni faktorji za nevtrofilce in eritrocite idr.). Tudi zdravljenje s hormonsko terapijo ima lahko neželene učinke, npr. tamoksifen lahko povzroči venske trombembolizme, zaviralci aromataz povzročajo osteomuskularne bolečine, arterijske tromboze ali osteoporozo.

PROGNOZA

Petletno preživetje bolnic z rakom maternične telesa stadija I je okrog 80-odstotno, stadija II okrog 70-odstotno, manj kot 40-odstotno za bolnice s tumorjem stadija III in manj kot 30-odstotno za bolnice z boleznijo stadija IV.

REHABILITACIJA

Bolnice sledimo prvi dve leti po končanem zdravljenju na 3–4 mesece, nato do pet let na 6 mesecev in kasneje enkrat letno. Kontrole pri obsevanih bolnicah potekajo prvih pet let izmenično pri operaterju (ginekologu) in onkologu (radioterapevtu), kasneje pa pri izbranem ginekologu. V primeru, da je bilo pooperativno obsevanje omejeno zgolj na intrakavitarno brahiradioterapijo z vaginalnim vložkom, je prva kontrola po obsevanju pri onkologu radioterapevtu, nadaljnje kontrole pa lahko opravi operater oz. izbrani ginekolog. V sklopu sledenja je pomemben natančen klinični pregled z ginekološkim pregledom v spekulih in bimanualnim digitorektalnim pregledom. Rutinsko ne jemljemo brisov, prav tako ne določamo tumorskih markerjev. Preiskave opravimo usmerjeno, ob kliničnem sumu na ponovitev bolezni. V večini primerov se ob ponovitvi bolezni pojavijo klinični simptomi in znaki, kot so bolečina v trebuhu/medenici, krvavitev iz nožnice, prolongiran kašelj, nepojasnjeno hujšanje ipd. Genetsko svetovanje pride v poštev pri dednem nepolipoznem sindromu raka debelega črevesa in danke (HNPCC oz. Lynchev sindrom).

Nespecifične prebavne težave lahko omilimo s primerno dieto z zmanjšanim uživanjem vlaknin. V primeru limfedema priporočamo konservativne ukrepe, nošenje kompresijskih elastičnih nogavic, skrb za primerno telesno težo in ročno limfno drenažo. Po radikalnem zdravljenju zasevkov v nožnici svetujemo redno izpiranje nožnice, da preprečimo njeno zlepljenje.

TUMORJI JAJCEVODOV IN JAČNIKOV

ETIOLOGIJA

Večina tumorjev jajcevodov in jajčnikov (65–70 %) je benignih. Zaradi lastnosti celic oz. tkiv jajčnika, da se lahko razvijejo (diferencirajo) v različna tkiva, obstajajo različne vrste benignih in malignih tumorjev. Poleg benignih in malignih tumorjev razlikujemo še neprave tumorje jajčnikov, med katere prištevamo retencijske ali distenzijske ciste. Nastanejo s kopičenjem tekočega sekreta v predhodno prisotni ali na novo nastali votlini jajčnikov.

Družinska obremenjenost je eden od najpomembnejših nevarnostnih dejavnikov za nastanek raka jajčnikov. Pripisujemo ji približno deset odstotkov vseh primerov. Mutacije genov *BRCA* in družinska obremenjenost sta tudi dva izmed redkih znanih nevarnostnih dejavnikov raka jajcevodov. Dobro znana nevarnostna dejavnika raka jajčnikov sta še ničrodnost in neplodnost. Poleg hormonskih dejavnikov (povečana raven serumskega gonadotropina pospešuje maligno transformacijo) je za povečano tveganje za nastanek raka jajčnikov odgovorna tudi izpostavljenosti nekaterim dražilom (npr. smukec in azbest). Nasprotno pa je tveganje manjše pri ženskah, ki imajo zaradi znižane ravni hipofiznih gonadotropinov zavrto ovulacijo (nosečnost, oralni kontraceptivi). Dokazano je, da je manjše tveganje tudi pri ženskah po histerektomiji in ligaturi jajcevodov. Z mehanizmom zavrte ovulacije pa ni mogoče razložiti vseh ugotovljenih dejavnikov tveganja. V novejših raziskavah posebno pozornost namenjajo vlogi drugih hormonov in imunskih dejavnikov. Dosedanja spoznanja o vlogi estrogenov, androgenov, folikle stimulirajočega hormona (FSH), spolne hormone vezočega globulina (SHBG) in inzulinu podobnega rastnega faktorja (IGF) so si nasprotujoča.

EPIDEMIOLOGIJA

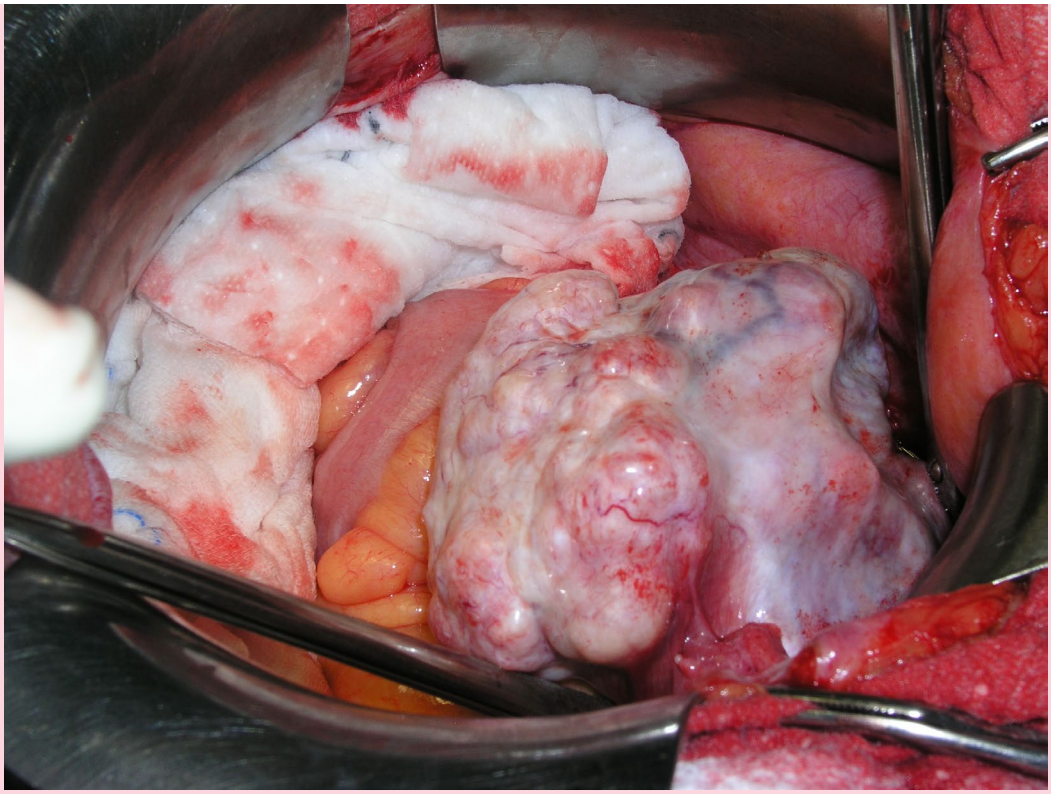
S 4 odstotki med vsemi raki je rak jajčnikov sedmi najpogostejši rak pri ženskah. Najvišje so incidence v severni in vzhodni Evropi ter v Severni Ameriki in Oceaniji. Slovenija je v evropskem povprečju, medtem ko smo po umrljivosti precej nad njim. V obdobju 2009–2013 je v Sloveniji povprečno letno za rakom jajčnikov zbolelo 160 žensk (15,6/100.000 prebivalk), umrlo pa 146 žensk (14,1/100.000 prebivalk). Dodatno smo imeli v Sloveniji letno še 52 bolnic z mejno malignimi tumorji jajčnikov in 7 bolnic z rakom jajcevodov. Med vsemi ženskimi raki skupaj so v Sloveniji invazivni raki jajčnikov z 2,9 odstotka po pogostnosti na osmem mestu. V zadnjih letih opažamo rahel upad incidence raka jajčnikov, medtem ko je incidenca mejno malignih rakov jajčnikov v porastu. Več kot polovico bolnic za rakom jajčnikov odkrijemo v starosti 50–75 let; v zadnjih petnajstih letih se opazno zvišuje delež bolnic, ki so ob diagnozi starejše od 75 let. Bolnice z mejno malignimi tumorji zbolevajo le izjemoma po 75. letu. Mlajše so tudi bolnice z rakom jajcevodov. Približno tri četrtine bolnic z rakom jajčnikov ima bolezen odkrito v razsejanem stadiju. Preživetje bolnic z rakom

jajčnikov se vsakih pet let izboljša za tri do pet odstotkov, vendar podobno kot v ostali Evropi v petih letih po diagnozi še vedno umre več kot polovica bolnic.

HISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI, KLASIFIKACIJA

Večina, okoli 90 odstotkov tumorjev jajčnikov je epitelijskega izvora. Delimo jih na serozne, mucinozne, endometrioidne, svetlocelične in Brennerjeve tumorje, na nediferencirane karcinome (ki so epitelijskega izvora, vendar premalo diferencirani, da bi jih lahko uvrstili v katero od skupin), mešane epitelijske tumorje (sestavljeni iz vsaj dveh od petih glavnih tipov celic pogostih epitelijskih tumorjev) in primarne peritonealne karcinome (v teh primerih jajčniki niso primarno mesto tumorja). Redkejši histološki tipi so neepitelni tumorji, kot npr. germinalni tumorji, mešani maligni Müllerjevi tumorji in stromalni tumorji. Ločena entiteta so epitelni tumorji z nizkim malignim potencialom (angl. *bordeline tumorji*).

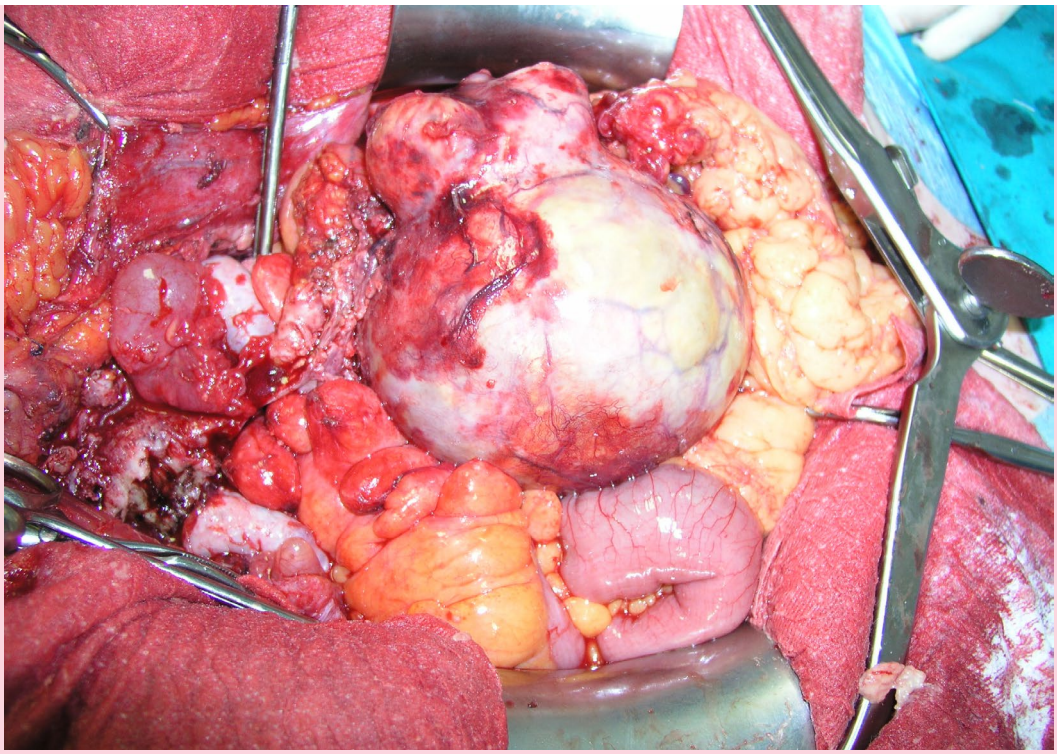
Tudi klasifikacija FIGO za raka jajčnikov je zelo razčlenjena, saj imajo vsi stadiji številne podstadije, predvsem stadija I in III. Velja, da tumorje, omejene na jajčnik, uvrščamo v stadij I, tumorje, ki se širijo po medenici, in primarne peritonealne tumorje v stadij II, tumorje z zasevki zunaj medenice v stadij III in tumorje z oddaljenimi zasevki v stadij IV (slika 18).



Slika 18. Rak jajčnikov v stadiju I

KLINIČNI ZNAKI IN SIMPTOMI

Maligni tumorji jajcevodov in jajčnikov so običajno dolgo časa brez simptomov, ko pa se ti pojavijo, so zelo neznačilni: izguba apetita, različne motnje v prebavi, neznačilne bolečine v medenici in trebuhu, povečan trebuh (ascites in meteorizem), hujšanje, težave z odvajanjem blata, splošno slabše počutje, neredne krvavitve in podobno. Prav zaradi tega bolezen redko odkrijemo v zgodnjem stadiju: po večini pridejo bolnice na zdravljenje zelo pozno. Okoli 75 odstotkov rakov jajčnikov diagnosticiramo v napredovalih stadijih III ali IV (slika 19).



Slika 19. Rak jajčnikov v stadiju III

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Najprej opravimo ginekološki pregled z vaginalnim UZ. Odvzamemo kri za določitev tumorskih markerjev (CA125, HE4, indeks ROMA). Sledi UZ trebuha in rentgensko slikanje prsnega koša za izključevanje zasevkov v prsni votlini in pljučnem parenhimu. Lahko se odločimo tudi za CT trebuha. V primeru, ko na podlagi kliničnih, laboratorijskih in radiografskih znakov ocenimo, da primarna citoreduktivna operacija ne bo uspešna, je potrebna diagnostična operacija (običajno diagnostična laparoskopija). Ta nam omogoči natančen pregled trebušne votline z oceno razširjenosti bolezni in odvzem vzorcev za histološko opredelitev bolezni, kar je pogoj za morebitno uvedbo neoadjuvantne kemoterapije.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE IN ZAPLETI

Benigne tumorje jajčnikov zdravimo z operacijo. Tumor v celoti odstranimo in pošljemo na histopatološko preiskavo, ki lahko edina zanesljivo potrdi benigni

značaj tumorja. Večino benignih in nepravih tumorjev jajčnikov operiramo z laparoskopsko operativno tehniko. Zelo velike tumorje odstranimo z laparotomijo.

Maligne tumorje jajčnikov zdravimo tako, da odstranimo čim več tumorske mase oziroma dosežemo maksimalno citoredukcijo – odstranitev vsega malignega tkiva Odstranimo tudi organe trebušne votline, v katere maligne celice zasevajo najpogosteje. Navadno naredimo popolno abdominalno histerektomijo z obojestransko adneksektomijo, odstranitvijo pečice (omentektomija) in slepiča (apendektomija) ter pelvično in paraaortno limfadenektomijo. Vloga laparoskopije pri zdravljenju raka jajčnikov v stadiju I še ni povsem pojasnjena, zato je v rutinski klinični praksi zaenkrat ne priporočamo.

Zelo pomembna je natančna histopatološka preiskava vseh odstranjenih organov, ki edina omogoča zanesljivo določitev razširjenosti bolezni. Pri napredovalih oblikah raka je včasih treba resecirati peritonej, mehur, črevesje, vranico in del jeter.

Prisotnost maligne bolezni v trebušni votlini je že sama po sebi neodvisen napovedni dejavnik poškodb tkiv in organov med operacijo. Pogostnost intraoperativnih poškodb znaša od 1 do 10 odstotkov, obolevnost po operaciji pa nastopi pri okoli 15 odstotkih bolnic. Med zapleti kirurškega zdravljenja raka jajčnikov so najpogostejše poškodbe črevesa, ki nastopajo v okoli 3 odstotkih, poškodbe sečil v okoli 1,5 odstotka, poškodbe krvnih žil pa v okoli 1 odstotka primarnih citoreduktivnih operacij. Čeprav so poškodbe žil redke, lahko povzročijo težke zaplete še po operaciji.

Intraoperativni zapleti in zapleti po operaciji so odvisni od lokoregionalnih značilnosti (prirojenih in pridobljenih), posebnosti bolezni (primarne ali sekundarne) in od operativne tehnike (namerne ali nenamerne).

Uporaba neoadjuvantne kemoterapije ali neoadjuvantnega obsevanja značilno zmanjša pogostnost intraoperativnih poškodb.

Zdravljenje iatrogenih poškodb, nastalih med operacijo raka jajčnikov, je najbolje opraviti takoj med samo operacijo, kar je mogoče v okoli 90 odstotkih; v preostalih 10 odstotkih je potrebna ponovna operacija.

ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM IN NEŽELENI SOPOJAVI

V preteklosti je imelo obsevanje pri raku jajčnikov pomembnejšo vlogo, ki pa se je zmanjšala z odkritjem učinkovitih citostatikov. Obsevanje lahko razdelimo na *dopolnilno obsevanje* v sklopu primarnega zdravljenja raka jajčnikov, *reševalno obsevanje* ostanka bolezni (po primarnem zdravljenju ali ob ponovitvi bolezni) in *paliativno obsevanje* pri razširjenem raku jajčnikov. Obsevanje večinoma uporabljamo v zdravljenju napredovale bolezni, ko sta izčrpana kirurško in sistemsko zdravljenje. Najpogosteje uporabljamo paliativno obsevanje z namenom lajšanja simptomov, kot so bolečina, krvavitev iz nožnice, dispneja zaradi pritiska povečanih mediastinalnih bezgavk ali bezgavk ob trebušni aorti, lajšanje simptomov

zaradi možganskih zasevkov ipd. Odgovor na obsevanje dosežemo pri najmanj 70 odstotkih primerov, pri zaustavljanju krvavitev pa celo v 90 odstotkih.

Pri raku jajčnikov je pogosto mesto ponovitve in/ali ostanka bolezni krn nožnice ali trebušna votlina. V primeru lokalizirane ponovitve ali ostanka bolezni v krnu nožnice lahko z obsevanjem do višje skupne doze izboljšamo lokalno kontrolo bolezni. Dopolnilno obsevanje celotne trebušne votline ali abdominalno kopel danes uporabljamo izjemno redko, saj so jo učinkovito izpodrinili citostatiki. Pri abdominalni kopeli je v obsevalno polje zajeta celotna trebušna votlina, skupaj z organi, ki ležijo v njej, zato uporabljamo nižje dnevne doze in nižjo celokupno dozo obsevanja. Uporabljamo 3D konformno tehniko obsevanja oz. v novejšem času tudi IMRT, ki ima manj neželenih sopojavov.

Zapleti paliativnega obsevanja so po navadi blagi, akutni in se pojavljajo v področju, ki ga obsevamo. V primeru obsevanja medenice se lahko pojavijo blage proktitične težave v smislu pogostejšega odvajanja mehkega blata, lažnih pozivov na blato, pojavijo se lahko vetrovi in sluz na blatu. Lahko so v ospredju dizurične težave s pogostejšim uriniranjem. Pri obsevanju glave lahko pride do edema možganovine, posledično se pojavita glavobol in bruhanje. Te težave učinkovito zdravimo z antiedematozno terapijo, katere sestavni del so kortikosteroidi. Pri obsevanju povečanih mediastinalnih bezgavk se lahko prehodno pojavijo težave z dihanjem in požiranjem, ki jih prav tako zdravimo simptomatsko.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE IN NEŽELENI SOPOJAVI

Sistemsko zdravljenje uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja ali pri zdravljenju ponovitve bolezni.

Primarno sistemsko zdravljenje

Dopolnilno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje po končanem kirurškem zdravljenju priporočamo pri večini bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov (izjema je le karcinom gradusa 1 in stadija FIGO IA ali IB). Raziskave so pokazale, da dosežemo največji odstotek kliničnih in patoloških kompletnih odgovorov na zdravljenje s kemoterapijo, ki vključuje preparate platine in paklitaksela. Običajno bolnice prejmejo 6–8 ciklusov kombinacije paklitaksela in karboplatina. V primeru, da je aplikacija paklitaksela kontraindicirana, uporabljamo kombinacijo pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in karboplatina. Pri bolnicah z napredovalo boleznijo (stadiji IIIB, IIIC, IV) poleg kemoterapije uporabljamo tarčno zdravilo bevacizumab. Bevacizumab je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju (inhibitor VEGF). Dodatek bevacizumaba k standardni kemoterapiji s paklitakselom in karboplatinom pri prvič zdravljenih bolnicah podaljša preživetje brez ponovitve bolezni za 4–6 mesecev.

Predoperativna (neoadjuvantna) kemoterapija, ki ji nato sledi kirurško zdravljenje: V primeru, da radikalna odstranitev tumorja po mnenju kirurga ni mogoča oziroma bolnice niso sposobne za kirurško zdravljenje, prihaja v poštev zdravlje-

nje z neoadjuvantno kemoterapijo. Vloga in pomen zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo zaenkrat nista povsem dorečena. Z neoadjuvantno kemoterapijo dosežemo maksimalno citoredukcijo pri večjem deležu bolnic, manj je tudi pooperativnih zapletov. Uporabljamo enake citostatske sheme kot pri dopolnilnem zdravljenju. Po 3–6 ciklusih neoadjuvantne uvodne kemoterapije sledi intervalna operacija z namenom maksimalne citoredukcije (po možnosti brez makroskopskega ostanka), ki ji sledi še dopolnilno sistemsko zdravljenje.

Paliativno kemoterapijo uporabljamo z namenom lajšanja simptomov bolezni pri bolnicah, ki niso kandidatke za kirurško zdravljenje. Cilj zdravljenja je zmanjšati simptome bolezni in doseči čim daljšo zazdravitev.

Intraperitonealna kemoterapija ali HIPEC (angl. *heated intraperitoneal chemotherapy*)

V kliničnih raziskavah se je izkazala za učinkovito, vendar zelo toksično zdravljenje, zato jo v primarnem sistemskem zdravljenju uporabljamo le izjemoma.

Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni

Sistemsko zdravljenje je temeljno zdravljenje makroskopsko vidne ponovitve bolezni (s kliničnim pregledom ali z UZ/CT/MRI, rentgenskim slikanjem). Vrsta sistemskega zdravljenja je odvisna od že prejetega sistemskega zdravljenja in časa, ki je minil od konca primarnega zdravljenja:

- ponovitev > 6 mesecev po končanem zdravljenju – bolezen je občutljiva na platino;
- ponovitev < 6 mesecev od konca primarnega zdravljenja – bolezen je rezistentna na platino;
- progres med sistemskim zdravljenjem – bolezen je refraktarna na platino.

V primeru, da je bolezen občutljiva na preparate platine, je priporočeno ponovno zdravljenje s platino (karboplatin ali cisplatin) v kombinaciji z drugimi citostatiki ali v monoterapiji. Pričakovani odgovor na zdravljenje je v tem primeru 50–80 %. V primeru, da je bolezen rezistentna ali celo refraktarna na platino, uporabljamo monoterapijo z drugimi citostatiki (paklitaksel, pegiliran liposomalni doksorubicin, gemcitabin idr.). V tem primeru je pričakovani odgovor na zdravljenje le 10–30 %.

Poleg zdravljenja s kemoterapijo uporabljamo pri ponovitvi bolezni tudi dve tarčni zdravili: bevacizumab in olaparib. Zdravilo bevacizumab uporabljamo pri ponovitvi bolezni, če ga bolnice niso prejele že v sklopu primarnega sistemskega zdravljenja. Dodatek bevacizumaba h kemoterapiji podaljša preživetje brez napredovanja bolezni za 3–4 mesece, ne vpliva pa na dolžino celokupnega preživetje bolnic.

Zdravilo olaparib je inhibitor PARP (**p**oli (**A**DP-**r**iboza) **p**olimeraza). Z inhibicijo PARP olaparib prepreči popravljanje napak v DNA tumorskih celic. Olaparib uporabljamo kot vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah s ponovitvijo seroznega raka jajčnikov ali jajcevodov, ki imajo mutacijo genov *BRCA* 1/2, po končanem

zdravljenju s kemoterapijo s preparati platine. Zdravljenje z olaparibom podaljša preživetje brez napredovanja bolezni za sedem mesecev, ne vpliva pa na dolžino celokupnega preživetja teh bolnic.

Intraperitonealno kemoterapijo zaradi toksičnosti izvajamo le izjemoma pri bolnicah, ki imajo le karcinozo perotineja z ascitesom in so brez večjih tumorskih mas. V ta namen uporabljamo citostatik cisplatin.

Tudi zdravljenje s tarčnimi zdravili ima neželene učinke, ki pa so običajno blažji, predvsem pa drugačni v primerjavi s kemoterapijo. Za bevacizumab je npr. značilno, da lahko povzroča arterijsko hipertenzijo, proteinurijo, osteomuskularne bolečine, tromboze ali krvavitve (venske ali arterijske), fistule. Olaparib najpogosteje povzroča utrujenost, blago slabost in slabokrvnost.

PROGNOZA

Po končanem zdravljenju bolezni stadija I je petletno preživetje okrog 90-odstotno, stadija II 70-odstotno, stadija III 39-odstotno in stadija IV 17-odstotno.

REHABILITACIJA

Rehabilitacija po končanem zdravljenju malignega tumorja jajcevodov ali jajčnikov je običajno dolgotrajna, saj je zaradi prestanega zdravljenja, kirurškega kot tudi kemoterapije, kakovost življenja lahko močno zmanjšana. Zaradi obsežnosti operacij se pojavljajo ponavljajoče se tope bolečine v trebuhu, težave z odvajanjem vode in blata ter disparevnija. Operativni poseg namreč spremeni anatomske razmere v trebušni votlini, povzroči nastanek pooperativnih zarastlin ter načne statiko medeničnega dna. Po obsežnih limfadenektomijah je pogosto otekanje nog. Kemoterapevtiki neredko povzročajo parestezije. Sama rehabilitacija omenjene težave lahko omili, a le redko povsem odpravi.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Takač, I., Gorišek, B. Ginekološka onkologija. V: Borko, E., Takač, I., But, I., Gorišek, B., Kralj, B. (ur.). Ginekologija. 2. dopolnjena izdaja. Maribor: Univerza v Mariboru, Visoka zdravstvena šola, 2006; 187–211.
2. Takač, I., Fokter, N. Nova klasifikacija ginekoloških rakov mednarodnega združenja ginekologov in porodničarjev (FIGO). Zdrav Vestn 2011; 80: 233–239.
3. Zobec Logar, H. B., Smrkolj, Š., Merlo, S. in sod. Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, Onkološki inštitut Ljubljana; 2016.
4. Vrščaj, M., Smrkolj, Š., Petrič, P. in sod. Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2012.
5. Kobal, B. Operativno zdravljenje v ginekološki onkologiji. V: Takač, I., Geršak, K. (ur.). Ginekologija in perinatologija. Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, 2016; 320–331.

29 RAKI UROGENITALNEGA TRAKTA

Janka Čarman, Dejan Bratuš, Breda Škrbinc, Tomaž Smrkolj, Borut Kragelj, Simon Hawlina, Simona Borštnar, Marius Konstatin Rebek, Boštjan Šeruga

POVZETEK

Med rake urogenitalnega trakta prištevamo rake prostate, sečnega mehurja, ledvic, ledvičnega meha, sečevoda, sečnice, penisa in germinalne tumorje.

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških v Sloveniji in razvitem svetu. Vzročni dejavniki so starost, rasa in dednost. Klinični simptomi in znaki so nespecifični. Za postavitev diagnoze so potrebni digitorektalni pregled, določitev vrednosti PSA in biopsija prostate, ki potrdi bolezen. Patohistološko gre večinoma za adenokarcinom. Ločimo različne skupine tveganja za ponovitev bolezni glede na lokalni stadij, seštevek po Gleasonu in vrednost PSA. Pri odločitvi o vrsti zdravljenja poleg skupine tveganja upoštevamo pričakovano življenjsko dobo in željo bolnika. Zdravljenje je lahko odloženo, ob skrbnem spremljanju (t. i. nadzorovano opazovanje), kirurško (radikalna prostatektomija) ali z obsevanjem prostate. Temelj zdravljenja metastatske bolezni je hormonsko zdravljenje, pri razširjenem, na kastracijo odpornem raku prostate so na voljo številna sistemska zdravljenja.

Rak sečnika je pogostejši pri moških. Najpomembnejši dejavnik tveganja je kajenje. Histološko gre večinoma za prehodnocelični karcinom. Najpogosteje se kaže s hematurijo. Najpomembnejša preiskava je cistoskopija, sledi ji transuretralna resekcija tumorja. Glede na globino vraščanja v steno sečnika ločimo mišično neinvazivne (t. i. površinske) in mišično invazivne tumorje. Zdravljenje površinskega raka je transuretralna resekcija tumorja. Mišično invazivni rak zdravimo z radikalno cistektomijo; predoperativna sistemska kemoterapija izboljša preživetje. Obsevanje mišično invazivnega raka sečnika v kombinaciji s transuretralno resekcijo tumorja in sistemsko kemoterapijo pri izbranih bolnikih omogoča ohranitev sečnika.

Rak ledvic predstavlja od 2 do 3 odstotke vseh rakov. Pogostejši je v razvitih zahodnih državah pri moških v starostni skupini 60–70 let. Danes ga v več kot polovici primerov odkrijemo naključno. Kirurško zdravljenje je primarno zdravljenje v primeru lokaliziranega, lokalno napredovalega in oligometastatskega

raka ledvic. Osnovno sistemsko zdravljenje metastatskega ter lokalno napredovalega inoperabilnega raka ledvic je tarčno zdravljenje. Rak ledvičnega meha, rak sečevoda in rak sečnice so redki.

Germinalni tumorji spadajo med redke vrste raka, vendar so pri moških v starostni skupini 20–40 let najpogostejše maligno obolenje. Orhidektomija je nujen diagnostično-terapevtski poseg. Nadaljni potek zdravljenja je odvisen od histološkega tipa tumorja, klinično-patološkega stadija bolezni ter pooperativne vrednosti tumorskih pokazateljev; zdravljenje je v vseh stadijih multidisciplinarno.

Rak penisa je v razvitem svetu redek. Najpomembnejši dejavnik tveganja je fimoza. Večinoma gre za ploščatocelični karcinom pri moških po šestdesetem letu. Zdravljenje je odvisno od razširjenosti bolezni, ključno vlogo ima kirurško zdravljenje.

Simon Hawlina, Janka Čarman, Borut Kragelj, Boštjan Šeruga

RAK PROSTATE

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških v Sloveniji in v razvitem svetu. Incidenca raka prostate je v letu 2014 v Sloveniji znašala 138 novozbolelih na 100.000 moških, kar pomeni 1412 novih primerov oz. 19 odstotkov vseh na novo odkritih rakov pri moških. Število novoodkritih primerov se je povečalo zlasti po odkritju PSA in uvedbi preiskave v klinično prakso. Bolezen odkrijemo prej in v zgodnejših stadijih. Incidenca z leti narašča. Prevalenca, tj. število vseh bolnikov z rakom prostate, je v letu 2014 znašala 11.134 bolnikov.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Dejavniki tveganja za nastanek raka prostate so starost, dednost in rasa.

Starost Rak prostate je redko obolenje pri moških, mlajših od petdeset let. S starostjo se veča možnost za nastanek raka prostate. Z avtopsijami moških, ki so umrli zaradi drugih razlogov, so ugotovili, da ima kar 80 odstotkov moških, ki so stari 80 let ali več, raka na prostati.

Dednost Približno 9 odstotkov bolnikov z rakom prostate ima dedno obliko raka. O dedni obliki govorimo, kadar ima bolnik v sorodstvu več kot tri obolele ali več kot dva, ki sta zbolela pred dopolnjenim petinpetdesetim letom starosti. Ti bolniki zbolijo v primerjavi s splošno populacijo 6 do 7 let prej.

Rasa Najpogosteje za rakom prostate obolevajo ameriški črnci, najredkeje pa se to obolenje pojavlja pri prebivalcih Azije.

Številni dejavniki okolja, ki bi lahko tudi imeli pomembno vlogo pri nastanku bolezni, so še del proučevanj. Zaenkrat učinkoviti zaščitni dejavniki niso poznani.

ZNAKI BOLEZNI

Rak prostate se razvija počasi in leta ne povzroča težav, ki bi jih bolnik občutil. Bolezen je sprva omejena samo na prostato. Z rastjo tumor začne pritiskati na sečnico in jo utesnjevati, kar se kaže s težavami pri odvajanju seča. Bolniki imajo slabši curek seča, pri odvajanju seča se napenjajo in imajo občutek, da sečnika ne izpraznijo v celoti. Rakasto tkivo lahko prerašča tudi sosednje organe. Najpogosteje se širi proti sečnemu mehurju, pri čemer lahko preraste vrat sečnika in vstop sečevodov v sečni mehur. Posledica je moten odtok seča iz ledvic v sečni mehur in slabšanje delovanja ledvic. Bolniki z napredovalim rakom prostate lahko opazijo krvav seč. Rak prostate je lahko vzrok za prisotnost krvi v semenski tekočini.

Oddaljeni zasevki pri raku prostate se najpogosteje pojavljajo na kosteh. Bolečine v skeletu se pojavijo zaradi preraščanja kostnega tkiva z rakastimi celicami

prostate, zato je kostno tkivo bolj krhko. Že pri manjši poškodbi lahko pride do zloma kosti, kar imenujemo patološki zlom. Najpogosteje se patološki zlom zgodi v predelu hrbtenice. Zaplet pri tem je lahko utesnitev hrbtenjače z ohromitvijo spodnjega dela telesa (paraplegija), redkeje tetraplegija. Kadar je z rakastimi celicami preraščen tudi kostni mozeg, so bolniki slabokrvni (anemija).

DIAGNOSTIKA

Pred diagnostičnim postopkom se je treba z bolnikom natančno pogovoriti ter pretehtati negativne in pozitivne posledice postavitve diagnoze. Presejalni programi do sedaj niso izboljšali preživetja bolnikov z rakom prostate.

Diagnostični postopek pri sumu na raka prostate vključuje:

- anamnezo,
- klinični pregled,
- določitev vrednosti prostatičnega specifičnega antigena (PSA) v serumu,
- digitorektalni pregled prostate,
- transrektalni ultrazvok (TRUZ) prostate z biopsijo prostate,
- multiparametrično magnetno resonanco (mpMRI),
- scintigrafijo skeleta,
- pozitronsko emisijsko tomografijo s holinom v kombinaciji z računalniško tomografijo (PET-CT).

Anamneza

Urolog opravi natančno anamnezo, s pomočjo katere pridobi podatke o bolnikovih težavah z odvajanjem seča in drugih zdravstvenih težavah. Oceni bolnikovo stanje splošne zmogljivosti in pričakovano življenjsko dobo ter pridobi informacije o spremljajočih boleznih. Bolnika povpraša o morebitnih svojcih v ožji družini, ki imajo katero izmed bolezni prostate, in se pozanima o zdravilih, ki jih bolnik jemlje.

Klinični pregled

Urolog si ogleda trebuh in ga otipa. Oceni stanje brazgotin po prejšnjih operacijah, izključi ingvinalno kilo. Če bolniku zastaja voda ali se v trebušni votlini odvija kak drug proces, se to lahko kaže z izboklino, ki jo urolog zatipa. Sledi pregled spolovil, pri katerem ocenjujemo stanje penisa, mod, obmodkov in prostate.

Prostatični specifični antigen

Prostatični specifični antigen (PSA) je encim proteinska seraza, ki ga tvorijo žlezne celice prostate. Njegova funkcija je utekočinjanje sperme; spermijem omogoča lažjo migracijo. Je organsko specifičen označevalec (tvorijo ga le celice prostate) in ni tumorski označevalec (marker) v ožjem pomenu besede.

Povišana vrednost PSA poda sum na prisotnost raka prostate in zahteva dodatne diagnostične postopke. Z uporabo PSA se je vsekakor izboljšala diagnostika raka

prostate, ki ga lahko ugotovimo že v stadiju, ko tumor še ni tipen pri digitorektalnem pregledu.

Žlezne celice v velikih količinah izločajo PSA v semensko tekočino, nekaj pa ga zaide tudi v krvni obtok in ga lahko izmerimo. Pri obolenjih prostate, kot sta vnetje ali rak, pride do povečane prepustnosti celičnih membran za PSA in povišane vrednosti v krvi. Povišane vrednosti PSA zaznamo tudi pri bolnikih z velikimi prostatami zaradi večje količine tkiva (benigna hiperplazija prostate). Po drugi strani nizka vrednost PSA ne pomeni, da bolnik nima raka na prostati. V redkih primerih najdemo raka prostate tudi pri bolnikih z nizko koncentracijo PSA (slabo diferencirani rak prostate, nevroendokrini rak prostate).

Opredelitev »normalne« vrednosti PSA je težka. Trenutno velja, da je za moške, stare do 60 let, normalna vrednost PSA do 1,4 ng/ml. Za moške nad 60 let je normalna vrednost do 2,1 ng/ml.

V diagnostiki uporabljamo tudi modifikacije in izpeljanke PSA, kot so prosti PSA, gostota PSA, hitrost rasti vrednosti PSA, podvojitveni čas PSA, razmerje med prostim PSA in celokupnim PSA. Z omenjenimi izpeljankami PSA je še izboljšana diagnostika raka prostate pri bolnikih z vrednostmi PSA od 4,0 do 10 ng/ml.

V zadnjih letih so se poleg meritve PSA uveljavili novi serumski in urinski testi, ki so izboljšali občutljivost in specifičnost preiskav. To so urinski označevalec PCA3, test 4K score, test Confirm MDX, Progensa in PHI.

Povišana vrednost PSA lahko torej pomeni:

- vnetje,
- raka na prostati,
- povečano prostato (benigna hiperplazija).

Določitev vrednosti PSA v serumu priporočamo pri dobro ozaveščenih moških s povišanim tveganjem za nastanek raka prostate. V tej skupini moških izmerimo PSA:

- po dopolnjenem 50. letu starosti,
- po dopolnjenem 45. letu starosti pri moških s pozitivno družinsko anamnezo,
- po dopolnjenem 45. letu starosti pri ameriških črncih.

