

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD  
Sekcija za internistično onkologijo SZD  
Onkološki inštitut Ljubljana



# **PODPORNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z RAKOM**

**ZBORNIK  
OSTEOPOROZA, SPOLNOST,  
PLODNOST in AKTUALNE TEME**

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD  
Sekcija za internistično onkologijo SZD  
Onkološki inštitut Ljubljana

# **PODPORNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z RAKOM**

**ZBORNIK  
OSTEOPOROZA, SPOLNOST,  
PLODNOST in AKTUALNE TEME**

**Onkološki inštitut Ljubljana, 6. 5. 2016**

**Naslov:** Podporno zdravljenje bolnikov z rakom: osteoporoza, spolnost, plodnost in aktualne teme.

**Organizacijski odbor:** Ana Lina Vodušek, Marina Mencinger

**Strokovni odbor:** Barbara Šegedin, Ajra Šečerov Ermenc, Ana Lina Vodušek, Erika Matos, Marina Mencinger

**Lektor:** Marinka Vičič

**Uredniki:** Barbara Šegedin, Ajra Šečerov Ermenc, Ana Lina Vodušek, Erika Matos, Marina Mencinger

**Izdajatelj in Založnik:** Slovensko zdravniško društvo

**Naklada:** 150 izvodov

**Natisnil:** Tiskarna Mimo d.o.o., Ljubljana, maj 2016

**Kraj in leto izdaje:** Ljubljana, 2016

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

616-006-06(082)

PODPORNO zdravljenje bolnikov z rakom : zbornik : osteoporoza, spolnost, plodnost in aktualne teme / [uredniki Barbara Šegedin ... et al.]. - Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo, 2016

ISBN 978-961-6956-38-3

1. Šegedin, Barbara  
284293120

# PODPORNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z RAKOM- 2. ŠOLA

---

**Onkološki inštitut, predavalnica v pritličju stavbe C, dne 6. 5. 2016**

▶ **ORGANIZATOR**

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD  
Sekcija za internistično onkologijo SZD  
Onkološki inštitut Ljubljana

▶ **ORGANIZACIJSKI ODBOR**

dr. Ana Lina Vodušek, dr. med. in  
dr. Marina Mencinger, dr. med.

▶ **STROKOVNI ODBOR**

asist. Barbara Šegedin, dr. med.,  
asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med.,  
dr. Ana Lina Vodušek, dr. med.,  
mag. Erika Matos, dr. med.,  
dr. Marina Mencinger, dr. med.

# PROGRAM

---

- 07:30 - 08:30 Registracija udeležencev
- 08:30 - 08:45 **UVODNO PREDAVANJE**  
Kvaliteta življenja onkoloških bolnikov  
**Kristina Modic**
- **TEMA 1: PODPORA ONKOLOŠKIH BOLNIKOV NA HORMONSKI TERAPIJI**
- 08:45 - 09:00 **1. SKLOP OSTEOPOROZA**  
Osteoporoza: Kako uspešno je preprečevanje kostnih zapletov z antiresorbtivi?  
doc. dr. **Mojca Sever Jensterle**, dr. med.
- 09:05 - 09:25 Sanacija zobovja in možni zapleti med zdravljenjem z bifosfonati  
**Dime Sapundžiev**, dr. dent. med.
- 09:25 - 09:40 Razprava
- 09:40 - 10:00 **2. SKLOP SPOLNOST**  
Ženske na hormonskem zdravljenju  
dr. **Gabrijela Simetinger**, dr. med.
- 10:00 - 10:20 Moški na hormonskem zdravljenju  
asist. **Bojan Štrus**, dr. med.
- 10:20 - 10:40 Ali so potrebni preventivni pregledi pri ginekologu zaradi zgodnjega odkrivanja raka endometrija pri zdravljenju s hormonsko terapijo?  
**Sonja Bebar**, dr. med.
- 10:40 - 10:55 Razprava
- 10:55 - 11:15 Odmor (kava, prigrizek)
- **TEMA 2: PODPORNO ZDRAVLJENJE POZNIH POSLEDIC ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA – PLODNOST**
- 11:15 - 11:20 Nosečnost po zdravljenju raka-analiza mladih bolnic z rakom dojke  
dr. **Marina Mencinger**, dr. med.
-

- 
- 11:20 - 11:35 Kaj lahko naredi radioterapevt za ohranjenje plodnosti?  
asist. mag. **Ajra Šečerov Ermenc**, dr. med.  
in dr. **Ana Lina Vodusek**, dr. med.
- 11:35 - 11:50 Kaj lahko naredi internist za ohranjanje plodnosti?  
dr. **Simona Borštner**, dr. med. in mag. **Erika Matos**, dr. med.
- 11:50 - 12:05 Etična in praktična vprašanja ohranjanja plodnosti pri otrocih  
**Simona Lucija Avčin**, dr. med.
- 12:05 - 12:20 Hramba genetskega materiala - obetaven začetek ali utvara?  
prof. dr. **Eda Bokal Vrtačnik**, dr. med.
- 12:20 - 12:35 Razprava
- 12:35 - 13:20 Odmor za kosilo
- **TEMA 3: AKTUALNO**
- 13:20 - 13:40 Ali je akupunktura učinkovita pri onkoloških bolnikih?  
**Mojca Gašperin**, dr. med.
- 13:40 - 14:00 Cepljenje odraslih onkoloških bolnikov  
asist. mag. **Tomaž Jurca**, dr. med.
- 14:00 - 14:20 Kombinacija sistemske terapije z alternativnimi substancami –  
posvet s farmaceutom  
asist. **Monika Sonc**, mag. farm. spec
- 14:20 - 14:40 Onkološki bolnik pri zdravniku družinske medicine  
dr. **Aleksander Stepanović**, dr. med.
- 14:40 - 15:00 Razprava
- 15:00 - 15:15 Zaključek

# VSEBINA

---

- 9      SPREMNA BESEDA  
**Erika Matos**
- 11     KAKOVOST ŽIVLJENJA ONKOLOŠKIH BOLNIKOV  
**Kristina Modic**
- 14     IZGUBA KOSTNE MASE ZARADI ZDRAVLJENJA RAKA-CTIBL  
(CANCER TREATMENT INDUCED BONE LOSS):  
KAKO USPEŠNO JE PREPREČEVANJE KOSTNIH  
ZAPLETOV Z ANTIRESORBTIVI?  
**Mojca Sever Jensterle**
- 18     ZOBOZDRAVNIŠKA OBRAVNAVA PACIENTOV IN ZAPLETOV  
MED ZDRAVLJENJEM Z ANTIRESORBTIVNIMI ZDRAVILI  
**Dime Sapundžiev**
- 22     SPOLNOST ŽENSK NA HORMONSKEM ZDRAVLJENJU  
**Gabrijela Simetinger**
- 24     MOŠKI NA HORMONSKEM ZDRAVLJENJU  
**Bojan Štrus**
- 27     ALI SO POTREBNI PREVENTIVNI PREGLEDI PRI GINEKOLOGU  
ZARADI ZGODNJEGA ODKRIVANJA RAKA ENDOMETRIJA  
PRI ZDRAVLJENJU S HORMONSKO TERAPIJO?  
**Sonja Bebar**
- 32     NOSEČNOSTI PO ZDRAVLJENJU RAKA DOJK  
PRI MLADIH ŽENSKAH V SLOVENIJI  
**Marina Mencinger**

- 
- 34 KAJ LAHKO NAREDI RADIOTERAPEVT ZA OHRANJANJE PLODNOSTI?  
**Ajra Šečerov Ermenc in Ana Lina Vodusek**
- 38 KAJ LAHKO STORI INTERNIST ONKOLOG  
ZA OHRANJANJE PLODNOSTI?  
**Simona Borštnar**
- 41 ETIČNA IN PRAKTIČNA VPRAŠANJA  
OHRANJANJA PLODNOSTI PRI OTROCIH  
**Simona Lucija Avčin**
- 44 HRAMBA GENETSKEGA MATERIALA –  
OBETA VEN ZAČETEK ALI UTVARA?  
**Eda Bokal Vrtačnik**
- 47 CEPLJENJE ODRASLIH ONKOLOŠKIH BOLNIKOV  
**Tomaž Jurca**
- 49 ALI JE AKUPUNKTURA UČINKOVITA  
PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKI H?  
**Mojca Gašperin**
- 51 INTERAKCIJE Z MALIMI MOLEKULAMI  
– NA KAJ JE TREBA BITI POZOREN?  
**Monika Sonc**
- 56 ONKOLOŠKI BOLNIK PRI ZDRAVNIKU DRUŽINSKE MEDICINE  
**Aleksander Stepanović**





# SPREMNA BESEDA

---

Zboleti za rakom – usoda, ki te, hočeš nočeš, zaznamuje za vse življenje. Pogosto poslušam podoživljanja bolnikov, ki mi opisujejo nenehno vračanje misli na trenutek, ko so izvedeli za diagnozo. Svet se jim je v hipu zrušil. A na srečo sodobni načini zdravljenja mnogim bolnikom z rakom omogočajo ozdravitev ali večletno zazdravitev in dolgotrajno preživetje. Omogočajo jim, da ponovno zaživijo, se vključijo v družbo, vrnejo na delovno mesto, si ustvarijo družino.

Kljub temu, da je rakava bolezen ozdravljena ali je v mirovanju, se mnogi soočajo s trajnimi posledicami zdravljenja, ki močno vplivajo na njihovo kakovost življenja. Eno od pomembnih vprašanj, ki zadeva predvsem mlade bolnike, je starševstvo. Ali bom lahko imel otroke? Ali je nosečnost zame nevarna? Kakšne so možnosti za shranitev dednega materiala pred začetkom zdravljenja? Na tem področju je danes veliko novosti in prav je, da jih poznamo ter jih bolnikom predstavimo.

Hormonsko zdravljenje je za zdravljenje nekaterih vrst raka zelo učinkovito. Velja prepričanje, da ga bolniki v primerjavi s citostatskim zdravljenjem lažje prenašajo. Ali je temu res tako? Tako ženske kot moške, ki prejemajo hormonsko zdravljenje, pogosto pestijo številne težave. Nekateri neželene učinke, kot je osteoporoza, lahko zgodaj prepoznamo in jo danes znamo tudi uspešno zdraviti. Žal smo pri obvladovanju številnih drugih pogosto zelo neučinkoviti. Ali nam pri tem lahko pomagajo drugačni pristopi? Je pri tem lahko učinkovita akupunktura?

V želji po čim boljšem rezultatu zdravljenja bolniki pogosto, poleg predlaganega »našega« zdravljenja, sežejo po alternativnih metodah in zdravilih, ki jim jih ponujajo svojci in prijatelji z argumentom, da je to pomagalo »nekemu znanцу od znanca«. Kdo ne bi naredil vsega zase ali svojega najdražjega? Bolniki, pogosto v strahu, da se bodo zaradi poseganja po alternativnih metodah zdravljenja zamerili zdravniku, o tem raje molčijo. A takšne kombinacije so se že večkrat izkazale za nevarne in škodljive. Tudi o tem in še nekaterih drugih aktualnih temah bomo govorili na letošnjem srečanju.

Upam, da vam bodo predstavljene vsebine v pomoč pri vsakodnevni obravnavi bolnikov z rakom. Iskrena hvala sodelujočim za pomoč pri izvedbi dogodka.

Vsem želim prijetno srečanje!

*Erika Matos*



# KAKOVOST ŽIVLJENJA ONKOLOŠKIH BOLNIKOV

## **Kristina Modic**

*Izvršna direktorica Slovenskega združenja bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L*

---

Bolezen, zdravljenje, življenje z boleznijo in ne nazadnje tudi zaključevanje življenja je, tako za bolnika kot njegove bližnje, pot v neznano. Bolnik na začetku svoje bolezni naleti na veliko nenačrtovanih, stresnih in težkih trenutkov in dogodkov, ki mu močno spremenijo in pogosto zelo otežijo življenje. Prvič se sreča z življenjsko preizkušnjo, ki mu zatrese tla pod nogami. Soočiti se mora z diagnozo, jo sprejeti, v sebi predelati vse informacije, ki jih je dobil v procesu odkrivanja bolezni in ob postavitvi diagnoze, ter se podati na pot zdravljenja, polno negotovosti, mešanih občutkov, strahu in upanja hkrati.

Bolezen, njeno zdravljenje ali življenje s kronično neozdravljivo boleznijo, ima zelo velik vpliv na bolnikovo življenje in življenje njegovih bližnjih. Lahko se pojavijo težave in omejitve pri izpolnjevanju družinske vloge, sposobnosti za delo ali celo pri vsakdanjih opravilih. Ne nazadnje pa bolezen in zdravljenje vplivata tudi na sodelovanje bolnika v socialnem okolju in družabnem življenju. Vsi ti procesi in stanja bolnika zaznamujejo do te mere, da potrebuje ob sebi tim strokovnjakov, ki mu celostno pomagajo na poti do zdravja, izboljšanja zdravstvenega stanja in počutja ali mu s kakovostno celostno obravnavo omogočajo kakovostno živeti z boleznijo ter dobro obvladovati težave in morebitne zaplete, ki jih prinaša življenje s kronično boleznijo. Bolnik skozi različna obdobja bolezni potrebuje različne oblike strokovne pomoči in razumevanja različnih zdravstvenih strokovnjakov ter veliko čustvene opore in sodelovanja bližnjih. V nadaljevanju zapisa se bom osredotočila na izkušnje, ki jih imam pri delu z bolniki z limfomi, levkemijami in drugimi oblikami krvnih rakov.

Kakovost življenja bolnika je odvisna od številnih dejavnikov, v največji meri pa je najprej odvisna od kakovosti celostne obravnave, ki je je deležen, bolnikove informiranosti, osebne naravnosti, sodelovanja pri zdravljenju, zaupanja v zdravljenje, odnosa z zdravstvenimi delavci, ki so vključeni v njegovo zdravljenje, občutka spretosti v svojem okolju in ne nazadnje občutka koristnosti pri vsakdanjih osebnih in družinskih opravilih.

Celostno obravnavo vidim kot celovit pristop k obravnavi bolnika, ki različne zdravnike, predstavnike zdravstvene nege, druge zdravstvene strokovnjake in strokovnja-

ke drugih – nemedicinskih - strok usmerja k aktivnemu in kontinuiranemu medsebojnemu sodelovanju, s ciljem celostne obravnave bolnika glede na njegove potrebe, zmožnosti in želje. Celostna obravnava je nujna za uspešno zdravljenje in pomembna osnova za bolnikovo kakovostno življenje.

Osnova celostne obravnave je usmerjena, hitra in kakovostna diagnostika ter pravočasno in učinkovito zdravljenje. Bolnik v okviru celostne obravnave potrebuje poleg prej omenjenega tudi različne druge oblike obravnave in pomoči.

Žal se v procesu obravnave večinoma pozablja na nekaj zelo pomembnih področij, ki po mnenju številnih domačih in tujih zdravstvenih strokovnjakov pomembno vplivajo na uspeh zdravljenja. Med njimi bi še posebej izpostavila področje prehranske podpore, psihološke in duhovne podpore ter področje nadzorovane telesne aktivnosti v času zdravljenja, ki imajo poleg vpliva na uspeh zdravljenja tudi velik pomen v bolnikovem življenju in močno vplivajo na njegovo dobro počutje.

Bolezen, agresivno zdravljenje in stiska bolnika lahko na nekaterih področjih, med drugim na področju spolnosti, začasno ali trajno vplivajo na kakovost življenja in bolnikov odnos s partnerjem. Zato je pomembno, da bi bil vsak bolnik deležen ustrezne obravnave in svetovanja tudi na tem področju. Bolniki se o tem težko samoiniciativno pogovarjajo s svojim zdravnikom, bodisi onkologom bodisi družinskim zdravnikom, zato bi to področje moralo biti del sistematične celostne obravnave. Mlajši bolniki, ki so v reproduktivni dobi, se soočajo s strahom, kako bo onkološko zdravljenje vplivalo na njihov zarodni material in ali bodo po bolezni lahko imeli otroka. Še posebej je strah prisoten pri tistih, ki si še niso ustvarili družine. Tudi na tem področju bi morali dobiti priložnost za posvet vsi, tudi tisti, pri katerih, zaradi nujne po takojšnjem zdravljenju, časa za shranjevanje zarodnega materiala ni. Veliko posamezniku lahko pomeni že pomirjujoč pogovor o vseh potencialnih možnostih za starševstvo tudi v primeru, ko zdravljenje povzroči trajno neplodnost.

