

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE

in

ZVEZA SLOVENSKIH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

14. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

PLJUČNI RAK RAK ŠČITNICE

Kulturni center
Laško, 6. in 7. november 1998

Pokrovitelja prireditve

Fondacija "Docent dr. J. Cholewa"
Eli Lilly

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE

in

ZVEZA SLOVENSKIH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

14. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

PLJUČNI RAK RAK ŠČITNICE

Kulturni center

Laško, 6. in 7. november 1998

Pokrovitelja prireditve

Fondacija "Docent dr. J. Cholewa"

Eli Lilly

Recenzenta:

prof. dr. Marija Auersperg, dr. med.

prof. dr. Marjan Budihna, dr. med.

Na podlagi mnenja Ministrstva za kulturo Republike Slovenije št. 415-111/98 z dne 10. 9. 1998 šteje zbornik 14. Onkološkega vikenda med proizvode za katere se plačuje 5 % davek od prometa proizvodov.

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

616.24-006(082)
616.441-066(082)

ONKOLOŠKI vikend (14 ; 1998 ; Laško)

Pljučni rak ; Rak ščitnice : zbornik / 14. onkološki vikend, Kulturni center, Laško, 6. in 7. november 1998 ; [organizatorja] Slovensko zdravniško društvo, Kancerološko združenje in Zveza slovenskih društev za boj proti raku ; [uredniki J. Lindtner ... et al.]. - Ljubljana : Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva : Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1998

1. Gl. stv. nasl. 2. Lindtner, Jurij 3. Slovensko zdravniško društvo. Kancerološko združenje 4. Zveza slovenskih društev za boj proti raku

79128064

VSEBINA

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI PLJUČNEGA RAKA V SLOVENIJI Vera Pompe-Kirn, Fanika Škrlec	7
MOLEKULARNA GENETIKA PLJUČNEGA RAKA Damjan Glavač, Metka Ravnik-Glavač	17
PARANEOPLASTIČNI SINDROM PRI PLJUČNEM RAKU Nadja Triller, Andrej Debeljak	23
PLJUČNI RAK IN KAJENJE Janez Eržen, Sabina Škrgat	28
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA Stanko Vidmar	32
SLEDENJE BOLNIKOV PO RESEKCIJI PLJUČ ZARADI RAKA Jože Jerman	40
NAŠE IZKUŠNJE S CITOSTATSKIM ZDRAVLJENJEM DROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA Andrej Debeljak, Nadja Triller, Peter Kecelj, Marko Šluga	44
ZDRAVLJENJE INOPERABILNEGA PLJUČNEGA RAKA Matjaž Zwitter	51
PROGRAM SPREMLJANJA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM OD DIAGNOZE DO TERMINALNEGA STANJA Peter Kecelj	57
ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PLEVRALNO KARCINOZO PRI NEMIKROCELLULARNEM (NMCCP) KARCINOMU S HUMANIM INTERFERONOM ALFA (IFN- α) Berta Jereb	61
BOLNIK S PLJUČNIM RAKOM IN ZDRAVNIK SPLOŠNE MEDICINE Janez Zupančič	68
EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI RAKA ŠČITNICE Vera Pompe-Kirn, Neva Volk	77
RAK ŠČITNICE - DIAGNOSTIKA Nikola Bešič, Sergej Hojker, Ana Pogačnik	88
VLOGA KIRURGIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA ŠČITNICE Franc Pompe	94

RADIOTERAPIJA RAKA ŠČITNICE Radka Tomšič	99
HORMONSKO ZDRAVLJENJE RAKA ŠČITNICE Marko Hočevar	102
RADIOAKTIVNI JOD IN RAK ŠČITNICE Tadeja Movrin-Stanovnik	105
KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE RAKA ŠČITNICE S KEMOTERAPIJO, OBSEVANJEM IN OPERACIJO Marija Auersperg	109
MEDULARNI RAK ŠČITNICE Damijan Bergant	113
POZNE POSLEDICE NA ŠČITNICI PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVU Lorna Zadavec Zaletel, Nina Bratanič	118

Spoštovana bralka, cenjeni bralec,

zamisel, obdelati pomembnejša poglavja onkologije za širšo medicinsko javnost, se je rodila po prvem strokovnem srečanju o novostih v onkološki diagnostiki, ki ga je v Šmarjeških Toplicah spomladi 1992 priredila Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva za zdravnike splošne prakse. Prireditvev je bila namreč zelo ugodno sprejeta.

Načrt, ki je zrasel iz te zamisli, je bil smel in zahteven: obsežna snov je narokovala pogostost prireditvev in sodelovanje številnih specializiranih strokovnjakov. Izkušnja je pokazala, da sta dve taki prireditvi na leto izvedljivi in da je primerno vsako prireditvev nameniti eni pogosti in eni redki rakasti bolezni. 14. onkološki vikend se drži tega vzorca.

Zbornik prispevkov za 14. (namig na biblijsko število je šala) onkološki vikend (tako ime se je prireditvev prijelo zaradi časa, v katerem poteka-petkov popoldan in sobotno dopoldne), s katerim končujemo pregled najpomembnejših - seveda ne vseh - poglavij klinične onkologije, je pred Vami. V takih trenutkih se človek znajde kot na cilju - prijeten občutek opravljenega dela -ali pa pri vprašanju: naprej? Odgovor je jasen - dokler bodo vikendi zanimivi za tistega, ki so mu namenjeni - širši slovenski medicinski javnosti.

Kot vedno - z željo, da bi bil tudi ta onkološki vikend zanimivo in prijetno doživetje

V jeseni 1998

Jurij Lindtner
prireditelj 14. onkološkega vikenda
predsednik Kancerološkega združenja SZD

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI PLJUČNEGA RAKA V SLOVENIJI

Vera Pompe-Kirn, Fanika Škrlec

Povzetek

Pljučni rak je najpogostejši rak na svetu in v Sloveniji. Leta 1995 je na svetu zbolelo okoli milijon ljudi, v Sloveniji pa 1027.

S tveganjem zbolevanja 8,9/100 moških in 1,3/100 žensk sodijo moški v Sloveniji med relativno bolj obremenjene v svetu, ženske pa med manj obremenjene. Incidenca se starostjo veča, v letih 1991-1995 je bila največja v starosti 65-69 let. Kohortna obremenitev moških je bila največja za rojene okoli leta 1935, nato se je zmanjšala, za generacije rojene po letu 1950 se je ponovno povečala, kohortna obremenitev žensk pa je iz generacije v generacijo večja. Izračunana napoved do leta 2009 obeta najprej ustalitev novega števila primerov pri moških in nato počasno upadanje, pri ženskah pa nadaljnje večanje. Obremenjenost posameznih območij Slovenije je glede na spol različna, moški so bolj obremenjeni v rudarskih in industrijskih območjih, ženske pa v mestnih. Pri moških prevladuje ploščatocelični histološki tip karcinoma z 42%, pri ženskah žlezni tip z 38%. Omejeno bolezen odkrijejo le v 26%, primarno zdravljenih je 64% bolnikov, med njimi je 16% samo operiranih. Opazovano petletno preživetje za zbolele v letih 1988-1992 je bilo 8% pri moških in 9% pri ženskah, bistveno boljše pri radikalno operiranih bolnikih z omejeno boleznijo (v letih 1982-1991 49%).

Še vedno največ, kar 90% bolezni pri moških in 78% pri ženskah, pripisujejo kajenju. Kot zaščitna velja rumeno zelena zelenjava, kemopreventivo z derivati retinoiniske kisline in karotena še proučujejo. Preživetje bolnikov je po vsem svetu slabo, vendar je v nekaterih državah Evrope (Nizozemska, Francija, Islandija) dvakrat večje kot v Sloveniji.

Uvod

Pljučni rak je najpogostejši rak na svetu. Za leto 1985 je Parkin izračunal, da je v svetu za pljučnim rakom na novo zbolelo okoli 896.000 ljudi oz. 11,8% vseh zbolelih za rakom in umrlo 785.000 ljudi(1). Še danes je to najpogostejši rak moških v večini dežel po svetu in za leto 1998 ocenjujejo, da bo za njim umrlo več kot milijon ljudi. Medtem ko se incidenca v razvitem svetu pri moških umirja ali že upada, pri ženskah še vedno narašča. V deželah tretjega sveta pa incidenca pri moških še narašča in zaradi naraščanja kajenja cigaret lahko pričakujemo, da bo trend rasti vse strmejši.

Po zadnjih podatkih Mednarodne agencije za raziskavo raka (2) je bila v letih 1988-1992 incidenca pljučnega raka pri moških v svetu najvišja v Evropi in to predvsem v severni Italiji, na Škotskem, v Angliji in Walesu, na Nizozemskem

in v nekaterih pokrajinah Poljske in Nemčije (od 185/100.000 v Trstu do 98/100.000 v Varšavi), pri ženskah pa na Škotskem in med belkami v ZDA (64/100.000). Slovenija je bila z vrednostjo 76/100.000 pri moških in 14/100.000 pri ženskah v sredini svetovne lestvice. V Evropi je incidenca majhna le pri moških v Islandiji (39/100.000) in na Švedskem (42,5/100.000).

O ogroženosti posameznih prebivalcev različnih dežel po svetu nam več pove kumulativna stopnja incidence do 74. leta starosti. Le-ta je pri moških najvišja pri črncih v ZDA (12,8/100), visoka pa je tudi na Škotskem (10/100), v severni Italiji (10-11/100), v Slovaški (10,2/100) in na Nizozemskem (9,6/100), pri ženskah pa pri prebivalkah severozahodne Kanade (8/100), Maorkah v Novi Zelandiji (9/100), pri črncih v ZDA (5/100), v Tianjinu na Kitajskem (4,9/100) ter na Škotskem (4,5/100). Najmanjšo ogroženost s pljučnim rakom so pri obeh spolih registrirali v Indiji, v Srednji Ameriki in med Indijanci Severne Amerike.

Pri ženskah je incidenca v povprečju manjša kot pri moških. Razmerje moški proti ženskam pa je po svetu različno, na Švedskem npr. znaša le 2:1, v Španiji pa 10-20:1 (2).

V Sloveniji smo leta 1995 registrirali 1027 novih bolnikov s pljučnim rakom, z 849 primeri (22%) je bil pri moških na prvem mestu, pri ženskah pa s 178 primeri (5%) na 9. mestu (3). Zaradi njega je umrlo 955 ljudi, tudi kot vzrok smrti je bil med raki na prvem mestu (4).

V prispevku so podrobneje razčlenjeni trend in napoved incidence pljučnega raka v Sloveniji, pretok, način zdravljenja in preživetje bolnikov ter v literaturi opisani nevarnostni dejavniki.

Gradivo in metode

Gradivo so objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka za Slovenijo (Registra). Zanesljivost podatkov o pljučnem raku je zadovoljiva. Leta 1995 je bilo nekaj manj kot 4% primerov registriranih samo na podlagi zdravniških poročil o vzroku smrti, med redno registriranimi pa je bilo 92% primerov mikroskopsko potrjenih (3).

V prikazu so navedene standardne incidenčne stopnje. Zapletenejši izračuni so podani opisno. Groba stopnja je število novih primerov bolezni na 100.000 oseb, starostno specifična stopnja pove to relativno število v posamezni petletni starostni skupini, kumulativna stopnja do 74. leta starosti pa pove, kolikšna je verjetnost pri novorojenčku, da bo zbolel do vključno 74. leta starosti. Navedene stopnje so računane za eno leto ali pa kot povprečne letne za petletna obdobja.

S kohortno analizo opazujemo trend starostno specifične incidence po posameznih rojstnih kohortah (generacijah, rojenih v različnih časovnih obdobjih), da bi ugotovili, ali so različne generacije različno ogrožene, ker so bile nekatere bolj druge manj izpostavljene nevarnostnim dejavnikom.

Pri pljučnem raku t.i. učinek obdobja, ko incidenca naraste zaradi drugačne klasifikacije bolezni ali uvedbe novih diagnostičnih metod, ni tako izrazit kot

npr. pri ledvičnem raku. Ta učinek ponavadi prizadene vse generacije in vse starostne skupine zbolelih v določenem obdobju.

Napoved incidence je izračunana po modificiranem - za moške oz. po osnovnem - za ženske posplošenem linearnem modelu, ki temelji na domnevi, da vplivajo na incidenco raka starost (A), obdobje (P) in rojstna kohorta (C) s pomočjo programa GLIM (5). Pri računanju smo upoštevali incidenco pljučnega raka v letih 1965-94 ter napoved prebivalcev R Slovenije do leta 2009 (6).

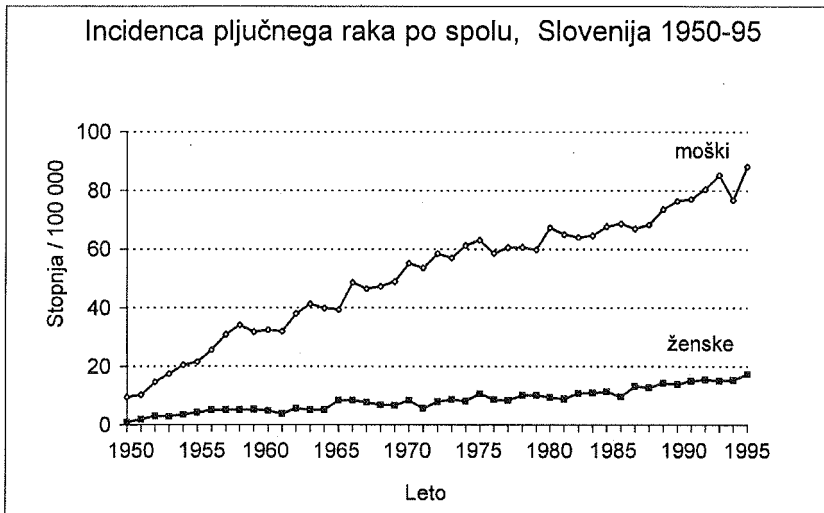
Stadij bolezni so opredeljevali v Registru glede na razpoložljive podatke na prijavnicah v: omejen, regionarno razširjen (prizadetost regionarnih bezgavk ali tumor T3), oddaljen in neznan.

Opazovani odstotek preživetja upošteva vse smrti ne glede na vzrok smrti in je odsev dejanske umrljivosti v opazovani skupini bolnikov. Pričakovani odstotek preživetja pove, kako dolgo bi opazovani bolniki živeli, če ne bi zboleli za rakom. Izračunamo ga s pomočjo tablic umrljivosti in dejanske starostne strukture opazovanih bolnikov. Relativni odstotek preživetja je količnik med opazovanim in pričakovanim odstotkom preživetja, primeren je za opazovanje preživetja različnih starostnih skupin bolnikov in za primerjavo v daljšem časovnem obdobju, ko se je starostna struktura iste populacije spreminjala.

Izsledki

Rast incidence pljučnega raka lahko spremljamo v Sloveniji od leta 1950, od pričetka registracije raka v Sloveniji. Povprečni letni porast grobe in kumulativne incidenčne stopnje je bil pri moških strmejši v obdobju 1950-1976 kot kasneje, pri ženskah pomembnejših razlik v naklonu rasti incidence ni bilo (slika 1). Leta 1995 je zbolelo 849 moških in 178 žensk, groba incidenca pri

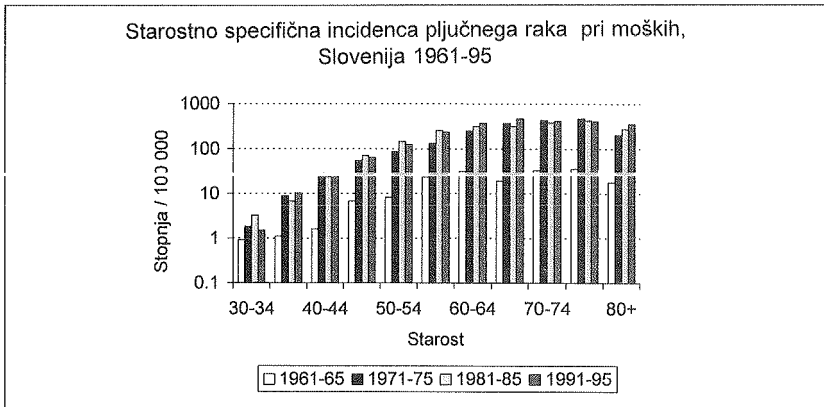
Slika 1



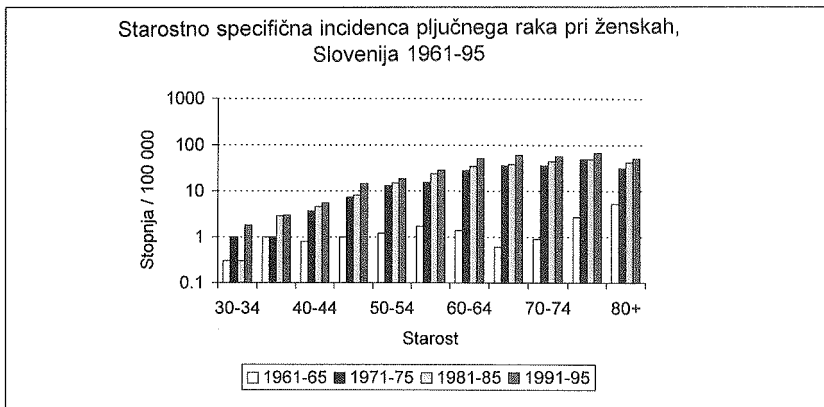
moških je bila 88,3/100.000 in pri ženskah 17,4/100.000. Verjetnost zbolevanja do vključno 74. leta starosti je bila 8,9/100 pri moških in 1,3/100 pri ženskah, kar pomeni verjetnost, da bo zbolel do 74. leta starosti vsak 11. moški in vsaka 77. ženska.

Incidenca pljučnega raka se s starostjo veča. V starosti 35-39 let je v obdobju 1991-1995 zbolelo 10,2/100.000 moških in 1,3/100.000 žensk, v starosti 65-69 let, kjer je bila največja, pa že 468,7/100.000 moških (slika 2a) in 60,7/100.000 žensk (slika 2b).

Slika 1a



Slika 1b

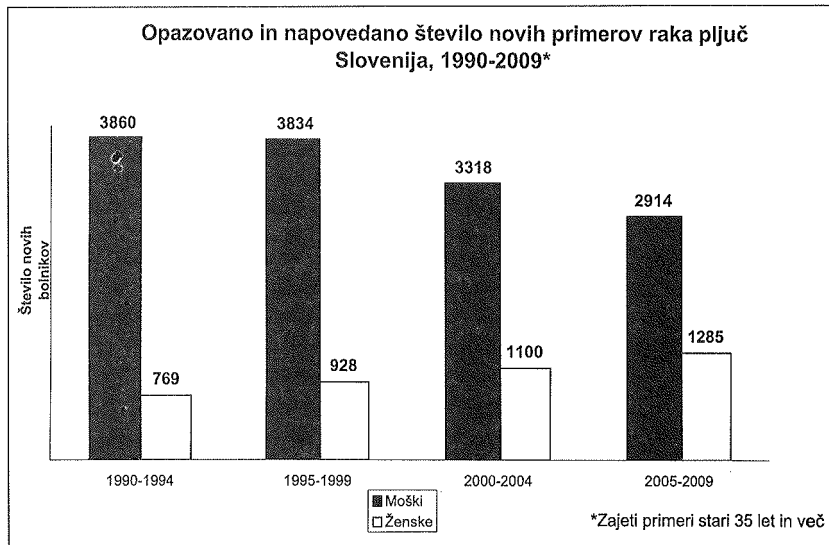


Kohortna obremenitev moških se je iz generacije v generacijo večala, vendar ne enakomerno. Po izračunu je bila najbolj obremenjena generacija rojenih okoli leta 1935, nato je obremenjenost do generacije, rojenih okoli leta 1950, padala, pri mlajših pa se je ponovno večala. Pri ženskah se je obremenjenost

z vsako mlajšo generacijo večala, najbolj je bilo to povečanje izrazito za generacijo rojenih okoli let 1925-1930 (6).

Izračunana napoved za moške za leta 1995-1999 v povprečju ne predvideva nadaljnega povečevanja števila novih primerov bolezni, po letu 2000 pa celo zmanjševanje, za ženske pa nadaljnje povečevanje za okoli 180 na vsako petletno obdobje (ali za okoli 33 povprečno letno) (slika 3) (6).

Slika 3



V Zemljevidih incidence raka v Sloveniji 1978-1987 (7) so že bili objavljeni podatki o porazdelitvi incidence pljučnega raka za moške in ženske ločeno po območjih takratnih občin Slovenije. Značilna je bila razlika v razmerju obremenjenosti posameznih občin glede na spol. Te razlike so se pokazale tudi na ponovljeni analizi za leta 1986-95. Vrstni red občin z najvišjimi kumulativnimi incidenčnimi stopnjami (tveganjem zbolevanja do 74. leta starosti) pa se je v obdobju 1986-1995 pri obeh spolih nekoliko spremenil. V tem zadnjem obdobju je bilo pri moških tveganje zbolevanja največje v: Idriji, Kočevju, Logatcu, Celju, Radljah, Hrastniku, Izoli, Slovenj Gradcu, Metliki, Trebnjem in Ravnah na Koroškem (16,1/100 - 9,5/100 ob povprečni slovenski vrednosti: 8,5/100), pri ženskah pa v: Celju, Kamniku, Ljubljani (Center, Bežigrad in Šiška), Piranu in Ilirski Bistrici (1,9 - 1,7/100 ob povprečni slovenski 1,1/100).

V letih 1991-95 smo med 92% mikroskopsko potrjenih pljučnih malignomov (3669 primerov pri moških in 721 primerov pri ženskah) registrirali pri moških največ, 42% (1527 primerov) ploščatoceličnega karcinoma, 21% (785) neopredeljenega karcinoma, 19% (680 primerov) drobnoceličnega karcinoma, 18% (654 primerov) žleznega karcinoma, in manj kot odstotek ostalih histoloških vrst (16 neopredeljenih malignomov, 5 ne-Hodgkinovih limfomov, 1 leiomiom).

sarkom in 1 karcinosarkom), pri ženskah pa največ, 38% (276 primerov) žleznega karcinoma, 24% (171 primerov) neopredeljenih karcinomov, 20% (144 primerov) drobnoceličnega karcinoma, 17% (123 primerov) ploščatoceličnega karcinoma ter manj kot odstotek drugih histoloških vrst (4 neopredeljeni malignomi, 2 ne-Hodgkinova limfoma in 1 karcinosarkom). Največja razlika med spoloma je bila v deležu ploščatoceličnega in žleznega karcinoma.

Bolnike s pljučnim rakom diagnosticirajo po vseh bolnišnicah Slovenije. Leta 1995 so jih največ, 41% na Golniku, 16% v Mariboru, 12% v Topolšici, 6% v Novem mestu in Sežani ter 5% v Murski Soboti in v manjših odstotkih še drugod.

Ob diagnozi je bilo le 26% bolezni omejene tako pri moških kot pri ženskah. Regionarno razširjene bolezni je bilo 33% pri moških in 27% pri ženskah, razsejane pa 36% pri moških in 40% pri ženskah. Glede na starost je bilo pri moških, mlajših od 55 let, odkrite manj omejene bolezni kot pri starejših.

Zanimivo je, da so 2% pljučnega raka odkrili šele pri obdukciji, ne da bi pred tem pomislili, da je šlo pri pokojniku za rakavo bolezen.

Delež bolnikov, ki so jih poslali na zdravljenje na Onkološki inštitut, je bil zelo različen, od 65% z Golnika do 39% iz Murske Sobotice.

Primarno je bilo zdravljenih le 64% (638) bolnikov. Primarno zdravljenje je bilo pričeto v 59% na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, v 21% na Torakalni kliniki Kliničnega centra, v 13% na Golniku in v 5% v Mariboru.

Grob pregled načinov prvega zdravljenja bolnikov v letu 1995 kaže, da je bilo 48% bolnikov samo obsevanih, 17% obsevanih in zdravljenih s citostatiki, 16% samo operiranih, 9% operiranih in dodatno obsevanih, 8% so zdravili samo s kemoterapijo, odstotek bolnikov je bil zdravljen s kombinacijo vseh treh načinov in slab odstotek z operacijo in kemoterapijo.

Glede na stadij se je razmerje med načini zdravljenja spreminjalo v prid večjega, 47% deleža samo operiranih bolnikov pri omejeni bolezni.

Opazovano in relativno petletno preživetje bolnikov se v obdobju 1963-1988 ni povečevalo (8). V letih 1988-92 je bilo opazovano petletno preživetje pri moških še vedno le 8% in pri ženskah 9%, relativno pa 9% pri moških in 10% pri ženskah. Analiza podatkov za leta 1982-1991, ko je bilo opazovano petletno preživetje še za 2% manjše, pa je pokazala, da se znotraj te velike skupine bolnikov skriva 11% radikalno operiranih, ki so pet let preživeli v 40%, znotraj teh pa še manjša skupina bolnikov z omejeno boleznijo, ki je pet let preživela v 49% (9).

Konec leta 1995 je bilo v Sloveniji s pljučnim rakom živih 1346 ljudi (3).

Nevarnostni in zaščitni dejavniki

Znane zunanje nevarnostne dejavnike lahko glede na kraj nevarnosti strnemo v dve skupini: življenjske navade in življenjsko okolje (kajenje cigaret, z radonom ali s cigaretnim dimom onesnaženo bivalno okolje, prehrana je lahko zaščitna) ter delovno okolje (kemikalije in delovni postopki, kjer karcinogeni še niso natančno opredeljeni ter onesnaženje delovnega okolja z radonom).

Dejavniki, ki v teh dveh okoljih nastopajo, so po svoji naravi kemični in fizikalni. Nekateri so že dokazano karcinogeni za človeka, drugi sodijo v skupino verjetnih ali zgolj možnih karcinogenov. O tem, koliko lahko danes genetiki že pojasnijo različno občutljivost človeka za te dejavnike, je zapisano v poglavju dr. Glavača.

S problemom vpliva v laboratorijih ugotovljenih karcinogenov in mutagenov na zbolevanje za rakom pri ljudeh se posebej ukvarja Mednarodna agencija za raziskovanje raka v Lyonu. Izdaja ažurirane sezname dognanih, verjetnih ali možnih karcinogenov, snovi, ki jih glede rakotvornosti za ljudi ne moremo oceniti ter tistih, ki verjetno za ljudi niso rakotvorne. Zadnji je izšel novembra leta 1997 (10). V tabeli 1 so iz tega seznama poleg radona, navedene vse kemikalije in delovni postopki, ki jih povezujejo s pljučnim rakom kot dokazano karcinogene.

Tabela 1: *S seznama dokazanih karcinogenov za človeka (skupina 1)*

Karcinogen	vir izpostavljenosti	tarčni organ
arzen in arzenove spojine	poklic, nekateri pesticidi	koža, pljuča
azbest	poklic, okolica tovarn	pljuča, porebrnica
berilij, berilijeve spojine	poklic	pljuča
bis(klormetil)eter, klormetileter	poklic	pljuča
kadmij, kadmijeve spojine	poklic	pljuča
Karcinogen	vir izpostavljenosti	tarčni organ
kromove spojine	poklic	pljuča
nikljeve spojine	poklic	obnosne votline, pljuča
radon in njegovi potomci	poklic	pljuča
kremenčev prah (SiO ₂)	poklic	pljuča
talk z azbestiformnimi vlakni	poklic	pljuča
vinilklorid	poklic	jetra, pljuča, krvne žile
saje	poklic	koža, pljuča
tobačni dim	razvada	pljuča, mehur, grlo, ustna votlina, žrelo, požiralnik, trebušna slinavka
Delovni postopki, pri katerih posamezne kemikalije še niso opredeljene		
proizvodnja aluminija		pljuča, mehur
uplinjanje premoga		koža, pljuča, mehur
proizvodnja koksa		koža, pljuča, ledvica
topljenje železa in jekla		pljuča
pleskarstvo		pljuča
delo z močnimi anorganskimi kislinami, ki vsebujejo žvepleno kislino		pljuča

Kemopreventivo z zdravili, derivati retinoiniske kisline in karotena (isotretinoin in etretinate), še proučujejo in jo priporočajo rizičnim bolnikom le v sklopu kliničnih raziskav. Dve raziskavi: finska (11) in ameriška (12), v katerih so proučevali morebiten zaščitni vpliv alfa-tokoferola in beta karotena pri kroničnih kadilcih

in pri delavcih, izpostavljenih azbestu, sta namreč ugotovili za relativno hude kadičice nekoliko povečano incidenco pljučnega raka pri jemalcih beta karotena v primerjavi s tistimi, ki so uživali samo placebo in nobenega učinka alfa tokoferola. Še vedno pa velja, da je prehrana, ki je bogata z betakarotenom, povezana z nižjo incidenco pljučnega raka.

Razprava

Že v prvi polovici 60. let so ugotovili, da je od vseh navedenih karcinogenov najpomembnejši tobačni dim, ki nastaja pri kajenju cigaret (13). Še danes navajajo, da lahko 90% pljučnega raka pri moških in 78% pljučnega raka pri ženskah pripišemo kajenju. Vsi ostali navedeni karcinogeni so udeleženi pri karcinogenezi pljučnega raka v veliko manjši meri. Znanim nevarnostnim dejavnikom se povečini danes lahko izognemo, predvsem pa kombinirani izpostavljenosti več dejavnikom, npr. kajenju cigaret z istočasno obremenitvijo na delovnem mestu. Prav tako lahko upoštevamo pravila zdrave prehrane, ki vključuje tudi zadostne količine rumeno-zelene zelenjave. O zakonodaji v R Sloveniji pa danes že lahko govorimo, da štiti nekadičice pred kadičci. Ščiti jih tudi pred zbolevanjem za pljučnim rakom, čeprav je tudi zadnje namerjeno relativno tveganje zaradi vdihavanja tobačnega dima ($RT=1-2$) (14) deset do dvajsetkrat manjše kot za kadičice, bi mu bilo brez zaščitne zakonodaje izpostavljeno veliko ljudi.

Izsledki raziskav Slovensko javno mnenje (15) kažejo, da se navedenih dejstev moški v slovenskem prostoru zavedajo in kajenje po 40. letu starosti opuščajo, kar že lahko vpliva na zbolewnost za pljučnim rakom po 50. letu. Zato izračunana napoved do leta 2009 lahko obeta tudi v slovenskem prostoru najprej ustaljenost in nato počasno upadanje celotnega absolutnega števila novih primerov pljučnega raka pri moških. Problem ostaja pri mladih moških, ki vse več kadijo in njihova ogroženost, da bodo zboleli zgodaj, se veča. V to se vpleta poraba cigaret s filtrom in lahkih cigaret, za katere opozarjajo, da ob upadanju incidence ploščatoceličnega in mikrocelularnega karcinoma lahko pričakujemo porast incidence prognostično manj ugodnega adenokarcinoma. Analiza podatkovne baze evropskih registrov raka za leta 1978-1992 je ta pojav zaznala za nekatera območja, kjer incidenca pljučnega raka upada (Eindhoven na Nizozemskem, Danska, Doub v Franciji), o tem pojavu so lansko leto poročali tudi raziskovalci iz ZDA za državo Connecticut (16, 17). V Sloveniji se po podatkih Registra incidenca pri moških umirja, zgoraj navedena analiza evropskih registrov za Slovenijo še ni pokazala opaznejših razlik večanja incidence glede na histološko vrsto. Razlika med spoloma glede odstotkov ploščatoceličnega in žleznega karcinoma je bila pričakovana in smo jo kot drugi opisovali že v preteklosti (18).

Navedeni odstotki omejene bolezni so le za odstotek večji kot v obdobju 1981-90, oz. 1982-91 (9,18) in glede na današnje možnosti zgodnjega odkrivanja tudi ne presenečajo. Zelo vzpodbudni pa so izsledki analize radikalno operiranih bolnikov v letih 1982-1991, ki kažejo na 49% opazovano petletno preživetje bolnikov, pri katerih je bila bolezen ob diagnozi omejena.

Sicer pa zadnja analiza petletnega preživetja bolnikov z rakom v izbranih evropskih državah uvršča Slovenijo nekoliko pod evropsko povprečje. Starostno standardizirano relativno petletno preživetje za zbolele v letih 1985-1989 je bilo v Sloveniji 5,6% pri moških in 6,2% pri ženskah, v izbranih območjih Nizozemske, Francije in v Islandiji pa pri moških več kot 11% in pri ženskah 11-15% (19).

Literatura

1. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985; implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 891-903.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al, eds. *Cancer incidence in five continents*. Vol 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997 (IARC Sci Publ 143).
3. Incidenca raka v Sloveniji 1995. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1998.
4. Podatkovna baza umrlih za leto 1995. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja.
5. Francis B, Green M, Payne C, eds. *The GLIM System. Release 4. Manual*. Oxford: Clarendon Press, 1994.
6. Pompe-Kirn V, Japelj B, Primic Žakelj M. Napoved incidence raka do leta 2009. Raziskovalno poročilo. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1998.
7. Pompe-Kirn V, Primic Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992.
8. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
9. Sok M, Pompe-Kirn V. Starostnih omejitev za operacijo pljučnega raka ni. In: Flis V, editor. *Knjiga povzetkov. Drugi kongres Združenja kirurgov Slovenije*. Maribor, 1998:60.
10. Anon. List of IARC evaluations. Lyon: IARC, 1997. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans).
11. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR et al. Alpha-tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1560-70.
12. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-5.
13. *Smoking and health: report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service*. Washington DC: US Department of Health, Education, and Welfare, 1965. PHS Publ No 1103.
14. Zaridze D, Maximovitsch D, Zemlyanaya G, Aitakov ZN, Boffetta P. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer in non-smoking women from Moscow, Russia. *Int J Cancer* 1998; 75: 335-8.

15. Toš N. Slovensko javno mnenje 1974/75 - 1997. Ljubljana: FDV, 1975-1997.
16. Jansen-Heijnen MLG, Capocaccia R, Gatta G, De Angelis G, JWW Coebergh, Eurocare Study Group. Trends in incidence and prognosis of histological subtypes of lung cancer in European cancer registries, 1978-1992. (in press).
17. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flander WD, Heath CW. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1580-6.
18. Pompe-Kirn V, Primic Žakelj M, Volk N. Epidemiological features of lung cancer in Slovenia. *Radiol Oncol* 1994; 28: 290-7.
19. Survival of cancer patients in Europe. The EUROCARE 2 study. Lyon: International Agency for Research on Cancer. (IARC Sci Publ v tisku za leto 1999).

MOLEKULARNA GENETIKA PLJUČNEGA RAKA

Damjan Glavač, Metka Ravnik-Glavač

Številna odkritja zadnjih let dokazujejo, da je rak genetska bolezen. Tudi za nastanek pljučnega raka je vzrok kopičenje okvar v genih, ki so neposredno ali posredno vpleteni v uravnavanje rasti, delitve, diferenciacije ali umiranje celic. Z metodami sodobne molekularne genetike so že odkrili nekatere genetske dejavnike, ki imajo pomembno vlogo pri pljučni kancerogenezi, vendar pa natančni mehanizmi še niso znani. Pljučni rak je tudi paradigmatični primer raka inducirane s karcinogeni. Epidemiološke študije so namreč pokazale neposredno povezavo med pljučnim rakom in karcinogeni iz okolja, predvsem npr. cigaretnim dimom, organskimi topili, ioni nekaterih težkih kovin, azbestom, radonom ipd. Vendar pa ostaja večina molekularnih dogodkov na nivoju celice, ki kulminirajo v nastanku pljučnega raka, še vedno le slabo razumljenih. To, da večina kadilcev ne razvije pljučnega raka, navaja na obstoj podedovane predispozicije ali na vpliv dodatnih karcinogenov. Respiratorne bolezni se prav tako nagibajo k razvoju pljučnega raka. Študirali so družine s pljučnim rakom. Ugotovili so, da je razvoj pljučnega raka pri bolnikih, mlajših od 50 let, primerljiv z Mendlovim kodominantnim dedovanjem, ki velja za zelo redke avtosomalne gene. Povezanosti gena z boleznijo pa niso mogli potrditi, če so v študij zajeli tudi starejše bolnike (nad 50 let) s pljučnim rakom. Določeni encimi lahko metabolizirajo pro-mutagene in prokarcinogene spojine v tobačnem dimu. Tako je npr encim citokrom P4501A1 zelo močno izražen na nivoju RNA v normalnem pljučnem tkivu kadilcev, medtem ko ga skoraj ni zaslediti v normalnem tkivu nekadilcev. Sposobnost metabolizacije karcinogenov tobačnega dima je torej genetsko pogojena, kar se kaže pri posameznikih kot večja dovzetnost za razvoj pljučnega raka.

Hiter razvoj genske tehnologije in molekularne biologije je omogočil prepoznavanje številnih genskih alteracij pri pljučnem rakom. Toda za večino dosedaj znanih genetskih nepravilnosti sta vprašljivi tako njihova pomembnost v razvoju kancerogeneze pljučnega raka kot tudi njihova molekularno diagnostična vrednost. Njihovo diagnostično pomembnost zato otežuje tudi to, da je bila večina molekularno genetskih študij narejena na celičnih kulturah drobno-celičnega karcinoma, ki predstavlja le okoli 20% celotnega pljučnega raka. Specifični genetski dogodki, ki vodijo do neoplazije, se tako razlikujejo od vrste tumorja in jih je težko posplošiti na kancerogenezo pljučnega raka. Najpomembnejša odkritja v zadnjih letih se nanašajo na genetske okvare, povezane z aktivacijo **onkogenov** in inaktivacijo za **tumorje zaviralnih genov**.

Onkogeni

Geni, ki so odgovorni za pozitivne signale, so onkogeni. Onkogeni so mutirane oblike človeških celičnih genov, proto-onkogenov, ki so najpogosteje vključeni

v prenos signalov ali regulacijo izražanja genov. Skupno vsem onkogenom je, da mutacije v teh genih vodijo do dodatnih funkcij njihovih proteinov oz. povečajo aktivnost njihovih proteinov. V normalnih celicah obstaja interakcija med pozitivnimi (celična rast) in negativnimi signali (diferenciacija in ustavitev rasti celic), kar ohranja ravnovesje v celici. Prekomerna stimulacija pa povzroči nekontrolirano celično delitev. Onkogeni delujejo dominantno, kar pomeni, da je prekomerno delovanje enega samega alela dovolj za povečano rast celice, katere rezultat je klonalna ekspanzija te celične linije. V resnici onkogeni delujejo na vseh nivojih biokemijskih procesov, vključujoč hormone, receptorje, encime in transkripcijske dejavnike. Pri pljučnem raku je predvsem pomembna aktivacija onkogenov iz družine myc in ras ter vloga rastnih faktorjev predvsem epidermalnega rastnega faktorja (EGF) in transformirajočega rastnega dejavnika (TGF- α).

Tabela 1: Genetske alteracije v onkogenih in za tumorje zaviralnih genov pri pljučnem raku

Drobnocelični karcinom

c-myc, L-myc, N-myc
 c-raf, c-myb, c-erb
 c-fms, c-rif
 p53
 Rb

Ostali tipi pljučnega raka

K-ras, N-ras, H-ras
 c-myc, c-raf, c-fes, c-erb
 C-sis, bcl-1
 p53
 Rb

Onkogeni družine ras

Onkogeni družine ras (K-ras, N-ras, H-ras na treh različnih kromosomskih lokusih 1, 11 in 12) so med najbolj pogosto aktiviranimi onkogeni pri raku na splošno. Gen Ras kodira protein, ki se nahaja znotraj plazemske membrane in ima GTP-azno aktivnost ter sodeluje pri prenosu signalov, pomembnih za indukcijo celične rasti. Aktivirajo ga točkaste mutacije (najpogostejše so na kodonih 12, 13 in 61), ki spremenijo aminokislinsko sekvenco p21. Najpogostejša je zamenjava glicina na mestu 12 z valinom. Posledica mutirane oblike proteina je počasnejši prenos signala v celico, kar povzroči nekontrolirano indukcijo celične rasti. Mutacije so identificirali v približno 30% adenokarcinomov kadilcev in so povezane s slabo prognozo za bolnika.

Onkogeni družine myc

Genetske spremembe v c-myc onkogenu so bile ene prvih identificiranih pri pljučnem raku. Myc ima pomembno vlogo pri mehanizmu podvojitve DNA, uravnavanju prehoda iz G0 v G1 v celičnem ciklusu in diferenciaciji celic. Celična kultura drobnoceličnega karcinoma pljuč z močno izraženim myc onkogenom je imela zelo kratek čas podvojevanja in povečano odpornost na X-žarke. Povečana ekspresija v drobnoceličnih karcinomih pljuč je povezana s slabim odzivom bolnika na kemoterapijo in skrajša preživetje.

Rastni dejavniki in regulacija kontrole rasti

Usklajena rast, razvoj tkiv, obnova in odmiranje celic temelji na sposobnosti celic, da medsebojno komunicirajo. Regulacija poteka npr. z izločanjem rastnih faktorjev in povečanim izražanjem receptorjev zanje. Tumorske celice, ki proizvajajo rastni faktor in ekspresirajo receptor, lahko kažejo avto-stimulatorno ali avtokrino delovanje. Celice, ki so regulirane po takem mehanizmu, imajo naslednje značilnosti. Ko izločajo biološko aktivni rastni faktor, pride tudi do prekomernega razmnoževanja. Protitelesa, ki se vežejo specifično na rastni dejavnik, bodo to razmnoževanje upočasnila. Erb B-2 je član družine epidermalnega rastnega faktorja (EGFR), ki obsega tri gene strukturno podobne strukturi receptorja: t.j.; z zunanjo domeno za vezavo liganda, transmembransko domeno in citoplazmatsko tirozin kinazno domeno. Erb B-2 je močno aktiviran v adenomih in ploščatoceličnih karcinomih pljuč, medtem ko se slabo izraža ali pa sploh ne v drobnoceličnem karcinomu. Visoko izražanje Erb B-2 v adenokarcinomu je povezano s skrajšanim preživetjem.

Transformirajoči rastni dejavnik (TGF-alpha) je enojna polipeptidna veriga, ki jo sestavlja 50 aminokislin. Strukturno in funkcijsko je podoben epidermalnemu rastnemu dejavniku (EGF) in se veže na EGFR. Ugotovljeno je bilo, da je TGF-alpha pomemben rastni dejavnik z avtokrinim delovanjem predvsem pri skvamoceličnem karcinomu in adenokarcinomu pljuč.

Tumorsko zaviralni geni

Druga skupina genov, ki je morda še bolj pomembna za nastanek in progresijo različnih tipov pljučnega raka, so za tumorje zaviralni geni. Ti geni kodirajo raznoliko skupino proteinov, ki s številnimi mehanizmi, negativno regulirajo celično rast in razvoj. Najnovejša odkritja biokemijskih in funkcionalnih študij za tumorje zaviralnih genov so pokazala, da so ti geni vključeni v številne interakcije protein-protein. Raziskave so bile najbolj intenzivno usmerjene v spoznavanje uravnavanja celičnega cikla. Da postanejo tumor supresorski geni vključeni v onkogenezo, morajo biti mutirani, tako da izgubijo svojo normalno vlogo pri negativni regulaciji. Najpogostejše mutacije so zato velike delecije ali manjše mutacije, ki povzročijo prezgodnje končanje prepisa in nastanek skrajšanega proteina, ki izgubi svojo normalno vlogo. Do sedaj je bilo izoliranih in karakteriziranih približno trideset tumor supresorskih genov, vendar imajo pri pljučnem raku pomembno vlogo le trije in sicer na kromosomskih lokusih; 3p, 13q in 17p. Izguba kratke ročice kromosoma 3p je sploh najbolj pogosta opažena mutacija pri pljučnem raku, saj je bila najdena pri 100% primerih drobnoceličnega karcinoma in pri 50% drugih pljučnih tumorjev.

Gen RB

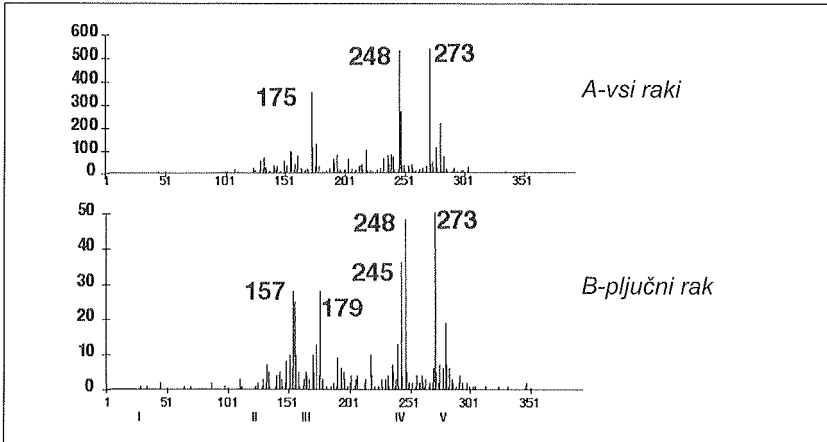
Rb je eden prvih kloniranih tumorsko zaviralnih genov in je odgovoren za nastanek družinske oblike retinoblastoma. Gen je lokaliziran na kromosomu 13q14 in obsega približno 200 kilobaznih parov DNA. Sestavlja ga 27 eksonov in se izraža v proteinu 110kDa, skoraj v vseh telesnih celicah. Protein je lokaliziran v jedru celice. Delecija RB gena ali njegova inaktivacija zaradi mutacij je

povezana z razvitjem retinoblastoma in sarkoma v družinah z dedno obliko retinoblastoma. Mutirani ali deletirani *RB* gen pa prispeva tudi k nastanku številnih drugih tumorjev, saj so bile mutacije v *RB* genu najdene tudi v večjem številu drobnoceličnih pljučnih karcinomov in v manjšem številu (33% primerov) karcinomov mehurja in dojke. Mutacije v genu so lahko delecije ali insercije, ki ponavadi skrajšajo *RB* protein, ki je praviloma nestabilen. Take vrste mutacij so dokaz za izgubo dejavnost proteina. Veliko bolj informativne so točkaste mutacije, ki spremenijo eno aminokislino. Take mutacije so našli v dveh predelih *RB* gena, v delu, ki kodira aminokislino med 393 in 572 in v predelu, ki kodira aminokislino od 646 do 772. Ta dva predela *RB* proteina sestavljata vezavno mesto oziroma interakcijsko mesto za številne celularne in virusne proteine. Vloga *RB* proteina je najbrž ta, da sodeluje s transkripcijskimi dejavniki in uravnava njihovo zmogljivost, da delujejo na številne gene, ki so potrebni za vstop v S-fazo celičnega cikla. *RB* protein vsaj delno uravnava fosforilacijo specifične kinaze. V mirujoči celici, v fazi G0 ali G1, je *RB* protein prisoten v obliki kompleksa s celičnim transkripcijskim faktorjem E2F. E2F vpliva na ucinkovitost številnih genov, ki kodirajo encime, ki sintetizirajo nukleotide in polimerizirajo DNA (S faza genske ekspresije). Če je *RB* gen okvarjen v predelih vezavnih mest, pride do sprostitve transkripcijskih dejavnikov, s tem pa *RB* gen izgubi svojo nadzorovalno vlogo v celičnem ciklu. E2F protein se sprosti že v G1 fazi in stimulira transkripcijo genov, ki so normalno dejavni v S-fazi. Veliko število celic v S- fazi je slab prognostični kazalec za večino tumorjev.

