

SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENOVZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI
IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM

REDKI RAKI

XX. seminar "IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE"



ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV
ZA BOJ PROTI RAKU



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



INŠTITUT ZA
VAROVANJE
ZDRAVJA RS

SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENOVZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI
IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM

REDKI RAKI

XX. seminar "IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE"

V organizaciji:
Zveze slovenskih društev za boj proti raku
Onkološkega inštituta Ljubljana
Inštituta za varovanje zdravja

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

616-006(082)

SEMINAR In memoriam dr. Dušana Reje (20 ; 2012 ; Ljubljana)
Redki raki / XX. seminar In memoriam dr. Dušana Reje ;
[uredniški odbor Maja Primic Žakelj ... et al.]. - Ljubljana : Zveza
slovenskih društev za boj proti raku, 2012

ISBN 978-961-6377-29-4
1. Gl. stv. nasl. 2. Primic-Žakelj, Maja
263326208

Zbornik je pripravila in založila Zveza slovenskih društev za boj proti raku

Izdajo zbornika in izvedbo seminarja so omogočili:
FIHO, Ministrstvo za zdravje RS in sponzorji (gl. str. 4)

Zbornik je brezplačen. Namenjen je zdravnikom in drugim zdravstvenim
delavcem, profesorjem in predavateljem zdravstvene vzgoje in vsem
drugim, ki delajo na področju zdravstvene vzgoje

Odgovorna urednica: izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.

Uredniški odbor: izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.
prim. Breda Jančar, dr. med.
Fani Čeh, VMS, pedagoška svetovalka
Amalija Zdešar, sekretarka

Recenzent: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

Oblikovanje naslovnice: mag. Tjaša Žurga Žabkar

Lektor in tehnični urednik: Tone Žakelj

Tisk: Studio N, Ljubljana

Naklada: 1000 izvodov

Ljubljana, oktober 2012

KAZALO

UVODNIK

Maja Primic-Žakelj 5

RAZŠIRJENOST IN POMEN REDKIH RAKAVIH BOLEZNI

Maja Primic-Žakelj 7

REDKE HISTOLOŠKE VRSTE RAKOV NA POGOSTEJŠIH MESTIH

Matej Bračko 14

RAK PRI OTROCIH

Janez Jazbec 22

RAK ŽLEZ SLINAVK

Primož Strojani 26

RAK JETRNH CELIC

Borut Štabuc, Lojze Šmid 33

NEVROENDOKRINI TUMORJI PREBAVIL

Erika Kovačič-Palli 41

GASTROENTESTINALNI STROMALNI TUMORJI

Branko Zakotnik 48

MEZOTELIOMI

Viljem Kovač 53

SARKOMI PRI ODRASLIH

Darja Eržen 62

O ETIČNIH VPRAŠANJIH, KI JIH ZASTAVLJAJO REDKE BOLEZNI

Jože Trontelj, Tone Žakelj 74

SEZNAM AVTORJEV

..... 76

XX. seminar "In memoriam dr. Dušana Reje" so finančno podpri

ASTRAZENECA ONKOLOGIJA

FUNDACIJA "DOC. DR. J. CHOLEWA"

MARITIM d. o. o.

MEDILINE d. o. o.

NOVARTIS ONCOLOGY

PFIZER LUXEMBOURG SARL

ROCHE FARMACEVTSKA DRUŽBA d. o. o.



UVODNIK

Breme raka se iz leta v leto večja ne le pri nas, ampak povsod po svetu in postaja vse pomembnejši javnozdravstveni problem. Za obvladovanje te bolezni sta potrebni tako skrb države kot dobra osveščenost prebivalstva. V Zvezi slovenskih društev za boj proti raku si skupaj s svojimi 11 društvi že vrsto let prizadevamo, da noben slovenski državljan ne bi mogel trditi, da ne ve, kaj lahko naredi, da si zmanjša ogroženost s to boleznijo ali jo vsaj čim prej odkrije.

Pri osveščanju laične javnosti imajo zelo pomembno vlogo vsi zdravstveni delavci na primarni ravni zdravstvenega varstva in v šolstvu. Zato si Zveza že več let prizadeva s pomočjo vrhunskih strokovnjakov dodatno približati znanje o vseh možnostih obvladovanja raka družinskim zdravnikom, drugim zdravstvenim delavcem in učiteljem zdravstvene vzgoje, ki naj to znanje predajajo laični javnosti. Zato že dvajsetič prirejamo seminar v spomin dr. Dušana Reje; letos je namenjen redkim rakavim boleznim.

V zadnjih letih v Evropski uniji (EU) vse bolj poudarjajo vlogo in pomen redkih bolezni. Po veljavni definiciji mednje sodijo vse tiste bolezni, tudi raki, ki jih je največ 50/100.000 prebivalcev (prevalenca). Ne glede na vrsto redke bolezni se vsi bolniki spopadajo s podobnimi težavami, ki so posledica redkosti njihovih bolezni. Redke rake težko in pozno diagnosticirajo, njihov nastanek in možnosti zdravljenja so slabo raziskani in zanje ni na voljo veliko vrst zdravljenja. Seznam redkih rakov so pripravili strokovnjaki kliniki, epidemiologi, patologi, hematologi, predstavniki strokovnih organizacij in organizacij bolnikov, združeni v projektu EU, poimenovanem RARECARE. Najprej so se zedinili, da za redke rake veljajo tisti, katerih groba incidenčna stopnja je manjša od 6/100.000 prebivalcev. Na tej osnovi so izdelali seznam redkih rakov in iz podatkov, ki so jih dobili od 89 evropskih populacijskih registrov raka iz 21 držav, ocenili njihovo incidenčno stopnjo v EU v obdobju 1995–2002, izračunali pričakovano število novih in prevalenčnih primerov v letu 2008 in ocenili 5-letno relativno preživetje bolnikov v primerih, diagnosticiranih v letih 1995–1999. Redke vrste raka ne vzniknejo samo na redkih in nenavadnih mestih, so tudi v organih, kjer se rak najpogosteje razvije. Redki raki se na teh mestih od pogostejših ne razlikujejo le po morfologiji, ampak pogosto tudi po kliničnem poteku in najprimernejšem načinu zdravljenja, zato je njihova pravilna razpoznava nadvse pomembna.