PSA spremljamo v dveletnih intervalih pri dobro ozaveščenih moških z višjim tveganjem za nastanek raka prostate:

- če je bila vrednost PSA večja od 1 ng/ml ob dopolnjenem 40. letu starosti,
- če je bila vrednost PSA večja od 2 ng/ml ob dopolnjenem 60. letu starosti.

Moške, ki nimajo tveganja za nastanek raka prostate, pregledujemo v osemletnih intervalih.

Tabela 1. Vrednost PSA in verjetnost za raka prostate

PSA (v ng/ml)	Verjetnost raka prostate
0–0,5	6,6 %
0,6–1	10,1 %
1,1–2	17 %
2,1–3	23,9 %
3,1–4	26,9 %

Digitorektalni pregled

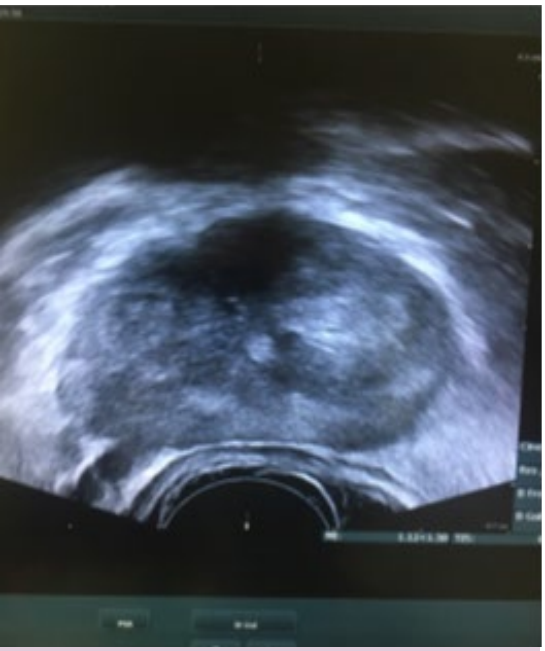
Prostata je moška spolna žleza, ki leži pod sečnikom in obdaja sečnico. Po obliki je podobna kostanju. Normalno velikost doseže po končani puberteti, ko je velika približno 20 kubičnih centimetrov. Prostato lahko otipamo skozi črevo. Normalna prostata je gladka, elastična, premakljiva in neboleča na pritisk. Rakasto spremenjena prostata je neboleča, trda, neravna in asimetrična, v višjih stadijih bolezni je lahko fiksirana na okolna tkiva. Tudi na otip normalna prostata že lahko vsebuje rakaste celice. Razumljivo je, da digitorektalni pregled danes nima takšne diagnostične vloge, kot jo je imel nekoč, vendar je še vedno temelj dobre urološke prakse. Svojo vrednost ohranja predvsem pri nižjih vrednostih PSA, ko lahko pri digitorektalnem pregledu tipen rak prostate pomeni agresivnejšo obliko raka prostate ali nevroendokrino diferenciacijo. Rak prostate se v večini primerov nahaja v periferni coni prostate in ga lahko zatipamo, če je volumen rakavega tkiva večji od 0,2 ml. V 18 odstotkih primerov najdemo raka prostate izključno z digitorektalnim pregledom, neodvisno od vrednosti PSA. Pozitivna napovedna vrednost pri bolnikih z vrednostjo PSA pod 2 ng/ml in sumljivim izvidom digitorektalnega pregleda, je 5–30 odstotkov. Sum, podan na podlagi digitorektalnega pregleda prostate, je povezan z bolj tvegano obliko raka prostate, zato je v teh primerih biopsija prostate nujno potrebna ne glede na vrednost PSA.



Slika 1. Digitorektalni pregled

Transrektalni ultrazvok z biopsijo

Prostata leži tik pred danko, med vratom sečnega mehurjem in urogenitalno diafragmo, in je najlažje dostopna ultrazvočni preiskavi in odvzemu bioptičnih vzorcev (bioptov) skozi analno odprtino. Ultrazvočna sonda pošilja zvočne valove skozi steno zadnjika v prostato in okolna tkiva, kjer se odbijajo. Računalnik analizira vzorce valov (odmeve) in jih pretvori v sliko, ki si jo zdravnik ogleda na zaslonu. Bolnik med preiskavo leži na levem boku z 90-stopinjsko fleksijo kolen in kolkov. Med preiskavo zdravnik ocenjuje velikost in strukturo prostate, išče sumljiva področja za karcinom, razširjenost karcinoma znotraj prostate, vraščanje karcinoma prostate v sosednje strukture, stanje semenskih mešičkov in mesta odvzemov bioptov. Spremembe so vidne samo pri 60 odstotkih bolnikov z rakom prostate.



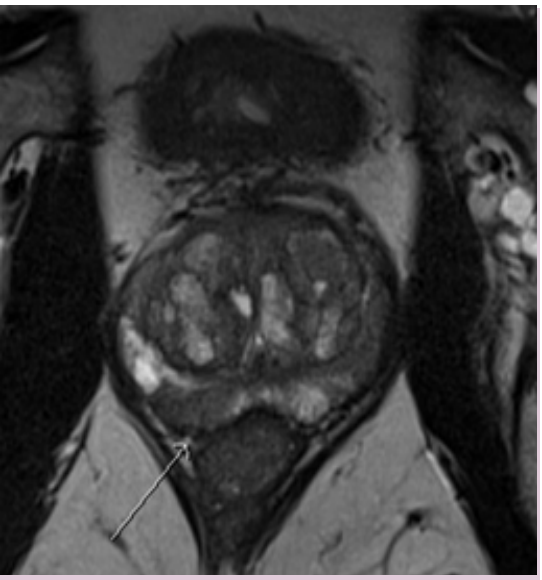
Slika 2. Transrektalni ultrazvok

Transrektalni odvzem bioptov spada med invazivne diagnostične metode. Zato poteka v lokalni anesteziji, bolniki pa morajo biti pred posegom natančno informirani o možnih zapletih med posegom in po njem. Najpogostejši zaplet je krvavitev, zato je treba pred odvzemom prilagoditi jemanje zdravil, ki podaljšujejo čas strjevanja krvi. Kri se lahko pojavi v spermi (hematospermija), seču (hematurija) in na blatu (hemohezija). Drugi najpogostejši zaplet predstavljajo vnetja (prostate, obmodka, krvi), zato morajo bolniki pred posegom in po njem jemati antibiotik.

Odvzem bioptov opravimo s punkcijsko pištolo in poteka sistematično prek periferne cone prostate, od apeksa desno proti bazi in od baze levo proti apeksu. Preiskava traja približno 15 minut. Najpogosteje odvzamemo 8 do 12 vzorcev tkiva prostate in jih pošljemo na patohistološki pregled. V primeru, da patolog najde rakasto tkivo prostate, ga oceni po Gleasonovem sistemu od 6 do 10. Višje število pomeni agresivnejšo obliko raka prostate. Patolog lahko v vzorcih tkiva najde samo predstopnje raka prostate, ki jih imenujemo prostatična intraepitelna neoplazija – PIN. Kadar so te spremembe močno izražene (angl. high-grade PIN) ali patolog iz pridobljenega tkiva ne more nedvoumno podati diagnoze, je treba biopsijo prostate ponoviti. Pri ponovitvi biopsije odvzamemo več vzorcev (t. i. saturacijska biopsija).

Pri moških, pri katerih obstaja velika verjetnost za raka na prostati ali jih želimo aktivno opazovati, lahko opravimo biopsijo po posebni matrici prek presredka (»template« biopsija). Preiskava poteka v splošni anesteziji; odvzamemo več kot 15 vzorcev iz različnih delov prostate.

Multiparametrična magnetna resonanca



Slika 3. Multiparametrična magnetna resonanca prostate

Če s transrektalnim ultrazvokom s punkcijo ne potrdimo diagnoze, pri moškem pa obstaja velik sum na karcinom, opravimo multiparametrično magnetno resonanco (mpMRI) prostate in male medenice. S preiskavo pridobimo bolj natančne podatke o stanju prostate in sumljivih področjih v njej, ki jih radiolog označi na sliki. Sledi ciljana biopsija, pri kateri odvzamemo vzorce sistematično po vsej prostati in dodatno v predelu sumljivih mest.

Multiparametrična magnetna resonanca trenutno še ni tako občutljiva in specifična preiskava, da bi nadomestila punkcijo prostate. Predstavlja pa dobro orodje pri aktivnem opazovanju bolnikov z rakom prostate, pri katerih je zdravljenje odloženo.

Tehnološka nadgradnja pristopa je postopek, pri katerem prostato pred biopsijo slikamo z magnetno resonanco, slike z računalniškim programom prenesemo v ultrazvočni aparat in opravimo t. i. fuzijsko biopsijo. Na ta način ultrazvočni aparat že sam pokaže, kje v prostati so sumljive spremembe, biopsija, ki jo opravimo, pa je zato bolj natančna.

ZAMEJITVENE PREISKAVE

Pri bolnikih s srednje rizično obliko, predvsem pa pri tistih z visoko rizično obliko raka prostate je treba pred nadaljnjo obravnavo opraviti zamejitvene preiskave, s katerimi pridobimo podatke o področni in sistemski razširjenosti bolezni. Ugotavljamo, ali je bolezen napredovala v bezgavke, kosti in druge organe v telesu. To so bolniki z vrednostjo PSA nad 10 ng/ml, seštevkom po Gleasonu vsaj 7 ali klinično lokalno napredovalo obliko raka prostate. Preiskave izbora so scintigrafija skeleta, PET, CT ali MRI trebuha, za oceno lokalnega stadija bolezni pa mp MRI prostate.

Scintigrafija skeleta

Scintigrafija skeleta je nuklearnomedicinska preiskava, ki prikaže reakcijo kosti na draženje, ne glede na to, ali gre za novotvorbo, mehansko preobremenitev, poškodbo ali vnetje. Osnova za scintigrafijo skeleta je uporaba radiofarmakov, polifosfatov, na katere je kemično vezan radioaktivni tehnecij (Tc-99m), ki se absorbirajo na organskem in anorganskem delu kostnine. Radiofarmak oddaja žarke gama, ki jih registriramo s kamero in tako prikažemo njegovo razporeditev v skeletu.

PET-CT s holinom in PSMA PET-CT z galijem

PET je funkcionalna nuklearnomedicinska preiskava, ki za prikaz presnove, proliferacije, celične viabilnosti, hipoksije ali perfuzije tkiv uporablja radiofarmake, tj. biološko aktivne substance (sladkorji, aminokiskine, nukleozidni analogi, hormoni), na katere so vezani pozitronski sevalci (18F, holin, 11C). Sočasna izvedba CT omogoča natančno lokalizacijo procesov v telesu, ki so vidni s PET. Pri diagnostiki raka prostate uporabljamo različne radiofarmake s sevalci, kot sta holin (18F holin, 11C) in prostatično specifični membranski antigen PSMA (Gallium-68 PSMA), ki je najbolj občutljiv in specifičen.

MRI celega telesa/trebuha in mpMRI

MRI celega telesa nam zelo dobro prikaže zasevke raka prostate. Za natančnejšo oceno lokalnega stadija bolezni uporabljamo mpMRI prostate.

ZDRAVLJENJE LOKALIZIRANEGA IN LOKALNO NAPREDOVALEGA RAKA PROSTATE

Običajno rak prostate bolnikov življensko ne ogroža, medtem ko ima vsako aktivno zdravljenje lahko trajne posledice, ki močno znižujejo kakovost življenja. Zato je pri odločitvi, ali sploh zdraviti oz. kako zdravljenje izbrati, izjemno pomembno bolnikovo sodelovanje.

Rak prostate navadno ni zelo agresiven; raste leta, preden se klinično izrazi. Ko se pojavijo simptomi, je rak prostate praviloma že razširjen.

Vrsta zdravljenja je odvisna od več dejavnikov, ki se nanašajo na bolnika in bolezen. Upoštevamo lokalni stadij bolezni, oceno po Gleasonu, vrednost PSA, pričakovano življenjsko dobo (starost, spremljajoče bolezni) in želje bolnika. Zdravljenje je lahko odloženo, ob skrbnem spremljanju bolnikov (t. i. nadzorovano opazovanje), kirurško (radikalna prostatektomija) ali z obsevanjem prostate. Upoštevamo tehnično izvedljivost kirurškega posega (brazgotine po prejšnjih operacijah, ekstremna debelost ipd.), velikost prostate, težave z mikcijami. V pomoč pri odločitvi so nam tudi nomogrami, s katerimi lahko predvidimo razširjenost in napovemo izid bolezni.



Slika 4. Ključni dejavniki, ki jih upoštevamo pri odločitvi za vrsto zdravljenja pri raku prostate

OPAZOVANJE

Bolnikom z rakom prostate in s pričakovano življenjsko dobo nad deset let lahko ponudimo odloženo zdravljenje, če ocenimo, da je tveganje za napredovanje bolezni nizko. Smiselnost *nadzorovanega opazovanja* je bolniku prihraniti neželene posledice zdravljenja (kirurškega, obsevalnega) brez negativnega vpliva na preživetje. Bolnike je treba skrbno spremljati z digitorektalnim pregledom, določanjem vrednosti PSA, morebitnimi ponovitvami biopsije prostate), mpMRI.

Pri bolnikih s pričakovano življenjsko dobo manj kot deset let se lahko odločimo za opazovanje. Bolnikov ne zdravimo z namenom ozdravitve; z odloženim zdra-

vljenjem simptome le lajšamo. Kontrolne preglede opravljamo v primeru težav, povezanih z rakom na prostati. Pristop je primeren za vse stadije bolezni. Z njim se izognemo neželenim posledicam zdravljenja, ki bolnikom bistveno ne bi podaljšalo preživetja.

Tabela 2. Nadzorovano opazovanje in opazovanje – razlike

	Nadzorovano opazovanje	Opazovanje
Namen zdravljenja	Ozdravitev	Lajšanje težav
Spremljanje	Načrt	Prilagojeno bolniku
Diagnostični postopek	Digitorektalni pregled, PSA, ponovna biopsija, mpMRI	Ni določen
Pričakovana življenjska doba	> 10 let	< 10 let
Cilj	Zmanjšati neželene posledice zdravljenja, vendar brez vpliva na preživetje	Zmanjšati neželene posledice zdravljenja
Pripomba	Rak prostate z nizkim tveganjem	Primerno za vse stadije bolezni

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Operacijo prostate, ki jo izvedemo pri raku prostate, imenujemo radikalna prostatektomija in jo lahko opravimo retropubično z odprto, laparoskopsko ali robotsko asistirano metodo. Drug možni pristop je prek presredka. Operacija je tehnično zahtevna, vendar velja danes za rutinski kirurški poseg. Delo ameriškega urologa Walsha na področju kirurške anatomije prostate je pripomoglo k razvoju operativne tehnike z nizkim deležem zapletov, majhno izgubo krvi ter ohranitvijo urinske kontinence in potence. Kirurg med operacijo odstrani prostato, semenske mešičke in pelvične bezgavke, če je verjetnost zasevkov v njih več kot sedemodstotna (verjetnost določimo s pomočjo nomogramov). Po odstranitvi prostate naredimo anastomozo med sečnim mehurjem in sečnico, da je ohranjena pot odvajanja vode. Kirurg med operacijo stremi k ohranitvi mišice zapiralke sečnice, živcev za erekcijo, popolni odstranitvi raka, minimalni izgubi krvi in minimalni poškodbi okolnih struktur.

Odprta (klasična) radikalna retropubična prostatektomija

Operacija poteka v splošni anesteziji. Kirurg opravi rez kože v predelu spodnjega dela trebuha, preide skozi podkožje in mišično steno v Retziusov prostor. Prikaže si endopelvično fascijo in predel, v katerem potekajo velike žile v medenici – arterija in vena iliaka komunis z vejama. Ob velikih žilah se nahajajo limfne poti z bezgavkami, ki jih odstranimo, če je verjetnost zasevkov v njih več kot sedemodstotna. Sledi odprtje endopelvične fascije in prekinitev dorzalnega venskega pleteža, pod katerim se nahaja sečnica. Sečnico prekinemo na ravni utrikulusa, izven zunanjega uretralnega sfinktra, ki mora ostati nepoškodovan, če želimo, da bo bolnik po operaciji kontinenten. Prostato nato sproščamo retrogradno – od apeksa proti bazi. Če nam razmere dopuščajo, skušamo ohraniti živčno-žilna

snopa, ki potekata tik ob prostati in sta ključna za erekcijo. Takšen poseg, ko obojestransko ohranimo živčno-žilni splet, imenujemo nerve-sparing. V predelu baze prostate odpremo rektoprostatično fascijo (Denonvillierjeva fascija), pod katero se nahajajo duktusa in semenska mešička. Duktusa prekinemo, semenska mešička pa odstranimo skupaj s prostato. Prostato s semenskima mešičkoma pošljemo na patohistološki pregled. Na koncu prišijemo sečni mehur na sečnico (vezikouretralna anastomoza), vstavimo urinski kateter in dren ter zašijemo rano po plasteh. Urinski kateter služi drenaži seča in lažjemu celjenju anastomoze med sečnim mehurjem in sečnico. Sedem do deset dni po operaciji opravimo rentgensko preiskavo cistogram, s katero ocenimo, ali je anastomoza zaceljena. Če ni ekstravazata, urinski kateter odstranimo.



Slika 5. Normalni cistogram



Slika 6. Cistogram z ekstravazatom

Laparoskopsko in robotsko asistirana laparoskopska radikalna prostatektomija

Principi laparoskopske in robotsko asistirane laparoskopske radikalne prostatektomije so podobni kot pri odprti (klasični) radikalni prostatektomiji. Operacije potekajo v splošni anesteziji. Pri obeh metodah kirurg odstrani pelvične bezgavke in prostato s semenskimi mešički ter naredi anastomozo med sečnim mehurjem in sečnico. Laparoskopske operacije so znane kot minimalno invazivne. Pri laparoskopskem pristopu kirurg operira skozi majhne luknjice v telesu s troakarji, uporablja posebne inštrumente in endoskopsko kamero. Bistvene prednosti laparoskopske kirurgije so v manjši izgubi krvi, manjših poškodbah okolnih struktur, krajši hospitalizaciji, hitrejšemu okrevanju, manjši porabi antibiotikov in analgetikov po operaciji ter boljšem estetskem rezultatu. Kirurški rezi so manjši.

Obstajajo pa tudi slabosti minimalno invazivnih posegov. Oprema zahteva, da kirurg premika inštrumente med gledanjem slike na zaslonu. Kirurg mora premikati inštrumente v nasprotni smeri od cilja, ki ga vidi na zaslonu, kar zahteva dobro koordinacijo vida in rok ter ustrezno spretnost. Druge pomanjkljivosti

laparoskopskih operacij so omejena gibljivost inštrumentov, zmanjšan občutek za dotik in povečana občutljivost inštrumentov na gibe rok.

Slabosti laparoskopske kirurgije so skoraj odpravili kirurški roboti, ki so jih začeli uporabljati pred več kot tridesetimi leti. Sistem za robotsko asistirane operativne posege da Vinci Xi je trenutno najmodernejši robot na področju kirurških strok. Kirurgu omogoča izvedbo večjih, zapletenih kirurških posegov skozi majhne reze. Zaradi desetkrat povečane slike, ki je tridimenzionalna, je izvedba posega natančnejša. Inštrumenti delujejo podobno kot gibi rok pri odprti kirurgiji, vendar brez morebitnega tresenja rok. Sistem upravlja kirurg prek posebne konzole in inštrumentov, ki so vpeti na bolnika. Posnema izkušnjo odprte operacije z ohranjanjem naravnega odnosa oko-roka-inštrument in omogoča intuitiven nadzor inštrumentov.



Slika 7. Laparoskopsko asistirana radikalna prostatektomija



Slika 8. Robotski sistem daVinci Xi

Radikalna perinealna prostatektomija

Operacija poteka v splošni anesteziji, v ginekološkem položaju. Kirurg opravi rez v predelu presredka, med anusom in skrotumom. Sledita odstranitev prostate s semenskimi mešički ter vezikouretralna anastomoza. Zaradi težje ohranitve erekcije in nedostopnosti bezgavk izvajajo operacijo le redki centri po svetu.

Eksperimentalno lokalno zdravljenje raka prostate

Kriokirurgija prostate Kriokirurgija je kirurško uničevanje bolezensko spremenjenih delov telesa z zelo nizkimi temperaturami. Postopek izkorišča uničevalno moč zamrzovanja celic, saj se v njih tvorijo kristali ledu, ki poškodujejo celične membrane, kar povzroči propad celic. Obenem zamrzovanje povzroča dehidracijo, ki se kaže v proteinski denaturaciji ter stagnaciji krvi v mikrocirkulaciji, kar posledično povzroči ishemijo.

HIFU (high-intensity focused ultrasound) prostate HIFU je postopek, s katerim povzročimo mehansko in toplotno okvaro tkiva. Cilj postopka je, da se ustvari

temperatura, višja od 65 °C, kar povzroča koagulativno nekrozo tkiva. Poseg se izvaja v splošni ali spinalni anesteziji. Med posegom bolnik leži na boku. V eni uri se obdela približno 10 g tkiva.

Fokalna terapija raka prostate Ta vrsta terapije se izvaja na štiri načine: s HIFU, kriokirurgijo, fotodinamično terapijo in radiofrekvenčno ablacijo (RFA). Z različnimi pristopi uničujemo le tiste dele prostate, na katerih je bil dokazan rak.

Zapleti po radikalni prostatektomiji

Neposredni zapleti zaradi same operacije so redki (smrtnost do 2 %, globoka venska tromboza do 8 %). Bolniki po operaciji ne morejo imeti otrok po naravni poti. Najpogostejši trajni zapleti so blaga urinska inkontinenca (4–50 %), pozitivni kirurški robovi, striktura anastomoze, impotenca (29–100 %) in erektilna disfunkcija oz. impotenca. Možni so še limfedem, ingvinalna kila, skrajšanje penisa in spremenjen občutek orgazma.

Urinska inkontinenca Z večanjem števila posegov in izboljšanjem tehnike operacije se je odstotek težje inkontinence močno zmanjšal. V večini centrov se giblje okoli pet odstotkov. Večinoma gre za stresno inkontinenco, ko seč uhaja pri kašljanju ali težji telesni dejavnosti. Popolna inkontinenca se pojavi v manj kot enem odstotku in se bistveno izboljša po enem letu po operaciji, zato je priporočljivo odložiti invazivno zdravljenje inkontinence. Lažjo in srednje težko inkontinenco poskušamo zdraviti medikamentozno z antimuskarinskimi zdravili, ki zmanjšajo aktivnost gladkih mišic detruzorja sečnega mehurja. Kadar medikamentozna terapija ni uspešna, bolnikom pomagamo kirurško, tj. s povečevanjem upora v sečnici. Ob sečnico lahko apliciramo različne snovi, vstavimo vanjo manjše balone ali sečnico podložimo s trakovi. Pri popolni inkontinenci je potrebna vstavitev umetnega sfinktra. Včasih povzroča inkontinenco in tanek curek zožitev sečnice v predelu anastomoze med mehurjem in sečnico (striktura anastomoze). Pri teh bolnikih s preprostim endoskopskim posegom zožitev prerežemo na več mestih in mesto anastomoze široko razpremo.

Pooperativna erektilna disfunkcija oz. impotenca Kljub poskusu ohranitve živčno-žilnega snopa prihaja po radikalni prostatektomiji pogosto do erektilne disfunkcije. Vzrok so poškodbe kavernoznih živcev in žil ob sečnici in prostati ter slaba preskrba spongioznih teles spolovila s kisikom. Zaradi kronične hipoksije pride do apoptoze gladkomišičnih celic, kar povzroči povečano nalaganje vezivnega tkiva in slabo raztegljivost spongioznih teles. Za preprečevanje poškodb je ključna kirurška tehnika in poznavanje anatomije. Po operaciji nastanek naštetih sprememb lahko nekoliko zmanjšamo z zgodnjo uporabo zaviralcev encima fosfodiesteraze tipa 5 (zaviralci PDE5) ali intrakavernoznih injekcij alprostadila. Pomembno je, da jih bolnik uporablja zvečer, saj imajo nočne erekcije tudi sicer preventivni učinek pri ohranjanju erektilne funkcije. Spontana erekcija se lahko povrne šele 12 do 18 mesecev po operaciji. Če medikamentozna terapija ni bila uspešna, lahko bolniku kirurško v penis vgradimo protezo.

Radikalna prostatektomija ostaja ena najpogostejših uroloških operacij. Z večjim številom operacij se izboljšujeta tehnična dovršenost in zdravljenje zapletov. Tehnološki napredek z uporabo izpopolnjenih laparoskopskih inštrumentov, tridimenzionalne endoskopske slike z odlično ločljivostjo in pojav robotov v kirurgiji prispevajo k izboljšanju rezultatov.

RADIKALNO OBSEVANJE

Zdravljenje raka prostate z obsevanjem omogoča enako dolgoročno preživetje kot zdravljenje z operacijo ob vsaj primerljivi kakovosti življenja. S sodobnimi tehnikami obsevanja obsevamo prostato z visoko dozo, medtem ko je doza na okolne zdrave organe nizka. Tveganje za nastanek neželenih posledic zdravljenja, ki bi pomembno zmanjšale bolnikovo kakovost življenja, je nizko.

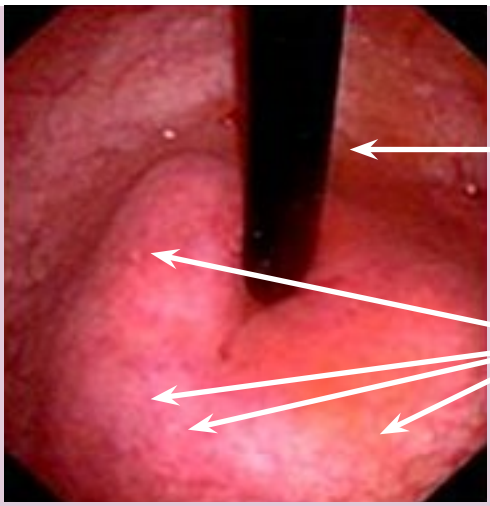
Obsevanje je lahko:

- zunanje (teleradioterapija), na obsevalnih napravah (npr. linearnih pospeševalnikih);
- notranje (brahiradioterapija), pri katerem vir sevanja vnesemo v samo prostato.

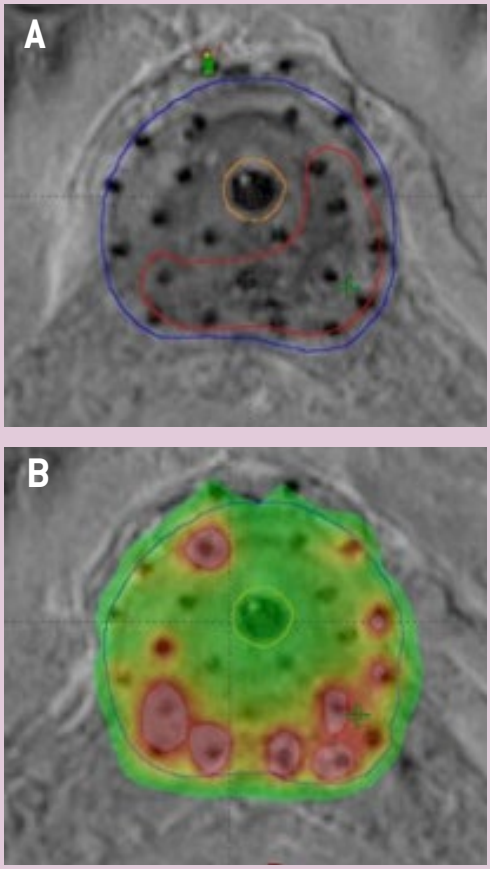
Vsi bolniki pred načrtovanjem obsevanja za oceno lokalne razširjenosti bolezni opravijo mpMRI medenice. Izjema so bolniki, pri katerih MRI slikanje ni mogoče zaradi srčnega spodbujevalnika, kovinskih tujkov ipd. Poznavanje lokalnega obsega bolezni vpliva na odločitev o vrsti zdravljenja in omogoča, da je načrtovanje obsevanja natančnejše.

Tehnično izvedljivost notranjega obsevanja presodimo s pomočjo transrektalnega ultrazvoka (TRUZ) prostate v razmerah, v kakršnih izvajamo notranje obsevanje. Pozorni smo na velikost prostate, morebitno vtiskanje prostate v sečnik in anatomske posebnosti: pri nekaterih bolnikih izvedljivost posega otežuje ozka medenica, zato je del prostate teže dostopen za vstavljanje vodil. Pri dokončni odločitvi o vrsti obsevanja upoštevamo še izraženost bolnikovih težav, spremljajoče bolezni (sladkorna bolezen, antikoagulantno zdravljenje idr.) in bolnikove želje.

Pri *notranjem obsevanju* vir sevanja (zrno radioaktivnega iridija) vnesemo v samo prostato. Pod nadzorom TRUZ skozi kožo v področju presredka v prostato vstavimo 20 do 30 votlih plastičnih igel (vodil). Ob koncu posega opravimo cistoskopijo z gibljivim cistoskopom, da preverimo, ali so igle vstavljene ustrezno globoko. Načrtovanje notranjega obsevanja temelji na MRI prostate z vstavljenimi vodili. Vstavljena vodila povežemo z obsevalno napravo, ki vodi zrno radioaktivnega iridija vzdolž vstavljenih vodil. Samo obsevanje je običajno opravljeno v pol ure.



Slika 9. Cistoskopsko preverjanje ustreznosti globine igel

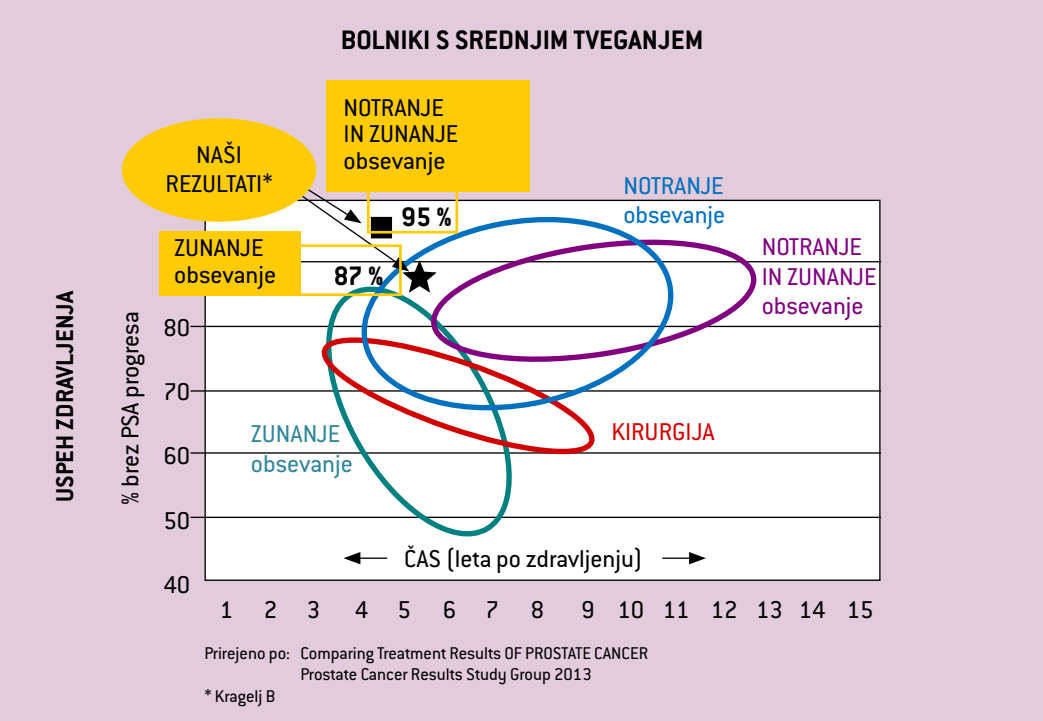


Slika 10. Notranje obsevanje prostate: a) MRI prostate z vstavljenimi vodili (tumor je orisan z rdečo črto); b) Obsevalni načrt

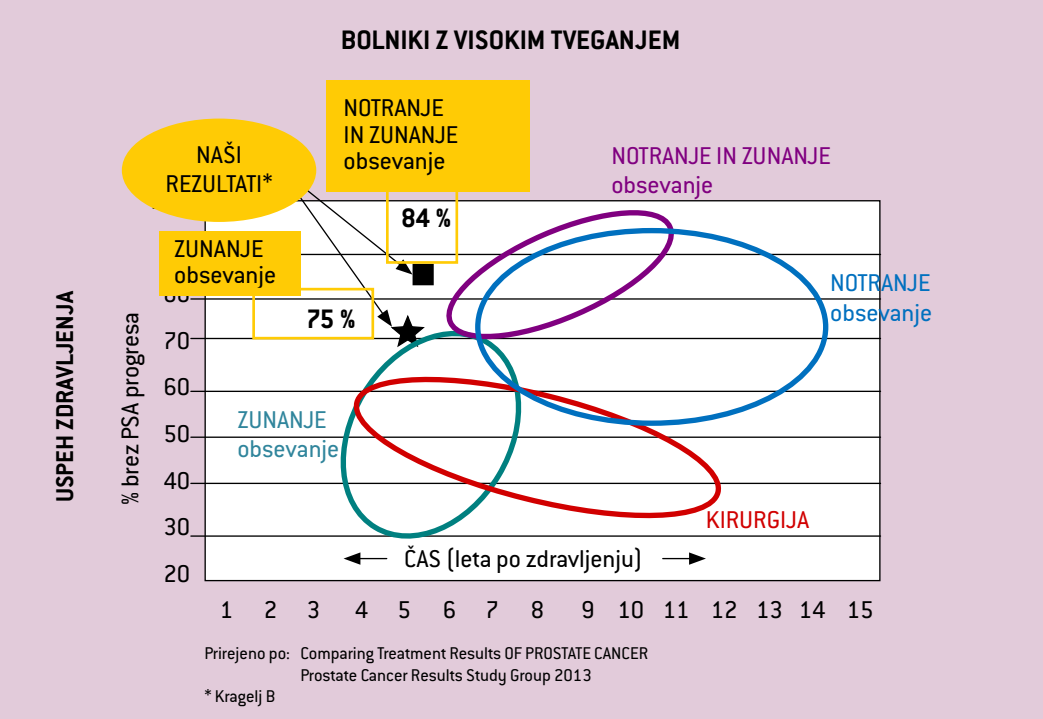


Slika 11. Bolnik z vodili, vstavljenimi v prostato, pripravljen za začetek notranjega obsevanja

V primerjavi z zunanjim omogoča notranje obsevanje, da prostato zdravimo z višjo dozo, kar povečuje učinkovitost in se izraža v odličnem lokalnem spremljanju bolezni. Pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni je zdravljenje, ne glede na vrsto, uspešno v več kot 80 odstotkih. Notranje obsevanje samo ali v kombinaciji z zunanjim obsevanjem je bilo najbolj učinkovito zdravljenje v skupini s srednje visokim tveganjem. Pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni je bilo najbolj učinkovito kombinirano zdravljenje: notranje in zunanje obsevanje ob sočasni hormonski terapiji.



Slika 12. Rezultati raziskave PCSRG in umestitev rezultatov obsevanja na Onkološkem inštitutu Ljubljana (naši rezultati). V rumenih poljih so prikazani deleži bolnikov v skupini s srednje visokim tveganjem, pri katerih po petih letih nismo ugotavljali ponovitve bolezni oziroma porasta PSA.



Slika 13. Rezultati raziskave PCSRG in umestitev rezultatov obsevanja na Onkološkem inštitutu Ljubljana (naši rezultati). V rumenih poljih so prikazani deleži bolnikov v skupini z visokim tveganjem, pri katerih po petih letih nismo ugotavljali ponovitve bolezni oziroma porasta PSA.

Zunanje obsevanje poteka na obsevalnih napravah, pri katerih se vir sevanja nahaja zunaj bolnikovega telesa. Žarki, ki jih seva naprava iz različnih smeri okoli bolnika, se sekajo v področju prostate, kjer se oblikuje področje visoke doze.

Za zagotavljanje prostorske natančnosti obsevanja bolnikom med postopkom priprave na obsevanje v prostato vstavimo markacijska zlata zrna. Poseg običajno opravimo v lokalni anesteziji pod nadzorom TRUZ. Sledita CT-slikanje medenice in MRI prostate, ki sta opravljena v povsem enaki legi in v enakih razmerah. Združitev CT- in MRI-slik omogoča jasnejši prikaz prostate in področja tumorja. Obsevanje je slikovno vodeno: neposredno pred vsakodnevnim obsevanjem s pomočjo vstavljenih zrn preverimo ustreznost lege obsevanega področja v prostoru (primerjava posnetka, narejenega med postopkom priprave, in aktualnega posnetka). Natančna določitev tarče s pomočjo mpMRI prostate, sodobne obsevalne tehnike, ki omogočajo, da visokodozno območje natančno posnema obliko prostate, in sprotno preverjanje lege prostate neposredno pred vsakim obsevanjem omogočajo učinkovito zdravljenje in nizko tveganje za nastanek pomembnih zapletov.



Slika 14. Linearni pospeševalnik, kjer poteka zunanje obsevanje bolnikov z rakom prostate



Slika 15. Obsevalni načrt: področje visoke doze (rdeče) se tesno prilega obliki prostate.

Zapleti zdravljenja z obsevanjem

Pozne neželene posledice zdravljenja z obsevanjem pri bolnikih z rakom prostate običajno ne vplivajo pomembno na kakovost življenja. Na pojavnost zapletov vplivajo doza sevanja, ki jo prejmejo okolni zdravi organi (sečnik, danka, zadnjik), obseg bolezni oz. preraščenosti okolnih tkiv s tumorjem in indvidualna občutljivost tkiv obsevanih bolnikov na ionizirajoče sevanje. Zapleti zdravljenja se lahko kažejo v spremembah pri odvajanju seča ali blata in v zmožnosti erekcije. Da bi se izognili pomembnim zapletom zdravljenja, upoštevamo priporočene omejitve doze, ki veljajo za zdrava tiva, medtem ko na (radio)občutljivost tkiv posameznikov ni mogoče vplivati.