Močan vpliv na kakovost življenja ima celostna obravnava pri bolnikih, ki dolgotrajno, navadno do konca življenja živijo s kronično boleznijo. Težko je sprejeti novico o bolezni, še težje je sprejeti in se naučiti živeti z neozdravljivo boleznijo, ki ima nepredvidljiv potek. V tem primeru je tim strokovnjakov, ki so vključeni v proces zdravljenja, veliko večji in nujna po njihovem medsebojnem sodelovanju in komunikaciji še večja, saj gre navadno za starejše ljudi, ki imajo poleg onkološke bolezni lahko pridružene tudi druge kronične bolezni.

Vedno zdravljenje ne gre po načrtih. Tudi ob koncu življenjske poti je za bolnika in njegove bližnje pomembno, da je skupni čas, ki jim je še namenjen, kakovostno preživeti in s čim manj zdravstvenimi zapletmi, ki lahko vplivajo na počutje in čustvanje bolnika in bližnjih. V tem času tako bolnik kot družina potrebujeta veliko opore in nasvetov, kako se soočiti z bolečinami, zdravstvenimi zapletmi, ki jih povzročata

umiranje in kako se ne nazadnje pripraviti na mirno slovo. V tem obdobju življenja ima pomembno vlogo paliativna celostna obravnava, ki, žal, še vedno ni dostopna vsem slovenskim bolnikom, zato se v tem obdobju življenja tako bolniki kot njihovi svojci pogosto srečujejo z veliko težavami, vprašanji, strahom in bolečino.

Pomemben dejavnik, ki močno vpliva na počutje, osebno naravnost in kakovostno življenje bolnika, je zagotovo tudi njegova komunikacija s strokovnjaki, ki so vključeni v odkrivanje in zdravljenje bolezni. Bolnik pričakuje, poleg strokovne obravnave in izčrpnega informiranja, tudi pomirjujočo in spodbudno komunikacijo z zdravstvenimi delavci, kar mu vzbuja občutek varnosti in zaupanja tako v tim, ki ga zdravi, kot v uspeh zdravljenja.

Za bolnika je zelo pomembno, kako mu je posredovana slaba novica in kako dobra. Nekateri strokovnjaki imajo na tem področju izrazit občutek in smisel za komunikacijo z bolniki. Bolnika doživljajo kot partnerja pri svojem delu, mu izčrpno razložijo potek obravnave, zdravstveno stanje, možnosti in pri tem skrbno zbirajo način izražanja ter, ne glede na stanje in obete, ki jih vidijo, na bolnika delujejo pomirjujoče. Nekateri strokovnjaki, ki so sicer izjemno strokovni in po strokovni plati natančno skrbijo za svoje paciente, žal, ne zmorejo takšne komunikacije. Bolniki le-teh navadno pogosto doživljajo pomanjkanje osnovnih informacij o lastnem zdravstvenem stanju in poteku zdravljenja in zato doživljajo osebne stiske, strah in posledično nezaupanje v obravnavo in celotno zdravljenje.

Na kakovost življenja bolnika po zaključenem uspešnem zdravljenju močno vpliva tudi rehabilitacija po zdravljenju bolezni. Posameznik se sooča s posledicami agresivnega zdravljenja, strahom pred ponovitvijo bolezni in občutkom negotovosti, saj se kar naenkrat znajde sam, brez rednega nadzora lečečega zdravnika in v pričakovanju prvega kontrolnega pregleda, ki se ga zelo boji. Navadno je to eno najtežjih obdobji za bolnika. Bolezen je sicer v remisiji, počutje je slabo, pojavljajo se različne težave, prisoten je strah pred ponovitvijo bolezni in treba se je vrniti nazaj v vsakdanje socialno življenje in sčasoma tudi nazaj v delovno ali izobraževalno okolje. V tem obdobju bi kakovost življenja bolnikov izrazito izboljšala načrtovana in redna celostna rehabilitacija, ki pa je bolniki, žal, niso deležni. Izjemen pomen pri skrbi za kakovost življenja ozdravljenih bolnikov ima poleg zdravega sloga življenja tudi sistematično in redno sledenje poznih posledic onkološkega zdravljenja.

Kakovostna celostna obravnava, v katero so aktivno in redno vključeni različni strokovnjaki, je osnova za kakovostno življenje bolnika z rakom. Zadovoljen bolnik je motiviran, pogumen in pozitivno naravn. Čeprav ga bolezen na določenih področjih zaznamuje, morda upočasnji ali celo ustavi, navadno ob pomoči strokovnjakov in bližnjih najde nove izzive in poti in vsak dan doživlja polno, pogosto še bolj kakovostno kot pred boleznijo.

# IZGUBA KOSTNE MASE ZARADI ZDRAVLJENJA RAKA-CTIBL (CANCER TREATMENT INDUCED BONE LOSS): KAKO USPEŠNO JE PREPREČEVANJE KOSTNIH ZAPLETOV Z ANTIRESORBTIVI?

doc. dr. **Mojca Jensterle Sever**, dr. med.

KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1515 Ljubljana

---

## ▶ 1. CTIBL-AI

Zaviranje estrogenov pri hormonsko odvisnih **rakih dojke** je ključno adjuvantno zdravljenje v zgodnji fazi bolezni in primarno zdravljenje napredovane bolezni. Pri pomenopavzalnih ženskah, kjer so **vir estrogenov androgeni**, ki jih encim aromataza v različnih tkivih pretvarja v estrogene, njihovo zavoro dosežemo z aromataznimi zaviralci (aromataze inhibitorji-AI) ali tamoksifenom. **AI** zavrejo pretvorbo androgenov v estrogene. Tamoksifen **blokira vezavo estrogenov na ER v dojki**. Pri predmenopavzalnih ženskah, kjer glavni vir estrogenov predstavljajo **jajčniki**, je poleg omenjenih blokad potrebna še kastracija, najpogosteje kemična, ki jo po navadi dosežemo z zavoro hipotalamo-hipofizne osi. **AI** so se pokazali kot učinkovitejše zdravilo kot tamoksifen, zato so postali **zdravilo izbora v standardnih terapevtskih shemah**. V Sloveniji se z AI zdravi okrog **3800 žensk**.

AI imajo ugodno razmerje med dobrotimi in tveganji. Podaljšajo čas brez bolezni in čas do pojava zasevkov pri bolnicah z lokaliziranim rakom dojke. Zmanjšujejo pojavnost raka na drugi dojki. Zmanjšujejo tromboembolične dogodke, vročinske navale in tveganje za rak endometrija. Najpogostejši stranski učinki so bolečine v mišicah, sklepih in kosteh. Za razliko od tamoksifena, ki je za kostno maso zaščiten, saj deluje kot antiresorbtiv, pa AI povzročajo pospešeno kostno premeno, kar vodi v izgubo mineralne kostne gostote (MKG) in poveča pojavnost zlomov. **Izgubo kostne mase zaradi zdravljenja z AI poimenujemo CTIBL-AI** (cancer treatment induced bone loss-aromatase inhibitors).

**Upad MKG** zaradi CTIBL-AI je **hitrejši in večji kot naravna izguba kostne mase po menopavzi**. V primerjavi s pomenopavzalno osteoporozo je **bolj prizadeta tudi mikroarhitektura in kvaliteta kosti**, ki je z denzitometrijo ne moremo izmeriti. Osteoporozo se razvije pri približno 30 % žensk, ki prejemajo AI. Poleg pomembnega upada MKG je dokazana tudi povečana pojavnost osteoporoznih zlomov pri tej populaciji. Pojavnost zlomov začne naraščati predvsem po 50. letu in je največja pri bolnicah starih od 70 do 79 let. Ob osteoporoznem zlomu vretenc so ženske, zaradi suma na morebiten metastatski progres bolezni, izpostavljene psihičnemu stresu in dodatni diagnostiki. Zaradi zloma in dodatnega bremena diagnostike se poslabša kvaliteta življenja. Ena tretjina zlomov je zlomov kolka, ki pomembno povečuje zbolewnost in umrljivost.

**Pri vseh bolnicah, zdravljenih z AI, moramo zato čim prej opredeliti tveganje za zlom z denzitometrijo (DXA) in z opredelitvijo kliničnih dejavnikov tveganja za zlom. Pri CTIBL-AI je, zaradi hitrejšje in večje izgube MKG in dodatno prizadete kvalitete kosti, ocena tveganja za zlom z DXA in s FRAX-om podcenjena, zato so terapevtski pragovi, ko uvajamo zdravljenje, tu blažji kot pri pomenopavzalni osteoporozni. Zdravila moramo uvesti pri nižjih terapevtskih pragovih.**

Po priporočilih **ESCEO**, po katerih so povzete tudi **slovenske smernice za zdravljenje CTIBL-AI**, je treba z **antiresorbtiivi zdraviti vse pomenopavzalne** bolnice, ki zaradi raka dojke prejemajo AI in: 1. so starejše od 75 let, 2. in/ali imajo osteoporozni zlom, 3. in/ali imajo T vrednost, izmerjeno z DXA  $<-2.5$  SD, 4. in/ali imajo tveganje po FRAXu  $>3$  % za zlom kolka ali  $>20$  % za katerikoli osteoporozni zlom.

Za uvedbo specifičnega zdravljenja z antiresorbtiivi zadošča že **samo eden od zgoraj navedenih kriterijev**. Zdravljenje se **dodatno priporoča tudi pri vseh pomenopavzalnih ženskah**, ki zaradi raka dojke prejemajo AI in imajo T vrednost  $<-1$  SD in vsaj 2 dodatna dejavnika tveganja ali T vrednost  $<-1.5$  SD in vsaj 1 dodatni dejavnik tveganja. **Dejavniki tveganja** so podobni, ne pa povsem identični tistim, ki jih poznamo pri izračunavanju FRAX-a: starost  $> 65$  let, družinska anamneza za zlom kolka pri materi ali očetu, ITM  $<20$  kg/m<sup>2</sup> ali  $< 60$  kg, glukokortikoidi (kadarkoli več kot 3 mesece), kajenje, sekundarna osteoporozo, pogosti padci in slaba prehranjenost.

Kandidatke za uvedbo antiresorbtiivnega zdravljenja so tudi **predmenopavzalne** ženske, ki prejemajo GnRH agoniste za kemično kastracijo z zavoro hipotalamo hipofizne osi in AI in imajo: T vrednost  $<- 1$  SD ali osteoporozni zlom.

Za preprečevanje izgube MKG in zlomov pri **CTIBL-AI, za vse ženske** priporočamo povečati telesno aktivnost v pokončnem položaju, zaužiti 1200 mg kalcija na dan in  $>800$  enot vitamin D na dan (vsaj 1000 enot/dan) oziroma od 7000 do 10.000 enot vitamina D na teden (35 do 50 kapljic Plivit-a D3/teden). Pri vseh bolnicah, ki so po zgornjih kriterijih prepoznane kot **kandidatke za uvedbo antiresorbtiivov**, moramo



po izključitvi kontraindikacij poleg kalcija in vitamina D uvesti: **denosumab (60 mg sc/6 mesecev) ali bisfosonat iv (zolendronska kislina 4 mg iv/6 mesecev) ali peroralni bisfosonat.**

V klinični praksi moramo upoštevati, da je dolgotrajno zdravljenje s peroralnimi bisfosfonati pogosto povezano z nizko adherenco in gastrointestinalnimi (GIT) stranskimi učinki. Če bolnica peroralnega bisfosonata ne uživa redno, ji povzroča GIT stranske učinke, ali pa ni učinkovito pri preprečevanju izgube MKG ali celo pri preprečevanju zlomov, ga moramo zamenjati s potentnejšim, bolj biološko razpoložljivim intravenoznim ali subkutanim antiresorbtivom. Osteoanabolno zdravljenje s teripartidom je tukaj kontraindicirano.

Z intravenoznim bisfosfonatom **zolendronska kislino (ZK)** je dokazan pomemben porast MKG na tej populaciji. Uporaba bisfosonатов je bila povezana celo z boljšim preživetjem bolnic. Denosumab je edino zdravilo, ki ima na tej populaciji poleg značilnega porasta MKG dokazano tudi **protizlomno učinkovitost. Pojavnost kliničnih osteoporoznih zlomov se je pri bolnicah na AI, ki so prejemale denosumab, v primerjavi s placebom, zmanjšalo za 50 % ne glede na starost in ne glede na izhodiščno vrednost MKG.** Varnostni profil pri teh bolnicah je bil ugoden. Pomembno je, da zdravljenje z antiresorbtivi traja **ves čas zdravljenja z AI.**

## ▶ 2. CTIBL-AD

Androgeni so pri moških vir nastajanja estrogenov, ki so, tako kot pri ženskah, ključni dejavnik pri kostni izgradnji. **Antiandrogeno zdravljenje raka prostate** (androgen deprivation therapy-ADT) z a) kirurško kastracijo ali b) kemično kastracijo z LHRH agonisti in antagonistami ali c) s popolno blokado androgenov s kombinacijo LHRH agonistov in antiandrogenov je **povezano s povečano kostno razgradnjo in s pospešeno izgubo MKG.** V prvem letu po uvedbi ATD bolniki pospešeno začnejo izgubljati MKG, ki je, v primerjavi z enako starimi vrstniki brez raka prostate, že pred začetkom zdravljenja v povprečju znižana. V primerjavi z moškimi, ki ne prejemajo ATD, je izguba MKG petkrat hitrejša, v primerjavi z ženskami, ki vstopajo v menopavzo, pa dvakrat hitrejša. **Izgubo kostne mase zaradi zdravljenja z ATD imenujemo CTIBL-AD (cancer treatment induced bone loss-androgen deprivation).** CTIBL-AD je povezan s povečano pojavnostjo zlomov. Eden od petih moških z ADT bo utrpel osteoporozni zlom v štirih letih od postavitve diagnoze. Tveganje za zlom se pri moških na ADT, v primerjavi z moškimi, ki ne prejemajo ADT, poveča za 50 %. Nevarnost zlomov se povečuje s trajanjem ADT. Zlomi znatno poslabšajo kvaliteto življenja in povečajo tudi umrljivost.

Prepoznavanje za zlome ogroženih kandidatov, zdravljenih z ADT, **v fazi raka prostate pred pojavom kostnih zasevkov,** je pogosto spregledano. Zlomi pri teh bolnikih slabšajo kvaliteto življenja in povečujejo umrljivost. **Vsak moški, ki začne prejemati ADT, potrebuje čimprejšnjo oceno tveganja za zlom z DXA in z opredelitvijo klinič-**

**nih dejavnikov tveganja za zlom (FRAX).** Opredelitve za zlom visoko ogroženih bolnikov se, glede na stališča različnih ekspertnih delavniških skupin, v nekaterih podrobnostih razlikujejo, enotno pa so kot za zlom visoko ogroženi prepoznani: **1. vsi moški, ki so že utrpeli osteoporozni zlom in/ali 2. moški, ki imajo MKG < -2.5 SD in/ali 3. kjer je ocenjeno tveganje za zlom po FRAX-u >20 % za katerikoli osteoporozni zlom ali >3 % za zlom kolka.** Kadar je MKG v območju osteopenije, se za uvedbo specifičnega zdravljenja odločamo individualno, glede na prisotnost dodatnih dejavnikov tveganja. Pri moških na ATD, kjer ob začetni oceni tveganja za zlom terapevtski prag ni presežen, oceno tveganja za zlom z DXA in s kliničnimi dejavniki **ponavljamo 1x/leto v času zdravljenja z AD.**

**Vsem moškim, ki začnejo z ADT,** moramo svetovati 1000-1200 mg Ca/dan in 800 do 1000 enot vitamina D/dan, ki ga lahko prejema tudi v ekvivalentnem 1x tedenskim odmerku. **Za zlom visoko ogroženi kandidati** morajo začeti prejemati specifično anti-resorptivno terapijo: **denosumab (60 mg sc/6 mesecev) ali bisfosonat iv (zoledronska kislina 4 mg iv/6 mesecev) ali peroralni bisfosonat (alendronat 70 mg/teden).**

**Opisana priporočila se nanašajo izključno** na zdravljenje izgubljanja kostne mase in s tem povezanih zlomov zaradi zdravljenja z AI pri ženskah s karcinomom dojke in ablacijo hormonov pri moških s karcinomom prostate (**CTIBL-AI in CTIBL-AD**). V tej fazi imajo pomembno vlogo **družinski zdravniki, endokrinologi in urologi.** Priporočila ne veljajo za napredovano bolezen z zasevki v kosteh. Presoja o uvajanju anti-resorptivov pri napredovani bolezni, ob pojavu **zasevkov v kosteh je v domeni onkologov.**

## Literatura

---

1. Garg A, Leitzel K, Ali S, Lipton A. Antiresorptive therapy in the management of cancer treatment-induced bone loss. *Curr Osteoporos Rep* 2015; 13:73-7.
2. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, et al. *Eur Urol* 2015; 67:825-36. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol* 2015; 67:825-36.
3. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008; 112:1001-10.
4. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013.
5. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386:433-43.
6. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol* 2012; 30:3665-74.