Teško bi v času, ki je namenjen našemu seminarju, pregledali prav vse vrste redkih rakavih bolezni, zato smo izmed njih izbrali le nekatere pomembnejše: tiste, ki so značilni za otroško obdobje, rake žlez slinavk, jetnocelične rake, nevroendokrine tumorje prebavil, gastrointestinalne stromalne tumorje, mezoteliom in sarkome pri odraslih.

Vsi, ki obravnavamo redke bolezni, se zavedamo, da je to področje, ki je s stališča etike še posebej občutljivo. Počaščeni smo, da bomo na seminarju spet lahko pozdravili akademika, prof. dr. Jožeta Trontlja, predsednika Komisije za medicinsko etiko RS in predsednika SAZU, ki nam bo predstavil ta vidik redkih rakov.

Zveza slovenskih društev za boj proti raku se zahvaljuje vsem predavateljem in sponzorjem, ki so sodelovali pri pripravi in izvedbi 20. Rejevega seminarja, ter vsem, ki se ga boste udeležili.

Izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.,
predsednica

RAZŠIRJENOST IN POMEN REDKIH RAKAVIH BOLEZNI

Maja Primic-Žakelj

Povzetek. V zadnjih letih v Evropski uniji (EU) vse bolj poudarjajo vlogo in pomen redkih bolezní. Po veljavni definiciji mednje sodijo vse tiste bolezní, tudi raki, katerih primerov (prevalenca) je največ 50/100.000 prebivalcev. Ne glede na vrsto redke bolezní se vsi bolniki spopadajo s podobnimi težavami, ki so posledica redkosti njihovih bolezní.

Redke rake težko in pozno diagnosticirajo, njihov nastanek in možnosti zdravljenja so slabo raziskani in zato zanje ni znano najustreznejše zdravljenje. Po evropskih populacijskih raziskavah je tudi preživetje v glavnem slabše, in to predvsem pri starejših in v področjih vzhodne Evrope. Šele nedavno so tudi pri zdravljenju nekaterih redkih rakov dosegli napredek.

Za oceno bremena redkih rakov je primernejša mera incidenca kot prevalenca, saj nekateri bolniki ozdravijo in je po začetnem zdravljenju njihova specifična obravnava zaključena. Seznam redkih rakov so pripravili strokovnjaki, kliniki, epidemiologi, patologi, hematologi, predstavniki strokovnih organizacij in organizacij bolnikov, združeni v posebnem projektu Evropske unije, poimenovanem RARECARE. Najprej so se zedinili, da za redke rake veljajo tisti, katerih groba incidenčna stopnja je manjša od 6/100.000 prebivalcev. Na tej osnovi so izdelali seznam redkih rakov in iz podatkov, ki jih je dalo 89 evropskih populacijskih registrov raka iz 21 držav, ocenili njihovo incidenčno stopnjo v EU v obdobju 1995–2002, izračunali pričakovano število novih in prevalenčnih primerov v letu 2008 in ocenili 5-letno relativno preživetje bolnikov v primerih, diagnosticiranih v letih 1995–1999. V prispevku so ti podatki prikazani za rake, ki jih obravnavamo na tokratnem seminarju; dodani sta povprečna incidenca in groba incidenčna stopnja v Sloveniji v letih 2004–2008.

UVOD

V zadnjih letih v Evropski uniji (EU) vse bolj poudarjajo vlogo in pomen redkih bolezní. Po veljavni definiciji mednje sodijo vse tiste bolezní, tudi raki, katerih primerov (prevalenca) je največ 50/100.000 prebivalcev (1). Ne glede na vrsto redke bolezní se vsi bolniki spopadajo s podobnimi težavami, ki so posledica redkosti njihovih bolezní. Redke rake težko in pozno diagnosticirajo, njihov nastanek in možnosti zdravljenja so slabo raziskani in zato zanje ni znano najustreznejše zdravljenje (2).

Redki raki so izziv za klinično prakso. Ker imajo zdravniki in patologi z njimi premalo izkušenj, postavijo diagnozo teh bolezní pogosto zelo pozno, zdravljenje pa ni najprimernejše. Izid bolezní bi bilo mogoče izboljšati z vzpostavitvijo posebnih omrežij ali centrov odličnosti (3). Bolnikom večinoma ni na voljo dovolj informacij, kakšne so možnosti zdravljenja in kje je dostopno najboljše zdravljenje.

Ker je število bolnikov majhno, je klinične raziskave težko izpeljati. Tako je težko primerjati učinkovitost posameznih zdravljenj in uporabljati z dokazi podprte načine zdravljenja. Pri nekaterih redkih rakah se je mogoče opreti le na posamezna klinična poročila ali na izsledke majhnih retrospektivnih

raziskav. Vendar je pri teh raziskavah pogosta pristranost pri izboru, in so zato rezultati premalo zanesljivi za kakršne koli trdne zaključke.

Iz populacijskih raziskav v Evropi poročajo v glavnem o slabšem preživetju, predvsem pri starejših in v področjih vzhodne Evrope (4).

Šele nedavno so tudi pri zdravljenju nekaterih redkih rakov dosegli opaznejši napredek. Otroška limfatična levkemija, ki je bila do sedemdesetih let prejšnjega stoletja praktično neozdravljiva, je danes ozdravljiva v 80 % ali več (5). Pri odraslih z gastrointestinalnimi stromalnimi sarkomi (GIST) se je preživetje zvečalo s 30 na 75 % (6). Zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma zadnjika je uspešnejše, odkar so v osemdesetih letih začeli za zdravljenje uporabljati fluorouracil in obsevanje (7).