Natančno izvedeno kombinirano obsevanje (zunanje in notranje) se je tudi na podlagi lastnih izkušenj izkazalo za učinkovito in varno. Tveganje za uhajanje seča je po obsevanju nekajkrat manjše kot po operaciji. Težave z odvajanjem blata, ki se lahko pojavijo po zdravljenju z obsevanjem, so običajno za bolnike spremenljive. V tujih raziskavah, ki so primerjale zmožnost ohranitve erekcije, se je obsevanje izkazalo za varnejše kot operacija, tj. z manjšim tveganjem za nezanesljivo in nezadostno erekcijo oz. z manjšo verjetnostjo za nastanek težav pri spolnem odnosu (velja za začetna leta po zdravljenju).

POOPERATIVNO OBSEVANJE

Gre za obsevanje ležišča prostate po predhodni odstranitvi prostate. Ločimo dve obliki.

- *Dopolnilno obsevanje*, ki pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, zmanjša tveganje za biokemično in lokalno ponovitev bolezni. Korist je bila potrjena v treh prospektivnih randomiziranih raziskavah; največja dobrobit se je izkazala pri bolnikih s pozitivnim kirurškim robom po operaciji, korist pa pričakujemo tudi pri bolnikih z ekstrakapsularnim širjenjem tumorja, z zajetostjo semenskih mešičkov in visokim seštevkom po Gleasonu. Začetek obsevanja prilagodimo vzpostavitvi kontinence oziroma stabilizaciji morebitne inkontinence. Obsevamo torej bolnike, pri katerih je vrednost PSA po radikalni prostatektomiji ustrezno nizka (v nemerljivem območju), vendar imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni. Za pooperativno obsevanje se ne odločamo pri vseh bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo, temveč nekatere spremljamo z določanjem vrednosti PSA.
- *Reševalno obsevanje*, ki je indicirano v primeru naraščanja vrednosti PSA po radikalni prostatektomiji. Za uspešnost reševalnega obsevanja je pomembna višina vrednosti PSA pred začetkom obsevanja: pričakovana korist je večja pri nižji vrednosti PSA. Vrednost PSA pred začetkom obsevanja naj ne bi presegala 0,5 mcg/l. Občutljivost slikovnih preiskav pri tako nizki vrednosti PSA je prenizka, zato se jih ne priporoča. Ob kliničnem sumu na lokalno ponovitev bolezni priporočajo mpMRI slikanje medenice. Pri vrednostih PSA nad 1 mcg/l je preiskava izbora trenutno PET-CT s holinom. Obsevanje pri t. i. biokemični ponovitvi bolezni daje možnost ozdravitve.

SPREMLJANJE BOLNIKOV PO RADIKALNEM ZDRAVLJENJU

Bolnike spremljamo zaradi:

- možnosti ponovitve bolezni,
- spremljanja neželenih učinkov zdravljenja.

ZDRAVLJENJE RAZŠIRJENEGA RAKA PROSTATE

HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Zdravljenje raka prostate s hormoni oziroma zdravili, ki vplivajo na raven hormonov v telesu, je ustaljen način zdravljenja napredovalega raka prostate. Leta 1941 sta znanstvenika Huggins in Hodges ugotovila, da se celice raka prostate odzivajo na znižanje ravni testosterona z apoptozo. Za to odkritje je urolog dr. Huggins leta 1966 prejel Nobelovo nagrado. Moški spolni hormoni spodbujajo rast ter vplivajo na delovanje in razmnoževanje normalnih in rakavih celic prostate. Testosteron omogoča rast in ohranjanje celic raka prostate. Največ testosterona proizvedejo testisi, 5–10 odstotkov se ga proizvede v nadledvičnicah. Če celicam raka prostate odvzamemo testosteron, te programsko propadejo (apoptoza), kar je temelj hormonskega zdravljenja.

Hormonska terapija lajša težave in preprečuje zaplete pri bolnikih z napredovalim rakom prostate. Ni dokazov, da bi omenjena terapija podaljševala življenje.

Androgeno deprivacijo lahko dosežemo z:

- zavoro izločanja androgenov iz mod (kirurška ali kemična kastracija),
- zavoro delovanja cirkulirajočih androgenov na ravni receptorjev (antiandrogeni),
- kombinacijo (popolna androgena blokada).

Indikacije za antiandrogeno deprivacijo so:

- rak prostate z oddaljenimi zasevki,
- rak prostate z zasevki v bezgavkah,
- v kombinaciji z obsevanjem.

Kastracija

Kirurška kastracija (bilateralna orhidektomija) Je zlati standard hormonskega zdravljenja raka prostate. Operacijo lahko opravimo v splošni ali lokalni anesteziji. Odstranimo testikularno tkivo, ki je zadolženo za proizvodnjo testosterona. Raven testosterona praviloma pade pod 20 ng/dl v manj kot dvanajstih urah. Po operaciji ni več mogoče pridobiti tkiva nazaj; operacija je ireverzibilna, ob tem pa ima tudi psihološki vpliv na bolnika zaradi izgube »moškosti«, zato sama metoda pri nekaterih bolnikih z rakom prostate ni priljubljena.

Kemična kastracija Agonisti ali antagonisti gonadoliberina (angl. Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone, LHRH), ki zmanjšajo vrednosti serumskega testosterona na 5 do 10 odstotkov običajnih vrednosti (na t. i. kastracijske vrednosti; < 1,7 nmol/l), povratno znižujejo raven testosterona v krvi.

- *LHRH agonisti* delujejo centralno, v možganih. Med seboj se razlikujejo po načinu aplikacije. Lahko jih apliciramo pod kožo ali v mišico. Vsi so podobno uspešni pri zniževanju koncentracije testosterona v krvi, ki v 2–4 tednih v 85 % pade na kastracijski nivo. Na voljo so v obliki 1, 3, 6 in 12 mesečnih depojev. V začetni fazi delovanja LHRH agonistov pride do dviga testosterona v krvi

(t.i. »flare-up« fenomen), kar pri napredovali obliki raka prostate lahko vodi do zapletov. Bolečine v kosteh se lahko povečajo, lahko pride do zapore odvajanja seča, do poslabšanja funkcije ledvic in tvorjenja strdkov. Zato v prvih tednih poleg LHRH agonista bolnikom predpišemo v terapijo še steroidni/nesteroidni antiandrogen.

- *Antagonisti gonadoliberina* znižujejo testosteron hitro. Pri zdravljenju z njimi ne pride do prehodnega dviga testosterona v krvi kot po aplikaciji gonadoliberinskih agonistov. Težave, ki so jih povzročala zdravila te skupine, so bile hude alergične reakcije, ki pa so jih odpravili. Glavni stranski učinek je boleča aplikacija, ki jo občuti 40 odstotkov bolnikov.

Najpogostejši stranski učinki hormonskega zdravljenja so napadi vročice, zmanjšanje libida, erektilna disfunkcija in zmanjšanje kostne gostote (osteoporoza). Terapija z antagonisti in agonisti LHRH zmanjšuje kostno in mišično maso (osteopenična sarkopenija). Redkeje pride do nagnjenosti k sladkorni bolezni in aterosklerozi, tako da je treba v določenih primerih opraviti pred samim začetkom zdravljenja dodatni pregled pri diabetologu oziroma kardiologu. Bolnikom nadomeščamo kalcij in dodajamo vitamin D. Svetujemo fizično aktivnost, opustitev uživanja alkohola, prenehanje kajenja in prehrano, bogato s kalcijem.

Antiandrogeni

Antiandrogeni so skupina zdravil, ki tekmujejo za mesto vezave na receptor s testosteronom. Ločimo steroidne in nesteroidne antiandrogene. Razlika je v tem, da ostane koncentracija testosterona v krvi po terapiji z nesteroidnimi antiandrogeni enaka, lahko celo višja. Tako so stranski učinki v smislu erektilne disfunkcije in zmanjšanja spolne moči redkejši, kostna masa ostaja neprizadeta. Kakovost življenja je višja. Glavni stranski učiniki nesteroidnih antiandrogenov so povečane, občutljive prsi, kar spremlja 70 odstotkov bolnikov. Steroidni antiandrogeni imajo hujše stranske učinke v smislu povečanja možnosti kardiovaskularnih dogodkov in hepatotoksičnosti.

Hormonsko zdravljenje raka prostate je dolgotrajno. Zato je potrebno redno in skrbno spremljanje bolezni in stranskih učinkov zdravil. Na zdravniških kontrolah ugotavljamo uspešnost zdravljenja z zdravili in iščemo stranske učinke, povezane z jemanjem zdravil. Približno 20 odstotkov bolnikov ne doseže primernega znižanja testosterona v krvi. Ob sumu na napredovanje bolezni opravimo CT trebuha, prsnega koša in scintigrafijo skeleta.

SISTEMSKA KEMOTERAPIJA

Do nedavnega je veljalo, da zdravljenje s kemoterapijo prihaja v poštev samo pri bolnikih z razsejanim, na kastracijo odpornim rakom prostate (rKORP). Več kliničnih raziskav faze III (npr. raziskavi STAMPEDE in CHAARTED) je pred kratkim proučevalo docetaksel tudi pri bolnikih, ki so sicer imeli na kastracijo odziven razsejani rak prostate. V teh kliničnih raziskavah, ki so primerjale kombinacijo kastracijskega zdravljenja in docetaksela proti samemu kastracijskemu

zdravljenju, so imeli izrazito daljše preživetje bolniki, zdravljeni s kemoterapijo. Večina bolnikov v teh kliničnih raziskavah je imela de novo razsejano bolezen, kar pomeni, da je bil njihov rak prostate razsejan že ob odkritju bolezni. Danes zdravljenje s kemoterapijo z docetakselom lahko ponudimo tudi bolnikom, ki šele začenjajo kastracijsko zdravljenje zaradi napredovale bolezni.

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z NA KASTRACIJO ODPORNIM RAKOM PROSTATE

Pri večini bolnikov z razsejanim rakom prostate ima ključno vlogo v razvoju in napredovanju bolezni aktiviran androgenski receptor (AR). Temelj začetnega hormonskega zdravljenja je zato kastracija, bodisi kirurška (bilateralna orhidektomija) bodisi kemična z agonisti ali antagonisti gonadoliberina, ki zmanjša vrednosti serumskega testosterona na 5 do 10 odstotkov običajnih vrednosti (na t. i. kastracijske vrednosti; < 1,7 nmol/l). Pri kastriranem moškem namreč nekaj androgenov še zmeraj nastaja v nadledvičnih žlezah. S tem dosežemo odtegnitev testosterona rakavim celicam in tako preprečimo aktivacijo AR.

Med kastracijskim zdravljenjem razsejanega raka prostate bolezen čez čas (v povprečju v približno dveh letih) neizbežno napreduje in tako postane odporna na tovrstno hormonsko zdravljenje. Kljub prvotnemu prepričanju, da AR ne igra nobene vloge pri razvoju na kastracijo odpornega raka prostate (KORP), so nedavna znanstvena dognanja dokazala ravno nasprotno. Za stimulacijo čezmerno izraženega in strukturno spremenjenega AR pri KORP zadostuje že zelo majhna koncentracija androgenov, teh pa pri kastriranem moškem z rakom prostate ne tvorijo samo nadledvične žleze (dehidroepiandrosterona in androstenediona), temveč tudi tumorsko tkivo. V tumorskem tkivu poteka tako pretvorba adrenalnih androgenov v testosteron kot tudi lokalna *de novo* sinteza androgenov zaradi čezmerne izraženosti encimov, udeleženih pri steroidogenezi (npr. encimski kompleks CYP 17, 17α-hidroksilaza, C17-20 liaza). Zato je pri bolnikih z razsejanim na kastracijo odpornim rakom prostate (rKORP) koncentracija androgenov v samem rakavem tkivu višja kot v krvi.

Ob napredovanju bolezni so običajno že prisotni oddaljeni zasevki in serumska vrednost PSA postopoma narašča. Pogosto imajo bolniki v tej fazi bolezni že številne težave, vključno z bolečinami zaradi kostnih zasevkov in splošno oslabelostjo. Za nadzor bolezni pri bolnikih z rKORP uporabljamo sodobne oblike hormonskega zdravljenja, kemoterapijo in Ra-223. Pri vsakem bolniku z napredovalim rakom prostate je zelo pomembno tudi ustrezno podporno zdravljenje, vključno z ustrezno protibolečinsko terapijo in paliativnim obsevanjem.

Hormonska terapija pri rKORP

Pri bolnikih z rKORP načeloma velja, da z medikamentoznim kastracijskim zdravljenjem (analogi ali agonisti LHRH) nadaljujemo, če že prej ni bila opravljena bilateralna orhidektomija.

Pri bolnikih z rKORP, ki so asimptomatski oziroma imajo malo simptomov zaradi napredovalega raka prostate, v prvi vrsti pride v poštev zdravljenje s sodobnejšo hormonsko terapijo, z abirateron acetatom ali enzalutamidom. Abirateron acetat je selektiven in močan ireverzibilen zaviralec encima CYP 17, ki ta encim zavira približno desetkrat močneje kot ketokonazol. Z abirateron acetatom dosežemo t. i. trajno superkastracijsko stanje, v katerem so vrednosti serumskega testosterona in drugih androgenov tako rekoč nezaznavne. Enzalutamid je nesteroidni zaviralec AR, ki je bistveno močnejši kot starejši antiandrogen bikalutamid. Enzalutamid poleg zaviranja dimerizacije AR v citoplazmi rakave celice blokira tudi translokacijo AR v celično jedro in njegovo vezavo na DNA. V kliničnih raziskavah faze III je bila potrjena klinična dobrobit tako abirateron acetata kot tudi enzalutamida. Obe zdravilni učinkovini podaljšata preživetje bolnikov z rKORP in tudi izboljšata kakovost njihovega življenja. Abirateron acetat je relativno dobro prenosljiv, med njegovim jemanjem se lahko poveča tveganje za znižanje vrednosti kalija v krvi, zadrževanje tekočine v telesu, srčno popuščanje in okvaro jeter. Bolniki ga prejemajo v kombinaciji s kortikosteroidi. Pri enzalutamidu se od neželenih učinkov najpogosteje pojavljajo utrujenost, vročinski oblivi in prebavne težave. Enzalutamid se lahko jemlje brez kortikosteroidov.

Kemoterapija pri rKORP

Na podlagi objavljenih rezultatov številnih kliničnih raziskav faze II je še leta 1985 v strokovni javnosti prevladovalo mnenje, da kemoterapija pri bolnikih z rKORP ni učinkovita. Kasneje je bilo opravljenih več dobro zasnovanih kliničnih raziskav faze III, ki so potrdile korist citostatikov (mitoksantron, docetaksel in kabazitaksel) pri bolnikih z rKORP. Kemoterapija pri bolnikih z rKORP v prvi vrsti pride v poštev, ko bolezen napreduje hitro in so simptomi zaradi bolezni bolj izraženi. V primerjavi s hormonsko terapijo bolezen s kemoterapijo običajno obvladamo hitreje, kemoterapija pa je lahko učinkovita tudi pri bolnikih, ki imajo sicer že razvito odpornost na hormonsko zdravljenje.

Mitoksantron je antraciklinski citostatik, ki ga danes uporabljamo redkeje. Čeprav ne zagotavlja podaljšanja preživetja, pa lahko lajša težave, povezane z napredovalim rakom prostate in tako izboljša kakovost življenja. *Docetaksel* je taksanski citostatik, ki se v rakavi celici veže na že vgrajeni β-tubulin v mikrotubulih v fazi G2-M celičnega cikla, s čimer prepreči depolimerizacijo mikrotubulov in povzroči celično smrt. Docetaksel lahko olajša simptome zaradi napredovale rakave bolezni in tako izboljša kakovost življenja, podaljša pa lahko tudi preživetje bolnikov. V zadnjih letih so raziskovalci poskušali izboljšati učinkovitost docetaksela s kombiniranjem z različnimi novimi učinkovinami (npr. alogena vakcina GVAX, visoki odmerki vitamina D, antiangiogena agensa bevacizumab in aflibercept, imunomodulator lenalidomid idr.). V nasprotju s spodbudnimi rezultati v več kliničnih raziskavah faze II pa so bile negativne vse klinične raziskave faze III, ki so proučevale učinkovitost kombinacij docetaksela s temi novimi učinkovinami. *Kabazitaksel* je docetakselu podoben citostatik. Za dosego terapevtskega učinka obeh citostatikov je potrebna njuna zadostna koncentracija

v rakavi celici. Aktivno črpanje docetaksela iz rakave celice s pomočjo membranskega P-glikoproteina (P-gp) je pomemben mehanizem odpornosti proti docetakselu pri bolniku z rKORP. V nasprotju z docetakselom je kabazitaksel bistveno šibkejši substrat za P-gp. Kabazitaksel bolnikom z napredovalim rakom prostate lahko podaljša preživetje.

Kemoterapijo apliciramo v obliki intravenske infuzije. Taksanski citostatiki lahko povzročajo izgubo las (alopecijo), zavoro kostnega mozga (mielosupresijo), prehodne bolečine v kosteh in mišicah, okvaro živcev na prstih rok in nog (senzorično nevropatijo) in včasih tudi kožne spremembe. Redko med aplikacijo kemoterapije nastopi alergična reakcija. Vse oblike kemoterapije lahko povzročijo pojav povišane telesne temperature ob znižanih vrednosti belih krvnih celic v krvi, kar imenujemo febrilna nevtropenija.

Radij-223

Radij-223 (Ra-223) je radioaktivni agens, ki se po vbrizganju v telo hitro absorbira v področja osteoblastnih zasevkov v kosteh. Na mestu kostnih zasevkov Ra-223 seva visokoenergetske žarke alfa s kratkim dometom, ki uničujejo rakave celice. Ra-223 tako pomaga lajšati kostno bolečino, izboljšuje kakovost življenja in tudi podaljšuje preživetje. Ra-223 zaradi relativno kratkega dometa žarkov alfa manj okvari okolni kostni mozeg in zato povzroča manj mielosupresije kot stroncij in samarij, ki sicer oddajata žarke beta. Ra-223 je neškodljiv za okolico.

Podporno zdravljenje

Bolniki z napredovalim rakom prostate in zasevki v kosteh imajo povečano tveganje za zaplete, kot so potreba po obsevanju ali operaciji zaradi grozečega zloma kosti, zlomi kosti in utesnitev hrbtenjače. Z zoledronsko kislino in denosumabom, ki pa ne vplivata na samo kontrolo rakave bolezni, lahko tveganje za tovrstne kostne zaplete nekoliko zmanjšamo.

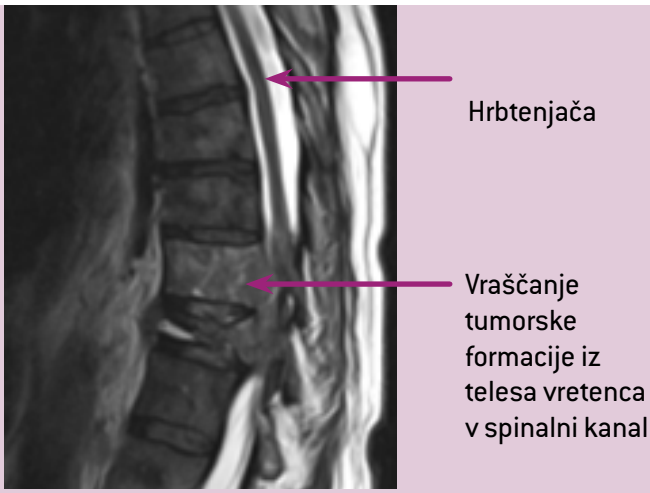
Zoledronska kislina je difosfonat, ki se veže na kosti in prek zaviranja osteoklastov zavira njihovo razgradnjo. Podobno monoklonsko protitelo *denosumab* prav tako zavira zorenje in delovanje osteoklastov. Zdravili sta odobreni za uporabo pri bolnikih, pri katerih se bolezen ne odziva več na kastracijsko zdravljenje, torej tistih, ki imajo rKORP. Zoledronska kislina in denosumab redko povzročata tudi resne neželene učinke, kot sta odmrtje (osteonekroza) dela čeljusti in znižanje vrednosti kalcija v krvi (hipokalcemija).

Paliativno obsevanje

Izvajamo ga pri napredovali bolezni z namenom lajšanja težav in izboljšanja kakovosti življenja. Prejeti odmerek sevanja je nižji, zato običajno ne pričakujemo pomembnejših stranskih učinkov zdravljenja. Najpogosteje obsevamo boleče kostne zasevke (protibolečinsko obsevanje), pri čemer že po enkratnem obsevanju v visokem odstotku pričakujemo zmanjšanje bolečin. Kostni zasevki imajo lahko za posledico tudi nevrološke težave (npr. ob pritisku na prestopišča možganskih živcev skozi lobanjsko bazo). Urgentno stanje je pritisk tumorske formacije na

hrbtenjačo s posledično utesnitvijo in para- oziroma tetraparezo. Kadar kirurška razrešitev (dekompresija) ni mogoča, je indicirano čimprejšnje urgentno obsevanje.

Pri lokalno napredovalem raku prostate in vraščanju tumorja v sečnik, ki povzroča hematurijo, obsevamo hemostiptično. Obsevanje lahko zmanjša tudi nekatere druge težave, ki jih povzroča bolezen: zmanjša pritisk na danko in olajša odvajanje blata, omogoči lažje odvajanje seča, kadar tumor povroča motnje v odtoku seča.



Slika 16. Utesnitev hrbtenjače



Slika 17. Lokalno napredovala bolezen z vraščanjem karcinoma prostate v sečnik

V zelo napredovali fazi bolezni, ko se rak prostate slabo odziva ali se ne odziva več na nobeno obliko zdravljenja, lahko bolnika mučijo številne težave, kot so bolečine, slabost, otekanje in izgubljanje telesne teže. V takšnih primerih je cilj zdravljenja lajšanje bolnikovih težav (paliativno zravljenje). Za vsakega bolnika z napredovalim rakom je priporočljivo, da je paliativne obravnave deležen že zgodaj v poteku bolezni (t. i. zgodnja paliativna obravnava). V klinični raziskavi faze III, ki je sicer vključevala bolnike z napredovalim pljučnim rakom, je zgodnja paliativna obravnava izboljšala tako kakovost življenja bolnikov kot tudi njihovo preživetje. Večina terminalnih rakavih bolnikov potrebuje za obvladovanje bolečine visoke odmerke narkotikov, zaradi možne obstipacije pa ob narkotikih nikoli ne smemo pozabiti na odvajala (laksative). Potrebna je tudi ustrezna psihološka in prehranska obravnava bolnikov.

Marius Konstantin Rebek, Janka Čarman, Borut Kragelj, Simona Borštnar

KARCINOM SEČNEGA MEHURJA, LEDVIČNEGA MEHA, SEČEVODA IN SEČNICE

Za rakom sečnega mehurja v Sloveniji vsako leto zboli okoli 320 bolnikov, kar je 3,4 odstotka vseh rakov pri moških in 1,3 odstotka pri ženskah. Razmerje pojavnosti med spoloma je 3 : 1 v korist moških. Rak ledvičnega meha in rak sečevoda sta redka. Razmerje med pojavnostjo raka sečnega mehurja, ledvičnega meha in sečevoda je bilo v zadnjem desetletju 30 : 2 : 1. Rak sečnice predstavlja manj kot en odstotek vseh rakov.

RAK SEČNEGA MEHURJA

V letu 2014 je bila večina (60 %) bolnikov starih med 60 in 79 let, kar 30 odstotkov pa starejših od 80 let. Manj kot odstotek bolnikov je bilo mlajših od 50 let. Pri treh četrtinah bolnikov je bolezen odkrita v omejeni obliki, pri četrtini pa kot lokalno napredovala ali razsejana.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Najpomembnejši dejavnik tveganja je kajenje. Drugi znani dejavniki tveganja so družinska obremenitev z rakom sečnega mehurja, mutacije genov HRAS, Rb1, PTEN/NMAC1, NAT2, GSTM1, nevrogeni mehur, pogoste bakterijske okužbe urotrakta ter okužbe z nekaterimi paraziti (*Schistosoma haematobium*), poklicna izpostavljenost karcinogenom (npr. aminobifenil in njegovi metaboliti, aromatski amini, benzidin in derivati, nekateri aldehidi, naftilamin, toluidin). V večji meri naj bi bili ogroženi delavci v kemični, lesni, usnjarski in gumarski industriji, v obratih za varjenje in izdelavo kablov in plastičnih snovi.

Tveganje za razvoj te bolezni je večje tudi pri bolnikih, ki so se že zdravili zaradi raka sečnega mehurja, ki so že prejemali nekatera zdravila za raka in obsevanje v predelu mehurja.

PATOLOGIJA

Najpogostejši histološki tip je prehodnocelični karcinom (več kot 90 %), redkejša sta ploščatocelični karcinom (6–8 %) in adenokarcinom (2 %).

Prehodnocelični karcinomi se razvrščajo glede na stopnjo diferenciacije po dveh razvrstitvah, ki sta obe v uporabi. Po razvrstitvi SZO iz leta 1973 jih delimo na: G1 – dobro diferencirani, G2 – zmerno diferencirani in G3 – slabo diferencirani. Po razvrstitvi SZO iz leta 1998 pa jih delimo na papilarno urotelno neoplazmo nizkega malignega potenciala, urotelni karcinom nizke stopnje in urotelni karcinom visoke stopnje diferenciacije.

ZNAKI BOLEZNI

Hematurija, bodisi makrohematurija ali mikrohematurija, je najpogostejši simptom pri raku sečnega mehurja. Makrohematurija je povezana z višjim stadijem bolezni. Na karcinom *in situ* posumimo, kadar bolnik ob hematuriji čuti stalno potrebo po odvajanju seča, ga peče in odvaja seč pogosteje. Pri mišično invazivnem karcinomu je lahko prisotna še bolečina, ki je povezana z zaporo odtoka seča iz mehurja ali sečevoda zaradi lokalnega razraščanja tumorja.

Tabela 3. Tveganje za raka glede na vrsto hematurije

Mirkohematurija	3–5 %
Makrohematurija	23 %

Tabela 4. Diferencialna dignostika hematurije

Urološki raki
Okužbe sečil
Kamni v sečilih
Bolezni prostate (BHP, prostatitis, karcinom prostate)
Intersticijski cistitis
Glomerulonefritis
Poškodbe sečil
Zdravila
Drugo

DIAGNOSTIKA

Mikroskopska preiskava seča pokaže morebitno mikrohematurijo. *Citološka preiskava seča* nam pokaže prisotnost morebitnih odluščenih malignih celic v seču. Ima visoko občutljivost pri detekciji urotelnega karcinoma visoke stopnje malignosti (do 84 %), vendar nizko pri detekciji urotelnega karcinoma nizke stopnje malignosti (do 16 %). Študije so ocenile občutljivost pri detekciji CIS med 28 in 100 odstotki. Specifičnost preiskave je v izkušenih rokah več kot 90-odstotna. Pozitiven izvid citologije seča kaže na prisotnost urotelnega karcinoma kjer koli v urotraktu, negativen izvid pa ga ne izključuje. Zato citologijo seča uporabljamo vedno skupaj s cistoskopijo.

V zadnjem času iščejo nadomestne *urinske teste*, ki bi imeli boljšo občutljivost v detekciji urotelnega karcinoma. UroVysion (FISH), Immunocyt/uCyt + , Nuclear matrix Protein 22, BTA stat, BTA TRAK itd. so urinski molekularni markeji, ki so pokazali v povprečju boljšo občutljivost za detekcijo urotelnega karcinoma, vendar pa nižjo specifičnost kot citološka preiskava seča. Zaradi tega za primarno detekcijo urotelnega karcinoma (pri katerem je specifičnost zelo pomembna) poleg cistoskopije še vedno raje uporabljamo citologijo seča.

Najpomembnejša preiskava je *cistoskopija*, ki jo bolnik opravi ambulantno. Če je tumor na cistoskopiji viden, opravimo v splošni ali regionalni anesteziji *palpacijo sečnega mehurja,* da določimo velikost in premakljivost tumorja, nato pa še *transuretralno resekcijo tumorja,* s čimer pridobimo tudi histološki material. V

zadnjem času uporabljamo princip *fluorescenčne cistoskopije*, pri kateri pred preiskavo mehur napolnimo s spojino, ki vsebuje 5-aminolevulinično kislino (ALA) ali heksaminolevulinično kislino (HAL), nato pa med cistoskopijo uporabimo vijolično namesto standardne bele osvetlitve. S tem se poveča prepoznava malignih tumorjev, posebno CIS (po metaanalizah se občutljivost za detekcijo poviša s 70 na 90 %).

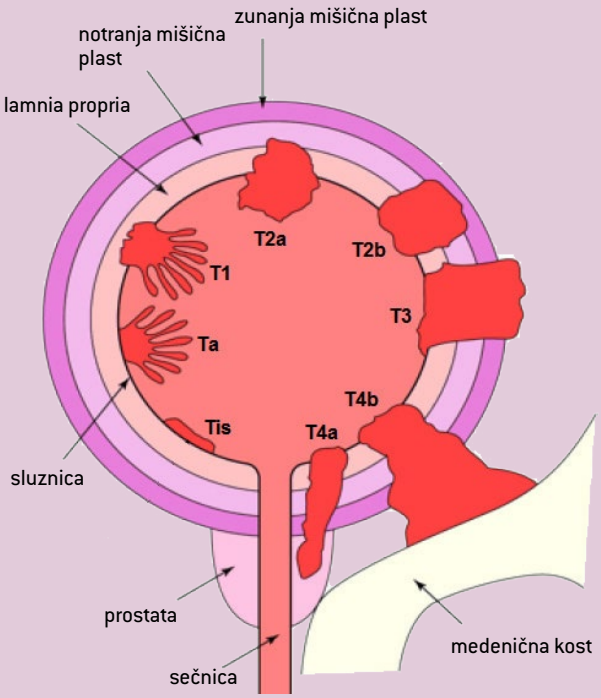
Če s cistoskopijo ne najdemo tumorja, prisotna pa je hematurija ali pozitivna citologija seča, je upravičena slikovna diagnostika zgornjega urotrakta. Priporoča se *CT-urografija,* v nejasnih primerih pa diagnostična *ureterorenoskopija.*

Slikovne preiskave so indicirane tudi pri histološko dokazanem mišično invazivnem urotelnem karcinomu ali mišično neinvazivnem urotelnem karcinomu visoke stopnje malignosti, ki se po prvotni resekciji ponavlja. Preiskavi izbora sta CT trebuha in/ali MRI trebuha ter CT prsnega koša. Namen preiskav je opredeliti stadij tumorja, saj sta od tega odvisna način nadaljnjega zdravljenja in prognoza.

STADIJ BOLEZNI

Pomembni podatki so opredelitev lokalne invazije, zasevanje v bezgavke, razrast bolezni v zgornji urotrakt in zasevanje v oddaljene organe (npr. jetra, pljuča, kosti, peritonej, plevra, nadledvične žleze). CT in MRI ne moreta natančno opredeliti mikroskopske invazije v perivezikalno maščevje (razlikovanje med T2 in T3a), zato je primarna naloga obeh slikovnih preiskav ugotovitev stadija T3b ali višjega.

Klinični stadij po razvrstitvi TNM določa globina invazije tumorja (T), zajetost trebušnih bezgavk z zasevki (N) in prisotnost zasevkov v oddaljenih organih (M). Globina invazije je prikazana na sliki 18. Prisotnost zasevkov v eni bezgavki male medenice označujemo kot N1, če je prizadetih več bezgavk v mali medenici, je to N2. Zajete bezgavke zunaj male medenice opredelimo kot N3.



Slika 18. Stadij bolezni določa globina invazije. Tis – karcinom in situ; Ta – neinvazivni papilarni karcinom; T1 – invazija tumorja v subepitelialno vezivno tkivo; T2 – invazija tumorja v mišico (T2a notranja polovica, T2b zunanja polovica); T3 – invazija tumorja v perivezikalno maščevje (pT3a mikroskopsko, pT3b makroskopsko); T4 – invazija tumorja v okolne organe (T4a prostata oz. maternica in nožnica, T4b medenična in/ali trebušna stena).

Karcinome, pri katerih je prizadeta samo sluznica stene sečnega mehurja z lamino proprio ali brez nje, uvrščamo med *mišično neinvazivne* tumorje sečnega mehurja (CIS, Ta, T1), ki jih imenujemo tudi *površinski karcinomi*. Karcinome, ki vraščajo v mišico ali globlje, pa uvrščamo med *mišično invazivne* tumorje sečnega mehurja.

ZDRAVLJENJE MIŠIČNO NEINVAZIVNEGA KARCINOMA SEČNIKA

Približno pri 75 odstotkih bolnikov z na novo odkritim karcinomom je tumor mišično neinvaziven. Dve tretjini karcinomov v tej skupini je nizke stopnje malignosti. Pogosto se lokalno ponovijo, vendar redko napredujejo v mišično invazivno obliko. Nasprotno pa karcinomi visoke stopnje malignosti pogosteje napredujejo v mišično invazivno obliko. Tveganje za ponovitev in napredovanje v mišično invazivne urotelne karcinome je torej odvisno od stadija, stopnje malignosti, prisotnosti karcinoma in situ, števila tumorjev, lastnosti, da se ponavljajo, in velikosti tumorja. Posebno slab dejavnik tveganja je prisotnost CIS, saj brez zdravljenja v več kot polovici primerov napreduje v mišično invazivni karcinom. Glede na številčnost naštetih dejavnikov tveganja za ponovitev in napredovanje lahko tumorje razdelimo na tumorje z nizkim tveganjem in tumorje z visokim tveganjem za ponovitev in napredovanje.

Transuretralna resekcija (TUR) tumorja je zdravljenje izbora. Pri tem je pomembno, da hkrati s tumorjem izrežemo ležišče tumorja, ki vsebuje tudi vlakna detruzorske mišice. Odsotnost globoke mišične plasti v resekcijskem vzorcu je povezana z značilno višjim tveganjem za ostanek tumorja v mehurju, zgodnjo ponovitev bolezni in napačno (nižje) ocenjenim stadijem tumorja. V primeru, da v histološkem vzorcu ni globoke mišične plasti ali da gre za tumor T1, je na mestu druga TUR 2–6 tednov po prvem posegu. V zadnjem času za boljšo detekcijo tumorjev (posebno CIS) med resekcijo uporabljamo fluorescenčno cistoskopijo.

Čeprav s transuretralno resekcijo lahko v celoti odstranimo tumor Ta ali T1, pa se ti tumorji lahko ponavljajo ali napredujejo v globlje plasti. Menijo, da je možen vzrok razpršitev tumorskih celic med posegom in njihova nova zasaditev v steno mehurja po posegu. Enkratna *intravezikalna kemoterapija* (npr. mitomicin) po posegu pri tumorjih z nizkim tveganjem za ponovitev in napredovanje pomembno zmanjša tveganje za ponovitev bolezni. Podoben učinek ima *intravezikalna instalacija Bacillus Calmette-Guérin (BCG)* pri tumorjih s srednjim in visokim tveganjem za ponovitev in napredovanje. Apliciramo jo večkrat v roku enega do treh let.

Sledenje bolnikov z mišično neinvazivnim karcinomom zahteva redne cistoskopije, ki jih načrtujemo glede na histološki izvid, pridobljen s prvo transuretralno resekcijo – redkeje pri karcinomu z nizkim tveganjem, pogosteje pri karcinomu z visokim tveganjem za ponovitev in napredovanje. Prav pri nazadnje navedenem zaradi tveganja za ponovitev v zgornjem urotraktu vsako leto priporočamo CT urografijo.

Bolniki s tumorjem T1 z visoko stopnjo malignosti ki se ponavlja, je obsežen, se ne odzove na terapijo s BCG in pri katerem je patolog našel še CIS, so posebno ogroženi za napredovanje bolezni in imajo slabšo napoved. Tej skupini bolnikov predlagamo zgodnjo radikalno cistektomijo, ki je sicer tradicionalno zdravljenje mišično invazivnega karcinoma.

ZDRAVLJENJE MIŠIČNO INVAZIVNEGA KARCINOMA SEČNIKA

Ob postavitvi diagnoze je mišično invazivni karcinom ugotovljen pri četrtini bolnikov. Z vraščanjem karcinoma v mišični sloj in skozi steno sečnega mehurja se veča tudi verjetnost zasevkov in s tem smrti. Petletno preživetje bolnikov z mišično invazivnim tumorjem, omejenim na sečni mehur, je več kot 75-odstotno. Pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo (tumorji T3-T4 in/ali pozitivne trebušne bezgavke) je petletno preživetje 25- do 35-odstotno.

Možnosti zdravljenja so:

- radikalna cistektomija,
- pred- (ali pooperativna kemoterapija) in radikalna cistektomija (ali obsevanje sečnega mehurja,
- obsevanje sečnega mehurja s sočasno kemoterapijo ali brez nje.

Radikalna cistektomija

Radikalna cistektomija z odstranitvijo regionalnih bezgavk je standardni način zdravljenja mišično invazivnega raka sečnega mehurja. Analize zdravljenja tumorjev T2 so pokazale, da imajo bolniki, pri katerih opravimo cistektomijo v devetdesetih dneh po postavljeni diagnozi raka, značilno boljše preživetje kot tisti, pri katerih je radikalno zdravljenje zakasnjeno.

Pri tej operaciji pri ženskah poleg sečnega mehurja in regionalnih bezgavk odstranimo tudi maternico, prednjo steno nožnice, jajčnike in sečnico. Pri moškem odstranimo mehur s prostato in semenskimi mešički ter regionalne bezgavke. Radikalna cistektomija se lahko izvede odprto, laparoskopsko ali laparoskopsko z asistenco robota.

Seč se lahko izpelje na več načinov:

- ureterokutana derivacija: sečevoda se izpeljeta neposredno na trebušno steno (bolnik ima dve urostomi z vrečkama);
- ilealni conduit: pri tej operaciji urolog sečevode napelje v del črevesa, ki ga izpelje na trebušno steno (urostoma in vrečka);
- kontinentni zbiralniki iz črevesa: urolog oblikuje zbiralnik iz dela črevesa, bolnik se sam kateterizira, urostomska vrečka ni potrebna;
- rekonstrukcija sečnega mehurja: urolog zbiralnik iz črevesa anastomozira s sečnico, bolnik prazni novi mehur s pritiskom na abdominalno steno ali s samokateterizacijo.