# ZOBOZDRAVNIŠKA OBRAVNAVA PACIENTOV IN ZAPLETOV MED ZDRAVLJENJEM Z ANTIRESORBTIVNIMI ZDRAVILI

**Dime Sapundžiev**, *dr. dent. med.*

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

---

Metastatski procesi pri določenih karcinomih v kosteh povzročajo resorbtivne spremembe. Skozi povečano osteoklastno aktivnost vodijo do kostnih zlomov, ki dodatno vplivajo na kvaliteto življenja onkološkega bolnika.

Za preprečevanje resorbtivnih sprememb in preprečevanje kostnih zlomov se pri onkoloških bolnikih uporabljajo anti-resorbtivna zdravila (ARZ), ki delujejo na zaviranje aktivnosti osteoklastov.

Trenutno se uporabljata dva tipa zdravil za zdravljenje kostnih resorbtivnih sprememb pri onkoloških bolnikih. To so bisfosfonati (BF) in monoklonska protitelesa - Denosumab (DEN), ki imata različen mehanizem delovanja.

Najpogosteje uporabljen BF pri zdravljenju onkoloških bolnikov je zoledronat (Zometa). Uporablja se v intravenozni obliki enkrat mesečno.

Predstavnik monoklonskih protiteles je Xgeva, ki se aplicira subkutano v mesečnem odmerku.

Razlika med obema skupinama je predvsem v razpolovni dobi, BF razpadajo počasi v roku 11 let, DEN razpade v roku 26 dni po prenehanju uporabe.

Omenjena zdravila se uspešno uporabljajo tudi za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze in osteopenije in za zdravljenje sekundarne osteoporoze pri zdravljenju onkoloških bolnikov z rakom dojke z aromataznimi inhibitorji.

Pri pacientih, ki so uporabljali ARZ, so ugotovili pojavnost osteonekrotičnih sprememb v čeljustih po ekstrakciji zob, ki so bili podobni kot pri obsevanih bolnikih zaradi karcinoma v področju glave in vratu in so potekali s podobno klinično sliko kot pri osteora-

dionekrozi. Marx jih je prvi podrobno preučil in prvič opisal v strokovni literaturi leta 2003. Glede na to, da so se takrat uporabljali samo BF, je uporabil termin "z bisfosfonati povezana osetonekroza čeljusti (BPONČ)" - "Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ)", ki se je potem spremenil v "z bisfosfonati povzročena osteonekroza čeljusti (BPONČ)" - "Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaw (BIONJ)". Definiral jo je kot prisotnost razgaljene nekrotične kosti, ki traja več kot 8 tednov in se pojavi pri pacientih na zdravljenju z BF, ki niso bili obsevani v področju glave in vratu.

Z uvedbo novih ARZ, kot so monoklonska protitelesa, in njihovo povezanostjo s pojavom osteonekroze v čeljustnih kosteh, se je spremenila tudi terminologija. Uveden je bil termin "z zdravili povzročena osteonekroza čeljusti (ZPONČ)" - "Medically Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)".

Pojav ZPONČ je povezan z izvajanjem oralno kirurških posegov v ustni votlini. Najpogosteje so to ekstrakcije zob. V manjšem številu primerov so za nastanek krivi snemno protetični nadomestki, ali se ZPONČ pojavi spontano.

V etiologijo ZPONČ so vključeni neaktivni osteoklasti, spremembe v mikrocirkulaciji, spremembe v sluzničnem pokrovu ter vdor vnetja iz bogate bakterijske flore ustne votline.

Dodatni dejavniki tveganja za razvoj ZPONČ so prisotnost dodatnih bolezni, jemanje kortikosteroidov ter imunokompromitiranost.

Simptomatika ZPONČ je nespecifična. V določenih primerih le ta poteka nesimptomatsko. Prisotna je nesimptomatska fistula, ki vodi do kosti, oz. areal eksponirane kosti. Ob razvoju vnetja se lahko pojavi bolečina, oteklina ter gnojni iztok. V napredujočih fazah bolezni, ob prisotnosti formiranega kostnega sekvestra, lahko pride do njegovega sponatanega odpada. Če je sekvester v bližini spodnjega alveolarnega živca, se lahko pojavijo senzibilitetne motnje na spodnji ustnici. Kot zaplet ZPONČ se lahko razvijejo antrooralne komunikacije, intra- ali ekstaoralne fistule ter patološki zlomi čeljustnih kosti.

Pri zobozdravniški obravnavi onkoloških bolnikov na zdravljenju z ARZ, je potrebno poudariti pomen treh ključnih trenutkov:

- 1. Obravnava onkoloških bolnikov pred začetkom zdravljenja z ARZ.**
- 2. Obravnava onkoloških bolnikov, ki se zdravijo z ARZ, brez prisotnosti ZPONČ.**
- 3. Obravnava onkoloških bolnikov s prisotnostjo ZPONČ - zdravljenje ZPONČ.**

## ► 1. OBRAVNAVA ONKOLOŠKIH BOLNIKOV PRED ZAČETKOM ZDRAVLJENJA Z ARZ

Pri obravnavi teh bolnikov uporabljamo izkušnje obravnave onkoloških bolnikov s karcinomom v področju glave in vratu pred začetkom obsevanja za preprečevanje razvoja osteoradionekroze. Treba se je zavedati, da pri onkoloških bolnikih, zaradi

narave osnovne bolezni in njenega hitrega razvoja in napredovanja, nimamo veliko časa za ukrepanje. Treba je oceniti stopnjo tveganja bolnikov in skladno s tem radikalno ukrepati. Bolniki s slabo ustno higieno in z zobmi z brezupno prognozo imajo visoko tveganje za razvoj ZPONČ in pri njih izvajamo radikalne ukrepe pred začetkom zdravljenja z ARZ. Radikalni ukrepi pomenijo ekstrakcije vseh zob z vprašljivo prognozo, nivelacijo grebena in tesno šivanje rane. Izdelava snemno protetičnih nadomestkov je pri takih pacientih vprašljiva zaradi nevarnosti pojava ZPONČ. V primeru, da so protetični nadomestki neizogibni, jih je treba narediti tako, da čim manj dražijo sluznico in jih pacienti čim manj uporabljajo. Tudi zobe z vprašljivo prognozo je pri pacientih s slabo ustno higieno treba ekstrahirati, da bi preprečili razvoj kasnejših odontogenih patologij, zdravljenje katerih bi lahko povzročilo ZPONČ.

Pri bolnikih z ustrezno ustno higieno je treba paciente podrobno seznaniti z možnostjo razvoja ZPONČ. Slabe in neperspektivne zobe je treba odstraniti. Treba je izvajati redne zobozdravniške preglede in higiensko fazo vsaj 4-krat na leto.

## ► 2. OBRAVNAVA ONKOLOŠKIH BOLNIKOV, KI SE ZDRAVIJO Z ARZ, BREZ PRISOTNOSTI ZPONČ

Izvajanje oralno kirurških posegov pri bolnikih na ARZ, brez ZPONČ, je kontaindicirano zaradi hitrega kopičenja ARZ in večjega tveganja za razvoj ZPONČ. Pri pacientih, pri katerih ni bila opravljena sanacija zobovja pred začetkom zdravljenja z ARZ, so zaželeni čim bolj konservativni ukrepi. Izvajamo pogoste higienske faze, vsaj 4-krat na leto. Zobe s kroničnimi periapikalnimi procesi ponovno endodontsko zdravimo. Zaostale korenine obdelamo tako, da ni prisotnih ostrih robov, ki bi dražili okolno dlesen, jih konservativno saniramo in zaščitimo z zalivkami iz glasionomernega cementsa. Snemno protetične konstrukcije prilagodimo, tako da ne dražijo okolne sluznice in paciente poučimo, da jih čim manj uporabljajo. Zobni vsadki so pri takih pacientih kontraindicirani. Pri pacientih z že vstavljenimi vsadki je treba preprečiti razvoj vnetja ob vsadkih, ki lahko sproži razvoj ZPONČ. To naredimo tako, da vsadke ustrezno obremenimo s konstrukcijami, ki dovoljujejo ustrezno vzdrževanje ustne higiene ob vsadku.

## ► 3. OBRAVNAVA ONKOLOŠKIH BOLNIKOV, KI SE ZDRAVIJO Z ARZ S PRISOTNOSTJO ZPONČ - ZDRAVLJENJE ZPONČ

Zdravljenje bolnikov z že razvito ZPONČ je simptomatsko in usmerjeno v lajšanje bolečin, nikakor pa ni namenjeno celotnemu pokrivanju in obnavljanju izpostavljenе nekrotične kosti. Prav tako ni smiselno prenehanje z ARZ pri pacientih, ki so že jemali BF, zaradi njihove dolge razpolovne dobe. Pri pacientih na DEN se je glede ukinjanja zdravljenja potrebno posvetovati z lečečim onkologom, glede na stopnjo prizadetosti bolnika zaradi osnovne bolezni. Pri pacientih, ki so ogroženi zaradi ra-

zvoja osnovne bolezni, ukinjanje zdravljenja z ARZ ni zaželeno v imenu zdravljenja ZPONČ.

Zdravljenje ZPONČ je v prvih stadijih konservativno, z uporabo antiseptičnih raztopin 12 % klorheksidinievega diglucogonata ter odstranitvijo "štrlečih" ostrih robov. Pri demarkaciji sekvestra je potrebna odstranitev, zgladitev ostrih kostnih robov ter tesno šivanje rane. Ob akutnem poslabšanju stanja je treba akutno vnetje zdraviti z uporabo kirurških metod in protivnetnih zdravil po potrebi.

Ključno pri obravnavi bolnikov na zdravljenju z ARZ je preprečiti razvoj ZPONČ z izvajanjem preventivnih ukrepov pred začetkom zdravljenja in ustrezno spremljanje teh bolnikov med zdravljenjem z ARZ. Treba je pravilno prepoznati ZPONČ v začetnih fazah bolezni in z ustreznimi ukrepi preprečiti razvoj zapletov, ki lahko negativno vplivajo na že prizadeto kakovost življenja onkoloških bolnikov.

## Literatura

---

1. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1144–1150.
2. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:369-376.
3. Allen MR and Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2009; 67: 61-70.
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10):1938-1956.
5. Khan AA et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*. The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2015; 30(1):3–23.

# SPOLNOST ŽENSK NA HORMONSKEM ZDRAVLJENJU

dr. **Gabrijela Simetinger**, dr. med.

Ginekološka ambulanta, SB Novo Mesto, Šmihelska 1, 8000 Novo Mesto

---

Posamezniku rakavo obolenje obrne življenje na glavo, pomeni krizo, ki spremeni vsakdanje vzorce njegovega osebnega in družbenega delovanja ter povzroči stanje psihičnega, socialnega in fizičnega neravnovesja. Preživetje oseb z rakavimi obolenji se je zaradi napredka medicinskega zdravljenja zelo povečalo (1). Preživele osebe, ki so prejele katerokoli vrsto terapije za katerokoli vrsto raka, v 50 % poročajo o problemih v spolnosti (2). Za številne je vzdrževanje spolne intimnosti bistven del njihovega procesa okrevanja. Intimnost se nanaša na deljenje fizične in čustvene bližine s partnerjem in ne pomeni vedno spolnega odnosa. Medtem ko se bolniki in zdravniki ukvarjajo z boleznijo, zdravljenjem in preživetjem, hitro spregledajo vprašanja, ki se nanašajo na intimnost. Številni zdravniki se ne zmorejo soočiti z bolnikovo spolno motnjo zaradi številnih razlogov in obstoječih mitov, kot ‚nekdo drug bo to storil‘, ‚bolnik nikoli ne vpraša, ‚verjetno mu je vseeno‘, ‚lahko je srečen, da je živ‘ ali ‚moje vprašanje ga bo užalilo‘ (1).

Ko ženska izve, da ima raka, najprej pomisli na preživetje, vendar sta v njenem okrevanju poleg intimnosti, pomembna tudi seks (to je spolni odnos) in spolnost, ki obsega veliko več kot spolni odnos, pomeni druge načine spolnega izražanja, kot je dotikanje in poljubljanje, kaj čutimo in s tem povezano potrebo po dajanju, bližini in dotiku. Rak prizadene celotno počutje ženske – fizično, čustveno, duhovno in spolno. Spolno funkcioniranje je lahko prizadeto zaradi bolezni, bolečine, strahu, jeze, stresnih odnosov, zdravil ali kulturnih norm. Problemi v spolnosti nastanejo zaradi operativne terapije, radioterapije, kemoterapije in hormonske terapije (1,2). Ženske imajo, ne glede na vrsto zdravljenja, večinoma podobne simptome in probleme v spolnosti. Najpogostejše spremembe, ki ženskam povzročajo probleme v spolnosti, so: suha nožnica, prezgodnja menopavza, soočanje z izgubo dela telesa, doseganje orgazma po terapiji ter bolečina pri spolnih odnosih: negenitalna in/ali genitalna bolečina (1). Pri tem ne smemo pozabiti na urostomo, kolostomo, ileostomo, traheostomo in zdravljenje tumorjev obraza in vratu, ki spremenijo zunanji videz ženske in tako vplivajo na njen občutek o njej sami, in njen občutek glede seksa (1). Zdravljenje problemov v spolnosti je večinoma za vse podobno, izjema so ženske na hormonskem zdravljenju, ki se jim sistemsko zdravljenje s hormoni odsvetuje. V spolno terapijo se vključi tudi partner za delo na osredotočanju na občutek, intimnosti itd.

Različne terapije raka zmanjšajo količino vlažnosti vagine med vznburjenjem. Za zadovoljiv vaginalni spolni odnos je treba uporabiti lubrikant. Pri tem so najboljši lubrikanti na vodni osnovi, ki ne vsebuje parfumov, barvil, spermicidov ali drugih dišav, ki lahko dražijo genitalno tkivo (1,2). Žensko spolovilo lahko dražijo ali sprožijo alergično reakcijo tudi nekateri novejši produkti lubrikantov, ki vsebujejo rastlinske izvlečke, kot alojo ali sivko (1). Pri ženskah na hormonskem zdravljenju pri težavah s prezgodnjo menopavzo nekateri zdravniki predpisujejo estrogen lokalno z razlago, da nizko dozni obroč ali tabletko počasi sprošča majhno količino hormonov v vagino in sosednja tkiva, s čimer zelo malo hormona prehaja v kri in učinkuje na druge dele telesa (1). Alternativa tej terapiji so antidepresivi. Izguba dela telesa je hud udarec za žensko. Ženski je ta del telesa neprijetno opazovati ali se ga dotikati. V terapiji je pomembno, da ga sprejme, pri tem svetujemo ogledovanje in dotikanje tega predela, kar ji bo pomagalo ponovno vzpostaviti užitek v spolnosti. Vsaka ženska, ki je lahko pred terapijo raka brez težav dosegla orgazem, ga bo tudi po terapiji. Druge si lahko pomagajo s spolnimi fantazijami, uporabo vibratorja za dodatno stimulacijo, s spreminjanjem položaja nog, stiskanjem in relaksacijo mišic medeničnega dna in spreminjanjem ritma med vaginalnim spolnim odnosom ter partnerjevo dodatno stimulacijo drugih predelov telesa. Bolečina med vaginalnim spolnim odnosom je pogost pojav. Lahko je prisotna v negenitalnem ali v genitalnem predelu. V primeru, ko je bolečina v negenitalnem predelu, svetujemo spolni odnos v delu dneva, ko je bolečina najšibkejša, ob hkratnem zaužitju analgetika ter uporabi položaja, kjer je boleči del zaščiten z blazino in je najmanj izpostavljen pritisku. Pri tem je pomembno, da se osredotoči na užitek in vznburjenje, s tem se bolečina potisne v ozadje. Bolečino v genitalnem predelu med spolnim odnosom poslabšajo poleg krajše in ožje vagine še ponavljajoči se uroinfekti. Pomembno je zadostno vznburjenje in uporaba lubrikantov že pred vaginalnim spolnim odnosom, ženska mora partnerja poučiti, kateri dotik ji povzroča bolečino, pomembno je, da uporabljata položaje, v katerih lahko ženska kontrolira bolečino (1).