Za učinkovitejše in bolj kakovostno obvladovanje redkih rakov je najprej treba jasno opredeliti, katere rakave bolezni sodijo v to skupino, kako pogoste so in kakšen je njihov izid.

DEFINICIJA REDKIH RAKOV

Kot že omenjeno, so redke rake – kot druge redke bolezni – v EU opredeljevali po njihovi prevalenci z merilom, da so redke tiste bolezni, katerih primerov je največ 50/100.000 prebivalcev. Pri raku pa prevalenca ni najprimernejše merilo za breme bolezni, saj zdravljenje ni ves čas bolezni enako, pač pa je praviloma omejeno na njen začetek, operacijo, ki ji lahko sledi obsevanje in/ali sistemsko zdravljenje, vse to pa se dogaja v določenem in omejenem časovnem intervalu. Tako so zmogljivosti, ki so potrebne za zdravljenje, sorazmerne s številom novih primerov, torej z incidenco, in ne s skupnim številom vseh živih bolnikov ne glede na čas diagnoze, kar je prevalenca. Nekateri bolniki ozdravijo in je po začetnem zdravljenju njihova specifična obravnava zaključena. Zato je za oceno bremena redkih rakov primernejša mera incidenca. Prevalenca je odvisna od dveh časovno odvisnih značilnosti, ki sta neodvisni druga od druge: od incidence in od preživetja. Če bi pri redkih rakih za prag uporabljali prevalenco, bi se pri nekaterih pogostih rakih s slabo prognozo (npr. pljuč, trebušne slinavke ali želodca) izkazalo, da jih je treba v skladu z definicijo na osnovi prevalence umestiti med redke, saj je med prebivalstvom zelo malo preživelih. Po drugi strani pa bi za pogoste proglasili nekatere rake, ki so po incidenci dejansko redki, imajo pa zelo dobro preživetje (npr. rak mod).

Incidenca je kot mera za redkost rakov pomembna z več vidikov:

- incidenca rakov se spreminja na bolj predvidljiv način kot prevalenca in je bolj tesno povezana z nevarnostnimi dejavniki;
- incidenca je neposredna mera bremena bolezni, ki ga nalaga potreba po prvem zdravljenju;

- incidenca nakazuje število bolnikov, ki se lahko udeležijo kliničnih raziskav.

Ne glede na to pa zaenkrat uradno velja opredelitev na osnovi prevalence, kar je npr. pomembno zaradi definicije zdravil-sirot, za katere veljajo posebna pravila.

SEZNAM REDKIH RAKOV IN OCENA NJIHOVEGA BREMENA V EU

Seznam redkih rakov so pripravili strokovnjaki, kliniki, epidemiologi, patologi, hematologi, predstavniki strokovnih organizacij in organizacij bolnikov, v projektu Evropske zveze, imenovanem RARECARE. Kot redke so opredelili tiste rake, pri katerih je groba incidenčna stopnja manjša od 6/100.000 na leto, kar pomeni manj kot 30.000 novih primerov letno v EU. V skladu s to definicijo je med redke uvrščenih 186 rakov. V RARECARE so zbrali tudi podatke o raku, ki so jih dobili od 89 evropskih populacijskih registrov raka iz 21 držav. Na osnovi teh podatkov so ocenili incidenčno stopnjo v EU v obdobju 1995–2002, izračunali pričakovano število novih in prevalenčnih primerov v letu 2008 in ocenili 5-letno relativno preživetje bolnikov v primerih, diagnosticiranih v letih 1995–1999.

Še pred tem pa je bilo treba sestaviti seznam redkih rakov na osnovi lokacije in histološke vrste, kot so opredeljene v 3. izdaji Mednarodne klasifikacije bolezni za onkologijo (8). Raki v seznamu so razvrščeni tristopenjsko: najnižje je posamezna histološka vrsta raka, v srednji kategoriji so histološke vrste združene v skupine, za katere velja, da imajo podobno klinično obravnavo in raziskovanje. V najvišji, zgornji kategoriji pa je najširša skupina, za katero velja, da potrebuje podobne klinične izkušnje in napotitev bolnikov, narejena je torej z vidika organizacije zdravstvenega varstva (9).

Celoten seznam je na voljo na spletni strani projekta RARECARE (<http://www.rarecare.eu/>) in v članku Gatte in sodelavcev (9), v tabeli 1 pa so prikazani nekateri epidemiološki kazalniki (groba incidenčna in prevalenčna stopnja/100.000 prebivalcev, relativno 5-letno preživetje) za nekatere rake, ki jih obravnavamo na tem seminarju. Podatki za EU se nanašajo na primere, diagnosticirane v obdobju 1995–2002, pričakovano število novih primerov je izračunano za leto 2008; za primerjavo sta dodani povprečna incidenca in groba incidenčna stopnja v Sloveniji v letih 2004–2008 (10). V primerjavi s povprečjem EU je bilo v Sloveniji registriranih manj primerov redkih malignomov žlez slinavk in nekaj več jetrnoceličnih jetrnih rakov, gastrointestinalnih sarkomov in nevroendokrinih tumorjev. Le s ponovnim pregledom vseh histoloških preparatov bi lahko razjasnili, ali je v Sloveniji res tako malo redkih tumorjev slinavk, jih patologi morda spregledajo ali pa za diagnozo raje napišejo najpogostejšo vrsto žleznega karcinoma.