V zadnjem času se uvajajo tehnike cistektomije z ohranitvijo medeničnih organov. Cilj teh tehnik je ohranitev spolne funkcije tako pri moškem kot pri ženski, vendar ne na račun slabšega onkološkega rezultata. Obstaja več vrst teh operacij. Pri moškem npr. lahko ohranimo prostato, zgolj njeno kapsulo, nevrovaskularni pletež (pomemben za erektilno funkcijo). Pri ženski lahko ohranimo nevrovaskularni pletež, vagino, uterus. Primerni bolniki so tisti, ki si želijo ohraniti spolno funkcijo, imajo lokalno omejeno bolezen in nimajo tumorja v predelu prostate, sečnice ali vratu sečnega mehurja. Kljub ugodnim začetnim izidom ostaja zlati standard zdravljenja radikalna cistektomija.

Obsevanje

Obsevanje mišično invazivnega raka sečnika v kombinaciji s transuretralno resekcijo tumorja in sistemsko kemoterapijo pri skrbno izbranih bolnikih omogoča ohranitev sečnika, ob lokalni kontroli in preživetju, primerljivem s cistektomijo. Pri bolnikih z mišično invazivnimi tumorji sečnika, ki niso kandidati za cistektomijo, obsevanje predstavlja možnost zdravljenja z namenom ozdravitve.

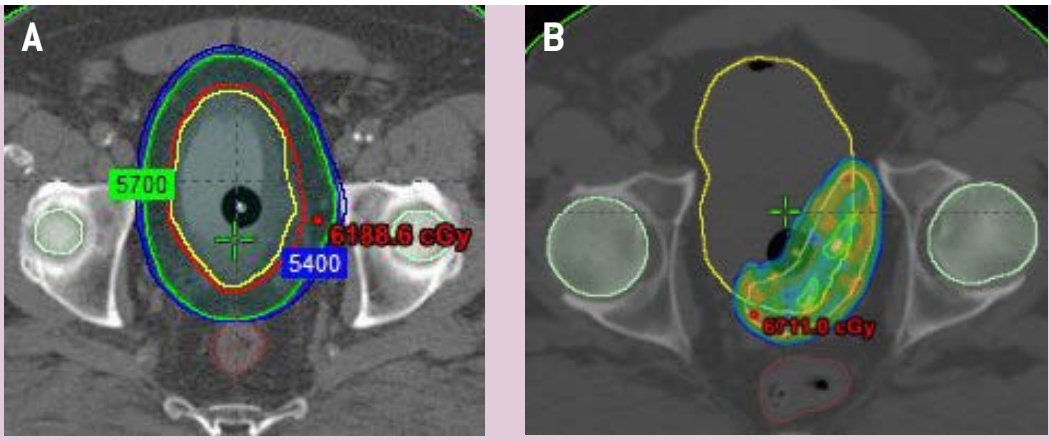
Ohranitveno zdravljenje v sklopu multimodalnega zdravljenja (TUR, sistemska kemoterapija, obsevanje sečnika) ima v onkologiji vse vidnejšo vlogo. Možnost ohranitve sečnika in njegove funkcije je pomembna za kakovost življenja bolnikov po zdravljenju. Najprimernejši kandidati so bolniki z urotelnim karcinomom (ob odsotnosti drugih patohistoloških različic), začetnim stadijem T2, brez hidronefroze in sočasnega CIS. Ohranitveno zdravljenje ni primerno, kadar je kapaciteta sečnika pred zdravljenjem majhna. Po obsevanju namreč lahko pride do dodatnega zmanjšanja volumna sečnika, kar vodi v izrazite težave z odvajanjem seča. Bolniki s področno napredovalo boleznijo prav tako niso primerni za ohranitveno zdravljenje.

Z obsevanjem sečnika najpogosteje zdravimo bolnike, ki niso primerni za cistektomijo. Sečni mehur med obsevanjem spreminja svojo obliko, velikost in lego, s tem se spreminja tudi lega samega tumorja. Pri obsevanju sečnika ima zato, poleg natančnega slikovnega prikaza tumorja in uporabe sodobnih obsevalnih tehnik, ključno vlogo slikovno vodeno obsevanje. To omogoča obsevanje z manjšim varnostnim robom ter s tem nižjo dozo, ki jo prejmejo okolna zdrava tkiva, in dvig tumorske doze. Neposredno pred samim obsevanjem dnevno posnamemo nizkodozni CT in preverimo ustreznost obsevanega področja.

Najsodobnejše obsevanje sečnika je t. i. *adaptivno obsevanje*, pri katerem obsevanje načrtujemo ob različnih velikostih sečnika in izdelamo več obsevalnih načrtov. Najustreznejši obsevalni načrt izberemo glede na velikost sečnika neposredno ob obsevanju.

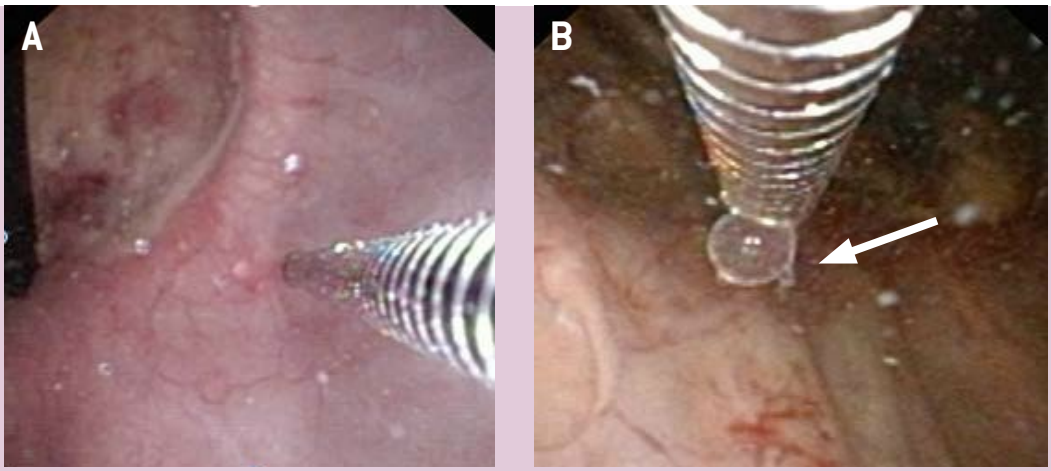
Obsevamo lahko:

- cel sečnik (standardno zdravljenje),
- del sečnika (t. i. parcialno obsevanje sečnika).

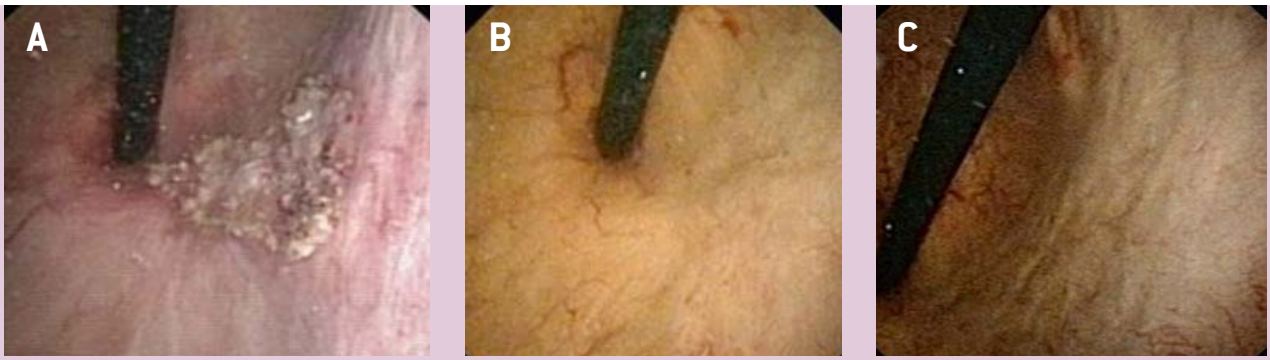


Slika 19. Obsevalni načrt obsevanja: a) celega sečnika; b) dela sečnika (parcialno obsevanje sečnika). Z modro puščico je označen sečnik.

Izbira načina obsevanja je odvisna od značilnosti bolezni (število tumorskih sprememb, velikost tumorja, prisotnost CIS idr.) in kapacitete sečnika. Pred začetkom obsevanja pri večini bolnikov opravimo cistoskopijo sečnega mehurja (z gibljivo cevko s kamero). V primeru prisotnega tumorja v sečniku med pregledom označimo robove tumorja (oziroma mesto, kjer je tumor ležal) s kontrastnim sredstvom. Uporabljamo lipiodol, jodno radiopačno sredstvo, ki ga vbrizgamo v sluznico sečnika. Tumor oziroma mesto, kjer je tumor ležal, označimo v primeru, da obsevamo le del sečnika. Lipiodol omogoča prikaz lege tumorja ob samem obsevanju (nizkodozni CT), pri katerem tumorja sicer ne vidimo oziroma ga vidimo zelo slabo.



Slika 20. Priprave na obsevanje tumorja v sečniku: a) označitev robov ležišča tumorja z lipiodolom za izvedbo slikovno vodenega obsevanja pri parcialnem (delnem) obsevanju sečnika; b) lipiodol (bela puščica).



Slika 21. Šestinšestdesetletni bolnik z mišičnoinvazivnim rakom sečnika, urotelnim: a) po TUR sečnika, zaradi akutne ledvične odpovedi neoadjuvantna kemoterapija ni bila mogoča; b) leto in pol po parcialnem obsevanju sečnika; c) dve leti in pol po obsevanju.

Ohranitveno zdravljenje sečnika pri skrbno izbranih bolnikih omogoča rezultate zdravljenja, ki so primerljivi z zgodnjo cistektomijo, in boljšo kakovost življenja po zdravljenju (glede na izsledke nekaterih manjših raziskav). Zlati standard zdravljenja mišično invazivnega raka sečnika ostaja radikalna cistektomija s področno limfadenektomijo, vendar je treba bolnike seznaniti tudi z možnostjo ohranitvenega zdravljenja.

Zapleti obsevanja sečnika

Lahko se pojavi potreba po hitri izpraznitvi sečnika, pogostem odvajanju seča. Po obsevanju lahko pride do zmanjšanja volumna sečnika, kar zlasti pri bolnikih, ki imajo že pred zdravljenjem majhno kapaciteto sečnika, vodi v izrazite težave z odvajanjem seča.

Slednje bolnikov po ohranitvenem zdravljenju

Potrebno je skrbno sledenje z rednimi cistoskopijami s strani urologa. V primeru ostanka ali ponovitve mišično invazivnega raka sečnika se priporoča čimprejšnja cistektomija z limfadenektomijo.

Kemoterapija

Prehodnocelični rak sečnega mehurja je na citostatike občutljiv rak. Pri zdravljenju lokalno omejene in lokalno napredovale bolezni lahko kemoterapija izboljša uspeh kirurškega zdravljenja. Najbolje je, da kemoterapijo izvedemo pred operacijo (predoperativna ali neoadjuvantna kemoterapija), lahko pa jo damo tudi po kirurškem zdravljenju (dopolnilna ali adjuvantna terapija). Relativna korist kemoterapije, merjena v zmanjšanju smrtnosti, je okoli 20-odstotna, kar pomeni, da absolutno izboljša preživetje za okoli pet odstotkov. V (neo)adjuvantnem zdravljenju uporabljamo sheme s citostatikom cisplatinom, kot so GC ali MVAC (G – gemcitabin, C – cisplatin, M – metotreksat, V – vinblastin, A – adriamicin).

Sistemska kemoterapija izboljša tudi učinkovitost zdravljenja z obsevanjem (lokalno in področno kontrolo bolezni), če jo dajemo sočasno z obsevanjem. Za t. i. senzibilizacijo obsevanja uporabljamo nizke odmerke citostatikov.

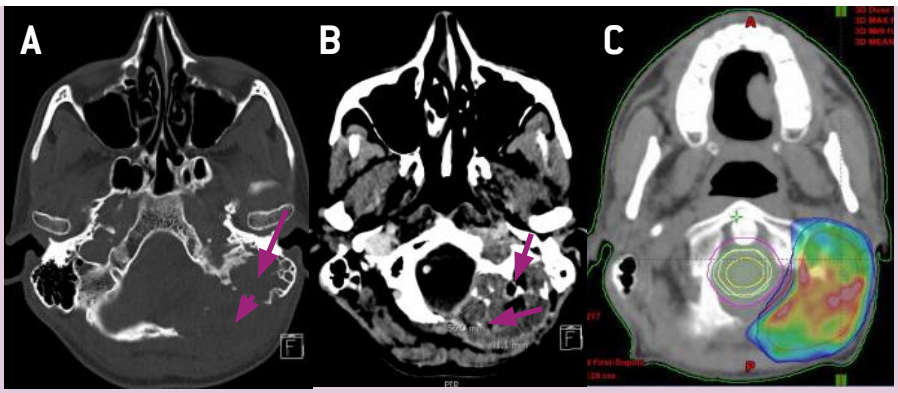
ZDRAVLJENJE RAZSEJANEGA RAKA SEČNIKA

Pri 5 do 10 odstotkih bolnikov že pri postavitvi diagnoze ugotovimo zasevke v trebušnih bezgavkah ali oddaljenih organih. Pri takih bolnikih operativna odstranitev primarnega tumorja ni smiselna. V takih primerih lahko urolog omogoči *izpeljavo seča skozi urostomo*. S tem bolnik ohrani ledvično funkcijo, težave s sečnim mehurjem, ki ostane v telesu in je tumorsko spremenjen in nefunkcionalen, pa so manjše.

S sistemskim zdravljenjem razsejane bolezni izboljšujemo kakovost življenja, lajšamo simptome bolezni in podaljšujemo preživetje. Zdravljenju lahko pridružimo še *obsevanje s paliativnim namenom* (npr. protibolečinsko obsevanje kostnih zasevkov, zmanjševanje krvavitev iz sečnika).



Slika 22. Osteolitični zasevki v tibii in fibuli pri metastatskem raku sečnika (vijolične puščice)



Slika 23. Zasevki karcinoma sečnika: a) in b) tumorska infiltracija v predelu lobanjske baze (vijolične puščice); c) obsevalni načrt.

Na polikemoterapijo, ki temelji na cisplatinu, odgovori 50–70 odstotkov bolnkov z napredovalim rakom, ki so prvič zdravljeni s kemoterapijo. Bolje odgovorijo bolniki z zasevki v trebušnih bezgavkah kot tisti z visceralnimi zasevki in imajo tudi daljše srednje preživetje (tri leta proti enemu letu). Pri 15–20 odstotkih bolnikov so dosežene dolgotrajne (večletne) zazdravitve. Drugi citostatiki, ki so pokazali aktivnost v zdravljenju razsejane bolezni, so docetaksel, paklitaksel, ifosfamid, pemetreksed, galijev nitrat, venfluin.

Po letih, ko smo v sistemskem zdravljenju raka sečnega mehurja uporabljali zgolj kemoterapijo, se je kot učinkovita izkazala imunoterapija z zaviralci nadzornih točk (ZNT), kot so pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab in drugi. Učinkovitost ZNT je zaenkrat dokazana v drugi liniji zdravljenja razsejane bolezni, pričakujemo pa uporabo tudi v zgodnejšem poteku bolezni.

Tabela 5. Izbor sistemskega zdravljenja pri raku sečnega mehurja v različnih obdobjih bolezni

Površinski karcinom	Lokalno omejen mišično invazivni karcinom	Prva linija zdravljenja razsejane bolezni	Druga linija zdravljenja razsejane bolezni	Nadaljnje linije zdravljenja razsejane bolezni
Brez sistemske terapije	(Neo)aduvantna KT: GC, MVAC	GC MVAC Gkarbo	Atezolizumab, pembrolizumab in drugi ZNT	Paklitaksel, docetaksel, vinfluin

KT – kemoterapija; GC – gemcitabin-cisplatin; MVAC – metotreksat-vinblastin-doksorubicin-ciklofosfamid; Gkarbo – gemcitabin-karboplatin; ZNT – zaviralci nadzornih točk.

KARCINOMA LEDVIČNEGA MEHA IN SEČEVODA

Rak ledvičnega meha in sečevoda je redek. Standardno zdravljenje je kirurško – nefroureterektomija. Pri površinskih karcinomih sečevoda, ki ležijo v distalnem delu, zadostuje delna resekcija sečevoda. Napoved bolezni je odvisna od globine invazije. Prognoza površinskih karcinomov (stadij T1) je dobra: desetletno preživetje je več kot 90. Če tumor prerašča v mišico, imajo bolniki kljub operaciji samo 10- do 15-odstotno verjetnost ozdravitve. Če tumor prerašča v okolno maščevje ali ledvični parenhim ali pa so že prisotni zasevki v trebušnih bezgavkah ali oddaljenih organih, je bolezen neozdravljiva in jo zdravimo kot razsejan rak sečnega mehurja.

Tomaž Smrkolj, Breda Škrbinc, Janka Čarman

RAK LEDVIC

Delež raka ledvic obsega 2 do 3 odstotke vseh rakov. Pogostejši je v razvitih zahodnih državah. Smrtnost je v državah Evropske skupnosti naraščala do zgodnjih devetdesetih let prejšnjega stoletja in se nato ustalila; v nekaterih državah se celo kaže trend upadanja incidence. Rak ledvice je pogostejši pri moških v razmerju 1,5 : 1. Najpogosteje ga odkrijemo v starostni skupini 60–70 let. Dejavniki tveganja so kajenje, prekomerna telesna teža, izpostavljenost karcinogenim snovem na delovnem mestu, dolgotrajno zdravljenje z acetaminofenom in nesteroidnimi antirevmatiki, ledvični kamni in virusni hepatitis.

PATOLOGIJA

Nova, vancouvrska klasifikacija je s pomočjo sodobnih molekularnobioloških tehnik sicer precej razvejala in razširila obstoječo patohistološko klasifikacijo raka ledvic, še vedno pa velja, da so trije najpogostejši tipi raka ledvičnih celic, ki obsegajo 95 odstotkov vseh tumorjev, svetlocelični karcinom, papilarni karcinom in kromofobni karcinom. Svetlocelični karcinom ima manj ugodno prognozo od drugih dveh podtipov. Redko srečamo še druge patohistološke oblike tumorjev ledvic, npr. onkocitom, angiomiolipom, sarkomatoidne in cistične tumorje, tumorje zbiralnih vodov, dedne oblike raka ledvic idr.

Tumorji prehodnega urotela vzniknejo v votlem sistemu ledvice in imajo histološke značilnosti, klinično sliko ter prognozo, podobno tumorjem sečevoda in sečnega mehurja. Teh tumorjev ne štejemo med primarne ledvične tumorje in v tem poglavju niso opisani.

KLINIČNA SLIKA

Zaradi široke dostopnosti ultrazvočne preiskave trebuha je več kot 50 odstotkov tumorjev ledvic odkritih naključno, še v fazi, ko ne povzročajo simptomov. Klasični trias simptomov – hematurija, ledvena bolečina in tipen tumor – pri bolnikih danes relativno redko najdemo (v 6–10 %), ker so tumorji ledvic ob postavitvi diagnoze običajno v zgodnjih fazah bolezni oz. majhni. Pri približno 30 odstotkih bolnikov povzročajo tumorji simptome paraneoplastičnega sindroma, redko pa so prvi simptomi posledica zasevkov ledvičnega tumorja. Pri kliničnem pregledu moramo biti pozorni na prisotnost tipnega tumorja v trebuhu, na povečane cervikalne bezgavke in na prisotnost varikokele ali otekline spodnjih okončin.

DIAGNOSTIKA

Z laboratorijskimi preiskavami pridobimo podatek o serumskem kreatininu, parametrih hemograma, jetrnih testih, alkalni fosfatazi, laktatni dehidrogenazi in serumskem kalciju. Pomemben je tudi sediment seča.

Za potrditev in opredelitev razširjenosti bolezni so najpomembnejše slikovne preiskave. Začetno ultrazvočno preiskavo dopolnimo s CT- ali MR-preiskavo trebuha, ki sta zlati standard za opredelitev tumorjev ledvic. V sklopu diagnostike opravimo tudi RTG prsnih organov, ob sumu na zasevke v pljučih pa tudi CT prsnih organov. Ostale slikovne preiskave izberemo glede na prisotne simptome (npr. scintigrafijo kosti, CT ali MRI glave).

Perkutana biopsija ledvičnega tumorja je indicirana pri bolnikih, ki so kandidati za aktivno opazovanje, bolnikih pred ablativnim zdravljenjem z radiofrekvenčno ablacijo ali krioterapijo ter pri bolnikih z metastatsko boleznijo pred uvedbo sistemske terapije.

ZDRAVLJENJE

Operativno zdravljenje

Operativno zdravljenje je primarno zdravljenje v primeru lokaliziranega (stadiji T1, T2), lokalno napredovalega (stadiji T3, T4, N+) in oligometastatskega raka ledvic, seveda če je tumor kirurško odstranljiv. Pred odločitvijo za operativno zdravljenje pri bolnikih v slabšem splošnem stanju moramo v sodelovanju z anesteziologom in specialisti drugih strok presoditi, ali je bolnik sposoben za operacijo oz. ali je korist operativnega zdravljenja večja od tveganja, ki ga to prinaša.

Lokalizirani rak ledvic zdravimo z delno ali popolno (totalno) odstranitvijo ledvice. Vse ledvične tumorje do velikosti 7 cm (stadij T1) zdravimo z delno nefrektomijo po odprti, laparoskopski ali robotsko asistirani metodi. Izjema so večji tumorji, ki ležijo centralno v ledvičnem parenhimu in hilusu, ko tehnično po odstranitvi tumorja ni mogoče rekonstruirati ledvice in je treba odstraniti celo ledvico. Prednosti delne odstranitve ledvice sta ohranjena ledvična funkcija ter manjša verjetnost za kronične metabolne in kardiovaskularne zaplete. Slabosti so večja verjetnost za pooperativno krvavitev z nastankom hematoma, za nastanek abscesa, urinoma, urinske fistule ali arteriovenskih fistul ter lokalne ponovitve tumorja.

Ledvične tumorje stadija T2 praviloma zdravimo z odstranitvijo cele ledvice. Metoda izbora je laparoskopska odstranitev ledvice, ki ima v primerjavi z odprto metodo številne prednosti, in sicer manjšo izgubo krvi med operacijo, manj bolečin po operaciji, krajšo pooperativno hospitalizacijo in hitrejše pooperativno okrevanje. Odprto totalno odstranitev ledvice lahko napravimo z retroperitonealnim pristopom (lumbotomija – na boku) ali transabdominalno skozi subkostalni rez oz. skozi mediano laparotomijo (redko).

Operativno zdravljenje lokalno napredovalih tumorjev ledvic prilagodimo obsegu bolezni. Pri tumorjih, ki vraščajo v spodnjo votlo veno (stadij T3b in T3c), je treba prikazati spodnjo votlo veno do vtočišča jetrnih ven ali celo prepone, v redkih primerih, v katerih se tumorski tromb širi do vtočišča v srce ali celo sega v desni preddvor, pa je potrebna uporaba zunajtelesnega krvnega obtoka. V takih primerih operativni poseg vedno poteka multidisciplinarno, v sodelovanju z abdominalnim in kardiovaskularnim kirurgom.

Rutinska odstranitev nadledvične žleze ni indicirana, če med operacijo ugotovimo, da je ta nespremenjena. Pri lokaliziranem raku ledvic rutinsko odstranjevanje bezgavk, ki niso prizadete, prav tako ni indicirano. V primeru lokalno napredovalega raka ledvice pa je področne bezgavke smiselno odstraniti zaradi natančnejše določitve stadija bolezni in boljšega lokalnega nadzora.

Pri bolnikih z metastatsko boleznijo, ki so v dobrem splošnem stanju in imajo poleg večjega primarnega ledvičnega tumorja manjši obseg zasevkov, opravimo citoreduktivno odstranitev ledvice s tumorjem in odstranitev zasevkov. Pri bolnikih v slabem splošnem stanju ter bolnikih z majhnim primarnim ledvičnim tumorjem ter številnimi zasevki citoreduktivna odstranitev ledvice ni smiselna.

Starejše bolnike v slabšem splošnem stanju brez simptomov in z lokaliziranim rakom ledvice lahko nadzorovano opazujemo ali v primeru manjšega premera tumorja perkutano opravimo radiofrekvenčno ablacijo ali krioablacijo tumorja. Pri simptomatskih bolnikih, pri katerih operacija ni možna (ne glede na stadij raka ledvice), je v primeru ledvenih bolečin ali vztrajne hematurije indicirana selektivna embolizacija ledvičnega tumorja ali celotne ledvice.

Sistemsko zdravljenje

Rak ledvic je kemoresistenten rak. Čeprav se na površini tumorskih celic nahajajo receptorji za estrogene, progesteron in testosteron, je rak ledvic neodziven tudi na hormonsko zdravljenje.

Tarčna zdravila

Osnovno sistemsko zdravljenje metastatskega ter lokalno napredovalega inoperabilnega raka ledvic je tarčno zdravljenje. Razvoju tarčnih zdravil je botrovalo odkritje biološke vloge gena VHL, ki je pri večini bolnikov s sporadično obliko tega raka mutiran oz zavrt. Mutacija gena VHL, ki leži na kromosomu 3p25 in spada med tumorske supresorske gene, je sicer že dolgo poznana pri bolnikih z avtosomno dominantno dedno boleznijo von Hippel-Lindau, za katero je poleg sindroma družinskega raka ledvic značilna tudi nagnjenost k hemangiomom mrežnice in centralnega živčnega sistema. Posledica inaktivacije gena VHL je povečana aktivnost proteina HIF (angl. hypoxia inducible factor), ki je eden ključnih dejavnikov uravnavanja odziva ledvičnega parenhima na stanje tkivne oksigenacije. V razmerah normoksemije HIF inhibira sistem transkriptorskih proteinov za številne rastne dejavnike. V primeru hipoksije se HIF, ki se v ledvičnih celicah običajno nahaja v majhnih količinah, pomnoži, kar stimulira sintezo rastnih dejavnikov. Ti spodbujajo tkivno proliferacijo in angiogenezo (žilni endotelijski rastni dejavnik – VEGF, iz trombocitov izhajajoči rastni dejavnik – PDGF, transformirajoči rastni dejavnik alfa – TGFα, eritropoetin idr.), s čimer omogočijo prilagoditev ledvičnega parenhima hipoksičnemu okolju. Inaktivacija gena VHL povzroči konstitutivno aktivacijo sinteze proteinskega kompleksa HIF, ta pa stimulacijo številnih rastnih dejavnikov, kar se na koncu odrazi v malignem fenotipu raka ledvic RCC.

V zadnjih desetih letih je bilo na podlagi rezultatov številnih kliničnih raziskav, ki so potrdile učinkovitost njihovega delovanja v smislu podaljšanja časa preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja, v klinično prakso uvedenih več zaviralcev receptorjev rastnih dejavnikov VEGF inPDGF. Gre za t. i. male molekule, ki spadajo v skupino zaviralcev tirozinkinaznih receptorjev (sunitinib, pazopanib, sorafenib, aksitinib, kabozantinib, lenvatinib). Neposredno na VEGF deluje zavorno monoklonsko protitelo bevacizumab. Za razliko od malih molekul, ki so v obliki peroralne terapije, je treba bevacizumab aplicirati v veno, skupaj s podkožnimi (trikrat na teden) aplikacijami interferona alfa. Čeprav je učinkovita, ta terapevtska možnost nikoli ni resnično zaživela v praksi. Terapevtsko pomembna tarčna pot pri raku ledvic je tudi pot PI3K/AKT/mTOR, na katero zavorno delujemo z zaviralcema mTOR (angl. mammalian target of rapamicyn) temsirolimusom in everolimusom.

Metastatski rak ledvic ni homogena bolezen. Pri nekaterih bolnikih lahko poteka več let dokaj indolentno tudi brez terapevtskih intervencij. Pri drugi skupini bolnikov v naravnem poteku bolezni opazujemo kontinuirano in postopno napredovanje bolezni, medtem ko pri tretji skupini bolnikov bolezen napreduje zelo hitro in v nekaj mesecih privede do smrtnega izida. Te tri prognostične skupine bolnikov (dobro, srednje dobro in slabo) klinično opredelimo s pomočjo kombinacije šestih kliničnih in laboratorijskih dejavnikov (stanje psihofizične zmogljivosti, čas od diagnoze do uvedbe zdravljenja, raven hemoglobina, vrednost serumskega kalcija, število nevtrofilcev in število trombocitov v krvi), kar je pomembno zaradi ustreznega, bolnikovi bolezni čim bolj prilagojenega načrtovanja sistemskega zdravljenja.

Imunsko zdravljenje

Na podlagi opažanja, da pri približno 6 odstotkih bolnikov z manjšim obsegom metastatske bolezni pride do spontane remisije, so bile v preteklosti klinične raziskave intenzivno usmerjene v t. i. imunomodulatorno zdravljenje s citokini, tumorskimi vakcinami in kombinacijami sistema imunsko kompetentnih celic. V klinični praksi je bilo kot standardna metoda sistemskega zdravljenja metastatskega raka ledvic dobri dve desetletji uveljavljeno zdravljenje z interferonom alfa (IF-α) in interlevkinom 2 (IL-2). Žal sta bila IF-α in IL-2 učinkovita le pri majhnem odstotku bolnikov (manj kot 10 %) z manjšim obsegom metastatskega raka, praviloma z zasevki v mehkih tkivih in pljučih.

Sodobna spoznanja o delovanju imunskega sistema v okviru rakave bolezni so s pomočjo hipoteze o imunskem ciklu raka privedla do nove skupine tarčnih zdravil, t. i. zaviralcev imunskih nadzornih točk (angl. check-point inhibitors, ZNT). Ta zdravila na posameznih točkah odpravljajo zavorno delovanje rakavih celic, usmerjeno proti bolnikovemu imunskemu sistemu, ki naj bi sicer deloval proti tumorju. Tako omogočijo aktivacijo bolnikovega imunskega sistema, ki začne delovati obrambno oz. proti rakavim celicam. Strukturno so ZNT monoklonska protitelesa. V zdravljenju raka ledvic uporabljamo zaviralce CTL-4 (angl. cytotixic T-lymphocite associated antigen 4), kot je npr. ipililumab, zaviralce recep-

torjev PD1 (angl. programmed cell death 1), kot je npr. nivolumab, in zaviralce liganda PD1 (anti PDL-1), kot je npr. atezolizumab.

Sistemsko zdravljenje raka ledvic je z razvojem tarčnih zdravil v zadnjih 10 do 12 letih doživelo pomemben napredek, saj je ob ohranjanju pretežno dobre kakovosti življenja podaljšalo srednje celokupno preživetje teh bolnikov od 11 mesecev na več kot 3 leta. Kljub temu gre za zdravila s širokim spektrom potencialnih neželenih učinkov zdravljenja, ki bolnika spremljajo tako rekoč do konca življenja. Glede na to so sedanje raziskave usmerjene v iskanje novih, še učinkovitejših učinkovin oz. kombinacij večtarčnih zdravljenj ter čim učinkovitejših zaporedij posamičnih tarčnih zdravil. Druga skupina raziskav je usmerjena v iskanje klinično zanesljivih bioloških napovednih dejavnikov poteka bolezni in odziva na zdravljenje, s katerimi bi posameznemu bolniku zagotovili optimalno zdravljenje s čim manj neželenimi učinki.

Zdravljenje z obsevanjem

Desetletja je prevladovalo mnenje, da je rak ledvičnih celic slabo občutljiv na zdravljenje s standardnim obsevanjem oz. da je radiorezistenten. V zadnjem obdobju se kaže kot učinkovito obsevanje z visokimi dozami v posamezni frakciji, kar je postalo možno z uvedbo sodobnih tehnik in slikovnega vodenja obsevanja ter t. i. stereotaktičnega obsevanja.

Vloga obsevanja pri raku ledvic je omejena na napredovalo bolezen. Najpogosteje obsevamo:

- boleče kostne zasevke,
- možganske zasevke,
- boleče lokalne ponovitve.

S stereotaktičnim obsevanjem možganskih zasevkov, kadar so ti maloštevilni in majhni, dosežemo lokalno kontrolo v približno 85 odstotkih. Podobno lahko obsevamo metastatske lezije v drugih organih.

Sistematičen pregled literature kaže spodbudne rezultate tudi pri obsevanju primarnega ledvičnega tumorja, vendar so za opredelitev vloge stereotaktičnega obsevanja primarnega raka ledvic potrebne dodatne prospektivne raziskave. Seveda prihaja te vrste zdravljenje v poštev le pri bolnikih, ki niso kandidati za operativno zdravljenje.

Breda Škrbinc, Tomaž Smrkolj

GERMINALNI TUMORJI

Tumorji mod v 90 odstotkih primerov izhajajo iz semenskega (kličnega) epitelija in spadajo med germinalnocelične (germinalne) tumorje (GCT). Tumorji v modih sicer lahko izhajajo tudi iz drugih ortotopnih struktur, kot so specializirana gonadna stroma (Sertolijeve in Leydigove celice), vezivno-žilne strukture, epididimis in limfatično tkivo. V modih so možni tudi zasevki drugih vrst raka. Po drugi strani pa germinalni tumorji v 5 do 10 odstotkih primerov vzniknejo ekstragonadalno, najpogosteje kot primarni retroperitonealni in primarni mediastinalni tumorji ter kot intrakranialni GCT. Zadnji navedeni se pojavljajo v supraselarnem področju in ob epifizi.

GERMINALNOCELIČNI TUMORJI

Germinalnocelični tumorji (GCT) spadajo med redke vrste raka. Praviloma se pojavljajo pri mladih odraslih moških, precej redkeje pri dečkih pred puberteto in starejših moških (po 60. letu). Pogostnost GCT v zahodnem, industrijskem svetu je 1- do 2-odstotna, v deželah v razvoju (Azija, Afrika, Južna Amerika) pa se GCT pojavljajo še bistveno redkeje. Zbolevnost moških za GCT je najvišja med 20. in 40. letom. V letih 2010–2014 je bila v Sloveniji povprečna letna incidenčna stopnja 10,3 na 100.000 moških. Incidenca GCT je v zahodnem svetu po drugi svetovni vojni strmo naraščala in se je v zadnjih štiridesetih letih podvojila. Vzročni dejavniki za to še niso povsem raziskani, epidemiološke raziskave pa kažejo, da gre pomemben del vzročnih dejavnikov iskati v kombinaciji genetskih dejavnikov in vplivov okolja.

Že poznani dejavniki tveganja za razvoj GCT so kriptorhizem, hipotrofija oz. atrofija mod (manj kot 12 ml), družinska obremenitev (desetkratno relativno tveganje pri bratih in 3- do 5-kratno relativno tveganje pri sinovih bolnikov z GCT), že preboleli GCT, neplodnost in nekateri dedni sindromi (Klinefelterjev, Downov).

PATOLOGIJA

Germinalnocelični tumor vznikne primarno kot neinvazivna lezija – germinalnocelična neoplazija in situ (ICN). Ta je predstopnja v razvoju vseh vrst invazivnega GCT, z izjemo tumorja rumenjakove vrečke in zrelega teratoma otroške dobe ter spermatocitnega seminoma pri starejših moških, ki se etiološko razlikujejo od GCT mladih odraslih moških. Patohistološko delimo GCT na dve glavni skupini: na seminomske in neseminomske germinalne tumorje (NSGCT). Obe histološki podskupini sta zastopani v približno enakem deležu, so pa bolniki z NSGCT v povprečju deset let mlajši od bolnikov s seminomom.

Histološki tipi NSGCT so embrionalni karcinom, tumor rumenjakove vrečke (postpubertalni tip), horiokarcinom in drugi trofoblastni tumorji ter zreli tera-

tom (postpubertalni tip), vključno z zrelim teratom s somatskim tipom malignosti. NSGCT se pojavljajo kot enoten histološki tip ali pa kot kombinirani NSGCT, sestavljen iz dveh ali več histoloških tipov NSGCT. V približno 15 odstotkih primerov GCT zasledimo tudi kombinacijo NSGCT in seminoma; v tem primeru bolezen obravnavamo kot NSGCT.

Germinalnocelična ICN je v modu mogoče dokazati že leta pred pojavom invazivnega GCT. Po nekaterih podatkih naj bi prisotnost ICN pomenila 10-odstotno tveganje za razvoj invazivnega GCT na leto. Pojavnost sinhronega bilateralnega raka mod je po poročilih v literaturi med 0,1 in 0,8 odstotka vseh tumorjev mod. Priporočila za diagnostiko in zdravljenje ICN so različna in temeljijo na izkušnjah posamičnih urološko-onkoloških centrov. Po nekaterih priporočilih bi bilo treba hkrati z orhidektomijo (zaradi tumorja enega moda) opraviti tudi biopsijo drugega moda. V primeru ugotovljene germinalnocelične ICN je nato priporočeno obsevanje moda z odmerkom 16–20 Gy v frakcijah po 2 Gy dnevno, s čimer preprečimo razvoj invazivnega GCT, Laydigove celice pa ohranimo in tako vsaj kratkoročno ohranimo hormonsko aktivnost. Ker biopsija mod zaradi možnih zapletov (hematom, okužba) lahko privede tudi do orhidektomije preostalega moda, se v večini onkoloških centrov ni uveljavila kot diagnostična metoda za ugotavljanje in situ predstopenj GCT. Trdnejša priporočila za takšno diagnostiko veljajo le v primeru atrofičnega moda pri mladih moških z ultrazvokom ugotovljenimi testikuliti, kar predstavlja zelo veliko verjetnost germinalnocelične ICN.

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika raka mod je odvisna od razširjenosti bolezni. Lokalno gre praviloma za nebolečo zatrdlino v modu ali pa za relativno hitro spremembo velikosti (povečanje ali zmanjšanje) in/ali strukture celotnega moda. Dodatno se v modniku lahko pojavijo tudi občutek neugodja, teže in napetosti, bolečina, mogoča pa je tudi topa bolečina v medeničnem dnu in dimljah. Znak tumorja mod so lahko tudi napetost, občutljivost, bolečina in povečanje prsi. Znaki razširjene, metastatske bolezni so v primeru zasevkov v trebušni votlini največkrat bolečine v križu in tipna tumorska masa v trebuhu; zasevki v prsnem košu oz. pljučih se sprva kažejo s suhim dražečim kašljem, z razvojem obsežnih zasevkov pa se pojavita krvavkast izmeček in dispnea. Znaki zasevkov v centralnem živčevju so glavobol, vrtoglavica, motnje vida, motnje ravnotežja, slabost, bruhanje; zasevki v skeletu lahko povzročajo skeletne bolečine.