## Literatura

---

1. Reisman Y, Bettocchi C, Spilotros M. Cancer and sexuality. In: Reisman Y, Porst H, Lowenstein L, Tripodi F, Kirana PS, eds. *The ESSM manual of sexual medicine*, 2nd ed. Amsterdam: Medix, 2015: 1116–75.
2. Basson R, Incrocci L, Rees P, Wang R, Morales AM, Schover L, et al. Sexual Function In Chronic Illness And Cancer In: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Becher E, Clayton A, Giuliano F, Khoury S, Sharlip I, eds. *Sexual medicine. Sexual Dysfunctions in Men and Women*. Paris: Health Publication, 2010: 403–95.



# MOŠKI NA HORMONSKEM ZDRAVLJENJU

asist. **Bojan Štrus** dr. med.

Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, 1000, Ljubljana

---

Rak prostate je v prvi fazi nastanka v večini primerov hormonsko odvisen rak. To pomeni, da rakave celice prostate za rast in delitev potrebujejo moški spolni hormon testosteron. Z odtegnitvijo tega hormona iz telesa moškemu povzročimo zaustavitev rasti prostatičnega tumorja vsaj začasno, dokler se ne pojavijo kloni rakavih celic, ki so na kastracijo neodvisne. Takrat nastopi razrast kastracijsko neodvisnega raka prostate, za katerega imamo novejša hormonska zdravila, citostatike in Radij 223, da ga zaustavimo.

Sprva smo že v sredini prejšnjega stoletja uporabljali kirurško kastracijo, oziroma odstranitev tkiva mod. Na ta način smo odstranili 95 % testosterona iz telesa. Približno 5 % testosterona proizvedejo nadledvičnice. Učinek tega testosterona zavremo z dodajanjem blokatorjev ali agonistov za periferne receptorje testosterona.

Proizvodnja testosterona je v negativni povratni zvezi z delovanjem hipotalamo-hipofizne osi in z agonisti ali antagonistami na to os lahko dosežemo kemično kastracijo in nizke kastracijske vrednosti testosterona.

Žal kastracijska vrednost testosterona moškega popelje v težave, ki so v zvezi s pomanjkanjem tega hormona.

Tako opazamo:

- pomanjkanje libida in erektilno disfunkcijo,
- vročinske valove z znojenjem, t. i. »moška mena«,
- nočno potenje, nočna poliurija,
- nastajanje osteoporoze z grozečimi zlomi – lahko tudi patološkimi frakturami,
- rast mlečne žleze in ginekomastijo, akne, bolečine v testisih,
- psihične spremembe z depresijo, nihanje razpoloženja,
- insomnija, spominske motnje-kratkoročni spomin,
- motnje kognitivnih funkcij,
- zmanjšanje mišične mase in povečanje maščobnega tkiva.

Vse te težave so zelo podobne kot pri moškem, ki razvija ANDROPAVZO - LATE ONSET HYPOGONADISM – » LOH«

Dokazano je, da po 30. letu moškemu upada nivo testosterona od 0,4 do 2,0 % letno. S kastracijo (kemično ali kirurško) pa dosežemo nenaden upad hormona in veliko burnejši odziv pomanjkanja testosterona kot sicer. Na zadnjem EAU kongresu letos so se pojavili članki, ki zagovarjajo in poudarjajo aktivno opazovanje bolnikov in ne več zdravljenja za vsako ceno. Pri bolnikih z nizkim gradusom in nizkim Gleason score tumorjem prostate predlagajo aktivno opazovanje. To pomeni ali »template« biopsijo cele prostate ali »fusion« biopsijo ob sočasni uporabi magnetne resonance in ultrazvoka. Na ta način zelo natančno opredelimo tumor, da ga nato s časom sledimo in lahko nato pravočasno reagiramo z zdravljenjem, ko je to potrebno.

Za preprečevanje zapletov hormonskega zdravljenja svetujemo bolniku fizično aktivnost in miselne napore čim dlje je možno. Le tako preprečimo upad mišične mase, kostne gostote in kognitivnih funkcij. Kostno gostoto lahko izboljšamo z uporabo bisfosfonatov. Seveda je depresija tista, ki bolniku oteži te napore in mu odvzema voljo do življenja. Včasih svetujemo tudi antidepressive. Zdravljenje erektilne disfunkcije poteka kot običajno stopenjsko od per oralnih PD5 ihibitorjev, intrakavernoznih injekcij vazoaktivnih substanc do implantacije penilnih protez, prilagojeno vsakemu posebej.

V nadaljevanju poudarjam, da številna urološka zdravila in posegi močno vplivajo na spolnost moškega.

Uporaba zaviralcev 5 alfa reduktaze zniža raven testosterona in količino semenske tekočine ob izlivu ter povzroči erektilno disfunkcijo. Selektivni alfa blokerji povzročajo retrogradno ejakulacijo. Moški ejakulira v mehur in seme nato ob prvi mikciji izurinira. Posegi na prostati, kot tudi obsevalna terapija, povzročajo motnje potence in ejakulacijske težave. Po radikalni operaciji prostate na kakršen koli način je povsem jasno, da bo moški doživel »suhi« orgazem, kajti semenskih mešičkov in prostate nima več. Zdravila, kot so periferni blokatorji receptorjev testosterona nesteroidnega tipa (npr. bicalutamid) povzročajo ginekomastijo in boleče prsne žleze. Nekateri moški tega ne zmorejo več prenašati in opustijo terapijo. Tisti antiandrogeni, ki so po kemični zgradbi podobni steroidnemu obroču, lahko neugodno vplivajo tudi na delovanje steroidnih hormonov, kajti vplivajo na hipotalamo-hipofizno os (npr. ciproteron acetat). Produkcija in koncentracije teh hormonov so lahko motene, prav tako je potrebna skrb za normalno jetrno funkcijo.

Danes pri zdravljenju raka prostate redko uporabljamo dodajanje ženskega hormona. V preteklosti smo uporabljali inaktivni sintetični estrogen fosfestrol (Honvan).

Naj v zaključku poudarim, da je po približno 2-4 letih odtegnitev moškega hormona testosterona neučinkovita v brzdanju razrasti rakavih celic prostate. Iz kliničnih izkušenj vemo, da lahko tedaj ukinitve vse antiandrogene terapije zelo ugodno vpliva na uničevanje rakavih celic, zato tako manipulacijo tudi uporabljamo. Odtegnitev anti-

androgenov ima vsaj začasno tak učinek. Bolniki, so včasih »zmedeni« in nas sprašujejo, zakaj kar naenkrat ostajajo brez terapije, če pa rak napreduje. Kirurška kastracija je nepovraten dosmrtni dogodek in nemalokrat edina uspešno zniža testosteron v kastracijsko območje. Kljub razviti rezistenci na kastracijo, s kemično kastracijo nadaljujemo tudi ob uvedbi novejših zdravil, kot so citostatiki, novejša hormonska zdravila in Radij-223.

Na Polikliniki 2 imamo mesečno ob petkih dopoldne ambulanto za erektilne motnje, kjer pregledujemo tudi bolnike z rakom prostate in jim skušamo odpravljati težave v zvezi z boleznijo in posledicami zdravljenja, predvsem kar se tiče bolnikove spolnosti.

## Literatura

---

1. European Association of Urology Guidelines, 2015

# ALI SO POTREBNI PREVENTIVNI PREGLEDI PRI GINEKOLOGU ZARADI ZGODNJEGA ODKRIVANJA RAKA ENDOMETRIJA PRI ZDRAVLJENJU S HORMONSKO TERAPIJO?

**Sonja Bebar**, *dr. med.*

Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

---

Pri raku dojke s pozitivnimi estrogenskimi in progesteronskimi receptorji s hormonsko terapijo dosežemo manj ponovitev bolezni in zmanjšamo število smrti, oziroma dosežemo boljše preživetje teh bolnic. Kot vsako drugo zdravljenje pa ima tudi to neželene stranske učinke.

Tamoksifen je nesteroidni antiestrogen in spada med selektivne zaviralce estrogenskih receptorjev (SERMs). Je pogosto predpisovano hormonsko zdravilo z naslednjimi indikacijami:

- adjuvantno zdravljenje raka dojke,
- zdravljenje metastatskega raka dojke,
- zmanjšanje incidence raka dojke pri ženskah z visokim tveganjem.

Primarni učinek zdravljenja s tamoksifenom je posledica njegovega antiestrogenega delovanja, v genitalnem traktu pa se kaže njegov estrogenski učinek. Predpisuje se od leta 1970. V običajnih odmerkih tako lahko povzroči proliferacijo endometrija, hiperpazijo, tvorbo polipov, invazivni endometrijski karcinom in tudi sarkom uterusa (1).

Najpogostejša patologija, ki jo najdemo pri bolnicah z rakom dojke na hormonskem zdravljenju s tamoksifenom, so endometrijski polipi. Incidenca je po navedbah različnih študij 8 do 36 %, pri bolnicah, ki ne jemljejo tamoksifena pa 0 do 10 %. Običajno so večji in pogostejše postanejo maligni (2). Večina je asimptomatskih, včasih povzročajo krvavitve. Patohistološko so drugačni od običajnih polipov, kažejo proliferativno

aktivnost, aberantno epitelijsko diferenciacijo in fokalno stromalno gostejšo sestavo, kar nekateri povezujejo z višjim tveganjem za nastanek adenosarkomov (3).

Pogosto pri zdravljenju s tamoksifenom najdemo tudi endometrijsko hiperplazijo, incidenca je, po navedbah različnih študij, 1,3 do 20 %, v splošni populaciji je incidenca 0 do 10 %. Diagnosticiramo jo patohistološko po odvzemu biopsije, ki je ali slepa z abrazijo ali ciljana pri histeroskopskem posegu. Ločimo hiperplazijo brez citološke atipije in hiperplazijo s citološko atipijo, kar je prognostično pomembno. Hiperplazija z atipijo v 23 % napreduje v karcinom, to se pri hiperplaziji brez atipije zgodi le v 2 % (3).

Večina objavljenih študij kaže, da je tveganje za nastanek raka endometrija pri bolnicah, zdravljenih s tamoksifenom, dva do trikrat višje kot v splošni populaciji, stopnja tveganja je sorazmerna s časom zdravljenja in dozo zdravila. Študije tudi kažejo, da se ob običajni terapevtski dozi tamoksifena, ki je 20 mg na dan, posledično nastali endometrijski karcinomi po stadiju, diferenciaciji, histologiji in biologiji ne razlikujejo od endometrijskih karcinomov v splošni populaciji (4). Večinoma jih odkrijemo v zgodnjih stadijih, zdravimo v skladu z doktrino in imajo dobro prognozo. Prvi, ki je opozoril na možno povezavo med tamoksifenom in endometrijskim karcinomom je bil Killackey, ki je leta 1981 poročal o treh bolnicah s to obliko raka, ki so se s tamoksifenom zdravile zaradi raka dojke. Njegov članek je bil pobuda za resnejše raziskave o povezavi med antiestrogeni in spremembah na maternici. Dokazal jo je Fernander, ki je leta 1989 objavil članek o randomizirani raziskavi, ki je vključevala 1846 bolnic z zgodnjim rakom dojke (5). Polovica jih je prejemale tamoksifen in v tej skupini je zabeležil 6,4 krat večje relativno tveganje za nastanek endometrijskega karcinoma. Poudariti je treba, da so te bolnice prejemale 40 mg tamoksifena dnevno, kar je dvakratna običajna terapevtska doza.

Rezultati ene zgodnejših študij The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial (NSABP B – 14) so povezavo med tamoksifenom in nastankom raka endometrija potrdili. Pri 1220 bolnicah, ki so jemale 20 mg tamoksifena dnevno, je bil endometrijski karcinom najden pri petnajstih bolnicah, pri 1424 bolnicah, ki so jemale placebo, pa le pri dveh (6).

Tudi kasneje so bili objavljeni številni članki in poročila, ki so potrdili povezavo med nastankom raka endometrija in zdravljenjem s tamoksifenom. Pokazalo se je tudi, da je pri dolgotrajnem zdravljenju s tamoksifenom zaznati nekoliko večjo pojavnost sarkomov maternice (2).

Zadnje priporočilo o ginekološkem sledenju asimptomatskih bolnic na zdravljenju s tamoksifenom je izdal American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) v svojem glasilu *Obstetrics and Gynecology* junija 2014 (7). Korelacija med UZ merjenjem debeline endometrija in patološkimi spremembami je slaba, ker tamoksifen

inducira subepitelijsko stromalno hipertofijo, kar daje lažno sliko zadebeljenega endometrija. Ugotavljajo, da je pri asimptomatskih bolnicah z rakom dojk, ki so na zdravljenju s tamoksifenom, odkrivanje endometrijskega karcinoma s transvaginalnim ultrazvokom, endometrijskimi biopsijami ali obojim neučinkovit. Diagnostične preiskave naredimo le v primerih, ko se pojavi krvav izcedek ali krvavitev iz nožnice.

Nekateri predlagajo razvrstitev bolnic v visoko rizično in nizko rizično skupino pred začetkom zdravljenja s tamoksifenom. Visoko rizične so bolnice s kakršnokoli preesistentno patologijo, to so največkrat polipi ali atipična hiperplazija endometrija. Pred uvedbo zdravljenja s tamoksifenom je priporočljivo polipe odstraniti, v primeru atipične hiperplazije endometrija svetujejo histerektomijo.

### ▶ **ALI ZDRAVLJENJE S TAMOKSIFENOM ZAHTEVA DODATEN NADZOR, KI PRESEGA OBIČAJNE GINEKOLOŠKE PREGLEDE?**

#### **Priporočila ACOG (junij 2014):**

- Zdravljenje s tamoksifenom se lahko podaljša do 10 let, saj nova spoznanja kažejo na dodatno korist podaljšanega jemanja zdravila.
- Bolnice je treba pred uvedbo tamoksifena poučiti o povečanem tveganju za nastanek endometrijske proliferacije, endometrijske hiperplazije, endometrijskega karcinoma in tudi endometrijskega sarkoma. Svetujemo jim, da se ob ginekoloških težavah oglasijo pri svojem ginekologu, posebej jih opozorimo na krvav izcedek iz nožnice, krvavitve ali levkorejo.
- V primeru pojava naštetih simptomov, je potrebna diagnostična obdelava.
- Pri predmenopavznih bolnicah, ki se zdravijo s tamoksifenom, ni povečanega tveganja za nastanek endometrijskega karcinoma ali hiperplazije, pri njih so zadostni redni ginekološki pregledi.
- Pri pomenopavznih bolnicah svetujejo redno sledenje glede endometrijske hiperplazije ali karcinoma.
- Pri večjem tveganju za nastanek endometrijskega karcinoma se redno sledenje stanja debeline endometrija ni izkazalo kot učinkovito pri zgodnjem odkrivanju tega raka, tak nadzor vodi do invazivnejših in dražjih diagnostičnih postopkov in ni priporočljiv.
- Pri sumu na benigno patologijo ima svoje mesto pred začetkom zdravljenja s tamoksifenom transvaginalni UZ ali histeroskopija.
- Pri odkritju atipične endometrijske hiperplazije svetujejo histerektomijo (7).

#### **National Cancer Institute (NCI) priporočila (april 2015):**

- Endometrijski karcinom lahko nastane pri bolnicah z rakom dojke, ki prejemajo tamoksifen. Svetujejo redne letne ginekološke kontrole, v primeru pojava krvavitve iz nožnice je potrebna takojšnja ginekološka obravnava (8).

### **American Cancer Society (ACS) svetuje (oktober 2014):**

- Ker tamoksifen v maternici deluje kot estrogen, poveča tveganje za nastanek endometrijskih prekancerov, endometrijskega karcinoma in tudi sarkoma maternice.
- Manj kot 1 % bolnic zboli za rakom endometrija, celokupno povečanje tveganja za nastanek te bolezni je nizko. Večino teh karcinomov odkrijemo v zgodnjem stadiju.
- Povečano tveganje velja za skupino pomenopavzalnih bolnic.
- Vaginalna krvavitev ali izcedek zahteva takojšnjo diagnostično obdelavo (8).