Gen TP53

Gen *TP53* je lokaliziran na kratki ročici kromosoma 17p13. Sestavlja ga 11 eksonov in proizvaja 2,2 do 2,5 kb mRNA, ki se izraža v skoraj vseh tkivih v telesu. *P53* ima ključno vlogo pri kontroli genomske stabilnosti. Po fizikalni ali kemični poškodbi DNA je naloga *p53* namreč ta, da ustavi rast celice, to pa celici omogoči, da popravi svojo DNA. V primeru, da je okvara DNA prevelika, pa nastopi apoptotična smrt celice. V inaktivacijo *p53* proteina so vključeni številni mehanizmi. Najpogostejši mehanizem inaktivacije *p53* proteina v človeških tumorjih je zaradi mutacij v *TP53* genu. *p53* pa inaktivirajo tudi produkti virusnih in celičnih onkogenov. Mutacije v *TP53* so našli v približno 50 do 60% vseh tumorjev. Najpogostejše so točkaste mutacije (87%) na enem alelu gena, ki povzročijo nastanek napačnega proteina, drugi alel gena pa se izgubi. Večina mutacij je v predelu aminokislin 120 in 290. *P53* mutacije so tako zelo značilne tudi za pljučne tumorje in so jih našli v 33% pri adenocarcinomih in celo v 70% pri drobnoceličnem karcinomu. Te mutacije so večinoma transverzije GC v TA. (Slika 1) Ugotovljena je bila zelo močna povezava med pogostostjo teh mutacij in trajanjem izpostavljanja tobačnemu dimu. Prav tako so ugotovili, da se alteracije v *p53* zgodijo relativno v zgodnji fazi razvoja tumorja saj je bilo 30% mutacij najdenih že pri milih ali zmernih displazijah in nad 60% *p53* mutacij pri hudih displazijah. Kljub številnim študijam pa za enkrat ne kaže, da bi *p53* imel kakšno klinično pomembno vrednost za prognozo.

Slika 1: Pogostost in narava mutacij v genu *TP53* pri pljučnem raku



Gen *VHL*

Gen *VHL* je bil odkrit leta 1993 pri študiju avtosomno dominantne dedne bolezni Von Hippel-Lindau. Kodirajoči del gena vsebuje 852 nukleotidov, razdeljenih v tri eksone. *VHL* gen se izraža v vseh človeških tkivih, protein sestoji iz 213 amino kislin. Ker je izguba heterozigotnosti (t.j. kromosoma 3p) ena najbolj pogostih napak v pljučnih tumorjih, so predvidevali, da bi lahko imel ta gen pomembno vlogo tudi pri pljučnem raku. Izkazalo pa se je, da je gen mutiran samo v zelo redkih primerih drobnoceličnega karcinoma.

Zaključki in perspektiva molekularne genetike

Prenehanje izpostavljanja zunanjim kancerogenom (tobačnemu dimu, kemikalijam ipd.) je trenutno najbolj učinkoviti način preprečevanja pljučnega raka. Ker pa tudi v prihodnosti ni pričakovati uresničitve tega cilja, ostajajo zgodnja detekcija in nove terapevtske možnosti edino upanje. Molekularno genetska diagnostika bo verjetno v prihodnje mnogo bolj prisotna pri identifikaciji visoko rizičnih oseb in pri zgodnjem odkrivanju pljučnega raka nasploh. Gensko zdravljenje bo v prihodnje verjetno mogoče. Dokazali so, da transfekcija tumorsko zaviralnih genov ali onkogenov v večini primerov zavre tumorsko rast v rakavih celičnih linijah. Ker so celice respiratornega sistema zelo primerna tarča za različne načine genskega zdravljenja (rekombinantne adenoviruse, retroviruse in kationske liposome), lahko že v bližnji prihodnosti pričakujemo na tem področju velik napredek.

Literatura

1. Swisher SG, Roth JA, Gene therapy for human lung cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7(3):603-16
2. Salgia R, Skarin AT, Molecular abnormalities in lung cancer, *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 1207-17.
3. Groeger AM, Esposito V, Mueller MR, Caputi M, Kaiser HE, Giordano A, Advances in the understanding of lung cancer. *Anticancer Res* 1997; 17(4A):2519-22 .
4. Martinet Y, Hirsch ER, Martinet N, Vignaud JM, Mulshine JL., (Eds.) *Clinical and Biological Basis of Lung Cancer Prevention*, 1998, Birkhauser Verlag, Berlin.

PARANEOPLASTIČNI SINDROM PRI PLJUČNEM RAKU

Nadja Triller, Andrej Debeljak

Paraneoplastični sindrom odraža bolezensko povezavo med tumorskimi in gostiteljevimi celicami. Medtem ko večina znakov pri pljučnem raku nastane zaradi vraščanja tumorja v okolne strukture ali oddaljenih zasevkov, nastane paraneoplastični sindrom zaradi snovi, ki jih tumor izloči in učinkujejo na celo telo (polipeptidni hormoni, hormonom podobni peptidi, prostaglandini, profitelesa ali imunski kompleksi ter citokini). Paraneoplastični sindrom opazujemo pri 10% do 20% bolnikov s pljučnim rakom. Včasih je težko ločiti učinke samega tumorja od paraneoplastičnih. Tudi elektrolitske motnje, infekti, žilne anomalije ter stranski učinki zdravil lahko izgledajo kot paraneoplastični. Paraneoplastični sindrom se lahko pojavi še pred odkritjem raka, lahko nastopi kasno po odkritju bolezni ali pa je znanilec recidiva bolezni.

Glede na učinke lahko paraneoplastični sindrom pri pljučnem raku razdelimo v naslednje skupine:

1. **Sistemske:** povišana temperatura, anoreksija, kaheksija, ortostatska hipotenzija ...
2. **Endokrini:** Cushingov sindrom, nemetastatska hiperkalcemija, SIADH, ginekomastija ...
3. **Skeletni:** betičasti prsti, hipertrofična osteoartropatija
4. **Hematološki:** anemija, trombocitoza, leukocitoza, eozinofilija, levkemoidna reakcija, trombocito- penična purpura
5. **Kožni:** pridobljena hipertrichoza, paraneoplastična parakeratoza, eritridermija, akantosis nigrikans, pridobljena ihtioza, pridobljena palmoplantarna keratodermija, pruritus, urtikarija ...
6. **Nevrološki:** subakutna senzorna nevropatija, intestinalna pseudoobstrukcija, Lambert-Eaton sy., encefalomielitis, mononeuritis multiplex, cerebralna ataksija, demenca ...
7. **Ledvični:** glomerulonefritis, nefrotski sindrom
8. **Koagulopatije:** tromboflebitis, trombotski nebakterijski endokarditis, diseminirana intravaskularna koagulacija
9. **Kolagenoze, vaskulitisi:** dermatomiozitis, polimiozitis, sistemski lupus eritematosus, vaskulitis

Sistemske znake

Anoreksija in kaheksija se pojavita kasno v poteku bolezni pri visokem odstotku bolnikov. Vzrok ni jasen, lahko pa so vpleteni prostaglandini, nizko-molekularni peptidi in interleukin-1. **Ortostatska hipotenzija** je lahko posledica paraneoplastične avtoimunosti. **Povišana telesna temperatura** nastane

zaradi izločanja pirogenih citokinov, ki vplivajo na hipotalamični termoregulacijski center.

Bolniki pa hujšajo tudi zaradi povečanih metaboličnih potreb samega tumorja, zaradi vraščanje ali pritiska tumorja na okolne strukture itd... Pri splošnem propadanju in zvišani telesni temperaturi je potrebno iskati tudi oddaljene metastaze.

Endokrini učinki

Zaradi čezmernega ektopičnega izločanja adrenokortikotropnega hormona nastane **Cushingov sindrom** s hipokalemično alkalozo, motnjami v presnovi ogljikovih hidratov, edemi, mišično oslabeledostjo in psihičnimi spremembami. Najpogostejši je pri drobnoceličnem raku. Po kemoterapiji opazujemo regres sprememb.

Nemetastatska hiperkalcemija se pojavlja pri ploščatoceličnem pljučnem raku, katerega tumorske celice izločajo osteolitične hormonalne dejavnike (snov podobna parathormonu) ali citokine. Bender in Hansen sta jo opazila pri 12,5% bolnikov. Najpogostejši znaki so slabost, bruhanje, poliurija, polidipsija in dehidracija.

Razdražljivost, zmedenost, glavobol, letargija in koma lahko simulirajo možganske metastaze. Prognoza bolnikov s hiperkalcemijo je izjemno slaba, po odstranitvi tumorja pa opisujejo znižanje koncentracije kalcija.

Hiperkalcemija pri raku se pojavlja tudi zaradi metastatske osteolize.

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona - SIADH sindrom

Povečano nastajanje antidiuretičnega hormona so opazovali pri 70% bolnikov s pljučnim rakom, najpogosteje pri drobnoceličnem. Klinični znaki bolezni se pojavijo takrat, ko serumska koncentracija Na pade pod 125 mmol/l, hujši simptomi pa se pojavijo pod 110 mmol/l. Osmolarnost urina je visoka, v serumu pa nizka. Opazujemo anoreksijo, slabost, bruhanje ter zmedenost, psihotično obnašanje, krče in komo. Natrij se vrne v normalno območje običajno tri tedne po začetni kemoterapiji. Sindrom opazujemo tudi pri nemalighnih pljučnih boleznih, kot so: tuberkuloza, sarkoidoza in pljučna embolija.

Ginekomastija Boleča enostranska (običajno na strani tumorja) ali obojestranska ginekomastija se pri pljučnem raku pojavlja zaradi povišanega serumskega nivoja snovi, ki je podobna gonadotropinu. Najpogosteje jo opazujemo pri velikoceličnem in žleznem raku.

Skeletne spremembe

Hipertrofična osteoartropatija je povezana s pojavom artritisa gležnjev, kolen, zapestij in komolcev. Pojavljajo se periostalne zadebelitve dolgih kosti ter metatarzalnih, metakarpalnih in falangealnih kosti. Najpogosteje se pojavlja pri velikoceličnem in žleznem raku, redko tudi pri drobnoceličnem. Vzrok

nastanka omenjenih sprememb ni znan, domnevajo, da zaradi humoralnih dejavnikov. Pojav betičastih **prstov** je običajno asimptomatski in ga bolnik niti ne opazi. Pri pljučnem raku se pojavlja pri 80% bolnikov. Mehanizem nastanka je nevrogen, hormonski (zvišan nivo estrogena ali ravnega hormona) ali vaskularen (arteriovenski šanti). Betičasti prsti nastanejo tudi pri mnogih kroničnih pljučnih in srčnih boleznih, lahko pa so prirojeni.

Hematološke spremembe

Pojavljajo se v kasnejših stadijih bolezni. **Anemija** je lahko normokromna, normocitna ali hipokromna mikrocitna in se pojavlja pri 20% bolnikov. Nastane zaradi pomanjkanja železa, vpliva citostatske kemoterapije, zaradi infiltracije kostnega mozga. Hemolitična anemija nastane pri diseminirani intravaskularni koagulaciji. **Trombocitoza** je prav tako pogosta pri napredovali bolezni in nastane zaradi infiltracije kostnega mozga s tumorskimi celicami, zaradi tumorske produkcije ravnega faktorja, zaradi akutnih krvavitev. **Levkocitoza**, **eoziñofilija** in **levkemoidna reakcija** prav tako nastanejo zaradi infiltracije kostnega mozga s tumorskimi celicami, zaradi velikih tumorskih nekroz ali zaradi nastanka granulocitne kolonije stimulirajočega dejavnika.

Kožne spremembe

Za kožne spremembe je značilno, da se z malignomi pojavijo, z operacijo tumorja izginejo in se ob recidivu bolezni znova povrnejo. Kožne paraneoplastične spremembe nastanejo najverjetneje zaradi hormonskega delovanja tumorja, zaradi imunskih in avtoimunskih dogajanj ali zaradi motenj v presnovi...

Hypertrichosis lanuginosa acquisita je pojav tankih svilnatih dlavic, posebno po ušesih in čelu redkeje drugje po telesu.

Pojav pruritusa, predvsem po dlaneh in podplatih z drobnim luščenjem kože, opazujemo predvsem pri bolnikih s ploščatoceličnim rakom. Spremembe imenujemo **Akrokeratosis Bazex**.

Pri **Erythema gyratum repens** se pojavljajo številni rožnati eritemi z luščenjem, ki so razporejeni kot girlande ali zebnine proge in se iz dneva v dan spreminjajo.

Med fakultativno paraneoplastične dermatoze pa štejemo Zoster generalisatus, Dermatomiositis, nekatere bulozne dermatoze, posebno oblikovane eriteme, palmoplantarne keratoze, tromboflebitis ... in fakomatoze.

Nevrološki sindrom

Pri bolniku s pljučnim rakom lahko diagnozo paraneoplastične prizadetosti živčevja postavimo šele, ko izključimo metastaze v živčni sistem, elektrolitske motnje, cerebralne in spinalne žilne bolezni, zastrupitve, infekcije. Večino nevroloških paraneoplastičnih manifestacij je povezanih z avtoimunimi reakcijami, najpogosteje pa jih opažamo pri drobnoceličnem raku. Simptomi se lahko

pojavljajo nekaj mesecev pred odkritjem bolezni, so lahko prvi znak bolezni ali prvi znak recidiva.

Za **encefalomielitis** je značilno propadanje nevronov in perivaskularna limfocitna infiltracija centralnega živčnega sistema. Klinična slika je heterogena in vključuje encefalitis, mielopatijo, paraneoplastično cerebelarno degeneracijo.

Avtonomna nevropatija je tudi najpogosteje povezana z drobnoceličnim rakom. Opazujemo ortostatsko hipotenzijo, nevrogeni mehur ali intestinalno psevdoobstrukcijo.

Lambert -Eaton miastenični sindrom je pogostejši pri ženskah z drobnoceličnim rakom. Bolniki so utrujeni, čutijo oslabelost proksimalnih mišic, težko vstanejo ali hodijo po stopnicah, imajo občutek suhih ust, disartrijo, disfagijo, diplopijo, ptozo in mišične bolečine. Po kemoterapiji simptomi običajno izzvenijo.

Retinopatija, povezana z malignomom, vključuje hitro izgubo vida zaradi degeneracije fotoreceptorjev.

Subakutna senzornoperiferna nevropatija je tudi najpogosteje povezana z drobnoceličnim rakom. Pri senzornomotorni obliki opazujemo mišično oslabelost spodnjih ekstremitet, arefleksijo in izgubo občutka.

Ledvične spremembe

Za **idiopatsko membransko nefropatijo** je značilna huda proteinurija s hipertenzijo in mikrohematurijo. Glomerularna bazalna membrana je zadebeljena, subepitelialno pa opazujemo depozite IgG imunoglobulinov ter komplemента. Bolniki imajo hude edeme, pogosti so trombotični zapleti. Pri pljučnem raku opazujemo tudi **mezangio proliferativni glomerulonefritis** in **IgA nefropatijo**. Kadarkoli ima bolnik proteinurijo, hipertenzijo in eritrocitne cilindre, je potrebno opredeliti glomerulopatijo, kar vključuje tudi ledvično punkcijo.

Koaguloopatije

DIC oz. **diseminirana intravaskularna koagulacija** pokaže s petehijami, ekhimozi in ostalimi znaki krvavitev in tromboz. Pojavi se lahko ARDS, oligurična renalna insuficienca, in hemolitični-uremični sindrom. Zaradi intrakranialnih krvavitev in tromboze se pojavijo nevrološki simptomi. Pogoste so tudi hemoptize. Bolniki s pljučnim rakom imajo pogoste **tromboflebitise**.

Pri 7,5% bolnikov z žleznim rakom se opazimo **nebakterijski endokarditis**. Na zaklopkah nastajajo depoziti sterilnih, verukoznih lezij, ki so pogostejše na levem srcu. Zaradi embolij v CŽS so bolniki zmedeni, imajo krče in motnje zavesti ali pa fokalne izpade.

Sistemske bolezni veziva in vaskulitisi

Pri **polimiozitisu in dermatomiozitisu** opazujemo oslabelost proksimalnih skupin mišic z značilno prizadetostjo kože na obrazu in rokah. Pojavi se mišična oslabelost z oslabljenimi refleksi. Koža vek se obarva značilno vijolično.

Obraz je rdeč in zabuhel. Biopsija prizadetih mišic pokaže nekroze z minimalno vnetno infiltracijo, zvišan je nivo serumske aldolaze, pospešena je sedimentacija. Simptomi se lahko pojavijo mesece pred odkritjem pljučnega raka. Pri 25% bolnikov s polimiozitisom in dermatomiozitisom odkrijemo malignom.

Vaskulitisi zajemajo heterogeno skupino bolezni, za katere je značilno imunološko pogojeno vnetje, ki ga povzroči tumorski antigen. Imunski kompleksi se nalagajo v žilni steni ali pa povzročajo okvare žilne stene. Pri 5% bolnikov z vaskulitisom odkrijemo rakasto obolenje. Enak odstotek malignomov opazujemo tudi pri bolnikih s **sistemskim lupusom eritematosusom**.

Zaključek

Klinični znaki pljučnega raka so lahko zelo dramatični. Pojavljajo se obilne krvavitve, hude bolečine, motnje zavesti ali psihotično obnašanje. Ko so bolniki še brez težav, lahko odkrijemo tumor zgolj po naključju

Paraneoplastični znaki se nemalokrat pojavijo mesece ali tedne pred odkritjem bolezni. Dobro poznavanje teh znakov lahko pripomore k odkritju tumorja, ko je le-ta še operabilen. Bolniku z oteklimi sklepi, betičastimi prsti, progresivno mišično oslabelostjo, nepojasnjanim hujšanjem, ponavljajočimi se tromboflebitisi in drugimi omenjenimi znaki je potrebno opraviti med drugimi diagnostičnimi preiskavami tudi rentgenogram pljuč, zlasti takrat, ko je bolnik kadilec.

Delež zgodnejših oblik pljučnega raka lahko povečamo s skrbno anamnezo, dobro opravljenim splošnim pregledom ter s pravočasno napatitvijo bolnika v specialistično ustanovo.

Literatura:

Nathanson L, Hall T.C. Paraneoplastic Syndromes. Semin Oncol 1997;24:3
Spiro S.G. Carcinoma of the Lung. Lund, Sweden: European Respiratory Monograph, 1995:107-118.

PLJUČNI RAK IN KAJENJE

Janez Eržen, Sabina Škrjat

Izvleček

Poudarjena je vloga kajenja pri nastanku pljučnega raka. Ob pomoči spoznanj drugih avtorjev in lastnih podatkov so prikazani obolenost pri kadilcih, razvoj in nastanek pljučnega raka.

Avtorja opozarjata na pomembnost preventive in vzgoje za preprečevanje in odvajanje kajenja.

Uvod

V razvitih industrializiranih deželah povzroča kajenje tobaka 60-70% vseh malignih bolezni (1).

V Evropi umre zaradi kajenja letno okrog 800.000 ljudi (2).

Kajenje povzroča 80-90% kroničnih bolezni dihal, 81-85% pljučnega raka in 25-40% koronarnih bolezni (2). Kako je pri nas?

Pri nas zadnji desetletji zbolijo za pljučnim rakom vsako leto 3% več moških in 5% več žensk (3). Verjetnost, da bo kadilec zbolel za pljučnim rakom postaja večja, čim dalj časa kajenje traja in čim bolj je intenzivno. Kritično mejo predstavlja okrog 150.000 pokajenih cigaret, kar pomeni 20 let po eno škatlico na dan (3).

Pljučni rak je pri nas najpogostejša maligna bolezen pri moških, pri ženskah pa zadnja leta zavzema s 5% 7.- 9. mesto (4). Upravičeno lahko pričakujemo, da bo v naslednjih letih prehitel druge oblike rakov, s katerimi je trenutno po številu obolelih izenačen.

Pri ameriških ženskah je pljučni rak tista maligna bolezen, zaradi katere najpogosteje umirajo (5).

Kajenje, obolenost, odvajanje od kajenja

Izgleda, da se Stanley in Stjernsward nista motila, ko sta na svetovni konferenci o pljučnem raku leta 1989 v Interlaknu v Švici napovedala, da bosta pljučni rak in aids najpogostejši bolezni v začetku 21. stoletja (6). Omenjena avtorja sta še pridala: "Obe bolezni imata skupni točki; sta neozdravljivi in obe je mogoče preprečiti."

Ob ugotovitvi, da kajenje povzroča večino pljučnega raka in da ga je mogoče le redkokdaj pozdraviti, se rešitev ponuja sama. Preprosta je, poceni in učinkovita – prenehanje kajenja oziroma sploh ni treba pričeti. Iz vsakdanje prakse pa vemo, da število kadilcev pri nas narašča, odstotek kadilcev, ki preneha kaditi pa je majhen. Vso pozornost bi torej morali usmeriti v vzgojo za

preprečevanje kot tudi prenehanje kajenja. Če se več kot 80% pljučnega raka pojavlja pri kadilcih, pomeni, da bi s prenehanjem kajenja za tolikšen delež lahko zmanjšali število teh bolnikov. Po drugi strani pa nam naši rezultati kažejo, da ozdravi le 10-15% bolnikov s pljučnim rakom, a sem spada le 20% takih, ki so pri odkritju bolezni še sposobni za zdravljenje. Če to povemo bolj nazorno, lahko rečemo, da je mogoče pričakovati, da bo med 1000 bolniki s pljučnim rakom, kolikor jih zadnja leta pri nas zboli, ozdravelo le 20 - 30. Odgovor je torej jasen in se ponuja sam. Če nam bi uspelo ustaviti kajenje, bi za 80% zmanjšali obolevnost za pljučnim rakom, kar pomeni, da bi pri nas na leto zbolelo za pljučnim rakom 800 ljudi manj.

Kako pomembno kajenje poveča obolevnost in smrtnost, nazorno kaže dolgoletna študija Dolla in njegovnih sodelavcev (7). Omenjeni raziskovalci že več kot 40 let opazujejo več kot 34.000 britanskih zdravnikov, pri katerih so ugotovili presenetljive in zgovorne rezultate. Ugotovili so, da je pozitivna povezava med kajenjem in rakom ustne votline, žrela, grla, požiralnika, pljuč, trebušne slinavke in mehurja. Nadalje je pozitivna povezava s kronično obstruktivno boleznijo pljuč, žilnimi obolenji, peptično razjedo, jetrno cirozo, samomori in zastrupitvami. Samo za Parkinsonovo boleznijo bodo kadilci zboleli manjkrat kot nekadilci. Ista študija pa prinaša še dve pomembni spoznanji. Prenehanje kajenja, zlasti če se to zgodi še pred nastopom srednjih let, pomeni bistveno manjše možnosti, da bi zboleli za eno od zgoraj navedenih bolezni. Druga ugotovitev pa je še bolj pomembna. Smrtnost kadilcev med 45 in 64 letom je trikrat večja kot pri nekadilcih. Ugotovljeno je, da tisti, ki so pričeli kaditi zgodaj, čeprav niso hudi kadilci, pogosteje zbolijo za rakom (8).

Pri nas, kot tudi v drugih državah je vedno več bolnic s pljučnim rakom. Glavni vzrok temu je naraščanje števila kadilk, ki pričnejo s to razvado že zelo zgodaj. Mnenja o tem, ali je ženska kadilka bolj izpostavljena, da bo zbolela za rakom pljuč, niso enotna. Kadilca je treba tudi soočiti z nevarnostjo, ki jo s kajenjem povzroča drugim. Pogosto so to njegovi najbližji, njegovi otroci. Pasivno kajenje povzroča ravno takšne bolezni kot aktivno, in je posebno nevarno zato, ker se zastrupljanje prične zelo zgodaj, že pri zarodkih ali majhnih otrocih. Vsekakor pa imajo ženske kadilke več žleznega in drobnoceličnega raka, medtem ko imajo moški največkrat ploščatoceličnega raka. Kaže pa, da imajo pri nastanku pljučnega raka vpliv tudi estrogeni. Ugotovili so, da imajo ženske z zgodnjo menopavzo manj pljučnega raka, da zdravljenje z estrogeni poveča nevarnost, da bolnice zbolijo za to boleznijo in da je izrazito pozitivna povezava med pljučnim rakom, kajenjem in zdravljenjem z estrogeni (5).

Mnogi kadilci želijo prenehati, vendar uspe le redkim. Zakaj je tako, nam postane jasno, če vemo, da tobak, gojen na sodoben način, hitro povzroči pri kadilcu zasvojenost in odvisnost. Zavedati se moramo, da tobak poleg mamil, ki povzroča jo odvisnost, vsebuje številne karcinogene, tako da je pravzaprav presenetljivo, da ne zbolijo za rakom več kadilcev (9).

Zdravniki kot tudi zobozdravniki bi morali načrtno in neprestano vzgajati in opozarjati o nevarnosti kajenja. Vsi se tega zavedamo, pa vendar pri nas še vedno narašča število kadilcev. Pomembno je, da ljudi, posebno mlade odv-

nemo od te pogubne razvade. Pomembno je tudi, da kadilec preneha kaditi kadarkoli, čim prej, tem bolje. Kaj pa zdravniki, vzgojitelji in starši, ki kadijo? Mislim, da se tudi ti morajo vključiti v to vzgojo. K temu jih zavezuje moralna in strokovna odgovornost, čeprav s svojim zgledom ne zmorejo tega, kar učijo in opozarjajo.

Naši bolniki

Analizirali smo 400 zaporednih bolnikov zadnjih dveh letih, ki smo jih na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo operirali zaradi pljučnega raka. Rezultati se ujemajo z ugotovitvami drugih avtorjev, s tem, da je odstotek kadičev pri nas še nekoliko večji, saj je bilo med moškimi, ki smo jih operirali zaradi pljučnega raka kar 95% kadičev. Pri ženskah je ta odstotek nekoliko nižji (64%), kar pa še vedno kaže prepričljivo povezanost. O tem, koliko je bilo med ženskami pasivnih kadič, pa nimamo podatkov. Predvidevamo, da je to glavni vzrok, da pri nas razmeroma visok delež nekadič zbolijo za pljučnim rakom. Če bodo bodoče preiskave potrdile naš sum, moramo še bolj odločno zahtevati, da se nekadiči, in tisti, ki se proti neprostovoljnemu in nehotenemu zastrupljanju ne morejo braniti, pred tem vsaj zaščitijo in zavarujejo, da se bo naš zakon o kajenju izvajal dosledno in ne le napol in mlahavo kot doslej.

Med našimi 400 bolniki s pljučnim rakom je bilo 361 kadičev ali dobrih 90%. Moški so prevladovali. Bilo jih je 341, med njimi pa jih ni kadilo le 18 (5%).

Delež žensk je zaenkrat mnogo manjši, predvsem pa opozarjamo na naraščanje pljučnega raka, ki je pri ženskah v zadnjih letih hitrejše kot pri moških.

Zaključek

Povezava med kajenjem in pljučnim rakom je jasna. Kadilci umirajo mlajši. V mnogih deželah so bolezni, ki so povezane s kajenjem, najpogostejši vzrok smrti. Obolevnost je odvisna od intenzivnosti in trajanja kajenja. Čimmlajši je človek, ko prične kaditi, tem bolj je zanj nevarno.

Za nobeno od bolezni, ki jih kajenje povzroča, ni učinkovitega zdravljenja. Učinkovita in enostavna pa je preprečitev. S tem da ljudje ne bi kadili oziroma da bi prenehali, bi odpadlo okrog 90% smrti, ki jih kajenje povzroči. V absolutnem številu pomeni to letno tačas nekaj manj kot 700.000 smrti v Evropi in okrog 3 milijone na svetu.

Literatura

1. Senn HJ. The future of lung cancer: more prevention and less surgery. OIP 1996; 1-2.
2. Hirsch A. Stopping smoking: assessment of methods. OIP 1996; 1: 6-8.
3. Debevec M, Eržen J, Debeljak A. Racionalna obravnava bolnikov s pljučnim rakom. Zdrav Vestn 1997; 66:65-9.
4. Incidenca raka v Sloveniji 1995. Ljubljana: Onkološki inštitut. Register raka za Slovenijo; 1998.

5. Boldini EH, Strauss GM. Women and lung cancer. Waiting to exhale. *Chest* 1997; 229S-234S.
6. Stanley K, Stjernsward J. Lung cancer – a worldwide health problem. *Chest*, 1989; 96: (Suppl) 1S-5S.
7. Doll R, Peto R, Wheatley K et al. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *BMJ*, 1994; 309: 901-11.
8. Peto R. Smoking and death: the post 40 years and the next 40, *BMJ* 1994; 309:937-9.
9. Zandwijk N. Strategies for the prevention of lung cancer. In Annual Congress Firenze. September 25-29, 1993:1-6.
10. Tubiana M. European Clinicians' Campaign against tobacco. *OIP*, 1996; 3-5.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

Stanko Vidmar

Karcinom pljuč je pri nas najpogostejši karcinom pri moških, pri ženskah pa je na devetem mestu. V letih med 1988 do 1990 je bila groba incidenčna mera pri moških 42,1/100.000 in pri ženskah 13,9/100.000 (1). Ker je kajenje glavni vzročni dejavnik pri nastanku pljučnega raka (80%), razvoj bolezni z določenim časovnim presledkom sledi kadilskim navadam. V zadnjem desetletju je tako bolezen dobila epidemične razsežnosti.

Zdaj omogoča ozdravljenje samo kirurška odstranitev tumorja. Žal pa je le 25% bolnikov v takem stanju in stadiju bolezni, da je resekcija smiselna. Pri polovici bolnikov s pljučnim rakom že prvi pregled pri zdravniku odkrije znake inoperabilnosti. Pri nadaljnji četrtini bolnikov pa z dodatnimi preiskavami ali med operacijo ugotovimo, da tumorja ni mogoče odstraniti. Če tumor ne raste iz pljuč navzven in če ni zasevkov v regionalne bezgavke, je petletno preživetje reseciranih bolnikov skoraj 50%. Ker pa je večina bolnikov, ki jih operiramo, v višjih stadijih bolezni, so rezultati slabši.

Na novo odkritih bolnikov s pljučnim rakom je v Sloveniji 970 na leto. Od vseh teh bolnikov jih ozdravi samo približno 10%, drugi pa so v večini deležni le paliativne terapije in umro v prvih dveh letih po odkritju bolezni, to pa je za Slovenijo približno enak problem kot prometne nesreče .

Kontraindikacije pljučne resekcije zaradi stadija pljučnega tumorja

Pri večini bolnikov z razširitvijo tumorja iz pljuč navzven v plevralni prostor in mediastinum in pri onih z zasevki zunaj prsne votline je pljučna resekcija z redkimi izjemami kontraindicirana.

Bolnikov, pri katerih tumor raste ven iz pljuč v mediastinum in zajema srce, velike žile, sapnico, požiralnik, hrbtenico (stadij T4), praviloma ne operiramo; prav tako ne operiramo tistih z malignim plevralnim izlivom. Če pred operacijo dokažemo zasevke v mediastinalne bezgavke nasprotne strani mediastinuma (stadij N3) ali če odkrijemo s karcinomom prerasle mediastinalne bezgavke na isti strani mediastinuma (N2), kot je tumor, se za resekcijo tumorja ne odločimo. Izjemoma se odločimo za operacijo tudi pri stadiju bolezni N2, ko zasevek ne prerašča kapsule bezgavke, pri nizki mediastinalni lokalizaciji, če so zajete bezgavke le ene ali dveh regij mediastinuma, in če bezgavke niso učvrščene (2, 3, 4) . Če tumor prerašča v *n. phrenicus*, je odstranitev tumorja z živcem in perikardom vred sicer možna, vendar so takšni primeri redki in rezultati preživetja teh bolnikov tako slabi, da menimo, da je dokazana infiltracija živca kontraindikacija za operacijo (5).

Plevralni izliv zelo redko nima vzročne povezave s tumorjem. Tudi če v plevralni tekočini ne najdemo malignih celic, je resektabilnost teh tumorjev le 5,5% (6).

Hematogeni in limfogeni zasevki zunaj obolele strani prsnega koša so skoraj v vseh primerih znamenje za absolutno kontraindikacijo za operacijo. Izjema je solitarna možganska metastaza. Ta mora biti dokazana z računalniško tomografijo (CT) ali, še boljše, s preiskavo možganov z magnetno resonanco (MR). V teh primerih dosežemo najboljše rezultate s kirurško odstranitvijo metastaze in nato še z obsevanjem glave. Če je stadij boleznj pljučnega raka T1 ali T2 brez zasevkov v regionalne bezgavke, je pozneje primerna še resekcija pljučnega tumorja. V teh, sicer redkih, primerih je možnost dolgotrajnega preživetja (7, 8).

Kontraindikacije pljučne resekcije zaradi tumorske lokalizacije in vrste tumorja

Tumorja, ki zajema glavno karino ali sapnik, ni mogoče odstraniti, ker ne ostane dovolj tkiva za varno zaprtje bronhusa. V redkih primerih, ko je tumor majhen in dobro diferenciran, je možna rokavasta resekcija glavne karine z vstijem zdravega bronhusa s sapnikom.

Bolnikov z mikrocelularnim karcinomom pljuč načeloma ne operiramo, razen če je tumor v stadiju I (T1 in T2, N0) in izjemoma v stadiju II (N1). Pred operacijo naredimo številne preiskave, da izključimo zasevke pri tem zelo malignem, hitro rastočem in slabo diferenciranem tumorju. Zamejitev tumorja v stadij I in II mora biti dokazana s CT preiskavo prsnega koša in možganov, z ultrazvočno preiskavo trebuha, scintigramom skeleta, punkcijo kostnega mozga in pregledom mediastinalnih bezgavk s cervikalno mediastinoskopijo. Skozi to sito preiskav pride le malo bolnikov stadija I in II, tako da operiramo na kliniki za torakalno kirurgijo povprečno le enega do dva bolnika na leto. Temeljno zdravljenje tega karcinoma je kemoterapija, ki je lahko kombinirana z obsevanjem. V fazi kliničnih raziskav so kombinacije zdravljenja s kemoterapevtiki in podpornim kirurškim zdravljenjem.

Kontraindikacije pljučne resekcije zaradi slabega zdravstvenega stanja bolnika

Bolezni srca in pljuč sta najpogostejši skupini boleznj, zaradi katerih ne moremo izvesti resekcije pljučnega tumorja. Svež infarkt srčne mišice, dekompenzirana okvara srčnih zaklopk ali srčne mišice in neobvladljive motnje srčnega ritma so tiste bolezni srca, ki ne dovoljujejo pljučne resekcije. Verjetnost, da bo bolnik dobil ponovno infarkt srčne mišice, če ga operiramo v prvih treh mesecih po infarktu, je 27%; smrtnost pri ponovljenem infarktu pa je 69% (9, 10). Če je le mogoče, bolnike, ki so preboleli srčni infarkt, operiramo v treh do šestih mesecih po infarktu. V tem obdobju je možnost ponovitve infarkta le še 10%.

Hujše oblike pljučnega emfizema, kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) in zaradi bronhiektazij difuzno spremenjena pljuča ne dovoljujejo pljučne resekcije. Pri ocenjevanju pljučne rezerve, ki bo ostala po resekciji tumorja, si

pomagamo s preiskavo pljučne funkcije, plinsko analizo arterijske krvi, porabo kisika ob obremenitvi in preizkusom zmogljivosti bolnika na stopnicah (*stair climbing test*). Upoštevati moramo, kakšna je kakovost pljučnega tkiva, ki ga nameravamo odstraniti, in koliko to tkivo sodeluje pri izmenjavi plinov. Tumor, ki popolnoma zapira glavni bronhus in povzroča atelektazo vsega pljučnega krila, po odstranitvi ne bo bistveno zmanjšal pljučne sposobnosti bolnika, nasprotno pa bo pri majhnem centralno ležečem tumorju, ki ne ovira dihanja, odstranitev funkcionalno zdravega pljučnega tkiva bistveno zmanjšala bolnikovo dihalno rezervo. Načeloma pa se držimo pravila, da bolnikov, katerim bi po resekciji pljuč ostal FEV₁, manjši od 800 ml, ne operiramo.

Zelo redko odklonimo operacijo samo zaradi visoke starosti, izogibamo pa se odstranitvi vsega pljučnega krila pri bolnikih, ki so starejši od 70 let. Tudi znatno omejeno in nepopravljivo okvarjeno delovanje ledvic in hude nevrološke motnje so redki vzroki, zaradi katerih ne moremo operirati. Bolnikov, ki so duševno tako spremenjeni, da ne morejo sodelovati v pripravi za operacijo in po njej, ne operiramo.

Kontraindikacije pljučne resekcije zaradi odkritij pri torakotomiji

Pri vseh bolnikih s pljučnim karcinomom pred operacijo naredimo posteroanteriorni in lateralni rentgenogram, CT prsnega koša in ultrazvok trebuha. S temi preiskavami dokaj natančno določimo zamejitev tumorja. Če zaradi bolnikovih simptomov ali rezultatov prej navedenih preiskav posumimo na zasevke ali preraščanje tumorja, uporabimo dopolnilne metode, s katerimi poskušamo to dokazati. Te so: mediastinoskopija, anteriorna mediastinotomija, torakoskopija, scintigrafija in MR. Kljub natančnim predoperativnim preiskavam lahko znake za inoperabilnost odkrijemo šele pri torakotomiji. Največkrat je to rast tumorja v okolico, karcinoma plevre ali metastaze v mediastinalne bezgavke. Če so mediastinalne bezgavke jasno prerasle s karcinomom, učvrščene na okolne organe ali če je metastaz veliko in v več območjih mediastinuma, je pljučna resekcija kontraindicirana. Prognoza bolnikov, pri katerih je stadij N2 odkrit pri operaciji in pri katerih ni znakov, ki ne dovoljujejo resekcije, je zadovoljiva. Petletno preživetje pri teh bolnikih je po podatkih iz literature približno 25% (11, 12, 13).

V to skupino spadajo tudi tisti bolniki, pri katerih bi bila obsežnejša resekcija možna (npr. pnevmonektomija), vendar je zaradi slabega stanja pljuč dovoljen le manjši poseg (lobektomija).

Število eksplorativnih torakotomij naj bi bilo čim manjše, saj tudi eksploracija pri inoperabilnem karcinomu povzroča velik odstotek pooperativnih zapletov. Tudi pooperativna smrtnost v tej skupini bolnikov je velika (10%). V literaturi je odstotek eksploracij med 20 in 25% (5); na Kliniki za torakalno kirurgijo smo imeli v času od 1983 do 1988 9,4% eksploracij. V zadnjem času pa se število eksploracij zmanjšuje predvsem zaradi agresivnejših metod, s katerimi poskušamo bolj natančno zamejiti tumor.

Pljučne resekcije

Najpogostejši kirurški poseg pri pljučnem raku je odstranitev enega pljučnega režnja (lobektomija) (razpredelnica 1). Razpredelnica 1 kaže, katere operacije

Razpredelnica 1: Vrste operacij in rezultati preživetja pri 279 bolnikih, operiranih med letoma 1983 in 1988.

Vrsta operacije	Število bolnikov	%	Mediana preživetja v dnevih	vrednost p
Lobektomija	152	54%	1405	0.6617
Pnevmonektomija	94	34%	1308	
Bilobektomija	23	8%	1387	
Lobektomija in parietektomija	6	2%	191	
Lobektomija in segmentektomija	3	1%	1252	
Pnevmonektomija in torakoplasika	1	1%	547	

smo naredili pri 279 bolnikih z resektabilnim pljučnim karcinomom. Podobno razmerje med lobektomijami in pnevmonektomijami (odstranitev vsega pljučnega krila) navajajo tudi drugi avtorji (14, 5). Mediana doba preživetja je med najpogostejšimi resekcijami približno enaka, krajša pa je pri kombiniranih kirurških posegih, pri katerih je tudi stadij bolezni višji. Razlike v preživetju po operaciji med posameznimi vrstami operacij niso statistično značilne ($p = 0,66$), verjetno zaradi premajhnega števila kombiniranih resekcij.

Prednost lobektomije je, da se ohrani del pljuč na operirani strani in jo zato bolniki lažje prenašajo. Tudi pooperativna smrtnost je pri lobektomijah (3%) polovico manjša kot pri pnevmonektomijah.

Na desni strani je zgornja bilobektomija (zgornji in srednji reženj) indicirana, kadar tumor periferno prerašča prek fisure v srednji reženj. Spodnjo bilobektomijo (spodnji in srednji reženj) pa zaradi popolnejše odstranitve bezgavk, ki drenirajo to področje, nekateri priporočajo kot rutinski poseg pri tumorjih teh dveh režnjev (15). Pooperativna obolevnost in smrtnost po bilobektomijah sta večji kot pri lobektomijah in manjši kot pri pnevmonektomijah.

Rokavasta lobektomija (bronhoplastična operacija) pa je sestavljena iz resekcije pljučnega režnja in dela glavnega bronhusa ter anastomoze med preostalim bronhusom proksimalno in distalno. To operacijo naredimo pri majhnih, osrednje ležečih tumorjih; prednost posega pa je, da ohranimo pljučno tkivo distalno od tumorja.

Da bi ohranili čim več zdravega pljučnega tkiva, lahko pri bolnikih z omejeno pljučno zmogljivostjo naredimo resekcijo pljučnega segmenta ali celo klinasto

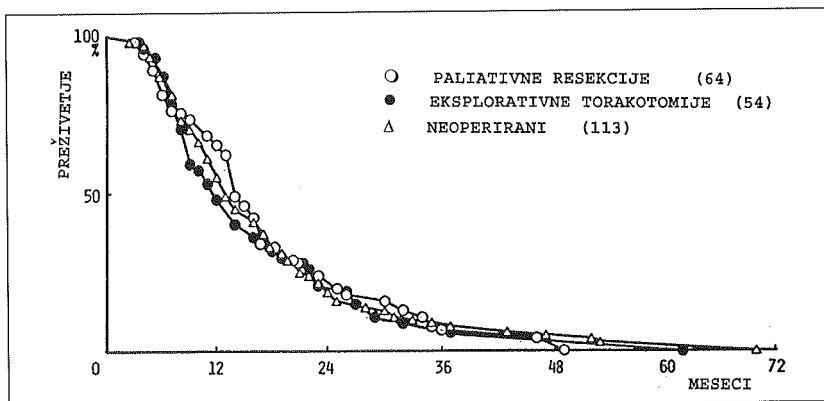
ekscizijo tumorja. To je tehnično možno narediti le pri manjših perifernih tumorjih; dovoljeno pa je v primerih, ko niso zajete regionalne bezgavke (stadij T1N0M0). Po segmentektomijah opažamo pogostejše, da zrak dlje piha po torakalnih drenih. Te manjše posege delamo izjemoma pri izbranih bolnikih, ker je dokazano, da so lokalni recidivi pogostejši kot pri standardnih operacijah (lobektomije in pnevmonektomije)(16).

Katerokoli od opisanih pljučnih resekcij lahko dopolnimo z odstranitvijo dela organa, v katerega tumor prerašča, če to ne ogroža bolnikovega življenja ali bistveno ne zmanjšuje kakovosti preživetja. Možno je odstraniti del stene prsnega koša, trebušne prepone, osrčnika, levega atrija in dela stene v. *cavae*. Obolenost in smrtnost teh razširjenih operacij sta večji kot pri standardnih resekcijah, toda kadar so pravilno indicirane, rezultati preživetja upravičijo njihovo uporabo.

Odstranjevanje mediastinalnih bezgavk med operacijo je pomembno zaradi natančne določitve končnega (histološkega) stadija bolezni in večje radikalnosti operacije. Za določitev stadija je dovolj, če odstranimo nekaj bezgavk iz vseh regij mediastinuma (vzorčenje, *sampling*). Zaradi dokazanega daljšega preživetja tistih bolnikov, pri katerih smo naredili radikalno limfadenektomijo mediastinalnih bezgavk, je ta postala obvezni del standardne pljučne resekcije pri pljučnem karcinomu (17, 18). Ne glede na to, kakšno vrsto limfadenektomije uporabimo, pa je zaradi določitve stadija in morebitnega dodatnega zdravljenja po operaciji zelo pomembno, da v operativni shemi mediastinuma natančno označimo področja, od koder so bile odstranjene bezgavke.

Pri paliativnih resekcijah ostane po operaciji v telesu makroskopski ali mikroskopski del tumorskega tkiva. Od takih resekcij imajo bolniki malo koristi. V veliki večini primerov je mogoče težave, zaradi katerih se občasno odločimo za paliativen poseg, bolj ustrezno zdraviti z obsevanjem, s kemoterapijo, antibiotiki, narkotiki in pri večji hemoptizi z arterijsko embolizacijo. (Slika 1)

Slika 1: Krivulje preživetja bolnikov s pljučnim karcinomom III. stadija po paliativni resekciji, eksplorativni torakotomiji in brez kirurškega zdravljenja



Slika 1 kaže rezultate preživetja bolnikov s pljučnim karcinomom stadija III. Vidimo, da ni razlik v preživetju med skupinami, pri katerih je bila narejena paliativna resekcija, eksplorativna torakatomija, ter med skupino bolnikov, ki sploh niso bili operirani (19). Če upoštevamo še to, da imajo bolniki po pljučni resekciji v tem stadiju bolezni veliko pooperativno obolevnost in smrtnost ter težave zaradi zmanjšanja pljučnega parenhima, je indikacija za paliativno resekcijo izjemno redka. Izjema so le bolniki z epidermoidnim karcinomom, pri katerih je karcinomski ostanek na sluznici ali v submukozni plasti. Če pri teh bolniki to področje še obsevamo, imajo nekateri možnost dolgega preživetja.

Rezultati zdravljenja

Petletno preživetje po resekciji pljučnega tumorja je med 7,5% in 45%, najpogostejše vrednosti pa so med 20% in 35% (5). Najpomembnejši prognoistični dejavnik je končni ali patološki stadij bolezni (p TNM). Čimvišji je stadij, slabša je prognoza.