DIAGNOSTIKA

Diagnostiko raka mod začnemo s kliničnim pregledom. Ob sumu na tumor moda moramo biti pozorni na povečane periferne bezgavke (dimlje, nadključnični kotanji, pazduhi), tipljive tumorozne mase v trebuhu in znake ginekomastije, opraviti pa moramo tudi vsaj okvirni nevrološki pregled.

Osnovnemu kliničnemu pregledu nujno sledi UZ modnika, ki ima za tumorozne formacije moda skorajda stoodstotno občutljivost in zanesljivost. CT za diagnostiko primarnega tumorja mod zaradi prevelikega odmerka sevanja, ki mu je

izpostavljen bolnik med preiskavo, ni primerna metoda. MRI je zaenkrat zaradi težje dostopnosti in relativno visoke cene v diagnostiki primarnega tumorja mod indiciran le izjemoma. Diagnostična vrednost MRI tudi ne presega preiskave modnika z UZ.

V okviru diagnostike tumorjev mod je obvezno določiti vrednosti tumorskih markerjev (TM) v serumu. Določamo dva, za GCT specifična TM, onkofetalni protein alfa-fetoprotein (AFP) in beta podenoto hormona horiogonadotropina (ß-ChG) ter nespecifični pokazatelj tkivne razgradnje LDH. Bolniki s seminomom imajo pogosto zvišane serumske vrednosti LDH in v približno 15–30 odstotkih tudi vrednosti ß-ChG, nikoli pa nimajo zvišanih serumskih vrednosti AFP. Zvišane vrednosti TM AFP in ß-ChG ima 50 odstotkov bolnikov z NSGCT, 50–70 odstotkov bolnikov z NSGCT ima zvišan AFP, 40–60 odstotkov pa ß-ChG. Negativne vrednosti TM ne izključujejo diagnoze GCT. TM so pomembni za samo diagnozo GCT in za določitev kliničnega stadija bolezni. Hkrati so tudi napovedni dejavniki poteka bolezni in odziva bolezni na zdravljenje.

V okviru preiskav za oceno razširjenosti bolezni (klinični stadij GCT) sta pri bolnikih z NSGCT obvezna CT prsnega koša in CT trebuha, pri bolnikih s seminomom pa CT trebuha in RTG pc. Samo v primeru dokazanih zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah ali drugih trebušnih organih je pri bolnikih s seminomom potreben CT prsnega koša. Kadar ima bolnik zelo visoke vrednosti TM oz. obsežne zasevke v pljučih, je priporočljivo opraviti tudi CT ali MRI glave. Dodatne diagnostične metode načrtujemo glede na konkretno klinično sliko. PET s fluordeoksiglukozo v okviru primarne diagnostike GCT ni indiciran.

ZDRAVLJENJE

Sodobno zdravljenje bolnikov z GCT je v vseh stadijih bolezni multidisciplinarno. Uspešno zdravljenje teh bolnikov zagotavlja le popolno in trdno sodelovanje tima zdravnikov številnih specialističnih usmeritev, negovalnega osebja in drugih zdravstvenih sodelavcev. Zdravniki *radiologi* sodelujejo v osnovni diagnostiki in v vrednotenju učinkov zdravljenja, po končanem primarnem zdravljenju pa v sledenju bolnikov z GCT. *Kirurgi urologi* izpeljejo osnovno diagnostiko, bolnika seznanijo z boleznijo in začnejo z osnovnim zdravljenjem. Tudi pri bolnikih z metastatsko boleznijo se pogosto vključujejo v kasnejše faze zdravljenja, ko je večkrat potrebno tudi sodelovanje drugih kirurških strok. Od konca sedemdesetih let 20. stoletja, ko so bile odkrite učinkovite vrste sistemske kemoterapije, ki so pred tem neozdravljivo metastatsko bolezen mladih bolnikov spremenile v prognostično ugodno vrsto raka, je *internist onkolog* eden ključnih članov multidisciplinarnega tima, ki obravnava bolnike z GCT. Vloga radioterapije v zdravljenju bolnikov z GCT je v današnjem času manj vidna: *onkologi radioterapevti* se vključujejo v zdravljenje bolnikov z GCT le občasno.

Prvi korak v zdravljenju GCT, tako lokalno omejenega tumorja kot tudi metastatske bolezni, je operacija primarnega tumorja, praviloma transinguinalna orhidektomija. Gre za odstranitev celotnega moda s semenskim povesmom in pripadajočimi ovojnicami (tunica vaginalis). Operativni pristop pri raku moda

je praviloma skozi dimeljski rez, z odprtjem dimeljskega kanala in zaustavitvijo pretoka krvi skozi funikel s prijemalko, s čimer se želimo izogniti potencialnemu prenosu tumorskih celic po krvi, ki bi lahko nastal med manipulacijo rakavega moda. Izjemoma je pri zelo obsežem tumorju dovoljeno dimeljski rez podaljšati v področje mošnje. Pristop skozi mošnjo ali diagnostična punkcija tumorja skozi kožo mošnje nista dovoljena. Ko med operativnim posegom z makroskopskim pregledom tkiva, v primeru nejasnosti pa s pomočjo histopatološke diagnoze po metodi zmrzlega reza, dokažemo rak moda, ligiramo in prekinemo funikel v področju notranjega ingvinalnega obroča ter odstranimo modo z ovojnicami in funiklom.

Orhidektomija je diagnostično-terapevtski poseg, s katerim odstranimo primarni tumor, da bi preprečili kasnejšo lokalno ponovitev bolezni, hkrati pa pridobimo histološko diagnozo, ki je potrebna za načrtovanje nadaljnjega zdravljenja (tabela 6). Ohranitvena operacija (delna resekcija moda, izjemoma tumorektomija) ni standardna operativna metoda in je pod določenimi pogoji indicirana le v primerih, ko gre za solitarno modo s preoperativno ustrezno hormonsko aktivnostjo, oziroma v primerih sinhronega ali metahronega bilateralnega tumorja mod. Zdravljenje bolnikov z zelo napredovalo metastatsko obliko GCT, ki jih neposredno življenjsko ogroža, izjemoma začnemo z urgentno kemoterapijo. Ker sama kemoterapija za ozdravitev primarnega tumorja ni dovolj učinkovita, je tudi pri teh bolnikih potrebna orhidektomija, ki jo praviloma izvedemo za tem, ko s kemoterapijo dosežemo klinično stabilizacijo bolnika ali po končani kemoterapiji.

Tabela 6. Patohistološka klasifikacija primarnih tumorjev mod

pT0	Elementov primarnega tumorja v pregledanem tkivu ni.
pTx	Intrakanalikularna neoplazija
pT1	Tumor je omejen na testis in epididimis, brez limfovaskularne invazije; lahko vrašča v tunico albugineo, a je ne prerašča in ne vrašča v tunico vaginalis.
pT2	Tumor je omejen na testis in epididimis, z limfovaskularno invazijo, ali pa prerašča tunico albugineo, a ne vrašča v tunico vaginalis.
pT3	Tumor vrašča v semensko povesmo, z limfovaskularno invazijo ali brez nje.
pT4	Tumor vrašča v skrotum, z limfovaskularno invazijo ali brez nje.

Po operaciji primarnega tumorja nadaljnji potek zdravljenja bolnikov vseh stadijev bolezni narekujejo napovedni dejavniki poteka bolezni, ki jih določata histološki tip tumorja in kombinacija klinično-patološkega stadija bolezni ter pooperativnih vrednosti TM (t. i. tveganju prilagojeno zdravljenje) (tabela 7).

Tabela 7. Razdelitev bolnikov z metastatskim GCT po napovednih skupinah

	Seminomi	Neseminomi
Ugodna prognoza	**90 % bolnikov** **5-letno preživetje – 92 %** • Primarni tumor na modih ali retroperitonealno • Brez visceralnih zasevkov zunaj pljuč • Normalne vrednosti AFP • Vrednost ß-ChG ni pomembna • Vrednost LDH ni pomembna	**56 % bolnikov** **5-letno preživetje – 89 %** • Primarni tumor na modih ali retroperitonealno • Brez visceralnih zasevkov zunaj pljuč • AFP < 1000 ng/ml • ß-ChG < 5000 IU/l • LDH < 1,5 x normalna vrednost
Srednje ugodna prognoza	**10 % bolnikov** **5-letno preživetje – 75 %** • Primarni tumor na modih ali ekstragonadalno • Brez visceralnih zasevkov zunaj pljuč • Normalne vrednosti AFP • Vrednost ß-ChG ni pomembna • Vrednost LDH ni pomembna	**28 % bolnikov** **5-letno preživetje – 72 %** • Primarni tumor na modih ali retroperitonealno • Visceralni zasevki tudi zunaj pljuč • AFP > 1000 in < 10000 ng/ml • ß-ChG > 5000 < 50000 IU/l • LDH > 1,5 x in < 10 x normalna vrednost
Slaba prognoza		**16 % bolnikov** **5-letno preživetje – 48 %** • Primarni testikularni ali retrperitonealni tumor • Visceralni zasevki tudi zunaj pljuč • AFP > 10000 ng/ml • ß-ChG > 50000 IU/l • LDH > 10 x normalna vrednost

SEMINOM – STADIJ I

Seminom tipično zaseva najprej limfogeno v retroperitonealne bezgavke, šele v napredovalih stadijih bolezni tudi v mediastinalne bezgavke, bezgavke v nadključničnih kotanjah in v visceralne organe. Možnosti ozdravitve bolnikov z metastatskim GCT so tem večje, čim manjši je obseg metastatske bolezni. Historično je bila zato desetletja primarna standardna metoda zdravljenja bolnikov s seminomom kliničnega stadija I dopolnilno obsevanje retroperitonealnih bezgavk. Zaradi klasičnih akutnih neželenih učinkov zdravljenja z radioterapijo (radiomukozitis z drisko, slabostjo in bruhanjem ter radiodermatitis), ki so v sodobnem času z novejšimi obsevalnimi tehnikami sicer manj izraženi, predvsem pa zaradi potencialnih kroničnih neželenih učinkov obsevanja retroperitonealnega prostora (duodenalni ulkus, ulkus želodca, retroperitonealna fibroza, sekundarni malignomi, tromboza in pospešena ateromatoza velikih ter mezenterialnih žil s posledično intestinalno ishemijo in drugimi vaskularnimi zapleti) so strokovnjaki iskali manj obremenilne metode dopolnilnega zdravljenja. Prilagoditve dopolnilnega zdravljenja teh bolnikov so potekale v dveh smereh, in sicer v zmanjševanju obsevalnih polj in prejetih odmerkov obsevanja ter v iskanju učinkovitega dopolnilnega sistemskega zdravljenja.

Danes imamo v zdravljenju bolnikov s seminomom stadija I na voljo tri, glede na verjetnost ozdravitve enakovredne terapevtske možnosti. Poleg dopolnilnega obsevanja retroperitonealnih bezgavk bolnike lahko zdravimo s kratkotrajno dopolnilno kemoterapijo s citostatikom karboplatinom ali pa se odločimo za metodo aktivnega sledenja. Dopolnilna kemoterapija s karboplatinom poteka ambulantno in ob ustrezni podporni terapiji povzroča minimalne in kratkotrajne neželene učinke zdravljenja (nekaj dni splošne utrujenosti). V okviru aktivnega sledenja bolniki v nekajmesečnih intervalih hodijo na kontrolne preglede, ki vključujejo klinični pregled, določitev serumskih vrednosti TM in radiološke preiskave (RTG pc, UZ trebuha, CT trebuha, po potrebi tudi prsnega koša). Ker ima med bolniki s seminomom kliničnega stadija I mikrozasevke le približno 20 odstotkov bolnikov, z metodo aktivnega sledenja prihranimo zdravljenje mnogim bolnikom. Predpogoj za tak način vodenja bolnikov z GCT so dobre diagnostične možnosti in disciplinirano sodelovanje bolnikov; v nasprotnem primeru obstoji nevarnost, da zaradi nepravočasno odkrite metastatske bolezni izgubimo nadzor nad boleznijo pri mladem bolniku, ki je sicer primarno ozdravljiva. Odločitev, katera od naštetih terapevtskih možnosti je za posameznega bolnika najbolj primerna, je v veliki meri individualna, ki jo po temeljitem pogovoru in upoštevaje vse argumente za in proti določenemu načinu zdravljenja skupaj sprejmeta bolnik in njegov zdravnik onkolog. Ob morebitnem pojavu očitne metastatske bolezni bolnike zdravimo s kombinirano kemoterapijo ali z obsevanjem metastatično spremenjenih retroperitonealnih bezgavk.

NSGCT – STADIJ I

Tudi za zdravljenje bolnikov z NSGCT kliničnega stadija I imamo danes na voljo tri vrste pooperativne obravnave z enakovrednimi možnostmi ozdravitve. Historično, pred obdobjem široko dostopne kakovostne radiološke diagnostike, je pri tej vrsti GCT veljala za standard diagnostična retroperitonealna limfadenektomija (RLA). RLA je diagnostično-terapevtski poseg, s katerim določimo klinično-patološki stadij bolezni, obenem pa pri 90 odstotkih bolnikov z mikrozasevki te odstranimo. Poseg izvedemo skozi mediano laparotomijo. Odpremo posteriorni peritonej in pristopimo do limfatičnega tkiva ob velikih žilah v območju, ki ga omejujejo zgoraj ledvični veni, lateralno sečevoda, kavdalno pa križanje sečevodov s skupno iliakalno arterijo. V primeru histološko potrjenih (mikro) zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah bolniki pooperativno prejmejo dopolnilno kemoterapijo ali pa jih natančno sledimo. RLA je zahteven operativni poseg s potencialnimi akutnimi zapleti, ki so značilni za vsako obsežnejšo operacijo, in z možnimi kroničnimi posledicami, kot so brazgotinjenje z motnjami pasaže črevesja in retroperitonealna fibroza, ter v primeru, ko je potrebna bilateralna RLA, retrogradni izliv kot posledica okvare simpatičnega živčevja. Da bi zmanjšali možnost okvare ejakulatornega mehanizma lahko omejimo področje odstranitve bezgavk glede na stran moda, na kateri je vzniknil tumor, vendar se s tem poveča tveganje za rezidualne mikrozasevke v neodstranjenem limfatičnem tkivu. V sodobnem času primarne diagnostične RLA tako rekoč ne izvajamo več.

Po operaciji primarnega tumorja moda bolnike z NSGCT kliničnega stadija I sledimo v okviru programa aktivnega sledenja (po istem principu, kot velja za seminome) ali pa prejmejo aplikacijo kombinirane kemoterapije po shemi PEB (cisplatin, etopozid, bleomicin). Pri bolnikih z limfovaskularno invazijo v primarnem tumorju (stadij pT2) je priporočljiva

dopolnilna kemoterapija, s katero tveganje za razvoj metastatske bolezni in s tem potrebo po naknadnem intenzivnejšem zdravljenju zmanjšamo s 50 odstotkov na približno 4. Bolnikom brez limfovaskularne invazije in s tveganjem za ponovitev bolezni velikostnega reda 20 odstotkov svetujemo aktivno sledenje. Ustrezna metoda zdravljenja teh bolnikov je ponovno predmet pretehtane in skupne odločitve bolnika in njegovega zdravnika onkologa.

METASTATSKI SEMINOMSKI IN NESEMINOMSKI GCT

Bolnike z metastatskim seminomom kot tudi z metastatskim NSGCT po orhiektomiji praviloma zdravimo s sistemsko kemoterapijo. Bolniki glede na napovedne dejavnike poteka bolezni (tabela 7) prejmejo 3 do 4 kroge kombinirane kemoterapije. Kot klasična kombinacija nastopa PEB, možne pa so tudi druge citostatske sheme s kombinacijo cisplatina in ifosfamida, vinblastina, metotreksata, endoksana ter taksanov. Če z inicialno kemoterapijo ne dosežemo normalizacije izhodiščno povišanih serumskih vrednosti TM, praviloma zdravljenje do normalizacije vrednosti TM nadaljujemo sistemsko, vendar z drugimi citostatskimi kombinacijami. Kadar po končani sistemski kemoterapiji s kontrolnim CT trebuha in/ali prsnega koša znakov metastatske bolezni ne zasledimo več, je zdravljenje končano; v nasprotnem primeru je potrebna operativna odstranitev vseh rezidualnih zasevkov. Histološko lahko v odstranjenem rezidualnem tkivu odkrijemo nekrozo, fibrozo in še vitalno tumorsko tkivo, najpogosteje komponente zrelega teratoma. Pri seminomih, ki so zelo kemosenzibilni, histološko v rezidualnem tkivu v več kot 70 odstotkih ugotovimo nekrozo oz. fibrozo brez elementov vitalnega tumorja. Za natančnejšo opredelitev rezidualnih zasevkov, večjih od 3 cm po končani kemoterapiji, je pri bolnikih z metastatskim seminonom indiciran FDG-PET/CT. V primeru negativnega rezultata lahko opustimo zahtevno operacijo in bolnika vključimo v program sledenja. Kadar pa je izvid FDG-PET/CT pozitiven, kar lahko pomeni še vitalno rezidualno seminomsko tkivo, nadaljujemo zdravljenje bodisi operativno ali pa z radioterapijo rezidualnih lezij.

Pri vrednotenju vitalnosti rezidualnih lezij NSGCT pa FDG-PET/CT ni dovolj zanesljiva preiskovalna metoda in je v redni klinični praksi v ta namen ne uporabljamo. Metoda izbora v zdravljenju rezidualnih zasevkov NSGCT je še vedno kirurška odstranitev vseh rezidualnih zasevkov.

Ponovitev metastatskega GCT po končanem primarnem zdravljenju

Po sprva uspešnem primarnem zdravljenju metastatskega GCT so možne tudi ponovitve metastatske bolezni, ki so še vedno potencialno ozdravljive. Z vsako ponovitvijo se možnost ozdravitve zmanjša za približno 20 odstotkov. Ponovitve metastatskega GCT so najpogostejše v prvih dveh letih po končanem primarnem zdravljenju. Ker tudi pri tem velja pravilo, da je zdravljenje tem uspešnejše, čim prej ga začnemo, vse bolnike po končanem primarnem zdravljenju redno spremljamo s kliničnim pregledom, določanjem serumskih vrednosti TM in pogostimi radiološkimi preiskavami (RTG pc, UZ/CT trebuha oz. UZ trebuha in

kontralateralnega moda). Aktivno iščemo znake ponovitve metastatske bolezni kot tudi nov primarni tumor v kontralateralnem modu. Metode zdravljenja recidivnega metastatskega GCT so enake kot pri primarnem zdravljenju. Če ob ponovitvi bolezni ugotavljamo zasevke seminoma, embrionalnega karcinoma, tumorja rumenjakove vrečke ali nezrelega teratoma, zdravljenje praviloma ponovno začnemo s kemoterapijo. Če pa sumimo, da gre za ponovitev zasevkov zrelega teratoma, je metoda izbora operacija.

EKSTRAGONADALNI GERMINALNI TUMORJI

Bolnike z ekstragonadalnimi GCT obravnavamo po istih načelih kot druge bolnike z metastatskim GCT. Kot taki so razvrščeni v ustrezne prognostične skupine.

NOV PRIMARNI GCT V DRUGEM MODU

V primeru pojava drugega primarnega (metahronega) GCT v kontralateralnem modu je postopek zdravljenja enak kot prvič. V večini primerov lokalno zdravljenje pomeni radikalno orhidektomijo, bolnikom pa je nato treba uvesti nadomestno hormonsko zdravljenje s pripravki sintetičnega testosterona. Pooperativna obravnava bolnikov z metahronim bilateralnim GCT poteka po standardnih, zgoraj opisanih načelih.

Dejan Bratuš

RAK PENISA

V razvitem svetu je rak penisa redek. Večinoma je to ploščatocelični karcinom in se pojavlja pri moških po šestdesetem letu starosti, čeprav ga občasno opažamo tudi pri mlajših.

EPIDEMIOLOGIJA

Pojavnost raka penisa je v različnih predelih sveta zelo različna. V razvitem svetu je izrazito redek, v Severni Ameriki in zahodni Evropi je incidenca pod 1,00 na 100.000 moških prebivalcev. V nekaterih drugih regijah (Južna Amerika, jugovzhodna Azija in nekateri deli Afrike) je pojavnost precej višja, 1–2 odstotka vseh malignih obolenj pri moških. V Sloveniji letno odkrijemo med 10 in 15 novih primerov.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Najpomembnejši dejavnik tveganja je prisotnost fimoze, ki poveča možnost razvoja raka penisa za 11- do 16-krat. Drugi dejavniki tveganja so kajenje, zdravljenje s fototerapijo, okužba s človeškimi virusi papiloma (HPV) in večje število spolnih partnerjev.

Cirkumcizija pomembno zmanjša pojavnost raka penisa, vendar pa je ta dobrobit izražena le, če obrezane moške primerjamo z neobrezanimi moškimi, ki so imeli istočasno tudi fimozo.

HPV naj bi bil kofaktor pri karcinogenezi nekaterih različic raka penisa prek interakcije z onkogeni in tumor supresorskimi geni. Najpogosteje najdena tipa HPV pri raku penisa sta 16 in 18.

PATOLOGIJA

V veliki večini gre pri raku penisa za ploščatocelični karcinom (pri več kot 95 % primerov). Obstaja več podvrst ploščatoceličnega karcinoma penisa, ki imajo različno prognozo, vendar je ta povezana predvsem z lokacijo, histopatološko stopnjo malignosti in razširjenostjo bolezni (stadij).

Ni povsem jasno, v kolikšnem deležu se rak penisa razvije iz premalignih lezij, kot so intraepitelna neoplazija, gigantski kondilomi, eritroplazija Queyrat in Pagetova bolezen.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

Rak penisa se običajno pojavlja kot klinično očitna lezija, razen kadar se skriva za fimozo. Lahko se kaže kot papilarni ali bradavičasti izrastki, ki zrastejo v večje tumorje, lahko pa tudi kot infiltrativne lezije z ulceracijami. Diagnozo potrdimo s histopatološkim pregledom tkiva, odvzetega pri biopsiji.

Klinični pregled mora zajemati palpacijo penisa za ugotovitev lokalne razširjenosti rašče. UZ-pregled nam lahko pokaže vraščanje v kavernozna telesa, v nejasnih primerih je primerna preiskava z MRI.

Pomemben diagnostični postopek je palpacija dimeljskih bezgavk. Tipno povečane dimeljske bezgavke pomenijo veliko verjetnost razširjene bolezni in narekujejo odstranitev dimeljskih bezgavk. Pri netipnih dimeljskih bezgavkah je možnost mikrozasevkov okoli 25-odstotna. Slikovne preiskave nam pri ocenitvi netipnih dimeljskih bezgavk žal niso v pomoč, razen pri prekomerno prehranjenih moških, pri katerih nam UZ lahko pokaže patološko povečane bezgavke. Odločitev o morebitni dodatni invazivni diagnostiki netipnih dimeljskih bezgavk temelji na stopnji verjetnosti, da so sicer netipne dimeljske bezgavke infiltrirane s karcinomskimi celicami. Ta verjetnost je odvisna od stadija in histopatološke stopnje bolezni ter morebitne prisotnosti limfovaskularne invazije.

Pri bolnikih, ki imajo tipne dimeljske bezgavke, lahko opravimo CT medenice, s katerim ocenimo stanje bezgavk v medenici. Pri bolnikih z dokazano prizadetostjo dimeljskih bezgavk so indicirane zamejitvene preiskave za potrditev oz. izključitev oddaljenih zasevkov. V ta namen opravimo CT trebušne votline in CT prsnega koša.

KLASIFIKACIJA IN GRADACIJA RAKA PENISA

V uporabi je TNM klasifikacija iz leta 2016 (tabela 8).

Tabela 8. Klasifikacija in gradacija raka penisa

T – primarni tumor
TX Primarnega tumorja ni mogoče oceniti
T0 Ni primarnega tumorja
Tis Karcinom in situ
Ta Neinvazivni verukozni karcinom
T1 Tumor vrašča v subepitelno tkivo
T1a Brez limfovaskularne invazije in ni slabo diferenciran (T1 G1-2)
T1b Z limfovaskularno invazijo ali je slabo diferenciran (T1 G3-4)
T2 Tumor vrašča v korpus spongiozum z vraščanjem v sečnico ali brez njega
T3 Tumor vrašča v korpus kavernozum z vraščanjem v sečnico ali brez njega
T4 Tumor vrašča v druge sosednje strukture
N – področne bezgavke
NX Področnih bezgavk ni mogoče oceniti
N0 Brez tipnih ali vidno povečanih dimeljskih bezgavk
N1 Tipna mobilna unilateralna dimeljska bezgavka
N2 Tipne multiple mobilne ali bilateralne dimeljske bezgavke
N3 Fiksirane dimeljske bezgavke ali povečane medenične bezgavke na eni ali obeh straneh
M – oddaljeni zasevki
M0 Brez oddaljenih zasevkov
M1 Prisotni so oddaljeni zasevki

G – histopatološka stopnja	
GX	Stopnje diferenciacije ni mogoče oceniti
G1	Dobro diferenciran
G2	Srednje diferenciran
G3-4	Slabo diferenciran/nediferenciran

ZDRAVLJENJE RAKA PENISA

Zdravljenje raka penisa je odvisno od razširjenosti bolezni.

Zdravljenje primarnega tumorja

Neinvazivne oblike raka penisa (CIS) lahko zdravimo *konservativno*, z lokalno uporabo imikvimoda ali 5-fluorouracila. Alternativno lahko uporabimo lasersko ablacijo ali preplastitev glansa penisa.

Tudi pri invazivnih oblikah raka penisa, omejenih na glans penisa (stadijev Ta, T1a in T1b; stadij T2, ki je omejena na glans), poskušamo ohraniti penis in se poslužujemo *lokalne kirurške ali laserske ekscizije, preplastitve glansa ali glansektomije z rekonstrukcijo*. Možnost ohranitve organa omogoča tudi zdravljenje z *obsevanjem*, zunanjim ali notranjim (lezije, ki so manjše od 4 cm).

Pri vseh drugih, lokalno bolj napredovalih stadijih bolezni, primarni tumor zdravimo kirurško, z delno ali popolno amputacijo penisa.

Zdravljenje področnih bezgavk

Pri bolnikih z netipnimi dimeljskimi bezgavkami in boleznijo z nizkim tveganjem (stadiji Tis, TaG1, T1G1) se običajno odločimo zgolj za *opazovanje*. Pri vseh drugih rakih penisa je indicirana invazivna ocenitev stanja dimeljskih bezgavk z odstranitvijo bezgavk ali pregledom varovalne bezgavke.

Kadar pri bolniku ugotovimo tipne dimeljske bezgavke, je indicirana *radikalna odstranitev vseh dimeljskih bezgavk*. Če so te ob kliničnem pregledu fiksirane, je smiselna *predoperativna kemoterapija*. Kadar so dimeljske bezgavke dokazano zajete s tumorsko raščo ali če ugotavljamo razširitev bolezni v medenične bezgavke, je smiselna odstranitev tudi teh. Temu lahko sledi še *dodatna kemoterapija*.

Zdravljenje metastatske bolezni

Pri razširjenih oblikah raka penisa in pri ponovitvah bolezni se poslužujemo paliativne kemoterapije, ki pa ima zgolj omejeno učinkovitost.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. European Association of Urology: Oncology Guidelines. Dosegljivo na https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/ (dostop december 2017).
2. Šeruga, B., Milanez, T., Borštnar, S. in sod. Razvoj novih sistemskih zdravljenj pri bolnikih z razsejanim rakom prostate. Onkologija 2011;15: 106–109.
3. Šeruga, B., Ocaña, A., Tannock, I. Drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer. Nat Rev Clin Oncol 2011; 8: 12–23.
4. Šeruga, B., Tannock, I. Chemotherapy-based treatment for castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 3686–3694.
5. Feldman, A. S., Efstathiou, J. A., Lee, L. J. in sod. Cancer of the Bladder, Ureter and Renal Pelvis. V: DeVita, V. T., LaWrence, T. S., Rosenberg, A. S. (ur.). Cancer Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015: 896–916.
6. Wein, A. J., Kavoussi, L. R., Partin, A. W., Peters, C. A. (ur.). Cambell-Walsh Urology. Philadelphia: Elsevier, 2016.
7. Bellmunt, J., Orsola, A., Leow, J. J. in sod. Wiegel, T., De Santis, M., Horwich, A. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 (Suppl 3): 40–48.

30 MALIGNI LIMFOMI

Jezeršek Novaković Barbara

POVZETEK

Maligni limfomi so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva. So klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste B, T ali naravnih celic ubijalk (NK). Celotna incidenca limfoidnih novotvorb je $12{,}1/10^5$, kar uvršča to skupino na sedmo mesto po pogostnosti med vsemi rakavimi obolenji. Maligni limfomi se pogosteje pojavljajo pri moških in v določenih starostnih skupinah. Vzroki za nastanek limfomov ostajajo pri večini oblik neznani, vendar pri nekaterih podtipih obstaja vzročna povezava z virusnimi ali bakterijskimi okužbami. Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo in pri določenih poklicih v kmetijstvu, verjetno zaradi izpostavljenosti pesticidom.

Limfoidne novotvorbe razdelimo na ne-Hodgkinove limfome in Hodgkinove limfome. Klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije ne-Hodgkinove limfome naprej razdeli na B-celične in T/NK-celične, te pa še naprej na nezrele in zrele podtipe. Klinična slika je lahko povsem neznačilna in spominja na okužbe. Največkrat so prvi znak povečane obodne bezgavke. Povečajo se lahko tudi bezgavke v medpljučju ali trebušne bezgavke. Možna je prizadetost nelimfatičnih organov. Tip limfoma opredelimo s histopatološko preiskavo bezgavke oziroma vzorca obolelega organa. Sicer diagnostični postopek vključuje krvne preiskave, slikovno diagnostiko, citopatološke, histopatološke in molekularno-biološke preiskave bezgavk, vzorcev kostnega mozga ali drugih tkiv in pregled pri otologu.

Večino bolnikov z malignimi limfomi prej ali slej v poteku bolezni zdravimo z obema osnovnima metodama zdravljenja, tj. s sistemsko terapijo (citostatsko terapijo in/ali biološko/tarčno terapijo) in obsevanjem z ionizirajočimi žarki. Pri sodobnem citostatskem zdravljenju bolnik prejema kombinacije citostatikov po določenih shemah v točno določenem časovnem zaporedju (krogi citostatske terapije). Zadnje desetletje se pri obravnavanju bolnikov z indolentnimi in agresivnimi ne-Hodgkinovimi, pa tudi s Hodgkinovimi limfomi, vse bolj uveljavlja posebna oblika biološke terapije. To so monoklonska protitelesa, ki so sposobna vezave na značilne strukture na membranah B-celičnih (nekatera pa tudi T-celičnih) limfomov. Obsevanje z ionizirajočimi žarki postaja na področju limfomov

vse bolj dopolnilno zdravljenje po končanem sistemskem zdravljenju. Kot edina oblika zdravljenja ostaja samo v primeru lokaliziranih indolentnih limfomov. Bolnike s Hodgkinovimi limfomi in agresivnimi ne-Hodgkinovimi limfomi, ki so po končanem zdravljenju v popolni remisiji bolezni, skrbno sledimo zaradi morebitne ponovitve bolezni, pa tudi zaradi pravočasnega odkrivanja drugega malignoma. Verjetnost ponovitve bolezni je največja v prvih dveh letih po končanem zdravljenju. Razširjeni indolentni limfomi veljajo za neozdravljive s konvencionalnim zdravljenjem, zanje je značilen potek z vedno krajšimi obdobji remisij. Takšne bolnike spremljamo vse življenje v specializiranih ustanovah.

UVOD

Maligni limfomi so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva. Limfatično tkivo vključuje primarne ali centralne limfatične organe ter sekundarna oziroma periferna limfatična tkiva. Primarna limfatična organa sta kostni mozeg in priželjc. V primarnih limfatičnih organih se nahajajo predstopnje limfatičnih celic, ki tu zorijo do stopnje, ko so sposobne opravljati svojo funkcijo v odgovor na antigen. Iz primarnih limfatičnih organov zrele celice prehajajo v sekundarna limfatična tkiva, v katerih prepoznavajo različne antigene. K sekundarnim limfatičnim tkivom prištevamo bezgavke, vranico in limfatično tkivo, ki se nahaja v sluznicah (npr. žrela, prebavil, pljuč).

Limfomi so klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste B, T ali naravnih celic ubijalk (natural killers – NK). Glede na izvor maligne celice, histološko sliko, klinično sliko, potek in prognozo delimo maligne limfome na:

- Ne-Hodgkinove limfome,
- Hodgkinovo bolezen oz. Hodgkinov limfom.

EPIDEMIOLOGIJA

Celotna incidenca limfoidnih novotvorb je $12{,}1/10^5$, kar uvršča to skupino na sedmo mesto po pogostnosti med vsemi rakavimi obolenji. Incidenca se precej razlikuje po posameznih regijah sveta – višje incidenčne stopnje so značilne za industrializirane razvite države, dejanskega bremena bolezni v razvijajočih se deželah pa ni mogoče natančno oceniti. Najnižje incidenčne stopnje so bile ugotovljene v vzhodni Aziji. Pogostnost zbolevanja za ne-Hodgkinovimi limfomi iz leta v leto narašča, vendar je v nekaterih državah (npr. ZDA) naraščanje incidence že doseglo najvišjo točko. V obdobju od leta 1975 do 1991 je v ZDA naraščala za 3,6 odstotka letno, v obdobju od leta 1991 do 2003 pa za 0,4 odstotka letno. V Sloveniji je bila incidenca ne-Hodgkinovih limfomov v obdobju od leta 2006 do 2010 za 9,8 odstotka višja kot v obdobju od leta 2001 do 2005; pričaku-

jemo 8,7-odstotni porast incidence v letu 2013 glede na obdobje 2006 do 2010. Pogostnost zbolevanja za Hodgkinovim limfomom ostaja že dlje časa v grobem enaka. Za Hodgkinovim limfomom najpogosteje zbolevajo mladi odrasli med 15. in 34. letom in starejši odrasli po 50. letu starosti. Pogostnost zbolevanja pri ne-Hodgkinovih limfomih pa narašča ekspotencialno s starostjo med 20. in 79. letom. Letno obravnavamo v Sloveniji več kot 650 bolnikov z novoodkritimi limfoidnimi novotvorbami. Po podatkih Registra raka za Republiko Slovenijo je leta 2012 zbolelo 614 bolnikov za limfomi B in limfomi T (brez upoštevanja akutnih limfoblastnih levkemij, za katerimi je v istem letu zbolelo 22 bolnikov), za Hodgkinovim limfomom je zbolelo 34 bolnikov.

ETIOLOGIJA

Vzroki za nastanek limfomov ostajajo pri večini oblik neznani, vendar pri nekaterih podtipih obstaja vzročna povezava z virusnimi okužbami (virus Epstein-Barr pri endemičnem Burkittovem limfomu, ekstranodalnem NK/T celičnem limfomu nazalnega tipa, postransplantacijskih limfoproliferativnih obolenjih, nekaterih z aidsom povezanih limfomih in nekaterih limfomih, ki so povezani s prirojeno imunsko pomanjkljivostjo, humani T-limfocitotropni virus 1 pri T-celičnem limfomu/levkemiji odraslih, humani herpes virus 8 najverjetneje v povezavi z virusom Epstein-Barr pri primarnem efuzijskem limfomu, hepatitis C, virus pri limfoplazmacitoidnem limfomu itd.) ali z bakterijsko okužbo (Helicobacter pylori pri limfomu MALT želodca, Campylobacter jejuni pri imunoproliferativnih obolenjih tankega črevesa (bolezen verig alfa), Borrelia burgdorferi pri primarnem kožnem B-celičnem limfomu). Maligni limfomi se nekoliko pogosteje pojavljajo pri moških, razlage za to ne poznamo. Pomanjkljiva imunska odzivnost (prirojena ali pridobljena, kot je npr. pri okužbi s humanim virusom imunske pomanjkljivosti oziroma pri imunosupresivni terapiji po presaditvah organov) pa je eden od glavnih dejavnikov tveganja za pojav limfoproliferativnega obolenja. Nekatere raziskave omenjajo pogostejše pojavljanje malignih limfomov pri delavcih v kmetijstvu, verjetno zaradi izpostavljenosti pesticidom, ter pri tistih, ki so izpostavljeni delovanju benzena. Tudi razlaga za pogostejše pojavljanje limfomov v nekaterih družinah še ni povsem dokončna. Lahko bi šlo za dedno nagnjenost k zbolevanju ali pa je vzrok v izpostavljenosti družinskih članov enakemu dejavniku iz okolja.

Na molekularni ravni so pri nastanku limfomov pogoste kromosomske translokacije. Posledica teh translokacij so največkrat združitve močnega promotorja (po navadi za sintezo težkih verig imunoglobulinov) in strukturnih delov protoonkogenov (npr. *bcl-2, myc*). Zaradi tega pride do nekontrolirane ekspresije transkripcijskih dejavnikov, ki silijo celice v nadaljnje delitve (npr. translokacija 8/14 pri Burkittovem limfomu), ali do nekontrolirane ekspresije zaviralcev apoptoze (npr. translokacija 14/18 pri folikularnem limfomu). Mutacije tumorskih supresorskih genov so na področju limfomov redkejše, največkrat jih zasledimo pri transformaciji v agresivnejšo obliko limfoma. Najpogosteje je mutiran *p53*,

redkeje ostali tumorski supresorski geni (*p16, p14*). Celični procesi, ki so največkrat spremenjeni zaradi somatskih mutacij pri limfoidnih novotvorbah, so predvsem signaliziranje B-celičnega receptorja, NFκB signalna pot, JAK/STAT signalna pot, NOTCH signalna pot, remodeliranje kromatina, nadzor celičnega ciklusa, apoptoza, popravljanje DNA in imunski nadzor.

KLASIFIKACIJA LIMFOIDNIH NOVOTVORB SVETOVNE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Sodobna klasifikacija malignih limfomov je seznam klinično patoloških enot, ki jih opredelimo na podlagi integracije kliničnih in morfoloških značilnosti, imunofenotipa in molekularno-genetskih značilnosti. Pomen in vloga vsakega izmed naštetih parametrov sta različna od ene bolezenske enote do druge.