### **Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC) ugotavlja (oktober 2010):**

- Pri ženskah, ki jemljejo tamoksifen in so asimptomatske, rutinski vaginalni UZ za ugotavljanje debeline endometrija ni potreben (8).

### **The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists (RANZCOG) priporoča (marec 2015):**

- Vse ženske, ki jemljejo tamoksifen, zlasti pomenopavzalne, je treba obvestiti o možnih stranskih učinkih tega zdravila.
- Pri pojavu kakršnekoli ginekološke simptomatike je potrebno takojšnje ukrepanje.
- Rutinski UZ ali endometrijske biopsije so pri asimptomatskih ženskah, ki jemljejo tamoksifen, nepotrebne.
- Če je UZ potreben, je metoda izbora vaginalni UZ v rokah izkušenega ginekologa ali radiologa, saj je razlaga UZ slike včasih lahko težavna.
- Levonorgestrel intrauterini sistem (LNG-IUD) zmanjša tveganje za nastanek endometrijskih polipov ali endometrijske hiperplazije. Tveganje za ponovitev raka dojke ali z rakom dojke povezanih smrti je neznano.

### **European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) in European Society of Gynecological Oncology (ASGO) priporočilo (januar 2016):**

- Predmenopavzalne bolnice, ki se zdravijo s tamoksifenom, ne potrebujejo dodatnega ginekološkega nadzora, potrebni so le redni ginekološki pregledi.
- Pomenopavzalne uporabnice tamoksifena je treba poučiti o zgodnjih znakih endometrijske hiperplazije in endometrijskega karcinoma.
- Čeprav rezultati novejših objavljenih meta analiz potrjujejo učinkovitost LNG-IUD pri preprečevanju nastanka endometrijskih polipov ob zdravljenju s tamoksifenom, je še premalo dokazov, da LNG-IUD zmanjša število novo nastalih prekancerov ali karcinomov (9).

Pri nas ni navodil o zgodnjem odkrivanju raka endometrija pri bolnicah z rakom dojke, ki se zdravijo s tamoksifonom.

## Literatura

---

1. Barakat RR. Tamoxifen and endometrial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 343:1318-21,
2. Polin SA, Ascher MA. The effect of tamoxifen on genital tract. *Cancer imaging* 2008; 8: 135-45.
3. Ascher SM, Imaoka II, Lage JM. Tamoxifen induced uterine abnormalitis: The role of imaging. *Radiology* 2000; 214: 29-38.
4. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1654-62.
5. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B e tal. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 1: 117-20.
6. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK e tal. Enometrial cancer in tamoxifentreated breast cancaer patients: finding from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86; 527-37.
7. American College of Obstetricians and gynecologists. Committee opinion No. 601. Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1394-7.
8. <http://www.ijogr.com/blog/2015/tamoxifen-and-uterine-cancer/>
9. Colombo N, Creucberg C, Amant F et al. ESMO ESTRO ESGO Consensus Conference on Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 2-30.



# NOSEČNOSTI PO ZDRAVLJENJU RAKA DOJK PRI MLADIH ŽENSKAH V SLOVENIJI

*dr. Marina Mencinger dr. med.*

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

---

Rak dojke pri mladih bolnicah je redek pojav. Ženske pred 35. letom starosti, ki zbolijo za rakom dojke, predstavljajo približno 1 do 2 % vseh žensk z rakom dojke. V Sloveniji letno zbolijo za rakom dojke pribl. 20 bolnic mlajših od 35 let (1). Uspešno zdravljenje te bolezni omogoča večini mladih bolnic dolgo preživetje. Pomemben vidik kakovosti življenja je nedvomno ohranjanje plodnosti, posebno ob zavedanju, da je starost žensk ob prvem otroku vse višja. Mlade bolnice je zato treba že ob postavitvi diagnoze seznaniti z možnimi negativnimi vplivi zdravljenja na plodno sposobnost in jim ponuditi možnost svetovanja.

V obdobju od 1962 do 2009 je bilo na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravljenih skupno 214 mladih bolnic, ki so bile ob postavitvi diagnoze stare od 16 do 30 let. Od teh je 84 žensk z zgodnjim rakom dojke izpolnilo vprašalnik, ki je vključeval podatke o kasnejših zanositvah. Polovica, oz. 42 mladih bolnic od skupno 84, je bilo zdravljenih s kemoterapijo v okviru dopolnilnega zdravljenja. Največ, oz. 28 bolnic, je prejelo KT po shemi CMF, ki je vključevala ciklofosamid, metotrexat in 5-fluorouracil, 11 bolnic je prejelo sheme s antraciklini, dve bolnici sta prejeli shemo s taksani in le ena bolnica kombinacijo CMF ter antraciklinov. Po zaključenem zdravljenju je zanosilo pet bolnic v skupini, ki je prejela dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo, ter pet bolnic v skupini, ki kemoterapije ni prejela (slika 1). Skupno je bilo rojenih 15 otrok desetim mamicam (2).

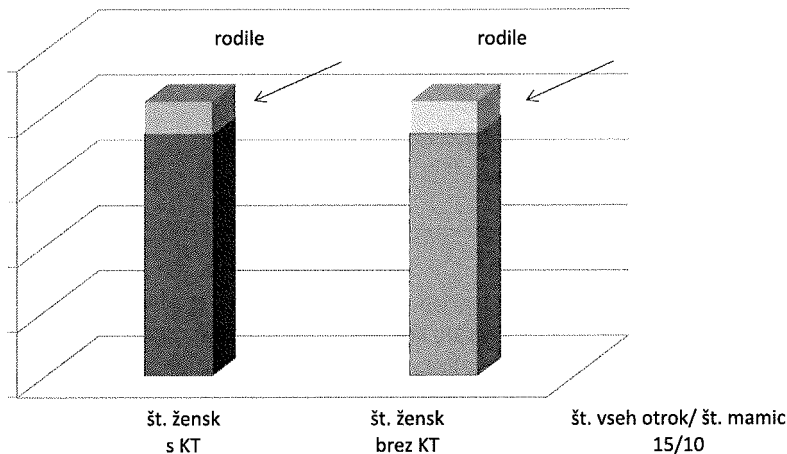
Delež bolnic, ki so zanosile po zdravljenju raka dojke, je bil, ne glede na vrsto dopolnilnega zdravljenja, enak v obeh skupinah. Čeprav nismo pridobili podatkov o tem, koliko žensk je poskušalo zanositi v posamezni skupini, se zdi, da ima pomembno vlogo pri odločitvi za nosečnost psihološki dejavnik, poleg dejstva, da je plodna sposobnost bolnic lahko slabša, če so bile zdravljene s kemoterapijo. Bolnice lahko z dokazi, ki jih imamo na voljo sedaj, razbremenimo. Ohranjanje plodnosti kot zanositev po zdravljenju raka, je na podlagi dosedanjih podatkov varna.

Slika 1.

Število žensk v Sloveniji (16-30 let), ki so po zdravljenju raka rodile.

Od skupno 214 je 84 žensk z zgodnjim rakom dojke (starost 30 in manj ob diagnozi) (med 1962-2009 letom) sodelovalo v raziskavi pozne posledice raka.

KT-kemoterapija



## Literatura

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [www.slora.si](http://www.slora.si) (22. 11. 2013).
2. Mencinger M, But Hadžić J. Rak dojke pri mladih ženskah in nosečnost. Onkologija, 2014 (1).

# KAJ LAHKO NAREDI RADIOTERAPEVT ZA OHRANJANJE PLODNOSTI?

asist. mag. **Ajra Šečerov Ermenc**, dr. med.

in dr. **Ana Lina Vodušek**, dr. med.

Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

---

## ► UVOD

Izboljšana diagnostika in zdravljenje sta prispevala k podaljšanju preživetja pri mladih bolnikih. 5 % bolnikov z rakom ima manj kot 35 let. Zdravljenje zaradi raka lahko povzroči neplodnost. Plodnost pa je zagotovo zelo pomembna pri ohranjanju kakovosti življenja pri bolnikih, ki so preživeli raka.

## ► VPLIV OBSEVANJA NA PLODNOST PRI MOŠKIH

Obsevanje lahko vpliva na hipotalamo-hipofizno-gonadno os, vpliv je odvisen od skupne doze, frakcionacije in starosti pri zdravljenju.

Obsevanje glave vpliva na hipotalamo-hipofizno-gonadno os v odvisnosti od doze. Pri dozah 18 – 24 Gy (profilaktično obsevanje pri levkemijah) so opažali spremenjen pričetek pubertete, bodisi zgodnji, predčasni ali pospešeni. Pri obsevanju glave z dozo 30 Gy in več lahko pride do zakasnelega nastopa pubertete. Znižane vrednosti folikel-stimulirajočega hormona in luteinizirajočega hormona lahko povzročijo znižanje spolnih hormonov, kar posledično vpliva na plodnost.

Testisi so eden najbolj občutljivih tkiv na obsevanje, okvara lahko nastopi pri direktnem obsevanju testisa ali pogosteje s sipanim sevanjem pri obsevanju okolnih tkiv. Germinalne celice so veliko bolj občutljive na obsevanje kot Leydigove celice, zaradi tega je neplodnost veliko bolj pogosta posledica obsevanja kot hipogonadizem. Spermatogoniji so zelo občutljivi na obsevanje, doze že okrog 0,1 Gy v eni frakciji vplivajo na njihovo kakovost in število. Spermatociti so nekoliko manj občutljivi na obsevanje, uničijo jih doze okrog 2 – 3 Gy. Za uničenje spermatid je potrebnih 4 – 6 Gy. Enkratna doza več kot 6 Gy na testise lahko povzroči trajno azoospermijo.

Frakcionirano obsevanje je še bolj toksično za spermatogenezo. Prehodna azospermija se pojavi že pri dozah 0,2 do 0,7 Gy pri frakcioniranem obsevanju, do normalizacije pride v 12–24 mesecih. Pri frakcioniranem obsevanju ni določene meje, pri kateri je azospermija trajna, pri obsevanju z 2,5 Gy pa je azospermija po navadi že dolgotrajna.

Leydigove celice v testisih izločajo androgene, med drugimi tudi testosteron. Pri dozah več kot 2 Gy frakcioniranega obsevanja so že opažali signifikanten dvig luteinizirajočega hormona, ki pa se je normaliziral v roku 30-ih mesecev. Doze 15 Gy in več lahko povzročijo večje okvare na Leydigovih celicah, po 20 Gy in več pa so okvare nepopravljive in je potrebno nadomestno hormonsko zdravljenje. Medtem ko so spermatogoniji enako visoko občutljivi pri otrocih in odraslih, so Leydigove celice bolj občutljive na obsevanje v predpubertetnem obdobju.

Bolnikom, ki želijo ohraniti plodnost in pri katerih je predvideno obsevanje testisov, male medenice ali paraaortne regije, je treba predstaviti možnost zamrznitve spolnih celic. Pri samem načrtovanju obsevanja se je treba čim bolj izogniti testisom, in sicer z novejšimi obsevalnimi tehnikami; testise je treba čim bolj umakniti od obsevalnega polja. Sipanemu obsevanju pa se ni mogoče popolna izogniti, zato prihaja v poštev uporaba posebnih zaščit za testise.

## ► VPLIV OBSEVANJA NA PLODNOST PRI ŽENSKAH

Obsevanje lahko vpliva na plodnost na dva načina: indirektno preko poškodbe hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi ter direktno preko poškodbe jajčnikov in/ali maternice.

Po obsevanju glave ( $\geq 25$  Gy) pride do okvarjenega delovanja hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi, ki lahko vodi v amenorejo in neplodnost. Pri mlajših bolnicah (pred puberteto) lahko pride do okvare osi že pri nižjih dozah (18–24 Gy).

Jajčnik je zelo radiosenzitiven organ in obseg poškodbe je odvisen od bolnične starosti, doze, števila frakcij, obsevalnega polja in ovarijske rezerve pred pričetkom zdravljenja. Obsevanje poškoduje ovarijske folikle direktno preko poškodb DNA, ki pospešijo apoptozo in zmanjšajo ovarijsko rezervo. Letalna doza (LD 50), ki povzroči propad 50 % nezrelih oocitov je  $< 2$  Gy. Efektivna sterilizacijska doza (ESD) oziroma doza frakcionirane radioterapije, pri kateri pride do poškodbe jajčnikov pri 97,5 % bolnic, pada s starostjo bolnic. Ocenjena ESD ob rojstvu naj bi bila 20,3 Gy; pri 10 letih 18,4 Gy; pri 20 letih, 16,5 Gy in pri 30 letih, 14,3 Gy.

Obsevanje trebuha in/ali medenice povzroči anatomske in žilne spremembe na maternici, materničnem vratu in nožnici. Najbolj izražene so spremembe na maternici zaradi poškodbe žilja, endometrija in nastanka fibroze miometrija, ki so lahko vzrok

pogostejših splavov, prezgodnjih porodov, nizke porodne teže in nenormalnosti placent. Maternica je pred puberteto bolj občutljiva na obsevanje kot po puberteti in do okvar na maternici lahko pride že pri 14 – 30 Gy.

Najbolj pogoste metode za ohranjanje plodnosti pri ženskah so hramba genetskega materiala z zamrzovanjem zarodkov, jajčnih celic in tkiva jajčnika ter kirurška transpozicija ovarijev, skupaj z uporabo novejših obsevalnih tehnik, ki zmanjšajo dozo na jajčnik in/ali maternico.

V primeru, ko je potrebno zdravljenje z obsevanjem medenice pri ženskah, mlajših od 40 let, je transpozicija jajčnikov dober izbor za ohranitev njihovega delovanja. Tehnika je učinkovita v 70 do 93 % in ima malo stranskih učinkov. Jajčnike je potrebno umakniti visoko nad medenični obroč, oziroma odvisno od predvidenega obsevalnega polja (pri raku materničnega vratu nad višino L4 ). Lego umaknjenih jajčnikov je, zaradi lažjega planiranja obsevanja, potrebno označiti s klipi. Tako lahko zmanjšamo dozo na jajčnike in ohranimo plodnost po končanem zdravljenju.

Zmanjšano dozo lahko dosežemo tudi z natančnejšimi tehnikami obsevanja (intenzitetno modulirajoča radioterapija, volumetrična modulirana ločna terapija), kjer lahko dosežemo višje doze v tumorju in nižje v rizičnih organih. V primeru raka materničnega vratu bi lahko v določenih primerih (nižji stadiji, mlajše bolnice) označili maternico kot rizični organ in dosegli padec doze pod 20 Gy v notranjem sloju miometrija in endometrija. Zaenkrat to še ni uveljavljena metoda in se uporablja samo v sklopu prospektivnih študij.

Pri obsevanju cerebro – spinalne osi so potrebne visoke doze (23 - 40 Gy), ki poškodujejo jajčnike in maternico. Zmanjšanje obsevalne doze na rizične organe, ki ležijo pred hrbtnjačo, lahko dosežemo z uporabo protonov, ki omogočajo hiter padec doze in nimajo izstopne doze.

## ► ZAKLJUČEK

V zadnjih letih se je zdravljenje otrok ter mladostnikov z rakom spremenilo, predvsem zaradi zmanjšanja obsevalnih polj, skupne doze in opuščanja obsevanj (npr. profilaktičnega obsevanja glave). Tako lahko skupaj z novejšimi tehnikami ter ščitanjem gonad vplivamo na ohranitev plodnosti pri ženskah in moških po zdravljenju zaradi raka.

## Literatura

---

1. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. Environ Health Perspect 1993; 101 (Suppl 2): 109-16.
-

2. Brydoy M, Fossa SD, Dahl O, et al. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncol* 2007; 46 (4): 480-9.
3. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 12-7.
4. De Vos M, Smits J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet* 2014; 384 (9950): 1302–1310.
5. Ghadjar P, Budach V, Köhler C, Jantke A, Marnitz S. Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation. *Radiat Oncol* 2015; 10:50.