Tabela 1. Izbrani epidemiološki kazalniki nekaterih redkih rakov v EU in v Sloveniji

Vrsta tumorja	Topografska koda MKB-O-3	Morfološka koda MKB-O-3	Groba incidenčna stopnja/ /100.000 v EU	Groba prevalenčna stopnja/ /100.000 v EU	5-letno relativno preživetje (%) v EU	Pričakovana incidenca 2008 v EU	Povprečna letna incidenca v Sloveniji 2004-08	Povprečna letna groba incidenčna stopnja v Sloveniji 2004-08/ /100.000
Tumorji zlez slinavk	C00-C14, C30.0, C31, C32	C00-C14 (razen C07, C08), C30.0, C31, C32: 8140,	1,31	13,08	64,8	6.501	14	0,70
		8147, 8200, 8290,						
		8310, 8430, 8440,						
		8450, 8480, 8500,						
		8525, 8550, 8562,						
		8941, 8982:						
		C07, C08: 8004,						
		8012, 8020-8022,						
		8032, 8050-8076,						
		8082, 8211, 8230,						
8255, 8260, 8262,								
8290, 8310, 8320,								
8323, 8410, 8980								
Jetnocelični karcinom	C22	8170-8175, 8180	3,09	3,66	11,6	15.352	68	3,38
Neuroendokrini tumorji	vse lokacije razen C34	8013, 8041-8045,	2,53	20,10	50,7	1.828	74	3,68
		8150-8157, 8240-8247, 8249, 8345-8347, 8510						
		8936	0,07	-	70,3	331	20	0,99
		katerakoli lokacija						
Gastrointestinalni stromalni sarkom								

Tabela 1. Nadaljevanje

Vrsta tumorja	Topografska koda MKB-O-3	Morfološka koda MKB-O-3	Groba incidenčna stopnja/ /100.000 v EU	Groba prevalenčna stopnja/ /100.000 v EU	5-letno relativno preživetje (%) v EU	Pričakovana incidenca 2008 v EU	Povprečna letna incidenca v Sloveniji 2004-08	Povprečna letna groba incidenčna stopnja v Sloveniji 2004-08/ /100.000
Mezoteliom - plevre in perikarda	C38	9050-9053	1,60	1,97	4,9	7.964	24	1,19
- peritoneja in tunike vaginalis	C48, C63,7	9050-9053	0,12	0,22	11,4	617	6	0,30
Sarkomi - mehkih tkiv	vse lokacije razen C40,0-C41,9	8800-8935, 8940, 8950-8959, 8963-8964, 8990-8991, 9020-9044, 9120-9133, 9150, 9170, 9180, 9231, 9240, 9251, 9364-9372, 9540, 9560-9571, 9580-9581	4,74	46,86	55,8	23.574	96	4,77
- kosti	C40,0-C41,9	8800-8920, 9040-9044, 9120-9133, 9150, 9170, 9180-9250, 9260-9261, 9370, 9540-9581	0,80	3,17	54,6	1.135	15	0,75

ZAKLJUČEK

V EU zboli za enim od redkih rakov več kot 540.000 ljudi na leto in v njej živi več kot 4 milijone ljudi, ki so preživeli enega od njih. Kljub temu da je vsak posamezni od 186 rakov res redek, skupaj pomenijo 22 % vseh novih primerov raka, vključno z otroškimi raki (9). Bolniki se spopadajo s številnimi težavami, med katerimi so najpomembnejše pozna diagnoza, pomanjkanje strokovnjakov, usposobljenih za njihovo zdravljenje, razvoj in dostopnost do zdravil-sirot. Ta zdravila zaradi majhnega tržišča večinoma niso zanimiva za farmacevtsko industrijo, zato je pri njihovem razvoju pomembna državna spodbuda in pomoč. Ne nazadnje morajo zanje veljati drugačna merila, saj so nekatere bolezni tako redke, da pri raziskovanju ni mogoče doseči standardnega števila bolnikov.

Da bi opozorili na redke rake in vse redke bolezni, je EURORDIS (*Europe Rare Diseases*), evropska nevladna organizacija, ki povezuje združenja bolnikov, aktivnih na področju redkih bolezni, zadnji dan februarja razglasila za *Dan redkih bolezni*; prvič so ga oznamovali leta 2008 (11). Pomembno je namreč, da se javnost, politika in stroka zavedajo tega pomembnega javnozdravstvenega problema in ga rešujejo na državni, pa tudi na mednarodni ravni.

LITERATURA

1. European Parliament and Council of the European Communities. Decision No. 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999–2003). OJ L 155, 22.6.1999, p. 1.
2. Gatta G, Capocaccia R, Trama A, Martinez-Garcia C. The burden of rare cancers in Europe. In: Posada de la Paz, Groft SC, editors. Rare diseases epidemiology. Advances in experimental medicine and biology 2010; 686: 285–303.
3. European Society for Medical Oncology (2008). Improving rare cancer care in Europe. Recommendations on stakeholders actions and public policies. Dosegljivo na <http://www.rarecancers.eu>
4. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, Capocaccia R, Berrino F, Coleman MP, et al. Survival from rare cancer in adults: a population based study. *Lancet Oncol*; 2006: 132–40.
5. Ferguson WS, Forman EN. Childhood cancer: past successes, future directions. *Med Health R*; 2002: 17–22.
6. Verwei J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–34.
7. UKCCCR anal cancer trial working party and UK Co-ordinating committee on cancer research. Epidermoid anal cancer (1996). Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluoruracil, and mitomycin. *Lancet* 2004; 348: 1049–54.
8. World health organisation. International classification of diseases for oncology, 3rd ed. (ICD-O-3). Geneva: World Health Organisation, 2000.

9. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2493–511.
10. Rak v Sloveniji 2004–2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2005–2011.
11. Dosegljivo na <http://www.rarediseaseday.org/>

REDKE HISTOLOŠKE VRSTE RAKA NA POGOSTEJŠIH MESTIH RAKA

Matej Bračko

Povzetek. Posamezno vrsto raka opredelimo ne le z mestom njegovega nastanka, temveč tudi z njegovim histološkim tipom. Zato se redke vrste raka ne pojavljajo samo na redkih in nenavadnih mestih, srečujemo jih tudi v organih, kjer se rak najpogosteje razvije. Redki raki se na teh mestih od pogostejših ne razlikujejo le po morfologiji, temveč pogosto tudi po kliničnem poteku in najprimernejšem načinu zdravljenja, zato je njihova pravilna razpoznava nadvse pomembna.