Od vseh prognoističnih dejavnikov imata največji vpliv na preživetje navzočnost metastaz v regionalnih bezgavkah in njihova lokalizacija.

Na preživetje vpliva tudi velikost tumorja, še zlasti pa to, če se širi v okolna tkiva. Med tumorji stadija T2, to so tumorji, katerih premer je večji kot 3 cm, imajo slabšo prognozo večji tumorji (20, 21).

Histološki tip tumorja ne vpliva statistično značilno na dolžino preživetja po operaciji (22, 23); izjema je mikrocelularni karcinom. V posameznih podskupinah bolnikov, npr. T2N0 (5), T1N0 (24), je preživetje bolnikov z epidermoidnim karcinomom daljše od onih z drugimi oblikami nemikrocelularnega karcinoma pljuč.

Ko analiziramo krivulje preživetja po operacijah pljučnega karcinoma, opazimo, da največ bolnikov umre v prvih dveh letih po operaciji. Vzrok smrti pri teh bolnikih je lokalni recidiv in še pogosteje metastaze pljučnega karcinoma. Po tretjem letu po operaciji se krivulja preživetja zravna, vendar nikoli ne doseže krivulje zdrave populacije, kar pomeni, da se razsoj karcinoma lahko pokaže še po petih ali desetih letih po operaciji (25, 26).

Približno 20 do 30% bolnikov, ki jih operiramo in za katere mislimo, da so v začetnih stadijih in primerni za resekcijo, ima metastaze, ki se nam jih ne posreči dokazati. To je tista skupina, ki ima kratko preživetje in jo v bistvu sestavljajo napačno izbrani bolniki za operacijo (M1).

Med 28 in 75% bolnikov, operiranih zaradi pljučnega karcinoma - odvisno od stadija bolezni - umre zaradi ponovnega pojava tumorja. Za te bolnike intenzivno iščemo dodatno (adjuvantno) zdravljenje v obliki obsevanja, kemoterapije, imunoterapije ali kombinacije naštetih oblik zdravljenja; žal do zdaj, v večini primerov, še brez zadovoljivih uspehov.

Povzetek

Prognoza bolnikov s pljučnim karcinomom je zelo slaba. Ozdravi manj kot 10% bolnikov s to boleznijo. Preživetje posameznega bolnika je odvisno od histo-

loške vrste tumorja, njegove lokalizacije, lokalne razširitve in metastaz v času odkritja bolezni.

Najdaljše preživetje in praktično edino upanje na ozdravitev imajo bolniki stadija I, II in redkeje IIIa, ki so bili radikalno operirani. V zadnjih 40 letih v kirurškem zdravljenju pljučnega raka ni bilo prelomnih odkritij, ki bi bistveno podaljšala življenje bolnikom po operaciji. Daljše preživetje v zadnjih letih gre bolj na račun natančnejše zamejitve bolezni (*staging*) in skrbnejše izbire bolnikov za resekcije. Močno pa sta se zmanjšali obolevnost in smrtnost po operacijah.

Zelo pomembno je, da natančno določimo stadij bolezni pred operacijo, kajti velik odstotek recidivov prvi dve leti po operaciji kaže na razsoj bolezni še v času operacije in na slabo izbiro bolnikov za resekcije. Upravičene so torej agresivnejše metode za zamejitev bolezni: mediastinoskopija, mediastinotomija, videoskopska torakoskopija (VATS), scintigrafija itn.

Reseciramo le tiste tumorje, kjer upamo, da bomo tumor radikalno odstranili. Če pa ima bolnik že dokazano hematogeno metastazo, se le izjemoma odločimo za odstranitev pljučnega tumorja.

Po kirurški odstranitvi tumorja priporočamo obsevanje v primerih, ko operacija ni bila radikalna (mikroskopski ali makroskopski ostanek tumorja), ali če gre za razsoj v mediastinalne bezgavke. Razen pri mikrocelularnem anaplastičnem karcinomu, pri katerem je kemoterapija bistven del zdravljenja, kombinacije kemoterapije z operacijo rutinsko ne uporabljamo. Trenutno potekajo številne raziskave za to, da bi s kombinacijami operacije, kemoterapije, imunoterapije in obsevanja podaljšali preživetje bolnikov s pljučnim rakom.

Literatura

1. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N et al. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 1995: 29-31.
2. Pearson FG. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 1-16.
3. Cooper JD, Ginsberg RJ. The use of mediastinoscopy in lung cancer: preoperative evaluation. In: Kittle CF. *Current Controversies in Thoracic Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 162-74.
4. Martini N. Identification and prognosis implications of mediastinal lymph node metastases in carcinoma of the lung. In: Muggia F, Rosenzweig J. *Lung Cancer: Progress in therapeutic research*. New York: Raven Press, 1979: 371-77.
5. Shields TW. Carcinoma of the lung. In: Shields TW, Aisner J, Aletras H et al. *General thoracic surgery* 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989: 890-934.
6. Decker DA. The significance of cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978; 74: 640-51.
7. Sundaesan NM, Galicich JR, Beattie. Surgical treatment of brain metastases from lung cancer. *J Neurosurg* 1983; 58: 661-72.

8. Magillan DJ. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years experience. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 360-72.
9. Steen PA, Tinker JH, Tarhan S. Myocardial reinfarction after anesthesia and surgery. *JAMA* 1978; 239: 2566-73.
10. Tarhan S, Steen PA, Tinker JH. Myocardial infarction after general anesthesia. *JAMA* 1972; 220: 1451-60.
11. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1978; 67: 1037-79.
12. Pearson FG. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 1-12.
13. Paterson GA, Paerson FG. Significance of metastatic disease in subaortic lymph nodes. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 155-63.
14. Shields TW, Robinette CD, Keehn RJ. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:481-92.
15. Keller SM, Kaiser LR, Martini N. Bilobectomy for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 62-71.
16. Ginsberg RJ. A prospective randomized comparison of limited resection to lobectomy for T1 N0 non-small cell lung cancer. A lung cancer study group report. In Antypas G. *Lung Cancer Bologna: Monduzzi Editore*, 1994: 633-5.
17. Martini N, Ghosen P, Melamed MR. Results in resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 1983; 198: 386-96.
18. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 603-10.
19. Hara N. Assessment of the role of surgery for stage III bronchogenic carcinoma. *J Surg Oncol* 1984; 25: 153-60.
20. Treasure T, Belcher JR. Prognosis of peripheral lung tumours related to size of the primary. *Thorax* 1981;36: 5-12.
21. Freise G, Gabler A, Leibig S. Bronchial carcinoma and longterm survival. Retrospective study of 433 patients who underwent resection. *Thorax* 1978; 33: 228-36.
22. Paulson DL, Reisch JS. Long-term survival after resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Surg* 1976; 184: 324-33.
23. Stott H. Five-year follow-up of cytotoxic chemotherapy as an adjuvant to surgery in carcinoma of the bronchus. *Br J Cancer* 1976; 176: 167-77.
24. Read RC. Diameter, cell type and survival in stage I primary non-small-cell lung cancer. *Arch Surg* 1988; 123: 446-57.
25. Abbey Smith R. Cure of lung cancer from incomplete surgical resection. *Br Med J* 1971; 2: 563-73.
26. Belcher JR, Rehahn M. Late deaths after resection for bronchial carcinoma. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 18-25.

SLEDENJE BOLNIKOV PO RESEKCIJI PLJUČ ZARADI RAKA

Jože Jerman

Izvleček

Bolnike po operaciji pljučnega raka redno sledimo do konca življenja. Namen kontrolnih pregledov je zgodnje odkrivanje lokalne ponovitve oziroma razsoja raka, zdravstveno ukrepanje zaradi izboljšanja kvalitete bolnikovega življenja po pljučni operaciji in sistematično beleženje rezultatov zdravljenja, trajanja preživetja po operaciji ter ocenjevanje kvalitete življenja. To nam pomaga tudi ocenjevati kvaliteto našega dela.

Pogostost sledenja po operaciji

Splošna onkološka načela narekujejo redno dosmrtno sledenje bolnikov po operaciji zaradi pljučnega raka. Pogostost kontrolnih pregledov je razdeljena na tri obdobja. Prvi dve leti bolnike pregledujemo vsake tri mesece, od drugega do petega leta na šest mesecev, kasneje pa enkrat letno.

Vrste pregledov

Pri vsakem pregledu bolnika natančno vprašamo po težavah, ki jih ima zaradi samega operativnega posega in po znakih, značilnih za razsoj oziroma lokalno ponovitev bolezni (bolečina, dispnoa, kašelj, hemoptiza, hujšanje, disfagija, itd). Klinični pregled je usmerjen (Karnofsky indeks, bezgavke na vratu in supra-klavikularno, avskultacija pljuč), bolniku vedno slikamo tudi pljuča v dveh projekcijah. Smiselna je tudi kontrola hemograma in hepatograma. V primeru bronhoplastičnega posega ob prvi kontroli po treh mesecih lahko naredimo še bronhoskopijo, ki pa je nujna, če ima bolnik težave pri dihanju.

Razlogi za pooperativno sledenje bolnikov

1. Čimbolj zgodnje ugotavljanje lokalne ponovitve oziroma razsoja bolezni poveča možnosti za pravočasno dodatno operativno ali onkološko zdravljenje (1).

Na osnovi izvidov se odločimo za dopolnilne preiskave za razjasnitev kliničnih ugotovitev in patoloških laboratorijskih vrednosti. Tako sta pri bolečinah po kosteh indicirana scintigrafska preiskava okostja in rentgensko slikanje predelov s patološkim kopičenjem radioindikatorja; pri na novo nastalih glavobolih, vrtoglavicah in psihičnih spremembah CT glave; pri spremenjenem kašlju, hemoptizah in sumljivih novih zgostitvah na rentgenski sliki pljuč bronhoskopija; pri patoloških jeternih testih in bolečinah pod rebrih lokom pa UZ trebuha. Disfagija je lahko simptom razraščanja tumorja v mediastinumu in pritisku na požiralnik. V takem primeru je treba narediti rentgensko slikanje požiralnika,

ezofagoskopijo in pri nejasnih izvidih še CT mediastinuma. Povečane bezgavke na vratu ali supraklavikularno moramo citološko verficirati. Pri bolnikih s pnevmonektomijo so zvišanje temperature, slabo počutje, inapetenca ter bolečine sumljivi za pooperativni empiem; obilno izkašljevanje gnojne vsebine pri ležanju na zdravi strani pa za fistulo na krnu bronha.

Pomembno pa je poudariti, da zgodnje odkritje lokalnega recidiva ali oddaljenih metastaz le redko bistveno vpliva na podaljšanje bolnikovega preživetja, saj je ponovna radikalna pljučna operacija možna le izjemoma. V večini primerov gre le za paliativno zdravljenje z obsevanjem recidivnih tumorjev v pljučih ali bezgavkah v mediastinumu in na vratu ter bolečih kostnih metastaz. Ugodno ležeče solitarne možganske metastaze je smiselno operirati, sicer se jih pa obseva.

2. Pomoč in nasveti pri težavah, ki jih imajo bolniki zaradi samega operativnega posega in svetovanje za medikamentozno zdravljenje z namenom izboljšati kvaliteto življenja.

Posledica pljučne operacije so lahko določene težave, ki jih moramo bolniku pojasniti pri kontrolnem pregledu in primerno ukrepati. Najpogosteje gre za stalno ali periodično bolečino v predelu torakotomijske brazgotine ter za nelagodje zaradi hipestetičnega ali hiperestetičnega področja pektoralno na operirani strani. Oboje je posledica poškodbe interkostalnega živca pri torakotomiji. Pri občasnih bolečinah je indiciran analgetik, pri močni stalni bolečini pa bolnika napotimo v protibolečinsko ambulantno (interkostalna blokada, TENS, akupunktura itd). Druga težava je dispnoa pri manjšem ali večjem naporu kot posledica zmanjšanja pljučnega parenhima in rigidnejše stene prsnega koša po torakotomiji. Bolnik se mora psihično prilagoditi svojim novim - zmanjšanim fizičnim sposobnostim. S primernimi nasveti in ustreznimi zdravili skušamo zmanjšati posledice operativnega posega in tako skrbimo za kvaliteto bolnikovega življenja (2).

3. Zbiranje in statistična obdelava kliničnih podatkov in rezultatov operacij glede na preživetje in kvaliteto življenja.

Medicinska dokumentacija danes ni več možna brez sistematičnega zbiranja rezultatov kliničnih pregledov, laboratorijskih izvidov, rezultatov drugih preiskav, operacijskega zapisa, zapisa pooperacijskega poteka in kliničnih podatkov ter izvidov pri kontrolnih pregledih. Ti podatki morajo biti zabeleženi v taki obliki, da sta možni računalniška in statistična obdelava. Zaradi tega so klasični popisi bolezni vse manj primerni in uveljavljajo se formularji z bolj ali manj natančnimi rubrikami. Vanje vpisujemo podatke iz anamneze in statusa bolnika, laboratorijske izvide in rezultate drugih preiskav, opis operacije, opis preparata, histološki izvid, potek zdravljenja po operaciji v obliki kvalitativnih in kvantitativnih spremenljivk. Ponavadi sta taka formularja dva: prvi s podatki ob prvem sprejemu bolnika na zdravljenje, drugi pa zajema podatke s kontrolnih pregledov. Z rednim sledenjem bolnikov in natančnim zbiranjem podatkov sočasno kontroliramo bolnikovo stanje in naše delo. Rezultate statistične

obdelave lahko primerjamo z rezultati iz prejšnjih obdobj in z rezultati drugih centrov, kar je dodatna kontrola uspešnosti in kvalitete našega dela.

Viri podatkov o bolnikih

Redni kontrolni pregledi so najboljši in najzanesljivejši vir podatkov o bolnikovem stanju. Poleg tega si lahko pomagamo še s podatki iz Registra raka za Slovenijo, z ambulantnimi zapisi zdravnika splošne prakse, s poizvedovanjem pri svojcih in s podatki o smrti bolnikov v Republiškem centralnem registru prebivalcev.

Prijava rakavih bolnikov je obvezna (3) in zakonsko opredeljena s pravilnikom. Register raka za Slovenijo deluje kot služba za zbiranje in obdelavo podatkov o incidenci raka in preživetju rakavih bolnikov. Zbira podatke, ki jih moramo ob prvem sprejemu, zdravljenju in kontrolnih pregledih zabeležiti na posebno prijavnico rakavega obolenja. Poročila Registra raka izidejo enkrat letno z dvado triletnim zaostankom.

Kontrolne preglede po operacijah zaradi raka opravi specialista kirurg, ki je bolnika operiral. V zadnjem času se uveljavlja mnenje, naj bi takega bolnika sledil splošni zdravnik, pregled pri kirurgu - operaterju pa je umesten samo pri nejasnosti ali odkritju napredovale bolezni. Pri sledenju rakavih bolnikov nas zanimajo težave po operaciji, presledek od operacije do pojava napredovanja bolezni, vrsta progressa (lokoregionalni recidiv, oddaljeni zasevki ali oboje) ter datum smrti. Vseh teh podatkov v Registru raka ne moremo dobiti. Podatke o smrti bolnikov lahko dobimo iz Republiškega centralnega registra prebivalcev, kjer so podatki stari približno 14 dni. Če bolnik ne pride na naročeni kontrolni pregled, lahko pisno prosimo svojce za podatke o njegovem zdravstvenem stanju. Ti podatki so po naših izkušnjah nepopolni in nezanesljivi. Najpopolnejše in najkvalitetnejše podatke, primerne za analizo rezultatov zdravljenja torej dobimo le z dobro dokumentiranimi rednimi kontrolnimi pregledi, pa čeprav nekateri menijo, da finančno niso upravičeni (4).

Ocenjevanje kvalitete življenja

O kvaliteti preživetja so začeli razmišljati po uvedbi kemoterapije v zdravljenje rakavih bolnikov. Tu gre za oceno razmerja med stranskimi in zdravilnimi učinki kemoterapevtikov (5). Podobno kot kemoterapija tudi operativni poseg lahko vpliva na kvaliteto življenja, še posebno operacije zaradi raka, ki so pogosto mutilantne. Sprva so nas zanimale samo bolečine, hujšanje, splošno počutje, težave pri dihanju itd. Sedaj pa poleg tega bolnika povprašamo še po stopnji fizične aktivnosti in zmožnosti za delo, o odnosu do življenja, do prihodnosti, po zaupanju v zdravljenje ter po psihičnih stanjih na primer skrbeh, pogumu, dvomih, žalosti, potrtosti, obupu itd (6). Pomoč bolniku z rakom pri njegovih fizičnih in psihičnih težavah po operaciji, je poleg zdravljenja v ožjem pomenu besede, še vedno naloga in humano poslanstvo našega poklica.

Literatura:

1. Sok M. Pooperativno sledenje bolnikov. V: Repše S, ed. Kirurgija želodca. Ljubljana: Kirurška šola, Kirurške klinike, Klinični center Ljubljana 1995: 226 - 231.
2. Saunders CM, Baum M. Quality of life during treatment for cancer. Br J Hosp Med 1992; 48: 119 - 123.
3. Incidenca raka v Sloveniji 1989. Poročilo Registra raka za Slovenije št. 31. Onkološki inštitut v Ljubljani, 1993.
4. Walsh GL et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? Ann Thorac Surg 1995 Dec; 60 (6): 1563-1570.
5. Cella DF, Tulsky DS. Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. Cancer Invest 1993; 11: 327-36.
6. Ruckdeschel JC, Piantadosi S. Quality of life in lung cancer surgical adjuvant trials. Chest 1994; 106: 324S-8S.

NAŠE IZKUŠNJE S CITOSTATSKIM ZDRAVLJENJEM DROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

Andrej Debeljak, Nadja Triller, Peter Kecelj, M. Šluga

Uvod

Drobnoceličnega raka najdemo v Sloveniji pri 20 do 25% bolnikov s pljučnim rakom. Prek 90% bolnikov ima ob diagnozi že zasevke v oddaljene organe. Majhne zasevke imajo najverjetneje tudi bolniki, pri katerih jih z našimi grobimi metodami nismo potrdili. Drobnocelični pljučni rak je torej sistemska bolezen. Nedrobnocelični rak pljuč (ploščatocelični, velikocelični in žlezni) je lahko omejen na pljuča in regionalne bezgavke. Zdravljenje je zato pri drobnoceličnem raku sistemsko, pri nedrobnoceličnem pa lokalno.

Nezdravljeni bolniki z drobnoceličnim rakom pljuč, omejenim v glavnem na pljuča in regionalne bezgavke, so umirali v 3 mesecih, če je bila bolezen razširjena v oddaljene organe, pa v 1,5 meseca. Obsevanje in operacija nista bistveno podaljšala preživetja. V 70-ih letih so pričeli uvajati kombinirano citostatsko zdravljenje. Od tedaj so mnogi avtorji preizkusili številne kombinacije citostatikov. Še v 90-ih letih so prisotne mnoge kombinacije. Tako v priločniku iz leta 1992 za zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka s citostatiki omenjajo 15 različno sestavljenih kombinacij in 22 različnih odmerkov ter načinov dajanja.

Prognosa bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč je odvisna od tega, ali je bolezen omejena na eno stran prsnega koša z regionalnimi bezgavkami in plevralnim izlivom (s potrjeno karcinozo ali brez) ali pa je bolj razširjena. Ker je zdravljenje omejene in razširjene oblike drobnoceličnega raka različno, je potrebno ugotoviti razširjenost bolezni pri vsakem bolniku.

Razširjeno obliko drobnoceličnega pljučnega raka zdravimo s kombinacijami citostatikov, omejeno obliko pa s kombinirano kemoterapijo in obsevanjem primarnega tumorja in mediastinuma.

Klasifikacija TNM je potrebna le za izjemno redke bolnike z "zelo omejeno obliko" drobnoceličnega raka pljuč (brez zasevkov v bezgavke ali z zasevki samo v reženjske bezgavke), ki so primerni za kirurško zdravljenje, in ki je vedno kombinirano s citostatskim zdravljenjem.

Če dosežemo popolno izginotje tumorja, pride v poštev tudi obsevanje glave, s katerim naj bi preprečili nastanek zasevkov v možganih.

Standardne kombinacije citostatikov so: kombinacija CAV: ciklofosamid (Eudoxan), doksorubicin (Adriablastina) in vinkristin (Oncovin), kombinacija PE: cisplatin (Platimit) in etopozid (Vepesid) ter kombinacija CDE: ciklofosamid,

doksorubicin in etopozid. Citostatsko kemoterapijo dobivajo bolniki vsake tri tedne štirikrat do šestkrat zapored. Uspehi teh kombinacij so podobni.

Pri poslabšanju bolezni pride v poštev ponovno citostatsko zdravljenje. Če traja prosto obdobje brez simptomov več mesecev, izberemo citostatike, ki so bili v začetnem zdravljenju uspešni. Kadar pa se bolezen hitro poslabša, je treba dati bolniku citostatike, ki jih še ni dobival in drugače delujejo ter nimajo navzkrižne rezistence. V tumorju namreč ostanejo kloni rezistentnih celic, ki povzročijo poslabšanje.

S tem načinom zdravljenja izboljšamo kakovost življenja, ga podaljšamo, ne moremo pa bolnikov pozdraviti. Velika večina bolnikov umre v prvem letu bolezni. Citostatsko zdravljenje drobnoceličnega raka v zadnjih 25 letih ni bistveno napredovalo. Poskušali so z večjimi odmerki citostatikov, skrajševanjem posameznih krogov citostatskega zdravljenja, podaljševanjem citostatskega zdravljenja prek 4 do 6 krogov, z izmenjujočim dajanjem citostatikov, ki niso navzkrižno rezistentni. Tudi študijska uporaba transfuzije, presaditve kostnega mozga in uporaba granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja, kar je omogočilo višje odmerke citostatikov ter obsevanja, niso pripeljali do boljšega rutinskega zdravljenja te bolezni.

Zadovoljive uspehe je pokazalo zdravljenje z etopozidom. Zdravilo so dajali starim bolnikom v slabem splošnem stanju z razširjeno obliko bolezni.

Daljše preživetje je pokazalo kombinirano zdravljenje bolnikov z omejeno obliko drobnoceličnega pljučnega raka s sočasnimi citostatskim in obsevalnim zdravljenjem. Ta način zdravljenja je bil zelo toksičen. Boljše uspehe je imela tudi vključitev obsevanja že po drugem ali tretjem krogu citostatskega zdravljenja. Obsevanje so vključevali med kroge citostatskega zdravljenja.

Želeli smo ugotoviti, kakšni so bili uspehi rutinskega zdravljenja bolnikov z drobnoceličnim rakom v Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo na Golniku in jih primerjati s podatki iz prejšnjih let in iz drugih dežel.

Material in metode

Pregledali smo popise 142 bolnikov s citološko in/ali histološko potrjenim drobnoceličnim rakom pljuč, ki so se zdravili v Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo v letih 1994 in 1995. Deset bolnikov smo izključili iz nadaljnega proučevanja, ker citostatikov niso dobivali. Žensk je bilo 25 (19%) in moških 107 (81%). Bolniki so bili stari 63,8 +/- 8,7 leta.

Pri bolnikih smo napravili anamnezo, klinični pregled, rentgensko sliko pljuč v dveh projekcijah, elektrokardiografijo, spirometrijo, pletizmografijo, transferni faktor za ogljikov monoksid in krvno sliko, jetrne encime, proteinogram, ionogram, sečnino in kreatinin.

Bronhoskopije smo delali z upogljivimi bronhoskopi Olympus 1T30 v lokalni anesteziji z lidokainom. Bronhoskopske pljučne biopsije smo delali pod kontrolo rentgena v več projekcijah. Kadar z bronhoskopijo nismo uspeli narediti diagnoze, smo uporabljali pertorakalno igelno aspiracijsko biopsijo pod kontro-

lo rentgena. Uporabljali smo citološka barvanja May Grünwald Giemsa in Papanicolaoua. Pri vseh bolnikih, ki so imeli narejeno kleščno biopsijo tumorja, je bila narejena tudi histološka preiskava, občasno tudi z uporabo imunoloških metod.

Pri zamejevanju (staging), smo za oceno mediastinalnih bezgavk uporabljali bronhoskopsko igelno aspiracijo. Rutinsko smo uporabljali ultrazvočni pregled trebušnih organov.

Scintigrafijo in rentgensko slikanje skeleta smo uporabili le pri bolnikih z omejenimi bolečinami. Računalniško tomografijo glave smo delali pri bolnikih s kliničnimi simptomi možganskih metastaz. Biopsije kostnega mozga in računalniške tomografije prsnega koša nismo uporabljali rutinsko.

Vse omenjene preiskave za zamejevanje bolezni, ki smo jim dodali še mediastinoskopijo, pa smo napravili pri bolnikih z "zelo omejeno boleznijo" pred morebitnim kirurškim zdravljenjem.

Podatkov o paraneoplastičnih sindromih, stranskih učinkih citostatskega zdravljenja, podatkih, ki so pomembni za prognozo kot splošno stanje po Karnofskem, hujšanje, vrednosti laktat dehidrogenaze in alkalne fosfataze, pa v naši retrospektivni raziskavi nismo dobili.

Rezultati

Pri 10 bolnikih od 142 se za citostatike nismo odločili zaradi preslabega splošnega stanja po Karnofskem pod 30. V dveh letih smo s kemoterapijo zdravili 132 bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč. Zdravljenje bolnikov je spremljal pnevmološko-onkološki konzilij.

Tabela 1 prikazuje preiskave, ki smo jih uporabili za zamejevanje.

Tabela 1: Preiskave za ugotavljanje oddaljenih zasevkov pri 132 bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom v letih 1994 in 1995.

Preiskava:	Število bolnikov:
Ultrazvok trebuha	117 - 89 %
CT glave	52 - 39 %
Scintigram skeleta	39 - 30 %
CT prsnega koša	23 - 17 %
Punkcija perifernih bezgavk	14 - 11 %
Rentgen kosti	8 - 6 %
CT trebuha	7 - 5 %
Biopsija kostnega mozga	7 - 5 %
Ultrazvok srca	1 - 1 %

Omejeno obliko bolezni je imelo 69 (52%) in razširjeno 63 (48%) bolnikov.

Kot začetno shemo smo uporabili ciklofosamid (Endoksan) 1000 mg/m², epidosorubicin (Farmorubicin) 45 mg/m² in vinkristin (Oncovin) 1,4 mg/m², ven-

dar ne več kot 2 mg. Bolnik je dobil citostatike z infuzijami 5% glukoze in 0,9% raztopine natrijevega klorida. Bolniki so citostatike dobivali vsake tri tedne.

Ker ti citostatiki velikokrat povzročijo bruhanje, smo bolnikom dajali ondanson (Zofran), deksametazon (Dexamethason) in diazepam (Apaurin). Pet dni po citostatikih so prejeli metoklopramid (Reglan).

Bolnike z omejeno obliko smo po drugem ali tretjem krogu citostatikov pošiljali na Onkološki inštitut na obsevanje. Dobili so polovični odmerek, nato smo nadaljevali do 6. kroga citostatskega zdravljenja. Po končanem 6. krogu citostatikov so na Onkološkem inštitutu v Ljubljani bolniki prejeli še drugo polovico obsevanja do polnega odmerka 6000 Gy. Kadar nismo dosegli zmanjšanja tumorja, smo uvedli cisplatin (Platimit) 80 mg/m² prvi dan ter etopozid (Vepesid) 80 mg/m² tri dni zapored z infuzijami 10% manitola, 5% glukoze in 0,9% raztopine natrijevega klorida.

Bolniki z razširjeno obliko bolezni so dobivali iste citostatike. Če po dveh do treh krogih nismo dosegli zmanjšanja tumorja, smo uvedli spremenjeno citostatsko zdravljenje. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani so obsevali tumor in mediastinum bolnikom z zoženjem velikih bronhijev, težkim dihanjem ali hemoptizami ali sindromom zgornje votle vene.

Povprečno število citostatskih krogov pri 132 bolnikih je bilo 4,73 +/- 2,31. Največ bolnikov je prejelo citostatike 6-krat, razpon je bil od 1-krat do 9-krat.

Primarni tumor in mediastinum so na Onkološkem inštitutu v Ljubljani obsevali pri 55 bolnikih (45%). Obsevanje glave je bilo narejeno pri 14 bolnikih. Zasevke v možgane smo dokazali z računalniško tomografijo.

Pri 3 bolnikih so na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo v Ljubljani napravili resekcijo režnja. Po operaciji so bolniki dobivali citostatike. Pred operacijo smo zamejevali bolezen z ultrazvokom trebuha, scintigrafijo skeleta, računalniško tomografijo prsnega koša, trebuha in glave, biopsijo kostnega mozga na eni kristi iliaki in vratno mediastinoskopijo. Pri dveh bolnikih so profilaktično obsevali glavo. Eden od operiranih bolnikov je umrl v prvem mesecu, drugi po 12 mesecih, tretji živi brez simptomov 33 mesecev.

Povprečno preživetje bolnikov z omejeno boleznijo je bilo 9,7 meseca, z razširjeno pa 7,3 meseca.

Deset bolnikov s slabim splošnim stanjem, ki niso dobili citostatikov, je umrlo v prvem mesecu. Osem bolnikov, ki so dobili citostatike le enkrat, je umrlo v 1,5 meseca. V 1,5 meseca je umrlo 18 bolnikov (13%).

Od 132 bolnikov, jih je 9 (7%) preživel več kot 18 mesecev, od 69 bolnikov z omejeno boleznijo 5 (7%) in od 63 bolnikov z razširjeno 4 (6%).

Razpravljanje

Naša skupina bolnikov z drobnoceličnim rakom ni bila študijska. Zamejevanje je bilo zato narejeno glede na klinične simptome. V študijskih skupinah je zamejevanje narejeno pri vsakem bolniku ne glede na klinične simptome. Ker je znano, da so zasevki lahko klinično nemi, je možno, da je bilo v naši skupi-

ni z omejeno obliko bolezni tudi nekaj bolnikov z razširjeno boleznijo. Tako si razlagamo kratko preživetje bolnikov v skupini z omejeno boleznijo (9,7 meseca). Podobno preživetje (10,5 meseca) je našel Debevec in sod. leta 1981 ali Štern (9 mesecev) leta 1991. Povprečno preživetje bolnikov z omejeno boleznijo je bilo v študijskih skupinah (13 študij s kombiniranim citostatskim in obsevalnim zdravljenjem ter 3 študije samo s citostatskim zdravljenjem) med 10,6 in 17,5 meseca.

Kljub temu menimo, da v rutinskem delu ni potrebno opraviti vseh preiskav za zamejevanje, ker bi bilo to predrago. Pri lokalnih simptomih delamo usmerjeno preiskave za dokaz zasevkov. Kadar pa imajo bolniki splošne simptome in znake, kot sta hujšanje prek 5 kilogramov ali anemija, nekateri avtorji predlagajo postopno zamejevanje: scintigram kosti, CT pregled trebuha, CT glave, obojestranska biopsija kostnega mozga in nazadnje CT prsnega koša. Pri prvi preiskavi, ki dokaže zasevke, zamejevanje prenehamo. Na ta način zmanjšamo stroške za tretjino. Verjetno smo ravno pri bolnikih s splošnimi simptomi in znaki v naši skupini opravili premalo natančno zamejevanje, saj razen UZ trebuha, drugih metod za zamejevanje nismo uporabljali.

V tem prepričanju nas še bolj utrjuje to, da je preživetje naših bolnikov z razširjeno boleznijo (7,3 meseca) tako, kot so ga našli Lassen s sod. leta 1998 pri svojih študijsko sledenih bolnikih (7,2 meseca) ali Debevec s sod. (8 mesecev) leta 1981. Skupina bolnikov z razširjeno boleznijo, zdravljenih v naši bolnišnici v letih 1983 do 1987, pa je preživela 4 mesece. Nekoliko daljše preživetje prek 18 mesecev smo podobno pogosto opazovali pri bolnikih z omejeno in z razširjeno obliko bolezni. Tudi ta podatek se ujema z mislijo, da nismo dovolj natančno ločevali omejene in razširjene bolezni.

Pomembno vprašanje je tudi ocena uspešnosti zdravljenja. Ponavadi se avtorji zadovoljijo s klinično oceno in rentgenskim slikanjem. Pri naših bolnikih smo s kontrolnimi bronhoskopijami pogosto našli, celo če tumorja ni bilo več videti, še vedno citološke ali histološke ostanke tumorskega tkiva. Nujno pa je natančno oceniti popolno izginotje tumorja po zdravljenju bolnikov z omejeno boleznijo pred odločitvijo za profilaktično obsevanje glave.

V naši prvi citostatski shemi smo namesto doksorubicina uporabljali epidok-sorubicin, ker manj škoduje srcu.

Kombinacijo EP (etopozid, cisplatin), smo namenoma hranili za zdravljenje pri poslabšanju bolezni. Pri bolnikih, ki so se zdravili najprej s kombinacijo CAV, je bila učinkovitost pri poslabšanih s kombinacijo EP 40 do 50%. V obratnem vrstnem redu je bila uspešnost kombinacije CAV za zdravljenje poslabšanj le 15%.

Za kombinirano zdravljenje omejene oblike bolezni z obsevanjem pa bi bila boljša kombinacija EP, ker skupaj z obsevanjem povzroča manj neželenih učinkov.

Da bi dosegli boljše uspehe, bomo morali pri omejeni bolezni prej uporabiti obsevanje primarnega tumorja in mediastinuma. Če z obsevanjem čakamo 3 mesece, se daljša preživetja zmanjšajo za 50%.

Načini obsevanja (manjši odmerki večkrat dnevno, uporaba CT in računalnika pri načrtovanju obsevanja) bi omogočali dajanje večjih odmerkov in manjšo obremenitev zdravega tkiva in morebiti tudi boljše uspehe zdravljenja.

Pri popolnem izginotju tumorja bi pri omejeni obliki morali večkrat preventivno obsevati glavo.

Bolnike z zelo omejeno obliko brez zasevkov v bezgavke bi vedno morali zdraviti kombinirano z resekcijo, kemoterapijo, obsevanjem mediastinuma in profilaktičnim obsevanjem glave.

Starejše bolnike v slabem splošnem stanju bi morali večkrat zdraviti s kapsulami etopozida.

Morebiti bodo pri drobnoceličnem raku uspešni novi citostatiki, kot so taksani (paclitaksel, docetaksel), gemcitabin, vinorelbin ali kamptotecini (vinotekan, topotekan), ki jih preizkušajo predvsem pri nedrobnoceličnem raku pljuč.

Sklepi

Preživetje naših bolnikov z razširjeno obliko drobnoceličnega raka je podobno, bolnikov z omejeno obliko pa je krajše kot pri drugih avtorjih. Verjetno je vzrok manj natančno opravljeno zamejevanje.

Morebiti bo z uporabo kombiniranega zdravljenja, novejših metod obsevanja in novih citostatikov mogoče doseči boljše uspehe.

Danes lahko z našim zdravljenjem dosežemo podaljšanje življenja in izboljšanje njegove kakovosti. Ozdravitve ne moremo doseči.

Literatura

1. Burkert H, Herdrich K. Selected schedules of therapy for malignant tumours. 7th ed. Frankfurt: Asta Medica, 1992: 10-12.
2. Debeljak A. Pljučni rak. In: Velepich M, Skela-Savič B, Koblar O, eds. 22. izobraževalni dnevi iz onkologije za medicinske sestre. Brdo pri Kranju: Zbornica zdravstvene nege Slovenije. Sekcija medicinskih sester v onkologiji, 1998: 5-14.
3. Debeljak A, Mermolja M, Mušič E, Eržen J, Rott T. Bronchoscopic needle aspiration with flexible and rigid bronchoscope in lung cancer. In: Antypas G, ed. Balkan Congress of Oncology. Athens: Monduzzi, 1996: 675-9.
4. Debevec M, Klevišar M. Hemoterapija karcinoma bronha. *Pluć Bol Tuberk* 1981; 33: 238-44.
5. De Vore RF, Johnson DH. Chemotherapy of small cell lung cancer. In: Pass H, Mitchell JB, Johnson DH, Turissi AT, eds. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996: 825-36.
6. Giaccone G, Dalesio O, Mc Vie GJ et al. Maintenance chemotherapy in small cell lung cancer: long-term results of a randomised trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1230-40.
7. Ginsberg RJ. Surgery for small cell lung cancer. In: Bunn PA, ed. Current topics in lung cancer. Berlin (etc): The European school of oncology, 1991: 61-2.

8. Gregor A. Prophylactic cranial irradiation (PCI) in small cell lung cancer (SCLC)-when is it indicated ? *Lung Cancer* 1997; 18: suppl 2: 128.
9. Hansen HH, Dombrowsky P, Hirsch FR. Staging procedures and prognostic features in small cell anaplastic bronchogenic carcinoma. *Sem Oncol* 1978; 5: 280-7.
10. Ihde DC. Current treatment of advanced small cell lung cancer. *Lung cancer* 1997; 18: suppl 2: 120.
11. Karnofsky DA, Burdenal JH. Clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: McLeod CM ed. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press, 1949: 199-205.
12. Murray N, Payne DG, Coldman AJ. Multimodality therapy for limited stage small cell lung cancer: combining chemotherapy and thoracic irradiation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turissi AT, eds. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996: 875-98.
13. Postmus PE. Staging and treatment for small cell lung cancer. In: Bunn PA, ed. Current topics in lung cancer. Berlin etc: The European school of oncology, 1991: 47-60.
14. Raghavan D. Chemotherapy: new agents, combinations in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 18: suppl 2: 23.
15. Shepherd FA. Surgical management of small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turissi AT, eds. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996: 899-913.
16. Silvestri GA. Staging strategies for patients with newly diagnosed bronchogenic carcinoma: the importance of the clinical evaluation. *Sem Respir Crit Care Med* 1996; 17: 343-8.
17. Stahel R, Aisner J, Ginsberg R et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1989; 5: 119-26.
18. Štern A. Preživetje pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom. Magistrsko delo. Rijeka, 1991: 1-57.
19. Turissi AT. Combined modality therapy for limited small cell lung cancer. In: Bunn PA ed. Current topics in lung cancer. Berlin (etc). The European school of oncology, 1991: 63-6.
20. Zwitter M, Plaper-Vernik M, Kovač V. Smernice za ne-kirurško zdravljenje bolnikov z rakom pljuč. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1997: 8-10.

ZDRAVLJENJE INOPERABILNEGA PLJUČNEGA RAKA

Matjaž Zwitter

Povzetek

V prvem delu predstavljam smernice zdravljenja pljučnega raka, kot smo jih na Onkološkem inštitutu sprejeli v aprilu 1997 in nekaj več pozornosti namenjam novostim v obsevalnem in citostatskem zdravljenju. Drugi del prispevka namenjam odnosu med zdravnikom in bolnikom s pljučnim rakom. Na kratko spregovorim o bolniku kot osebnosti, poudarim, da bolnikova krivda pri nastanku bolezni ne daje podlage za diskriminacijo in predstavim glavna vodila za pogovor z bolnikom.

Uvod

O zdravljenju pljučnega raka pišejo mnogi po svetu in pri nas. O zdravljenju bolnikov s pljučnim rakom beremo le poredko.

Na kratko bomo predstavili novosti v zdravljenju same bolezni in se malo dlje zadržali pri odnosu do bolnikov s pljučnim rakom.

Smernice in novosti v ne-kirurškem zdravljenju pljučnega raka

Smernice zdravljenja pljučnega raka

Doslej smo pri obravnavi bolnikov s pljučnim rakom pretežno sledili smernicam, ki jih je v letu 1992 in brez bistvenih sprememb ponovno v letu 1997 objavil M. Debevec. Po nekajmesečni razpravi smo v aprilu 1997 na Onkološkem inštitutu sprejeli nove smernice za ne-kirurško zdravljenje bolnikov s pljučnim rakom. Predlog novih smernic je nastal zaradi novosti v zadnjih letih in zaradi potrebe po bolj selektivnem razlikovanju med bolniki z možnostmi za ozdravitev in bolniki, pri katerih je realen domet zdravljenja lahko le dobra paliacija.

Podroben zapis postopkov bi presegel namen tega zapisa. V tabelah 1 in 2 povzemam smernice za zdravljenje ne-drobnoceličnega in drobnoceličnega pljučnega raka.

Tabela 1: Zdravljenje ne-drobnoceličnega pljučnega raka. Onkološki inštitut, april 1997

NE-DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK	
OPERABILEN tehnična izvedljivost pljučna funkcija splošna kondicija pristanek bolnika	kirurgija, nato: → R 1, T 3b: pooperativno obsevanje → N2: pooperativno obsevanje ali <i>klinična študija</i> - adjuvantna kemoterapija
TEHNIČNO MEJNO OPERABILEN isti ostali pogoji	<i>klinična študija</i> - preoperativna kemoterapija, nato kirurgija ali radikalna radioterapija
INOPERABILEN TUMOR M 0, brez malignega plevralnega ali perikardialnega izliva, brez prizadetosti supraklavikularnih bezgavk, dobra kondicija, pristanek bolnika	<i>klinična študija</i> - radikalna radioterapija
RAZŠIRJENA BOLEZEN izbrani motivirani bolniki v dobri splošni kondiciji, merljiva in relativno majhna tumorska masa, pristanek bolnika	<i>klinična študija</i> - sistemska terapija: I. gemcitabin in vinkristin II. cisplatin in vepesid
OSTALI BOLNIKI	paliativna radioterapija in podporno zdravljenje

Tabela 2: Zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka. Onkološki inštitut, tim za pljučne tumorje, april 1997

DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK	OMEJENA BOLEZEN kemoterapija + radioterapija	RAZŠIRJENA BOLEZEN kemoterapija,
zadovoljiva splošna kondicija, motivirani bolniki	ali (v redkih primerih) kirurško zdravljenje primarnega tumorja	(radioterapija)
slaba splošna kondicija	paliativna radioterapija in/ali kemoterapija	podporno zdravljenje, (paliativna kemoterapija)

Novosti v ne-kirurškem zdravljenju pljučnega raka

Radioterapiji so v preteklosti pri zdravljenju pljučnega raka pripisovali le obrobni pomen v lajšanju simptomov bolezni. V zadnjih letih pa prodira spoznanje, da je dobro načrtovano obsevanje ključni del zdravljenja, ki nekaterim bolnikom lahko zagotovi dolgotrajno remisijo bolezni. Pomembni elementi dobrega načrtovanja radioterapije so:

- *Natančna določitev obsevalnega volumna.* Pri tem je nujno potrebna CT preiskava, ki naj bi jo bolnik opravil dvakrat: prvič v sklopu diagnostike (torej

še pred bronhoskopijo) in ponovno ob planiranju obsevanja na simulatorju. Sodobni podatki iz literature in naše izkušnje kažejo, da je toleranca hrbtenjače za obsevanje večja, kot smo v preteklosti domnevali, kar je pomembno pri bolnikih z zajetjem mediastinalnih organov.

- *Frakcionacija obsevanja, skupna doza in trajanje obsevanja.* Pri izbranih bolnikih v dobri splošni kondiciji, z relativno majhnim in na področje prsnega koša omejenim tumorjem kažejo izkušnje na uspešnejše zdravljenje z obsevanjem večkrat na dan. Pri taki frakcionaciji bolnika obsevamo z majhnimi enkratnimi odmerki do sorazmerno visoke skupne doze v kratkem celokupnem času. Pri tem so sicer akutni sopojavi obsevanja izrazitejši, več pa je tudi dolgotrajnih remisij bolezni.
- *Časovna uskladitev kemoterapije in obsevanja pri drobnoceličnem pljučnem raku.* Pri omejeni razširitvi drobnoceličnega raka je za uspeh zdravljenja pomembno čim prej kemoterapiji priključiti obsevanje. Ta strategija pa narekuje spremembo sheme primarne kemoterapije. Zaradi akutnih sopojavov zdravljenja, predvsem zaradi vnetja sluznice požiralnika namreč obsevanje težko kombiniramo s ciklofosfamidom, doksorubicinom in vinkristinom, ki je bilo doslej standardno začetno zdravljenje drobnoceličnega raka. Načrtujemo, da bomo pri bolnikih z omejeno boleznijo sledili izkušnjam kanadske študije in obsevanje kombinirali s cisplatinom in vepesidom.

Tudi pri kemoterapiji pljučnega raka je nekaj novosti:

- Zbirne študije so potrdile, da pri bolnikih z operabilnim pljučnim rakom in z zajetimi mediastinalnimi bezgavkami dodatna (adjuvantna) kemoterapija izboljša preživetje.
- Bolnikom z razširjeno obliko ne-drobnoceličnega pljučnega raka, ki smo jim doslej namenjali le podporno zdravljenje, citostatsko zdravljenje podaljša preživetje za nekaj mesecev. To je potrdilo več zbirnih študij. Osnovni citostatik je cisplatin, ki ga kombiniramo z vepesidom, ifosfamidom, mitomicinom ali drugimi citostatiki.
- Gemcitabin je nov citostatik, ki ima pri ne-drobnoceličnem pljučnem raku zelo ugodno razmerje med učinkovitostjo in nezaželenimi sopojavi. Naše izkušnje z gemcitabinom v kombinaciji z vinkristinom so ugodne: med doslej zdravljenimi bolniki smo pri polovici videli remisijo z objektivnim zmanjšanjem metastatske bolezni. Zdravljenje poteka ambulantno in ne povzroča alopecije, bruhanja, izrazitejše zavore hematopoeze ali drugih sopojavov.

Zaključimo lahko, da se pri zdravljenju pljučnega raka vendarle odpira nekaj novih, obetavnih možnosti. Vprašanje pa je, ali bomo zaradi kadrovskih, prostorskih in finančnih omejitev lahko te novosti vpeljali v prakso. Zdravniki, ki delamo z bolniki s pljučnim rakom, ne moremo mimo občutka, da so zaradi notorično slabe prognoze in ker jim pripisujemo krivdo za nastanek bolezni, ti bolniki odrinjeni ob rob. Tako je na primer rentgensko slikanje prsnega koša z računalniško tomografijo v svetu rutinski postopek, ki je indiciran pred bronhoskopijo in ki je osnova tudi za kvalitetno planiranje obsevanja, ne le za odločitev o kirurškem posegu. Dopolnilna kemoterapija, ki izboljša prognozo

bolnikov z operabilnim pljučnim rakom, je v vsakodnevni praksi težko izvedljiva, saj nimamo zadostnega števila bolniških postelj, zdravstvenega kadra in finančnega pokritja za to zdravljenje. Podobno je z učinkovitim, a žal dragim zdravljenjem z gemcitabinom: program tega zdravljenja še čaka na odobritev zavarovalnice.