Klasifikacija limfomov je prikazana v tabeli 1.

Tabela 1. Klasifikacija limfoidnih novotvorb iz leta 2016 Svetovne zdravstvene organizacije

I. Limfomi nezrelih limfocitov B
Limfoblastna levkemija/limfom B, brez drugih oznak
Limfoblastna levkemija/limfom B z rekurentnimi citogenetskimi anomalijami
Limfoblastna levkemija/limfom B s t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
Limfoblastna levkemija/limfom B s t(v;11q23.3); prerazporeditev KMT2A
Limfoblastna levkemija/limfom B s t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
Limfoblastna levkemija/limfom B s hiperdiploidnostjo
Limfoblastna levkemija/limfom B s hipodiploidnostjo
Limfoblastna levkemija/limfom B s t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH
Limfoblastna levkemija/limfom B s t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1
Limfoblastna levkemija/limfom B podobna/podoben BCR-ABL1
Limfoblastna levkemija/limfom B z iAMP21
II. Limfomi nezrelih limfocitov T
Limfoblastna levkemija z zgodnjimi prekurzorji T-celic
Limfoblastna levkemija celic ubijalk
III. Limfomi zrelih limfocitov B
Kronična limfatična levkemija B/drobnocelični limfocitni limfom
Monoklonalna limfocitoza B
Prolimfocitna levkemija B
Limfom obrobnih celic vranice (splenični limfom marginalne cone)
Dlakastocelična levkemija
Neklasificiran splenični limfom/levkemija B
• Difuzni drobnocelični B-celični limfom rdeče pulpe
• Varianta dlakastocelična levkemija

Limfoplazmacitni limfom
• Waldenströmova makroglobulinemija
Monoklonalna gamopatija neznanega pomena, IgM
Bolezni težkih verig μ
Bolezni težkih verig γ
Bolezni težkih verig α
Monoklonalna gamopatija neznanega pomena IgG/IgA
Plazmocitom
Solitarni plazmocitom
Ekstraosalni plazmocitom
Bolezni odlaganja monoklonskih imunoglobulinov
Ekstranodalni limfom marginalne cone/MALTom
Nodalni limfom marginalne cone
Nodalni limfom marginalne cone
• Nodalni limfom marginalne cone, pediatrični
Folikularni limfom
• Folikularna novotvorba in situ
• Folikularni limfom, duodenalni tip
Folikularni limfom, pediatrični tip
Velikocelični limfom limfocitov B s preureditvijo IRF4
Primarni kožni limfom folikularnih centrov
Limfom plaščnih celic
• In situ novotvorba plaščnih limfocitov
Difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak
• Tipa germinalnih celic
• Tipa aktiviranih limfocitov
Velikocelični limfom B s presežkom limfocitov T
Primarni difuzni velikocelični limfom B centralnega živčevja
Primarni kožni difuzni velikocelični limfom B noge
EBV pozitivni velikocelični limfom B
EBV pozitivni mukokutani ulkus
Difuzni velikocelični limfom B, povezan s kroničnim vnetjem
Velikocelični limfom B, tip limfoidne granulomatoze
Primarni mediastinalni (timični) velikocelični limfom B
Intravaskularni velikocelični limfom B
ALK pozitivni velikocelični limfom B
Plazmablastni limfom
Primarni efuzijski limfom
HHV8 pozitivni difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak
Burkittov limfom
Burkittovemu limfomu podobni limfom z aberacijo 11 q
Velikocelični limfom celic B s preureditvijo Myc in Bcl2 in/ali Bcl6
Visokomaligni limfom B, brez drugih oznak
Neklasificirani limfom B, mejni primer med difuznim velikoceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom

IV. Limfomi zrelih limfocitov T in NK
Prolimfocitna levkemija T
Levkemija velikih granuliranih limfocitov T
Kronične limfoproliferativne bolezni celic NK
Agresivna levkemija celic NK
Sistemski EBV pozitivni limfom otrok
Hidroi vakciniforme (hydroa vacciniforme) podobna limfoproliferativna bolezen
Levkemija/limfom T odraslih
Ekstranodalni limfom NK/T, nazalni
Limfom T, povezan z enteropatijo
Monomorfni epiteliotropni črevesni limfom T
Indolentna T-celična limfoproliferativna bolezen prebavnega sistema
Hepatosplenični limfom T
Podkožni panikulitisu podobni limfom T
Fungoidna mikoza
Sezaryev sindrom
Primarne kožne CD30 pozitivne limfoproliferativne bolezni
• Limfomatoidna papuloza
• Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom T
Primarni kožni γδ limfom T
Primarni kožni CD8 pozitivni epidermotropni citotoksični limfom T
Primarni kožni akralni CD8 pozitivni limfom T
Primarna kožna CD4 pozitivna limfoproliferativna bolezen drobnih/srednje velikih limfocitov T
Periferni limfom T, brez drugih oznak
Angioimunoblastni limfom T
Folikularni T-celični limfom
Nodalni periferni limfom T s fenotipom folikularnih pomočniških limfocitov
Anaplastični velikocelični limfom, ALK pozitiven
Anaplastični velikocelični limfom, ALK negativen
Anaplastični velikocelični limfom, povezan z vsadkom v dojki

V. Hodgkinov limfom
Nodularna limfocitna predominanca
Klasični Hodgkinov limfom
Z limfociti bogati tip
Mešanocelični tip
Tip nodularne skleroze
Tip limfocitne deplecije

KLINIČNA SLIKA

V večini primerov je prvi znak bolezni povečanje obodnih bezgavk (bodisi na vratu ali v nadključničnih kotanjah, v pazduhah ali dimljah). Na otip so bezgavke neboleče, čvrsto elastične in premakljive. Povečajo se lahko tudi bezgavke v mediastinumu, kar se kaže kot oteženo dihanje, suh dražeč kašelj ali z motenim pretokom krvi v zgornji votli veni. V zadnjem primeru se bolezenska slika izrazi z oteklino obraza, vratu, zgornjih okončin in zgornjega dela prsnega koša ter z razširjenimi podkožnimi žilami na teh področjih. Če so prizadete bezgavke v trebuhu, lahko te povzročajo bolečine, v hujših primerih pa celo motnje v odtoku seča iz ledvic in v prehodu blata v črevesju ali pa otekanje spodnjih okončin. Razmeroma pogosto je bolezensko spremenjena vranica, redkeje pa jetra – bolnik bo ob tem navajal bolečine pod levim (vranica) ali desnim (jetra) rebrnim lokom, pri čemer si bo morda že sam tudi otipal povečan organ ali pa bo to ugotovil zdravnik. Prizadetost kostnega mozga povzroči lahko le povečanje števila levkocitov (na račun limfomskih celic), ki krožijo po krvi, ali pa limfomske celice izpodrinejo zdrave celice v kostnem mozgu, kar se kaže kot zmanjšanje števila nekaterih levkocitov (predvsem granulocitov) v periferni krvi (posledica je izrazita nagnjenost k okužbam), zmanjšanje števila eritrocitov (anemija) ali zmanjšanje števila trombocitov v periferni krvi (posledica je nagnjenost h krvavitvam). Redkeje so bolezensko spremenjena pljuča (težko dihanje, kašelj) in drugi nelimfatični organi ali tkiva (ledvice, možgani, kosti, plevra, peritonej, perikard, moda, jajčniki, ščitnica, koža, ipd). Zlasti ne-Hodgkinovi limfomi lahko prizadenejo tudi mandlje, žrelo, obnosne votline, želodec, redkeje pa tanko ali debelo črevo.

Bolnik z limfomom ima lahko t. i. splošne (B) simptome bolezni – to so hujšanje, nočno potenje in nepojasnjena vročina (brez znakov okužbe). Nekateri bodo omenili še srbenje kože in splošno utrujenost.

PRIMARNA DIAGNOSTIKA

Sum na maligni limfom lahko pri bolniku postavimo s tankoigelno punkcijo povečanih bezgavk ali drugih tkiv (npr. povečanega mandlja, tumorja v trebuhu, spremembe v jetrih itd.), za dokončno potrditev diagnoze in opredelitev tipa limfoma (po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije) pa je nujna **histopatološka preiskava** v celoti odstranjene bezgavke oziroma reprezentativnega vzorca obolelega tkiva/organa, ki jo mora opraviti izkušen hematopatolog. Presejalnih preiskav na področju malignih limfomov (z izjemo že omenjene diagnostične tankoigelne punkcije povečanih bezgavk) ni.

Ko pri bolniku potrdimo in opredelimo limfom (oziroma že hkrati s tem), moramo ugotoviti tudi, kako razširjena je bolezen, tj. določiti stadij bolezni.

Poleg natančne **anamneze** in **kliničnega pregleda** (s poudarkom na tipnih obodnih bezgavkah, stanju prsnih organov in na velikosti vranice in jeter oziroma morebitnih drugih tipnih tumorjih v trebuhu) so potrebne preiskave, navedene v tabeli 2.

Tabela 2. Preiskave za zamejitev bolezni

Krvne preiskave
• hemogram z diferencialno belo krvno sliko
• hitrost sedimentacije eritrocitov
• biokemične preiskave (dušični retenti, jetrni encimi, laktatna dehidrogenaza idr.), proteinogram
• nekatere mikrobiološke preiskave (serološke preiskave za hepatitis B, C, HIV)
• po potrebi imunofenotipizacija limfocitov periferne krvi*
Slikovne preiskave
• računalniškotomografska preiskava vratu, prsnega koša in trebuha z medenico s kontrastom in brez njega z rezi v 0,5 do 1 cm razmikih* – je preiskava izbora za limfome, ki ne kopičijo fluorodeoksiglukoze – kronična limfatična levkemija/drobnocelični limfocitni limfom, limfomi marginalne cone, limfoplazmacitni limfom, fungoidna mikoza
• rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah
• rentgenogram obnosnih votlin (po potrebi računalniškotomografska preiskava)
• ultrazvočna preiskava trebuha
• po potrebi ultrazvočna preiskava perifernih bezgavk
• magnetnoresonančna preiskava* (primarni limfomi CŽS)
• po potrebi skeletna diagnostika*
Izotopne preiskave
• pozitronska emisijska tomografija, kombinirana z računalniško tomografsko preiskavo* – je preiskava izbora za Hodgkinove limfome in zrele limfome B in T, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo
• scintigrafija skeleta*
Citopatološke in histopatološke preiskave vzorcev bezgavk (obvezna je histopatološka preiskava celotne bezgavke) oziroma obolelih organov ter vzorca kostnega mozga; imunofenotipizacija limfoidnih celic kostnega mozga*
Molekularno-biološke preiskave*
• določanje klonalnosti limfoidnih proliferacij (metoda PCR)
• določanje translokacije 14/18 pri folikularnem limfomu in določanje translokacije 11/14 pri limfomu plaščnih celic iz punktata kostnega mozga ali izjemoma iz periferne krvi, določanje translokacije 11/18 pri limfomu MALT želodca iz biopsij želodca
• citogenetske preiskave (metodologija FISH) pri bolnikih s kronično limfatično levkemijo/drobnoceličnim limfocitnim limfomom – ob levkocitozi v periferni krvi iz periferne krvi, sicer iz punktata kostnega mozga
Pregled pri otologu
Endoskopske preiskave glede na lokalizacijo bolezni
• gastro-, entero-, kolonoskopija
• epifaringoskopija
• sinusoskopija
• bronhoskopija
• mediastinoskopija
• endoskopski ultrazvok*

* preiskava, indicirana glede na lokalizacijo in tip bolezni

S krvnimi preiskavami ocenimo, kakšno je metabolno stanje bolnika pred začetkom zdravljenja, in še posebej določimo, kakšno je delovanje ledvic in jeter.

Iz kompletne krvne slike in diferencialne bele krvne slike lahko posumimo na lokalizacijo limfoma v kostnem mozgu.

Citopatološka preiskava pomeni mikroskopski pregled celic, dobljenih s tankoigelno punkcijo povečanih bezgavk ali drugih tkiv (npr. povečanega mandlja, tumorja v trebuhu, spremembe v vranici itd.) ter kostnega mozga. Za opredelitev tipa limfoma je nujna histopatološka preiskava v celoti odstranjene bezgavke oz. reprezentativnega vzorca obolelega organa. Bezgavko odstrani kirurg v splošni anesteziji (izbere bezgavko, ki je bila s citopatološko preiskavo potrjena kot limfomsko spremenjena bezgavka), reprezentativne vzorce obolelega organa pa pridobimo z ultrazvočno vodeno biopsijo (npr. jeter) oziroma z biopsijo pri endoskopskem pregledu (npr. iz želodca pri gastroskopiji). Pri histopatološki preiskavi ima preiskovalec za mikroskopski pregled na voljo večji vzorec tkiva in s tem večje število celic, kar omogoča natančnejšo opredelitev limfoma. Rutinski postopek pri zamejitvi bolezni je tudi punkcija in biopsija kostnega mozga, ki jo opravimo v lokalni anesteziji na zadnji strani medenice. Poleg opredelitve tipa malignega limfoma morfološke preiskave v najširšem smislu (histopatološka in citopatološka analiza), imunofenotipizacija (z imunocitokemijo, imunohistologijo, pretočno citometrijo) in molekularne metode (predvsem polimerazna verižna reakcija in metode hibridizacije in situ) omogočajo še razlikovanje med neoplastičnimi (malignimi limfomi) in reaktivnimi limfoproliferativnimi lezijami, oceno razširjenosti bolezni (predvsem s preiskavo kostnega mozga), določevanje prognostičnih in prediktivnih dejavnikov, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja ter sledenje bolezni (follow up) s potrditvijo remisije po zdravljenju, in ugotavljanje recidivov oz. detekcijo minimalne rezidualne bolezni.

Pregled pri otologu je potreben zaradi možne lokalizacije limfoma v žrelu, na mandljih, na jeziku ali v obnosnih votlinah.

Po opravljenih preiskavah bolnika zdravimo glede na ugotovljeni **tip bolezni**, njeno razširjenost (**klinični stadij bolezni**) in **bolnikovo stanje zmogljivosti**, upoštevamo morebitne **prognostične dejavnike**.

DOLOČITEV STADIJA BOLEZNI IN OCENA BOLNIKOVEGA STANJA ZMOGLJIVOSTI

Ločimo štiri stadije bolezni (po Ann Arborski klasifikaciji stadijev), ki jih označujemo z rimskimi številkami (tabela 3).

Tabela 3. Določitev kliničnega stadija bolezni

Stadij I:	Prizadeto je eno področje bezgavk (I) ali omejeno prizadet en nelimfatični organ ali tkivo (I.E).
Stadij II:	Prizadeti sta dve ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II) ali omejeno prizadet en nelimfatični organ ali tkivo in ena ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II.E).
Stadij III:	obolele so bezgavke nad prepono in pod njo (III), lahko je sočasno omejeno prizadet en nelimfatični organ ali tkivo (III.E) ali vranica (III.S) ali oboje (III.E.S).
Stadij IV:	Difuzno ali diseminirano prizadet en ali več nelimfatičnih organov samostojno ali skupaj z bezgavkami.
Dodatne oznake	A – brez splošnih (B) simptomov B – prisotni splošni (B) simptomi X – velika tumorska masa

Pred odločitvijo o vrsti zdravljenja ocenimo tudi bolnikovo stanje zmogljivosti (tabela 4).

Tabela 4. Ocena bolnikovega stanja zmogljivosti (lestvica SZO)

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

Pri različnih histoloških podtipih limfomov so znani določeni dejavniki, ki vplivajo na izhod bolezni (npr. starost bolnika, stadij bolezni, bolnikovo stanje zmogljivosti, število ekstranodalnih lokalizacij, serumska koncentracija laktatne dehidrogenaze, število prizadetih nodalnih področij, koncentracija hemoglobina, velika tumorska masa, hitrost sedimentacije eritrocitov itd.) – večinoma so združeni v t. i. prognostičnih indeksih, ki jih moramo upoštevati pred odločitvijo o načinu zdravljenja. Pri bolnikih z agresivnimi ne-Hodgkinovimi limfomi je to mednarodni prognostični indeks ali IPI (International Prognostic Index), pri bolnikih s folikularnim limfomom pa FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). Podobno tudi bolnike z lokaliziranim Hodgkinovim limfomom ločujemo v dve skupini – prognostično ugodno in prognostično neugodno, ki zahtevata različen način zdravljenja.

ZDRAVLJENJE

Večino bolnikov z malignimi limfomi prej ali slej v poteku bolezni zdravimo z obema osnovnima metodama zdravljenja, tj. s **sistemsko terapijo** (citostatsko terapijo in/ali biološko/tarčno terapijo) in **obsevanjem z ionizirajočimi žarki**.

Citostatike bolnik prejema večinoma v obliki infuzij ali redkeje v obliki tablet. Pri sodobnem citostatskem zdravljenju bolnik prejema kombinacije citostatikov (in le redko en sam citostatik) po določenih shemah v točno določenem časovnem zaporedju (krogi citostatske terapije). Kot najbolj učinkoviti pri zdravljenju limfomov so se izkazali antraciklinski antibiotiki (doksorubicin in epidoksorubicin, manj davnorubicin), alkilirajoči citostatiki (ciklofosfamid, ifosfamid, klorambucil, dakarbazin, karmustin, melfalan, prokarbazin, tiotepa, bendamustin), vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin, manj vindezin in vinorelbin), pa tudi druge protitumorske učinkovine, kot je inhibitor topoizomeraze II etopozid, neantraciklinski protitumorski antibiotik bleomicin, derivati platine (cisplatin, karboplatin, oksaliplatin), antimetabolita fludarabin in gemcitabin in kortikosteroidi (prednizon, metilprednizolon). Pri najbolj agresivnih oblikah limfomov v citostatske sheme vključujemo tudi druge antimetabolite (antagonist folne kisline metotreksat v visokih odmerkih, ki dobro prodira prek hematoencefalne bariere, citozin arabinozid, merkaptopurin in tiogvanin).

Od leta 1998 se predvsem pri obravnavanju bolnikov z indolentnimi in agresivnimi B-celičnimi ne-Hodgkinovimi limfomi vse bolj uveljavlja posebna oblika biološke terapije. Kot zdravilo v teh primerih uporabljamo monoklonska protitelesa, ki so sposobna vezave na značilne strukture na membranah B-celičnih (nekatera pa tudi T-celičnih) limfomov (rituksimab, obinutuzumab in ofatumumab – protitelesa proti CD20 determinanti, alemtuzumab – protitelo proti CD52 determinanti, inotuzumab ozogamicin – protitelo proti CD22 determinanti z vezanim celičnim toksinom, ter brentuksimab vedotin – protitelo proti CD30 determinanti z vezanim celičnim toksinom). Takšna protitelesa apliciramo v obliki infuzij in so učinkovita sama, še bolj pa v kombinacji s citostatiki. Protitelesa lahko učinkujejo samostojno (gola protitelesa) ali pa kot vezalci za celične toksine (imunotoksini) oziroma radioizotope (radioimunoterapija). Za zdravljenje multiplega mieloma pa že dlje časa uporabljamo inhibitor proteasoma bortezomib in imunomodulatorja talidomid in lenalidomid. Poleg tega so za zdravljenje limfomov učinkovita tudi druga tarčna zdravila – PI3K inhibitor idelalizib, inhibitor Brutonove kinaze ibrutinib, BCL-2 inhibitor ABT-199 ter zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema nivolumab, pembrolizumab ter pidilizumab.

Obsevanje z ionizirajočimi žarki postaja na področju limfomov vse bolj dopolnilno zdravljenje po končanem sistemskem zdravljenju. Kot edina oblika zdravljenja ostaja samo v primeru lokaliziranih indolentnih limfomov.

Pri vsakem bolniku se o zdravljenju odločamo individualno. Na izbor zdravljenja vplivajo histološki tip limfoma, razširjenost bolezni (stadij), bolnikovo stanje zmogljivosti in morebitini napovedni (prognostični in prediktivni) dejavniki.

Bolnike s Hodgkinovim limfomom stadija I ali II (z izjemo stadija II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki) zdravimo z dvema ali štirimi krogi (ciklusi) citostatikov (glede na napovedne dejavnike), čemur sledi še obsevanje vseh prizadetih področij. Bolnike s Hodgkinovim limfomom stadija II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III ali IV zdravimo s šestimi krogi intenzivnejše kombinacije citostatikov, izjemoma z osmimi krogi manj intenzivne kemoterapije (če bolniki niso sposobni za intenzivnejše citostatsko zdravljenje). Po končanem citostatskem zdravljenju obsevamo bolnika le na predele vitalnega ostanka limfoma, ki ga opredelimo s pozitronsko emisijsko tomografijo, kombinirano z računalniško tomografsko preiskavo.

Ne-Hodgkinove limfome zaradi zelo različnega poteka v grobem razdelimo v dve skupini – t. i. indolentne limfome in agresivne limfome. Pristop k zdravljenju je pri teh dveh skupinah limfomov popolnoma različen.

Bolnike z agresivnimi limfomi na začetku vedno zdravimo s kombinacijo citostatikov z dodatkom biološke/tarčne terapije ali brez nje. Izbor kombinacije in število krogov (oz. trajanje sistemskega zdravljenja) sta odvisna od histološkega tipa agresivnega limfoma, izražanja antigenov – tarč za biološka zdravila, stadija bolezni in napovednih dejavnikov. Po končanem sistemskem zdravljenju lahko sledi obsevanje v primeru vitalnega ostanka limfoma, ki ga opredelimo s pozitronsko emisijsko tomografijo, kombinirano z računalniško tomografsko preiskavo. Če agresivni limfom ni razširjen (stadij I), po treh krogih sistemske terapije obsevamo prizadeto regijo, če bolnik prejme šest krogov terapije, obsevamo le ostanek limfoma. Bolnike z višjimi stadiji bolezni (stadiji I.X do IV) pa zdravimo z več krogi citostatikov (po navadi 6 do 8) z dodatkom biološke/tarčne terapije (glede na izražanje antigenov – tarč za biološka zdravila) ali brez nje in obsevamo le predele ostanka bolezni. Bolnike z najbolj agresivnimi limfomi zdravimo na enak način kot otroke z akutno limfoblastno levkemijo – v teh primerih traja citostatsko zdravljenje neprekinjeno celo dve leti.

Bolnike z indolentnimi limfomi stadija I ali II zdravimo z operativno odstranitvijo prizadetih bezgavk in/ali obsevanjem. Pri teh bolnikih je verjetnost ponovitve bolezni približno 55-odstotna. Pri bolnikih z razširjenimi indolentnimi limfomi (stadij III ali IV) pa se je na podlagi izkušenj in velikih populacijskih raziskav izkazalo, da agresiven pristop k zdravljenju ne vpliva na bolnikovo preživetje. Zato takšnega bolnika le klinično spremljamo in ga ne zdravimo, dokler je bolezen stabilna. V primeru napredovanja bolezni, ko ta začne bolniku povzročati težave (nenadna nagla rast bezgavk, pojav splošnih (B) simptomov, pojav anemije ali trombocitopenije, velike tumorske mase v trebuhu, ki povzročajo motnje v odtoku seča ali pasaži blata itd.), začnemo s citostatskim zdravljenjem. Začnemo lahko z manj agresivnimi citostatskimi shemami ali citostatiki v monoterapiji in šele v primeru neuspeha preidemo na agresivnejše kombinacije citostatikov z dodatkom biološke/tarčne terapije (glede na izražanje antigenov – tarč za biološka zdravila) ali brez nje ali pa se za agresivnejšo kombinacijo odločimo takoj ob uvedbi zdravljenja. Tudi pri teh bolnikih prihaja v poštev zdravljenje z obsevanjem – bodisi ostanka bolezni ali pa večjih tumorskih mas z namenom odloga začetka sistemskega zdravljenja.

Posebna oblika zdravljenja bolnikov z limfomi je visokodozna kemoterapija/obsevanje s presaditvijo kostnega mozga oz. perifernih krvotvornih matičnih celic. Za takšno zdravljenje, ki predstavlja nadaljevanje konvencionalnega zdravljenja, se odločimo pri mlajših bolnikih brez spremljajočih bolezni, ki imajo prognostično zelo neugodne oblike limfoma ali pa se je pri njih bolezen ponovila. Bolniku po visokodozni terapiji lahko vračamo njegove lastne krvotvorne matične celice (avtologna presaditev) ali tuje (vendar čim bolj skladne) krvotvorne matične celice (alogenična presaditev).

Pomen kirurškega zdravljenja bolnikov z limfomi je tako rekoč zanemarljiv, kirurški poseg pa pomembno prispeva k postavitvi diagnoze (odstranitev bezgavke za histološko preiskavo). Redke izjeme so bolniki z indolentnimi limfomi stadija I ali II oziroma nekateri bolniki z edino lokalizacijo limfoma v želodcu, črevesju, ščitnici ipd., pri katerih zdravljenje lahko v določenih primerih začnemo z operativno odstranitvijo obolele bezgavke ali organa, čemur sledi citostatska terapija in/ali obsevanje.

STRANSKI UČINKI ZDRAVLJENJA IN SLEDENJE BOLNIKOV

Najpogostejši zgodnji zapleti zdravljenja so nevtropenija (nevarnost okužb!), anemija, trombocitopenija (nevarnost krvavitve!); slabost, bruhanje, driska ali zaprtje, izpadanje las, vnetje sluznic (zlasti ust), okvara perifernih živcev, okvara srca, vnetje pljuč, izguba menstruacije in prehodna neplodnost.

Najpogostejše pozne posledice zdravljenja limfomov pa so pojav drugega malignoma (karcinom dojke, ščitnice, pljuč, mielodisplastični sindromi in akutne levkemije) – pri 2 do 3 odstotkih bolnikov, zmanjšano delovanje ščitnice – pri 30 do 40 odstotkih bolnikov po obsevanju vratu, če je bila ščitnica v obsevalnem polju, trajna neplodnost – delež bolnikov s tem zapletom je odvisen od vrste citostatskega zdravljenja, okvara srca, fibroza pljuč, okvara perifernih živcev, suha ustna sluznica in kariozno zobovje, utrujenost.

Bolnike, ki so po končanem zdravljenju v popolni remisiji bolezni (tj. brez bolezni), skrbno sledimo zaradi morebitne ponovitve bolezni, pa tudi zaradi pravočasnega odkrivanja drugega malignoma. Le tako lahko bolnika zdravimo pravočasno in ustrezno.

Verjetnost ponovitve bolezni je pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom in agresivnimi ne-Hodgkinovimi limfomi največja v prvih dveh letih po končanem zdravljenju. Večja je pri bolnikih z bolj razširjeno boleznijo ob začetku zdravljenja kot pri bolnikih z omejeno boleznijo.

Hodgkinov limfom (ne glede na izhodiščni stadij bolezni) se ponovi pri približno 25 odstotkih tistih bolnikov, pri katerih smo dosegli popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10 odstotkih bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje. Agresivni ne-Hodgkinov limfom (ne glede na izhodiščni

stadij bolezni) se ponovi pri približno 40 odstotkih tistih bolnikov, pri katerih smo dosegli popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10 odstotkih bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje.

Tudi ob ponovitvi bolezni so možnosti za ozdravitev precejšne – uspešnost zdravljenja ponovitve pa je seveda odvisna od obsega ponovitve. Zato so potrebni redni kontrolni pregledi, ki jih prvi dve leti po končanem zdravljenju opravljamo v štirimesečnih razmikih, tretje in četrto leto v šestmesečnih razmikih in peto leto enkrat letno. Po petem letu bolnike sledijo izbrani zdravniki v skladu s priporočili.

Indolentne ne-Hodgkinove limfome pri več kot 90 odstotkih bolnikov odkrijemo, ko je bolezen že razširjena (stadij III ali IV). Pri teh bolnikih ne pričakujemo ozdravitve, potek bolezni je zelo nepredvidljiv. Takšni bolniki prihajajo na kontrolne preglede v dvo- do šestmesečnih razmikih, večinoma do smrti v ustanovo, ki je specializirana za obravnavo limfomskih bolnikov, in le izjemoma k izbranemu zdravniku (velja za tiste, ki so v dolgotrajni remisiji).

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Canellos, G. P., Lister, T. A., Sklar, J. L. (ur.). The Lymphomas. 2. izdaja. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2006.
2. DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. (ur.). DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10. izdaja. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
3. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Doktrina_limfomi_2017_koncna.pdf.
4. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2016.
5. Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L. in sod. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. izdaja. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
6. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A. in sod. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127: 2375–2390.
7. Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F. in sod. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32: 3059–3067.

31 SARKOMI

Branko Zakotnik, Andraž Perhavec

POVZETEK

Sarkomi so redki tumorji mezodermalnega izvora. Predstavljajo manj kot odstotek vseh rakov pri odraslih in okrog 15 odstotkov rakov pri otrocih. Najpomembnejši dejavniki tveganja za nastanek sarkomov so obsevanje, izpostavljenost določenih kemikalijam, kronični limfedem, nekatere bolezni kosti in nekateri dedni sindromi, vendar je večina zbolelih brez očitnega dejavnika tveganja. Ker gre za redko in heterogeno bolezen, jih obravnavamo v referenčnem centru. Glede na obravnavo v vsakdanji klinični praksi jih delimo na mehkotkivne in kostne sarkome ter gastrointestinalne stromalne tumorje (GIST).

Glede na biološki potencial delimo mehkotkivne in kostne tumorje v benigne, intermediarne in maligne. Maligne mezenhimske tumorje imenujemo sarkomi. Periferni mehkotkivni sarkomi se največkrat kažejo z nebolečo zatrdlino. Centralni (najpogosteje retroperitonealni) sarkomi so zaradi velikosti in klinične nedostopnosti retroperitonealnega prostora dolgo časa nemi, zato so ob postavitvi diagnoze navadno zelo veliki in povzročajo težave, kot so nelagodje v trebuhu, večanje trebuha, simptomi zaradi prizadetosti sosednjih struktur. Sarkomi daleč najpogosteje zasevajo v pljuča. Osnovna slikovna preiskava perifernih sarkomov je MRI s kontrastom, medtem ko je preiskava izbora za retroperitonealne sarkome CT trebuha. Morfološko diagnozo postavimo s tanko- ali debeloigelno biopsijo, redkeje je potrebna kirurška biopsija. Najpomembnejše zdravljenje je kirurško. V določenih primerih sta sestavni del zdravljenja poleg operacije tudi kemoterapija in obsevanje.

Glavni predstavniki kostnih sarkomov so osteosarkom, hondrosarkom in Ewingov sarkom. Osteosarkom je večinoma visokomaligen, medtem ko je hondrosarkom največkrat nizkomaligen. Ewingov sarkom je vedno visokomaligen. Kažejo se z bolečino in zatrdlino prizadete kosti. Diagnozo postavimo z RTG, CT in MRI slikanjem ter vrtalno biopsijo. Osnovno zdravljenje hondrosarkoma je operacija. Osteosarkome in Ewingove sarkome začnemo zdraviti s kemoterapijo, sledita operacija in pooperativna kemoterapija. Ewingove sarkome tudi obsevamo.

GIST-i predstavljajo pet odstotkov vseh sarkomov in nastanejo iz Cajalovih intersticijskih celic prebavnega trakta. Najpogosteje vzniknejo v želodcu, kjer ima-

jo tudi najboljšo prognozo. Kažejo se kot krvavitev iz prebavil, bolečine, občutek sitosti, patološka zatrdlina v trebuhu, obstrukcija gastrointestinalnega trakta, pogosto jih odkrijemo naključno. Zasevajo v jetra in peritonej, izjemoma v pljuča. Prognoza je odvisna od velikosti primarnega tumorja, lokalizacije tumorja, mitotskega indeksa in prisotnosti zasevkov. Osnovna preiskava je CT trebuha, debeloigelna punkcija pred operacijo navadno ni potrebna. Zdravimo jih z operacijo in tirozin kinaznimi inhibitorji.

UVOD

Sarkomi oz. maligni mezenhimski tumorji nastanejo iz celic mezodermalnega izvora (izjema je maligni tumor perifernih živčnih ovojnic, ki nastane iz celic ektodermalnega izvora). Celice mezoderma se diferencirajo v vezivo, kosti, hrustanec, endokard, miokard, gladke in progaste mišice, endotelij, mezotelij, sinovijo in krvna telesca. Niso pa vsi raki mezodermalnega izvora sarkomi. Izjemi sta neoplazija hematopoetskih celic, ki jo uvrščamo med limfome in levkemije, ter neoplazija mezotelijskih celic (plevra, peritonej). Sarkome delimo na mehkotkivne, kostne in gastrointestinalne stromalne tumorje (GIST).

Ker so sarkomi redka, a zelo heterogena bolezen, jih obravnavamo v referenčnem centru. V Sloveniji so to Onkološki inštitut Ljubljana (obravnava mehkotkivnih sarkomov), Hematoonkološki oddelek Pediatrične klinike Kliničnega centra v Ljubljani (obravnava sarkomov pri otrocih) in Ortopedska klinika Kliničnega centra v Ljubljani (operativno zdravljenje kostnih sarkomov).

EPIDEMIOLOGIJA

Čeprav so tkiva mezodermalnega izvora prisotna po celotnem telesu in predstavljajo večino mase človeškega telesa (75 %), so sarkomi zelo redki tumorji. Predstavljajo manj kot odstotek vseh rakov pri odraslih in okrog 15 odstotkov vseh rakov pri otrocih. V Sloveniji je leta 2011 za mehkotkivnimi sarkomi zbolelo 66 bolnikov (3,2/100.000 prebivalcev), za kostnimi sarkomi pa 14 bolnikov (0,7/100.000 prebivalcev).

ETIOLOGIJA

Vzrok nastanka večine sarkomov ni poznan, poznamo pa dejavnike, ki so povezani z večjo ogroženostjo posameznikov, da zbolijo za sarkomom:

1. Predhodno obsevanje: višja kot je doza obsevanja, večje je relativno tveganje za nastanek sarkoma. Interval med obsevanjem in nastankom sarkoma je navadno deset let in več. Najpogostejši tipi sarkomov, povezanih z obsevanjem, so osteosarkom, pleomorfni sarkom, angiosarkom in limfangiosarkom.

2. Izpostavljenost kemikalijam: herbicidi, arzen, vinilklorid
3. Imunokompromitiranost: dejavnik tveganja za nastanek Kaposijevega sarkoma
4. Kronični limfedem (npr. po odstranitvi pazdušnih bezgavk v sklopu zdravljenja raka dojk): dejavnik tveganja za nastanek limfangiosarkoma
5. Pagetova bolezen, kronični osteomielitis, kostni infarkt: dejavniki tveganja za nastanek osteosarkoma
6. Multipli benigni hrustančni tumorji: dejavnik tveganja za nastanek hondrosarkoma

Genetska predispozicija: najpogostejši dedni sindromi, ki so povezani z zvišano pojavnostjo mezenhimskih tumorjev, so Gardnerjev sindrom (povezan z zvišano pojavnostjo fibromatoze), Li-Fraumenijev sindrom (povezan z zvišano pojavnostjo različnih vrst sarkomov), Recklinghausnova bolezen (povezana z zvišano pojavnostjo nevrofibromov, malignih tumorjev perifernih živčnih ovojnic in GIST-ov) in hereditarni retinoblastom (povezan z zvišano pojavnostjo različnih vrst sarkomov).

Bolniki s sarkomom pogosto povezujejo udarec v predel tumorja kot vzrok za nastanek sarkoma, vendar vzročna povezava med travmo in nastankom sarkoma nikoli ni bila dokazana. Večina sarkomov nastane pri posameznikih brez očitnega dejavnika tveganja.

MEHKOTKIVNI SARKOMI

KLINIČNA SLIKA IN NARAVNI POTEK BOLEZNI

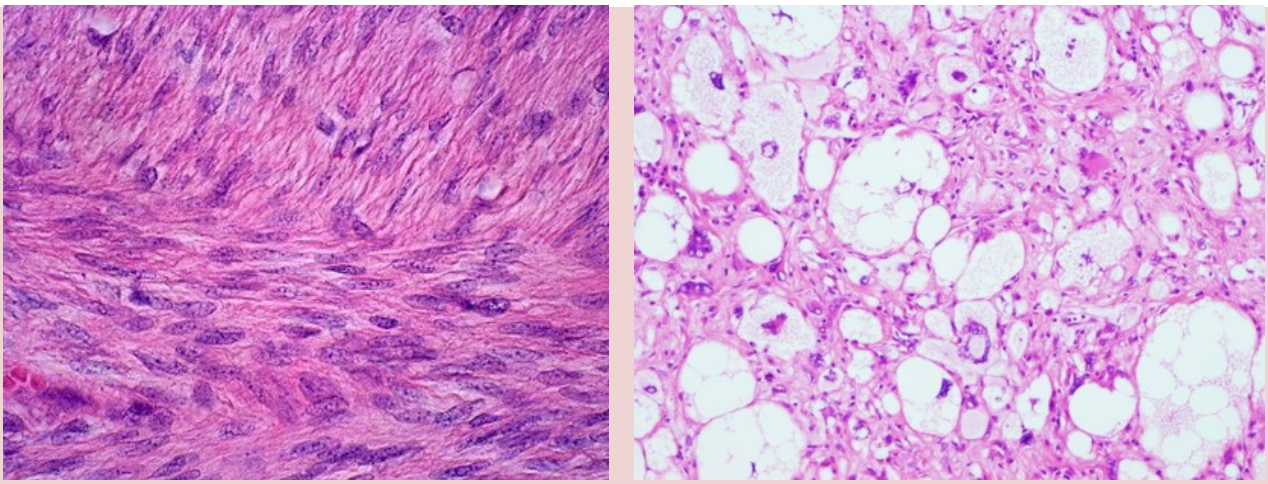
Ker so celice mezodermalnega izvora navzoče po vsem telesu, lahko mehkotkivni sarkomi vzniknejo tako rekoč kjer koli. Najpogostejša lokalizacija so okončine (59 %), sledijo trup (19 %), retroperitonej (13 %) ter območje glave in vratu (9 %). Bolniki s perifernimi sarkomi (okončine, trup, glava in vrat) največkrat opazijo zatrdlino, ki različno hitro raste in lahko prizadene sosednje strukture (npr. živec s posledičnimi nevrološkimi izpadi). Zatrdlina je neboleča, razen pri tumorjih ovojnice perifernega živca, ki so praviloma boleči. Klinična slika retroperitonealnih (centralnih) sarkomov je dolgo časa nema, saj je retroperitonej velik prostor, v katerem se tumorji lahko širijo neopaženo. Posledično so retroperitonealni sarkomi ob prezentaciji bolezni navadno zelo veliki (več 10 cm). Pozornost bolnikov vzbudi nelagodje, večanje trebuha ali prizadetost sosednjih struktur (npr. nevrološki simptomi zaradi kompresije lumbosakralnih živcev ali prebavne motnje zaradi pritiska ali vraščanja tumorja v gastrointestinalni trakt). Centralni sarkomi lahko vzniknejo tudi v prsnem košu.