UVOD

Posamezno vrsto raka opredelimo z mestom njegovega nastanka in z njegovo morfologijo oziroma njegovim histološkim tipom, ki ga z mikroskopskim pregledom opredeli patolog. Pri razvrščanju rakavih bolezni se patologi opiramo na serijo publikacij o klasifikaciji tumorjev posameznih organskih sistemov, ki jih že več desetletij izdaja Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in na Mednarodno klasifikacijo bolezni za onkologijo (ICD-O), katere zadnja, tretja izdaja je izšla leta 2000 (1). ICD-O za morfologijo malignih neoplazem navaja več kot 600 različnih diagnoz, kar priča o izjemni morfološki heterogenosti raka.

Skupina strokovnjakov v projektu za nadzor redkih rakov v Evropi (RARE-CARE) je kot redke rake opredelila rake z letno incidenco $< 6/100.000$, kar v Evropi ustreza 30.000 novim primerom na leto (2). Z združevanjem posameznih entitet, ki so opredeljene v klasifikacijah SZO, je izoblikovala seznam 203 kategorij rakov, ki tvorijo za klinično obravnavo smiselne enote. Kar 186 kategorij se je glede na navedena merila uvrstilo med redke rake, redki raki pa so po podatkih evropskih registrov raka obsegali 22 % vseh rakov.

Čeprav na splošno velja, da se redke histološke oblike raka pojavljajo predvsem na mestih, kjer je rak razmeroma redek (3), rak redke vrste vznikne tudi v organih, kjer je primerov drugega raka toliko, da je organ lahko celo najpogostejša lokacija raka. Namen pričujočega prispevka je na kratko prikazati redke vrste raka, ki jih lahko najdemo v pljučih, debelem črevesu in danki, dojki in prostati.

REDKI RAKI PLJUČ

Rak pljuč, v svetovnem merilu najpogostejši rak, tvorijo predvsem trije histološki tipi: drobnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom ter adenokarcinom (4). Medtem ko je drobnoceličnega karcinoma okrog 20 %, je razmerje

med ploščatoceličnim karcinomom (25–44 %) in adenokarcinomom (28–42 %) odvisno od spola in kadilskih navad: adenokarcinom, katerega delež se sčasoma veča, je pogostejši pri ženskah in nekadilcih. Vse druge vrste pljučnega raka so redke, saj jih je skupaj le okrog 10 %.

Pljučni raki so histološko pogosto heterogeni, t.j. grajeni iz več kot enega tipa raka. Ta heterogenost pa otežuje njihovo pravilno klasifikacijo, še zlasti ko je treba diagnozo postaviti iz pičlega biopsijskega vzorca. V teh primerih tumorja včasih ni mogoče klasificirati, včasih pa ga opredelimo le kot nedrobnocelični karcinom.

Med redkimi raki pljuč je najpogostejši *velikocelični karcinom*, ki je definiran kot nediferenciran karcinom, ki ne kaže citoloških ali arhitekturnih značilnosti drobnoceličnega karcinoma in ne kaže znakov ploščatocelične ali žlezne diferenciacije. V večini raziskav obsega okrog 9 % vseh pljučnih rakov. Poznamo več podtipov velikoceličnega karcinoma: *velikocelični nevroendokrini karcinom* (ki je lahko kombiniran s kakšnim drugim tipom karcinoma), *bazaloidni karcinom*, *limfoepiteliomu podobni karcinom*, *svetlocelični karcinom* in *velikocelični karcinom z rabdoidnim fenotipom*. Ti podtipi nimajo pomembnejšega vpliva na prognozo, ki je pri velikoceličnem karcinomu pljuč odvisna predvsem od stadija bolezni.

Adenoskvamozni karcinom, ki je grajen iz žlezne in ploščatocelične komponente, obsega od 0,4 do 4 % vseh pljučnih rakov, njegova prognoza pa je slabša kot pri čistem ploščatoceličnem ali žleznem karcinomu.

Sarkomatoidni karcinomi so slabo diferencirani nedrobnocelični karcinomi, ki vsebujejo sarkomsko ali sarkomu podobno komponento in obsegajo okrog 1 % vseh pljučnih rakov. Razlikujemo 5 podtipov, ki tvorijo morfološki kontinuum: *pleomorfní karcinom*, *vretenastocelični karcinom*, *gigantocelularni karcinom*, *karcinosarkom* in *pulmonalni blastom*. Gre za agresivne tumorje, pri katerih je prognoza slabša kot pri drugih nedrobnoceličnih karcinomih, kemoterapija in radioterapija pa sta pri njih praviloma neučinkoviti.

Za dobro diferencirane nevroendokrine tumorje se je v pljučni patologiji – za razliko od drugih organskih sistemov – ohranil naziv *karcinoid*. Na osnovi mitotskega indeksa in obsežnosti nekroze razlikujemo *tipični karcinoid* (< 2 mitozí na 2 mm², brez mitoz) in *atipični karcinoid* (2–10 mitoz na 2 mm² ali najdba nekroz). Ta delitev ima pomemben prognostični pomen.

V pljučih se redko pojavljajo tudi karcinomi, kakršni se sicer v žlezah slinavkah: *mukoepidermoidni karcinom*, *adenoidnocistični karcinom* ter *epitelijsko-mioepitelijski karcinom*. Prognostično so ti tumorji razmeroma ugodni.

Manj od 0,5 % primarnih pljučnih tumorjev so limfomi. Najpogostejši (70–90 %) je B-celični limfom marginalne cone s sluznico povezanega limfatičnega tkiva (MALT), sledi pa mu difuzni velikocelični B-celični limfom.

Medtem ko sarkomi vseh lokacij najpogosteje zasevajo v pljuča, so primarni sarkomi pljuč izjemno redki. Med pogostejšimi velja omeniti sinovijski sarkom in epitelioidni angiosarkom oziroma hemangioendotelium.