# KAJ LAHKO STORI INTERNIST ONKOLOG ZA OHRANJANJE PLODNOSTI?

*dr. **Simona Borštnar**, dr. med.*

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

---

V Sloveniji vsako leto zboli okoli 1000 mladih bolnikov v starosti 20-40 let. Pri mladih moških so najpogostejši limfomi in rak mod, pri mladih ženskah pa rak dojke. Za te bolnike ni pomembno samo učinkovito zdravljenje, ampak tudi preprečitev kasnih posledic zdravljenja in ohranitev najboljše možne kakovosti življenja po zdravljenju raka. Pri mladih bolnikih je ena najpomembnejših nalog ohranitev plodnosti.

## ► VPLIV PROTIRAKAVIH ZDRAVIL NA PLODNOST

Največ neplodnosti je povezanih s citostatiki, ki neselektivno delujejo tako na raka-ve kot tudi zdrave, predvsem hitro deleče se celice. Prizadete so tudi gonade. Nanje najbolj kvarno vplivajo citostatiki, kot so ciklofosamid, busulfan, melfalan, ifosfamid, prokarazin, preparati platine. Okvara je odvisna od citostatske sheme, skupnega odmerka citostatikov ter bolnikove starosti.

Pri mladih moških z rakom je neplodnost najpogosteje posledica citotoksičnega delovanja na hitro deleče se spermatogonije. Neplodnost je navadno začasna. Število semenčic je najmanjše 6 mesecev po zaključku terapije. Merljivi učinki kemoterapije na spermatogenezo so: število spermijev, njihova gibljivost, morfologija in integriteta DNK. Pri nekaterih rakih, kot sta Hodgkinov limfom in rak mod, se azzospermija lahko razvije pred začetkom zdravljenja. Neplodnost pri moških z rakom lahko nastane tudi zaradi anatomskih vzrokov (retrogradna ejakulacija, anejakulacija) pa tudi primarne in sekundarne hormonske insuficience.

Pri mladih bolnicah kemoterapija lahko povzroči odpoved jajčnikov in je posledica vpliva na rast in zorenje ter posledično na propad primordialnih foliklov. Drugi vzroki neplodnosti pri mladih ženskah z rakom so lahko še hormonske motnje ter anatomske ali žilne spremembe na jajčnikih, maternici, jajcevodih in materničnem vratu.

## ► PREPREČEVANJE ZANOSITVE MED ZDRAVLJENJEM RAKA

Kljub vplivu na plodno sposobnost, pa je zanositev vseeno možna tudi med samim zdravljenjem raka. Zaradi teratogenosti zdravil strogo odsvetujemo zanositev med kemoterapijo, pa tudi med hormonskim in biološkim zdravljenjem. Bolniku/ci in partnerju/ki priporočimo najustreznejšo kontracepcijo. Pri bolnicah z rakom dojke ne smemo predpisati hormonske kontracepcije.

## ► UKREPI ZA OHRANJANJE PLODNOSTI V AMBULANTI ONKOLOGA

Mlade bolnike moramo pred izvedbo sistemskega zdravljenja seznaniti, da zdravljenje raka lahko zmanjša plodno sposobnost. Če nimajo razsejane bolezni, je seveda velika verjetnost, da jim bomo raka pozdravili, zato lahko po zaključenem zdravljenju načrtujejo otroke.

Pri moških bolnikih je svetovanje in ukrepanje razmeroma enostavno in predstavlja dobro utečeno klinično pot. Mlade bolnike napotimo na kriokonzervacijo sperme. Postopek je seveda treba opraviti pred začetkom sistemskega zdravljenja.

Pri mladih ženskah postopki niso tako preprosti, vendar pa je napredek v laboratorijskih tehnikah in znanje s področja postopkov zunajtelesne oploditve zelo izboljšal tudi možnosti zanositve bolnic po zdravljenju raka. Mladim bolnicam razložimo dejavnosti za ohranjanje plodnosti, ki jih izvajajo reproduktivni ginekologi. Skupaj z njimi za vsako bolnico in njenega partnerja ali svojce posebej organiziramo konzilij, kjer jim razložimo dobrobiti in tveganja teh postopkov. Indikacije za postopek se opredelijo za vsako bolnico posebej, upoštevajo pa se vrsta in prognoza bolezni, način onkološkega zdravljenja, prisotnost partnerja ter morebiten vpliv nosečnosti na potek raka in raka na plod. Možni načini za ohranjanje plodne sposobnosti so predvsem odvzem in hranjenje zarodkov in/ali jajčnih celic. Pred odvzemom je potrebno spodbujanje jajčnikov s kombinacijo gonadotropinov in antagonistov gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH), kar traja najmanj dva tedna. Bolnice z rakom dojke hkrati prejemajo zaviralec aromataze, s čimer znižamo nivo estrogenov in preprečimo spodbujanje rakavih celic. Pri bolnicah, kjer se z zdravljenjem mudi in zato ni možno izpeljati postopkov spodbujanja jajčnikov, ki zahteva vsaj dva tedna časa, je možno tudi shranjevanje tkiva jajčnika in kasnejša presaditev tkiva. Uspešnost tega postopka je znatno manjša od hranjenja zarodkov ali jajčnih celic.

Največ podatkov, kako še na druge načine ohranjati plodnost, imamo pri bolnicah z rakom dojke. Nekatere randomizirane klinične raziskave in tudi metaanaliza le-teh kažejo, da lahko bolnicam z rakom dojke zmanjšamo okvaro jajčnikov z antagonistom GnRH (npr. goserelin), ki jih dajemo enkrat na štiri tedne, z začetkom en teden pred prvo kemoterapijo.



Mladim ženskam z rakom dojk, ki težko počakajo na zaključek vsaj pet let trajajočega dopolnilnega hormonskega zdravljenja, lahko v okviru klinične raziskave nadzorovano začasno prekinemo dopolnilno hormonsko terapijo že po 18-32 mesecih in jo po nosečnosti ponovno nadaljujemo.

## ► ZAKLJUČEK

Rak pri mladih moških in ženskah je večinoma dobro obvladljiva bolezen. Bolnik se mora zavedati tveganja za zmanjšanje plodnosti, ki ga prinaša s seboj zahtevno sistemsko zdravljenje. Z dobrim svetovanjem, načrtovanjem zdravljenja in sodelovanjem z reproduktivnimi ginekologi, ki izvajajo najsodobnejše postopke ohranjanja plodnosti, lahko večini mladih bolnikov pomagamo pri uresničitvi želje po otroku.

## Literatura

---

1. Waks AG, Partridge A. Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14(3):355-63.
2. Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer* 2015; 121(22):3938-47.
3. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2917-31.
4. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast* 2015; 24(3):201-7.

# ETIČNA IN PRAKTIČNA VPRAŠANJA OHRANJANJA PLODNOSTI PRI OTROCIH

**Simona Lucija Avčin**, *dr. med.*

*Pediatrična Klinika Ljubljana, UKC, Bohoričeva 20, 1000, Ljubljana*

---

Preživetje in kvaliteta življenja otrok in mladostnikov po zdravljenju maligne bolezni se izboljšuje in če podatek podkrepimo s številkami, lahko rečemo, da je v povprečju 5-letno preživetje 80 %, 10-letno preživetje pa 70 %, posplošeno glede na skupni izid zdravljenja vseh malignih neoplazem v tem obdobju. Tako se srečujemo z vedno večjim številom mladih odraslih, ki so v mladosti preboleli maligno bolezen, zaradi katere imajo različno izražene pozne posledice zdravljenja.

Mednje spada tudi zmanjšana plodnost ali neplodnost. Razlogi za zmanjšanje plodnosti so večinoma že dolgo znani, kot so kemoterapevtiki in/ali obsevanje. Sočasno s trendom izboljšanja preživetja, pa tako doma kot v tujini, vedno več pozornosti namenjajo terapevtskim možnostim bodisi ohranjanja plodnosti bodisi preprečevanja in/ali zdravljenja zmanjšane plodnosti po preboleli maligni bolezni otroške dobe.

Posledično se relativno hitro posodablja klinične smernice za obravnavo, terapevtski pristopi, obenem pa se pojavljajo tudi vedno nove etične dileme, ki so teme številnih razprav o pravilni klinični poti. Na splošno velja načelo, da so postopki ohranjanja plodnosti pri bolnikih, kjer so izvedljivi, del rutinske doktrinarne klinične obravnave.

Na Kliničnem oddelku za hematologijo, onkologijo in transplantacijo krvotvornih matičnih celic Pediatrične klinike se s starši otroka ali z mladostnikom, ob začetku zdravljenja maligne bolezni vedno pogovorimo tudi o poznih posledicah zdravljenja, seveda odvisno od tipa in mesta malignoma. Obrazložimo jim terapevtske možnosti, ki so trenutno na voljo, kot klinično priporočene smernice. Za zdaj eksperimentalnih metod ohranjanja plodnosti ne izvajamo. Starši in mladostniki so večinoma visoko motivirani tako za pogovor kot tudi željo po aktivnem sodelovanju pri odločitvah, ki zadevajo to vprašanje. Pri tem imamo pomembno nalogo, in sicer da staršem jasno strokovno obrazložimo indikacije, saj zaradi ohranjanja plodnosti nikakor ne smemo odložiti zdravljenja osnovne bolezni, v primeru da nam narava tumorja ali klinično stanje bolnika tega ne dopušča. Staršem ob pogovoru ohranjanja plodnosti,

ob tem ko je otrok zbolel za rakom, tako posredno vlivamo upanje za uspešno dolgotrajno ozdravitev in tudi kvaliteto življenja po zdravljenju. Poudarimo pa, da je reproduktivna funkcija vedno preplet genetskih dejavnikov posameznika in njegove primarne endokrine funkcije, v kombinaciji s toksičnimi učinki zdravljenja, ki so pri bolnikih različno izraženi. Tako lahko stopnjo okvare le predvidevamo, nikakor pa je zagotovo ne moremo napovedati vnaprej. Do sedaj pri nas še nismo imeli primera bolnika, kjer bi starši ali on sam želel zavrniti zdravljenje zaradi možnosti škodljivega vpliva na reproduktivne organe.

Za zdaj izvajamo zamrzovanje spolnih celic deklet in fantov, pri katerih je že nastopila puberteta, v sodelovanju s Kliničnim oddelkom za reprodukcijo Ginekološke klinike. Pred tem se, kot rečeno, pogovorimo z mladostnikom, kakšen je namen zamrzovanja spolnih celic, kratko opišemo postopek in vprašamo, če se tudi sam strinja s predlaganim. Tako krioprezervacijo izvajamo pri pubertetnih bolnikih s Hodgkinovim limfomom, možganskimi tumorji, solidnimi tumorji mehkih tkiv in kosti, germinativnimi tumorji in pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji krioprezervacije za zdaj ne izvajamo rutinsko, ampak glede na stopnjo ogroženosti in obliko zdravljenja osnovne bolezni.

Pri dečkih in deklicah, ki še niso nastopili pubertete, so postopki ohranjanja plodnosti, kot je krioprezervacija ovarijskega ali testikularnega tkiva, ali krioprezervacija nezrele jajčne celice, veliko bolj kompleksni, zapleteni, praviloma povezani z operativnim posegom. Glede na to, da se trenutno po svetu izvajajo v eksperimentalne znanstveno-raziskovalne namene, jih pri nas še nismo izvedli, so pa rezultati že zaključeni študij v tujini s tega področja zadnja leta veliko bolj obetavni kot poprej.

Poleg krioprezervacije je možna tudi ovariopeksija, ki jo izvede ginekolog, v primeru ko je jajčnik v svoji anatomski legi vključen v obsevalno polje.

Tako se vsakodnevno srečujemo z vprašanjem vpliva zdravljenja na reproduktivno sposobnost, ki jo zaradi pomena za mladega odraslega skušamo čim bolj ohraniti. Ne nazadnje je zelo pomembno tudi redno sledenje, saj le tako lahko zaznamo prve znake upadanja plodnosti, v primeru da je le-ta do določene mere ohranjena. V primerih, ko ohranitev plodnosti ni možna, pa imamo nalogo, da že zgodaj seznamimo bolnika, ga skušamo pravilno strokovno usmeriti, da se z dano situacijo sooči postopoma, s čim manj stresa ter pravočasno uvedemo nadomestno hormonsko terapijo in ostale podporne ukrepe.

## Literatura

---

1. Dillon K E, Gracia CR; Pediatric and young adult patients and oncofertility. *Curr Treat Options Oncol* 2012 Jun; 13(2): 161-73

2. Fallat ME, Hutter J; Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics* 2008; 121(5): e1461-9
3. Vindrola-Padros C, Dyer K E, Cyrus J, Lubker I M; Healthcare professionals' views on discussing fertility preservation with young cancer patients: a mixed method systematic review of the literature. *Psychooncology* 2016; do: 10.1002/pon. 4092.
4. Fournier EM; Oncofertility and the Rights to Future Fertility. *JAMA Oncol* 2016; 1-2(2): 249-52
5. Campbell JE Assanasen C, Robinson RD, Knudtson JF; Fertility Preservation Counseling for Pediatric and Adolescent Cancer Patients. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2016; 5(1): 58-63.

# HRAMBA GENETSKEGA MATERIALA - OBETA VEN ZAČETEK ALI UTVARA?

prof. dr. **Eda Bokal Vrtačnik**, dr. med.  
*Ginekološka Klinika Ljubljana, Štajmerjeva 3, 1000, Ljubljana*

---

Dati priložnost mladim bolnikom z rakom, da postanejo biološki starši, je velik izziv in priložnost. Ker je zdravljenje raka vedno bolj uspešno in tudi preživetje vedno boljše, je realno pričakovati, da bodo ti bolniki v prihodnosti lahko postali tudi starši. V zadnjih desetletjih so strokovnjaki prepoznali gonadotoksičen učinek različnega zdravljenja na zmanjševanje ali popolno izgubo reproduktivne sposobnosti pri deklicah in mladih ženskah. To se včasih lahko zgodi tudi zaradi bolezni same. Poleg onkoloških bolnic je zelo pomembno shranjevanje tudi pri deklicah in mladih ženskah s kroničnimi in genetskimi boleznimi, kjer je pričakovati prežgodnjo odpoved jajčnikov.

Shranjevanje semena pri moških pred uvedbo kemo- ali radioterapije zaradi enostavnega pridobivanja in shranjevanja ne predstavlja velikega problema. Zaradi večje kompleksnosti folikulogeneze, pa je pri ženskah shranjevanje jajčnih celic zahtevnejše in tudi manj uspešno. Za realno pričakovanje nosečnosti po odmrzovanju in oploditvi, moramo pridobiti in zamrzniti vsaj 12 jajčnih celic. Lahko shranjujemo tudi zarodke, vendar so le ti last obeh partnerjev.

Na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani hranimo genetski material žensk z zamrzovanjem zarodkov, jajčnih celic in tkiva jajčnika, pri onkoloških bolnikih pa večinoma z zamrzovanjem semena. Dejavnost shranjevanja semena se je začela že leta 1977. Leta 2001 smo zamrznili prve zarodke za onkološke bolnice, leta 2003 prve jajčne celice in leta 2005 prvo tkivo jajčnika. Sistematično smo pričeli s shranjevanjem leta 2013. Od 30. 01. 2013 do sedaj smo opravili 71 posvetov. Med njimi je bilo 68 onkoloških bolnic, 2 sta bili z endometriozo in 1 s Turnerjevim sindromom. Pri 28-ih bolnicah smo odstopili od nadaljnje obravnave zaradi starosti bolnic, osebnih razlogov ali ker jim zdravstveno stanje ni omogočalo izvedbo postopka. Pri 36-ih bolnicah smo shranili jajčne celice, pri 9-ih bolnicah zarodke. Shranili smo tudi tkivo jajčnika pri štirih bolnicah. Ena od teh je bila deklica s Turnerjevim sindromom.