Odnos do bolnikov s pljučnim rakom²

Res je, da je bolnikov s pljučnim rakom mnogo, da so si povečini sami krivi za bolezen in da je napoved izhoda bolezni le redko ugodna. Vse to pa nas ne bi smelo napeljati k neosebni ali podcenjujočemu odnosu.

Na kratko bomo spregovorili o bolniku kot osebnosti, poudarili bomo, da bolnikova krivda pri nastanku bolezni ne daje podlage za diskriminacijo in predstavili bomo glavna vodila za pogovor z bolnikom. Zgolj zaradi tekočega stavka (in ne morda zaradi diskriminacije) govorim o zdravniku in bolniku, misel pa seveda velja tudi za zdravnico in bolnico.

Bolnik kot osebnost

Vsak pogovor je najprej pogovor dveh ljudi, šele nato pogovor med zdravnikom in bolnikom. Vsakdo si v letih izoblikuje svoj način pogovora. Sam najraje pogovor pričnem pri vprašanih, ki za suho medicinsko odločanje niso pomembna. Kaj je po poklicu, od kod prihaja, kako in s kom živi - odgovori na ta vprašanja mi pomagajo k vtisu o bolnikovi osebnosti. Ko z bolnikom najdeva skupne znance, znane kraje ali podobne interese, nama to v veliki meri pomaga k zaupanju in ublaži napetost ob kasnejšem pogovoru o zdravljenju.

Da naj bo bolnik ob pogovoru oblečen, najbrž ne bi bilo treba posebej poudarjati. Praksa marsikje, tudi v ambulantah Onkološkega inštituta je bila dolga leta drugačna: da bi prihranili kakšno minuto, so mnogi zdravniki prvo besedo z bolnikom spregovorili, ko je bil ta že slečen do pasu.

Pljučni rak, kajenje in krivda

Za devet od desetih bolnikov s pljučnim rakom velja, da so si bolezen prislužili sami. To dejstvo pa ne sme vplivati na naš odnos do teh bolnikov: kajenje pač ni zločin in če odmislimo naše neodobravanje kajenja, so kadijci povsem prijetni, prijazni ljudje. Tudi stroške zdravljenja so si kadijci z davki na tobak že vnaprej plačali. Nobene osnove torej ni za diskriminacijo kadijcev pri zdravljenju in kruto bi bilo pretirano poudarjanje krivde bolnika pri nastanku bolezni.

Povsem drugačen položaj nastopi, ko se zdravnik pogovarja s svojci bolnika s pljučnim rakom, še posebej z mladimi. Tu ima zdravnik lepo priložnost, da jim jasno pokaže, kakšne tragedije prinaša kadilska zasvojenost, kajti osebna izkušnja je mnogo učinkovitejša od časopisnih prepričevanj.

² Drugi del tega zapisa sledi članku: M. Zwitter: Seznanjenost bolnika z diagnozo in zdravljenjem. V: Izobraževalni dnevi iz onkologije za medicinske sestre (22; 1998; Brdo pri Kranju). Pljučni rak: zbornik. Uredile M. Velepčič, B. Skela-Savič, O. Korbar. Ljubljana, Sekcija medicinskih sester v onkologiji pri zbornici zdravstvene nege Slovenije, 1998: 14-16

Diagnoza bolezni, pogovor o možnostih zdravljenja in prognoza

Najpomembnejši del pogovora je, razumljivo, namenjen medicinskemu problemu. Pri tem moramo vedeti, da so redki bolniki, ki ne bi že po svojih težavah in po medicinskih postopkih vsaj slutili, za kakšno bolezen gre. Prikrivanje diagnoze v prizadevanju, da bi bolnika obvarovali pred spoznanjem o rakavi bolezni lahko zato v praksi izpeljemo le tako, da se z bolnikom sploh ne pogovarjamo. Dilema torej ni, ali naj bolniku povemo, da ima raka, pač pa, ali naj se z njim pogovarjamo.

Celotne informacije o bolezni ne moremo podati naenkrat. Postopno, kot bomo s preiskavami razkrivali naravo bolezni, bomo bolnika seznanjali z ugotovitki. Ko smo diagnostični postopek pripeljali do točke, ko se že lahko odločamo o zdravljenju, pa je potreben daljši in poglobljen pogovor. Bolniku tedaj predstavimo možnosti zdravljenja in mu v razumljivem jeziku pojasnimo uspešnost, pa tudi nezaželene sopojave posameznih načinov zdravljenja.

Pogovor naj se ravna po naslednjih vodilih:

- Dober in sočustvujoč zdravnik je bolniku dostopen in si zanj vzame čas.
- Pogovor z bolnikom je proces in ne dogodek.
- Pogovor naj ne bo monolog, pač pa dvosmeren pretok informacij, misli in vprašanj. Pozornost moramo torej nameniti tudi poslušanju, ne le svojemu sporočilu.
- Jasno zastavljeno vprašanje terja jase in iskren odgovor. Lagati se ni le nepošteno, ampak tudi kratkovidno. Bolnik bo namreč pravo informacijo lahko dobil drugod, predvsem pa mu bo resnico razkril kasnejši razvoj bolezni. Če resnica včasih boli, pa laž rani huje. Laž prizadene dostojanstvo bolnika in močno omaje zaupanje, ki naj bi bilo temelj odnosa med zdravnikom in bolnikom.
- Šala je prijetna popestritev pogovora, ni pa pravi odgovor na resna vprašanja.
- Z informacijo o bolezni bolnika ne smemo posiljevati. Res je, da zdravljenja ne moremo dobro izpeljati, če bolnik ni vsaj v osnovi poučen o priporočenih postopkih in njihovih ugodnih in neprijetnih ali nevarnih posledicah. Res pa je tudi, da se nekateri bolniki predajo v zaupanje zdravniku in se ogradijo s ščitom zanikanja bolezni. Pretirano vsiljevanje informacij bi ti bolniki upravičeno doživeli kot neprijetno in ogrožujoče.
- Bolniku skušamo predstaviti realne cilje zdravljenja. Kadar ozdravitev ni verjetna, bomo pozornost usmerili na lajšanje in preprečevanje težav, ki jih bolezen prinaša, torej na kvaliteto življenja. V vsakem obdobju bolezni je prostor za sočutno besedo in za upanje.

Napoved bolezni je vedno negotova. Izkušen zdravnik se zato v pogovoru z bolnikom in s svojci ogiba pretirano točnih napovedi; zaveda se, da statističnih podatkov o preživetju ne moremo kar prenašati na raven posameznika. Ni torej napak, če zdravnik prizna, da prihodnosti ne zna napovedovati. Hkrati naj bolniku pove, da je izhod bolezni v nemajhni meri odvisen tudi od njega samega. Primerna telesna aktivnost, opustitev kajenja, dobra telesna higiena, primerna

prehrana, pa tudi dobro lajšanje bolečin in drugih tegob bolezni - vse to v veliki meri vpliva tako na dolžino kot tudi na kvaliteto bolnikovega življenja.

PROGRAM SPREMLJANJA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM OD DIAGNOZE DO TERMINALNEGA STANJA

Peter Kecejl

Pljučni rak postaja v zahodnem svetu vodilni vzrok smrti zaradi malignih bolezni tako pri moških, kot tudi pri ženskah. Bolnika s pljučnim rakom moramo spremljati od prvih simptomov do njegove smrti. Celotni čas bi lahko razdelili na tri obdobja:

- postavitve diagnoze
- zdravljenje
- terminalni stadij

Postavitev diagnoze

Simptomi in znaki pljučnega raka so pri večini bolnikov v začetku zelo neznačilni in zdravnika ne usmerijo v pravo smer. Pri vsakem bolniku, kadilcu moramo ob poslabšanju splošnega zdravstvenega stanja pomisliti tudi na pljučnega raka. Najpogostejši simptomi in znaki so naštetih v tabeli 1.

Tabela 1: Simptomi in znaki ob diagnozi pljučnega raka

Simptomi in znaki	Pogostnost pojavljanja (%)
Kašelj	8-61
Bolečina v prsnem košu	20-33
Dispnea	7-40
Hemoptize	6-31
Hujšanje	55-88
Hripavost	3-13
Disfagija	1-5
Kostne bolečine	6-13
Betičasti prsti	0-20
Povečane supraklavikularne bezgavke	26-42
Pleuralni izliv	12-33
Povečana jetra	3-20
Nevrološke motnje	4-21

Najpogostejša sta kašelj in hujšanje. Posebej moram opozoriti na kašelj, ki je pogosto prisoten pri bolnikih že zelo dolgo pred postavitvijo diagnoze. Značilnemu t. i. kadilskemu kašlju se spremeni karakter, lahko se mu pridružijo minimalne hemoptize. Vsakemu kadilcu s takim opisom kašlja je nujno potrebno opraviti rentgensko slikanje pljuč. Hujšanje je drugi opozorilni znak, ki je pri kadilcu brez drugih težav zelo pomemben in potrebuje natančno diagnostično obdelavo. Tukaj se začne sodelovanje med bolnikovim osebnim zdravnikom in pulmologom, ki v naših krajih postavlja dokončno diagnozo pljučnega raka. Bolnikov osebni zdravnik je tisti, ki prvi pomisli na diagnozo pljučnega raka.

V standardni diagnostični obdelavi bolnika s sumom na pljučnega raka moramo opraviti naslednje preiskave:

- celotno krvno sliko, sedimentacijo
- osnovni elektroliti (tudi Ca), alkalno fosfatazo, proteinogram, hepatogram, kreatinin, sečnina
- rentgensko slikanje pljuč (v dveh projekcijah)

• CT-prsnega koša in zgornjega dela trebuha / UZ trebuha

• patološka potrditev raka (bronhoskopija, pertorakalna igelna aspiracija)

Pri bolnikih, kjer bomo verjetno opravili operativno odstranitev tumorja moramo opraviti natančno zamejitev pljučnega raka in izključiti oddaljene zasevke. Dodatne preiskave so:

- preiskava pljučne funkcije
- perfuzijska scintigrafija pljuč- bolniki z mejno pljučno funkcijo
- scintigrafija skeleta – ob sumu na zasevke tudi biopsija kostnega mozga
- CT-glave/MRI glave – ob sumu na zasevke v možgane

Nekateri avtorji menijo, da bi morali pri vseh bolnikih s pljučnim rakom opraviti vse zgoraj navedene preiskave (razen perfuzijske scintigrafije pljuč) že ob sami diagnozi in ne šele ob pojavljanju kliničnih sumov oddaljenih zasevkov.

Zdravljenje

Vrste zdravljenja pljučnega raka so natančno obravnavane v drugih poglavjih. Omejil bi se na povezavo med osebnim zdravnikom in kliničnimi ustanovami, ki se ukvarjajo z zdravljenjem. Med zdravljenjem je bolnik pogosto v oskrbi osebnega zdravnika. Prepoznavati mora predvsem zaplete zdravljenja, ki so možni tako po operativnem kot po citostatskem zdravljenju. Zaželjeno je, da je bolnik čim dalj v domači oskrbi tako zaradi zmanjševanja stroškov zdravljenja, kot tudi zaradi bolnikovega dobrega počutja, oziroma zaradi boljše kvalitete življenja. Zaplete zdravljenja moramo ločevati od naravnega poteka bolezni. Bolnike bi lahko razdelili v tri skupine glede na verjeten izid zdravljenja:

- velika verjetnost popolne ozdravitve- bolniki z radikalno odstranjenim tumorjem, verjetnost relapsa je zelo majhna

- bolniki z doseženo remisijo bolezni, majhna do velika verjetnost relapsa bolezni
- bolniki na simptomatskem zdravljenju, remisije niti nismo poskušali doseči

Prva skupina bolnikov naj ne bi prišla do terminalnega stadija bolezni. Zaplet kirurškega zdravljenja pljučnega raka je pri teh bolnikih ob napredovali kronični obstruktivni pljučni bolezni lahko pojavljanje respiracijske insuficience. To poskušamo preprečiti z natančno predoperativno opredelitvijo pljučne funkcije. Bolnikom je v tem primeru odobreno trajno zdravljenje s kisikom na domu. V nadaljnje vodenje takega bolnika se vključita tako njegov osebni zdravnik, kot tudi partonažna služba na terenu. Ostali zapleti kirurškega zdravljenja so naštetih drugje. Opozoril bi na zagone kroničnega bronhitisa ali celo pljučnice pri bolnikih z opravljeno pulmektomijo.

Vsako tako vnetje v pljučih, tako dihalnih poti kot parenhima je potrebno hitro prepoznati in zelo energično zdraviti. Bolniki z pulmektomijo so lahko zelo hitro živlensko ogroženi. Tudi pri tej skupini bolnikov moramo paziti na možne oddaljene zasevke ali relaps na prvotnem mestu bolezni.

V drugi skupini bolnikov moramo paziti na zaplete zdravljenja, pojavljanje oddaljenih zasevkov in relapsa bolezni na prvotnem mestu bolezni. Da spremljanje ne bi bilo preveč enostavno se lahko pojavijo tudi paraneoplastični sindromi. Zelo pomembno je ločiti relaps bolezni od drugih možnih zapletov, saj se nadaljnji postopki zelo razlikujejo. Pri relapsu moramo uporabiti še neizkoriščene načine zdravljenja, če jih ni bolnik preide v tretjo skupino bolnikov.

Pri bolnikih v tretji skupini se zaradi bolnikovega slabega stanja ali razširitve bolezni odločimo le za podporno zdravljenje. Ta obsega natančno protibolečinsko vodenje in zdravljenje zapletov, oziroma glede na klinično stanje bolnika tudi zdravljenje oddaljenih zasevkov.

Terminalno stanje bolezni

Bolnikov vstop v ta stadij lahko povzroči naraven potek bolezni same, zapleti ob pojavljanju oddaljenih zasevkov, zapleti zdravljenja in pojavljanje drugih sočasnih bolezni (akutni miokardni infarkt ...). V tem obdobju je velikokrat zelo težko bolnika voditi doma pod nadzorom osebnega zdravnika in partonažne službe. Predvsem zadostna protibolečinska terapija je za bolnika zelo pomembna. Ne smemo pa zanemariti vseh drugih možnih zapletov, ki jih skušamo čim bolj obvladati.

Zaključek

Program spremljanja bolnika s pljučnim rakom moramo prilagoditi vsakemu bolniku posebej, glede na njegovo splošno stanje in potek osnovne bolezni. V spremljanje morajo biti vključeni osebni zdravnik, pulmolog, onkolog in torakalni kirurg. Potrebna je tudi čim pogostejša vključitev partonažne službe. Pogosti medsebojni stiki omogočajo optimalno vodenje bolnika na domu, kot tudi v bolnišnici. Iz osebne izkušnje lahko trdim, da je veliko lažje voditi bolni-

ka, če je z njegovim osebnim zdravnikom možen osebni stik. Visoka kvaliteta življenja bolnika mora biti naš končni cilj.

Literatura

ATS/ERS, Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:320-332

Montazeri A, Gillis CR, McEwen J. Quality of life in patients with lung cancer. *Chest* 1998;113:467-81

Bergman B, Aaronson NK. Quality of life and cost effectiveness assessment in lung cancer. *Current options in oncology* 1995;7:138-43

Nakada S et. Al. Quality of life and anxiety before and after lung cancer chemotherapy. *Int Med* 1996; 35:611-6

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PLEVRALNO KARCINOZO PRI NEMIKROCELLULARNEM (NMCCP) KARCINOMU S HUMANIM INTERFERONOM ALFA (IFN- α)

Berta Jereb

Izvleček

Preživetje bolnikov s plevralno karcinozo zaradi pljučnega raka je slabo. Z aplikacijo IFN- α (2×10^6 IE) v plevralno votlino pri bolnikih z metastazami NMCCP je bilo mediano preživetje 10,8 meseca pri tistih, ki so imeli le simptomatsko zdravljenje pa 2,3 meseca.

Pri desetih bolnikih z NMCCP in plevralno karcinozo, ki so prejeli IFN- α in bili obsevani, je bilo mediano preživetje več kot eno leto.

V randomiziranem kliničnem poskusu na 43 bolnikih, ki so bili obsevani (skupina A), je polovica prejela tudi IFN- α intraplevralno (skupina B). Obsevani so bili na hemitoraks do 2400 cGy z dodatkom na tumor in mediastinum do 4400 cGy. IFN- α je bil apliciran 1-krat tedensko intraplevralno ali pa intramuskularno pri tistih, pri katerih ni bilo plevralnega izliva. Mediano preživetje pri skupini A je bilo 5,8 meseca, v skupini B pa 11 mesecev. Razlika ni bila statistično signifikantna ($P < 0,22$), tudi končno preživetje se v obeh skupinah ni razlikovalo ($P < 0,28$). Komplikacije zdravljenja so bile prav tako v obeh skupinah minimalne.

Kot paliativna metoda je pri zdravljenju pljučnega karcinoma s karcinozo plevre aplikacija IFN- α v kombinaciji z obsevanjem upravičena.

Uvod

Preživetje bolnikov s plevralnim izlivom zaradi bronhialnega karcinoma je zelo kratko.

Pri 41 bolnikih n.pr. je bilo povprečno preživetje 4,6 meseca in od teh je 19% bolnikov bilo živih še po šestih mesecih.⁽¹⁾ Med karcinomi pljuč je nemikrocellularni karcinom (NMCC) najpogostješi (75%) karcinom pri moških, diagnoza je v veliki večini primerov pozna (70 - 75%) in preživetje zelo slabo.

Petletno preživetje operabilnih (stadij I. in stadij II.) bolnikov je približno 30 do 40%. Pri bolnikih s stadijem III pa je preživetje manj kot 5%, od tistih, ki imajo plevralni izliv in pri tistih, ki so klasificirani kot stadij IV. pa ne preživi praktično nobeden⁽¹⁾

Niti kemoterapija niti obsevanje nista veliko pripomogla k preživetju teh bolnikov, predvsem ne tistih, ki imajo plevralni izliv. Več je bilo poskusov in v zadnjih letih je tudi nekaj spodbudnih poročil o efektu kemoterapije in imunološkega zdravljenja.⁽²⁾

Poročali smo že o 14 bolnikih z nemikrocellularnim karcinomom pljuč in plevralno karcinozo, ki smo jih zdravili z intraplevralno aplikacijo IFN- α in ugotovili,

da iz izliva izginejo maligne celice in hemoragični elementi, in da so komplikacije minimalne. Zdravljenje je tudi podaljšalo življenje teh bolnikov v primerjavi s tistimi, ki so imeli le simptomatsko zdravljenje. Povprečno preživetje je bilo pri tistih, ki so bili zdravljeni le simptomatsko 2,3 meseca, pri tistih, ki pa so prejeli IFN- α pa 10,8 meseca.⁽³⁾

Poročali smo tudi že o 10 bolnikih s plevralnim eksudatom po NMCCP, ki so bili lokalizirani v torakalni votlini in so se zdravili z obsevanjem in IFN- α . Mediano preživetje teh je bilo 17 mesecev, v primerjavi s skupino enakih bolnikov, ki so bili zdravljeni le simptomatsko bodisi z obsevanjem ali pleurodezo in so preživeli le 7 mesecev.⁽⁴⁾

Rezultati preteklih dveh serij so nas tako spodbudili, da smo pričeli zdravljenje bolnikov z rakom pljuč in plevralno karcinomo z IFN- α v randomiziranem kliničnem preskusu.

Bolniki in metode

43 bolnikov, ki so bili sprejeti na Onkološkem inštitutu med letom 1993 in do junija 1998, so bili zdravljeni zaradi NMCC pljučnega karcinoma s plevralno karcinomo. Pri vseh je bila diagnoza potrjena s citologijo malignih celic v izlivu ali z biopsijo plevre. Primarni tumor je bil v vseh primerih dokazan z bronho-skopijo in biopsijo. Razširjenost bolezni je bila določena z rentgensko preiskavo pljuč, CT možganov, z ultrazvokom trebuha in ^{99m}Tc kostno scintigrafijo, in sicer dodatno k drugim običajnim biokemičnim, hematološkim laboratorijskim preiskavam. Vključeni v randomizirano serijo so bili le tisti bolniki, ki niso bili starejši od 70 let in pri katerih smo menili, da je bolezen še lokalizirana v torakalni votlini.

Vsi bolniki so bili obsevani z 20 do 24 cGy na hemitoraks z dodatkom na primarni tumor in mediastinalne metastaze od 40 do 45 cGy. IFN- α je bil apliciran intraplevralno 1-krat na teden, dokler je bil prisoten plevralni izliv. Če plevralnega izliva ni bilo, so bili zdravljeni z IFN- α intramuskularno 2-krat na teden.

Stratifikacijo smo izvedli po štirih merilih, in sicer:

- starost manj ali več kot 55 let
- plevralni izliv prisoten ali ne in
- spol.

Tako smo imeli šest skupin. Tabela 1 prikazuje klinične podatke bolnikov v eksperimentalni in kontrolni skupini. Bolniki so se po končanem zdravljenju redno kontrolirali na Onkološkem inštitutu. Beležili smo komplikacije, in razširjenje bolezni ob recidivih. Preživetje smo računali po Kaplan-Meyerjevi metodi od dneva randomizacije do dneva smrti oziroma zadnje kontrole.

Pri bolnikih smo tudi ugotavljali vrednosti interferona v serumu ob začetku zdravljenja, med zdravljenjem in po zdravljenju.⁽⁵⁾

Učinek zdravljenja smo ocenjevali tudi s citološkimi pregledi plevralnega punktata, pri tistih bolnikih, ki so imeli izliv. Citološko smo preiskali izliv pred zdravljenjem in ob vsaki aplikaciji IFN- α . Opazovalna doba bolnikov je bila od dveh

Tabela 1

STAROST	A	B
< 55 let	2	8
> 55 let	18	15
povpr. starost ob vstopu v študijo	62	61
izliv		
DA	17	19
NE	3	4
moški	13	20
ženske	7	3
adeno Ca	11	18
planocell. Ca	9	5
skupaj	20	23

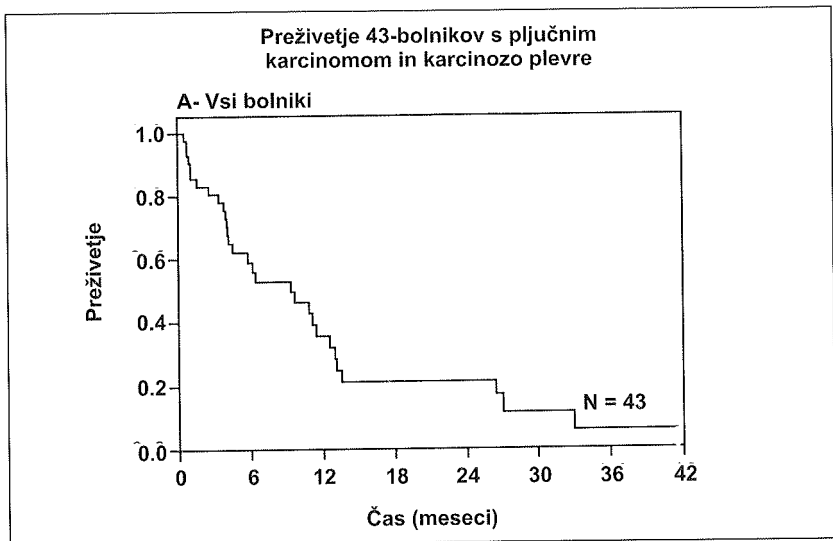
mesecev do pet let. Mediana opazovalna doba je bila v skupini A 5 mesecev, v skupini B pa 6 mesecev.

Večina bolnikov je imela plevralni izliv ob začetku zdravljenja, le pri nekaterih je bila karcinoma plevre ugotovljena med operacijo z histološko preiskavo. Kar zadeva starost in spol, so bolniki v obeh skupinah primerljivi. Pri vseh bolnikih v eni in drugi skupini so bile prizadete tudi bezgavke v mediastinumu. Histološki pregled je pokazal, da gre za adenokarcinom v veliki večini primerov, tudi glede tega je bila porazdelitev med obema skupinama zelo podobna.

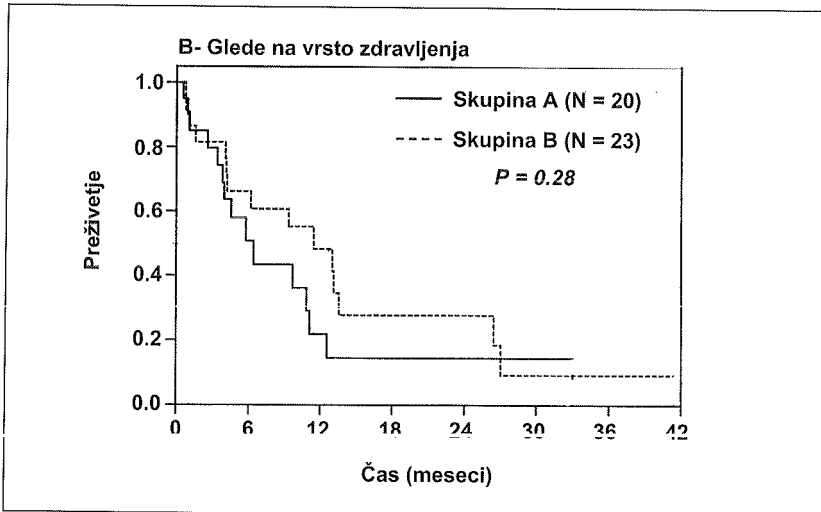
Rezultati

Slika 1A prikazuje preživetje vseh 43 bolnikov, slika 1B pa preživetje glede na vrsto zdravljenja. Razlika v preživetju med skupinama ni statistično značilna

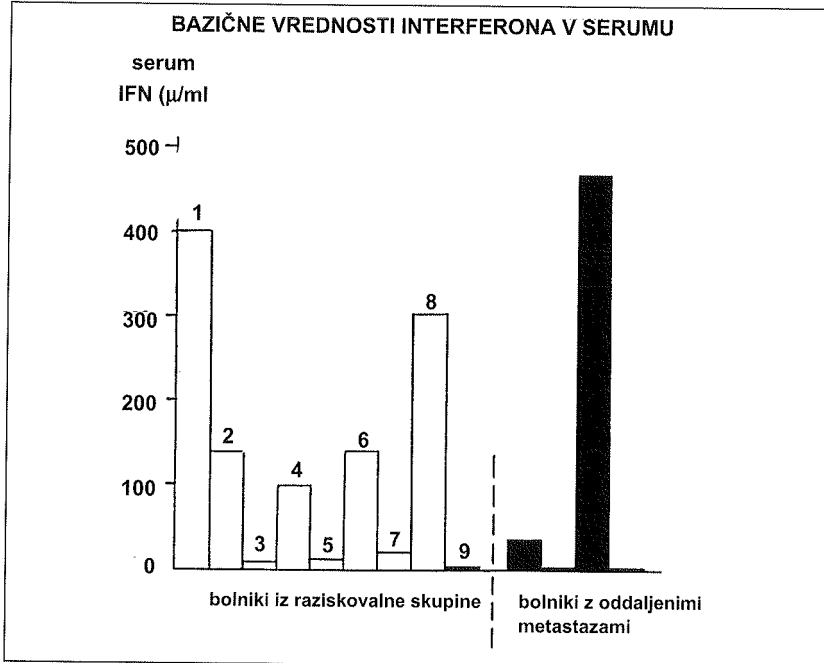
Slika 1A



Slika 1B



Slika 2

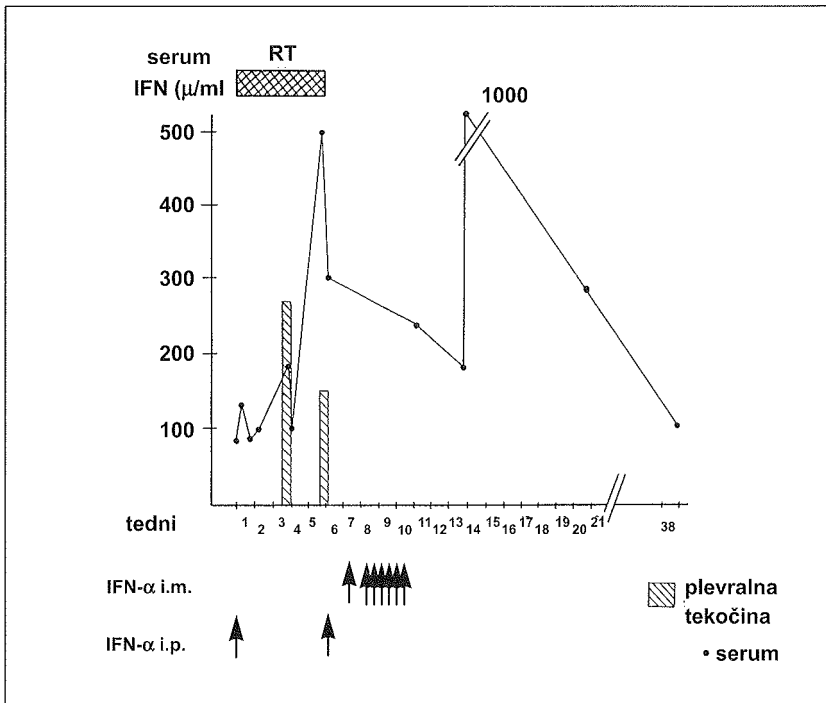


($P < 0.28$) Če pa primerjamo mediano preživetje, je razlika bolj očitna, v skupini A je mediano preživetje 5,8 meseca, v skupini B 10,97 meseca. Bolniki so zaradi bolezni umrli večinoma doma. Pri zadnji kontroli pa smo opazili progresivni razvoj bolezni in to bodisi zaradi metastaz v možganih ali pa lokalnega progressa. Zaradi tromboembolije je umrl en bolnik v skupini A in dva bolnika v skupini B.

Temperatura je bila pogost zaplet pri bolnikih, ki so prejeli IFN- α in sicer dan po aplikaciji, vendar pri nobenem ni bilo potrebno prekiniti zdravljenja. Fibroza torakalne stene je bila pogosta pri tistih, ki so preživeli več kot pol leta v obeh skupinah.

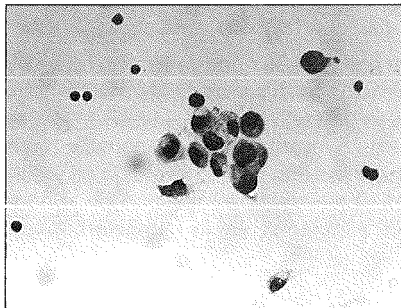
Pri preiskavah nivoja interferona v serumu nismo našli nobene atipične slike ali korelacije s kliničnim potekom. Slika 2 prikazuje bazične vrednosti nivoja interferona pri bolnikih, ki so bili randomizirani in pri štirih bolnikih, ki niso izpolnjevali pogojev za randomizacijo. Gre za precejšnje variacije teh vrednosti v obeh skupinah. Slika 3 prikazuje nivo interferona v serumu pri bolniku, ki je bil v dolgotrajni klinični remisiji. Naraščanje nivoja serumskega Interferona po končanem zdravljenju lahko sicer razložimo tudi z infekcijo, saj je bil pacient takrat "prehlajen".

Slika 3

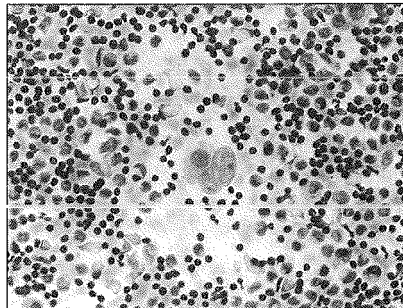


Slike 4 a,b,c,d prikazujejo spremembe v pleuralni tekočini bolnika ob zdravljenju z IFN- α . Pri vseh bolnikih, ki so imeli pleuralni izliv in so bili v skupini B, so maligne celice iz pleuralne tekočine izginile ali po drugi ali po tretji aplikaciji IFN- α . Tudi izliv se je zmanjšal in smo nadaljevali zdravljenje z IFN- α intramuskularno. Pleuralni izliv pri bolnikih, ki so bili obsevani, se je zmanjševal počasneje, vendar je tudi pri teh večinoma izginil do končanega obsevanja.

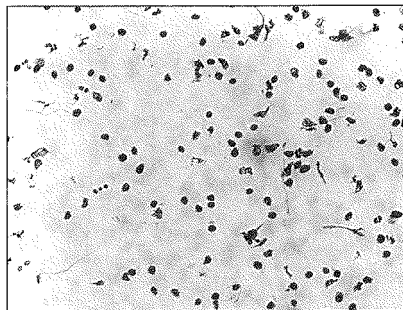
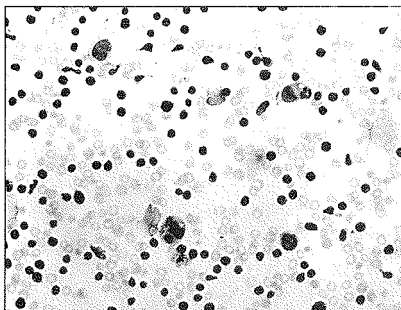
Slika 4a: pred 1. aplikacijo IFN- α celice adeno carcinoma v skupini



Slika 4b: ob 2. aplikaciji, manj malignih celic, številni levkociti



Slika 4c in 4d: brez malignih celic, manj levkocitov



Diskusija in zaključki

Kot pri prej objavljenih študijah rezultati zdravljenja bolnikov s pleuralno karcinomo pri NMCC pljučnem karcinomu kažejo na to, da dodatek IFN- α podaljša življenje. Toda pri veliki večini bolnikov, ki so bili zdravljeni z IFN- α ali pa brez, so se pojavile metastaze. Obstajajo študije z velikim številom bolnikov, ki ugotavljajo, da dodatek IFN- α poveča učinek zdravljenja, pa tudi toksične učinke brez pozitivnega učinka na preživetje.^(6,7) Tudi pri nas nismo mogli dokazati signifikantnega povečanja preživetja, je pa razlika v preživetju šest mesecev po končanem zdravljenju le dokaj opazna.

Naš rezultat je težko primerjati z rezultati drugih skupin, ker ni najti takih, kjer bi bili zdravljeni izključno bolniki s pleuralno karcinomo, pri katerih bi bila bolezen še lokalizirana na prsni koš. Ti so redki, zato je tudi naša preiskava tra-

jala več let. Ugotovimo lahko tudi, da je tudi s samim obsevanjem prsnega koša preživetje bolnikov bilo boljše kot pa pri tistih, ki niso bili zdravljeni, ali pa so bili zdravljeni le simptomatsko. Ker učinka na ozdravljenje tudi z dodatkom IFN- α nismo dosegli; domnevamo, da je NMCKP ob karcinozi plevre verjetno že ob diagnozi zelo razširjena bolezen, ker le v vseh slučajih pride do metastaz. Zaradi tega je pričakovati, da bo verjetno učinkovito le sistemsko zdravljenje v kombinaciji z IFN- α .⁽⁸⁾

Poleg že omenjenih nejasnosti pri zdravljenju pljučnega karcinoma z IFN- α ni jasno tudi, kateri odmerek, kateri čas in kateri tip interferona bi bil najučinkovitejši.

Rezultati randomizirane študije kažejo na izboljšanje preživetja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z IFN- α dodatno k obsevanju. Toleranca za zdravljenje je bila dobra. Preiskave nivoja Interferona v serumu ne kažejo na povezavo s kliničnim potekom bolezni.

V prihodnje bi priporočali glede na te rezultate uporabo IFN- α lokalno, vendar bi bilo mogoče uspešnejše, če bi istočasno uporabili tudi sistemsko kemoterapijo.

Legenda

1. van de Molengraft FJ, Vooijs GP. Survival of patients with malignancy-associated effusions. *Acta Cytol* 1989; 33: 911-6.
2. Ruckdeschel JC. Is chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer »worth it«. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1293-6.
3. Terčej-Zorman M, Mermolja M, Jereb B et al. Human leukocyte interferon alpha (HLI-alpha) for treatment of pleural effusion caused by non small cell lung cancer: a pilot study. *Acta Oncol* 1991; 30: 963-5.
4. Jereb B, Petrič-Grabnar G, Terčej-Zorman M et al. Natural IFN-alpha for non-small-cell lung cancer with pleural carcinosis. *Radiol Oncol* 1993; 27: 326-31.
5. Mažuran R, Ilić-Sutlić M, Jereb B et al. Interpleural application of natural IFN alpha in breast cancer patients with pleural carcinomatosis: monitoring of immunotherapy by assaying serum interferon levels. *J Biol Regul Homeost Agents* 1992; 6: 46-52.
6. Ardizzoni A, Salvati F, Rosso R et al. Combination of chemotherapy and recombinant alpha-interferon in advanced non-small cell lung cancer: multicentric randomized FONICAP trial report. *Cancer* 1993; 72: 2929-35.
7. Pantel K, Passlick B, Izbicki JR et al. Early tumor cell dissemination in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30 (Suppl 1): S35.
8. Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U, Joint Lung Cancer Study Group. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only: a multicentre randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1936-44.

Janez Zupančič

Izvleček

V članku sem želel poudariti pomen dobre anamneze, pridobljene v neposrednem stiku, v zgodnji diagnostiki pljučnega raka. Zdravnik, ki ne sme biti v "normativni stiski s časom", aktivno išče sumljivega bolnika in ga usmeri na podlagi ustreznih algoritmov odločanja. Nujna je vztrajna edukacija /individualna in prek strokovnih srečanj/ o zdravljenju in negi rakavega bolnika, ki je po odpustu iz bolnišnice na specifični ali simptomatski terapiji.

Zaupen odnos med zdravnikom in bolnikom rešuje mnoge medicinske in nemedicinske krize na poti, ki je, žal, za bolnika v večini primerov infaustna, a pri terapevtu ostaja občutek nemoči.

O dobri anamnezi

Kvalitetna družinska anamneza /vključno "pedigre karta"/ bo prišla prav v času, ko se bo v presejalni metodi diagnosticirala prisotnost **specifičnega onkogen**a in se bo ugotavljalo, ali je okvarjen **supresorski gen** ali ga sploh ni.

Na ta način spremljamo "k raku inklinirajočo rodovino"/vpliv inherence/ skozi čas kot pojav, ki ima svoj začetek in konec. Videli bomo vsaj približno, kdaj je mutacija nastala /v katerem kolenu/ in katera družina je rizična. Ne bistveno manj pomembne so delovna in socialna anamneza in anamneza razvad.

Pomebno je **aktivno** jemanje anamneze. Iz lastne izkušnje lahko trdim, da je čas za zgodnjo diagnozo zamujen, če čakamo, da nam bo bolnik sam navedel vse znake in simptome, ki nas lahko privedejo k zgodnji diagnozi.

Na podlagi podatkov o družinski obremenitvi, kadilski karieri, mestu zaposlitve /na prvi stopnji/ naj bi splošni zdravnik na drugi stopnji usmerjeno izpraševal o desetih najpogostejših simptomih pljučnega raka. Na ta način naj bi obdelal vsakega moškega od 50. do 70. leta, prav tako pa bi se pogovoril tudi z vsako žensko kadilko po 40. letu, ki pride v splošno ordinacijo zaradi kakršnihkoli težav. Naj navedem 10 najpogostejših simptomov pljučnega raka, ki jih navaja večina sodobnih onkoloških in splošno-internističnih učbenikov:

- kašelj in njegove "variacije"
- krvav izkašljek, večja količina izpljunka
- piski in stridor kot fizik. izvid nad pljuči
- težka sapa
- ponavljajoče se pljučnice na istem mestu
- bolečina zaradi periferno ležečega tumorja

- hripavost in drugi znaki Hornerja
- hujšanje
- oteklina obraza in nadlahti
- simptomi zaradi zasevkov.

Ob prebiranju kartotek bolnikov s pljučnim rakom, ki sem jih v svoji praksi spremljal zadnjih 10 let, lahko rečem, da je najbolj izrazit simptom kašelj in variante v zvezi z njim. Kot mi je znano, podobni podatki pri nas niso obdelani.

Ali je z dobro anamnezo /manj z dobrim statusom/ možno z veliko verjetnostjo pomisliti na tumor pljuč pri 20-celični podvojitvi, ko je star že 5 let in ima milijon celic ter je velik za bucikino glavico? Pritrdilen odgovor bi bil zaenkrat utopija, prav tako ni nič vsakdanjega spregledati tumor pri 30-celični podvojitvi, ko je proces velik že 1 ccm in je "bula" rentgensko največkrat že vidna, ne pa "slišna" ali drugače zaznavna s kakršnimkoli danes veljavnim propedeutičnim prijemom, zasevek pa je že odpotoval. "Dvodimenzionalno sistematiko" kot pomemben element "nove dokumentacije" v splošni medicini bi lahko na podlagi anketnih listov /splošnih ali usmerjenih na rizično populacijo/ uporabili za registriranje in razvrščanje v stopnje : od posamičnih simptomov preko skupka simptomov do bolezni podobne slike in končno do bolezni. Ob natančnih standardih v diagnostiki in z dobro računalniško podporo bi na podlagi omenjenih stopenj, ter z natančnimi algoritmi oziroma "diagnostičnimi programi- standardi" prej prišli do zadnje stopnje.

Čas: "zamujeni čas": zaradi slabe diagnostike ob prvem stiku in, čas "ki preganja" zdravnika zaradi neurejenih normativov v osnovnem zdravstvu.

Nekaj o časovnem dejavniku oziroma "časovni stiski": V idealnih pogojih ima splošni zdravnik na voljo največ 9 minut za "golo diagnostiko in terapijo." Ali je ta "Zeitnot" sokriva, da se spregleda zgodnje simptome?

Sekundarna prevenca = zgodnja detekcija

V obdobju fluorografije je nekdanja Jugoslavija edina v svetu napravila množični presejalni screening pljučne tuberkuloze. Ko so po tej metodi odkrivali vse manj jetike, je začelo naraščati število detektiranja raka pljuč. Enotni smo si, da bi bilo tudi tradicionalno rtg slikanje kot presejalna metoda že definirane ga vzorca /starost, dedna nagnjenost do malignomov, kajenje, rizičen poklic /tudi za Slovenijo/ kljub bremenu, ki ga predstavlja za družbo/, "drag špas". Razen gesla "zdravje vse do leta 2000", (vus a vus raka pljuč) menim, da 2 leti pred "polaganjem računov" nimamo ničesar oziroma zelo malo.

Mislím, da bi bil še tako natančno izbran vzorec rizične populacije "prevelik zaloga" za screening z računalniško tomografijo /CT/ ali nuklearno magnetno resonanco /NMR/. Rentgenska diagnostika "prvega stika" za pljučnega raka je rtg slikanje na raznih aparatih v dispanzerjih za pljučne bolezni in tuberkulozo po Sloveniji. Kljub velikemu napredku ultrazvočne /UZ/ diagnostike so prav pri odkrivanju raka na pljučih njene možnosti še močno omejene. Tumorski označevalci so nespecifični in odvisni od velikosti tumorja in za zgodnjo diagnostiko neuporabni. Metoda z BHPD je še v poskusnem postopku. Ali je

Slovenec kljub poplavi poljudno medicinskih leksikonov že dovolj osveščen, da se bo sam odločil za individualni screening? Napredek vidim le v uresničevanju spoznanja, da zdravje ohranjajo osveščeni in izobraženi zdravniki ter prosvetljeni ljudje, neskopuška država /socialna država/- tukaj mislim na sistem zavarovanja in ožitev socialnih diagnostičnih programov.

Primarna prevenca = preprečevanje

Ali ima slovenska družba kaj posluha za najosnovnejši element onkološkega zdravstvenega varstva /OZV/: primarno prevencijo. Naj se ne sliši "socialistično-nostalgično"! Škoda je, da je kar nekaj odličnih prijemov na področju varstva pri delu in medicine dela šlo v pozabo /mislim na sistematske in periodične preglede ogroženih skupin delavcev.../

Ali sem kot ozdravljeni kadilec-zdravnik že prepričan v karcinogenost tobačne dima? Premalo vemo, zato hitro pri vsaki stvari najdemo sprožilca, pospeševalca ali sokarcinogena. Težko je govoriti tudi o varnem pragu. Imam bolnike, ki niso kadilci in niso bili v stiku z industrijskimi karcinogeni. Tu je gotovo "igra naključja". Na voljo so tri opcije primarne preventive v zvezi s kajenjem:

- Začni čimstarejši, če že moraš, ne inhaliraj, ne "poteguj" dima prepgosto in pregloboko, izbiraj vrste "mild" z malo katranov in izbiraj cigarete s filtrom, uporabljaj napravo za perforiranje filtrov. Zapomni si: Varne cigarete ni!
- Preidi na žvečenje, njuhanje ali nalepke. Vedi, da s tem zmanjšaš tveganje za raka pljuč in povečaš tveganje za raka ustne votline, požiralnika in želodca in raka oddaljenih organov /nitrozamini in aromatski amini/.
- Prenehaj: a/ po lastni želji in volji (glej tč. 2), b/ s pomočjo psihoterapije, nalepk, akupunkturo, c/ s pomočjo družbe s kadilskim zakonom. Tveganje za raka pljuč se v 10 do 15 letih, odkar je kadilec abstiniral, zmanjša oziroma skoraj izenači s tveganjem nekadilcev.

Nasvet o opustitvi kajenja je med desetimi navodili Evropskega kodeksa o primarni in sekundarni preventivi na prvem mestu. Da bi se izognili karcinogenom v onesnaženem okolju, predlagam "življenje v celofanu", pa še ta je iz karcinogenov. Zelenovarstvena gibanja naj se udejanjijo v zakonodaji! Če drži "Stan/Olio-va teorija" o nagnjenosti določenih vedenjskih tipov, da zbolevalo ljudje, nagnjeni k depresiji, pogosteje za neko bolezen, ki spada v krog psihosomatskih bolezni in če je tudi rak psihosomatska bolezen, Slovenci pa smo "depresiven" narod, bi pri njem pričakovali večjo incidenco le-tega. Moje mnenje: "Če ta teorija drži, zakaj ne bi poskusili s fluoksetinom kot narodnim programom po vzorcu ZDA, kjer se s Prozacom zmanjšuje incidenca psihosomatskih bolezni /največ menedžerskih/".

Zdravstvena oskrba

Tretji temeljni element onkološkega zdravstvenega varstva je zdravstvena oskrba onkoloških bolnikov:

Glede na način zdravljenja mikrocelularnega in nemikrocelularnega raka zdravimo prvega s kemoterapijo /KT/ in radioterapijo /RT/, izjemoma operativno,

drugega pa z operacijo, z obsevanjem pa v primeru, če do operacije ne pride ali operacija ni bila radikalna in KT je tu izjemoma. Poleg spremljanja onkoloških bolnikov ob "polčasih" med specifičnimi onkološkimi procedurami je najpomembnejša točka tega področja simptomatsko zdravljenje težav, ki jih povzročajo bolezen in njeno specifično zdravljenje, rehabilitacija in zdravljenje terminalnega bolnika.