REDKI RAKI DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Rak debelega črevesa in danke je histološko daleč najpogosteje adenokarcinom brez drugih oznak; največkrat je zmerno ali dobro, redkeje pa slabo diferenciran. Drugi histološki tipi raka, ki se pojavljajo v debelem črevesu ali danki, so maloštevilni in redki, zanimivo pa je, da so nekateri povezani s specifičnimi molekularnimi značilnostmi (5).

O *mucinoznem adenokarcinomu* govorimo, kadar več kot 50 % tumorja tvorijo jezera sluzi, ki vsebuje maligne epitelijske strukture. Dolgo je veljalo prepričanje, da gre za prognostično neugodno vrsto raka, danes pa kaže, da je prognoza pri mucinoznem adenokarcinomu razmeroma dobra, kadar gre za mikrosatelitsko hudo nestabilne (MSI-H) tumorje, kadar gre za mikrosatelitsko stabilne (MSS) ali mikrosatelitsko malo nestabilne (MSI-L) tumorje, pa je prognoza slaba.

Za *pečatnocelični adenokarcinom* so značilne celice pečatnice z intracitoplazemskim mucinom. Nekateri pečatnocelični karcinomi so MSI-H; ti so prognostično dokaj ugodni, vsi drugi pa so praviloma izredno agresivni.

Medularni karcinom je grajen iz kompaktnih povesev malignih celic z obilno eozinofilno citoplazmo in številnimi intraepitelijskimi limfociti. Tumorji s histološko sliko medularnega karcinoma so skoraj brez izjeme MSI-H, prognoza pri njih pa je dokaj ugodna.

Serirani adenokarcinom in *kribriformni adenokarcinom tipa komedo* sta razmeroma novi, pred kratkim opisani entiteti. Prvi, ki je po arhitekturi podoben sesilnim seriranim adenomom, je običajno MSI-H ali MSI-L s hipermetilacijo otočkov CpG, drugi, ki je podoben komedokarcinomu dojke, pa je običajno MSS s hipermetilacijo otočkov CpG.

Mikropapilarni adenokarcinom je redek tip karcinoma, ki – podobno kot nekateri istoimenski tumorji dojke, sečnega mehurja in jajčnika – raste v obliki mikropapilarnih poganjkov, ki ležijo v praznih prostorih, ki so podobni žilnim strukturam, in se razmeroma zgodaj po mezigovnicah razširi v bezgavke.

Zelo redka oblika karcinoma je *adenoskvamozni karcinom*, še redkejši je čisti *ploščatocelični karcinom*. V debelem črevesu in danki so opisani tudi redki primeri *vretenastoceličnega karcinoma*, bifaznega tumorja, ki vsebuje sarkomatoidno vretenastocelično komponento.

Redke epitelijske tumorje debelega črevesa in danke, ki ne kažejo ne morfoloških ne imunohistokemičnih in ne molekularnobioloških znakov diferenciacije, klasificiramo kot *nediferencirani karcinom*. Nekateri od teh tumorjev so MSI-H.

Med redke rake debelega črevesa in danke spadajo tudi *nevroendokrini tumorji*. Po klasifikaciji WHO iz leta 2010 jih – podobno kot vse nevroendokrine tumorje prebavnega trakta – na osnovi morfolologije in proliferacijske aktivnosti razdelimo v tri skupine oziroma *graduse*: *nevroendokrini tumor (NET) G1* in *G2* ter *nevroendokrini karcinom (NEC) G3*. NET po tej klasifikaciji ustreza nekdanjemu karcinoidu, pri NEC pa razlikujemo velikocelični in drobnocelični tip; slednji je po morfologiji identičen drobnoceličnemu karcinomu pljuč.

Sarkomi obsegajo le 0,1 % malignih tumorjev debelega črevesa in danke. V večini primerov gre za *leiomiosarkom* in *maligni gastrointestinalni stromalni tumor (GIST)*.

Primarni kolorektalni limfomi obsegajo okrog 0,2 % malignih tumorjev te lokacije. Praviloma gre za B-celične neoplazme, med katerimi so najpogostejši *limfom tipa MALT*, *difuzni velikocelični limfom* in *limfom plaščnih celic*.

REDKI RAKI DOJKE

Najpogostejši histološki tip raka dojke je t.i. duktalni karcinom, ki obsega od 40 do 75 % vseh rakov te lokacije (6). Gre za razmeroma heterogeno skupino karcinomov, ki ne kažejo značilnosti, na osnovi katerih bi jih lahko uvrstili v kakšno drugo, bolj specifično kategorijo. Po pogostosti duktalnemu karcinomu sledi lobularni karcinom, ki ga je med raki dojke 5–15 %. Vsi drugi histološki tipi, ki jih v dojki poznamo razmeroma veliko, so precej redkejši in sodijo med redke rake.

Za dva izmed njih, *tubularni karcinom* in *invazivni kribriformni karcinom*, je značilna odlična prognoza. Tumorja, katerih delež je nekoliko večji med tumorji, ki jih odkrijemo z mamografijo, sta praktično vedno hormonsko odvisna in negativna za HER2 ter praviloma ne zahtevata agresivnejšega zdravljenja.

Prognoza je ugodna – za razliko od prognoze pri tovrstnih tumorjih v drugih organih – tudi pri *mucinoznem karcinomu* dojke, za katerega je značilna obilna produkcija ekstracelularne sluzi. Poleg mucinoznega karcinoma so v dojki opisani še nekateri drugi karcinomi, ki proizvajajo mucin: *mucinozni cistadenokarcinom* in *mucinozni karcinom kolumnarnih celic* sta izjemno redka, nekoliko pogostejši je *pečatnocelični karcinom*.