Način shranjevanja genetskega materiala je odvisen od vrste bolezni in od starosti bolnice. Seveda je ohranjanje reproduktivne funkcije pri ženskah veliko bolj zaplete-

no kot pri moških in zahteva invazivnejše postopke. Konzervativno ohranjanje plodnosti predstavlja prvi način pri bolnicah, kjer je potrebno kirurško zdravljenje, predvsem pri raku materničnega vratu, zgodnjih stadijih epiteljskih ovarijskih in endometrijskih rakih. Dodajanje agonistov gonadoliberinov za preprečevanje učinkov gonadotoksične kemoterapije še ni v celoti pojasnjeno in je še predmet različnih raziskav. Zato je za večino bolnic še vedno najprimernejše aktivno pristopanje s tehnikami asistirane reprodukcije. To razmišljanje je posledica velikega napredka na področju zamrzovanja genetskega materiala, posebno z uvedbo vitrifikacije. Prav zaradi tega spodbujanje rasti večih jajčnih foliklov z vnašanjem gonadotropinov predstavlja najbolj uveljavljeno metodo v ohranjanju reproduktivne sposobnosti pri ženskah. Vnašanje gonadotropinov lahko pričnemo kadarkoli v menstruacijskem ciklusu in nekako v obdobju 10 do 15 dni po pričetku vnašanja z aspiracijo jajčnih foliklov pridobimo jajčne celice, ki jih lahko zamrzemo ali oplodimo in shranimo zarodke. Shranjevanje ovarijskega tkiva prav tako predstavlja realno možnost, predvsem za prepubertetne deklice, pri katerih zdravljenja ne moremo odložiti. Čeprav ima zamrzovanje ovarijskega tkiva še vedno eksperimentalni značaj, je bilo do sedaj poročanih že 60 nosečnosti.

V zadnjem času je raziskovanje usmerjeno tudi v *in vitro* maturacijo nezrelih jajčnih celic brez zunanjega vnosa gonadotropinov ali z zelo kratkotrajnim vnosom. To predstavlja novo priložnost predvsem za mlade bolnice, ki potrebujejo takojšnje gonadotoksično zdravljenje ali pri katerih je vnos hormonov kontraindiciran. Hkratno zorenje jajčnih celic in shranjevanje ovarijskega tkiva predstavlja dvojno strategijo ohranjanja plodnosti.

Povsod po svetu ugotavljajo, da je shranjevanje genetskega materiala nezadostno. Svetovanje o možnosti shranjevanja genetskega materiala je obvezni del pri obravnavanju mladih žensk z rakom. Se pa širijo tudi indikacije za shranjevanje, predvsem na ženske, pri katerih se pričakuje prezgodnje ovarijsko popuščanje zaradi ne-malignih bolezni ali v primerih genetskih nepravilnosti.

Zavedati se moramo, da shranjevanje genetskega materiala ne predstavlja zagotovljenega uspeha. Številna področja so še vedno eksperimentalna, predvsem zaradi samih tehnik ali zaradi same populacije žensk, katerim te postopke ponudimo. Nova področja reproduktivne medicine in biologije pa vzbujajo tudi etične dileme, glede na odločitve zbiranja spolnih celic kot njihove bodoče uporabe.

Potrebno je poudariti, da je zelo pomembno, da razvijamo in testiramo tehnike, ki bodo omogočale večje upanje mladim ženskam, da postanejo biološke matere, vzporedno pa je potrebno raziskovati, kako bi zmanjšali negativni vpliv bolezni in zdravljenja na zmanjševanje števila jajčnih foliklov. Prav tako moramo bolnice obvestiti o možnosti darovanja jajčnih celic.

## Literatura

---

1. Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32:1167-70.
2. Frydman R, Grynberg M. Female fertility preservation: innovations and questions. *Fertil Steril* 2016; 105:4-5.
3. Grynberg M, Frydman R. Surgical strategies of fertility preservation in female cancers. *Minerva Gynecol* 2014; 66:421-30.
4. Roness H, Kashi O, Meirow D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage. *Fertil Steril* 2016; 105:20-29.

# CEPLJENJE ODRASLIH ONKOLOŠKIH BOLNIKOV

asist. mag. **Tomaž Jurca**, dr. med.

*Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1000, Ljubljana*

---

## ► UVOD

Preprečevanje okužb je ključnega pomena za vsakega bolnika z oslABLJENO imunostjo. To želimo doseči s cepljenjem. Vendar, bolj kot je bolnik imunsko oslABLJEN, manjša je verjetnost, da bo učinkovito reagiral na cepivo. Bolnike moramo, če je le mogoče, cepiti pred uvedbo kemoterapije in pred uvedbo drugih imunosupresivnih zdravil, pred obsevanjem in vsaj dva tedna pred planirano splenektomijo. Izjema je le redno sezonsko cepljenje proti gripi. Živih cepiv ne uporabljamo.

## ► INAKTIVIRANA CEPIVA

**Proti gripi** cepimo z enim inaktiviranim odmerkom letno jeseni vse onkološke bolnike, ne glede na potek kemoterapije, ter njihove družinske člane in vse bolniško osebje. Polletni odlog cepljenja se zaradi preslabega odziva priporoča le po prejemu proti B limfocitnih protiteles (rituximab, alemtuzumab) in po presaditvi kostnega mozga.

**Pri bolnikih** na intenzivni kemoterapiji se pri necepljenih in ob slabem ujemanju cepiva, do 48 ur po stiku priporoča protivirusna zaščita. Živega nazalnega cepiva pri imunsko oslABLJENIH ne uporabljamo. Lahko ga uporabimo za družinske člane in zdravstvene delavce, vendar ne za tiste, ki so v stiku z bolnikom do dva meseca po presaditvi krvotvornih matičnih celic ali z bolnikom s presadkovno zavrnitveno reakcijo (GVHD).

**Pnevmokokne okužbe** so pri onkoloških bolnikih pogoste. Odziv na cepivo korelira s koncentracijo IgG2 globulina in je boljši, če cepimo pred kemoterapijo. Po njej so opažali slabši odziv na cepljenje celo do 7 let.

Necepljeni naj pred kemoterapijo prejmejo 13-valentno konjugirano pnevmokokno cepivo PCV13 (Prevenar 13) in čez vsaj 8 tednov presledka še manj imunogeno, a širše 23-valentno polisaharidno cepivo PPSV23 (Pneumovax 23). Odziv na to cepivo bo po predhodnem cepljenju s PCV 13 boljši. Cepljeni le z enim ali več odmerki PPSV23 pred letom ali več, naj dobijo en pozitivni odmerek PCV13. Revakcinacijo s PPSV23 opravimo ne prej kot po petih letih in z 8 tedenskim odmikom od PCV13 odmerka.



Vsem onkološkim bolnikom pred kemoterapijo svetujemo požitveni odmerek cepiva proti **tetanusu** in **davici** (Td), necepljenim proti **oslovskemu kašlju** z acelularnim cepivom pa še ta odmerek (Tdap). Cepljenje proti **Hemofilus influenzae** tip b (Hib) je bistveno pomembnejše pri otrocih kot pri odraslih. Pri odraslih se priporoča po presaditvi krvotvornih matičnih celic in pred splenektomijo, ko priporočamo cepljenje tudi proti pnevmokoku in **meningokoku**. Proti **poliomielitisu** za bolnike in za njihove družinske člane uporabimo le inaktivirano polio cepivo. Onkološke bolnike lahko s pričakovanim slabšim odgovorom na cepivo cepimo še proti hepatitisu A in B ter humanim papiloma virusom.

## ► ŽIVA CEPIVA

Bolnikov med aktivnim onkološkim zdravljenjem, zaradi nevarnosti razmnoževanja cepilnega virusa, ne smemo cepiti z živimi cepivi. Lahko pa jih cepimo v remisiji bolezni ali vsaj 3 mesece po končani kemoterapiji, oziroma 6 mesecev po prejemu proti B limfocitnih protiteles. Živa cepiva so (poleg gripe in poliomielitisa, kjer sta na voljo živo in inaktivirano cepivo) še cepiva proti noricam (Varivax) in herpes zostru (Zostavax), ošpicam, mumpsu in rdečkam.

Po stiku z noricami, imunsko oslABLJENE bolnike, ki nimajo zaščitnih protiteles, najkasneje v treh do petih dneh zaščitimo s specifičnimi (VZV) imunoglobulini. Po stiku z ošpicami zaščitimo bolnike, zdravljeni zaradi ALL, še 6 mesecev po zdravljenju, ne glede na cepilni status, z nespecifičnimi imunoglobulini.

Precej onkoloških bolnikov (kar do 30 % bolnikov s Hodgkinovo boleznijo) razvije pasavec. S cepivom Zostavax lahko cepimo bolnike v remisiji ali vsaj 3 mesece po kemoterapiji ali po obsevanju, oziroma 2 leti po presaditvi matičnih celic. Predhodno cepljenje ščiti tudi starejše bolnike, ki so za rakavo boleznijo zboleli kasneje.

## Literatura

---

1. Hibberd PL. Immunizations in patients with cancer. Dosegljivo marec 2016 na: <http://www.uptodate.com/contents/immunizations-in-patients-with-cancer>
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58: 44-100.
3. American Cancer Society. Vaccination During Cancer Treatment. Dosegljivo marec 2016 na: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/physicalsideeffects/infectionsinpeoplewithcancer/vaccination-during-cancer-treatment>
4. Immunization Action Coalition. Ask the Experts: Diseases & Vaccines – Influenza. Dosegljivo marec 2016 na: [http://www.immunize.org/askexperts/experts\\_inf.asp](http://www.immunize.org/askexperts/experts_inf.asp)

# ALI JE AKUPUNKTURA UČINKOVITA PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKIH ?

**Mojca Gašperin**, *dr. med.*

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

---

## ► UVOD

Komplementarne metode so dodatek k osnovnemu zdravljenju rakave bolezni, ki pomagajo lajšati simptome bolezni, stranske učinke zdravljenja in lahko izboljšajo kvaliteto življenja. Dejstvo je, da veliko bolnikov poleg osnovnega zdravljenja prejema še eno ali več oblik dopolnilnega zdravljenja in da se ta delež strmo povečuje. Zato je naša naloga, da te metode poznamo, se o njih z bolniki tudi pogovarjamo. Tako povečujemo medsebojno zaupanje in omogočamo celosten pristop k zdravljenju bolezni.

## ► LAJŠANJE BOLEČINE IN SINDROM SUHIH UST

Z akupunkturo se lotevamo lajšanja bolečinskih sindromov, ki so posledica zdravljenja (operacije, obsevanja, KT). Gre za kronično nevropatsko bolečino, ki je resistentna na medikamentozno zdravljenje: postmastektomijski sindrom, fantomska bolečina in periferna nevropatija.

Dve randomizirani študiji sta pokazali pozitivne rezultate pri lajšanju bolečine in sindroma suhih ust pri bolnikih, zdravljenih zaradi raka glave in vratu. Razmišljamo, da bi bilo mogoče smiselno vključiti akupunkturo že v času obsevanja, kajti v tem primeru so bili rezultati najboljši.

## ► SLABOST IN BRUHANJE

Akupunktura je učinkovita pri zmanjševanju slabosti in bruhanja ob kemoterapiji in obsevanju. Stimulacija točke P6 (neiguan) z iglo, akupresuro, elektrostimulacijo se je pokazala koristna, če se je uporabila na dan aplikacije KT.

## ► MENOPAVZNI SIMPTOMI PRI BOLNICAH Z RAKOM DOJKE

Zdravljenje raka dojke privede do prezgodnje menopavze in z njo povezanih težav. V ospredju so vročinski oblivi, katerim se lahko pridružijo še palpitacije, nespečnost,

motnje razpoloženja in depresija. Vročinski oblivi so posledica nestabilnosti termoregulatornega centra v hipotalamusu in /ali stimulacije alfa 2 adrenergičnih receptorjev. Od nemedikamentoznih načinov lajšanja teh težav v literaturi naštevajo poleg akupunkturo še meditacijo, jogo, hipnozo. Akupunkturo za bolnice z rakom dojke izvajamo tudi na Onkološkem inštitutu v okviru protibolečinske ambulante. Letno zdravimo 120 bolnic, kolikor dopuščajo naše zmogljivosti.

## ► ZAKLJUČEK

Akupunktura je primerna komplementarna metoda za lajšanje simptomov, stranskih učinkov zdravljenja in izboljšanje kvalitete življenja bolnikov z rakom. Z vidika z dokazi podprte medicine pogrešamo več kliničnih študij, ki bi dokazovale učinkovitost metode. Moramo pa seveda upoštevati, da gre za terapijo, ki ima izvorno povsem drugo izhodišče, da ni standardiziranih postopkov in da so rezultati ocenjeni subjektivno. Predvsem pa je pomembno, da ni stranskih učinkov, ki bi kompromitirali zdravljenje, zapleti so malenkostni (bolečina ob vbodu, hematoma). Veseli nas, da se akupunktura kot komplementarna metoda zdravljenja izvaja tudi na Onkološkem inštitutu.

# INTERAKCIJE Z MALIMI MOLEKULAMI – NA KAJ JE TREBA BITI POZOREN?

asist. **Monika Sonc**, mag. farm. spec.  
*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000, Ljubljana*

---

Po rezultatih anketiranja onkoloških bolnikov jih najmanj 20 % pa do 90 % poleg konvencionalne terapije uporablja tudi metode tako imenovanih komplementarnih in alternativnih terapevtskih pristopov (KAM = komplementarne in alternativne terapije). Kaj točno se dogaja pri pacientih, ki prejemajo terapijo z zdravilom iz skupine malih molekul, ni znano. Interakcije, ki vzbujajo skrb, so se znašle v ospredju ob odkritju interakcije šentjanževke z irinotekanom. Od kod izvira naše znanje o njih in kako lahko obstoječe védenje utemeljeno uporabljamo v kliničnem vsakdanu?

## ► 1. UVOD

Pacienti med kemoterapijo ali obsevanjem pogosto sprašujejo o prehranskih dopolnilih. Pomisleki glede uporabe fitoterapevtskih zdravil in prehranskih dodatkov so na eni strani povezani z neposredno slabitvijo učinka zaradi antioksidacijskega učinka, kar potencialno pomeni zaščito tumorske celice pred delovanjem citostatika, po drugi strani pa obstajajo dokazi za neposredno zaščito pred apoptozo pri recimo vitaminu C. Če ne že prej, pa najkasneje od trenutka, ko so bile objavljene interakcije šentjanževke z irinotekanom, vemo, da lahko vzporedna uporaba fitoterapevtskih zdravil in drugih substanc vodi do interakcijskih težav. Metabolizem prek encimskih sistemov s citokromi P450 je le en primer tega (tabela 1).

O malih molekulah je zaenkrat na voljo še zelo malo podatkov. Možne so številne interakcije, ki niso omejene le na citokromski mehanizem. Same prednosti malih molekul, kot so recimo daljši čas jemanja zdravila, njegovo samostojno jemanje in redki stiki z zdravnikom, se lahko v tem kontekstu spremenijo v slabosti. Zaradi dolgotrajne terapije bi lahko potreba pacientov po vzporedni komplementarni terapiji narasla, saj tudi konvencionalna podporna terapija za zdaj še ne pozna zadovoljivih terapij proti nekaterim stranskim učinkom malih molekul (recimo utrujenosti). Tudi ta dejavnik bo, še zlasti pri dolgoročno uspešni terapiji, prispeval k naraščajoči uporabi KAM.

## ► 2. PREDKLINIČNI PODATKI

V nadaljevanju bom povzela nekatere interakcije komplementarnih substanc in ma-  
lih molekul, ki so nam danes znane.

### **Tabela 1: Interakcije komplementarnih substanc s CYP 450 3A4**

Beksaroten, bortezomib, busulfan, ciklosporin, cisplatin, ciklofosamid, citara-  
bin, datainib, docetaksel, doksorubicin, erlotinib, etopozid, eksemestan, ful-  
vestrant, gefitinib, ifosfamid, imatinib, irinotekan, medroksiprogesteron ace-  
tat, paklitaksel, sorafenib, sunitinib, takrolimus, tamoksifen, tagretin,  
tenopozid, tipifanib, topotekan, vinblastin, vinkristin, vindezin, vinka alkaloidi,  
vinorelbin, 9-cis retinoična kislina.

- **Inhibicija:** alicin, baldrijan, berberin (rumena korenina), bosvelija, kapsaicin, kur-  
kumin, EGCG, ehinacin, flavonoidi, flor-esenca, gamalinolenska kislina, genistein,  
ginko, ginseng, grenivkin sok, kamilica, kava-kava, silimarin, naringin, PC-SPES,  
kvercetin (kratkoročno), tangeritin, olje iz grozdovih pešk, Uncaria tomentosa
- **Indukcija:** karotin, ehinacin, Glycyrrhiza glabra, ginko, ginseng, grenivkin sok,  
ingver, šentjanževka, kava-kava, česen, lakrica, kvercetin (kratkoročno), reti-  
nol, rutin, vitamin C (moški), vitamin E.