Naravni potek mezenhimskih tumorjev (tako mehkotkivnih kot kostnih) je odvisen od biološkega potenciala. Ločimo benigne, intermediarne in maligne mezenhimske tumorje. Benigni mezenhimski tumorji so največkrat asimptomatski, redkeje povzročajo lokalne težave in nikoli ne zasevajo. Maligni mezenhimski

tumorji (sarkomi) so lokalno agresivni in imajo zmožnost zasevanja. Nekje vmes so intermediarni mezenhimski tumorji. Ločimo dve podskupini intermediarnih mezenhimskih tumorjev: a) lokalno agresivni tumorji (lokalno se obnašajo kot sarkomi) brez biološkega potenciala za tvorbo zasevkov in b) redko metastazirajoče tumorje, ki zasevajo v manj kot 2 odstotkih. Nekaj tipičnih predstavnikov vsake skupine je navedenih v tabeli 1. Sarkome poimenujemo glede na tkivo, ki so mu podobni (slika 1).

Tabela 1. Nekaj tipičnih predstavnikov mehkotkivnih in kostnih sarkomov, razdeljenih glede na biološki potencial

Biološki potencial		Histološki tip
Benigni	Mehkotkivni	Lipom
		Fibrom
		Leiomiom
		Rabdomiom
		Hemangiom
	Kostni	Hondrom
		Osteom
Intermediarni (lokalno agresivni)	Mehkotkivni	Atipični lipomatozni tumor (dobro diferenciran liposarkom)
		Fibromatoza (dezmoid)
	Kostni	Osteoblastom
Intermediarni (redko metastazirajoči)	Mehkotkivni	Dermatofibrosakom protuberans
		Solitarni fibrozni tumor
		Inflamatorni miofibroblastni tumor
		Gigantocelularni tumor
	Kostni	Hondroblastom
Maligni	Mehkotkivni	Liposarkom
		Fibrosarkom
		Leiomiosarkom
		Rabdomiosarkom
		Angiosarkom
		Maligni tumor perifernih živčnih ovojnic
		Sinovijski sarkom
		Pleomorfni sarkom
		Zunajskeletni hondro- in osteosarkom ter Ewingov sarkom
	Kostni	Osteosarkom
		Hondrosarkom
		Ewingov sarkom
		Hondrom



Slika 1. Primera sarkomov. Na levi leiomiosarkom (tumor gladkih mišic), na desni liposarkom (na sliki so lepo vidni lipoblasti in žilna stroma).

Poleg histološkega tipa so za prognozo pomembni še velikost tumorja in razširjenost bolezni, stopnja malignosti (gradus) in zdravljenje (referenčni center!).

Sarkomi zasevajo hematogeno in zelo redko limfogeno. Daleč najpogostejše mesto oddaljenih zasevkov so pljuča. V 10 odstotkih so oddaljeni zasevki navzoči že ob postavitvi diagnoze. Vsaj tretjina bolnikov z mehkotkivnimi sarkomi umre za posledicami bolezni. Bolniki s perifernimi sarkomi največkrat umirajo zaradi zasevkov v pljuča, medtem ko bolniki s centralnimi sarkomi umirajo zaradi lokalnih ponovitev bolezni.

DIAGNOSTIKA

Benigni mehkotkivni tumorji so v 99 odstotkih površinski in manjši od 5 cm. Površinski tumorji, manjši od 5 cm, ki ostajajo ves čas enaki, so najverjetneje benigni in ne zahtevajo dodatne diagnostike. Globoki tumorji in površinski tumorji, ki so večji od 5 cm, pa so v več kot 10 odstotkih maligni (sarkomi), zato zahtevajo dodatno diagnostiko.

Diagnostiko mehkotkivnih tumorjev, za katere sumimo, da so maligni, izvajamo v referenčnem centru. Kot pri ostalih rakih lahko diagnostiko razdelimo v tri sklope: anamneza in status ter slikovna in morfološka diagnostika.

Osnovna slikovna preiskava perifernih mehkotkivnih tumorjev je magnetna resonanca s kontrastom, ki nam pove velikost in lokacijo (npr. v določeni mišici) tumorja in odnos do sosednjih struktur (predvsem žil in živcev). S tem nam omogoči natančno načrtovanje biopsije in operacije. Z magnetno resonanco lahko tudi spremljamo odgovor na morebitno predoperativno zdravljenje (s kemoterapijo, obsevanjem ali izolirano ekstremitetno perfuzijo), uporabljamo pa jo tudi za sledenje bolnikov po končanem zdravljenju.

Osnovna slikovna preiskava retroperitonealnih mehkotkivnih tumorjev je CT trebuha. Namen je enak kot pri perifernih mezenhimskih tumorjih.

Morfološko diagnozo perifernih mehkotkivih tumorjev postavimo s histološko (debeloigelna biopsija) punkcijo, včasih pa zadošča tudi citološka punkcija (tankoigelna aspiracijska biopsija). Predvsem pri biopsiji z debelo iglo moramo paziti, da je opravljena tako, da bo lahko punkcijski kanal med operacijo v celoti izrezan skupaj s tumorjem. Pri aspiracijski biopsiji s tanko iglo navadno ne moremo ločiti med posameznimi histološkimi tipi, niti ne moremo določiti gradusa tumorja in neredko ne moremo razlikovati med benignimi in malignimi tumorji. Natančnejša je debeloigelna biopsija, s katero navadno uspemo določiti histološki tip in gradus tumorja. Če sta tako tankoigelna kot debeloigelna biopsija neuspešni pri postavitvi diagnoze, opravimo kirurško incizijsko biopsijo.

Morfološko diagnozo centralnih (retroperitonealnih) tumorjev prav tako postavimo z debeloigelno biopsijo, včasih pa zadošča tudi tankoigelna aspiracijska biopsija. Izjema je liposarkom, ki ima na CT slikah lahko tipičen izgled, zato punkcija ni vedno potrebna. Pri retroperitonealnih tumorjih pridejo diferencialno diagnostično poleg sarkomov v poštev še limfomi, germinalni tumorji in zasevki karcinoma. Zelo pomembno je, da pred začetkom zdravljenja ločimo med omenjenimi raki, saj se zdravljenje bistveno razlikuje.

Za določitev stadija bolezni moramo ugotoviti, ali so prisotni oddaljeni zasevki. Ker sarkomi največkrat zasevajo v pljuča, moramo opraviti slikovno diagnostiko prsnih organov. Pri nizkomalignih sarkomih zadostuje rentgensko slikanje prsnih organov, pri visokomalignih pa opravimo CT prsnega koša. Pri določenih histoloških tipih, za katere vemo, da pogosto zasevajo v trebušne organe, opravimo še CT trebuha.

ZDRAVLJENJE

O vrsti in vrstnem redu zdravljenja se odločamo na multidisciplinarnem konziliju, na katerem so prisotni onkološki kirurg, internist onkolog, radioterapevt onkolog, radiolog in patolog. Odločitev o najprimernejšem zdravljenju je vedno kompromis med optimalno kontrolo bolezni in ohranitvijo funkcionalnega statusa bolnika.

Lokalno zdravljenje (zdravljenje primarnega tumorja)

Osnovno in najpomembnejše zdravljenje mehkotkivnih sarkomov pri odraslih je kirurško. S kirurgijo odstranimo tumor v celoti skupaj s plaščem zdravega okolnega tkiva, tako da v resekcijskih robovih ni malignih celic. Sarkome, ki jih zaradi bližine funkcionalno pomembnih struktur ne moremo izrezati v zdravo, moramo po operaciji obsevati. Pooperativno obsevanje je indicirano pri večini visokomalignih perifernih sarkomov. Centralnih sarkomov, ki so bili izrezani v zdravo, običajno ne obsevamo.

Pri lokalno napredovalih perifernih sarkomih, pri katerih bi bila potrebna amputacija okončine, se lahko poslužimo predoperativnega zdravljenja z namenom zmanjšanja tumorja in ohranitvene operacije. Na voljo imamo izolirano ekstremitetno perfuzijo, obsevanje in kemoterapijo. Z multimodalnim zdravljenjem je amputacija okončine potrebna v manj kot 5 odstotkih primerov.

Sistemsko zdravljenje

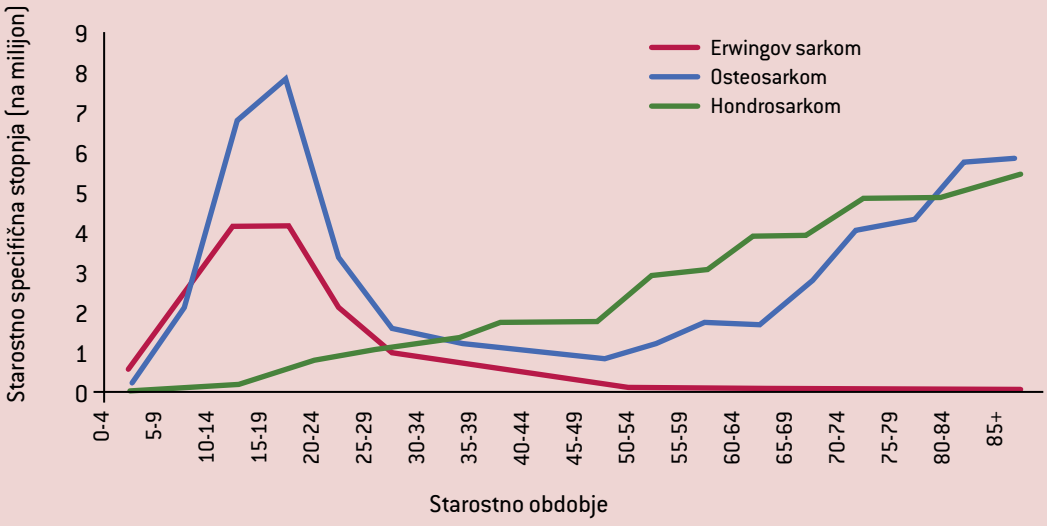
Od sistemskega zdravljenja je za mehkotkivne sarkome učinkovita le kemoterapija in še ta le pri določenih histoloških tipih. Uporabljamo jo kot dopolnilno terapijo pri lokalno napredovalih kemosenzitivnih sarkomih in za zdravljenje metastatske bolezni.

KOSTNI SARKOMI

Tako kot mehkotkivne tudi kostne tumorje glede na biološki potencial delimo na benigne, intermediarne in maligne (tabela 1). Najpomembnejši predstavniki malignih kostnih tumorjev (sarkomov) so osteosarkom, hondrosarkom in skupina Ewingovih sarkomov, ki se deli na kostni Ewingov sarkom (najpogostejši), ekstraosalni Ewingov sarkom in primitivni nevroektodermalni tumor (PNET).

EPIDEMIOLOGIJA

Kostni sarkomi so še redkejši od mehkotkivnih sarkomov. Incidenca osteosarkoma je najvišja v drugem desetletju, po dvajsetem letu močno upade in ponovno naraste v visoki starosti. Incidenca hondrosarkoma s starostjo počasi narašča. Ewingov sarkom je tako kot osteosarkom najpogostejši v drugem desetletju in redek po tridesetem letu starosti (slika 2).



Slika 2. Starostno specifične incidenčne stopnje osteosarkoma, hondrosarkoma in Ewingovega sarkoma

KLINIČNA SLIKA

V klinični sliki prevladuje bolečina, ki se postopno povečuje. Bolečina je neodvisna od gibanja in pogosto nočna. Kasneje v poteku bolezni se pojavita oteklina in tipna zatrdlina. Bolezen se lahko prezentira tudi s patološkim zlomom.

Osteosarkom se najpogosteje pojavlja v metafizah dolgih kosti, najpogosteje okrog kolena. Predilekcijsko mesto za hondrosarkom in Ewingov sarkom so medenica ter metafize in diafize dolgih kosti.

Osteosarkom je največkrat visokomaligen, medtem ko je hondrosarkom navadno nizkomaligen. Skupina Ewingovih sarkomov je vedno visokomaligna.

Približno 25 odstotkov bolnikov s kostnim sarkomom ima oddaljene zasevke ob prezentaciji bolezni. Osteosarkom najpogosteje zaseva v pljuča (90 %) in kosti (10 %), medtem ko Ewingov sarkom zaseva v pljuča (50 %), kosti (25 %) in kostni mozeg (25 %).

DIAGNOSTIKA

Prva preiskava za oceno prizadete kosti je navadno rentgenska slika v dveh projekcijah. Kostni sarkom se na rentgenski sliki kaže kot lezija z z iregularnimi in slabo definiranimi robovi, destrukcijo kosti s prehodno široko cono ter maligno periostalno reakcijo. Lokalno stanje natančneje ocenimo s CT in MRI preiskavo.

Za postavitev morfološke diagnoze je običajno potrebna vrtalna biopsija pod kontrolo rentgena.

Ker kostni sarkomi najpogosteje zasevajo v pljuča, moramo za oceno razširjenosti bolezni opraviti diagnostiko prsnih organov. Pri nizkomalignih kostnih sarkomih zadostuje RTG prsnih organov, pri visokomalignih pa moramo opraviti CT. Za izključitev oz. potrditev kostnih zasevkov opravimo scintigrafijo skeleta. Preiskava izbora za oceno razširjenosti Ewingovega sarkoma je PET-CT.

ZDRAVLJENJE

Multimodalna terapija je močno izboljšala prognozo visokomalignih kostnih sarkomov. Petletno preživetje bolnikov z osteosarkomom je bilo v sedemdesetih letih preteklega stoletja, ko so to bolezen zdravili z amputacijo uda brez kemoterapije, 10- do 20-odstotno. Še slabše je bilo preživetje bolnikov z Ewingovim sarkomom (le sporadični primeri). Danes je z multimodalnim zdravljenjem petletno preživetje bolnikov z osteosarkomom in Ewingovim sarkomom 60- do 70-odstotno, okončino pa ohranimo v več kot 90 odstotkih.

Bolnike z osteosarkomom začnemo zdraviti s kemoterapijo (neoadjuvantna kemoterapija). Sledi operacija, ki je ob dobrem učinku kemoterapije manj mutilantna in sestoji iz treh faz: resekcija tumorja, rekonstrukcija kosti (največkrat s tumorsko protezo) in kritje defekta mehkih tkiv. Po operaciji zdravljenje nadaljujemo s kemoterapijo. Obsevanje ni učinkovito.

Tudi bolnike z Ewingovim sarkomom začnemo zdraviti s kemoterapijo, ki ji sledijo operacija, lahko tudi obsevanje in pooperativna kemoterapija. Če je zaradi lege oz. obsežnosti tumorja potrebna mutilantna operacija, lahko bolnika obsevamo tudi radikalno.

Osnovno zdravljenje hondrosarkomov je kirurgija. Obsevanje in kemoterapija sta slabo učinkoviti.

GASTROINTESTINALNI STROMALNI TUMORJI (GIST)

EPIDEMIOLOGIJA

GIST predstavljajo pet odstotkov vseh sarkomov in 0,1–3 odstotke vseh gastrointestinalnih rakov. Najpogosteje se pojavljajo med 40. in 80. letom starosti.

ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA

GIST nastanejo iz Cajalovih intersticijskih celic prebavnega trakta, ki služijo kot spodbujevalnik za kontrakcije črevesne stene. Glavna molekularna značilnost teh tumorjev sta mutirana protoonkogena c-kit (v 80 %) in PDGFR-α (platelet derived growth factor receptor; v 5–10 %), ki izražata transmembranski tirozin kinazni receptor. Mutacija povzroči stalno aktivacijo tirozinskih kinaz (tudi brez vezave liganda na receptor) in s tem večjo proliferacijo celic.

KLINIČNA SLIKA

GIST največkrat vzniknejo v želodcu (50 %), redkeje v tankem črevesju (25–30 %), debelem črevesu in danki (5–15 %), dvanajstniku (5 %) in požiralniku (1 %). Izjemno redko nastanejo zunaj prebavnega trakta. Simptomi so nespecifični in odvisni od lokacije in velikosti tumorja. Kažejo se kot krvavitev iz prebavil, bolečine, občutek sitosti, patološka rezistenca v trebuhu, obstrukcija gastrointestinalnega trakta, pogosto pa so asimptomatski in jih odkrijemo naključno med endoskopijo in slikovno preiskavo trebušnih organov (UZ, CT).

GIST zasevajo v jetra in peritonej, redko v regionalne bezgavke. Za razliko od mehkotkivnih in kostnih sarkomov redko zasevajo v pljuča. Sposobnost tvorjenja zasevkov je odvisna od lokalizacije tumorja (želodčni GIST redkeje zasevajo kot intestinalni), velikosti tumorja in mitotskega indeksa. Želodčni GIST, manjši od 2 cm, imajo odlično prognozo tudi brez zdravljenja in jih zato le spremljamo z gastroskopijo.

DIAGNOSTIKA

Na GIST posumimo, če pri endoskopski preiskavi ali pri slikovni preiskavi trebuha (CT, UZ) naletimo na submukozni tumor. Za določitev lokalne razširjenosti bolezni in oddaljenih zasevkov je preiskava izbora CT trebuha. Pri operabilnih

tumorjih predoperativna biopsija ni potrebna. Opravimo jo pri metastatski bolezni ali če bomo zdravljenje začeli s sistemsko terapijo. Če je le mogoče, jo opravimo endoskopsko in ne transkutano.

ZDRAVLJENJE

Pri bolnikih z resektabilno boleznijo zdravljenje začnemo z operacijo, pri kateri odstranimo tumor z 1–2 cm varnostnim robom. Ruptura tumorja med operacijo pomeni zelo slabo prognozo, zato jo moramo preprečiti za vsako ceno. Ker GIST izjemno redko zasevajo v bezgavke, limfadenektomija ni potrebna.

Odkritje zdravila imatinib je pomenilo pravo revolucijo v zdravljenju GIST. Imatinib je tarčno zdravilo, ki selektivno inhibira tirozinski kinazi c-KIT in PDGFR-α. Uporabljamo ga kot neoadjuvantno zdravljenje pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo (neoperabilni tumorji ali operabilni tumorji, vendar z veliko mutilacijo) z namenom zmanjšanja tumorja pred operacijo za dosego operabilnosti ali manj mutilantne operacije. Poleg tega ga uporabljamo tudi kot adjuvanto zdravljenje pri bolnikih z veliko ogroženostjo za ponovitev bolezni in za zdravljenje metastatske bolezni. Za zdravljenje GIST sta učinkovita tudi neselektivna tirozin kinazna inhibitorja sunitinib in regorafinib, ki se ju poslužujemo, če postane zdravljenje z imatinibom neučinkovito. Uspešnost zdravljenja s tirozin kinaznimi inhibitorji je odvisna od prisotnosti oz. odsotnosti mutacije v genih c-kit in PDGFR-α ter od mesta mutacije, kar rutinsko določamo.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. ESMO Clinical Practice Guidelines: Sarcoma and GIST. http://www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST (dostop aprila 2016).
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), version 2.2016: Bone cancer.
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf (dostop aprila 2016).
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). version 2.2016: Soft tissue sarcoma.
5. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf (dostop aprila 2016).
6. Andritsch, E., Beishon, M., Bielack, S. in sod. ECCO essential requirements for quality cancer care: soft tissue sarcoma in adults and bone sarcoma. A critical review. Crit Rev Oncol Hematol 2017; 110: 94–105.
7. Fletcher, C. D. M., Bridge, J. A., Hogendoorn, P. C. W., Martens, F. WHO Classification of Tumors of Soft tissue and Bone. 4. izdaja. Lyon: IARC; 2013.

32 RAK NEZNANEGA IZVORA

Erika Matos, Cvetka Grašič Kuhar

POVZETEK

Rak neznanega izvora je histološko potrjen razsejani rak, pri katerem diagnozo maligne bolezni postavimo iz zasevka in z danes dostopnimi diagnostičnimi metodami ne uspemo odkriti mesta primarnega tumorja. Gre za heterogeno skupino bolezni, ki so praviloma neozdravljive in imajo slabo prognozo. Pri iskanju izvora je zelo pomembno dobro sodelovanje med klinikom in patologom. S pomočjo svetlobne mikroskopije, imunohistokemijskega barvanja tkivnih vzorcev, določanja izraženosti terapevtskih tarč in novejših molekularnih metod v večini primerov lahko sklepamo na najverjetnejši izvor bolezni. Klinična slika nam je redko v pomoč, saj odraža mesto in razširjenost zasevkov, primarni tumor je majhen in zato neprepoznan ter kot tak ne povzroča težav. Rak neznanega izvora zdravimo glede na najverjetnejši izvor, anatomski ali tkivni, običajno s kemoterapijo, hormonsko terapijo ali tarčnimi zdravili. Le solitarne lezije zdravimo operativno, s pooperativnim obsevanjem ali brez njega. Približno 15 % bolnikov uvrščamo v prognostično ugodno skupino. To so bolniki, ki imajo ob ustrezni obravnavi lahko večletno preživetje. Bolniki iz prognostično neugodne skupine se na zdravljenje odzovejo slabo ali sploh ne. Pri njih je zelo pomemben individualni pristop. Če je splošno stanje bolnika slabo, je primerneje razmisliti o dobri paliativni oskrbi.

Dejstvo, da izvor raka ni odkrit, pomeni za bolnika in njegove svojce dodatno psihično breme. Zato je zelo pomemben odkrit odnos med bolnikom, njegovimi svojci in zdravnikom. Neskončno iskanje izvora raka ni smiselno. Pomembno pa je, da odkrijemo tiste oblike raka neznanega izvora, ki jih je mogoče uspešno zdraviti.

DEFINICIJA

Rak neznanega izvora je razsejani rak, pri katerem diagnozo postavimo iz zasevka in z danes dostopnimi diagnostičnimi metodami ne uspemo odkriti anatomskega izvora, to je mesta primarnega tumorja (origa). V angleški literaturi se uporablja izraz Cancer of Unknown Primary, pogosto tudi okrajšava CUP.

EPIDEMIOLOGIJA

Rak neznanega izvora (RNI) je heterogena skupina bolezni. Obsega 3–5 % vseh primerov raka. Nekoliko pogosteje zbolevajo moški. Srednja starost ob postavitvi diagnoze je 60 let. Je sedmi do osmi najpogostejši rak, po smrtnosti pa je na četrtem mestu. Letna incidenca v ZDA je 7–12/100.000 prebivalcev, v Angliji 16–18/100.000 prebivalcev in na Nizozemskem 5–6/100.000 prebivalcev. V Sloveniji je bilo leta 2013 prijavljenih 293 novih primerov. Letna incidenca se v zadnjih desetih letih ni pomembno spreminjala, giblje se med 12–13/100.000 prebivalcev z blago prevlado moških. Razlaga za tako različno incidenco po svetu je najverjetneje v neenotni klasifikaciji RNI. Prognoza večine bolnikov z RNI je slaba, njihovo preživetje je kljub številnim novim spoznanjem na področju zdravljenja raka slabo (srednje preživetje 6 do 10 mesecev).

BIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Natančne biološke in fenotipske značilnosti RNI so slabo poznane. Ti tumorji se pogosto obnašajo drugače kot razsejani raki, za katere je anatomski izvor bolezni znan. Imajo drugačen način rasti in tudi drugačen vzorec zasevanja.

V literaturi najdemo več različnih razlag (teorij) o nastanku RNI. Ena od domnevnih je involucija (propad/odmrtje) primarnega tumorja. Do tega naj bi prišlo v zgodnjem obdobju rasti primarnega tumorja, vendar ko so že nastali oddaljeni zasevki. Vzroka za ta pojav ne poznamo. Neredko ga opažamo pri germinalnih tumorjih testisa, ko pri bolniku odkrijemo zasevke v retroperitoneju in mediastinumu, medtem ko v testisu s patohistološkim pregledom najdemo le brazgotino, iz katere sklepamo na t. i. izgoreli (angl. burn-out) tumor. Drugi možni vzrok je vznik primarnega tumorja iz celic, ki so zaradi napake v migraciji v času embrionalnega razvoja zaostale na nepravem mestu v telesu. Celice se v nadaljnjem razvoju diferencirajo skladno s predvidenim končnim mestom, vendar so zaradi nepravega okolja bolj izpostavljene onkogenim transformacijam. Tipičen primer je ekstragonadni tumor testisa v mediastinumu. Možno je, da primarnega tumorja ne prepoznamo kot primarnega, ampak ga obravnavamo kot zasevek ali ga zaradi majhnosti ne najdemo. Podatki iz avtopsij kažejo, da so primarni tumorji pogosto manjši od enega centimetra. Po tretji razlagi je izvorna celica RNI zarodna celica, ki je pluripotentna. Ta ima sposobnost diferenciacije v različne celične linije, iz katerih nastanejo različna tkiva. Tovrstne celice se v

postnatalnem obdobju nahajajo predvsem v vezivnem tkivu. Če v času diferenciacije doživijo neoplastično transformacijo, ta vodi v nastanek tumorja s patohistološkimi značilnostmi katerega koli tkiva.

DIAGNOSTIKA IN OBRAVNAVA BOLNIKOV Z RNI

Bolnika z RNI do zdravnika največkrat pripeljejo težave, ki jih povzroča razširjena bolezen. Diagnostični postopki se običajno začnejo s citološko punkcijo (tankoigelno biopsijo) zasevka. Obvezno ji mora slediti debeloigelna biopsija, to je odvzem vzorca za patohistološki pregled.

SVETLOBNA MIKROSKOPIJA IN IMUNOHISTOKEMIJA

Svetlobna mikroskopija in imunohistokemija, to je določanje izraženosti različnih antigenov na tumorskih celicah, nam omogočata opredelitev organa izvora bolezni pri približno 25 % bolnikov z RNI. V ostalih 75 % je več možnih organov izvora raka ali izvornega organa/tkiva sploh ni mogoče opredeliti. V tabeli 1 so podani tipični imunohistokemični označevalci, ki nam pomagajo natančneje opredeliti histološki tip tumorja in možni izvor.

Tabela 1. Imunohistokemični označevalci, značilni za posamezne histološke tipe tumorjev

Histološki tip tumorja	Imunohistokemični označevalci
KARCINOM	AE 1/3 +, EMA +, CK 5, 6, 14 (ploščatocelični karcinom), CK 7 in CK 20 različna izraženost pri adenokarcinomih
LIMFOM	CLA +
MALIGNI MELANOM	S 100 +, HMB 45 +, melan A +
SARKOM	vimentin +, desmin +, CD 117 +, DOG1 +, myogen +, FXIII antigen +
NEVROENDOKRINI RAK	kromogranin +, sinaptofizin +

AE 1/3 – citokeratina AE1 in AE3 ; CK – citokeratin; CLA – skupni levkocitni antigen; CD 117 – tirozin kinazni receptor (c-kit); DOG1 – od kalcija odvisni kloridni kanalček; EMA – membranski epitelijski antigen; FXIII – koagulacijski faktor 13; HMB – protitelo proti človeškemu melanosomu; S-100 – kalcij vezujoči protein, izražen v melanocitih.

Na podlagi histopatološkega pregleda biopsijskega vzorca lahko RNI opredelimo kot:

- dobro ali zmerno diferenciran adenokarcinom (60 %),
- slabo diferenciran karcinom ali adenokarcinom (30 %),
- ploščatocelični karcinom (5 %),
- nevroendokrini karcinom (1 %),
- slabo diferenciran malignom (5 %), med katere spadajo:
  - limfomi,
  - tumorji germinalnih celic,
  - maligni melanom,
  - sarkom,
  - embrionalni karcinom.

Klinik, ki obravnava bolnika z RNI, bo od patologa lahko dobil natančnejšo informacijo, če mu bo posredoval ustrezne podatke o bolniku in poteku bolezni. S tem mu bo pomagal pri bolj usmerjenem iskanju tkivnega izvora bolezni. Zato je tako zelo pomembno dobro sodelovanje med onkologom in patologom. Naloga onkologa je, da se smiselno odloči o nadaljnjih preiskavah, za kar so izkušnje zelo dragocene. Pomembno je, da izvora bolezni ne iščemo za vsako ceno, saj s tem izgubljamo čas, z nepotrebnimi preiskavami pa tudi denar. Gre namreč za bolnika z dokazano razsejano in največkrat tudi neozdravljivo bolezen. Zanj so številne preiskave fizično naporne, odlaganje začetka zdravljenja pa psihično obremenjujoče, prav tako za njegove svojce.

ANAMNEZA, KLINIČNI PREGLED, LABORATORIJSKA IN SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Minimalni nabor postopkov v sklopu iskanja anatomskega izvora in za opredelitev obsega bolezni:

- izčrpna anamneza,
- klinični pregled, vključno s pregledom dojk, rektalnim in ginekološkim pregledom, pregled vseh bezgavčnih lož, kože,
- osnovne laboratorijske preiskave: hemogram z diferencialno krvno sliko, biokemične preiskave (jetrni testi, dušični retenti), CRP, tumorski označevalci (tabela 2), osnovna analiza urina, hematest blata,
- CT prsnega koša, trebuha in male medenice (če ima bolnik alergijo na jodno kontrastno sredstvo ali ledvično insuficienco, namesto CT preiskave opravimo PET-CT),
- mamografija (pri ženskah).

Dodatne preiskave opravimo usmerjeno:

- endoskopske preiskave prebavil (ob sumu na izvor v prebavnem traktu),
- UZ in/ali MRI dojk (ob sumu na izvor v dojki),
- oktreosken (ob sumu na nevroendokrini tumor),
- PET-CT (pri povečanih bezgavkah na vratu ali supraklavikularno, ko sumimo na izvor bolezni v področju glave in vratu ali pri solitarnem zasevku kjer koli v telesu).

Tumorski označevalci v krvi – serumski markerji (tabela 2) so nam lahko v pomoč pri iskanju izvora bolezni; pomembno večjo uporabno vrednost imajo pri spremljanju odziva na zdravljenje (če je zdravljenje uspešno, njihova vrednost upada). Ob tem se moramo zavedati, da večinoma niso strogo specifični za posamezno vrsto tumorja. Izjema sta ß-HCG in α-fetoprotein (povišani vrednosti, zlasti kadar imamo moškega s slabo diferenciranim karcinomom, z veliko zanesljivostjo nakazujeta na germinalni tumor).

Tabela 2. Tumorski označevalci v krvi, ki nakazujejo izvor zasevkov

Tumorski označevalec	Vrsta tumorja
PSA	Rak prostate
ß-HCG, α-fetoprotein	Rak testisa
β-HCG	Horiokarcinom
α-fetoprotein	Hepatocelularni karcinom
CA 15-3	Rak dojke in drugi raki v prsni votlini
CA 125	Rak jajčnika in drugi raki v trebušni votlini
CEA	Medularni karcinom ščitnice, rak debelega črevesa in danke, drugi raki prebavil
CA 19-9	Rak trebušne slinavke in drugi raki prebavil
Kalcitonin	Medularni rak ščitnice
Tiroglobulin	Diferencirani rak ščitnice
S-100	Maligni melanom
NSE	Drobnocelični karcinom pljuč, karcinoid
Kromogranin A	Nevroendokrini rak

MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA

Ker naj bi zasevki ohranili del genskega podpisa izvornega tkiva, lahko s primerjavo genskih podpisov (angl. gene expression profiling) opredelimo izvorno tkivo v 75 % primerov. V svetu je na voljo že okrog štirideset komercialno dostopnih kompletov za opredelitev genskega podpisa tumorskega tkiva, vendar so trenutno še premalo preizkušeni in podprti z dokazi, da bi jih lahko uporabljali pri vsakodnevnem kliničnem delu. Uporabni so zlasti, kadar z imunohistokemičnimi barvanji tumorskega tkiva ne pridemo do diagnoze.

ISKANJE TERAPEVTSKIH TARČ

Tarče iščemo v biopsijskih vzorcih z namenom postavitve diagnoze in predvsem za načrtovanje zdravljenja s tarčnimi zdravili. Tako ob sumu na izvor bolezni v dojki na biopsijskih vzorcih določamo izraženost estrogenskih in progesteronskih receptorjev ter izraženost proteina HER2 ali pomnoženost gena, ki nosi zapis za ta protein. Pri sumu na izvor v prebavilih iščemo mutacijo K-RAS, pri sumu na izvor bolezni v pljučih mutacije v genih EGFR, ALK in RAS ter pri sumu na maligni melanom mutacije v genu BRAF. Odkritje tarče na/v tumorski celici je zelo pomembno, saj napoveduje verjeten odziv na ustrezno tarčno zdravilo in s tem ugodnejšo prognozo bolezni.

Kljub širokim diagnostičnim možnostim pa včasih ne uspemo opredeliti niti anatomskega niti tkivnega izvora bolezni. V takih primerih govorimo o pravem RNI, ki ga zdravimo empirično. Seveda z opisanim diagnostičnim algoritmom močno zožimo diferencialno diagnostične možnosti. To je še posebno pomembno pri rakih, ki se dobro odzivajo na zdravljenje, kot so limfomi, germinalni tumorji, nekateri nevroendokrini tumorji, med karcinomi pa karcinom dojke in karcinom prostate.

Za preživetje bolnika je zelo pomemben čas od odkritja maligne bolezni do začetka zdravljenja. Zato z zdravljenjem ne smemo odlašati na račun dodatnih diagnostič-

nih postopkov, ki so pogosto dragi in za bolnika obremenjujoči. Dokazano je, da v kar 15–25 % primerov niti obdukcija ne razjasni mesta primarnega tumorja.

KLINIČNA SLIKA

Primarni tumor večinoma ne povzroča težav, saj je ta majhen; do razsoja bolezni pride, preden uspe zrasti. Težave, zaradi katerih bolnik z RNI obišče zdravnika, so torej posledica zasevkov. Odvisne so od lege in razširjenosti zasevkov (tabela 3). Simptome v začetku pogosto zmotno pripišemo drugim boleznim. Zasevke v skeletu in z njimi povezane bolečine v hrbtenici povežemo z lumboishialgijo, trdovraten suh kašelj pripišemo gastroezofagelani refluksni bolezni ali bronhialni prevzdražnosti po nedavno preboleli okužbi dihal.

Približno 50 % bolnikov ima že ob postavitvi diagnoze zasevke v več organih, preostala polovica ima z zasevki prizadet samo en organ, največkrat jetra, kosti, pljuča ali bezgavke.

Tabela 3. Tipični simptomi pri zasevkih

Lokacija zasevkov	Histološki tip (najpogosteje)	Simptomi	Znaki	Prognoza/ preživetje
Jetra	Slabo diferenciran adenokarcinom	Nič Splošna utrujenost Tiščanje pod desnim rebrnim lokom, hitra sitost, siljenje na bruhanje	Povečana, boleča jetra ↑ AST, ↑ ALT, ↑ bilirubin	6–9 mesecev
Pljuča	Adenokarcinom	Nič Suh, dražeč kašelj, težka sapa	Nič RTG pc: zasevki	Slaba, razen pri germinalnih rakih
Plevra	Adenokarcinom	V začetku plevritična bolečina Kasneje težka sapa	Avskultacija: neslišno ali oslabljeno dihanje RTG pc: plevralni izliv	Ugodna za rak dojke, jajčnikov Ostalo: slaba
Skelet	Adenokarcinom	Trdovratna, stalna, napredujoča bolečina, simptomi hiperkalcemije (žeja, obstipacija)	Boleč poklep po skeletu ↑ kalcij, ↑ AF Scintigrafija skeleta, RTG slikanje skeleta	Ugodna za rak dojke, prostate
Peritonej	Serozni adenokarcinom (rak dojke, prebavil) Neserozni adenokarcinom (mucinozni, pečatnocelični: izvor v prebavilih)	Otekanje v trebuh, siljenje na bruhanje, hitra sitost	Klinično in UZ: ascites	Bolj ugodno: papilarni serozni adenokarcinom Manj ugodno: neserozni adenokarcinom, mezoteliom

Lokacija zasevkov	Histološki tip (najpogosteje)	Simptomi	Znaki	Prognoza/ preživetje
Bezgavke na vratu	Ploščatocelični ali nediferencirani karcinom (izvor v področju glave in vratu, redkeje pljučih)	Neboleča izboklina na vratu	Tipne trde, neboleče, povečane bezgavke na vratu	Bolj ugodno: rak glave in vratu Manj ugodno: rak pljuč
Bezgavke v pazduhi	Slabo diferencirani duktalni karcinom (izvor v dojki), maligni melanom	Zatrdlina v pazduhi	Tipne čvrste, neboleče, povečane bezgavke Določitev hormonskih receptorjev, HER2	Ugodno, če je rak dojke (10 let 50 %)
Bezgavke v mediastinumu in retroperitoneju	Nediferencirani ali slabo diferencirani karcinomi	Nič Težka sapa, bolečina v trebuhu	↑ β-HCG ↑ α-fetoprotein	Ugodno, če je ekstragonadni germinalni rak
Bezgavke ingvinalno	Nediferencirani ali ploščatocelični karcinom, limfom, maligni melanom	Zatrdlina v dimljah	Tipne povečane bezgavke Rektalni pregled, ginekološki pregled	Ugodno: limfom, rak anusa
Zasevki v centralnem živčevju	Adenokarcinom, ploščatocelični karcinom, limfom	Glavobol, bruhanje, nevrološki izpadi	Nevrološki pregled: znaki zvišanega intrakranialnega tlaka; CT in MRI glave	Ugodno: solitarni zasevek, limfom

PROGNOZA

Prognoza RNI je slaba: dveletno preživetje je 20- in desetletno preživetje pod 10-odstotno. Gre za heterogeno skupino bolnikov, ki jim je skupno to, da imajo že izhodiščno razsejano bolezen. Znotraj te skupine ločimo dve prognostični zelo različni skupini.