Medularni karcinom dojke, ki po raznih poročilih obsega od 1–7 % vseh karcinomov dojke, je z okolico dobro razmejen tumor, za katerega so značilne slabo diferencirane celice, ki so razporejene v solidne, sinciciju podobne strukture brez tvorbe žlez, s pičlo stromo, v kateri je intenziven limfoplazmocitni infiltrat. Čeprav gre za tumor, ki bi ga glede na morfološke karakteristike opredelili kot zelo malignega, je prognoza pri njem nekoliko boljša kot pri klasičnem duktalnem karcinomu, vendar le s pogojem, da se strogo držimo meril za njegovo diagnozo.

Po nekaterih ocenah je okrog 2–5 % vseh karcinomov dojke *nevroendokrini karcinom*. Klasifikacija WHO razlikuje tri podtipa: *solidni nevroendokrini karcinom*, *velikocelični nevroendokrini karcinom* in *drobnocelični karcinom*, ki ga morfološko ni mogoče razlikovati od istovrstnega karcinoma pljuč.

Invazivni papilarni karcinom in *invazivni mikropapilarni karcinom* sta prav tako redka tipa, ki dosegata le nekajodstotni delež vseh rakov dojke.

Metaplastični karcinomi so razmeroma heterogena skupina tumorjev, ki jih je manj kot 1 % karcinomov dojke. Praviloma gre pri njih za kombinacijo adenokarcinoma in področij vretenastocelične, ploščatocelične in/ali mezenhimske diferenciacije. Metaplastična vretenastocelična ali ploščatocelična komponenta lahko obstajata tudi v čisti obliki, brez jasne žlezne komponente. Na osnovi tega metaplastične karcinome razdelimo v čiste epitelijske (mednje sodijo *ploščatocelični karcinom*, *adenokarcinom z vretenastocelično diferenciacijo* in *adenoskvamozni karcinom*) ter mešane epitelijske in mezenhimske (mednje sodijo *karcinomi s kostno metaplazijo*, *karcinomi s hrustančno metaplazijo* ter *karcinosarkomi*).

Kot *apokrini karcinom*, *karcinom, bogat z lipidi*, in *svetlocelični karcinom*, *bogat z glikogenom*, klasificiramo karcinome, v katerih je citoplazma ustrezno spremenjena v več kot 90 % celic, pri *onkocitnem karcinomu* pa mora biti onkocitno spremenjenih vsaj 70 % tumorskih celic. Gre za redke in morfološko zanimive variante invazivnega karcinoma, za katere pa ni povsem jasno, ali se po kliničnem poteku in prognozi kakor koli razlikujejo od običajnega duktalnega karcinoma dojke. Izjemno redka oblika karcinoma dojke z nenavadno diferenciacijo je *sebacealni karcinom*, v katerem se tumorske celice diferencirajo v smeri žlez lojnic.

Redek karcinom, grajen iz celic, ki tvorijo obilne izločke, je *sekretorni karcinom*. Ta tumor, ki ga je za manj kot 0,15 % vseh rakov dojke, se ne pojavlja le pri odraslih, temveč tudi pri otrocih, zato so ga včasih imenovali tudi juvenilni karcinom.

V dojki redko vzniknejo tudi karcinomi, ki po histološki sliki ustrezajo nekaterim tipom malignih tumorjev v žlezah slinavkah. To so *mukoepidermoidni karcinom*, *maligni mioepiteliom*, *karcinom acinarnih celic* in *adenoidnocistični*

karcinom (ACC). Prvi trije so izjemno redki, ACC pa obsega okrog 0,1 % rakov dojke. Čeprav ACC po genskih lastnostih spada v prognostično neugodno skupino tumorjev bazalnega oziroma trojno negativnega tipa, gre v resnici za razmeroma indolenten tumor, ki le v 10 % metastazira v oddaljene organe.

Maligni mezenhimski tumorji vzniknejo v dojki zelo redko. *Angiosarkom* se lahko pojavi v dojki na novo ali pa gre za posledico obsevanja. V dojki so opisani tudi redki primeri *rabdomiosarkoma*, *liposarkoma* in *leiomiosarkoma*, ki se po morfoloških značilnostih in kliničnem poteku ne razlikujejo od tovrstnih tumorjev drugih lokacij. Le v dojki pa se pojavljata še dva redka maligna fibroepitelijska tumorja – *maligni filodni tumor* in *periduktalni stromalni sarkom*.

Tudi primarni limfomi dojke so zelo redki. V večini primerov gre za B-celične limfome, najpogosteje za *difuzni velikocelični B-celični limfom*, redkeje za *Burkittov limfom*, *B-celični limfom marginalne cone*, *folikularni* ali *limfoblastni limfom*, izjemno redko pa za *T-celične limfome*.

REDKI RAKI PROSTATE

Daleč najpogostejša oblika raka prostate je adenokarcinom, ki tvori žleznim mešičkom oziroma acinusom podobne strukture, zato ga pogosto imenujemo tudi acinarni adenokarcinom (7). Variant acinarnega adenokarcinoma prostate je veliko (*atrofična* in *pseudohipertrofična varianta*, *varianta penastih žlez*, *koloidna*, *pečatnocelična*, *onkocitna*, *limfoepiteliomu podobna* in *sarkomatoidna varianta*), ki klinično sicer niso pomembne, važno pa je, da jih pozna patolog, saj je njihovo razlikovanje od netumorskih sprememb ali metastatskih tumorjev lahko težavno.

Duktalni adenokarcinom je poseben tip karcinoma prostate, ki tvori velike žleze, opete s cilindričnim epitelijem. Ta tumor, ki so ga zaradi podobnosti s karcinomom endometrija včasih imenovali endometrijski ali endometrioidni karcinom, v čisti obliki obsega le 0,2–0,8 % raka prostate, nekoliko pogosteje pa ga najdemo v kombinaciji s klasičnim acinarnim adenokarcinomom. Tumor je razmeroma agresiven in je že ob diagnozi neredko diseminiran.