Ko pacient v času ambulantnega citostatskega zdravljenja, obsevanja hodi domov, se zaradi citostatikov /CS/, ki jih v terapiji pljučnega karcinoma najpogosteje uporabljajo (ciklofosamid, cisplatin, karboplatin, karmustin, lomustin, mekloreタミン, metotreksat, mitomici, vinblastin, vinkristin), pojavijo težave, ki jih mora splošni zdravnik /SZ/ prepoznati in zdraviti. Z osnovnim laboratorijem. /Hemogram, C-reaktivni protein /CRP/, sedimentacija /SR/, trombociti /Tr/, diferencialna bela krvna slika /DKS/, urin, blato na skrivno krvavitev /BOK/ (biokemičnih /Biok./ preiskav v tem obdobju ni potrebno delati, ker jih dela onkolog, prav tako prisotnost in dinamiko tumorskih /Tu/ markerjev). Ugotovljamo: anemijo (ki jo morajo pogosto zdraviti s transfuzijo), levkopenijo, periferno pancitopenijo in trombocitopenijo. Nekateri laboratoriji po zdravstvenih domovih /ZD/ imajo danes možnost napraviti še elekterolite in dušikove /N/-retente ter urat.

S kliničnim pregledom in anamnezo ugotovimo in ukrepamo:

- izpadanje las, plešavost - hlajenje lasišča, tesna kapa, predpis lasnega vložka
- hiperpigmentacijo kože - pokrivanje vidnih mest s kozmetičnimi kremami in pudri /negativna lista zdravil-N/
- izgubo apetita - vitamini /N/ ,kortikosteroidi /KS/ (pozitivna lista zdravil/P/)
- vomitus in navsea - Reglan, Torecan, Zofran, Tametil so na N- listi; sedativa delujejo tudi kot antiemetiki; danes kot antiemetik priporočam Navoban /P/; če je po morfiju /Mo/ bolniku slabo, mu dodajmo kot antiemetik Haldol. Dobro pomaga sprostitev v temnem mirnem prostoru, razne vedenjske tehnike, akupunktura, uživanje hrane v več manjših obrokih, počasno hranjenje, izogibanje neprijetnim vonjavam. Priporočajo antiemetik v tablet, svečki ali injekcij pol ure pred KT in dodatek Amyzola ali Lorama. Nekateri svetujejo, verjetno pa manj predpisujejo, čaj marihuane.
- xerostomia - Glandosane sprej /N/, čaji, sokovi, mešanica 3% H₂O₂, glicerin, fiziološka raztopina, v nekaterih virih priporočene pilokarpinske kapljice, ki sprožijo povečano izločanje sline, se za splošno interno uporabo več ne priporočajo, hkrati pa jih ni moč dobiti na trgu. Za spiranje ustne sluznice lahko uporabljamo tudi mešanico xylocaina, sode bikarbone in kuhinjske soli na 1 liter vode. Pomagajo tudi kisli bonboni, sladoled in aromatizirane ledene kocke za sesanje in lizanje. Vedimo, da glicerin sluznico suši, prav tako alkoholne raztopine!
- kandidiaza ust, žrela, požiralnika - antimikotika v soluciji, želeju, tabletah.

- disfagija, odinofagija - mehka, mlačna, kašasta, redka hrana, eventualno xyloc. gel pred hranjenjem, eventualno želodčna sonda, več tekočin med hranjenjem. o nastavimo sondo, naučimo svojce hranjenja po njej.
- kolcanje - draženje žrela s kristalnim sladkorjem, vdihavanje CO₂, Reglan, Apaurin, Dexamethason. V več virih priporočenega Largactila v naši farmakopeji ni. Priporočam kapljice Haldol.
- driska - Seldiar je na N-listi; diete ne priporočam, saj bi delovala podobno kot "Breusovo alternat. stradanje", codein v dozi 120 mg/d /P/ tudi priporočajo, vendar mislim, da se tako velika doza še ni "udomačila"
- zvečana sečna kislina in znaki protina - Alopurinol /P/
- zmanjšan sluh /začasno ali trajno /- slušni amplifikator
- težave s praznjenjem mehurja - trajni urinski kateter : silikonski, nesilikonski
- eksikacija /intravenska/i/v/ hidracija / pomembno tudi kot preventiva pešanja ledvične funkcije; v literaturi odsvetujejo podaljševanje agonije z i/v substitucijo. Moje stališče: "Pacient od žeje ne sme umreti". Pri svojih bolnikih sem opazil po večtedenskem i/v hidriranju "sindrom odvisnosti od volumna".
- odrevenelost, mravljinčenje, slab sluh kot posledica nevrotoksičnosti - B1, B-complex na N-listi, B12 vitamin.
- dispnea, kašelj (zaradi fibroze, pnevmonitisa, toksičnega draženja): večina beta agonistov je na P-listi, vsi antitusiki razen Sinecoda in codeina so na N-listi.
- plevralni izliv - punkcijo napravi ambulantno onkolog ali pulmolog
- znižan krvni tlak - Effortil je na N-listi, Ditamin je na P-listi
- zvišana frekvenca bitja srca - beta blokerji, verapamil so na P-listi - dvisno od proizvajalca
- izguba okusa - pripravaokusne in primerno začinjene hrane, dobra ustna higiena.
- kaheksija - KS
- febrilitas /centralno pogojena ali kot znak infekta/- antipiretika, antibiotika
- obstipacija - večina odvajal je na N-listi; pri obstipaciji zaradi opiatov je zelo učinkovita sena!!
- vertigo - edini antivertiginoz na P-listi je Urutal, na P-listi je tudi antikinototik Navoban
- motnje vida /pri terapiji z BCNU in BiCNU); težave so reverzibilne
- zmedenost, nemir -Haldol je na P-listi
- strah, panična stanja, zmedenost, depresije - skoraj vsa zdravila za obvladovanje teh težav so na P-listi; antidepresiva /AD/ delujejo tudi protibolečinsko
- zlatenica (zaradi toksičnega vpliva na jetra); problem je reverzibilen

- kožni izpuščaj in pruritus - skoraj vsi topični KS so na N-listi (razen Kuterida), prav tako vsi topični antihistaminiki
- tromboflebitis - vsi topični heparinoidi v mazilih ali kremah so na N-listi
- proktoragija, hematurija, hemoptiza -hemostiptik Dicynone = Emex je na N-listi
- utrujenost - počitek je "zastonj"
- bolečina v sklepih - analgetika mešane sestave so vsa na N-listi
- glavobol - analgetika mešane sestave so na N-listi (še sreča za pacienta, da popusti glavobol na močan analgetik, ki ga dobiva zaradi osnovne bolezni)
- težko žvečenje in požiranje /ob xerostomiji = hipoptializmu/ : glej spodaj
- spremenjen voh /večinoma ireverzibilen/

Ko se onkoterapevt pri limitirani obliki bolezni odloči za radioterapijo /obsevanje/ med KT in po KT, nastopijo tudi stranski učinki te terapije. Drobnocelični rak v času zdravljenja razvije v 20% metastaze v možganih. Obsevajo tudi te, ko postanejo klinično zaznavne. Z obsevanjem kostnih metastaz lajšamo tudi te bolečine.

Možne komplikacije RT /obsevalne terapije/:

- radiodermatitis /pri suhi obliki/ - rižev ali otroški posip/N/, pri vlažni - obkladki; v obeh primerih pa anestetični sprej; vnetje umirjajo tudi topični KS; odsvetujemo alkalna mila in sončenje. Proti atrofiji in hipopigmentaciji smo razen kozmetičnih ukrepov nemočni.
- latrogeni Horner sindrom - tudi otorinolaringolog /ORL/ specialist, v katerega domeni je ta težava, ne more pomagati.
- hipotireoidizem - po posvetu s tireologom je potrebna substitucijska terapija z Vobenolom /P/
- ezofageitis kot vrsta radioserosomukositis - ukrepanje ob njem glej zgoraj; traja teden dni in mine brez posledic; le redko je treba bolnika parenteralno hraniti. Pomaga ustrezna dieta, antacid in pomirjevalo.
- pnevmonitis - antibiotiki, ekspektoransi /N/, antitusiki, eventualno majhni odmerki KS
- fibroza pljuč se kaže z restrikcijskimi motnjami pljučne funkcije / beta agonisti, teofilin ...
- splošna slabost, utrujenost in inapetenca so znaki "radiacijskega mačka" in skoraj ne zahtevajo prekinitev terapije
- pri obsevanju glave lahko pride do katarakte, okvare mrežnice in žilnice, optikus atrofije .../skoraj vse komplikacije so domena okulista; vedno dodajamo kortikoide, da preprečimo možganski edem.

Pri približno 30% bolnikov odkrijemo bolezen v limitirani fazi in le pri tretjini teh pride v poštev kirurška terapija .

Po kirurški terapiji pride do:

- zgodnjih kirurških zapletov /krvavitve,pnevmotoraks/ - domena torakalnih kirurgov

- drugih posledic: brazgotine - Kontrakel; fistule - spontano zaraščanje ali kirurški poseg; zgodijo se tudi iatrogene poškodbe n.rekurensa.

Po zaključenem specifičnem zdravljenju je pacient vključen v "follow up", ki je uravnavan po protokolu /Tumornachsorge/. Ko se uradni onkološki follow up konča, ostane za zdravnika splošne medicine /ZSM/ še vedno "sekundarno spremljanje," in to z istim namenom: ugotavljanje recidivov in dolgoročno spremljanje rezultatov. Ugotavljali smo recidive po več kot 10-letni remisiji.

Ali povedati bolniku o diagnozi in infaustni prognozi ?

Bolniku povem o zapletih, možnem pohabljenju, razložim mu postopke zdravljenja in možne zaplete, zamolčim pa diagnozo in neugodno prognozo. Nikomur ne vsiljujem svojega mnenja in ravnanja. Zdi se mi, da je na mestu "individualni pristop", upoštevati pa je treba etične vidike, ki temeljijo na pristnem odnosu bolnik-zdravnik.

Pogost problem pa je nekolegialni pristop specialista na drugi stopnji, ko bolniku z razširjeno rakavo boleznijo pravi: "Ja, vidite, če bi Vas Vaš zdravnik poslal vsaj dva meseca prej, bi pa šlo, tako se pa ne da nič napraviti !".

Ostalo simptomatsko zdravljenje rakavega bolnika v "terminalnem obdobju bolezni in življenja"

Mnogo zgoraj naštetih simptomov in njih zdravljenj / stranskih učinkov učinkov specifične terapije/ se pojavlja tudi tukaj in so rezultat napredovanja bolezni in simptomatskega zdravljenja /obstipacija, navzea, meteorizem, povečan tonus sfinktrov, sproščanje histamina pri opiatih in znaki v zvezi s tem.

Težave in lajšanje teh:

- splošno slabo počutje - za pomoč so na voljo KS, antidepressiva tipa IPPSS /inhibitor ponovnega prevzema serotonina na sinapsah
- otekline zaradi pritiska tumorja /Tu/ ali metastaze /Meta/ - KS
- krči - antikonvulziva delujejo tudi pri nespečnosti /P/
- kašelj - codein /P/, Sinecod /P/; vlaženje zraka, hidracija; ekspektoransi in mukolitiki so običajno brez efekta; poskusimo tapetement prsnega koša, položajno fizioterapijo /FT/ in tresenje z vibracijsko napravo
- dekubitusi - redno obračanje, nega kože, vmasiranje tonikov za dosego lokalne hiperemije. Pri že prisotni preležanini: standardni cenejši antidekubitalni sistemi in dražji Comfeel ali Varihesive sistemi /N/
- znaki centralnega živčnega sistema /CŽS/: nespečnost - Phenergan, Amyzol ali oxazepam, lorazepam, diazepam; anksioznost: diazepam, oksazepam (skupaj z narkotiki; na 4 ure); zmedenost in nemir - Haldol, lahko tudi Melleril /P/
- srbenje kože - lokalno KS, antihistaminiki /antiHi/, obkladki, hladilne kreme; KS,AntiHi p/os
- moribunden bolnik: z zvišanim odmerkom narkotikov in pomirjeval /Mo, Apaurin /Ap/. Ko se stanje še poslabša in pride do hropenja, svetujejo

skopolamin (zmanjša izločanje sluzi in sprosti se mišičje v trahebronhialnem vejevju, hkrati pa vpliva depresorno na CZS), ki pa ga ni najti v evropski farmakopeji. Odmerki so homeopatski, homeopatsko zdravljenje pa je pri nas prepovedano.

- da ne bi prišlo do pljučnih zapletov zaradi embolije iz venskega bazena spodnjih udov, nogi pred vstajanjem iz postelje vedno povijemo z elastičnimi povoji
- Znaki paraneoplastičnega sindroma pri drobnoceličnem raku se blažijo na način, ki je že opisan zgoraj.

O zdravljenju **bolečine** pri rakavem bolniku je napisanih nešteto priročnikov, zato bi bilo ponavljanje neprimerno. Opozorim naj na nekaj spoznanj, ki potrjujejo, "da je zdravljenje bolečine božansko delo"- seveda v večih rokah. Poleg palete centralno in periferno učinkujočih analgetikov so analgetični adjuvansi tudi KS, antidepressivi, antikonvulzivi, psihofarmaki. Opiatna analgezija ne vodi v veliko zasvojenost, hiter pojav tolerance pa je neželen problem. V svetu velja doktrina, da je zgornji odmerek analgetika "prost" oziroma da je dovoljeno doseči "maksimalno še ne toksično individualno mero". Vedenje o biotransformaciji analgetika in dajanje sredstva po "urnem vzorcu" koristi: bolnik ne trpi /morfij na 4 ure/. Bolnika čim prej prepričaj, da analgetiki v tej fazi bolezn niso zdravila, ki bi jih jemali po potrebi. Revolucijo je prinesla oblika MST /počasi topljiva morfinska tableta/ in DHC /počasi topljiva kodeinska tabl./, ki se dajeta na 12 ur. Za uvedbo anestetikov v trajni infuziji, uvedbo spinalnega katetra, nevrolozijo je bolnik hospitaliziran, regionalno blokado lahko dobi ambulantno, infiltracijsko blokado lahko da splošni zdravnik. Mislim, da je bojazen, češ da z večjim odmerkom Mo lahko izzoveš blokado dihalnega centra, pretirana.

Še nekaj o **alterantivi**: nikakor se ne daj prepričati, da bi bolnik s podpisom odklonil znanstveno podprto treapijo in se obrnil k alternativnemu načinu, čeprav se "čudeži" dogajajo tudi tam.

Umiranje: Bolnik s pljučnim rakom naj umre doma, med svojimi, ki naj mu skupaj z zdravstvenim osebjem lajšajo odhajanje in smrt.

Predlogi, opozorila, aforizmi kot zaključek

Zdravnik splošne medicine ob prvem stiku s kakovostno zgodnjo diagnostiko - zlasti pa z dobro anamnezo - prispeva k podaljšanju preživetja bolnika s pljučnim rakom.

V okviru zdravstvene oganiziranosti je treba popraviti časovne normative /število minut na enega bolnika/!

Zdravstveno zavarovanje naj pokrije vse stroške za nakup zdravil in pripomočkov za nego rakavih bolnikov.

Paliacija pri kronično rakavem bolniku je navadno edina, nehvaležna, terminalna, pa vendar častna naloga ZSM. Z njo ne podaljšujemo ur, ampak poskrbimo, da bo "konec življenja" vreden človeka. To se lahko zgodi le ob domači postelji bolnika, ne pa za zavesami "umiralnic" in "hiralnic."

Cilj primarne preventive je manj zbolelih, cilj sekundarne preventive pa manj umrlih.

Po enem letu živi manj kot 4% bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom /tega je 20-25% med pljučnimi raki/, če se niso zdravili. Ko ga odkrijemo, je že razširjena bolezen.

Literatura

1. Andreja Kocjančič, Franc Mrevlje: Interna medicina, prva izdaja, EWO d.o.o., Državna založba Slovenije, 1993
2. A.P.Fras: Onkologija. Ljubljana: Katedra za onkologijo in radioterapijo: Onkološki inštitut, prva izdaja, 1994
3. M. Dollinger, Ernest H. Rosenbaum, Greg Cable: Življenje z rakom. Tehniška založba Slovenije, Ljubljana 1995
4. F. Lukič: Rak ni smrt. Založništvo tržaškega tiska, Trst 1980
5. F. H. Mader, H. Weissgerber: Allgemeinmedizin und Praxis, 2. izdaja, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1995
6. Wai-Ching Leung : Clinical examination. Arnold, London, Sydney, Auckland, 1996
7. H. Delbrueck: Tumornachsorge. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986
8. v. H. Hamm: Allgemeinmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. izdaja, 1979
9. 32. Tavčarjevi dnevi: Rak v splošni interni medicini. Medicinski razgledi, Katedra za interno medicino MF, Ljubljana, 1990
10. Suplement: Premagajmo bolečino. Krka Med Farm 1997; 18, Suppl 1
11. Onkološki vikendi : I - XIII.
13. ZZZS,Obm. enota Lj., 28. 8. 98: Ažuriran abecedni seznam prerazvrstite zdravil
14. MKB klasifikacija, 10. revizija

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI RAKA ŠČITNICE

Vera Pompe-Kirn, Neva Volk

Izvleček

Rak ščitnice sodi tako v Sloveniji kot v svetu med redkejše rakave bolezni. Slovenija spada med relativno manj obremenjene države.

V letih 1991-1995 je v Sloveniji zbolelo povprečno letno 15 moških in 50 žensk. Incidenca je v zadnjih letih naraščala pri obeh spolih. Za leta 1991-1995 je bilo izračunano tveganje zbolevanja do 74. leta starosti 0,1/100 za moške in 0,4/100 za ženske. 95% raka ščitnice je epiteljske vrste, od tega pa je bilo največ, 56% pri moških in 53% pri ženskah, papilarnega karcinoma. Izračunana napoved do leta 2009 obeta nadaljnje povečevanje števila novih primerov bolezni. V letih 1991-1995 je bilo 91% vseh bolnikov primarno zdravljenih, od tega jih je v času prvega zdravljenja 96% prišlo na Onkološki inštitut. Zaradi pestrosti histoloških vrst, je bilo prvo zdravljenje različno, 32% bolnikov je bilo zdravljenih s kombinacijo operacije, brahiradioterapije in hormonov. Preživetje bolnikov se je izboljševalo, za zbolele v letih 1988-1992 je bilo petletno opazovano preživetje 61% pri moških in 70% pri ženskah.

Tako zunanje kot genetske dejavnike še vedno proučujejo, najbolj dognan zunanji dejavnik za papilarni karcinom je vsekakor zunanje nizkoenergetsko ionizirajoče sevanje, genetski pa za medularni karcinom ščitnice.

Uvod

Rak ščitnice sodi tako v svetu kot v Sloveniji med redkejše rakave bolezni. Predstavlja en in pol odstotka vseh vrst raka pri ženskah in manj kot pol odstotka pri moških. Zelo je privlačen za podrobne klinične študije, v epidemiološki literaturi pa ni veliko novih poročil o izsledkih analitičnih raziskav. Novejši epidemiološki opisi gibanja incidence in umrljivosti prihajajo iz Ukrajine in Belorusije ter še vedno iz Skandinavije in ZDA, izsledki analitičnih raziskav o dejavniki tveganja pa iz bolj obremenjenih območij ZDA, Izraela, Havajev, Italije in Skandinavije. V Sloveniji smo zadnji podrobnejši epidemiološki opis objavili leta 1993 (1).

Incidenca je po svetu različna, povsod pa pri ženskah dva- do trikrat večja kot pri moških. Pri ženskah navajajo najvišje vrednosti grobe in kumulativne incidenčne stopnje v obdobju 1988-1992 za Filipinke (29/100.000) in Kitajke (15/100.000) s Havajev, Filipinke v ZDA, Japonke (12/100.000) pa tudi za nekatera območja srednje Italije, za Islandijo in Tirolsko (10/100.000). Slovenija se je uvrstila podobno kot Slovaška, Estonija in Latvija s stopnjo 3,6/100.000 med relativno manj obremenjene. Pri moških so zabeležili najvišje vrednosti v Islandiji, in pri Filipincih na Havajih (7 oz. 6/100.000) ter v Izraelu (5/100.000),

pri ostalih narodih na Havajih, ponekod v srednjih Italiji in v ZDA (4/100.000), Slovenija je bila s stopnjo 1,6/100.000 na sredi svetovne lestvice (2).

V članku navajava podroben epidemiološki opis gibanja incidence z napovedjo do leta 2009, preživetje bolnikov z rakom ščitnice v Sloveniji ter pregled izsledkov analitičnih epidemioloških raziskav v svetu.

Gradivo in metode

Gradivo za obdelavo incidence in preživetja so objavljeni (3) in neobjavljeni podatki Registra raka za Slovenijo (Registra). Poleg standardnih opisnih epidemioloških metod je bil za izračun napovedi uporabljen posplošeni linearni model APC (4).

Groba incidenčna stopnja pomeni število vseh novih primerov bolezni, preračunano na število prebivalcev, ponavadi moških ali žensk ločeno, v enem ali več letih.

Kumulativno incidenčno stopnjo uporabljamo za mednarodno primerjavo podatkov in opazovanje časovnega gibanja incidence, kadar imamo opravka z različno starostno strukturo opazovanih populacij oz. se je le-ta v času pri opazovani populaciji spreminjala. S to mero, ki izraža tveganje zbolevanja do vključno 74. leta starosti, se namreč izognemo vplivu različne starostne strukture na izmerjeno incidenco. Izračunamo jo kot petkratno vsoto starostno specifičnih incidenčnih stopenj na 100 ljudi po petletnih starostnih skupinah.

Histološke vrste v Registru od leta 1983 dalje šifriramo po prvi reviziji šifrant SZO ICD-Oncology oz. od leta 1991 po drugi reviziji tega šifrant (5). Le-ta uporabljamo za papilarne in mešane papilarno-folikularne karcinome ščitnice isto šifro.

S kohortno analizo opazujemo trend starostno specifične incidence po posameznih rojstnih kohortah (generacijah, rojenih v različnih časovnih obdobjih), da bi ugotovili, ali so različne generacije različno ogrožene, ker so bile nekatere bolj druge manj izpostavljene nevarnostnim dejavnikom.

Pri raku ščitnice je t.i. učinek obdobja, ko incidenca naraste zaradi drugačne klasifikacije bolezni ali uvedbe novih diagnostičnih metod (radioizotopi, ultrazvok) tako kot npr. pri ledvičnem raku precejšen. Ta učinek ponavadi prizadene vse generacije in vse starostne skupine zbolelih v določenem obdobju.

Napoved incidence je izračunana po osnovnem posplošenem linearnem modelu, ki temelji na domnevi, da vplivajo na incidenco raka starost (A), obdobje (P) in rojstna kohorta (C) s pomočjo programa GLIM (6). Pri računanju smo upoštevali incidenco pljučnega raka v letih 1965-94 ter napoved prebivalcev R Slovenije do leta 2009 (4).

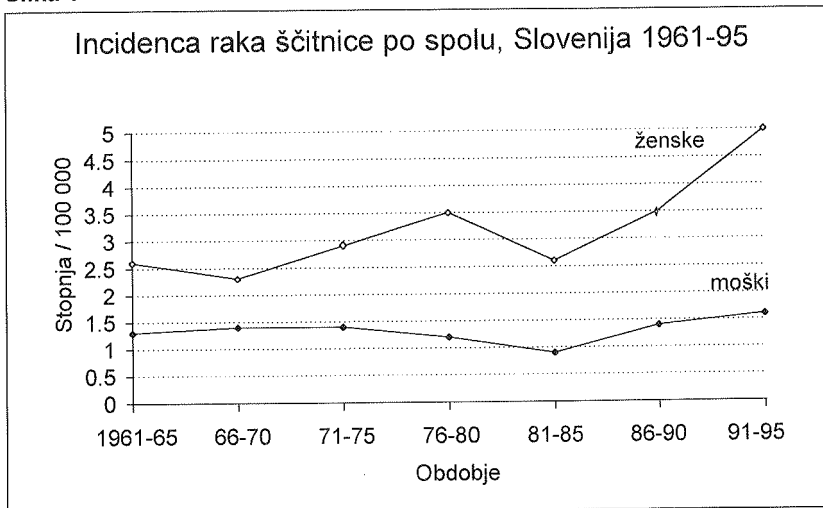
Opazovani odstotek preživetja upošteva vse smrti ne glede na vzrok smrti in je odsev dejanske umrljivosti v opazovani skupini bolnikov. Pričakovani odstotek preživetja pove, kako dolgo bi opazovani bolniki živeli, če ne bi zboleli za rakom. Izračunamo ga s pomočjo tablic umrljivosti in dejanske starostne strukture opazovanih bolnikov. Relativni odstotek preživetja je količnik med opazo-

vanim in pričakovanim odstotkom preživetja, primeren je za opazovanje preživetja različnih starostnih skupin bolnikov in za primerjavo v daljšem časovnem obdobju, ko se je starostna struktura iste populacije spreminjala.

Izsledki

V Sloveniji je v letih 1991-1995 zbolelo letno povprečno 15 moških in 50 žensk, letna nihanja pa so ob tako majhnem številu primerov pravilo. Zato prikazujemo gibanje incidence v Sloveniji s povprečnimi letnimi incidenčnimi stopnjami za petletna obdobja (Slika 1). Incidenca je bila v dolgoletnem povprečju

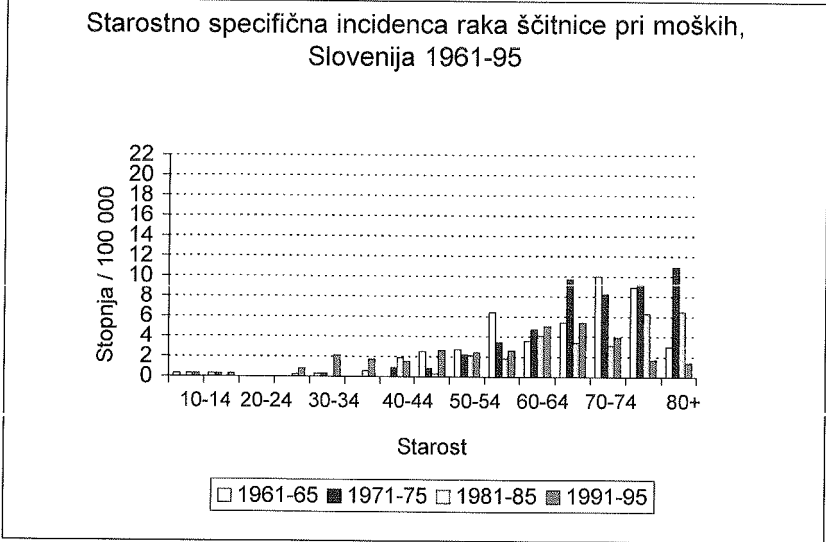
Slika 1



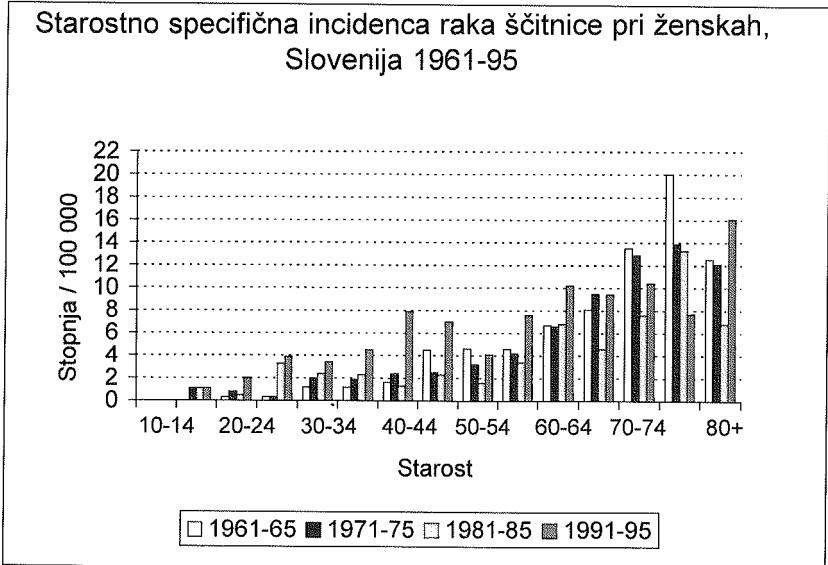
pri ženskah trikrat višja kot pri moških. V zadnjih letih je zmeroma naraščala pri obeh spolih. Za leta 1991-1995 je izračunano tveganje zbolevanja do vključno 74. leta starosti (kumulativna stopnja) za moške 0,1/100 in za ženske 0,4/100. Zanimivejše je gibanje po posameznih petletnih starostnih skupinah. Posamezne primere raka ščitnice smo registrirali že v starosti 10-14 let, pred 10. letom je bil izjemen, po 25. letu pa skoraj reden pojav. Pri ženskah je v letih 1961-1995 incidenca vseskozi naraščala samo v starostnih skupinah do 40. leta starosti. V kasnejši starosti je v obdobju 1981-85 upadala, v zadnjih desetih letih opazovanja pa je ponovno naraščala. Manj zakonitosti opazimo pri moških zaradi manjšega števila primerov, po 55. letu pa se je incidenca manjšala do konca opazovanega obdobja (Slika 2).

Po modelu APC se kohortni učinek stopnjuje za moške, rojene po letu 1940, in za ženske po letu 1930, učinek obdobja je izrazit za sedemdeseta leta in ponovno za drugo polovico osemdesetih in prvo polovico devetdesetih let. Izračunana napoved (Slika 3) obeta nadaljnje povečevanje absolutnega števila novih bolnikov vse do leta 2009.

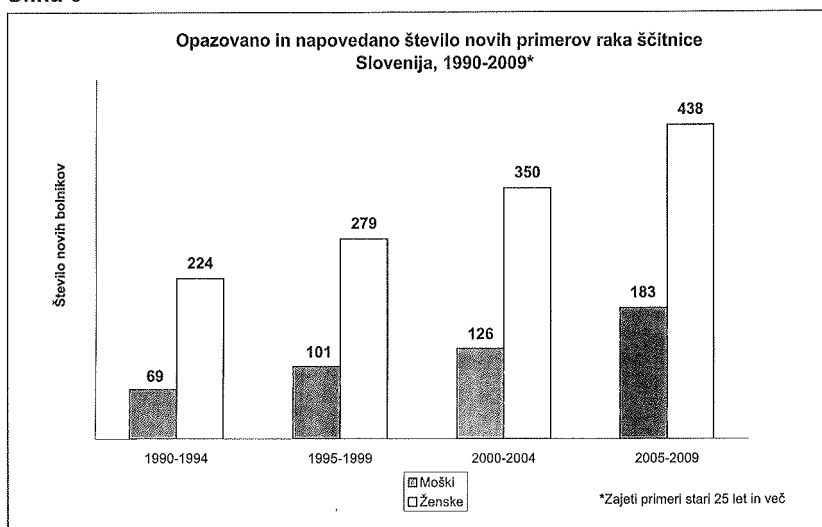
Slika 2a



Slika 2b



Slika 3



Histološke vrste in njihov delež med registriranimi primeri raka ščitnice za obdobje 1990-1995 kaže tabela 1. Okoli 95% rakov je bilo epiteljske vrste, med

Tabela 1: Histološke vrste raka ščitnice v Sloveniji, 1990-1995

Histološka vrsta	Število		Odstotek	
	moški	ženske	moški	ženske
papilarni karcinom	49	152	56%	53%
folikularni karcinom	11	40	13%	14%
medularni karcinom	7	9	8%	9%
karcinom Huertlejevih c.	3	22	3,5%	8%
anaplastični karcinom	11	37	13%	13%
ploščatocel. karcinom	1	-	1%	-
karcinom NDO	3	7	3,5%	2%
drobnocel. karcinom	-	1	-	1%
maligni limfom	-	15	-	5%
malignom NDO	-	1	-	1%
hemangiosarkom	-	1	-	1%
SKUPAJ	85	285	100%	100%

temi največ primerov papilarnega adenokarcinoma (56% pri moških in 53% pri ženskah), sledila sta folikularni in anaplastični karcinom. Pri moških je bilo relativno več medularnega karcinoma, pri ženskah pa karcinoma Huertlejevih celic. Ne-Hodgkinovi maligni limfomi so se v opazovanih letih pojavljali le pri ženskah. Zabeležili smo tudi posamezne primere redkih histoloških vrst (1 ploščatocelični karcinom, 1 mikrocelularni karcinom in 1 hemangiosarkom).

Preživetje bolnikov z rakom ščitnice za vse histološke vrste skupaj se je v letih 1963-1990 v Sloveniji precej izboljšalo, največji skok v izboljšanju smo zabeležili za obdobje 1973-1977 (5). V vseh šestih opazovanih obdobjih je bilo preživetje moških slabše. Za zadnje obdobje opazovanja 1988-1992, smo zabeležili nadaljnje izboljšanje: pri moških je bilo opazovano petletno preživetje 61% in relativno 70%, pri ženskah pa 70% opazovano in 77% relativno.

V letih 1991-1995 so nove bolnike z rakom ščitnice diagnosticirali po vseh večjih bolnišnicah Slovenije. Od skupaj 327 so jih največ, 35% ugotovili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, 17% na Kliniki za nuklearno medicino, 13% na Kliniki za torakalno kirurgijo, 3% na drugih klinikah (npr. Kliniki za otorinolaringologijo, na Golniku), 11% v Mariboru, 8% v Celju, 3% v Slovenj Gradcu in 3% v Izoli in v manjšem odstotku drugod.

Prvo zdravljenje se je pričelo v 70% na Onkološkem inštitutu, 18% na Kliniki za torakalno kirurgijo, 7% v bolnišnici Maribor in 3,5% v bolnišnici Slovenj Gradec. V času prvega zdravljenja je prišlo na Onkološki inštitut še 26% bolnikov, skupno torej 96%.

Zaradi pestrosti histoloških vrst smo registrirali tudi veliko pestrost v načinih zdravljenja. Po podatkih Registra je bilo največ, 32% bolnikov zdravljenih s kombinacijo operacije, brahiterapije in hormonov, 23% z operacijo in hormoni, 27% je bilo v kombinaciji z drugimi načini tudi obsevanih, samo operiranih je bilo 7,5% bolnikov, samo obsevanih pa 3%, ostali so bili zdravljeni z različnimi drugimi kombinacijami, nekateri tudi s citostatiki.

Nevarnostni dejavniki in razpravljanje

Pri proučevanju nevarnostnih dejavnikov je tudi pri raku ščitnice pomembna opredelitev histološke vrste za opazovane primere. Tako še največ vemo o nevarnostnih dejavnikih papilarnega, folikularnega in medularnega karcinoma, medtem ko o etiologiji anaplastičnega karcinoma tudi v novejši epidemiološki literaturi ni posebnih razlag. Kljub izboljšanemu razumevanju nekaterih nevarnostnih dejavnikov je tako na tem področju še veliko nedogranega.

Med najbolj znane nevarnostne dejavnike sodi kratkotrajna izpostavljenost zunanjemu nizkoenergetskemu ionizirajočemu sevanju. Le-to je nevarno predvsem za papilarni, manj za folikularni karcinom, anaplastični karcinom pa naj ne bi bil vzročno povezan s sevanjem (7). V preteklosti je bilo opravljenih veliko analitičnih epidemioloških študij o pojavu raka ščitnice v skupinah ljudi, izpostavljenih sevanju. Zadnja skupna analiza sedmih študij o vplivu zunanjega sevanja na raka ščitnice med preživelimi po eksploziji atomskih bomb, med otroci, obsevanimi zaradi povečanega priželjca ali drugih nerakavih bolezni glave in vratu ali zbolelih za rakom, ter med bolnicami, obsevanih zaradi raka materničnega vratu, je potrdila že znana dognanja (7). Učinek sevanja je bil odvisen od obsevalne doze in starosti osebe med izpostavljenostjo sevanju. Za bolnike, izpostavljene sevanju v otroštvu, so na enoto (Gray) prejetega sevanja izračunali relativno tveganje 7,7 (95% intervali zaupanja 2,1-28,7). Relativno tveganje je bilo pri mlajših od 5 let dvakrat večje kot v starosti 5-15

let. Presežek rakov se je pojavil pet let po izpostavljenosti, najvišje vrednosti je relativno tveganje doseglo po 15-29 letih in bilo povečano še po 40 letih (7).

Še vedno proučujejo notranjo izpostavljenost ščitnice visokoenergetskim žarkom beta pri diagnostičnih in terapevtskih odmerkih ^{131}J . Opazovanje velikega števila preiskovancev na Švedskem (8 in v Sloveniji (9), je nakazalo možnost karcinogenega vpliva nizkih odmerkov ^{131}J , vendar natančna ocena relativnega tveganja na osnovi teh izsledkov zaradi neupoštevanja številnih begavih spremenljivk zaenkrat ni možna (8).

Po nesreči jedrskega reaktorja v Černobilu aprila 1986 so bili radioaktivnemu onesnaženju izpostavljeni milijoni ljudi. Med otroci v Belorusiji in Ukrajini so po letu 1990 ugotovili nepričakovano povečanje incidence raka ščitnice, predvsem papilarnega karcinoma (10). Povečano incidenco so v istem obdobju opazili tudi med otroci v državi Connecticut, ZDA, ki pa so bili izpostavljeni mnogo nižjim odmerkom sevanja (11).

Morebitne posledice dolgotrajne izpostavljenosti nizkim odmerkom sevanja so raziskovali med prebivalci iz okolice jedrskih reaktorjev in odlagališč jedrskih odpadkov v Sellafieldu in Pensilvaniji ter med prebivalci področij z velikim naravnim sevanjem, vendar med njimi povečanja incidence raka ščitnice niso ugotovili (12, 13).

Poklicna izpostavljenost majhnim odmerkom sevanja 2- do 3-krat poveča tveganje zbolevanja za rakom ščitnice med rentgenskimi delavci (14, 15), o povečanem tveganju med delavci v jedrskih reaktorjih pa zaenkrat ni prepričljivih podatkov (12).

Drugi dejavniki, ki jih povezujejo s pogostejšim zbolevanjem za rakom ščitnice, so tudi predhodne benigne bolezni ščitnice: adenomi, golšavost, Hashimotov tiroiditis. Opisano je bilo do 17-krat povečano relativno tveganje za folikularni karcinom pri golšavosti (16, 17), največje, 25- do 33-krat povečano relativno tveganje za papilarni karcinom pa so ugotovili pri adenomih (16, 17, 18). Vloga tireotoksikoze pri nastanku ščitničnega raka ni pojasnjena. Po nekaterih poročilih naj bi bolniki s Hashimotovim tireoiditisom pogosteje zbolevali za limfomi ščitnice (13).

Dejstvo, da zbolijo trikrat več žensk kot moških, navaja raziskovalce na povezanosti med spremembami hormonskega stanja pri ženskah med reprodukcijo in zbolevanjem za rakom. Ugotovili so povečano tveganje pri večjem številu nosečnosti (19), po spontanem in umetno izzvanem splavu (18, 20, 21). Uporaba oralnih hormonskih kontraceptivov poveča relativno tveganje za 1,7-krat predvsem pri nedavni uporabi (21), hormonska nadomesta terapija z estrogeni pa na tveganje ni vplivala (22). Tveganje zbolevanja zvišuje tudi prekomerna telesna teža v reproduktivnem obdobju (21, 22, 23).

Genetski dejavniki so najbolj dognani za medularni karcinom ščitnice (13). Družinska oblika, ki predstavlja 20 % tega raka, se deduje avtosomno dominantno in se pojavi samostojno ali v sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije 2 (MEN 2). Sindrom nastane zaradi mutacije protoonkogena z zapisom za transmembranski receptor s tirozin-kinazno aktivnostjo, ki se nahaja na 10.

kromosomu. Poznavanje specifičnih mutacij v omenjenem genskem zapisu omogoča presejanje prizadetih družin in zgodnje ukrepanje pri nosilcih tega gena. Z vpletenostjo genetskih dejavnikov v patogenezo papilarnega karcinoma ščitnice razlagajo tudi veliko incidenco tega raka na Islandiji (24) in povečano tveganje zbolevanja pri bolnikih z družinsko polipozo kolona (13).

V nekaterih raziskavah bolnikov z mutiplimi primarnimi raki so ugotovili, da bolniki z rakom ščitnice pogosteje zbole še za drugimi raki (13). V raziskavi kohorte slovenskih bolnikov s karcinomom ščitnice, ugotovljenim v obdobju 1971-1993, je bilo statistično značilno približno dvakrat povečano samo skupno tveganje zbolevanja za katerikoli rakom pri moških (25).

Izsledki raziskav o vplivu prehrane - vsebnosti joda v hrani, sadja, t.i. strumogene zelenjave, kalcija in vitamina D, rib - so pogosto protislovni. Tako so v Italiji ugotovili, da škrobna živila in živalske maščobe zvečujejo tveganje zbolevanja, zelenorumenena zelenjava, ribe - kot vir joda - in gnat pa delujejo zaščitno (26), na Švedskem so v predelih endemske golše ugotovili, da križnice zvečujejo tveganje (27). Na Havajih so med rizična živila uvrstili ribe, med zaščitna pa strumogeno zelenjavo, npr. zelje, ohrovt in druge križnice (22). Slednje poleg strumogenih tioglukozidov vsebujejo tudi nekatere zaščitne snovi proti raku (indoli, izotiocianati, vitamin A, C idr.). Tudi izsledki raziskav o vplivu alkohola na tveganje zbolevanja so protislovni (27, 28).

V področjih endemske golšavosti, za katero je značilno pomanjkanje joda v hrani in vodi, večina raziskovalcev poroča o veliki incidenci folikularnega in anaplastičnega karcinoma ščitnice. V področjih, bogatih z jodom, sicer prevladuje papilarni karcinom, stopnja incidence folikularnega karcinoma pa je tudi velika (Islandija, Havaji) (29). Ugotovili so, da se je v nekaterih predelih endemske golšavosti po večletnem jodiranju soli incidenca raka ščitnice nekoliko povečala ali pa ostala nespremenjena, spremenilo pa se je razmerje med histološkimi vrstami: povečal se je delež papilarnega, zmanjšal pa delež agresivnejših oblik folikularnega in anaplastičnega karcinoma (30).

Zaključimo lahko, da Slovenija še vedno spada med države z relativno majhnim tveganjem zbolevanja za rakom ščitnice in da so Tirolska v Avstriji in posamezni kantoni v Švici, prav tako poznani po endemični golšavosti, še vedno bolj obremenjeni.

Ne moremo pa prezreti dejstva, da se incidenca po predhodnem zmanjšanju v začetku 80. let v zadnjih 10 letih tudi v Sloveniji veča in to v vseh starostnih skupinah do vključno 74. leta starosti in da izračun napovedi, ki temelji na domnevi, da bodo trendi v napovedani prihodnosti takšni, kot so bili v opazovanem obdobju 1961-1994, obeta do leta 2009 nadaljnje večanje števila novih bolnikov. Pri vsaki napovedi pa smo previdni in jo lahko uporabljamo le orientacijsko.

O večanju incidence poročajo tudi iz države Connecticut v ZDA (31), Anglije (32) in Norveške (33). Incidenca se je povečala na račun papilarnega karcinoma. V ZDA so podatke obdelali podobno kot mi tudi z modelom APC in so poleg razumljivega učinka obdobja za čas uvajanja novih diagnostičnih pre-

iskav (najprej scintigrafije in nato ultrazvoka) ugotovili tudi jasen kohortni učinek tako pri moških kot pri ženskah. Za generacije rojene, po letu 1920, se je tveganje zbolevanja povečevalo vse do tistih, rojenih okoli leta 1950. Za prve generacije so našli razlago predvsem v množičnem zdravljenju benignih sprememb glave in vratu pri otrocih z obsevanjem v obdobju 1920-1950. Takšno zdravljenje v Evropi ni bilo razširjeno, o večanju incidence in vedno večji obremenitvi kohort v obdobju 1920-1955 pa poročajo tudi iz Anglije in Norveške. V naši analizi smo za Slovenijo ugotovili stopnjevanje kohortnega učinka za moške, rojene po letu 1940, in ženske po letu 1930 brez nakazane ga upadanja za generacije, rojene v 60. letih. Kaj vse je utegnilo vplivati na takšno gibanje incidence v Sloveniji, nam pove pregled do danes znanih nevarnostnih dejavnikov. Tudi učinki obdobja zaradi uvajanja in širjenja novih diagnostičnih metod (širjenja uporabe scintigrafije in citologije konec 60. let in ultrazvoka v drugi polovici 80. let in natančnejši histološki pregledi operativnih preparatov) niso zanemarljivi (34). V kakšni meri so utegnili vplivati množični preventivni pregledi šolarjev z diaskopijo v petdesetih letih, ne vemo, prav tako ostaja tudi v Sloveniji odprto vprašanje vpliva jodirane soli. Delež papilarnega karcinoma med novoodkritimi pa se je tudi v Sloveniji povečal.

Literatura

1. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka na ščitnici v Sloveniji. *Radiol Oncol* 1993; 27(Suppl 6): 58-65.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al, eds. *Cancer incidence in five continents*. Vol 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997 (IARC Sci Publ 143).
3. Incidenca raka v Sloveniji 1965 - 1995. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1968 - 1998.
4. Pompe-Kirn V, Japelj B, Primic Žakelj M: Napoved incidence raka do leta 2009. Raziskovalno poročilo. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1998.
5. *International classification of diseases for oncology*. Geneva: World Health Organization, 1976, 1990.
6. Francis B, Green M, Payne C, eds. *The GLIM System. Release 4. Manual*. Oxford: Clarendon Press, 1994.
7. Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141: 259-77.
8. Hall P, Mattsson A, Boice JD Jr. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat Res* 1996; 145: 86-92.
9. Hojker S. Vpliv uporabe radioaktivnega joda v medicini na incidenco malignomov. Disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1994.
10. Abelin T, Averkin JI, Egger M et al. Thyroid cancer in Belarus post-Chernobyl: improved detection or increased incidence? *Soz Pravitivmed* 1994; 39: 189-97.
11. Mangano JJ. A post-Chernobyl rise in thyroid cancer in Connecticut, USA. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5: 75-81.