Približno 15 % bolnikov z RNI ima ob ustrezni obravnavi lahko ugodno prognozo (tabela 4). To so predvsem bolniki, pri katerih iz patohistološke strukture zasevka, imunohistokemičnih in molekularnih označevalcev ter nekaterih drugih značilnosti tumorja (izraženost terapevtske tarče) lahko sklepamo na anatomski/tkivni izvor bolezni ali občutljivost na določeno zdravilo. Preživetje teh bolnikov je primerljivo s preživetjem bolnikov z razsejanim rakom znanega izvora.

Splošno sprejeti neugodni prognostični kazalniki so: moški spol, večje število zasevkov v parenhimskih organih (še posebno v jetrih in nadledvični žlezi), visoka vrednost LDH in/ali alkalne fosfataze, hipoalbuminemija, limfopenija ter slabo stanje zmogljivosti bolnika.

Tabela 4. Značilnosti prognostično ugodne skupine

PROGNOSTIČNO UGODNA SKUPINA (15 % bolnikov z RNI)
Ženske z aksilarno limfadenopatijo
Ženske z adenokarcinozo peritoneja
Moški z adenokarcinomom skeleta in PSA
Slabo diferencirani karcinom/malignom in β-HCG, α-fetoprotein
Ploščatocelični karcinom na vratu ali ingvinalno
Nevroendokrini karcinom
Solitarna lezija

PSA – za prostato specifični antigen; β-HCG – humani horionski gonadotropin.

ZDRAVLJENJE

RNI je pri večini bolnikov neozdravljiva bolezen, zato je pomembno, da zdravljenje ni pretirano agresivno in da z njim bolniku ne poslabšamo kakovosti življenja. Standardno zdravljenje razsejanega RNI je sistemska kemoterapija. Pri tem je zelo pomemben individualni pristop. Upoštevati je treba bolnikovo splošno stanje zmogljivosti, spremljajoča obolenja in tudi bolnikove želje. Bolniki v prognostično ugodni skupini lahko dobro odgovorijo na zdravljenje in imajo dolgo preživetje. Bolniki **v prognostično neugodni skupini** se na zdravljenje odzovejo slabo ali sploh ne. Včasih je treba v zdravljenje vključiti tudi radioterapijo (npr. paliativno obsevanje skeletnih zasevkov, obsevanje vratu ali dimelj po operaciji zasevkov v bezgavkah) ali kirurgijo (razbremenilne operacije, stabilizacija skeleta, operacija metastatskih bezgavk na vratu ali v dimljah). Če je splošno stanje bolnika slabo, je primerneje razmisliti o paliativni oskrbi (lajšanje simptomov: bolečina, dispneja, inapetenca), katere namen je da izboljša kakovost preostanka bolnikovega življenja.

Osnovna priporočila za specifično sistemsko zdravljenje RNI so podana v tabeli 5.

Tabela 5. Priporočeno zdravljenje glede na patohistološki podtip RNI

Podtip karcinoma	Predvideno zdravljenje
Slabo diferenciran karcinom (pretežno v bezgavkah, mlajši, kemosenzitivni)	Kemoterapija, ki vsebuje cisplatin
Slabo diferenciran nevroendokrini karcinom Dobro diferenciran nevroendokrini karcinom	Cisplatin/karboplatin in etopozid Analog somatostatina, sunitinib, everolimus
Karcinoza peritoneja ali serozni adenokarcinom pri ženski	Optimalna kirurška citoredukcija, nato kemoterapija, ki vsebuje platino (zdravimo kot karcinom ovarija)
Izolirane metastaze v aksilarnih bezgavkah pri ženski	Zdravimo kot rak dojke primerljivega stadija
Ploščatocelični karcinom v: • bezgavkah zgornjih dveh tretjin vratu • bezgavkah spodnje tretjine vratu • ingvinalnih bezgavkah	Zdravimo: • kot rak glave in vratu • kot rak pljuč • kot rak vulve, cerviksa, anusa, penisa
Kostne, jetrne ali multiple metastaze adenokarcinoma	Nizkotoksična kemoterapija ali simptomatsko zdravljenje

SKLEP

Kljub velikemu napredku onkologije v zadnjih desetletjih RNI še vedno ostaja diagnostična in terapevtska uganka. Za bolnike in svojce je nepojasnjeni izvor raka dodatno breme ob že tako velikem stresu, ki ga predstavlja diagnoza rak. Zato je zelo pomembno, da bolniku in svojcem razumljivo razložimo naravo bolezni. Neskončno iskanje izvora bolezni ni smiselno in ne pripomore k izboljšanju izida bolezni. Pomembneje je ugotoviti, za katero patohistološko vrsto raka gre, in čim prej začeti z ustreznim zdravljenjem. Ključno je, da patolog in klinik dobro sodelujeta in poiščeta tiste oblike raka, ki jih je mogoče uspešno zdraviti.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Fizazi, K., Greco, F. A., Pavlidis, N., Daugaard, G., Oien, K., Pentheroudakis, G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5): v133–v138.
2. National Cancer Institute. Carcinoma of unknown primary Treatment-Health Professional Version. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/unknownprimary/HealthProfessional. (dostop aprila 2017).
3. Pavlidis, N., Pentheroudakis, G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 7): vii303–vii307.
4. Cancer Research UK. Cancer of unknown primary incidence statistics. http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cancer-of-unknown-primary/incidence/. (dostop aprila 2017).
5. Zadnik, V., Primic-Žakelj, M. SLORA: Slovenija in rak. Ljubljana: Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana; 2016. http://www.slora.si. (dostop aprila 2017).
6. Natoli, C., Ramazzotti, V., Nappi, O. in sod. Unknown primary tumors. Biochim Biophys Acta 2011; 1816: 13–24.
7. Golfinopoulos, V., Pentheroudakis, G., Salanti, G., Nearchou, A. D., Ioannidis, J. P., Pavlidis, N. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. Cancer Treat Rev 2009; 35: 570–573.

STVARNO KAZALO

A

abrazija 127
absorbirana doza 205, 221
ABTI, aspiracijska biopsija s tanko iglo 29, 110, 517
ACC, adrenokortikalni karcinom 627, 632
ACR tipi 147
ADC, navidezni difuzijski koeficient 141
adenom 628
AFP, alfa-fetoprotein 105, 705
akutna hipoksija 196
alkaloidi vinka 281
alkilirajoči citostatiki 280
alopecija 314
anaplastični rak ščitnice 496
anemija 300, 332
anevrizmatska kostna cista 159
angiosarkom 160
Ann Arborska klasifikacija, limfomi 724
antiandrogeni 683
antiemetiki 304, 333
antigen predstavitvene celice 59
antigeni 60
antimetaboliti 280
ascites 379, 659
astrocitom, anaplastični 453
astrocitom, difuzni 451
astrocitom, pilocitni 451
ataksija-teleangiektazija 49
azbest 542, 565

B

Barretov požiralnik 575
bazalnocelični karcinom, koža 438
benigni tumorji 29, 110, 126
benigni tumorji kosti 159
Bethesda, razvrstitev 125
Bilroth, resekcija 586
biokemične preiskave 99
biološka faza, interakcije sevanja 185
biološka uporabnost, sistemsko zdravljenje 269
biološki ritmi 95
biološko zdravljenje 285
biopsija 29, 127
biopsija sentinel (prve, varovalne) bezgavke 130, 173, 181, 431, 523, 636
biopsija prostate 669
BI-RADS, razvrstitev 36, 147, 515
Bismuth, klasifikacija 596
blato, preiskave 108
BMV, bris materničnega vratu 114
BOJ, bodoči ostanek jeter 601
bolečina 346
bolečina, prebijajoča 348
bolečina, zdravljenje 349
borderline tumorji 658
Bormann, razvrstitev 584
Borrelia burgdorferi 717
BRCA, gen 48, 53, 413, 657
Breslow, debelina 424
bronhoskopija 551
Braggov vrh 220
brahiradioterapija 227, 248
brahiradioterapija, indikacije 253
brahiradioterapija, vrste 249
brahiradioterapija, zgodovina 244
breme raka 73
Bremsstrahlung, zavorno sipanje 206
bruhanje 302, 333
build-up, radioterapija 215
Burkittov limfom 717

C

CA 15-3, karbohidratni antigen 15-3 104
CA 19-9, karbohidratni antigen 19-9 104
CA 72-4, karbohidratni antigen 72-4 105
CA 125, carbohidratni antigen 125 104
Campylobacter jejuni 717
CEA, karcinoembrionalni antigen 104
celični ciklus 195, 276
celostna obravnava 341
cerebrospinalna tekočina, citopatološka analiza 119
cerebrovaskularni sindrom 200
Child-Pugh, klasifikacija 595
ciklotron 219
CIN, cervikalna intraepitelna neoplazija 644
cirkadiani ritmi 95
cirkumcizija 711
CIS, karcinom in situ 466, 634
CISH, kromogena hibridizacija in situ 128
cistektomija 692
cistoskopija 689
citokini 60, 290
citopatologija 110
citoredukcija 179
citostatiki, skupine 279
citostatsko zdravljenje, principi 276
citotoksičnni antibiotiki 281
Clark, globina invazije 423
Co-60, izotop kobalta 60 215, 230, 249
Comptonovo sipanje 207
Connov sindrom 632
Cs-137, izotop cezija 137 249
CT, računalniška tomografija 135
CT urografija 690
cTACE, konvencionalna transarterijska kemoembolizacija 166
CTCAE, kriteriji 36, 260, 292, 296
CT prsnega koša 143, 549
CT skeleta 157
CT trebuha 151
CTV, klinični tarčni volumen 212, 338
CUP, rak neznanega izvora 739
Cushingov sindrom 631
cyberknife 231
CYFRA 21-1, citokeratinski fragment 19 106

D

DCIS, duktalni karcinom in situ 510
dedne oblike raka 48
dedni rak 411
degenerativna cista, kostna 159
delci alfa 205
dendritske celice 59
deoksiribonukleinska kislina, DNA 39
dermatitis 257
deterministični učinki, sevanje 199
diagnostika 29
diareja 307
DIB, debeloigelna biopsija 122, 127
dietilstilbestrol 639
diferenciacija 126, 129
diferencialna krvna slika 97
digitorektalni pregled 604, 669
displazija 466
dispneja 352
DLCO, difuzijska kapaciteta pljuč za ogljikov monoksid 554
dokumentacija 36
DORA, presejalni program 26, 91, 135
doza, radioterapija 205
dozimetrične meritve 213, 221
dozimetrične meritve, absolutne 221
dozimetrične meritve, relativne 223
dozimetrija 221
driska 307
DRP, drobnocelični rak pljuč 544
DRR, digitalno rekonstruirani posnetek 244
družinska adenomatozna polipoza 49, 412, 581, 604
družinski rak 410
družinsko drevo 410
DSA, digitalna subtrakcijska angiografija 141
duhovna podpora 342
DVH, dozno-volumski histogram 243
dvodimenzionalna tehnika, radioterapija 233
dvojni prelomi DNA 188
DWI, difuzijsko obteženo slikanje 141

E

EBUS, endobronhialni ultrazvok 551
EBV, virus Epstein-Barr 464, 470, 717
efektorske celice 59
EGS, ezofagogastrični stik 576

ekscizija 127
ekscizijska biopsija 180
eksfoliativna citopatologija 114
ekstragonadalni germinalni tumorji 710
eksudat 117
elefantiaza 636
elektroforeza 101
elektrokemoterapija 432
elektroni 205
elektronski spekter 217
elektronski žarki 217
embrionalni karcinom 703
emetogenost, sistemska terapija 303
EMTL, embolizacija malignih tumorjev ledvic 168
encefalopatija 312, 321
endoluminalni ultrazvok 607
enhondrom 159
enojni prelomi DNA 187
eozinofilni granulom 159
ependimom 458
epidemiologija 24, 70, 390
epigenetski dejavniki 40, 47
EPV, embolizacija portalne vene 163
ERCP, retrogradna pankreatikografija 597
ER, estrogenski receptorji 121, 132, 282, 511, 531
erektilna disfunkcija 676
eritroplakija 465
etiologija 24, 391
EUZ, endoskopski ultrazvok 551
evropski kodeks proti raku 81
Ewingov sarkom 161, 735

F

Fankonijeva anemija 438
farmakodinamika 267
farmakogenetika 271
farmakokinetika 269
farmakologija 267
febrilna nevtropenija 298, 387
feokromocitom 628
fibromatoza 730
fibrozna displazija 159
fiksacija poškodbe, sevalne 196
filoidni tumorji dojk 511
fimoza 711
FISH, fluorescentna hibridizacija in situ 110, 128
fizikalna faza, interakcije sevanja 184
fleksibilna ureditev, tkivo 258
FLIPI, mednarodni prognostični indeks za folikularne limfome 724
FLR, pooperativni ostanek jeter 163
folikularni rak ščitnice 496
fotoefekt 206
fotoni 205
fotonski žarki 217
fotosenzitivna reakcija, koža 313
FPE, funkcionalne podenote 259
frakcionirana radioterapija 202

G

gama nož 231
Gardnerjev sindrom 730
gastrointestinalni sindrom 201
gastrointestinalni stromalni tumor, GIST 730, 737
GCT, tumorji zarodnih celic, germinalnocelični tumorji 406
genetsko testiranje 414
genomska nestabilnost 42, 43
GERB, gastroezofagealna refluksna bolezen 465, 575
germinalni tumorji 703
GIST, gastrointestinalni stromalni tumor 730, 737
Gleasonov sistem 670
glioblastom 453
gliomi 451
gliomi, nizko maligni 451
gliomi, visoko maligni 453
glomus tumor 160
gosto ionizirjoče sevanje 192
Gorlinov sindrom 49, 438
gradient doze, 234
gradus, histološki 129
granulociti 59
gray, Gy 205
GTV, vidni/tipni tumorski volumen 212, 338

H

HB, Hodgkinova bolezen (limfom) 400, 717
HBV, virus hepatitisa B 593
HCC, hepatocelularni karcinom 592
hCG, humani hodionski gonadotropin 105, 705
HCV, virus hepatitisa C 593
HE, barvanje s hematoksilinom in eozinom 128

HE, Hounsfieldove enote 152, 209
HE4, humani nadmodni protein 4 105
Helicobacter pylori 581, 717
helijeva jedra 205
hemangiom 160
hematemeza 378
hematološke preiskave 96
hematurija 381, 689
hemogram 96
hemohezija 379
hemoptiza 376
hemoptoe 376
hemoragični cistitis 381
hemostaza, testi 106
hepatoblastom 592
HER-2, rak dojk 121, 132, 511, 531
Heymanove kapsule, brahiradioterapija 654
hidronefroza 380
hierarhična organizacija, tkivo 256
HIFU, visoko intenzivni ultrazvok 164
HIPEC, hipertermična intraperitonealna kemoterapija 662
hiperaldosteronizem 632
hiperkalcemija 382, 505
hiperparatiroidizem, primarni 505
hiperparatiroidizem, sekundarni 506
hiperparatiroidizem, terciarni 506
hiperpigmentacija, koža 313
hipoksija 196
histerektomija 641
histopatologija 126
hitrost doze, brahiradioterapija 249
HIV, virus človeške imunske pomanjkljivosti 614
Hodgkinov limfom; Hodgkinova bolezen 400, 717
hondroblastom 159
hondrosarkom 161, 735
hormonski receptorji, rak dojk 121, 132, 282, 511, 531
hormonsko zdravljenje 281
hormonsko zdravljenje, neželeni učinki 316
hormonsko zdravljenje, rak dojk 281, 316
hormonsko zdravljenje, rak prostate 283, 316, 682
Hornerjev sindrom 547
hospic oskrba 331
HPV, človeški virus papiloma 26, 115, 464, 468, 614, 634, 639, 643, 711
HU, Hounsfieldove enote 209, 236, 629
humani virus herpesa 717

I

IE, ireverzibilna elektroporacija 164
IGRT, slikovno vodena radioterapija 232
ileus 377
IM, notranji rob 212
impotenca 676
IMRT, intenzitetno modulirana radioterapija 213, 232, 241
imunizacija 60
imunocitokemija 110
imunohistokemija 128
imunoterapija 288
imunoterapija, neželeni učinki 325
imunski sistem 59
imunsko preurejanje 62
incidenca 72, 390
incizijska biopsija 180
indeks MASCC 298, 387
infiltrativni duktalni karcinom, rak dojk 510
infiltrativni lobularni karcinom, rak dojk 511
infuzijska reakcija 301, 319
inhibitor PARP 662
inhibitorji topoizomeraze 280
interakcije, farmakodinamične 272
interakcije, farmakokinetične 272
interakcije, sevanje 184
interfazna smrt 189
interakcija s snovjo, elektroni 206
interakcija s snovjo, fotoni 206
intervencijski posegi, radiologija 138 162
intestinalni nevroendokrini tumorji 620
intraosalni ganglion 161
invazivni rak dojk 510
ionizacija 205
ionizirajoče sevanje 205
intervencijski posegi, nežilni 162
intervencijski posegi, znotrajžilni 166
inženir vzdrževalec, radioterapija 229
IPC, imunofenotipizacija s pretočnim citometrom 110, 124
IPI, mednarodni prognostični indeks (limfomi) 724
IPS, intraepitelijska ploščatocelična sprememba 466
Ir-192, izotop iridija 192 249, 254
Irishova bezgavka 582
ISH, hibridizacija in situ 110, 128
ITV, notranji/interni tarčni volumen 212
izlivi v telesne votline, citopatologija 117

izcedek, citopatološka analiza 120
izmeček, citopatološka analiza 120
izocenter 216
izodoza 235
izodozna porazdelitev 212
izolirana prefuzija udov 432
izotopi, brahiradioterapija 249
izpirek, sečni mehur 118
izpuščaj 313
izravnalni filter 217

J

J-125, izotop joda 125 249

K

kaheksija 339
kajenje 79, 463, 542
kalcitonin 106, 493
kalibracija 221
kamera gama 170
kancerogeneza 38, 409
kancerogeni dejavniki 40, 47
karcinoid 620
karcinoidna kriza 621
karcinoidni sindrom 318, 620
karcinom Hürtlovih celic 496
karcinomski limfangitis 145
kemična faza, interakcije sevanja 185
kemokini 60
kemoterapevtske sheme 278
kemoterapija 276, 394
kemoterapija, intravezikalna 691
kemoterapija, neželeni učinki 296
kemoterapija, visokodozna 279
kiretaža 127
kirurgija, onkološka 177
kirurgija, otroci 396
kirurški rob 31, 131
kisik, radiosenzibilizacija 196
klasifikacija FIGO 634
Klatskinov tumor 596
klinične raziskave 36
koagulacija, testi 106
komorbidnost 28
kompresija hrbtenjače 370
konformnost, radioterapija 213, 234
konizacija 646
kostna gostota 336
kostni mozeg, citološka analiza 108
krioablacija 164
kritična struktura, radioterapija 212, 337
kritična tarča, ionizirajoče sevanje 186
krivulje preživetja celic 190
kromogranin A 622
kromosomske aberacije 188
kronična hipoksija 196
Krukembergov tumor 582
krvavitev, iz dihal 376
krvavitev, iz prebavil 278
krvavitev, trombocitopenija 385

L

laboratorijske preiskave 95
Laurenova razvrstitev 584
LCIS, lobularni karcinom in situ 510
LDH, laktatna dehidrogenaza 426, 705
ledvična odpoved 380
LET, linerani prenos energije 192
levkemija 397
levkopenija 98, 297
levkoplakija 465
levotiroksin 502
Li-Fraumenijev sindrom 49, 411, 438, 730
likvor 119
limfadenektomija 181
limfociti B in T 59
limfom, limfoidna novotvorba 160, 400, 715
limfomi, klasifikacija 718
limfoscintigrafija 173, 432
linearni pospeševalnik 216, 231
linearno-kvadratni model, umiranje celic 191
linitis plastika 584
lipom 160
liposarkom 160
lobektomija z istmusektomijo, ščitnica 499
lumbalna punkcija 119
Lynchev sindrom 581

M

makrofagi 59
male molekule, tarčno zdravljenje 286, 322
maligna transformacija 188

maligni limfomi, limfoidne novotvorbe 160, 400, 715
maligni limfomi, klasifikacija 718
maligni tumorji 29, 110, 126
maligni tumorji kosti 160
MALT želodca 717
mamografija 146, 516
mastektomija 520, 522
matične celice 196
MDR, rezistenca na številna zdravila 275
mediastinoskopija 552
medicinska biokemija 95
medicinska fizika 205
medicinski fizik 229
medularni karcinom, rak dojk 511
medularni rak ščitnice 496
melanom 419
melena 378
MEN, multipla nevroendokrina neoplazija 49, 413, 505, 620, 630
meningiomi 450
merila ABCDE 422
metastaziranje 65
mezoteliom plevre 144, 556
mikro-RNA, mRNA 56
mikrosatelitska področja 44
Ming, razvrstitev 584
mitotska smrt/katastrofa 189
mitotski indeks/aktivnost 129, 131
MLC, večlistni kolimatorski sistem 216
monoklonska protitelesa, tarčno zdravljenje 286
monoklonska protitelesa, neželeni učinki 319
MR, MRI, magnetna resonanca 135
MR vsega telesa 671
MR, multiparametrična 670
MR dojk 149, 516
MR prsnega koša 144
MR skeleta 159
MR trebuha 151
MRCP, magnetnoresonančna holangio-pankreatografija 153
mucinozni karcinom, rak dojk 511
mukozitis 257, 306, 320, 332
multiparametrična magnetna resonanaca 670
multipli mielom 161
multitarčni model, umiranje celic 191
mutacija 188, 409
mutageni dejavnik, 40, 47
MWA, mikrovalovna ablacija 164

N

nadomestna terapija, ščitnica 503
nadzorovano opazovanje 672
naravne celice ubijalke 59, 716
natančnost, dozimetrična 235
natančnost, geografska 235
NDPR, nedrobnocelični rak pljuč 544
nefrektomija 699
nefroblastom 404
ne-Hodgkinov limfom 400, 717
neionizirajoče sevanje 205
nemelanomski rak kože 438
neopioidi 348
neosificirajoči fibrom 159
neposredni učinek sevanja 187
neseminomski germinalni tumorji 703, 708
nevarnostni dejavniki 79
nevrilemom 160
nevroblastom 404
nevroendokrini tumorji 619
nevrofibromatoza 49, 160
nevropatija, periferna 312
nevtroni 205
nevtropenija 98, 297
neželene posledice zdravljenja 35
neželeni učinki, akutni 256
neželeni učinki, gonade 312
neželeni učinki, jetra 309
neželeni učinki, kostni mozeg 297, 320
neželeni učinki, koža 313, 320, 334
neželeni učinki, kronični 256
neželeni učinki, opioidi 350
neželeni učinki, pljuča 311, 320
neželeni učinki, poslediční kasni 256
neželeni učinki, prebavila 320
neželeni učinki, sečila 309
neželeni učinki, sistemsko zdravljenje 293
neželeni učinki, srce 310, 320
neželeni učinki, živčevje 312
NF, nevrofibrom 160
NHL, ne-Hodgkinov limfom 400, 717
NK, naravne celice ubijalke 59, 716
NSE, nevronska specifična enolaza 105, 622
nuklearnomedicinske metode 170

O

OAR, kritični organ 240, 254
obdobje umiranja 344, 354
obsevalni načrt 212, 237, 240, 253
obsevanje, izvedba 243
obsevanje, kakovost 245
obsevanje, na globino 233
obsevanje, namen 240
obsevanje, priprava 236
obsevanje, režim 240
obsevanje vsega telesa 200
obsevanje v globokem vdihu 528
obsevalno polje 209
obstrukcija dihalnih poti, spodnjih 376
obstrukcija dihalnih poti, zgornjih 375
obstruktivna uropatija 380
odstotek globinske doze 223
OER, faktor potenciacije s kisikom 196
oktreotid 318, 624
okužbe 301, 321
oligoastrocitom 453
oligodendrogliom 457
oligometastatska bolezen 34, 562, 611
onkogeni 41, 50
onkologija 23
onkološka kirurgija 177
onkološko genetsko svetovanje 414, 605
opioidi 348
opornice, radiologija 163
organe ohranjajoče zdravljenje 33, 522
orhidektomija 705
orientacijske referenčne vrednosti, laboratorijske preiskave 96
18-F-FDG, z izotopom fluor-18 označena fluordeoksiglukoza 173, 210
oslabelost, splošna 350
osteosarkom 161, 735

P

5-HIAA, 5-hidroksiindolocetna kislina 622
Pa-103, izotop paladija 103 249
Pagetova bolezen 513
paliativna medicina 342
paliativna nega 342
paliativna oskrba 330, 341
paliativna oskrba, brez onkološke terapije 344
paliativna oskrba, ravni 342
paliativna oskrba, obdobja 343
paliativna oskrba, zgodnja 343
paliativno zdravljenje 34
Pancoastov tumor 547, 558
papilarni rak ščitnice 496
paraneoplastični sindrom 548
PCR, reakcija verižne polimerizacije 110
PDI, punkcija z debelo iglo 517
perforacija črevesa 378
perikardialni izliv 374
perinevralna invazija 131
perkutana transhepatična holangiografija 163
perkutane ablativne metode 164
perkutane punkcije 166
PET, pozitronska emisijska tomografija 172
PET-CT 172, 210, 671
PET-CT s holinom 671
Peutz-Jeghersov sindrom 49, 412, 581
pigmentna kseroderma 49, 438
PIL, ploščatocelična intraepitelijska lezija 117, 645
PIN, prostatična intraepitelna neoplazija 670
plevralni izliv 145, 374
pljučna limfangiokarcinomatoza 145
ploščatocelični karcinom, koža 438
PNS, perkutana nefrostoma 162
podporna terapija/zdravljenje 34, 295, 329
podporno zdravljenje, kosti 335
področje razvoja ploščatoceličnega raka 467
ponovitev bolezni 138
popolna mezokolična ekscizija 609
popravljanje poškodb DNA 188
pospeševalna cev 216
posredni učinek sevanja 187
poškodbe, sevalne 185
pozne posledice, čutila 362
pozne posledice, drugi organi 362
pozne posledice, jetra 361
pozne posledice, ledvice 361
pozne posledice, mišično-skeletni sistem 361
pozne posledice, pljuča 361
pozne posledice, spremljanje 364
pozne posledice, srce 359
pozne posledice, živčevje 361
pozne posledice, zobovje 362
pozne posledice, žleze z notranjim izločanjem 358
pozne posledice zdravljenja 357

pozne posledice zdravljenja, v otroštvu 364
PR, progesteronski receptorji 121, 132, 282, 511, 531
prediktivni dejavniki 132
predrakave spremembe, maternični vrat 115
prehodnocelični kacinom 688
prehranska podpora 338
prekaheksija 339
prenesena bolečina 477
preobčutljivostne reakcije 319
prerazporeditev celic, celični cikel 202
presejanje, za raka 26, 85, 87, 135
prevalenca 72
preventiva, primarna 25, 543
preventiva, sekundarna 84, 543
preventivna kirurgija 180
preživetje 73
prikrita krvavitev, test 108
primarni možganski tumorji 450
profil obsevalnega polja 223
prognostični dejavniki 132
prognostične skupine, rak neznanega izvora (RNI) 746
propedevtika 27
prostatektomija 673
protoonkogeni 50, 409
protoni 205
protonski pospeševalnik 219
PR, progesteronski receptorji 121, 132, 282, 511
PRV, načrtovalni volumen kritičnega organa 240
PS, splošno stanje zmogljivosti 28
PSA, prostatični specifični antigen 26, 105, 667
psihične motnje 363
psihoonkologija 34
PSMA PET-CT z galijem 671
PTBD, perkutana transhepatična biliarna drenaža 163
PTH, perkutana transhepatalna holangiografija 163
PTH, parathormon 505
PTV, planirni tarčni volumen 212, 339
PWI, perfuzijsko magnetnoresonančno slikanje 141

R

računalniški načrtovalni sistemi 211, 231
radiacijska poškodba 198
Ra-223, izotop radija 223 249, 686
radiobiologija 184
radiobiološki učinki, sevanje 184
radiofarmak 172, 210
radiofizika 205
radioizotopna lokalizacija, adenomi obščitnic 175
radioizotopna lokalizacija, netipne lezije v dojki 175
radiojod 175, 502
radiološki inženir, radioterapija 229
radionuklid 210
radionuklidno vodena kirurgija 173
radioobčutljivost 196, 203
radiosenzibilizacija 204
radioterapevt 229
radioterapija 183, 225, 395
radioterapija, adaptivna 247, 693
radioterapija, zgodovina 229
rak analnega kanala 613
rak analnega roba 618
rak danke 603
rak debelega črevesa 603
rak dojk 508
rak dojk, okultni 511
rak dojk, pri moškem 511
rak dojk, vnetni 513
rak, koža 418
rak ledvic 698
rak ledvičnega meha 688, 697
rak neznanega izvora, RNI 739
rak obščitnic 505
rak, otroci 389, 397
rak penisa 711
rak pljuč 540
rak pljuč, drobnocelični 545
rak pljuč, nedrobnocelični 544
rak pljuč, nevroendokrini 545
rak požiralnika 575
rak prostate 666
rak prostate, na kastracijo odporen 684
rak sečevoda 688, 697
rak sečnega mehurja (sečnika) 688
rak sečnice 688
rak skorje nadledvičnih žlez 627, 632
rak trebušne slinavke 588
rak želodca 581
rak žolčnih vodov 596
rak zadnjika 613
rak žolčnika 599
raki glave in vratu 460

raki prebavil, spodnjih 602
raki prebavil, zgornjih 574
raki rodil 633
raki ščitnice 489
raki torakalnih organov 539
raki urogenitalnega trakta 664
rak pljuč 143
rastni dejavnik 65, 299
razmerje alfa beta (α/β) 191
razpolovni čas 215, 271
razširjenost bolezni 30, 126, 130, 136
razvrstitev BCLC 167
razvrstitev TNM 30, 130, 136
RBE, relativna biološka učinkovitost 193
RECIST, merila 36, 137, 291
Recklinghausnova bolezen 730
redko ionizirajoče sevanje 192
Register raka Republike Slovenije 71
regulatorne celice 60
rehabilitacija 34
relativni dozni faktorji 223
rentgenska cev 209, 213
rentgenski aparat 213
reoksigenacija 203
repopulacija 203
reprodukcijska integriteta celice 188
resekcija 127, 131
resekcija en bloc 181
retinoblastom 49, 407, 730
retuksimab 725
rezistenca, sistemsko zdravljenje 274
RFA, radiofrekvenčna ablacija 164
rhTSH, rekombinantni humani ščitnico stimulirajoči hormon 175
RMV, rak materničnega vratu 115, 643
RNI, rak neznanega izvora 739
Röntgen, Wilhelm Conrad 213, 229
RTG, rentgensko slikanje, rentgenogram 135
RTG pc, RTG p/c, rentgenogram prsnih organov 143, 549
RTG skeleta 156
RTG trebuha 151
Ru-106, izotop rutenija 106 249
R & V, sistemi za zapisovanje in preverjanje 221, 231, 246

S

S100, protein S100 106
sarkomi 729
sarkom, kostni 402, 735
sarkom, mehkotkivni 402, 731
sekundarni rak 315
sekundarni tumorji, centralni živčni sistem 458
sekvencioniranje genov 110, 128
selektivna intraarterijska kemoembilizacija 166
seminom 703, 707
seminomski germinalni tumorji 703
serumski markerji 103, 291
simulator, radioterapija 208
simulator, CT 209, 236
simulator, konvencionalni 236
simulator, MR 209, 236
simulator, PET-CT 210, 236
Siewert, razvrstitev 577
sindrom hitrega razpada tumorskih celic 383
sindrom kostnega mozga 200
sindrom neustreznega izločanja ADH 384
sindrom roka – noga 313
sindrom sproščanja citokinov 320
sinovialna hondromatoza 161
sinoviom 161
SIRT, selektivna intraarterijska radioembolizacija 166
sistemska terapija, adjuvantna 264
sistemska terapija, neoadjuvantna/indukcijska 264
sistemska terapija, primarna 265
sistemsko zdravljenje, neželeni učinki 293
sistemsko zdravljenje, principi 262
sistemsko zdravljenje, vrste 263
skala VAS 348
skarifikat 29, 114
slabost 302, 332
SM, nastavitveni rob 212
SMN, sekundarna maligna novotvorba 363
socialna obravnava 342
solitarna kostna cista 159
somatostatin 623
specifična aktivnost, radioterapija 215
SPECT, enofotonska izsevna tomografija 170
SPECT/CT 171
spektroskopija, magnetnoresonančna 139
spirometrija 554
splošni (B) simptomi, limfomi 721
sporadične oblike raka 48
sporadični rak 409

SR, hitrost sedimentacije eritrocitov 99
Sr-90, izotop stroncija 90 249
SRS, stereotaktična radiokirurgija 213, 232
SRT, stereotaktična radioterapija 213, 232
stadij 30, 126, 136
stenti, radiologija 163
sterilnost 312
stohastični učinki, sevanje 199
stomatitis 307, 332
stopnja malignosti 126, 129
subletalne poškodbe, DNA 195, 202
svetlobni mikroskop 128
SVIT, presejalni program 26, 93, 605
SZVK, sindrom zgornje vene kave 372

Š

ščitnična protitelesa 106
ščitnični hormoni 106, 493
široka lokalna resekcija 181

T

TACE, transarterijska kemoembolizacija 165
taksani 281
tamponada srca 374
tarčni volumen 212, 237, 254
tarčno zdravljenje 285
tarčno zdravljenje, neželeni učinki 318
TBNA, transbronhialna igelna biopsija 552
tehnika no touch 181
telekobalt 215, 230
teleradioterapija 227
telomere, telomeraza 56
tenosinovialni velikocelični tumor 161
terapevtski algoritmi 32
terapevtski indeks 201, 268
terapevtsko okno 268
teratom 703
terminalna oskrba 330
test klonogenosti 189
težki ioni 205
težko dihanje 352
timični karcinom 569
timom 569
timska obravnava 342
tiroidektomija 500
TME, totalna mezorektalna ekscizija 609
tomosinteza 147
transrektalni ultrazvok 669
transtorakalna igelna biopsija 552
transudat 117
tridimenzionalna tehnika, radioterapija 233
trombembolična stanja 386
trombopenija 300
tromboza 336
tubularni karcinom, rak dojk 511
tumor sestre Marije Joseph 582
tumor rumenjakove vrečke 703
tumorigeneza 59
tumorji, germinalni 703
tumorji, trofoblastni 703
tumorji centralnega živčnega sistema 139, 399, 444
tumorji dojk 146
tumorji glave in vratu 142, 460
tumorji grla 461
tumorji jajcevodov 657
tumorji jajčnikov 657
tumorji jeter 592
tumorji kože 418
tumorji ledvic 698
tumorji ledvičnega meha 688, 697
tumorji maternične telesa 652
tumorji maternične vratu 643
tumorji mediastinuma 144, 571
tumorji mening 450
tumorji mišično-kostnega sistema 156
tumorji nadledvičnih žlez 627
tumorji nosne in obnosnih votlin 461
tumorji nožnice 639
tumorji obščitnic 505
tumorji penisa 711
tumorji plevre 144
tumorji prebavil, nevroendokrini 619
tumorji prsnih organov 143
tumorji sečevoda 688, 697
tumorji sečnega mehurja (sečnika) 688
tumorji sečnice 688
tumorji ščitnice 489
tumorji traheje 572
tumorji trebuha 151
tumorji ustne votline 461
tumorji zarodnih celic 406
tumorji zunanjega spolovila 634
tumorji žlez slinavk 461

tumorji žolčnega sistema 596
tumorji žrela 461
tumorski označevalci 103, 291, 741, 743
tumorski supresorski geni 41, 52, 409
TUR, transuretralna resekcija 689, 691
tvorba parov 206

U

učinek varovanja kože, radioterapija 215
učinkovitost, sistemsko zdravljenje 291
umiranje 330, 344, 354
umrljivost 72
ureterorenoskopija 690
urgentna stanja 369
urgentna stanja, gastrointestinalni trakt 377
urgentna stanja, hematološka 385
urgentna stanja, kardiorespiratorni trakt 372
urgentna stanja, metabolne motnje 382
urgentna stanja, oftalmološka 372
urgentna stanja, urogenitalni trakt 379
urin, citopatološka analiza 118, 689
urin, preiskave 107
urinska inkontinenca 676
urostoma 696
urotelijski karcinom 119
utežnostni faktor sevanja 194
utrujenost 350
utrujenost, kronična 315
UZ, endoluminalni 607
UZ, ultrazvok 135
UZ, transrektalni 669
UZ dojk 148, 516
UZ obsklepnih mehkih tkiv 158
UZ prsnega koša 144
UZ trebuha 151

V

vaginektomija 641
kolpektomija 641
VaIN, vaginalna intraepitelijska neoplazija 640
vakuumsko asistirana biopsija 517
vakcine 290
varnost, sistemsko zdravljenje 292
varovalna bezgavka 130, 173, 181, 431, 523, 636
vaskularna invazija 131
VATS, videoasistirana torakalna kirurgija 552
VDIB, vakuumska debeloigelna biopsija 122
večdisciplinarnost 23
velikocelični tumor, kostni 159
Virchoffova bezgavka 582
VMAT, volumetrična ločna radioterapija 213, 232, 242
vnetje sluznic 306
vodila, brahiradioterapija 252
vprašalnik ESAS 345
VTE, venski trombembolizmi 336
vulvektomija 636

W

Wertheim-Meigs-Novakova operacija 647
Whipplova operacija 590
Wilmsov tumor 49, 404

Z

zapleti zdravljenja 35, 137
zapora črevesa 377
zapora požiralnika 377
zapora sečnih poti 380
zaprtje 309
zasevki, centralni živčni sistem 458
zasevki, in transit 426
zasevki, kostni 161, 335
zasevki, pljučni 145, 572
zaviralci kinaz 286, 322
zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva 288, 325
zavorna terapija, ščitnica 502
zavorno sevanje 206
zdravljenje, otroci 392
zdravljenje, pozne posledice 357
zgodnje odkrivanje raka 85
ZORA, presejalni program 26, 89, 116, 644
zreli teratom 703
zvišani intrakranialni pritisk 371

Ž

žalovanje 345
žarki gama 206
žarki X 206, 213, 229
žarki X, ortovoltni 214
žarki X, površinski 214

9 789617 029062

www.onko-i.si/ucbenik_onkologija

doi: 10.25670/oi2018-001m