### **Erlotinib**

Katehini iz zelenega čaja, še zlasti EGCG (epigalokatehin 3-galat), imajo močan anti-  
oksidativen učinek. O EGCG in zelenem čaju obstaja cela vrsta predkliničnih in klinič-  
nih raziskav, ki opisujejo preventivni učinek in tudi terapevtski pristop. EGCG in erlo-  
tinib imata sinergističen učinek z ozirom na inhibicijo EGFR.

In vitro poskusi kažejo, da genistein vodi v bistveno okrepitev zaviralnega učinka erlo-  
tiniba na rast rakavih celic v trebušni slinavki. Regulacija navzdol Akt, NF-kappaB in  
survivin je bila bistveno okrepljena. Vendar pa to ne velja za vse linije tumorskih celic.

### **Talidomid**

Kurkumin potencira apoptotični učinek talidomida in bortezomiba z regulacijo  
navzdol NF-kappa B, Akt in VEGT.

### **Bortezomib**

Dietetični flavonoidi (EGCG, kvercetin in miricetin) pa tudi drugi antioksidanti, kot je  
recimo vitamin C, z direktno kemično reakcijo v borovi skupini v bortezomibu in vit-  
ro inhibirajo njegov učinek na CLL in mielomske celice.

Čeprav je resveratrol tudi antioksidant, pa so bili odkriti sinergistični citotoksični  
učinki s kombinacijo deksametazona, fludarabina in bortezomiba. Tudi za EGCG  
imamo že prve dokaze za možne sinergistične učinke.

## **Rapamicin**

Pri celicah ob B-CLL kombinacija rapamicina in kurkumina deluje sinergistično na sprožanje apoptoze.

## **Inhibitorji histonske deacetilaze**

Histonsko deacetilazo inhibira več sekundarnih rastlinskih substanc, tudi kurkumin in izotiocianat.

### **► 3. KLINIČNI PODATKI**

Za zdaj ni na voljo še nobenih kliničnih podatkov, da bi dajali zanesljive trditve glede interakcij. Mnogi pacienti jemljejo fitoterapevtska zdravila in druge sekundarne rastlinske substance v upanju, da bo zdravljenje bolj uspešno, kar spodbujajo medijska poročila o antitumorskem učinku teh rastlinskih substanc. Tudi prvi podatki glede zmanjševanja stranskih učinkov nam niso kaj prida v pomoč, dokler nimamo nobenih rezultatov glede vpliva na uspešnost zdravljenja.

Primer glutamina kaže na to, kako pomembno je poleg neposrednega podpornega učinka paziti tudi na preživetje. Mnoge raziskave so pokazale, da glutamin izboljšuje različne stranske učinke kemoterapije in obsevanja, vendar pa obstajajo pomisleki, ker lahko glutamin in vitro vodi k povečani rasti tumorskih celic. V randomizirani dvojno slepi nadzorovani študiji so pacientom z avtologno presaditvijo matičnih celic profilaktično parenteralno dajali glutamin (0,5 g/kg) ali standardizirano parenteralno hrano. Preživetje brez ponovitve bolezni je bilo slabše ( $p = 0,04$ ). V metaanalizi uporabe pri presaditvi matičnih celic so Crowther in dr. prišli do zaključka, da morda obstaja trend za premalo stranskih učinkov in da se tveganje za reakcijo presadka proti gostitelju sicer zmanjša ( $RR = 0,42$ , 95 % CI 0,21–0,85), da pa zato naraste tveganje za recidiv ( $RR = 2,91$ , 95 % CI 1,34–6,29).

Pacientom zaradi prvih publikacij o EGCG in bortezomibu odsvetujemo pitje zelene-ega čaja. Če pa pomislimo, da tudi druge vrste čaja vsebujejo flavonoide, večina sokov pa antioksidante v obliki naravnih in dodanih vitaminov, postane očitno, kako težko je pacientu svetovati in sprejeti odločitev, ki je usmerjena tudi na njegovo resničnost in kakovost življenja. Zanesljiva priporočila ne morejo temeljiti samo na predkliničnih podatkih.

### **► 4. PRIPOROČILA ZA SVETOVANJE V PRAKSI**

V praksi se je koristno odkrito pogovoriti s pacientom o komplementarni terapiji. Pri pacientu ne bomo vzbudili zaupanja, da se bo s svojimi vprašanji obrnil na zdravnika, če se bomo vedli, kot da je vse prepovedano ali pa če bomo izhajali iz laissez-faire pristopa.

Zdravnik in farmacevt morata na tem zahtevnem področju bolj tesno sodelovati. Tudi glede tega obstajajo novi modeli, recimo skupna vizita ali farmacevtsko svetovanje pacientom v lekarni.

Kadar nastopi dvom, ima pri terapiji, ki je za pacienta življenjskega pomena, prednost varnost, izpustiti pa se mora le komplementarna učinkovina. Večina pacientov je pri dobrem pojasnilu o medsebojnih učinkih zelo zvestih terapiji.

## ► 5. PRIPOROČILA ZA ŠTUDIJE

V študijah, še zlasti v predodobritvenih, je treba zagotovo preprečiti interakcije. Po drugi strani pa ne sme postavitev študije, z vse večjimi omejitvami prehrane in z drugimi dejavniki življenjskega sloga, preveč odstopati od kasnejšega realnega zdravljenja, saj sicer ne moremo priti do nobenih ugotovitev, ki bi bile relevantne za realno terapevtsko situacijo. Če so bistvene omejitve v časovno bolj omejeni postavitvi pri izbranem kolektivu še možne, pa ob kasnejši široki uporabi to ni več izvedljivo. Zato je treba v študiji preveriti tudi, ali so potrebne omejitve smiselne. Namesto da se na hitro odzivamo na posamezne publikacije, mora pri pripravi informacij za preiskovalnega zdravnika in pacienta za vodilo služiti celosten koncept, s tem pa razumevanje mehanizmov, iz katerih izhajamo.

Morda bi bilo smiselno v študijah paciente redno spraševati o vzporedni uporabi komplementarnih substanc, hkrati pa omogočiti centralno vrednotenje. Tako bi nam uspelo zajeti relevantne interakcije, še zlasti če pri študiji pridobivamo farmakokinetične podatke.

## ► 6. SKLEP

O možnih interakcijah vemo iz dneva v dan več. V prihodnje pa bomo morali hitreje dognati, katere so relevantne in katere ne, kar zahteva nove raziskovalne koncepte. Zdi se, da se je s to temo nujno treba racionalno ukvarjati, pri čemer imamo v enaki meri pred očmi varnost in kakovost življenja pacientov. Paciente je treba čim bolj temeljito povprašati o njihovem ravnanju pri uporabi zdravil in jim po potrebi tudi svetovati. Varnost pacientov ima prednost, kar pomeni, da je pri eksperimentalnih podatkih glede interakcij previdnost najvišja zapoved.

Če je to potrebno, bi bilo koristno pripraviti seznam komplementarnih metod za lastno ordinacijo (eventuelno iz nefarmakološkega področja), ki jih boste aktivno priporočali, s tem pa aktivno podpirali potrebo pacienta po naravni terapiji, ki jo pacient opravlja na lastno odgovornost.

## Literatura

---

1. Milligan, S. A. et al. The green tea polyphenol EGCG potentiates the antiproliferative activity of c-Met and epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer cells. *Clin. Cancer Res* 2009; 4885–94.
2. Roccaro AM et al. Resveratrol exerts antiproliferative activity and induces apoptosis in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2008; 1(6): 1849–58.
3. Crowther, M., Avanel, A. and Culligan, D. J. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 413–25.



# ONKOLOŠKI BOLNIK PRI ZDRAVNIKU DRUŽINSKE MEDICINE

*dr. Aleksander Stepanović, dr. med.*  
*OZG, ZD Kranj, Gosposvetska 10, 4000 Kranj*

---

Onkološki bolniki so v družinski medicini precej pogosti, saj npr. samo v Evropski uniji vsako leto odkrijejo 2,5 milijona novih bolnikov z rakom. Spodbudno je, da število ljudi, ki živijo z rakom in bolezen preživijo, hitro raste, saj okoli 50 % bolnikov z rakom preživi 5 let od postavitve diagnoze. V luči staranja prebivalstva in podaljševanja delovne dobe je izboljšanje kakovosti zdravstvene oskrbe bolnikov z rakom še kako pomembno. Izboljšanje vodenja teh bolnikov temelji na identifikaciji obstoječih dobrih praks, z zgodnjo diagnostiko, učinkovitim zdravljenjem in dobro organizirano rehabilitacijo ter paliativno oskrbo. Ko se konča specifično onkološko zdravljenje, so bolniki večinoma vrnjeni v roke zdravnikov družinske medicine, oz. v roke širšega tima zdravnika družinske medicine, z občasnimi kontrolami pri onkologih.

Oskrba onkoloških bolnikov, oziroma njihovo vodenje v družinski medicini, zahteva celosten in celovit ter na osebo usmerjen zdravstveni pristop. Onkološki bolniki imajo namreč pogosto pridružene tudi druge kronične bolezni, razvade, prihajajo iz različnih okolij in imajo različno družinsko dinamiko. Vse to mora zdravnik družinske medicine pri obravnavi teh bolnikov upoštevati. Zdravnik družinske medicine pa največkrat predstavlja tudi prvi kontakt onkoloških bolnikov v primeru pojava novih simptomov ali poslabšanja že obstoječih simptomov. V nadaljevanju so z vidika oskrbe onkoloških bolnikov povzete nekatere kompetence zdravnika družinske medicine, ki jih opredeljuje Evropska definicija družinske medicine.

Izvajanje primarne zdravstvene oskrbe vsebuje sposobnost vodenja prvega stika z bolnikom in usklajevanje zdravstvene oskrbe z drugimi strokovnjaki v okviru primarnega zdravstvenega varstva, kar vodi k učinkovitemu in ustreznemu zagotavljanju zdravstvenega varstva ter prevzemu vloge posrednika za bolnika, kadar je to potrebno.

Na osebo usmerjena zdravstvena oskrba vključuje sposobnost, da pri obravnavi bolnikov in njihovih težav zdravnik uporabi pristop, ki je osredotočen na osebo in uporabo posebnosti posveta v družinski medicini, za razvoj dobrega in učinkovitega od-

nosa med zdravnikom in bolnikom za zagotavljanje stalnosti, tj. kontinuitete oskrbe, kot jo določajo potrebe bolnika.

Zmožnost reševanja specifičnih problemov vključuje uporabo svojevrstnega procesa odločanja, ki ga določata razširjenost in pogostnost pojavnosti bolezni v skupnosti, vodenje oz. obravnavo bolezenskih stanj, ki se lahko pojavijo zgodaj in na nediferenciran način ter nujno ukrepanje, kadar je to potrebno. Pri vodenju bolnikov z rakom zdravnik družinske medicine ob vsakem posvetu aktivno išče podatke iz anamneze in kliničnega pregleda, ki bi nakazovali ponovitev bolezni ali nastanek anksiozno depresivne motnje, preverja adherenco do zdravljenja in morebitne neželene učinke zdravil, če je potrebno izdela načrt nadzora bolečine, racionalno uporabi preiskave ob sumu na recidiv/progres bolezni in napoti bolnika h kliničnim specialistom s postavitvijo specifičnega kliničnega vprašanja.

Celostni pristop obsega uporabo bio-psiho-socialnega modela, ob upoštevanju kulturnih in bivanjskih razsežnosti. Pri vodenju onkoloških bolnikov zdravnik družinske medicine prepoznava kulturno, versko, etnično in socialno ozadje bolnika, prav tako pa prepoznava bolnikova pričakovanja, stališča in želje glede vodenja bolezni in jih vključi v načrt zdravljenja. Usmerjenost v skupnost obsega usklajevanje zdravstvenih potreb posameznih bolnikov in zdravstvenih potreb skupnosti, v kateri živijo, v skladu z razpoložljivimi sredstvi. Pomembno je sodelovanje z drugimi službami v skupnosti, npr. CSD, Zavod za zaposlovanje, negovalci in organizacije bolnikov.

Celovito oblikovanje modelov vsebuje sočasno obravnavo akutnih in kroničnih zdravstvenih problemov posameznih bolnikov ter spodbujanje zdravja in zdravega načina življenja, z ustrezno promocijo strategij za ohranjanje zdravja in preprečevanje bolezni. Pri vodenju onkoloških bolnikov zdravnik družinske medicine spodbuja zdrav način življenja, izdela načrt rehabilitacije in vračanja na delovno mesto, oziroma izdela predlog za oceno delazmožnosti, če je to potrebno. Sočasno obravnava morebitne kronične bolezni, izdela zbirnik kroničnih bolezni in stanj, seznam stalne terapije zdravil in načrt cepljenj. Potreben je tudi občasen pregled zdravil, ki jih bolnik prejema, v luči izogibanja polifarmaciji in opredelitve neželenih učinkov in medsebojnih interakcij zdravil ter natančno informiranje bolnika glede načinov iskanja zdravniške pomoči, ko je to potrebno.

## Literatura

---

1. Klabunde CN et al. The role of primary care physicians in cancer care. *J Gen Intern Med* 2009; 24: 1029-36.
2. Hoekstra RA et al. Health care needs of cancer survivors in general practice: a systematic review. *BMC Family Practice* 2014; 15: 94.

3. Kersnik J, Švab I, eds. *Evropska definicija družinske medicine*. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine – SZD; 2004.
4. Luengo-Fernandez R et al. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet* 2013; 14: 1165-74.
5. Heins MJ et al. The combined effect of cancer and chronic diseases on general practitioner consultation rates. *Cancer Epidemiology* 2015; 39: 109-14.





Srečanje in izdajo zbornika so finančno podprli  
(po abecednem redu):

---

ABBOT Laboratories d.o.o.



---

AMGEN zdravila d.o.o.



---

ASTRAZENEKA UK Limited



---

ASTELLAS Leading Light for Life



---

MEDIAS International d.o.o.



---

MERCK d.o.o.



---

Merck Sharp & Dohme, Inovativna Zdravila D.O.O.



---

NOVARTIS Pharma Services Inc.



---

PFIZER Luxembourg SARL



---

ROCHE farmacevtska družba d.o.o.



---

STADA



---

PLIVA Ljubljana d.o.o., član skupine TEVA

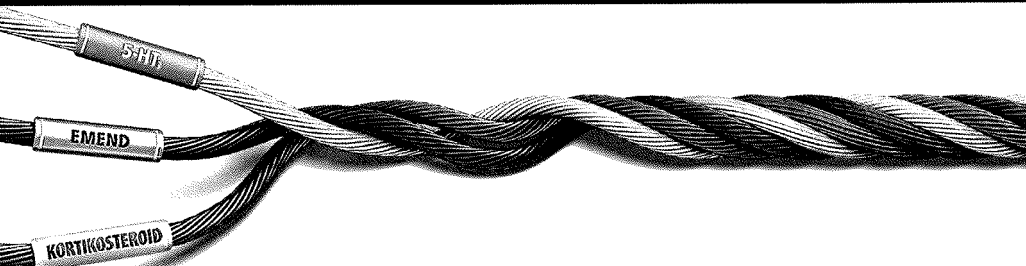
The TEVA logo, consisting of the word "TEVA" in a bold, sans-serif font with a horizontal line through it.



Antiemetično zdravljenje, ki vključuje

**EMEND™** **IVEMEND™**  
(aprepitant, MSD) (fosaprepitant dimeglumin, MSD)

# PREPREČEVANJE AKUTNE IN ZAPOZNELE SLABOSTI IN BRUHANJA povezanih s kemoterapijo<sup>a</sup> z uvedbo TRITIRNEGA ZDRAVLJENJA<sup>b</sup>



Prvi dan prvega ciklusa začnite s  
tritirnim zdravljenjem – EMEND ali IVEMEND,  
antagonist 5-HT<sub>3</sub> in kortikosteroid –  
za preprečevanje CINV.

<sup>b</sup>Tritirno zdravljenje = EMEND, antagonist 5-HT<sub>3</sub> in kortikosteroid.



<sup>a</sup> zelo emetogeno kemoterapijo raka s cisplatinom in z zmerno emetogeno kemoterapijo raka pri odraslih.



Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, telefon: 01/ 520 42 01, faks: 01/ 520 43 49/50,  
Pripravljeno v Sloveniji, avgust 2015, ONCO-1160066-0000 EXP: 08/2017

Samo za strokovno javnost. Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept,  
zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.  
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Emend,  
ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.



Za ogled celotnega Povzetka glavnih značilnosti zdravila skenirajte QR kodo.





**Onkološki inštitut Ljubljana, 6. 5. 2016**