12. Boice JD Jr, Lubin JH. Occupational and environmental radiation and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 309-22.
13. Ron E. Thyroid cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York, Oxford: Oxford University Press, 1996:1000-21.
14. Boice JD Jr, Mandel JS, Doody MM, Yoder RC, McGowan R. A healthy survey of radiologic technologists. *Cancer* 1992; 69:586-98.
15. Hallquist A, Hardell L, Degerman A, Boquist L. Occupational exposures and thyroid cancer: results of a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2: 345-9.
16. McTiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to previous exposure to radiation therapy and history of thyroid disease. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 575-81.
17. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C et al. Previous thyroid disease and risk of thyroid cancer in Switzerland. *Eur J Cancer* 1991; 27: 85-8.
18. Ron E, Kleinerman RA, Boice JD, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1-12.
19. Akslen LA, Nilssen S, Kvale G. Reproductive factors and risk of thyroid cancer: a prospective study of 63,090 women from Norway. *Br J Cancer* 1992; 65: 772-4.
20. Preston-Martin S, Bernstein L, Pike MC, Maldonado AA, Henderson BE. Thyroid cancer among young women related to prior thyroid disease and pregnancy history. *Br J Cancer* 1987;55:191-5.
21. Preston-Martin S, Jin F, Duda MJ, Mack WJ. A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People's Republic of China). *Cancer Causes Control* 1993; 4: 431-40.
22. Kolonel LN, Hankin JH, Wilkens LR, Fukunaga FH, Hinds MW. An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 223-34.
23. Paoff K, Preston-Martin S, Mack WJ, Monroe K. A case control study of maternal risk factors for thyroid cancer in young women (California, United States). *Cancer Causes Control* 1995; 6: 389-97.
24. Ron E, Kleinerman RA, LiVolsi VA, Fraumeni JF Jr. Familial nonmedullary thyroid cancer. *Oncology* 1991; 48: 309-11.
25. Edhemović I, Volk N, Auersperg M. Second primary cancers following thyroid cancer in Slovenia.: a population-based cohort study. *Eur J Cancer* (in press).
26. Franceschi S, Levi F, Negri E, Fassina A, La Vecchia C. Diet and thyroid cancer: a pooled analysis of four European case-control studies. *Int J Cancer* 1991; 48: 395-8.
27. Galanti MR, Hansson L, Bergström R et al. Diet and the risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a popular-based case-control study in Sweden and Norway. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 205-14.
28. Franceschi S, Fassina A, Talamini R et al. Risk factors for thyroid cancer in northern Italy. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 578-84.
29. Petterson B, Coleman M, Ron E, Adami H-O. Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *Int J Cancer* 1996; 65: 13-9.

30. Riccabona G, Tötsch M, Kemmler G, Oberaigner W, Moncayo R. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. *Thyroid* 1997; 7: 733-41.
31. Zheng T, Holford TR, Chen Y et al. Time trend and age-period-cohort effect on incidence of thyroid cancer in Connecticut, 1935-1992. *Int J Cancer* 1996; 67: 504-9.
32. Dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Thyroid cancer epidemiology in England and Wales: time trends and geographical distribution. *Br J Cancer* 1993; 67: 330-40.
33. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatre E. Incidence pattern of thyroid cancer in Norway: influence of birth cohort and time period. *Int J Cancer* 1993; 53: 183-7.
34. Šuštaršič J. Zgodovina nuklearne medicine v Sloveniji. Ljubljana: Radiology and Oncology, 1994.

RAK ŠČITNICE - DIAGNOSTIKA

Nikola Bešič, Sergej Hojker, Ana Pogačnik

Uvod

V razvitejših deželah obične bolnik s karcinomom ščitnice zdravnika največkrat zaradi počasne rasti nebolečega gomolja v ščitnici. V manj razvitih pa ni redko, da pride bolnik na pregled že z ogromnim tumorjem, ki je rasel več let, pa je bolnik poiskal pomoč šele, ko so se pričele težave z dihanjem ali požiranjem. Velikost karcinomov ščitnice pri naših bolnikih je zato večja, kot jo opisujejo v drugih deželah, tako v primerjavi s področji endemske golšavosti, kot področji, kjer je v hrani dovolj joda. Tudi delež bolnikov z oddaljenimi zasevki je med našimi bolniki večji kot npr. v Srednji Evropi ali ZDA. Vzrok napredovalosti bolezni pri nas ni samo v zdravstveni neprosvetljenosti prebivalstva, pač pa najbrž tudi v pozni ugotovitvi bolezni. V tem zapisu so zbrani napotki, kako razločevati benigne bolezni ščitnice od karcinoma.

Gomolji v ščitnici so pogosti, še posebno na področjih endemske golšavosti. Ker tudi Slovenija sodi med taka področja, predstavlja za klinike velik problem, kako med številnimi bolniki z gomolji v ščitnici odkriti obolele za karcinomom, saj se v nasprotju z benigno golšo karcinom ščitnice pojavlja zelo redko. Po podatkih v ameriški literaturi naj bi bil med tisoč gomolji v ščitnici le en karcinom. V Sloveniji je zaradi endemske golšavosti karcinom med gomolji v ščitnici še bolj redek. Po podatkih registra raka RS smo v Sloveniji leta 1993 diagnosticirali karcinom ščitnice pri 72 bolnikih. To leto je bila v Sloveniji incidenca na 100.000 prebivalcev pri moških 1,34 in pri ženskah 5,75.

Anamneza in in klinični status

Karcinom ščitnice je pogostejši, kadar je v družini multipla endokrina neoplazija (MEN), medularni ali papilarni karcinom ščitnice, familiarna polipoza (Gardnerjev sindrom) ali sindrom multiplih hamartomov (Cowdenov sindrom). Rak ščitnice se pojavlja pogosteje pri bolnikih, ki so bili obsevani v področju glave, vratu ali prsnega koša.

Verjetnost, da je zatrdlina v ščitnici karcinom, je pri moškem kar trikrat večja kot pri enako stari ženski. Več kot 50% solitarnih gomoljev, ki jih odkrijemo v ščitnici otrok ali najstnikov, so karcinomi ščitnice. Verjetnost karcinoma ščitnice je velika tudi, ko nastane gomolj v ščitnici na novo po 60. letu starosti.

Najpogostejši vzrok rasti gomolja v ščitnici je rast ciste v multinodozni golši, karcinom ščitnice se pojavlja le redko. **Za karcinom ščitnice je praviloma značilna počasna, neboleča, a vztrajna rast tumorja.** Dobro diferencirani karcinom lahko raste izredno počasi in je včasih prisoten več let, preden se postavi diagnozo. Za onkologe je vsaka neboleča rast gomolja v ščitnici sumljivi-

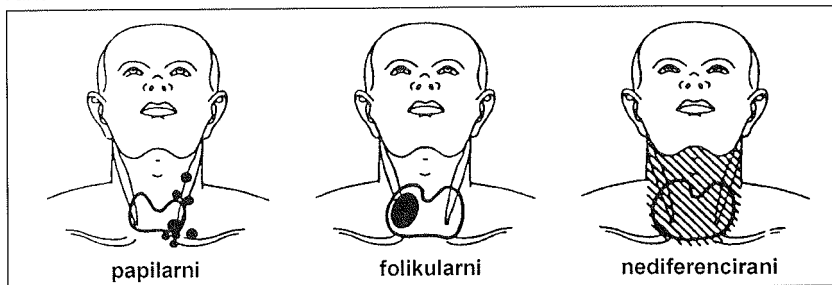
va za karcinom ščitnice. Pri hitri, a vztrajni rasti tumorja ščitnice, ki traja nekaj tednov ali par mesecev, je potrebna nujna diagnostična obdelava, saj je možno, da se je pojavil eden najbolj malignih tumorjev pri človeku - anaplastični karcinom ščitnice. Rast gomolja ščitnice, kljub dobri zavori TSH ob supresiji s ščitničnimi hormoni, govori v prid temu, da je to karcinom ščitnice in ne benigni proces.

S palpacijo ugotavljamo difuzno povečanje ščitnice ali solitarni tumor ali dominantni gomolj v multinodozni golši. V difuzno povečani ščitnici je rak ščitnice redek. Verjetnost, da gomolj v ščitnici vsebuje karcinom, je večja pri solitarnih kot pri multiplih gomoljih. **Če je solitarni tumor trd in/ali fiksiran, je možnost karcinoma večja. Vendar tudi popolna pomičnost tumorja ne izključuje karcinoma.** Pri multinodozni golši pogosto zatipamo poleg elastičnih in mehkih tudi trde, kalcinirane gomolje, ki pa v nasprotju z karcinomom ne rastejo. Kadar v multinodozni golši raste dominantni gomolj, je verjetnost karcinoma enako velika kot pri rasti solitarnega tumorja. Če se velikost nodozne ščitnice ne spreminja, je verjetnost, da vsebuje karcinom, manj kot 10%.

Palpacija področnih bezgavk je obvezna pri pregledu bolnika, pri katerem sumimo, da ima karcinom ščitnice. **Najdba povečane bezgavke ob prisotnosti tumorja ščitnice na isti strani vratu govori v prid karcinoma.** Še posebno pogosto najdemo metastatske bezgavke pri papilarnem karcinomu ščitnice. V tem primeru so metastatske bezgavke pogosto cistično spremenjene.

Tako kot ni značilne klinične slike, s katero bi razlikovali benigne bolezni ščitnice od malignoma, tudi ni značilne slike posameznih vrst karcinoma ščitnice. Največkrat je papilarni karcinom ščitnice trd na otip, lahko ima žarišča v obeh režnjih ščitnice (Slika 1). Papilarni karcinom zaseva v vratne bezgavke, a le redko v pljuča in ima dobro prognozo.

Slika 1: Shematični prikaz palpatornega izvida pri različnih vrstah ščitničnega raka



Folikularni karcinom je ob diagnozi v Sloveniji pri večini bolnikov večji od 4 cm, trše elastične konsistence in v 20% fiksiran na okolne strukture. Zaseva hematogeno v kosti in pljuča. Kadar je oksifilno transformiran (Hürthlejev), zaseva v pljuča in kosti, pa tudi v vratne bezgavke. Slabšo prognozo pri folikularnem tumorju ščitnice imajo bolniki starejši od 45 let, tisti s T4 tumorjem, oddaljenimi zasevki in slabše diferenciranim tumorjem.

Pri anaplastičnem karcinomu je tumor večinoma velik vsaj 10 cm, z difuzno, kot kamen trdo infiltracijo vseh struktur na vratu, popolno fiksacijo proti traheji in pogosto tudi proti torakalni aperturi (Slika 1). Pri polovici bolnikov so že prisotni oddaljeni zasevki. Prognoza je zelo slaba, saj dlje kot eno leto živi le 10% bolnikov.

Težave s požiranjem ali dihanjem, hripavost in inspiratorni stridor so prisotni pri lokalno napredovali bolezni. Kašelj, težave z dihanjem, bolečine v skeletu ali nevrološki izpadi nas opozarjajo na oddaljene zasevke.

Ultrazvok

Z UZ preiskavo lahko dobimo pomembne podatke o morfologiji ščitnice, zato je ta metoda obvezni sestavni del pri tirološki obdelavi bolnika. Ocenjujemo velikost ščitnice, difuzno ali nodozno spremenjenost ščitnice, velikost in strukturo gomoljev, odnos tumorja do okolnih struktur, povečane bezgavke na vratu, z Dopplersko preiskavo pa trombozo vene jugularis interne. Karcinom ščitnice je praviloma hipoehogen, le izjemoma hiperehogen.

Ob klinično solitarnem tumorju s pomočjo ultrazvoka pogosto ugotovimo še multinodozno ščitnico, kar nam pomaga pri planiranju obsega operacije ščitnice. Z UZ preiskavo lahko objektivno izmerimo velikost, s ponovitvijo preiskave pa tudi spremembo velikosti gomoljev ali tumorja.

V področjih endemske gošavosti se za nadaljno diagnostično obdelavo odločamo na osnovi kliničnega in UZ pregleda. Na primer pri multinodozni gošči, ki ne raste in v kateri so vsi gomolji hiperehogeni, se ne odločimo za citološko punkcijo.

Citodiagnostika

Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) je splošno sprejeta kot prva diagnostična metoda za opredelitev tumorjev v ščitnici. Metoda je hitra, enostavna, poceni, zanesljiva in najbolj pomembna kot preoperativna diagnostična metoda solitarnih ščitničnih gomoljev. V zadnjem času je še pridobila na svoji vrednosti v kombinaciji z ultrazvočno (UZ) preiskavo predvsem pri diagnostiki endemičnih golš in majhnih tumorjev. Predoperativna citodiagnostika je pomembna predvsem zato, da se zmanjša število operiranih bolnikov, da se poveča delež karcinomov med operiranimi gomolji in da se odkrije čim več zgodnjih stadijev bolezni. Poleg diagnostike primarnih tumorjev se ABTI uporablja po zdravljenju za ugotavljanje ostanka tumorja ali ponovitve bolezni, za odkrivanje metastaz in za ocenjevanje uspešnosti zdravljenja med kemoterapijo.

Zanesljivost

Zanesljivost citodiagnostike tumorjev ščitnice variira glede na tip tumorja, način izvajanja aspiracijske biopsije in na izkušnost citopatologa, ki diagnosticira proces. Občutljivost metode je v rokah izkušenega citopatologa visoka, to velja predvsem za papilarne, medularne in anaplastične karcinome, medtem ko diferenciacija dobro diferenciranega folikularnega karcinoma od adenoma ni

mogoča, ker ju v tkivnih vzorcih razločujemo na podlagi strukturne ureditve in odnosa do okolnega tkiva in žil, ki jih v vzorcih ABTI ne vidimo. Prav tako ni mogoče razlikovati med Hürthlejevimi adenomom in karcinomom. Take tumorje opredelimo kot folikularne neoplazme, oziroma kot Hürthlejeve tumorje. Nadaljen potek zdravljenja teh bolnikov je odvisen od presoje klinika, ki, glede na rizične faktorje, oceni ali je potrebna nadaljna opredelitev procesa s histopatološko preiskavo.

Diagnostično zanesljivost ABTI omejuje poleg že omenjene težke interpretacije nekaterih lezij tudi način vzorčenja. Pri slepem odvzemu, ko iglo usmerjamo samo s palpacijo, lahko zgrešimo majhen tumor, ki leži ob večjem benignem gomolju. Napačno negativnim izvidom se izognemo s pomočjo UZ vodenih aspiracijskih biopsij. S pomočjo UZ lahko zadanemo z iglo tumorje velike samo 5 mm.

Napačno pozitivni izvidi so izjemno redki in ne presegajo 1%. Delež neuspešnih aspiracijskih biopsij je različno velik in ni odvisen samo od objektivnih dejavnikov, ampak tudi od izkušenosti izvajalca ABTI. Ščitnica je zelo prekrvljen organ, zato pri aspiraciji dobimo obilo krvi brez celičnih elementov ščitnice, še posebno, če punktiramo z debelo iglo. Neustrezen vzorec dobimo tudi pri cističnih spremembah, ki so najpogosteje razlog bodosi neustreznim ali napačno negativnim izvidom.

Pri diagnostiki tumorjev v ščitnici je zelo pomembno dobro sodelovanje med citodiagnostikom in klinikom. Citodiagnostika ščitničnih lezij brez kliničnih podatkov o velikosti, rasti, UZ preiskavi ščitnice in podatkih o nivoju ščitničnih hormonov v krvi bolnika je manj zanesljiva in je zato dobro izpolnjena napotnica "conditio sine qua non" za zanesljivo diagnozo.

Uporaba dodatnih tehnik

Tako kot v patologiji tudi v citopatologiji uporabljamo imunocitokemične reakcije, za diferenciacijo tumorjev in za ločevanje vnetnih procesov od limfomov. Dokazovanje kalcitonina oziroma tiroglobulina v celicah, je nepogrešljivo pri diferenciaciji medularnega karcinoma od ostalih karcinomov, kakor tudi za odkrivanje metastaz. Za diferenciacijo tireoditisov od malignih limfomov pa uporabljamo imunoglobulinske lahke verige in B- in T-celične antigene.

Kontraindikacije

Kontraindikacije za ABTI ščitnice niso poznane pri bolnikih, ki dobro sodelujejo pri posegu. Aspiracija ni priporočljiva pri otrocih, ki ne sodelujejo in je nevarnost, da se bodo nenadoma med posegom premaknili.

Zapleti

Z ABTI lahko povzročimo manjšo krvavitev ali pa nekrozo prevsem pri punkciji adenomov. Hematom lahko povzroči manjšo bolečino ali neprijeten občutek, ki spontano izgine. Če pridemo z iglo v trahejo lahko povzročimo blag kašelj in minimalen izpljunek krvi, ki mine v nekaj minutah. Zaradi tega je pomembno,

da ABTI izvajamo s tanko iglo premera 0.7 mm in da izvajamo aspiracijo nežno ob tem, da bolnik med posegom ne govori in ne požira sline.

Laboratorijske preiskave

Večina bolnikov s karcinomom ščitnice je eutirotična, vendar niti hipertireoza niti hipotireoza ne izključujeta karcinoma. Poleg anamnestične in klinične ocene stanja hormonske aktivnosti ščitnice je potrebno objektivizirati hormonski status z določitvijo serumskega nivoja TSH (s tretjo generacijo testov TSH), po potrebi tudi ščitničnih hormonov (prosti T_3 in prosti T_4). Vedno določimo nivo tumorskega markerja tiroglobulina, pri sumu na medularni karcinom ščitnice pa kalcitonin in CEA. Zvišan nivo serumskega tiroglobulina se pojavlja tako pri malignih kot pri benignih obolenjih ščitnice. Določanje tiroglobulina pa uporabljamo za spremljanje stanja bolezni po operaciji ščitnice.

Scintigrafske preiskave

Scintigrafija ščitnice s tehnejem in radioaktivnim jodom (^{131}J) sta se še pred nekaj leti redno uporabljali v diagnostiki solitarnih gomoljev v ščitnici. Scintigrafska preiskava pokaže sicer funkcijsko stanje ščitnice, ni pa na osnovi scintigrafske slike mogoče razločiti med benignim in malignim procesom. Biološki potencial tumorja ščitnice sedaj mnogo bolje in natančneje opredelimo s citološkim pregledom biopsičnega materiala, ki ga dobimo s pomočjo ultrazvočno vodene biopsije.

Scintigrafijo z ^{131}J in tehnejem še vedno naredimo pri sumu na avtonomi nodus v ščitnici, v sklopu meritev kopičenja izotopa pred morebitno aplikacijo terapevtske doze ^{131}J in pri iskanju oddaljenih zasevkov.

Scintigrafijo z MIBI uprabljamo pri tumorjih Hürthlovih celic in pri metastatskem karcinomu, scintigrafijo z DMSA in MIBG pri medularnem karcinomu ščitnice, scintigrafijo z galijem pri anaplastičem karcinomu ščitnice, scintigrafijo skeleta pa pri sumu na skeletne zasevke.

Druge slikovne preiskave

CT preiskavo porablamo pri lokoreginalno napredovalem karcinomu za planiranje zdravljenja in pri iskanju oddaljenih zasevkov. Rentgenska preiskava požiralnika nam pove, ali lokalno napredovali tumor vrašča proti požiralniku ali ga le odriva.

ORL pregled

Paraliza glasilke na strani tumorja ščitnice govori v prid karcinoma ščitnice s prizadetostjo povratnega živca. Pri hripavosti je potrebno napraviti indirektoškopski pregled grla. Indirektoškopski pregled gibljivosti glasilk obvezno moramo napraviti pred vsako operacijo ščitnice, da ugotovimo morebitno paralizo glasilke. Pri operaciji na kontralateralni strani od paretične glasilke moramo biti skrajno previdni, da ne poškodujemo povratnega živca, saj je pri obojestranski paralizi glasilke večinoma potrebna traheostoma.

Povzetek

Pri razločevanju benignih od malignih obolenj v ščitnici si poleg anamneze in kliničnega statusa pomagamo z ultrazvočno preiskavo in citološko punkcijo.

Literatura

1. Auersperg M. Maligni tumorji ščitnice. In: Kocijančič A, Mrevlje F eds. Interna medicina. Državna založba Slovenije, 1993: 619-24.
2. Avčin J. Sodobna tirolska diagnostika. In: Kališnik M, Janko M eds. Ščitnica in njene bolezni. Ljubljana. Radiol and Oncol 1993; 27 (6): 164-72.
3. Maddox RP, Wheeler HM. Approach to thyroid nodules. In: Clark HO, Quan-Yang D eds: Textbook of endocrine surgery. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997:69-75.
4. Russell FJC. Management of benign nonendemic goiter. In: Clark HO, Quan-Yang D eds: Textbook of endocrine surgery. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 22-32.
5. Siperstein AE, Clark OH. Surgical therapy. In: Braverman LE, Utiger RD eds. Werner and Ingbar's The thyroid. A fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 916-22.
6. Us-Krašovec M, Auersperg M. Aspiracijska biopsija v diagnostiki bolezni ščitnice. In: Kališnik M, Janko M eds. Ščitnica in njene bolezni. Ljubljana. Radiol and Oncol 1993; 27 (6): 79-84.

Rak ščitnice je izjemno heterogena skupina malignih bolezní ščitnice. Zdravljenje tako pestre skupine bolezní ne more biti enako, vendar pa je pri večini bolnikov z rakom ščitnice vsaj enkrat med zdravljenjem opravljen kirurški poseg. Neke podzvrsti ščitničnega raka zdravimo le kirurško. V primerih, ko gre za slabše diferencirane tumorje ali anaplastičnega raka ščitnice, pa pomen kirurgije upada in postane le del multimodalnega zdravljenja. Kadar gre za dobro diferencirane tumorje ščitnice, je kirurško zdravljenje eden od postopkov v diagnostiki in hkrati tudi zdravljenje, pri slabše diferenciranih tumorjih pa ima kirurgija v diagnostiki le neznaten pomen in je v zdravljenju uvrščena med druge načine terapije, nikakor pa za preživetje ni tako odločilna kot v prvi skupini. Včasih je kirurški poseg potreben tudi za paliativne namene, ki so pomembnejši proti koncu zdravljenja in bolniku omogočajo dostojno prestajanje zadnje faze bolezní.

Katere bolnike je potrebno operirati?

1. Bolnike z dokazano operabilno maligno boleznijo v ščitnici.
2. Bolnike, ki imajo folikularno neoplazmo ali samo sumljivo citološko sliko.
3. Bolnike, ki imajo klinično sumljive gomolje v ščitnici, hitro rast gomolja v ščitnici, predvsem so to uninodozne golše pri mladih bolnikih in pri ženskah starejših od 50 let in pri moških vseh starosti, ter pri bolnikih, ki so bili obsevani v področju vratu in ščitnice zaradi kakšne druge bolezní.

Kje so nevarnosti operativnega posega na ščitnici?

Operativno zdravljenje ščitničnih tumorjev je omejeno glede na:

- **anatomsko** lego ščitnice in njen odnos do okolnih organov (povratna živca, paratiroidne žleze, traheja, grlo, žrelo, požiralnik, karotine žile zgornji mediastinum, jugularne žile, jezik)

in na

- **diferenciacijo** malignega tumorja ščitnice.

Bolj ko je tumor v ščitnici nezrel, manj je možnosti, da bi bolnika ozdravili samo s kirurškim posegom.

Glede na več podzvrsti raka ščitnice so tudi kirurški posegi dokaj raznoliki, kar pa ne pomeni, da bi optimalne uspehe dosegali brez ustrezne strategije zdravljenja. Pravilno izbrano začetno zdravljenje sta porok uspeha in sreča za bolnika. Kirurški poseg mora biti dobro načrtovan in odlično izveden, operativni poseg naj zaradi možnih komplikacij vodi le izkušen kirurg.

Prognostični dejavniki

Ko se odločamo za operacijo moramo imeti tudi podatke o prognostičnih dejavnikih, kot so starost bolnika, spol, velikost tumorja v ščitnici in podatek, ali se tumor širi v okolne strukture. Tako bolnike lahko razvrstimo v dve skupini: bolniki z majhnim tveganjem in bolniki z visokim tveganjem. Predvsem pri bolnikih z visokim tveganjem je izbira operativnega posega bistvena, kajti njim najbolj vplivamo na možnost povrnitve bolezni kot recidiva in tudi na preživetje.

Starost bolnika je važen prognostičen dejavnik ob ugotovitvi bolezni in je celo pomembnejša kot sam histološki tip tumorja. Otroci zbolevalo večinoma zaradi papilarnega raka in imajo dobro prognozo kljub razširjenosti bolezni. Najboljšo prognozo imajo papilarni in mešani papilarni tumorji, sledijo jim čisti folikularni. Zajetje vratnih bezgavk pri papilarnem raku ščitnice ni prognostično slab dejavnik, čeprav pomeni pravtako, kot pri drugih malignomih, napredovalo bolezen. Oddaljene metastaze pri mlajših bolnikih ob začetku zdravljenja dobro diferenciranega raka ščitnice ne pomenijo izrazito slabe prognoze in taki bolniki lahko živijo brez znamenj bolezni desetletja. Glede na oddaljene zasevke je boljša prognoza pri pljučnih zasevkih dobro difenciranih malignomov kot pri bolnikih z skeletnimi zasevki in zasevki v drugih parenhimskih organih.

Retrospektivne študije več avtorjev zaključujejo, da je prognoza dobra pri ženskah, mlajših od 50 let in moških, mlajših od 40 let.

Pogostost zbolevanja zaradi malignoma ščitnice je večja pri ženskah, a potek bolezni ugodnejši kot pri moških s tumorji enake histologije.

Slabše rezultate lahko pričakujemo pri bolnikih, ki so v začetku zdravljenja imeli lokalno razširjeno bolezen, kjer je tumor preraščal ovojnico ščitnice, in kjer gre za slabo diferencirane tumorje. Ravno tako je krajše preživetje pričakovati pri bolnikih, ki so v začetku zdravljenja imeli oddaljene metastaze in so starejši od 40 oziroma 50 let.

Kakšne operacije opravljamo?

Zaradi prognostičnih dejavnikov so tudi operativni posegi prilagojeni in jih razvrščamo v nekaj skupin:

1. ekstrakapsularna lobektomija in odstranitev istmusa žleze.
2. ekstrakapsularna totalna odstranitev (TT), kateri ustreza tudi skoraj totalna tiroidektomija (NTT), pri kateri ohranimo drobec tkiva na posteriorni kapsuli žleze. Za to različico se odločimo, kadar obstaja prevelika nevarnost poškodbe povratnega živca in/ali paratiroidne žleze zaradi totalne tiroidektomije.
3. redkeje uporabljamo obojestransko subtotalno tiroidektomijo (STT).
4. disekcija bezgavk na strani tumorja (modificirana RND) zajema odstranitev bezgavk v centralnem delu (v traheozofagealnem sulkusu in pretrahealno) vse do zgornjega mediastinuma ter odstranitev bezgavk vzdolž interne jugularne vene ter bezgavk v lateralnem vratnem trikotniku.

Vsi posegi morajo biti izvedeni skrbno in natančno, nujna je natančna hemostaza, kajti že manjši hematomi ali neprevidna preparacija zmanjšata rezultat vplivata na pooperativne komplikacije in včasih tudi na prognozo.

Pri preparaciji se držimo načela, da ohranimo kapsulo ščitnice in kapsulo tumorja, zato sledimo celotni površini ščitnice (ekstrakapsularna preparacija), saj le tako ohranimo pomembne podatke za histološko analizo in si olajšamo načrtovanje pooperativno zdravljenje.

Disekcija bezgavk je lahko enostranska ali pa izjemoma "očistimo" obe strani vratu.

Pri disekciji bezgavk sta potrebni identifikacija in ohranitev nekaterih anatomskih struktur. Paziti moramo zlasti na interno jugularno veno, karotidne žile in njihove veje, akcesorni živec, zadnjo vratno fascijo in nervus frenikus ter brahialni pletež, duktus toracikus, potrebno pa je žrtvovati nekaj senzibilnih živcev, kar pa ne vpliva na funkcionalnost vratu močno. Le v redkih primerih je potrebno napraviti klasično disekcijo bezgavk, s katero pa odstranimo tudi mišico obračalko in interno jugularno veno. Prav tako se redki primeri, kjer moramo poleg vratne disekcije napraviti tudi disekcijo bezgavk v mediastinumu, kar je združeno z razširitvijo reza na prsni koš (sternotomija, torakotomija) ali disekcijo bezgavk submandibularno.

Druge operacije pri raku ščitnice

Večkrat je med zdravljenjem raka ščitnice potrebno izvesti tudi nekatere operacije, ki so večinoma paliativnega značaja in pomenijo bolniku bolj kot podaljšanje preživetja izboljšano kakovost življenja. Možne so metastazektomije tako pljučnih kot jetrnih zasevkov, resekcije kosti zaradi kostnih metastaz, nekateri bolniki potrebujejo dekompresijo hrbtničnega kanala (laminektomija) ali stabilizacijo hrbtničnih vretenc (stabilizacijske plošče), včasih patološki zlom kosti zahtevajo utrditev preloma ali celo nadomestitev sklepa. Pri obstrukciji dihalnih poti in kompresiji požiralnika je včasih rešitev traheostoma ali/in gastrostomija.

Potek operacij

Operativno zdravljenje mora biti dobro načrtovano in preiskave za zamejitev bolezni skrbno izvedene. Pred operacijo moramo predvideti večino težav in se na njihovo reševanje tudi pripraviti. Zaradi velike zanesljivosti predoperativnih citoloških preiskav je tudi načrtovanje operacije lažje.

Vodilna načela pri operativnem zdravljenju raka ščitnice so dobro poznavanje anatomskih struktur, dober prikaz topografskih razmer, natančna hemostaza in obzirno ravnanje s tkivi po pravilih onkološke kirurgije. Poseg naj bo dobro dokumentiran. Ker je lega ščitnice na obeh straneh traheje in pred trahejo, je pomembno, da vsako stran dobro označimo. Kadar imamo pri operaciji več preparatov odstranjenega tkiva, sproti označujemo preparate s čim bolj natančnimi opisi ali zaporednimi črkami abecede. Preparate običajno položimo na karton z narisano skico vratu. Tako dobimo po histološki obdelavi dobre

podatke o vrsti in razsežnosti maligne bolezni na vratu, kar je bistvenega pomena za nadaljnje načrtovanje zdravljenja.

Histološki izvid nam navadno odgovori na številna vprašanja pomembna za nadaljnje zdravljenje.

Pri operativnem posegu vedno identificiramo povratni živec za glasilko in ga odmaknemo od ščitnice, zelo redko je treba povratni živec žrtvovati zaradi infiltracije s tumorjem. Obščitnično tkivo skušamo identificirati, kjer je le mogoče, držimo pa se načela, da skušamo ohraniti vaskularizacijo obščitničnih žlez. Kadar nam to ne uspe, tako obščitnično tkivo implantiramo v sosednjo mišico obračalko.

Operativni posegi pri raku ščitnice ne morejo potekati brez dobrega sodelovanja anesteziologa(inje), ki ne samo, da ima velike težave, da uspe bolnika intubirati, kadar gre za hudo kompresijo in/ali deviacijo traheje in požiralnika, težave lahko dela tudi paretično grlo, bolniki pa imajo lahko tudi hormonske motnje (hipertireoza, hipotireoza), kar zahteva včasih večdnevno posebno pripravo za anestezijo in seveda tudi ustrezno pooperativno kontrolo. Anesteziolog(inja) mora bolnika pregledati že dovolj zgodaj, da ga lahko pripravi za operacijo, načrtuje anestezijo in predvidi komplikacije. Da bi anestezija bila skladna z operativnim planom, mora anesteziolog(inja) izbrati tudi pravi tip anestezije za posamezne faze operacije.

Ker so operativni posegi lahko zelo dolgi in naporni, je nadvse dobrodošla asistenca zbranih instrumentark in drugega osebja.

Komplikacije

Najpogostejši zapleti pri operacijah raka ščitnice so pooperativna pareza ali paraliza povratnega živca in če je ta obojestranska, je bolniku potrebno napraviti traheostomo. Pri enostranski parezi povratnega živca ima bolnik hripav glas in se težko odkašljeje, obojestranska pareza pa se pokaže s stridoroznim dihanjem, ki se lahko nadaljuje z asfiksijo. Stridorozno dihanje slišimo tudi, ko gre za malacijo sapnika zaradi pritiska tumorja. Pareza povratnega živca je lahko začasna, če se popravi v treh mesecih do šestih mesecih, ali pa trajna, kadar traja več kot šest mesecev. Včasih pa imamo izjemen primer, ko registriramo parezo pred operacijo na strani tumorja in se pareza po odstranitvi tumorja popravi. Kadar je pareza nesimetrična in je prostora med glasilkami vsaj nekaj milimetrov, se odločimo za nekajdnevno postoperativno intubacijo in ponavadi se funkcija gibanja glasilk ponovno vzpostavi. V tem primeru traheostomija ni potrebna.

Hud in stroškovno drag je tudi zaplet, kadar pride pooperativno do hudega hipoparatiroidizma, znižanih vrednosti serumskega kalcija in tetanije. Če se hipokalcemija ne popravi v treh mesecih po operaciji ščitnice, postane trajna. Seveda je potem pri takšnem bolniku treba vsakodnevno nadomeščati kalcij, dodati pa mu moramo tudi nekatere preparate vitamina D. Posledica pareze ali paralize nervus akcesoiusa sta atrofija trapezoidne mišice in povešena rama. Prizadetost živca je ponavadi začasna in pareza se lahko popravi z intenzivno

fizioterapijo. Izpad senzibilnosti zaradi prekinitve senzibilnih vej kožnih vratnih živcev je manj pomemben in bolnika manj moti. Podobno je tudi z deformacijo vratu v primeru klasične radikane disekcije bezgavk. Bolj motijo včasih nevrinomi prekinjenih senzibilnih vej, ki povzročajo ob dotiku in gibanju vratu parestezije v pripadajočih dermatomih.

Zaključek

Rak ščitnice je predvsem kirurška bolezen. Na kirurško zdravljenje vplivajo prognostični dejavniki, kirurški poseg pa lahko na dolžino preživetja in komplikacije. Vrsto operativnega zdravljenja izberemo na podlagi stanja bolnika in prognostičnih dejavnikov. Najpomembnejši v kirurgiji raka ščitnice je optimalen poseg ob prvem zdravljenju. Najpogostejši zaplet so prizadetost povratnega živca in pooperativni hipoparatiroidizem.

Literatura

1. Ščitnica in njene bolezni, Radiology and Oncology, Vol 27, 1993
2. The Otolaryngologic Clinics of North America, Vol 23, 1990
3. Blake Cady, Ricardo L. Rossi: Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, Third Edition, 1991
4. Interna medicina, EWO DZS, 1993

Najpomembnejše zdravljenje pri raku ščitnice je operacija, ki pa jo lahko kombiniramo še z radiojodom (^{131}J), včasih pa tudi s perkutanim obsevanjem.

Indikacije za perkutano obsevanje

1. Pooperativno obsevanje

Uporabljamo ga pri dobro diferenciranih tumorjih (papilarni, folikularni, medularni), kadar je prisoten makroskopski ali mikroskopski ostanek (označen je s klipom) in v primeru, da je tumor vraščal v sosednje strukture. Simpson opisuje 90-% desetletno preživetje teh bolnikov, če so bili obsevani in le 56-% če niso bili obsevani.

Obsevamo tudi v primeru, da so bile bezgavke na vratu pozitivne in so preraščale kapsulo.

Pri odločitvi, ali je potrebno obsevanje, upoštevamo tudi bolnikovo starost. Znano je, da je prognoza bolnikov, mlajših od 40 let, boljša (10-letno preživetje je 81%) kot pri starejših od 65 let; kjer je 10-letno preživetje le 6 % (O'Connell).

2. Obsevanje neoperabilnih tumorjev (dobro diferenciranih ali anaplastičnih) ali kadar je medicinska kontraindikacija za operacijo, po možnosti v kombinaciji s kemoterapijo (Kim, Tennvall).

3. Obsevanje limfomov

V nasprotju z rakom ščitnice je operacija pri bolnikih z ne-Hodgkinovim malignim limfomom potrebna le toliko, da naredimo biopsijo, potem pa jih zdravimo samo z obsevanjem, če so nizke stopnje malignosti, ali pa v kombinaciji s kemoterapijo pri visoko malignih (po protokolu za maligne limfome).

4. Obsevanje recidivov

5. Obsevanje metastaz

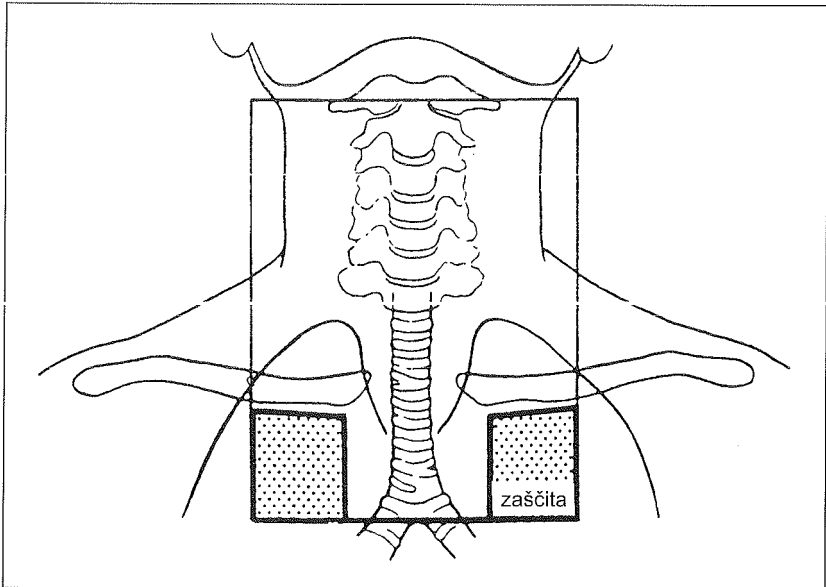
Najpogosteje obsevamo kostne metastaze, z namenom ublažiti bolečine, kadar le-te ne kopičijo ^{131}J ali pa je po tej terapiji prišlo do progressa. V primeru pa, da so prisotne večje osteolize in obstojajo nevarnosti patoloških zlomov, predvsem v okončinah ali pa nevarnost kompresije hrbtenjače, je učinkovitejša kombinacija perkutanega obsevanja in ^{131}J . Redkeje pa pride v poštev obsevanje drugih npr. možganskih metastaz.

Odmerki so paliativni.

Tehnika obsevanja vratu in mediastinuma

Bolnike obsevamo s kobaltom z dvema opozitnima poljema. Območje, ki ga obsevamo, prikazuje slika 1.

Slika 1: Obsevalno polje pri malignomu ščitnici



V obsevalnem polju so zajete bezgavke na vratu, v nadključničnih kotanjah ter v zgornjem mediastinumu - zgornja meja hioid, spodnja meja pa rascepišče traheje. Ščitimo del pljuč, po 40-45 Gy pa tudi vratno hrbtenjačo. Odmerki, ki jih uporabljamo so 50,4 Gy (1,8Gy/dan) pri postoperativnem obsevanju, radikalni odmerki pa so tudi do 70 Gy, pri malignih limfomih pa so nižji – od 20 do 40 Gy.

Posledice obsevanja

1. Akutne (nastanejo med obsevanjem)

Najpogostejše so radiodermatitis ter ezofagitis in traheolaringitis.

Bolnika na možne težave opozorimo že pred pričetkom obsevanja, dobi pa tudi ustrezna navodila, kako jih omiliti:

- intenzivno izpiranje ustne votline (ustno dno je v obsevalnem polju)
- ustrezna prehrana (kašasta, pasirana) v primeru težav s požiranjem
- v primeru vnetega grla inhalacije kamilične pare
- odsvetujemo cigarete in alkohol (dražita že tako občutljivo sluznico)

V kolikor so bolečine hujše, jih blažimo z analgetiki, kašelj pa z antitusiki. Ob prisotnosti znakov okužbe predpišemo antibiotik in antimikotik. Včasih so težave tako močno izražene, da je potrebno obsevanje prekiniti.

2. Kronične

Pojavijo se nekaj mesecev ali pa tudi let po zaključenem obsevanju, vendar so redke, tako fibroza kože in podkožja, kakor tudi poškodba vratne hrbtenjače (transverzalni mielitis - zaradi prehodne demielinizacije), ki lahko nastane kljub temu, da smo jo zaščitili. Najpogostejši znak so parestezije, pri pregledu pa ugotovimo Lhermittov znak - električni sunki po hrbtenici in nogah pri fleksiji v vratu.

Literatura:

1. Simpson WJ, Pannzarell T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1988; 14:1063-1075.
2. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Muller SP, Stuben G, Sauerwein W, Sack H. Differentiated thyroid cancer: impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (Stage pT4). *Cancer* 1996; 77:172-80.
3. O'Connell MEA, A'Hern RPA, Harmer CL. Results of external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study from the Royal Marsden hospital. *Eur J Cancer*, 1994; 30A: 733-39.
4. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60:2372-5.
5. Tannvill J, Lundell G, Hallquist A, Wahlberg P, Tibblin S and the the swedish anaplastic thyroid cancer group. Combined doxorubicin hyperfractionated radiotherapy and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer* 1994; 74:1348-54.

HORMONSKO ZDRAVLJENJE RAKA ŠČITNICE

Marko Hočevar

Hormonsko zdravljenje pri bolnikih z rakom ščitnice je leta 1937 kot prvi predlagal Dunhill. Nekaj kasneje je pričel omenjeno zdravljenje s pridom uporabljati Crile pri bolnikih z diseminiranim diferenciranim rakom ščitnice. Sama ideja zdravljenja z uporabno ščitničnih hormonov pa je precej starejša, saj so hormonsko zdravljenje uporabljali pri navadni golši že v 12. stoletju.

Danes se uporablja zdravljenje s pomočno preparatov ščitničnih hormonov razen pri bolnikih z rakom ščitnice še pri drugih stanjih v tireologiji. V prispevku se bo avtor omejil na hormonsko zdravljenje pri bolnikih z rakom ščitnice.

Ločimo nadomesto (substitucijsko) in supresijsko zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Pri prvem z dajanjem preparatov ščitničnih hormonov le nadomestimo fiziološko produkcijo ščitničnih hormonov (stanje po resekcijah ščitnice zaradi benignih obolenj, po zdravljenju z radioaktivnim jodom...). Pri hormonskem supresijskem zdravljenju pa želimo bistveno vplivati na nivo produkcije TSH v hipofizi. S suprafiziološkimi odmerki ščitničnih hormonov znižamo nivo TSH tako, da s tem še ne povzročimo klinične hipertireoze.

Temeljna ideja tega zdravljenja je, da je TSH eden od glavnih ravnih faktorjev tireocitov.

Regulacija rasti normalnih in rakavo spremenjenih tireocitov še vedno ni povsem pojasnjena. Kljub temu danes nedvomno vemo, da igra TSH eno ključnih vlog v regulaciji rasti tako normalnih kot rakavo spremenjenih tireocitov. Pri tem deluje TSH deloma neposredno, deloma pa posredno v povezavi z ostalimi endokrinimi in parakrinimi dejavniki, od katerih so najbolj znani še epidermalni rastni faktor (EGF), inzulin in inzulinu podobne substance. TSH za razliko od ostalih ravnih faktorjev vzpodbuja poleg proliferacije tudi diferenciacijo tireocitov (zviša vezavo joda, sintezo in sekrecijo Tg, urejanje tireocitov v folikle ...)

S pomočjo kliničnih in bazičnih študij je uspelo dokazati naslednje učinke TSH na ščitnične neoplazme:

1. TSH je najboljši stimulator sekrecije Tg pri bolnikih s papilarnim in folikularnim rakom ščitnice po totalni tiroidektomiji, ki imajo oddaljene zasevke.
2. Supresija TSH je povzročila zmanjšanje nekaterih benignih in rakavih ščitničnih tumorjev in prav tako znižala število recidivov in smrtnost pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice.
3. Zvišani nivoji serumskega TSH zvišajo vezavo joda pri večini folikularnih neoplazem in pri nekaterih tumorjih povzročajo rast le-teh ter pojav kompresivnih simptomov.

4. Strumogeni in pomanjkanje joda povečajo možnost za nastanek neoplazem ščitnice, zlasti ob izpostavljenosti sevanju ali karcinogenom. To tveganje zmanjšamo s hipofizektomijo ali zdravljenjem s ščitničnimi hormoni.
5. Presaditev ščitničnih tumorjev pospešujejo visoki nivoji TSH.
6. Pri miših supresija TSH zavre rast presajenega normalnega in adenomatoznega ščitničnega tkiva.

Točke 4 do 6 se nanašajo na poskuse na miših.

Delovanje TSH na ščitnične tumorje je slej ko prej tumoristatično in ne tumoricidno.

Čeprav hormonsko supresijsko zdravljenje pri bolnikih z rakom ščitnice ni sporno, pa so pri omenjenem načinu zdravljenja še vedno številna nerešena vprašanja. Tako ni znano, kolikšna je optimalna zavora TSH in kako dolgo naj takšno zdravljenje traja.

O tem so po svetu deljena mnenja. Eden od vzrokov za to so tudi nekateri neželeni učinki pri dolgotrajnem supresijskem zdravljenju. Najbolj znan tak učinek je povišana resorpcija kosti, ki je še bolj izražena ob navzočnosti ostalih rizičnih dejavnikov osteoporoze (kadilci, alkoholiki, uporaba steroidov, nezadosten vnos kalcija).

Zdravljenje s tiroksinom vpliva tudi na metabolizem maščob (zniža nivo holesterola) in na kardiovaskularni sistem (pri bolnikih z angino pectoris se simptomi le-te izboljšajo pri 33 %, pri 50 % se ne spremenijo, pri 16 % se poslabšajo).

Priporočena zelena stopnja zavore TSH so vrednosti TSH < od 0,1. Za to je potreben dnevni odmerek T_4 približno 2,2 - 2,5 mikrograma/kg. Ker je največja nevarnost za relaps obolenja prvih 5 let, nekateri centri po svetu po tem času zmanjšajo stopnjo zavore TSH na vrednost TSH od 0,1 - 0,3. Nekateri centri pa uporabljajo pri prognostično najugodnejši skupini bolnikov (papilarni karcinom ščitnice <1,5 cm, starost <40 let) že od vsega začetka manjšo zavoro (TSH od 0,1 - 0,3).

In kako je pri nas?

Pri vseh bolnikih z rakom ščitnice se po primarnem kirurškem zdravljenju, ki je v večini primerov totalna ali skoraj totalna tireoidektomija (glej kirurgija raka ščitnice) napravi pooperativna scintigrafija celega telesa z J^{131} . Omenjena preiskava se opravi približno 7 dni po operaciji. Če ne najdemo kopičenja J^{131} , ali pa je to minimalno (<0,3% danega odmerka), in gre pri bolniku za ugodne napovedne dejavnike, pričnemo takoj s hormonskim supresijskim zdravljenjem. Odmerek T_4 višamo postopno (0,5 tablete/teden) do končnega odmerka, ki je odvisna od telesne teže in izmerjene vrednosti TSH (dosežene zavore TSH).

Če ni kopičenja J^{131} ali pa je le-to minimalno, bolnik pa ima neugodne napovedne dejavnike, ponovimo scintigrafijo telesa z J^{131} ob vrednostih TSH okoli 30 enot, kar se zgodi običajno po 4-6 tednih (razpolovna doba T_4 je 190 ur). Če

tudi sedaj ne najdemo kopičenja, pričnemo s hormonskim supresijskim zdravljenjem.

V primerih, ko najdemo kopičenje J^{131} , sledi zdravljenje z J^{131} . Le-to se vedno izvaja ob zvišanih vrednostih TSH (okoli 40 enot).

Nekaj dni po aplikaciji terapevtskega odmerka J^{131} sledi hormonsko supresijsko zdravljenje, ki ga, kot je bilo že poudarjeno, uvedemo postopno. Pri naših bolnikih se držimo supresije TSH do vrednosti $<0,1$. Hormonsko supresijsko zdravljenje izvajamo doživiljsko. Bolnike pri tem spremljamo v rednih intervalih in jim poleg kliničnega statusa kontroliramo tudi laboratorijske vrednosti TSH in Tg. TSH kontroliramo zato, da vidimo če imamo ustrezno stopnjo zavore (TSH $<0,1$), Tg pa je tumorski marker, ki govori o eventualnem relapsu obolenja. Pri sumu na relaps (Tg $>5-10$ ng/ml) iščemo znake ponovitve bolezni s klinično preiskavo, slikovno diagnostiko glede na simptome ter po potrebi prekinemo s hormonskim supresijskim zdravljenjem (hormonska pavza) in ob vrednostih TSH okoli 30 ponovimo scintigrafijo telesa z J^{131} ter nato glede na izvid tudi zdravljenje z J^{131} .

Pri bolniku nato ponovno postopno uvedemo hormonsko supresijsko zdravljenje.

Od preparatov ščitničnih hormonov prevladujejo na tržišču preparati levotiroksina.

V vseh lekarnah po Sloveniji lahko dobimo Vobenol (Lek - 1 tableta vsebuje 100 mikrogramov levotiroksina) ali Eltroxin (Glaxo - tablete po 50 in 100 mikrogramov). Samo v lekarni Onkološkega inštituta pa se lahko dobi Levaxin (Oslo - 1 tableta vsebuje 100 mikrogramov levotiroksina).

Večje število preparatov na trgu je posledica dejstva, da se sicer redko pokažejo alergije na aditive v tabletah določenega proizvajalca. V teh redkih primerih preparat zamenjamo z drugim.

Včasih so bili na trgu tudi preparati, ki so vsebovali mešanico levotiroksina in trijodtironina v različnih razmerjih. Ker nimajo nobene prednosti pred preparati, ki vsebujejo samo levotiroksin, so praktično izginili.

Obstajajo tudi preparati čistega trijodtironina (Tibon), katerih uporaba pa je domena specialista (glej zdravljenje z J^{131} in hormonska pavza).

Literatura

1. Zbar AP, O'Higgins N. Use and abuse of thyroid stimulating hormone suppressive therapy in patients with nodular goiter and benign or malignant thyroid neoplasms. In Clark OH, Duh QY (eds). Textbook of endocrine surgery. Saunders 1997, p 54-68.
2. Clark OH, Siperstein AE, Miller R, Van Raavenswaay Claasen H. Receptors and receptor-transducing systems in normal and neoplastic human thyroid tissue. In Goretzki PE, R'her HD (eds). Growth regulation of thyroid gland and thyroid tumors. Karger 1989, p 14-27.

RADIOAKTIVNI JOD IN RAK ŠČITNICE

Tadeja Movrin-Stanovnik

Uvod

Stabilni jod in njegovi radioaktivni izotopi se kopičijo v normalni ščitnici pa tudi v tumorskem tkivu diferenciranih karcinomov ščitnice. Intenziteta kopičenja je odvisna od stopnje diferenciacije.

^{131}J je zaradi svojih fizikalnih in bioloških lastnosti idealen za zdravljenje diferenciranih karcinomov ščitnice. Razpolovno dobo ima 8,04 dneva, izseva 90% beta delcev z največjo energijo 0,61 MeV (megaelektron voltov) s prodornostjo v tkivu do 0,5 mm in 10% gama žarkov z energijo 340 KeV (kiloelektron voltov), ki nam omogočajo, da razporeditev joda v telesu tudi scintigrafsko prikažemo. Po vnosu v telo v obliki raztopine, kapsule ali intravenozno ima enako presnovno pot kot stabilni jod - absorbira se v zgornjem prebavnem traktu, nabira v ščitnici, izloča se skozi ledvice, slinavke, z mlekom, prehaja steno želodca, placente in horioidnega pleksusa. Glede na stopnjo diferenciacije folikularnih in papilarnih karcinomov so tumorske celice sposobne koncentrirati jod ali ga celo vgrajevati v hormon. Lahko rečemo, da pride sevalec direktno v tumorsko celico in jo na mestu uniči, ne da bi pri tem poškodoval okolno tkivo.

Prič so dali ^{131}J v obliki natrijevega jodida za zdravljenje razširjenega karcinoma ščitnice leta 1943 v New Yorku. Deset let kasneje so ga uporabljali že v vseh velikih centrih po svetu. Pri nas smo ga začeli uvajati leta 1957.

Indikacije in kontraindikacije

Desetletja po prvi terapiji je bilo napisanih mnogo argumentov za zdravljenje z radioaktivnim jodom in proti njemu. Potem, ko se je izkazalo, da so stranski učinki relativno blagi, da so kasne posledice redke in da je obsevanje zdravega tkiva minimalno, uporabljamo danes ^{131}J za odstranitev ostankov ščitnice po operaciji folikularnih, papilarnih in medularnih karcinomov pri vseh bolnikih razen pri papilarnem karcinomu, manjšem od enega centimetra. Z radioaktivnim jodom zdravimo recidive ali metastaze papilarnih in folikularnih karcinomov ščitnice, prav tako pa ga uporabljamo tudi za odstranitev zdrave ščitnice pri neoperabilnih diferenciranih karcinomih ščitnice ter njihovo zdravljenje.

Absolutna kontraindikacija je nosečnost, relativne pa so anemija, levkopenija, trombocitopenija, infekt in psihična nestabilnost bolnika.

Potek zdravljenja

Po kirurški odstranitvi ščitnice od šestega dneva dalje poiščemo z majhno dozo 100 μCi ^{131}J ostanke aktivnega ščitničnega tkiva na vratu. Ščitnico je po-

trebno odstraniti v celoti zaradi morebitnih mikrozasovkov karcinoma v žlezi sami in zaradi lažjega vrednotenja Tg (tireoglobulina), ki je pri večini diferenciranih karcinomov ob odstranjeni ščitnici idealen marker za odkrivanje ponovljene bolezni.

Pri vidnih ostankih ščitničnega tkiva damo bolniku do 100 mCi radiojoda kot ablativno dozo, ko TSH (tireotropin) v serumu naraste čez 30 mE/l, to se zgodi približno v štirih tednih po operaciji. TSH (tireotropin) spodbuja rast in funkcijo ščitničnih celic in s tem tudi privzem joda v celico ščitnice. Med ablacijo in terapijo je bolnik v izolirani sobi radijskega oddelka pod posebnimi pogoji in brez obiskov. Ko hitrost sevanja pade pod 32 μ S/h na razdalji enega metra - odvisno od odstotka kopičenja in velikosti doze običajno v dveh do treh dnevih - napravimo scintigram celega telesa, da bi pokazali morebitne zasevke. Nato uvedemo hormonsko zdravljenje in ga odpustimo z natančnimi navodili, kako naj se vede še nekaj dni, da ne bi izpostavljal okolice sicer že tako zane-marljivemu sevanju. Če odhaja v drug zavod ali na normalen bolnišnični oddelek, mora hitrost sevanja pasti pod 5 μ S/h na metru razdalje.

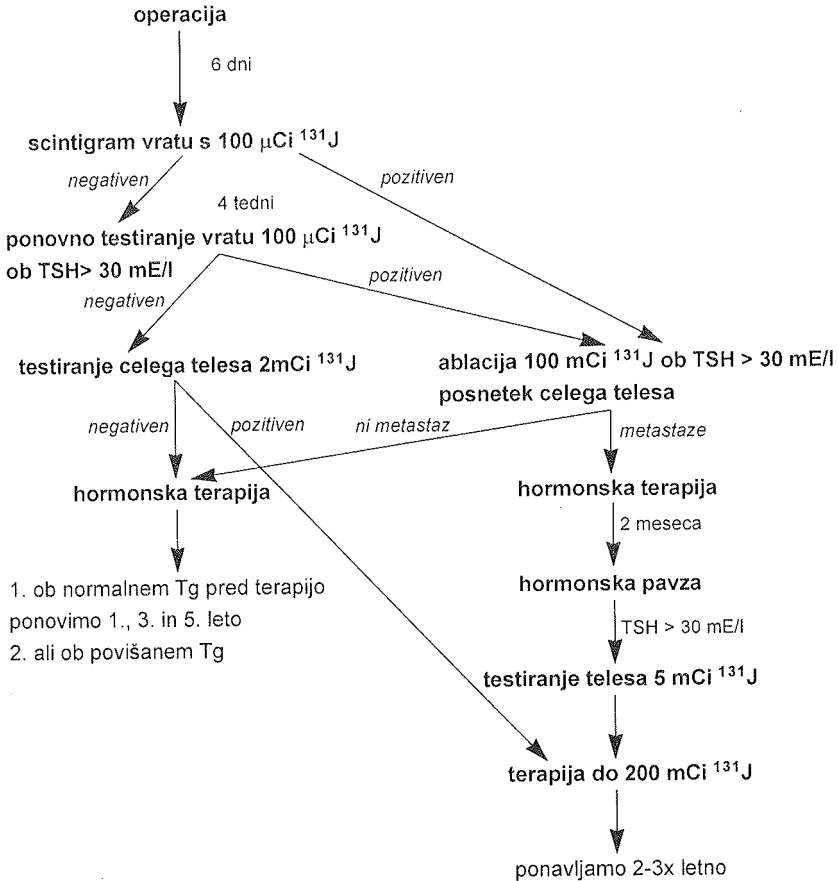
Pri bolnikih, pri katerih dobimo pred terapijo v serumu povišan Tg, nam je ta dober marker za ponovitev bolezni (folikularni, papilarni karcinom s folikularno komponento, karcinomi Hürtlejevih celic). Ob porastu Tg pri teh bolnikih izvedemo testiranje celega telesa s 5 mCi 131 J po 4 do 6-tedenski hormonski pavzi. V tem času TSH poraste do optimalnih 30 mE/l. Bolnike, pri katerih Tg v serumu pred zdravljenjem ni bil povišan (navadno so to čisti papilarni karcinomi), ponovno testiramo po predhodni hormonski pavzi čez eno leto, tri leta in nato po petih letih. Pozorni moramo biti na bolnike, katerih karcinomi preidejo iz diferencirane komponente v nediferencirano. Pri teh se kljub razsoju Tg v serumu ne zvišuje; žal pa ti karcinomi tudi ne kopičijo radiojoda.

Da bi zmanjšali učinke hipotireoze v hormonski pavzi na najmanjši možni interval, zamenjamo pri bolnikih z zdravim srcem nadomestni levotiroksin (Levaxin, Eltroxin, Vobenol, Thyroxin Henning) z nadomestnim trijodtironinom (Thybon), ki neposredno vpliva na nivo TSH-ja, ima pa desetkrat manjšo razpolovno dobo kot tiroksin. Uvedemo ga nekaj dni po prenehanju jemanja levotiroksina - pač glede na nivo TSH-ja pred hormonsko pavzo, ukinemo pa 12 dni pred predvidenim testiranjem.

Bolniku z razširjeno boleznijo damo terapevtsko dozo radiojoda od 150 do 200 mCi glede na odstotek kopičenja v posameznih lokalizacijah. Pri pljučnih metastazah zaradi možnosti razvoja pljučne fibroze odmerok 150 mCi ne prekoračimo. Pri bolnikih z možganskimi metastazami zaradi lokalnega edema terapije ne priporočajo.

Zdravljenje ponavljamo v razmiku treh do šestih mesecev, dokler malignom še kopiči radiojod.

Shema zdravljenja karcinomov ščitnice z radiojodom



Stranski učinki

Zgodnji stranski učinki ablacije in terapije z radiojodom se pokažejo v času hospitalizacije. Mednje štejemo:

- slabost, bruhanje. Pojavi se kmalu po vnosu joda in traja lahko nekaj dni. Damo zdravila proti bruhanju.
- vnetje slinavk, ki se pokaže s suhimi usti, bolečino, edemom, slabim okusom v ustih. Navadno so prizadete parotidne žleze, manj pogosto submandibularne. Pojavi se prvi dan terapije in traja tri dni. Preventivno dajemo bolniku limonine rezine, svetujemo mu, naj žveči žvečilko. Ob bolečinah damo aspirin. Občutek suhih ust lahko traja celo leto.

c) vnetje mehurja se navadno ne pojavi, če bolnik uživa veliko tekočine. Glede na lokalizacijo in velikost ostankov ščitnice, recidive ali zasevkov še

- a) bolečine v vratu,
- b) disfunkcija glasilk,
- c) radiacijski pneumonitis,
- d) kompresija hrbtenjače.

Med kasne učinke (10 do 20 let od prve terapije) štejemo možnost pojava levkemije pri bolnikih, kjer je skupna doza presegla 1100 mCi ^{131}J in so bili posledki med posameznimi terapijami manjši od treh mesecev, in raka sečne mehurja pri bolnikih, ki med terapijo niso uživali dovolj tekočine.

Zaključek

Terapija z radiojodom je pod določenimi pogoji in varnostnimi merami učinkovita dopolnilna, včasih celo edina metoda zdravljenja diferenciranih karcinomov ščitnice, ki bi si jo za zdravljenje drugih vrst raka lahko le želeli.

Literatura

1. Clarke SEM: Radionuclide therapy of the thyroid. Eur.J.Nucl.Med 18: 984 - 991, 1991
2. J.M.Bender and H.J.Dworkin: Iodine - 131 as an Oncology Agent. J.Nucl. Med. Tech 21:140 - 150, 1993
3. E.A.N.M. Task Group Radionuclide Therapy: Radionuclide therapy: from palliation to cure 1996
4. M.Erjavec:Zdravljenje raka ščitnice z radioaktivnim jodom.Med. razgl : 31suppl 2: 155 - 156, 1992

KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE RAKA ŠČITNICE S KEMOTERAPIJO, OBSEVANJEM IN OPERACIJO

Marija Auersperg

Pri bolnikih z diferenciranimi oblikami raka ščitnice v zdravljenju uspešno uporabljamo kombinacijo operacije, zdravljenja z ^{131}J , Levotiroksinom in v posameznih primerih tudi s perkutanim obsevanjem. S takimi kombinacijami dosežemo dobro lokalno kontrolo bolezni in 10-letna preživetja med 70 in 80%. Kemoterapija se uporablja pri diferenciranem raku ščitnice le redko, zato so izkušnje s tem načinom zdravljenja zelo omejene. Za razliko od diferenciranega raka so pri nediferenciranem, anaplastičnem tipu raka operacija, perkutano obsevanje in kemoterapija sama neuspešni načini zdravljenja. Povprečno preživetje bolnikov z anaplastičnim rakom je le 4 do 6 mesecev. Pri tej obliki raka skušamo kombinirati vse tri načine zdravljenja (kemoterapijo, obsevanje in operacijo).

Za bolnike, ki imajo diferencirano obliko raka, je poskus kemoterapije umesten v primerih, kjer je bolezen diseminirana in metastaze ne kopičijo ^{131}J . Ker je takih bolnikov relativno malo, se izkušnje s kemoterapijo nabirajo zelo počasi. Večina avtorjev meni, da kemoterapija pri diferenciranem raku ni uspešna. To stališče se ni bistveno spremenilo zadnjih dvajset let. Glede na majhno število bolnikov je tudi razumljivo, da so lahko proučevali le posamezne citostatike in še to na majhnem številu bolnikov. Edini citostatik, ki so ga proučevali pri večjem številu bolnikov, je bil doxorubicin (adriamicin). S tem citostatikom so dosegli delno zmanjšanje tumorjev pri približno tretjini primerov. Drugi derivati antraciklinov, npr. Novantron, so bili manj uspešni. Opisovali so tudi, da je pri diferenciranem raku ščitnice učinkovit bleomicin in cisplatinum, vendar temeljijo vsa poročila na majhnem številu bolnikov. Različni avtorji so poizkušali tudi kombinirati dva ali več citostatikov. V randomizirani študiji so npr. primerjali učinek adriamicina (Adria) proti kombinaciji cisplatinuma (CDP) in Adria. Kombinacija je bila boljša od samega Adria, saj je privedla do delnega odgovora tumorja v 26% bolnikov v primerjavi s 17% odgovora tumorja na Adria. Na splošno pa kombinacije več kemoterapevtikov niso bile boljše od monokemoterapije z Adria. V študijah proučujejo tudi druge citostatike in njihove kombinacije, vendar ostaja za diferencirani metastatski karcinom ščitnice standardna kemoterapija še vedno Adria sam ali v kombinaciji s CDP. Svetujejo visoke odmerke Adria 60 do 75 mg/m² v 48 do 72 urni intravenski infuziji zato, da bi zmanjšali nevarnost škodljivih vpliv Adria na srce. Problem pri uporabi tako visokih odmerkov Adria je, da so bolniki, ki bi sicer bili kandidati za tak način zdravljenja, večinoma stari in imajo pogosto spremljajoče obolenje srca. To pa je kontraindikacija za uporabo Adria v standardnih odmerkih. Nove možnosti so iskali različni avtorji v kombinaciji Adria z obsevanjem. Kim in

Leeper sta npr. poročala o uspešni uporabi nizkih odmerkov Adria 10 mg/m²-kombiniranih s hiperfrakcioniranim obsevanjem (5). Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo ugotovili, da je vinblastin (Velbe) v nizkih odmerkih 2 mg v 12- ali 24-urni intravenski infuziji učinkovit pri nekaterih diferenciranih rakih ščitnice (2). Učinkovita je bila tudi kombinacija nizkih odmerkov Velbe 1-krat tedensko s perkutanim obsevanjem 5 dni v tednu.

V nasprotju z diferenciranim rakom, kjer je operacija temeljni način zdravljenja, so pri nediferenciranem-anaplastičnem raku ščitnice sama operacija, prav tako pa samo obsevanje ali kemoterapija neuspešni. Večina avtorjev zato skuša pri tem raku kombinirati vse tri načine zdravljenja.

O tem, kakšno je najprimernejše zaporedje različnih načinov zdravljenja, še ni enotnih mnenj. Nekateri priporočajo najprej kirurško odstranitev ali vsaj zmanjšanje tumorja in takojšnje nadaljevanje zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem. Švedski avtorji npr. pa zagovarjajo začetek zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem, ki jima naj sledi operativna odstranitev ostanka tumorja (4). Enako stališče zagovarjamo tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Tako zaporedje načinov zdravljenja podpirajo poleg teoretskih razlogov (visok odstotek malignih celic v fazah S, G₂+M) tudi praktični razlogi. Večina bolnikov ima namreč že ob prvem pregledu velik tumor, ki prerašča meje ščitnice in ni odstranljiv brez obsežne, mutilantne operacije. Pogosto bi bilo treba za popolno odstranitev tumorja žrtvovati tudi grlo in požiralnik. Glede na neugodno biologijo nediferenciranega raka ščitnice, zgodnje lokalne recidive in oddaljene metastaze ter preživetje manj kot 6 mesecev, tak poseg ne bi bil smiseln.

Tudi kemoterapija sama pri nediferenciranem raku ščitnice ni uspešna. Z meritvami razporeditve DNA pri teh tumorjih pred kemoterapijo in po njej smo ugotovili, da pogosto uspemo znižati število celic, ki sintetizirajo DNA in se delijo, vendar je ta zavora zelo kratkotrajna, včasih manj kot en teden. Kemoterapijo v standardnih odmerkih je večinoma mogoče ponoviti šele po 3 do 4 tednih, ko izzveni učinek na kostni mozeg. Za anaplastični karcinom ščitnice bi bilo potrebno razviti učinkovito kemoterapijo v tako nizkih odmerkih, da bi jo bilo možno ponavljati vsak teden in da bi jo prenašali tudi starejši bolniki. Dodatno težavo za uspešno kemoterapijo anaplastičnega karcinoma predstavlja tudi heterogenost tumorjev. Populacijo tumorskih celic sestavljajo različni klonusi celic, ki imajo različne vrednosti DNA in so lahko različno občutljivi na kemoterapijo. Problemov pri razvoju kemoterapije za karcinome ščitnice smo se lotili tako, da smo v raziskovalni študiji proučevali vpliv posameznih citostatikov na posamezni tumor. V ta namen smo delali citološke punkcije pred in po uporabi posameznega citostatika ter sledili morfološke spremembe tumorskih celic ter spremembe v razporeditvi DNA z meritvami vzorcev na pretočnem citometru. V študijo smo vključili bolnike z anaplastičnim karcinomom in z diferenciranimi inoperabilnimi karcinomi ščitnice.

Ugotovili smo, da so bili nizki odmerki VLB in CDP učinkoviti in da so spremenili celično kinetiko tumorjev pri nekaterih bolnikih. Rezultate meritev DNA in sledenje morfoloških sprememb na tumorskih celicah smo uporabili za kombinacijo zaporednih infuzij Velbe z individualno načrtovanimi presledki med njimi

ali za kombinacijo Velbe s CDP in/ali obsevanjem. Tako kemoterapijo v nizkih odmerkih so bolniki odlično prenašali, stranski učinki so bili zanemarljivi, zato je bila uporabna tudi za starejše bolnike. Zato smo se odločili uporabiti VLB v kombinaciji s CDP ali obsevanjem kot prvi način zdravljenja, ne samo pri anaplastičnem, temveč tudi pri diferenciranih, lokalno napredovalih inoperabilnih tumorjih. Bolniki z velikimi tumorji, ki preraščajo mejo ščitnice, stiskajo dihalna pota in požiralnik ter povzročajo dihalno stisko, so namreč velik problem za zdravljenje. V nekaterih primerih bi bila sicer tehnično možna obsežna operacija z odstranitvijo sapnika in požiralnika s takojšnjo rekonstrukcijo, ker pa gre v večini za starejše bolnike, bi bilo tveganje tako obsežne operacije nesprejemljivo. Perkutano obsevanje z namenom zmanjšanja tumorja pred operacijo v takih primerih tudi ni primerno, ker je učinek obsevanja prepočasen. Infuzije nizkih odmerkov Velbe samega ali v kombinaciji s CDP so bile učinkovite in so privedle do zmanjšanja tumorja pri 24 od 26 bolnikov z diferenciranimi tumorji tako, da je bilo mogoče tumorje odstraniti. Popolna odstranitev tumorja brez mutilantne operacije je bila izvedljiva pri 21 bolnikih, stanje brez tumorja na vratu smo dosegli pri 24 od 26 bolnikov. Ocena vpliva kombiniranega zdravljenja na preživetje še ni možna zaradi premajhnega števila bolnikov in prekratkega časa opazovanja.

Večji pomen kot pri diferenciranem karcinomu, ima kemoterapija v kombinaciji s perkutanim obsevanjem in operacijo pri anaplastičnem raku. Vsak od teh načinov zdravljenja sam je povsem neuspešen in ni mogoče doseči kontrole bolezni na vratu. S kombinacijo vseh treh načinov zdravljenja so uspehi boljši. Tako poroča npr. Tallroth Ekman (4), da so v večini primerov dosegli s kombinacijo pre- in kooperativne kemoterapije v kombinaciji z obsevanjem lokalno kontrolo tumorja na vratu. Rezultat sta bila boljša kakovost življenja in preživetje več kot 6 let pri 4 od 34 bolnikov, kar je za to vrsto tumorja velik uspeh. O podobnih izkušnjah poroča tudi Kim (5). Žal pa pri anaplastičnem karcinomu, ki je že metastaziral, kemoterapija ni bila uspešna in ni podaljšala življenja bolnikom. Tudi izkušnje z anaplastičnim karcinomom na Onkološkem inštitutu so podobne: najboljši rezultati so pri bolnikih, ki imajo le lokoregionarni tumor brez zasevkov in pri katerih lahko tumor po predhodni kemoterapiji in obsevanju tudi operativno odstranimo. Prognoza bolnikov, ki imajo že ob prvem zdravljenju prisotne tudi oddaljene zasevke, pa ostaja še vedno infavstna.

Pri bolnikih z anaplastičnim karcinomom ščitnice teče sedaj na Onkološkem inštitutu randomizirana študija, v kateri primerjamo učinek nizkih odmerkov Adria in VLB, kombiniranih z obsevanjem. Za oceno rezultatov je število bolnikov v tej študiji še premajhno.

Povzetek

Rezultati kemoterapije pri diferenciranem raku ščitnice so slabi in malo raziskani. Standardna kemoterapija za diferenciranega raka je adriamicin 60 do 70 mg/m² v 48 do 72 urni intravenski infuziji na 3-4 tedne. Kemoterapija je indicirana pri bolnikih s tumorji in/ali zasevki, ki ne kopičijo ¹³¹J.

Zelo pomembno vlogo pa ima kemoterapija pri nediferenciranem raku ščitnice. Uporablja se v kombinaciji z obsevanjem in operacijo. Stališča o najprimernejšem zaporedju kemoterapije, obsevanja in operacije še niso enotna. Nekateri najprej odstranijo tumor, sledita mu kemoterapija in obsevanje, drugi avtorji pa priporočajo operacijo po predhodni kemoterapiji in obsevanju. Do sedaj so dosegli najboljše rezultate z nizkimi odmerki adriamycina na 20 mg enkrat na teden in hiperfrakcioniranim obsevanjem.

Literatura

1. Auersperg M, Us-Krašovec M, Petrič G, Pogačnik A, Bešič N. Results of combined modality treatment in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Wien Klin Wochenschr* 1990; 102: 267-70.
2. Auersperg M, Us-Krašovec M, Pogačnik A et al. Indukcijska kemoterapija pri primarno inoperabilnih diferenciranih karcinomih ščitnice. *Radiol Oncol* 1993; Suppl.6: 107G-91S.
3. Callender DL, Sherman SJ, Gagel RF, Burgess MA, Goepfert H. Cancer of the thyroid. In: Myers EN, Suen JY, eds. *Cancer of the head and neck*. 3d ed. Philadelphia: Saunders, 1996: 485-515.
4. Tallroth Ekman ET, Lundell G, Tennvall J, Wallin G. Chemotherapy and multimodality treatment in thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin N Amer* 1990; 23: 523-7.
5. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60: 2372-5.
6. Patwardhan NA, Edmiston KL. Chemotherapy for unresectable endocrine neoplasms. In: Clark OH, Duh Q-Y, eds. *Textbook of endocrine surgery*. Philadelphia: Saunders, 1997: 662-8.

MEĐULARNI RAK ŠČITNICE

Damijan Bergant

Uvod

V skupini ščitničnih rakov so najkasneje odkrili medularnega raka ščitnice (MTC). Kljub temu da so že leta 1901 in kasneje 1951 opisovali posamezne značilnosti MTC, kot sta amiloid v tumorju ščitnice in od drugih rakov ščitnice različen kliničen potek bolezni, je klinično patološko enoto prvi opisal Hazard s sodelavci leta 1959. MTC je maligni tumor parafolikularnih ali C-celic, ki so ektodermalega izvora in normalne tvorijo kalcitonin (TC). To lastnost ohranijo tudi, ko so tumorsko spremenjene. Bolezensko povišana vrednost TC v krvi bolnika tako praktično pomeni diagnozo MTC. Poleg TC, ki je pravzaprav idealen tumorski označevalec, lahko MTC tvori in izloča še vrsto drugih bioaktivnih snovi, od katerih ima uporaben pomen tudi CEA.

S spoznanji, da se MTC lahko pojavlja skupaj s feokromocitomom (PHEO), tipično postavbo bolnika, nevrofibromatozo sluznic hiperparatiroidizmom (HPTH) in drugimi boleznimi ter dedno v približno četrtini primerov, se je zanimanje znanstvenikov za MTC še povečevalo.

Glede na spremljajoče bolezni oziroma njihovo odsotnost ločimo:

1) MTC

2) multiplo endokrinopatijo (MEN) tipa 2A (MTC, PHEO, HPTH)

3) MEN 2B (MTC, PHEO, marfanoidna postavba, gangliofibromatoza sluznic ter spremembe na sklepih)

MEN niso vedno popolne. Povsod je prisoten MTC, v 30-50 % še PHEO in 20-30% tudi HPTH. Slednji endokrinopatiji se lahko pojavljata asinhrono z MTC. V sklopu MEN 2B je praviloma prisotna tudi nevrofibromatoza sluznic.

Glede na dednost MTC delimo na:

A) sporadične in

B) dedne oblike, ki predstavljajo približno 25 -30% primerov MTC. Dedne oblike so praviloma MEN 2A, 2B ter družinska oblika MTC brez MEN (FMTC).

MTC se deduje avtosomno dominantno. Znana so mesta tipičnih mutacij na RET proto-onkogenu na 10. kromosomu, ki določajo nastanek MEN 2A ali 2B ter FMTC. Tudi pri sporadični obliki MTC so našli različne mutacije v področju RET proto-onkogenega.

Presejanje

Dejstvu, da z določanjem TC, tumorskega označevalca, v krvi pregledovancev lahko odkrijemo MTC in da se ta v približno 25% deduje avtosomno dominant-

no, omogočata zgodnje odkrivanje začetnih primerov MTC in celo predstopnje MTC - hiperplazije C-celic, pri krvnih sorodnikih bolnikov z MTC. Iz literature je znano, da med mnogimi snovmi najbolj povečata izločanje TC pentagastrin in kalcij, kar uporabimo pri stimulacijskem testu.

Pregledovancu, krvnem sorodniku bolnika z MTC, želimo določiti osnovne vrednosti TC v krvi in vrednosti po stimulaciji s penagastrinom, da bi lahko ugotovili morebitno začetno dedno obliko MTC. Ko torej preiskovancu odvzamemo kri za določitev osnovne vrednosti TC, mu nato počasi (5s) injiciramo i.v. penta-gastrin 0,5 µg/kg telesne teže in odvzamemo vzorce krvi po 1, 3, in 5 minutah.

Osnovne vrednosti TC so bolezensko zvišane pri klinično zaznavnem MTC, medtem ko pri klinično nezaznavni bolezni in hiperplaziji C-celic dobimo patološki odgovor šele po stimulaciji.

V zadnjih letih pa v svetu genetsko testiranje krvnih sorodnikov bolnikov z MTC počasi zamenjuje provokacijske teste zaradi prednosti, ki jih ima. Z genskim testiranjem odkrijemo tipične mutacije na RET proto-onkogenu, ki pripeljejo do dedne oblike MTC, zato **lahko delujemo preventivno** in osebe z dokazanimi mutacijami zdravimo, še preden se bolezen razvije. Rezultati genetskega testiranja so **povsem specifični** in **občutljivi** v več kot 95% primerov.

Genetsko testiranje je končano z **enkratnim** odvzemom preiskovančeve krvi, kjer v jedrni DNA leukocitov z ustaljenimi postopki določijo tipične mutacije na RET proto-onkogenu. S takim testiranjem tudi **bistveno zmanjšamo število pregledovancev** in jih omejimo na resnično ogrožene.

Diagnosti in klinična slika

Anamneza:

Družinska anamneza je značilna le pri družinah z znano dedno obliko MTC. V vseh ostalih primerih moramo biti pozorni na anamnestične podatke, kot so: pojavljanje bolezni oziroma tumorjev ščitnice pri krvnih sorodnikih pregledovanega bolnika, njegove morebitne težave s sklepi in kronično zaprtje ali driske v otroštvu, pojav ledvičnih in/ali žolčnih kamnov, zvišan krvni pritisk, omedlevice, močnje vida in bolečine v "tumorju na vratu". Upošteva je spol in starost bolnika s "tumorjem" na vratu omenjena znamenja usmerjajo v nadaljnje preiskave za dokazovanje MTC, PHEO in HPTH.

Klinični pregled:

MTC se klinično pojavlja podobno kot drugi maligni tumorji ščitnice - kot zatrdlina v ščitnici ("bula na vratu"), ki jo velikokrat spremljajo povečane vratne bezgavke.

Značilne razlike v klinični sliki pa nam pomagajo odkriti MTC, sicer redko obliko raka ščitnice (7-10%).

MTC je čvrst, praviloma raste počasi in je spontano ali na otip občutljiv tumor, ki se največkrat pojavi v zgornji tretjini ščitnice. Zgodaj zaseva v regionalne bezgavke, ko pa se bolezen razširi, so zasevki MTC najpogostejši v jetrih,

pljučih in kosteh. Bolniki z zasevki v jetrih imajo lahko driske, redkeje pa metastaze tvorijo bioaktivne snovi, ki klinično simulirajo druge endokrinološke bolezni, kot sta kushingov sindrom ali karcinoid.

MTC v sklopu MEN 2B je diagnostično najbolj enostaven, a ga žal zaradi redkosti bolezni velikokrat spregledamo. Bolniki imajo namreč značilno marfanoidno postavo in nevrofibromatozne spremembe sluznic. Bolnik z marfanoidno postavo je visok in gracilen. Okončine so nesorazmerno dolge in izražena je različna stopnja mišične oslabelosti. Prisotne so tudi deformacije sklepov, predvsem kolen. Obraz je podolgovat, uhliji štrleči; očesni veznici, in sluznica ustnic ter jezika so praviloma zaradi številnih nevrofibromov deformirane. Le ti so lahko posejani tudi po sluznici prebavnega trakta, v prvi vrsti širokega črevesa, kar klinična slika odraža kot kronično zaprtje ali driske. Ta znamenja bolezni so različno intenzivno prisotna že v ranem otroštvu in so tako značilna za MTC v sklopu MEN 2B, da zahtevajo takojšnje diagnostično potrditev in zdravljenje.

Preiskave:

Vsakega bolnika, pri katerem sumimo na MTC, pregledujemo kot začetnega člana družine z dedno obliko MTC in spremljajočimi endokrinopatijami, predvsem PHEO.

Osnovni preiskavi za spoznanje MTC sta slepa ali ultrazvočno vodena citološka punkcija tumorja ščitnice in/ali metastaze s tanko iglo (FNAB) in določitev osnovnih vrednosti kalcitonina v krvi preiskovanca. Izjemoma je potrebno imunocitokemično barvanje preparatov FNAB na TC.

Izvid FNAB MTC in patološko visoke vrednosti TC v krvi bolnika potrdijo diagnozo MTC, ki zahteva naslednje:

- a/ preiskave za zamejitev MTC (ultrazvočna preiskava vratu in trebuha, scintigrafske preiskave, računalniška tomografija (CT), predvsem mediastinuma in pljuč)
- b/ preiskave za potrditev oz. izključitev morebitne spremljajoče MEN, predvsem PHEO (določanje kateholaminov, metanefrinov, 5-HIA, VMA in dopamina v urinu ter J131 -MIBG scintigrafijo telesa). Če ugotovimo morebitni spremljajoči PHEO, moramo le-tega zdraviti najprej.

Zdravljenje MTC

Edino učinkovito zdravljenje MTC je **operativno**. Totalna odstranitev ščitnice z odstranitvijo centralnih bezgavk in modficirana disekcija vratnih bezgavk je ustrezen kirurški poseg. Glede na regionalno razširjenost bolezni lahko opisano operacijo nadaljujemo tudi z mediastinalno disekcijo bezgavk. Bolniki morajo kasneje doživljenjsko jemati preparate tiroksina v nadomestnem odmerku.

Mnenja o zdravljenju MTC s **teloradioterapijo in/ali kemoterapijo** so deljena in tako zdravljenje pride v poštev le pri lokalno napredovalih, neoperabilnih in razširjenih oblikah bolezni.

Uspешnost zdravljenja lahko natančno vrednotimo z merjanjem TC v krvi bolnikov, npr. po operaciji. Če po operaciji vrednosti TC padejo na normalo in take ostanejo tudi po stimulaciji s petagastrinom, je bil poseg uspešen in lahko pričakujemo ozdravitev.

Žal že pri lokalno malo napredovalem MTC z zasevki v vratnih bezgavkah redko uspemo z operacijo normalizirati vrednost TC v krvi.

Velikokrat torej opazujemo mnogo nižje vrednosti TC, kot so bile pred operacijo, a še vedno bolezensko visoke. Pri sledenju bolnikov s takimi vrednostmi TC, je pomembno morebitno naraščanje vrednosti označevalca pri večkratnih merjenjih. Če tako naraščanje ugotovimo, si prizadevamo s preiskavami, kot so CT, UZ, scintigrafije, NMR ter vzorčenjem venske krvi in primerjanjem dobljenih vrednosti TC, odkriti ostanek, zasevek ali ponovljen MTC.

Stanje, ko so vrednosti kalcitonina v krvi bolnikov patološke, ni pa morfoloških znamenj MTC, predstavljata največji problem diagnostike in zdravljenja bolezni.

Nekateri napovedani dejavniki

Pri MTC je napovedno najpomembneši **stadij bolezni** v času zdravljenja. Le hiperplazija C-celic, predklinična oblika MTC in v ščitnici lokaliziran MTC so ozdravljive oblike bolezni in zato ima zgodnje odkrivanje dedne oblike MTC tako odločujoč pomen.

Po podatkih iz literature je skupno preživetje bolnikov z MTC 81% in 64,2% 5-letno oz. 10-letno. Poleg stadija bolezni v času zdravljenja je napovedno ugodnejši **ženski spol**, **starost** bolnikov pa pod 40 let. Bolniki z dedno obliko MTC imajo boljše preživetje kot bolniki s sporadično obliko; v skupini z dedno obliko MTC pa ima MTC v sklopu MEN 2B najslabše preživetje.

Zaključek

MTC, tumor parafolikularnih celic se pojavlja sporadično ali dedno v različnih kliničnih oblikah. Osnovne in stimulirane krvne vrednosti TC so specifičen in občutljiv označevalec MTC tako pri bolnikih kot tudi njihovih krvnih sorodnikih v primerih dednih oblik. Genetsko presejanje z dokazom specifičnih mutacij RET proto-onkogene v primerih MEN 2A in 2B ter FMTC odpira možnosti preventivnega operativnega zdravljenja pri takih pregledovancih.

Totalna odstranitev ščitnice s centralno disekcijo bezgavk ter modificirano disekcijo vratnih bezgavk je poseg, ki ustreza.

Obsevanje in/ali kemoterapija sta rezervirana za lokoregionalno neoperabilen in razširjen MTC.

Le MTC, omejen samo v ščitnici, predklinične oblike MTC in hiperplazija C-celic so ozdravljiva stanja.

Literatura

1. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK et al. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984; 63: 319-42.
2. Moley JF. Medullary Thyroid Cancer. In: Clark OH, Duh QY eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1st ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1997: 108-118.
3. Lips C.J.M., Landsvater R.M., Höppener J.W.M. et al. From medical history and biochemical tests to presymptomatic treatment in a large MEN 2A family. *Journal of Internal Medicine* 1995; 238:347-25)
4. Bergholm U, Adami HO, Bergstroem R et al. Long-term survival in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma with special reference to clinical characteristics as prognostic factors. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 37-46
5. Miller CA, Ellison EC. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B. In: Clark OH, Duh QY eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1st ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1997: 619-625.
6. Guliana JM. Role of non surgical therapeutics in the treatment of patients with medullary cancer of the thyroid. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57(1): 33-40.
7. Bergant D, Auersperg M. Klinična slika medularnega raka ščitnice. *Radiol Oncol* 1993; 27:Suppl 6: 210-216.
8. Vasen H.F.A., Vermey A. Hereditary medullary thyroid carcinoma. *Cancer Detection and Prevention* 1995; 19(2): 143-150.

POZNE POSLEDICE NA ŠČITNICI PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVM

Lorna Zadavec Zaletel, Nina Bratanič

Izveček

S kombiniranim načinom zdravljenja raka preživi vedno več otrok. Pri zdravljenju poškodujemo tudi normalna tkiva, kar povzroči pozne posledice na različnih organih. Incidenca poznih posledic narašča z opazovalno dobo. Pozne posledice na ščitnici po zdravljenju raka v otroštvu so pogoste. Najpogosteje se pojavi hipotiroza, redkeje avtoimuna obolenja ščitnice, nodozna golša in sekundarni karcinom ščitnice. Endokrinološko testiranje, vključno z oceno delovanja ščitnice, smo opravili pri 237 mladostnikov, ki so se zaradi raka zdravili v starosti 1 meseca do 16 let (mediana 9 let). Primarno hipotirozo (v 86% latentno) smo ugotovili pri 15% vseh testiranih bolnikov in pri 38% tistih, ki so imeli obsevan vrat. Polovica bolnikov je dobila več kot 10 let po postavitvi diagnoze hipotirozo. Sekundarni karcinom ščitnice so dobili trije, nodozna golša 7 bolnikov. Pri 12 bolnikih je bila ugotovljena sekundarna oziroma terciarna hipotiroza. Redno sledenje mladostnikov, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka, je potrebno zato, da pozne posledice čim prej odkrijemo in jih zdravimo.

Uvod

Preživetje otrok z malignimi obolenji se je v zadnjih treh desetletjih povečalo zaradi napredka v diagnostiki in terapiji raka. Ozdravitev pri najpogostejših vrstah otroškega raka je 50- do 90-odstotna. Pri zdravljenju večine otroških tumorjev uporabljamo kombinirano zdravljenje s citostatiki (kemoterapija - KT), ionizirajočim sevanjem (radioterapija - RT) in kirurškim zdravljenjem. Ta terapija pa poškoduje lahko tudi normalne celice različnih tkiv in organov in povzroči pozne posledice. Pozne posledice so tisti učinki zdravljenja ali maligne bolezni, ki se pojavijo nekaj mesecev ali več let po končanem zdravljenju (1). Posledice zdravljenja so pri otroku večje, ker v času zdravljenja raste in se razvija. Poleg tega tveganje za posledice narašča z leti, opazovalna doba po končanem zdravljenju pa je pri otrocih daljša kot pri odraslih. Okvarjeno je lahko katerokoli tkivo ali organ v telesu, najbolj pa so za škodljive vplive, predvsem kemoterapije in ionizirajočega sevanja, občutljive žleze z notranjim izločanjem (1). Najpogosteje so okvarjeni ščitnica, gonade, hipotalamus in hipofiza.

Okvara ščitnice

Okvara ščitničnega tkiva je predvsem posledica obsevanja ščitnice. Običajno je ščitnica v obsevalnem polju pri:

- RT vratu zaradi malignih limfomov in malignomov glave in vratu
- pri obsevanju celotne spinalne osi pri možganskih tumorjih (izstopni snop sevanja na vratu) in
- pri obsevanju celega telesa pred presaditvijo kostnega mozga.

Najpogostejša posledica okvare ščitnice zaradi RT je zmanjšano delovanje ščitnice-hipotiroza. Pojavijo pa se tudi avtoimuna obolenja ščitnice, nodozna golša in sekundarni karcinom ščitnice.

Hipotiroza

Po obsevanju ščitnice se v ščitničnem tkivu pojavijo regresivne spremembe - atrofija in fibroza (2). Posledica teh sprememb je lahko zmanjšano delovanje žleze, to je primarna hipotiroza. Ponavadi je pred pojavom klinično zaznavne hipotiroze dolgo subklinično obdobje, ko ščitnica ob povečani stimulaciji s tirootropnim hormonom (TSH) še tvori zadostno količino hormonov (3,4). Gre za kompenzirano motnjo v delovanju ščitnice ali latentno hipotirozo. Verjetnost pojava hipotiroze narašča z opazovalno dobo po končanem zdravljenju. Največja incidenca hipotiroze po RT je v prvih petih letih po zaključenem zdravljenju (2,4-8), lahko pa se ta pozna posledica pojavi tudi več kot 20 let po RT (9).

Po zdravljenju **Hodgkinove bolezn** otrok z obsevanjem vratu so opazovali zmanjšano delovanje ščitnice v 17 do 88% v odvisnosti od velikosti odmerka ionizirajočega sevanja (TD) (večji TD na ščitnico - večja incidenca hipotiroze) (8,10,11). Tri četrtine bolnikov je imelo latentno hipotirozo, ena četrtina pa primarno hipotirozo z znižanimi vrednostmi ščitničnih hormonov. Nekateri so ugotovili večjo incidenco hipotiroze pri tistih, ki so se zdravili v nižji starosti, npr. pred 13-im letom (11) ali pred 20-im letom (2). Po zdravljenju Hodgkinove bolezn so ugotovili večjo incidenco hipofunkcije ščitnice (57%, 64%) kot po zdravljenju **malignomov glave in vratu** (22%, 38%) kljub temu, da so pri slednjih obsevali vrat z večjim TD (2,3). To razliko v incidenci hipotiroze so pripisovali uporabi limfografije pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo. Drugi pa poročajo o velikem odstotku (44-60%) bolnikov, ki so dobili hipotirozo po zdravljenju malignoma glave in vratu (5,14).

Po zdravljenju **ne-Hodgkinovega limfoma** (NHL) z RT vratu se hipotiroza kot pozna posledica lahko pojavi v 17 do 58 odstotkih (2,3,12).

Motnje v delovanju ščitnice se lahko pojavijo tudi po zdravljenju **možganskih tumorjev**. Po **obsevanju celotne spinalne osi** pri otrocih se je hipotiroza, predvsem latentna, pojavila pri 35 do 41% bolnikov (6,7). Pogosteje so jo opazovali pri tistih, ki so med zdravljenjem prejeli tudi kemoterapijo. Pri tistih, ki so prejeli kemoterapijo, se je hipotiroza pojavila v krajšem času po končanem zdravljenju (3,5 let) kot pri tistih, ki niso prejeli kemoterapije (7,5 let). Ščitnica je lahko okvarjena tudi tedaj, ko ni v obsevalnem polju, je pa v neposredni bližini le-tega. Po obsevanju dela **možganov** zaradi možganskih tumorjev so opisali pojav latentne hipotiroze v 20% (6).

Pri otrocih, ki so imeli med zdravljenjem **akutne limfatične levkemije** (ALL) obsevanje celega nevrokraniuma, se hipotiroza redkeje pojavi. Opazovali so povišano vrednost TSH pri 20% takih bolnikov (15).

VEDNO VEČKRAT se pri zdravljenju malignih obolenj otrok uporablja tudi **presaditev kostnega mozga**. Za pripravo na presaditev lahko obsevajo celo telo bolnika (total body irradiation- TBI) ali pa bolnik namesto tega dobi le visoke odmerke citostatikov. Po TBI otrok je incidenca hipotiroze do 73% (14). Odvisna je od velikosti odmerka in od tega ali je bolnik obsevan le enkrat ali večkrat z manjšimi odmerki (frakcionirana RT).

Zmanjšano delovanje ščitnice po zdravljenju je lahko prehodno. Pri 44% bolnikov z ugotovljeno hipotirozo po terapiji možganskega tumorja v otroštvu z RT cele spinalne osi se je delovanje ščitnice normaliziralo nekaj mesecev do nekaj let po ugotovitvi hipotiroze (6).

Večina avtorjev utemeljuje uporabo nadomestnega hormonskega zdravljenja pri bolnikih z latentno hipotirozo zaradi neželenih učinkov kontinuirano zvišanega TSH na ščitnico (16,17). Nekateri se za nadomeščanje ščitničnih hormonov pri latentni hipotirozi ne odločijo, ker je motnja lahko le prehodna (6,8).

Nodozna golša

Poškodba ščitničnega tkiva po RT se kaže kot atrofija foliklov, perifolikularna fibroza in kronična vnetna infiltracija. Visok nivo TSH lahko povzroči proliferacijo epitelija v tistih delih ščitnice, kjer je žlezno tkivo še sposobno odgovoriti na rastne stimulse. Proliferativne lezije so ponavadi fokalne in lahko vodijo do razvoja benignih nodusov ali adenomov in verjetno tudi karcinomov (16,17). Incidenca benignih nodoznih sprememb v ščitnici po RT vratu je do 8% (13). Z ultrazvočno preiskavo ščitnice pa so nodozne spremembe odkrili pri 70% bolnikov 15 let po zdravljenju Hodgkinove bolezni v otroštvu, ki je vključevalo tudi RT vratu. (18).

Sekundarni karcinom ščitnice

Ionizirajoče sevanje lahko povzroči nastanek malignoma ščitnice. V primerjavi z nastankom hipotiroze za pojav raka ščitnice niso potrebni veliki odmerki ionizirajočega sevanja. Tako so opisali povečano incidenco ščitničnega karcinoma po RT benignih obolenj otrok (tinea capitis, povečane tonzile, povečan timus), kjer so bili odmerki RT na ščitnico zelo majhni (19). Večjo pogostnost nastanka raka ščitnice so ugotavljali tudi pri tistih, ki so preživeli eksplozijo atomske bombe. Starost ob izpostavitvi ionizirajočemu sevanju je zelo pomemben dejavnik tveganja. V primerjavi s splošno populacijo je pri bolnikih, ki so se zaradi raka zdravili v otroštvu, 53-krat večje tveganje za nastanek raka ščitnice (20). Najbolj so ogroženi otroci, ki so se zdravili pred petim letom starosti (19,20). Tveganje za pojav raka ščitnice narašča z opazovalno dobo do približno 20 let po končanem zdravljenju, nato pa upada. V prvih petih letih se pojavi izjemoma (9,20). Incidenca sekundarnega raka ščitnice se z večanjem odmerka RT na ščitnico veča (20). Od citostatikov je le Aktinomycin D

nekoliko zvišal tveganje za malignom (20). Sekundarni karcinom ščitnice je v 70 do 90 odstotkih papilarni ali mešani papilarno-folikularni karcinom (19,20).

Avtoimuna obolenja ščitnice

RT ščitnice lahko sproži avtoimunske dogajanje. Ob poškodbah tkiva zaradi ionizirajočega sevanja se lahko sprostijo sestavine ščitničnih celic v krvni obtok in limfo. To je antigenski stimulus, ki povzroči tvorbo ščitničnih protiteles (21). Ščitnična protitelesa so pri bolnikih, ki so imeli ščitnico v obsevalnem polju, pogosto povišana (2,9,12). Povišana so antitireoglobulinska in mikrosomska protitelesa, redkeje protitelesa, ki stimulirajo ščitnico (LATS-long acting thyroid stimulator). Slednja lahko privedejo do avtoimune hipertiroze (Gravesove bolezni) (9,20). Tveganje za pojav avtoimune hipertiroze po RT vratu je do 20-krat večje kot pri splošni populaciji (9). Tudi različne oblike tireoiditisa se lahko pojavijo po RT vratu (9,12). Hipertiroza lahko preide tudi v hipotirozo (8). Avtoimuno obolenje ščitnice se lahko pojavi tudi po zdravljenju s kemoterapijo brez RT vratu (12).

Sekundarna in terciarna hipotiroza

Sekundarna in terciarna hipotiroza sta posledici okvare hipofize in hipotalamusa. Ti dve strukturi sta v obsevalnem polju pri RT možganskih tumorjev, tumorjev glave in vratu ter pri profilaktičnem obsevanju glave pri levkemiji. Po obsevanju otrok zaradi možganskih tumorjev je incidenca sekundarne in terciarne hipotiroze od nič do več kot 50% v odvisnosti od velikosti odmerka ionizirajočega sevanja (22-24).

Metoda in preiskovanci

Leta 1986 smo na Onkološkem inštitutu začeli slediti kasne posledice pri mladih ljudeh, ki so se v otroštvu (do 15. leta starosti) zdravili zaradi raka. K nam pridejo, ko dopolnijo 15 let in so vsaj 3 leta brez terapije. Na redne preglede v našo ambulanto hodi 350 mladostnikov. Vsako leto pride 20 do 30 novih. Pri vsakem vzamemo anamnezo, opravimo klinični pregled in endokrinološko testiranje, s katerim ugotavljamo morebitne motnje v delovanju ščitnice, spolnih žlez, hipotalamusa in hipofize. Vsakega bolnika pregleda tudi endokrinolog. Nekateri mladostniki so opravili hormonsko testiranje že ob rednih kontrolah na Pediatrični kliniki.

Pregled delovanja ščitnice vključuje:

- ciljano anamnezo glede eventualnih simptomov hiper- ali hipotiroze
- klinični pregled z natančnim pregledom ščitnice
- določitev serumskih koncentracij T3, T4, tireoglobulina, ščitničnih protiteles ter vrednosti TSH pred in 30 minut po stimulaciji s TRH
- ob pojavu nodusov v ščitnici opravimo še ultrazvok ščitnice, aspiracijsko biopsijo in scintigrafijo ščitnice.
- pri bolnikih, ki so imeli ščitnico v obsevalnem polju ali blizu njega, določamo ščitnične hormone, TSH, tireoglobulin in ščitnična protitelesa v krvi ob vsaki letni kontroli, pri drugih redkeje.

Z laboratorijskim testiranjem lahko odkrijemo *latentno hipotirozo*, pri kateri je zvišana vrednost TSH ob še normalnih vrednostih ščitničnih hormonov. Bolnik je evtirotičen. O *primarni oziroma klinično manifestni hipotirozi* govorimo tedaj, ko so ob zvišanem TSH znižane vrednosti ščitničnih hormonov. Pogosto se zmanjšano delovanje ščitnice pri bolnikih kaže le kot kronična utrujenost, ki je težko prepoznaven, nespecifičen simptom, lahko pa se razvije popolna klinična slika hipotiroze. Pri latentni in primarni hipotirozi TSH ob stimulacijskem testu s TRH živahno poraste. Bolniki s *sekundarno hipotirozo* imajo znižano vrednost ščitničnih hormonov, TSH pa ob TRH testu ne poraste. Pri *terciarni hipotirozi* je ob znižanih ščitničnih hormonih porast TSH po TRH testu zakasnjena. Bazalna serumska koncentracija TSH je lahko v obeh primerih v normalnem območju. Sekundarna oziroma terciarna hipotiroza se pogosto pojavljata v subklinični obliki, lahko pa se pri bolniku pojavi utrujenost, prekomerna telesna teža, pri otrocih pa tudi zaostanek v rasti in pozna puberteta.

Rezultati

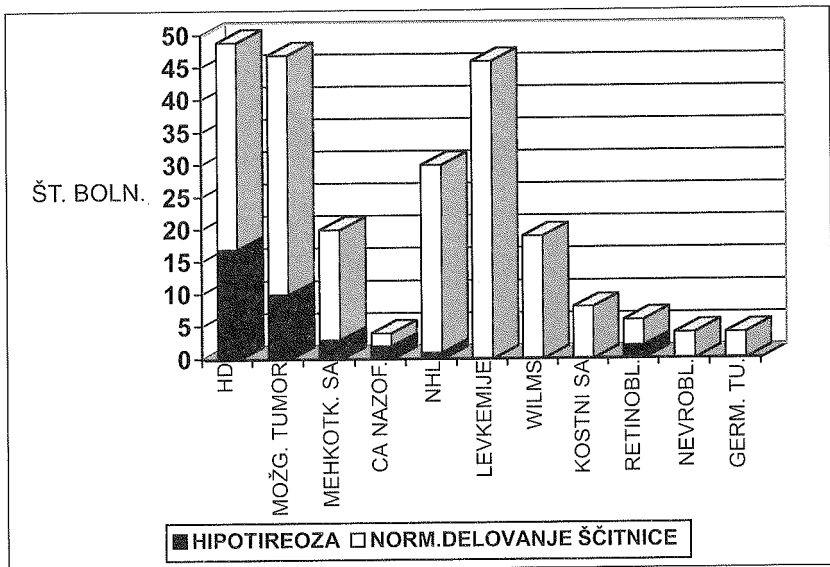
Od 350 mladostnikov, ki hodijo na redne kontrolne preglede v ambulanto za pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu, jih je testiranje delovanja ščitnice opravilo 237, 83 deklet, 154 fantov. Zdravili so se v starosti enega meseca do 16 let (mediana 9 let), hormonsko testiranje pa so imeli 2 do 28 let (mediana 11 let) po postavljeni diagnozi, ko so bili stari 12 do 43 let (mediana 19 let). Graf 1 in tabela 1 prikazujeta število bolnikov po diagnozah. Največ se jih je zdravilo zaradi malignega limfoma (Hodgkinova bolezen (HD), NHL), levkemije in možganskih tumorjev.

Na tabeli 1 in grafu 1 je prikazan delež bolnikov s **hipotirozo zaradi okvare ščitnice** pri različnih vrstah malignega obolenja in glede na to ali je bila ščitnica v obsevalnem polju. Hipotirozo zaradi okvare ščitnice smo ugotovili pri 35 bolnikih, to je 15% vseh hormonsko testiranih bolnikov. Pet bolnikov je imelo povišan TSH in znižane ščitnične hormone, ostali so imeli latentno hipotirozo. Klinični podatki o bolnikih s hipotirozo so prikazani v tabeli 2. Zdravili so se v starosti 2 do 16 let (mediana 9 let), hipotiroza pa je bila ugotovljena v 3 do 23 letih (mediana 10 let) po postavljeni diagnozi. Pri dveh bolnikih je bila hipotiroza ugotovljena v prvih petih letih po diagnozi, pri 17-ih 6 do 10 let po diagnozi, pri polovici pa več kot 10 let po diagnozi. Pri 31 pacientih s hipotirozo je bila ščitnica v obsevalnem polju (RT vratu). Hipotiroza se je razvila pri 38% bolnikov, ki so imeli RT vratu. Ta delež je bil največji pri bolnikih s sarkomom mehkih tkiv (vsi, ki so dobili hipotirozo, so imeli primarni tumor v področju glave in vratu), možganskim tumorjem (po RT cele spinalne osi) in karcinomom nazofarinksa. Incidenca hipotiroze po RT vratu je bila manjša pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo, zelo majhna pa pri tistih z NHL. Pri treh bolnikih s hipotirozo, ki niso imeli RT vratu, je bila ščitnica blizu obsevalnega polja (RT možgan, orbite), eden pa je imel RT pod prepono. Nobeden od 46 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutne levkemije (44 jih je imelo RT glave), ni imel hipotiroze.

Tabela 1: Incidence hipotiroze po diagnozah in glede na RT vratu

DIAGNOZA	Št. boln.	Št. boln. s hipotirozo (%)	Št. boln. z RT vratu	Št. boln. s hipot. po RT vratu
Hodgkinova bolezen	47	17 (36%)	40	16 (40%)
Možganski tumor	45	10 (22%)	16	9 (56%)
Levkemija	46	0	0	0
NHL	29	1 (3%)	14	1 (7%)
Sarkom mehkih tkiv	20	3 (15%)	5	3 (60%)
Wilmsov tumor	19	0	0	0
Kostni sarkom	8	0	1	0
Retinoblastom	6	2 (33%)	0	0
Karcinom nazofarinksa	4	2 (50%)	4	2 (50%)
Nevroblastom	4	0	0	0
Germin.TU ovarijs	4	0	1	0
Ostali	5	0	0	0
Skupaj	237	35 (15%)	81	31 (38%)

Graf 1: Število bolnikov (skupaj in s primarno hipotirozo) po diagnozah



Vsi bolniki s hipotirozo prejemajo nadomestno hormonsko terapijo s tiroksinom. Pri dveh bolnikih z latentno hipotirozo (pac. št. 8 in 13), ki sta po 1 in 6 letih sama prenehala s to terapijo, hipotiroze nismo več ugotovili. Ena od bolnic (boln.št.1) je imela 5 let pred nastopom hipotiroze hipertirozo, zdravljeno s tireostatiki.

Povišana **ščitnična protitelesa** je imelo devet bolnikov (4%). Pri šestih bolnikih (od teh so trije imeli hipotirozo) je bila ščitnica v obsevalnem polju. Dva izmed treh bolnikov, pri katerih ščitnica ni bila v obsevalnem polju, sta imela obhvaanje glave zaradi levkemije, tretji pa se je zdravil zaradi Wilms-ovega tumorja s KT in RT pod prepono.

Nodozno goščo smo diagnosticirali pri 7 bolnikih 13 do 23 let po končanem zdravljenju. Pet bolnikov je imelo R1 predela ščitnice (dva od teh imata tudi hipotirozo), dva pa ne. Ta dva sta imela sistemsko kemoterapijo, eden tudi RT glave.

Tabela 2: Klinični podatki o bolnikih s hipotirozo zaradi okvare ščitnice

BOLNIK			STAROST		ČAS.INT	DIAGNOZA	TERAPIJA	
Št.	Inic.	Spol	Dg	Eval			KT	RT (lokaliz., TD (Gy))
PRIMARNA HIPOTIROZA								
1	V. J.	ž	8	18	10	HD III 1. recidiv (10 let) 2. recidiv (12 let)	LOPP MOPP/ABV ABV	vrat 24 vrat, paraaort (PAO), iliak. 24 vrat 20., pljuča 15
2	P. B.	m	10	16	6	HD II recidiv (15 let)	LOPP COPPA	vrat, mediast. 35 vrat, mediast. 25, PAO 16
3	N. M.	m	6	12	6	Ependimom ZK		CŽS 34, zad.kot. (ZK) 56
4	K. I.	m	12	35	23	Medulobl. ZK		CŽS 30, glava 55
5	Š. M.	m	9	26	17	Sarkom obn. votl.	CYVADTIC	obn. votl., vrat 48
LATENTNA HIPOTIROZA								
6	G. A.	m	12	26	14	HD III sum na recidiv (16)	MOPP (2 cikli)	vse bezg. lože (vklj. vrat) 42
7	M. Z.	m	13	25	12	HD I		PAO, iliak., ingv. 40
8	Č. O.	m	11	31	20	HD I	MOP	vrat, scl. 26
9	B. D.	m	15	25	10	HD II	MOPP	vrat, mediast. 36
10	K. M.	ž	13	23	10	HD II	MOPP	scl., mediast. 30
11	S. Z.	m	13	22	9	HD II recidiv (14)	LOPP MOP/ABVD	scl., mediast. 30 D pazduha 27
12	V. S.	ž	15	21	6	HD II	MOPP	vrat, mediast. 34
13	K. Z.	m	15	22	7	HD II	LOP	scl., mediast. 42
14	O. I.	m	7	16	9	HD II	MOPP	vrat 36
15	P. M.	ž	14	26	12	HD II		vrat, mediast., PAO 42
16	C. M.	m	16	23	7	HD II	LOPP	vrat, zg. mediast. 24
17	M. S.	m	3	14	11	HD II	MOPP	vrat, Waldayer 30
18	Š. J.	ž	5	14	9	HD III	MOPP	vrat, mediast., PAO, iliak. 30

BOLNIK			STAROST		ČAS.INT	DIAGNOZA	TERAPIJA	
Št.	Inic.	Spol	Dg	Eval			KT	RT (lokaliz., TD (Gy))
19	K. A.	ž	9	17	8	HD III	COPPA	scl, mediast., PAO 24
20	K. G.	m	4	12	8	HD III	MOPP	scl, mediast., PAO 24
21	N. A.	m	12	21	9	NHL II	CYC,VCR,MTX	vrat, Waldayer 30
22	K. D.	ž	5	21	16	Spongiobl. ZK		ZK 50
23	J. M.	m	8	17	9	Medulobl. ZK		CŽS 36, ZK 50
24	R. M.	m	9	21	12	Medulobl. ZK		CŽS 36, ZK 50
25	K. L.	m	9	20	11	Medulobl. ZK		CŽS 36, ZK 51
26	L. M.	ž	7	21	14	Medulobl. ZK		CŽS 36, ZK 59
27	K. R.	ž	4	15	11	Epend. L fr-pariet.		CŽS 30, glava 50
28	Š. A.	m	9	12	3	Ependimom ZK		CŽS 36, ZK 48
29	G. B.	ž	7	13	6	Mlg. Epend. ZK	CCNU, VCR	CŽS 40, ZK 50
30	D. S.	ž	13	20	7	Ca nazofarinksa	Bleo,Plat,MTX	vrat 32, epif. 52
31	Z. S.	m	11	16	5	Ca nazofarinksa	BACON	vrat 50, epif. 63
32	P. D.	m	10	22	12	RMS D uhlja	VAC	vrat,uhelj 60
33	B. R.	ž	4	16	12	RMS temp. regije	VAC	vrat, tempor. 40
34	O. I.	m	2	23	21	Retinoblastom L		orbita, TD neznana
35	S. K.	ž	3	14	11	Retinoblastom D recidiv lokalno (6)	CYC, VCR CYC (visoke d.)	D orbita 48 D orbita 20

MOPP:nitrogen mustard, vinkristin (VCR), prokarbazin, pronison; L(OPP): melfalan; C(OPP) A: ciklofosamid (CYC), adriabl (ADR).; ABVD: ADR, bleom., vinblastin, DTIC; VAC: VCR, AMD, CYC; CYVADTIC: CYC, VCR, ADR, DTIC; BACON: bleom., ADR, lomustin (CCNU), VCR.

Pri treh bolnikih se je razvil **sekundarni karcinom ščitnice** 17 do 37 let po zdravljenju. Klinične podatke prikazuje tabela 3. Pri dveh je bila ščitnica v RT polju, pri enem v bližini te-tega. Vsi so imeli papilarni karcinom.

Tabela 3: Klinični podatki o treh bolnikih s sekundarnim rakom ščitnice

BOLNIK		PRVA DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE				SEKUNDARNI RAK ŠČITNICE		
Inic.	Spol	Star.	Diagnoza	Operacija	KT	RT	Star.	Diagnoza
G.D.	m	9 let	HD III A		MOPP	Vrat, PAO, iliak 37Gy	26 let	Papilarni Ca v nodozni golši
Š.S.	ž	1 leto	Nevroblastom	radik.op.		Pazd., med. 30Gy	21 let	Papilarni Ca
V.S.	m	4 leta	Medulobl. ZK	neradik.op		ZK, zg. del. medule spin. 30 Gy + radioakt Au intrak	41 let	meta okultnega papilar. Ca v vratni bezg. (ugotovljen ob op. zaradi Ca hipofarinksa)

Pri dvanajstih bolnikih je bila ugotovljena **hipotiroza zaradi okvare hipotalamo-hipofizne osi** (tabela 4). Trije od teh so imeli panhipopituitarizem (lokalizacija možganskega tumorja v ali blizu hipotalamusa in hipofize) že ob postavitvi diagnoze oziroma takoj po operativnem posegu. Pri ostalih 9 bol-

nikih se je hipotiroza pojavila 4 do 19 let po zdravljenju. Sedem od teh je imelo RT dela možgan in/ali celega nevrokraniuma, dva pa nista imela RT možgan. Prejemala sta sistemsko KT, eden zaradi Hodgkinove bolezni (vključno z RT vratu in bezgavk pod prepono), drugi zaradi paratestikularnega rabdmiomiosarkoma.

Tabela 4: Klinični podatki o bolnikih s sekundarno/terciarno hipotirozo

BOLNIK			STAROST		DIAGNOZA		TERAPIJA	
Št.	Inic.	Spol	Dg	Eval		Operacija	KT	RT (lokaliz., TD (Gy))
<i>PANHIPOPITUITARIZEM</i>								
1	I. M.	m	5	5	Kraniofaringeom recidiv (14)	neradik. op.	ležišče TU 50	
2	B.M.	ž	9	9	Germinom hipotal.	biopsija	Plat, VP16	ležišče TU 45
3	V.T.	ž	9	9	Disgerm. suprasel.	neradik. op.	CYC (visoke d.)	ČŽS 24, ležišče TU 44
<i>SEKUNDARNA/TERCIARNA HIPOTIROZA</i>								
4	M.Z.	m	13	26	Astroc. L par-okcip.	neradik. op.		ležišče TU 60
5	P.F.	m	7	23	Astroцитom ZK	neradik. op.		ZK 52
6	L.T.	m	15	19	Astroc. L par-temp.	neradik. op.	Plat, VCR	ležišče TU 50
7	B.M.	m	15	27	Meduloblastom ZK	neradik. op.	VCR, Pbz, MTX	ČŽS 36, ZK 56
8	S.J.	m	15	33	TU možg. debla			ležišče TU 65
9	C.Z.	m	11	30	Gliom n. optici recidiv (22)	op. 3 x		ležišče TU 56
10	K.U.	m	3	15	AML		PATKO	glava 24
11	G.D.	m	5	19	HD III A		MOPP	vrat, PAO, iliak. 37
12	R.A.	m	9	20	RMS D paratestik.	radik. op.	VAC	

PATKO:prednison, citarabin,6-tiogvanin,CYC,VCR.

Zaključki

Okvara ščitnice je pomembna kasna posledica po zdravljenju raka v otroštvu. Incidenca okvare ščitnice narašča z opazovalno dobo po končanem zdravljenju. Najpogostejša pozna posledica na ščitnici je hipotiroza. Redkeje se pojavijo nodozna golša, sekundarni karcinom ščitnice in avtoimuna obolenja ščitnice. Ionizirajoče sevanje je najpomembnejši dejavnik tveganja za pozno okvaro ščitnice, zato skušamo pri zdravljenju otrok z rakom radioterapijo nadomestiti s kemoterapijo oziroma ščitnico med RT zaščititi. Po terapiji raka v otroštvu se lahko kot posledica okvare hipofize in hipotalamusa pojavita tudi sekundarna in terciarna hipotiroza.

Redno spremljanje poznih posledic pri mladostnikih, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka, je nujno zato, da morebitne posledice pravočasno odkrijemo, jih odpravimo ali zmanjšamo in tako tem mladim ljudem omogočimo bolj kvaliteten življenje.

Literatura

1. Childhood Cancer. *Ca* 1990;40:327-71.
2. Glatstein E, McHardy-Young S, Brast N et al. Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma. *J Clin Endocrinol* 1971;32:833-41.
3. Fuks Z, Glatstein E, Marsa GW et al. Long-term effects of external radiation on the pituitary and thyroid glands. *Cancer* 1976;37:1152-61.
4. Schimpff SC, Diggs CH, Wiswell JG et al. Radiation- related thyroid dysfunction: implications for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1980;92:91-8.
5. Samaan NA, Schultz PN, Yang KPP et al. Endocrine complications after radiotherapy for tumors of the head and neck. *J Lab Clin Med* 1987;109:364-72.
6. Oglivly-Stuart AL, Shalet SM, Gattamaneni HR. Thyroid function after treatment of brain tumors in children. *J Pediatr* 1991;119:733-7.
7. Livesey EA, Brook CG. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. *Arch Dis Child* 1989;64:593-5.
8. Devney RB, Sklar CA, Nesbit ME et al. Serial thyroid function measurements in children with Hodgkin disease. *J Pediatr* 1984;105:223-7.
9. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325:599-605.
10. Shalet SM, Rosenstock JD, Beardwell CG. Thyroid dysfunction following external irradiation to the neck for Hodgkin's disease in childhood. *Clin Radiol* 1977;28:511-5.
11. Green DM, Brecher ML, Yakar D. Thyroid function in pediatric patients after neck irradiation for Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1980;8:127-36.
12. Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. *Cancer* 1981;47:2704-11.
13. Nelson DF, Reddy KV, O'Mara RE et al. Thyroid abnormalities following neck irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer* 1978;42:2553-62.
14. Samaan NA, Vieto R, Schultz PN et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1857-67.
15. Shalet SM, Beardwell CG, Twomey JA et al. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. *J Pediatr* 1977;90:920-23.
16. Lindsey S, Chaikoff IL. The effects of irradiation on the thyroid gland with particular reference to the induction of thyroid neoplasms. *Cancer Res* 1964;24:1099-107.
17. Lindsay S, Sheline GE, Potter GD et al. Induction of neoplasms in the thyroid gland of the rat by x-irradiation of the gland. *Cancer Res* 1961;21:9-16.
18. Shafford E, Kingston J, Healy J et al. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. In Abstracts. 5th International conference-long term complications of treatment of children and adolescents for cancer. Niagara-on- the Lake, 1998:18.
19. Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-277.

20. Tucker MA, Morris Jones PH, Boice JD et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 1991;51:2885-8.
21. Wasnich RD, Grumet FC, Payne RO. Graves' ophthalmopathy following external neck irradiation for nonthyroidal neoplastic disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:703-13.
22. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Endocrinol* 1997;44:489-503.
23. Bajorunas DR, Ghavimi F, Jereb B et al. Endocrine sequelae of antineoplastic therapy in childhood head and neck malignancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:329-35.
24. Constine LS, Woolf PD, Cann D et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:87-94.

14. ONKOLOŠKI VIKEND

SEZNAM PREDAVATELJEV

pprof. dr. **Marija Auersperg**, dr. med, spec. kirurginja*

Damijan Bergant, dr. med., spec. kirurg*

as. dr. **Nikola Bešič**, dr. med., spec. kirurg*

prof. dr. **Andrej Debeljak**, dr. med., spec. internisti**

as. **Janez Eržen**, dr. med., spec. kirurg***

dr. **Damjan Glavač**, dr. med., spec.patolog****

doc. dr. **Sergej Hojker**, dr. med., spec. nuklearne medicine*****

prof. dr. **Berta Jereb**, dr. med., spec. radioterapevtka*

prim. **Jože Jerman**, dr. med., spec. kirurg****

Peter Kecelj, dr. med., spec. internisti**

Tadeja Movrin-Stanovnik, dr. med., spec.nuklearne medicine*

dr. **Ana Pogačnik**, dr. med., spec. patologinja*

Franc Pompe, dr. med., spec.kirurg*

prof. dr. **Vera Pompe-Kirn**, dr. med., spec.epidemiologinja*

Radka Tomšič, dr. med., spec. radioterapevtka*

Nadja Triller, dr. med., spec. internistka**

dr. **Stanko Vidmar**, dr. med., spec. kirurg***

mag. **Lorna Zadavec-Zaletel**, dr. med., spec. radioterapevtka*

Janez Zupančič, dr. med., spec. splošne medicine*****

doc. dr. **Matjaž Zwitter**, dr. med., spec. radioterapevt*

* Onkološki inštitut Ljubljana

** Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo Golnik

*** Univerzitetna klinika za torakalno kirurgijo, UKC, Ljubljana

**** Inštitut za patomorfologijo Medicinske fakultete

***** Zdravstveni dom Ivančna gorica

***** Inštitut za nuklearno medicino, UKC, Ljubljana

TRINAJST ONKOLOŠKIH VIKENDOV

I.

ONKOLOŠKI DIAGNOSTIČNI MOZAIK
ZDRAVLJENJE OPERABILNEGA RAKA DOJK
6. IN 7. MAREC 1992

II.

RAK MATERNIČNEGA TELESA
MALIGNI TUMORJI MEHKIH TKIV
20. IN 21. NOVEMBER 1992

III.

MALIGNI EPITELNI TUMORJI KOŽE
HODGKINOVA BOLEZEN
2. IN 3. APRIL 1993

IV.

POKLICNE BOLEZNI IN RAK
ZDRAVLJENJE BOLEČINE
22. IN 23. OKTOBER 1993

V.

NE-HODGKINOV LIMFOM
MALIGNI TUMORJI NA MODIH
8. IN 9. APRIL 1994

VI.

KOLOREKTALNI RAK
SPREMLJANJE UMIRAJOČEGA BOLNIKA
21. IN 22. OKTOBER 1994

VII.

RAK GLAVE IN VRATU
31. MAREC IN 1. APRIL 1995

VIII.

Okrogli mizi
DETEKCIJA RAKA DOJK
DETEKCIJA GINEKOLOŠKEGA RAKA
24. IN 25. NOVEMBER 1995

IX.

DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA
V AMBULANTI SPLOŠNE PRAKSE
12. IN 13. APRIL 1996

X.
MEDICINA IN ALTERNATIVA V ONKOLOGIJI
25. IN 26. OKTOBER 1996

XI.
RAK PREBAVIL
LAJŠANJE KRONIČNE BOLEČINE
18. IN 19. APRIL 1997

XII.
RAK PROSTATE
PARAPAREZA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA
21. IN 22. NOVEMBER 1997

XIII.
RAK PRI OTROCIH
17. IN 18. APRIL 1998

SPONZORJI

XIV. onkološki vikend so gmotno podprli:

poleg pokroviteljev

FONDACIJA "DOCENT DR. J. CHOLEWA"
ELI LILLY (Suisse) S.A.

še

ASTA Medica

BAYER PHARMA d.o.o.

BRISTOL-MYERS SQUIBB d.o.o.

GLAXO WELLCOME EXPORT LTD.

HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

JANSSEN-CILAG

KEMOFARMACIJA d.d.

KRKA, d.d., Novo mesto

KULTURNI CENTER LAŠKO

LEK d.d.

MEDIS

NOVARTIS PHARMA SERVICES INC.

PFIZER INTERNATIONAL CORPORATION

PHARMACIA & UPJOHN

PIVOVARNA LAŠKO

SCHERING-PLOUGH CENTRAL EAST AG

ZENECA International Ltd.

ZZZS Zavod z zdravstveno zavarovanje Slovenije

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

Zdravje ne pozna meja

Endokrine bolezni

Humalog *inzulin lispro*
Humatrope *somatropin*
Humulin *humani inzulin*

Bolezni centralnega živčevja

Permax *pergolid*
Prozac *fluoksetin*
Zyprexa *olanzapin*

Rakaste novotvorbe

Gemzar *gemcitabin*
Oncovin *vinkristin*
Velbe *vinblastin*

Infekcijske bolezni

Ceclor, Ceclor MR *cefaklor*
Dynabac *diritromicin*
Keflex *cefaleksin*
Kefzol *cefazolin*
Keroxime *cefuroksim*
Mandol *cefamandol*
Nebcin *tobramicin*
Vancocin CP *vankomicin*

Kardiovaskularne bolezni

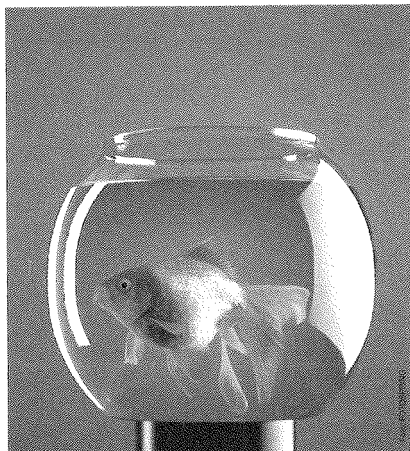
Cynt *moksonidin*
Dobutrex *dobutamin*
Nu-Seals *acetilsalicilna kislina*
ReoPro *abciximab*

Eli Lilly (Suisse) S. A., Podružnica v Ljubljani
1000 Ljubljana, Vošnjakova 2
telefon 061 / 319 648, faks 061 / 319 767

VANCOCIN® CP

vankomicin hidroklorid

*Jasna
odločitev
za čisto
rešitev*



Indikacije

Parenteralno zdravljenje

zdravljenje hudih ali zelo hudih infekcij, ki jih povzročajo soji stafilokokov, odpornih proti meticilinu (**MRSA, MRSE**). Učinkovito zdravi tudi okužbe, ki jih povzročajo stafilokoki: **sepsa, infekcije kosti, spodnjih dihal ter kože in kožnih struktur.**

endokarditis

- stafilokokni (MRSA, MRSE)
- streptokokni (*S. viridans*, *S. bovis*)
- enterokokni (*E. faecalis*)
- difteroidni

Peroralno zdravljenje

- **pseudomembranozni kolitis**, povzročen s *C. difficile*
- **stafilokokni enterokolitis**

Parenteralno zdravljenje
liofilizat za pripravo injekcije/infuzije:

- steklenička 1 x 500 mg
- steklenička 1 x 1 g

Peroralno zdravljenje

- 20 kapsul po 250 mg



Dodatne informacije o zdravlilu so na voljo v strokovnih publikacijah, ki jih dobite na našem naslovu.

Neupogen

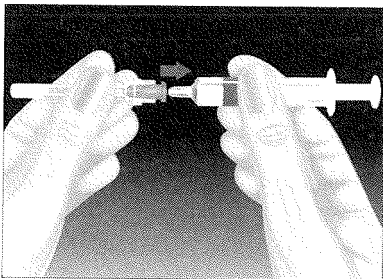
filgrastim

G-CSF

PREDHODNO NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

... enkratno in preprosto

Neupogen veliko prispeva k zdravljenju raka. Pospešuje dvig števila nevtrofilcev po citotoksični kemoterapiji (1, 2) in izboljša možnosti za izvajanje celotne kemoterapije po predvičanem urniku (ž-4). Zmanjša število infekcijskih zapletov in občutno izboljša kvaliteto življenja. Pri posameznikih lahko prepreči neutropenijo in infekcije, zaradi česar se ne razvijejo niti stres niti anksiozna stanja (5).



Popolne informacije so Vam na voljo pri zastopniku

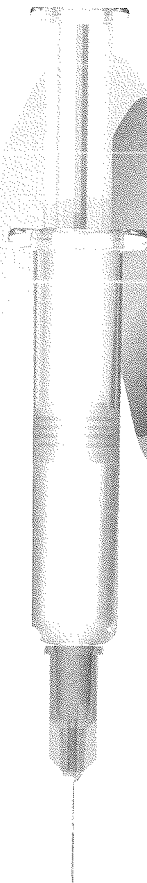
Literatura

1. Crawford J, Ozer H, Stoller R in sod. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 164-170.
2. Triller-Lenoir V, Green J, Manegold C in sod. *European Journal of Cancer* 1993; 29A(3): 319-324.
3. Pettengell R, Gurney H, Radford J in sod. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1992; 11:319 (Abstract 1083).
4. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H in sod. *New England Journal of Medicine* 1988; 318: 1414-1422.
5. Traynor B. Quality of life with filgrastim (r-metHuG-CSF). V: Filgrastim (r-metHuG-CSF) in Clinical Practise. Morstyn G, Dexter TM (eds). New York: Marcel Dekker 1994, pp 319-337.

Proizvaja:
F. Hoffmann La Roche Ltd.
Basel, Švica

Zastopa:
Hoffmann - La Roche
Podružnica Ljubljana

- Enkratna oblika zdravila z vsebnostjo G-CSF
- Pripravljen v korist bolnikov in zdravstvenih delavcev
- Olajša uvajanje samozdravljenja
- Hitrejša uporaba od dajanja zdravila z običajnimi injekcijami in ampulami
- Prilagodljivost zaradi 30- in 48- milijoni I.E. odmerkov v predhodno napolnjenih injekcijskih brizgah
- Preprosta uporaba in dajanje



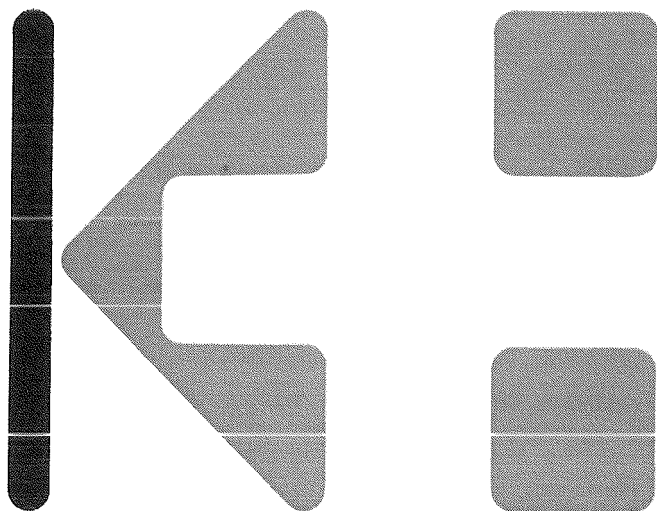
ASTA Medica AG je ena vodilnih farmacevtskih družb na področju razvoja onkoloških zdravil. V Sloveniji so že uveljavljeni:

- **ENDOXAN[®]** (ciklofosamid)
Zlati standard v kemoterapiji malignih obolenj
- **HOLOXAN[®]** (ifosfamid)
Novejša različica ciklofosfamida s širokim indikacijskim spektrom
- **HONVAN[®]** (fosfestrol)
Prva terapija izbora pri napredovalem karcinomu prostate
- **UROMITEXAN[®]** (mesna)
Učinkovit uroprotektor za zaščito pred hemoragičnim cistitisom

Kmalu bodo registrirani tudi novi proizvodi za zdravljenje malignih obolenj.

Dodatne informacije so na voljo pri:

ASTA Medica AG podružnica Ljubljana
Cesta na Brdo 100, 1000 Ljubljana
Tel.: (061) 268-595, fax: (061) 123-5039
e-mail: Borut.Lunder@astamedica.si

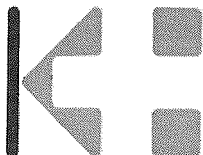


KEMOFARMACIJA

Lekarne, bolnišnice, zdravstveni domovi
in veterinarske ustanove večino svojih
nakupov opravijo pri nas.

Uspeh našega poslovanja temelji na kakovostni ponudbi,
ki pokriva vsa področja humane medicine in veterine, pa
tudi na hitrem in natančnem odzivu na zahteve naših
kupcev.

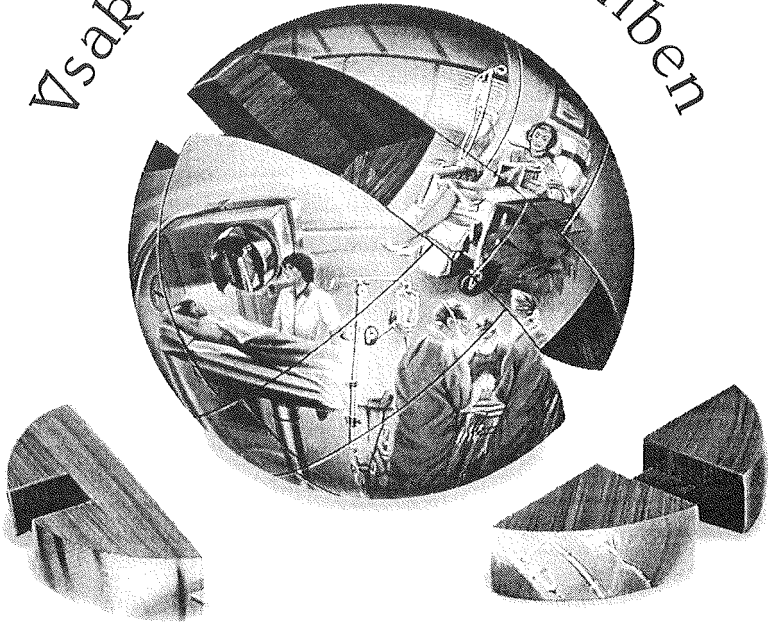
KEMOFARMACIJA – VAŠ ZANESLJIV DOBAVITELJ!



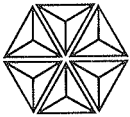
KEMOFARMACIJA

Veletrgovina za oskrbo zdravstva, d.d. / 1001 Ljubljana, Cesta na Brdo 100
Telefon: 061 12-32-145 / Telex: 39705 KEMFAR SI / Telefax: 271-588, 271-362

Vsak delček je pomemben



ARTUM




Bristol-Myers Squibb

z divizijami:

PHARMACEUTICALS

ONCOLOGY

Pharmacia

 Convatec



UPSA

 ZINNIT

CLAIROL

Matrix

Vse informacije dobite na naslovu:

Bristol-Myers Squibb d.o.o.
Župancičeva 7, 1000 Ljubljana
Tel.:+386 61 214 724, Fax:+386 61 125 48 77

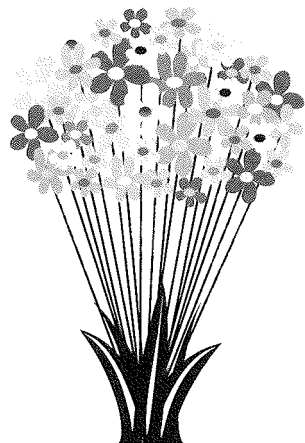
TADOL[®] *retard*

tablete s podaljšanim sproščanjem po 100 mg *tramadol*

- ❁ *zadoščata samo 2 odmerka na dan*
- ❁ *za zdravljenje kronične bolečine
in za nadaljevanje zdravljenja akutne bolečine*
- ❁ *v sožitju z bolnikom – preprosta uporaba
– mirno spanje brez bolečin*

Skrajšano navodilo

Indikacije: Srednje hude do hude bolečine. **Odmerjanje:** Odrasli in otroci, starejši od 14 let, jemljejo 1 do 2 retardni tableti zjutraj in zvečer z malo tekočine. Dnevni odmerek naj ne bo večji od 400 mg (4 retardne tablete). Za lajšanje bolečin pri bolnikih z rakom in hudih bolečin po operacijah lahko odmerke povečamo do 600 mg na dan. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za tramadol, otroci, mlajši od 14 let, akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, analgetiki in drugimi zdravili, ki vplivajo na CŽS, zdravljenje z zaviralci MAO. **Interakcije:** Pri sočasnem jemanju zdravil, ki delujejo na osrednje živčevje, lahko pride do sinergističnega delovanja v obliki sedacije ali do močnejšega analgetičnega delovanja. **Opozorila:** Pri predoziranju lahko pride do dihalne depresije. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so preobčutljivi za opiate, in pri starejših osebah. Bolnike s krči centralnega izvora moramo skrbno nadzorovati. Pri jetrni in ledvični okvari je treba odmerek zmanjšati oz. presledek med posameznimi odmerki individualno prilagoditi. Bolniki med zdravljenjem ne smejo upravljati strojev in motornih vozil. **Nosečnost in dojenje:** Nosečnicam predpišemo tramadol le pri nujni indikaciji, enako v obdobju laktacije, saj 0,1 % zdravila preide v materino mleko. Zaradi enkratnega odmerka Tadola retard praviloma ni treba prenehati dojiti. **Stranski učinki:** Znojenje, vrtoglavica, slabost, bruhanje, zaprtje, suha usta, utrujenost. Redko pride do palpacij, ortostatske hipotenzije ali kardiovaskularnega kolapsa. Izjemoma se lahko pojavijo konvulzije. **Oprema in način izdajanja:** 30 retardnih tablet po 100 mg, na zdravniški recept. 9/98.



Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu



Krka, d. d., Novo mesto
Šrnojevska cesta 6
8501 Novo mesto

14. ONKOLOŠKI VIKEND
(Zbornik)

Uredniki:

J. Lindtner, B. Štabuc, J. Žgajnar, B. Zakotnik, J. Škrk, F. Marolt, M. Budihna

Strokovni odbor:

M. Auersperg, A. Debeljak, J. Eržen, J. Lindtner, J. Šorli,
B. Zakotnik, M. Zwitter

Izdala:

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva
in Zveza slovenskih društev za boj proti raku

Finančno omogočil:

Eli Lilly

Lektor:

Jože Marovt

Naklada:

400 izvodov

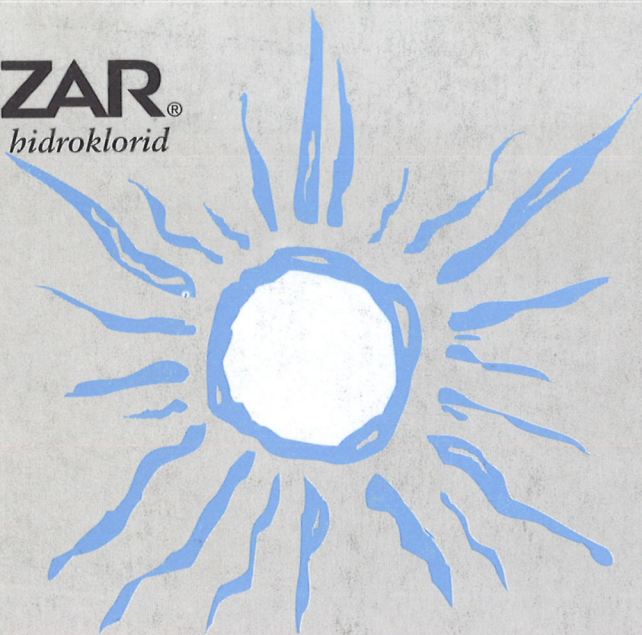
Računalniški prelom:

Studio Špela

Natisnil:

Nejc d.o.o., Ljubljana, oktober 1998

GEMZAR®
gemcitabin hidroklorid



Nova *luč* v onkologiji

INDIKACIJE

- nemikrocelični pljučni karcinom (NSCLC)
- karcinom pankreasa
- karcinom sečnega mehurja

Drugi terapevtski učinki opaženi pri karcinomih dojke, ovarijev, prostate in pri mikroceličnem pljučnem karcinomu (SCLC).

Oblika in pakiranje

- injekcijska steklenička z 200 mg gemcitabina
- injekcijska steklenička z 1 g gemcitabina

Sestavine

aktivna učinkovina (gemcitabin hidroklorid), manitol, natrijev acetat, natrijev hidroklorid

Dodatne informacije o zdravilu so na voljo v strokovnih publikacijah, ki jih dobite na našem naslovu.



Eli Lilly (Suisse) S. A., Podružnica v Ljubljani,
1000 Ljubljana, Vošnjakova 2
Telefon: (061) 319-648, faks: (061) 319-767

KNOWLEDGE IS POWERFUL MEDICINE