Tudi primarni *urotelijski karcinom* prostate je redek: njegov delež med raki prostate menda znaša 0,7–2,8 %. Še redkejši so karcinomi, ki kažejo ploščato-celično diferenciacijo: čisti *ploščatocelični karcinom* dosega okrog 0,6 % rakov prostate, še manj pa je *adenoskvamoznega karcinoma* prostate, saj je v literaturi opisanih le okrog 10 primerov. Tako urotelijski kot ploščato-celični karcinom prostate je treba razlikovati od primerov, ko gre za primarni karcinom uretre ali sečnega mehurja, ki se širi v prostato.

Bazalnocelični karcinom je redek tumor, grajen iz prostatičnih bazalnih celic. Tumor se pojavlja predvsem pri starejših, o njegovem biološkem poteku in zdravljenju pa zaradi njegove redkosti ne vemo dosti.

Čeprav je fokalno neuroendokrino diferenciacijo mogoče najti v skoraj vseh karcinomih prostate, so tumorji, ki ustrezajo vsem merilom za diagnozo *karcinoida* izjemno redki, njihove klinične lastnosti pa so zaradi redkosti slabo raziskane. Pogostejši, a še vedno redek je *drobnocelični karcinom*, ki se približno v polovici primerov pojavlja v kombinaciji z acinarnim adenokarcinomom. Histološko je tumor enak drobnoceličnemu karcinomu pljuč; podoben je tudi potek bolezni, saj polovica bolnikov umre prej kot v enem letu po diagnozi.

Sarkomi obsegajo le 0,1–0,2 % malignih tumorjev prostate. Najpogostejši tip pri odraslih je *leiomyosarkom*, pri otrocih pa *rabdomyosarkom*.

Izjemno redko je prostata primarno mesto vznika limfoma, najpogosteje *velikoceličnega B-celičnega limfoma*.

V prostati so opisani tudi posamični primeri *Wilmsovega tumorja*, *germinalnih tumorjev*, *svetloceličnega adenokarcinoma*, *nevroblastoma* in primarnega *melanoma*.

ZAKLJUČEK

Tudi na lokacijah, kjer se rak pojavlja najpogosteje, nastajajo redke oblike raka. Mednje sodijo vse vrste sarkomov in limfomov, pa tudi nekatere, za določeni organ redke vrste karcinomov. Pravilna razpoznavna limfomov in sarkomov je ključnega pomena, saj je njihovo zdravljenje povsem drugačno od zdravljenja najpogostejših karcinomov. Pri redkih vrstah karcinomov gre včasih le za redke morfološke variante, ki se po svojih kliničnih lastnostih in poteku bolezni ne razlikujejo od pogostejših tipov, važno pa jih je poznati, da se izognemo napačni diagnozi metastaskega tumorja. Po drugi strani pa so številni redki tipi raka, ki so po svojih bioloških in genetskih lastnostih povsem drugačni od prevladujočih tipov raka, zato zahtevajo tudi drugačno zdravljenje.

Neredko sta potek bolezni in njena prognoza pri redkih rakah drugačna kot pri njihovih pogostejših različicah. Na splošno velja, da je potek bolezni pri redkih rakah manj ugoden kot pri pogostejših, pri čemer je ena od možnih razlag, da jih preslabo poznamo in jih zato ne znamo uspešno zdraviti. Seveda pa ima to pravilo številne izjeme in kar nekaj vrst redkih rakov ima dobro ali celo odlično prognozo. Važno je, da jih poznamo in da se pri njih izognemo nepotrebnemu agresivnemu zdravljenju.

LITERATURA

1. Fritz A, Perry C, Jack A, Shanmugaratna K, Sobin L, Parkin DM, et al. International classification of diseases for oncology (ICD-O). 3rd ed. WHO: Geneva, 2010.
2. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, et al. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2493–511.
3. Greenlee RT, Goodman MT, Lynch CF, Platz CE, Havener LA, Howe HL. The occurrence of rare cancers in U.S. adults, 1995–2004. *Public Health Rep* 2010; 125: 28–43.
4. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press: Lyon, 2004.
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. IARC Press: Lyon, 2010.
6. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. IARC Press: Lyon, 2012.
7. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon, 2004.

RAK PRI OTROCIH

Janez Jazbec

Povzetek. Rak je pri otrocih redka bolezen. Prav zato in ker so otroci posebej ranljiva populacija, veljajo pri obravnavi otrok z rakom nekatere posebnosti, opisane v prispevku. Poleg epidemoloških značilnosti so predstavljene posebnosti organizacije otroške onkologije na državni ravni. Prikazani so tudi nekateri pereči izzivi otroških onkologov.

UVOD

Rak je v otroškem obdobju redka bolezen. Pri mlajših od 15 let ga je novo odkritega le manj kot 1 % vseh primerov raka letno. Pred letom 1970 je bil rak pri otroku, razen v redkih izjemah, smrtna bolezen. S kombiniranim multidisciplinarnim pristopom k zdravljenju je v sodobnem času pričakovano 5-letno preživetje otroških onkoloških bolnikov doseglo 80 %, pri 70 % bolnikov pa je mogoče govoriti o ozdravitvi. Kljub redkosti in napredku v zdravljenju pa je rak še vedno eden najpogostejših vzrokov smrti pri otrocih (razen v neonatalnem obdobju), saj v razvitem svetu letno umre več otrok zaradi raka kot zaradi cistične fibroze, sladkorne bolezni, astme in prirojnih nepravilnosti skupaj. Načeloma lahko otroci zbolijo za katero koli obliko raka, kot jih poznamo pri odraslih, vendar pa se pogostost posameznih oblik rakov pri otrocih bistveno razlikuje od pogostosti pri odraslih. Karcinomi solidnih organov, ki so najpogostejši pri odraslih, so pri otrocih in mladostnikih redki. Najpogostejša maligna neoplazma otroške dobe je akutna levkemija, sledijo možganski tumorji in limfomi. Pogostost posameznih vrst raka pri otrocih se spreminja tudi glede na starost. Tako imenovani embrionalni tipi tumorjev, kot so na primer nevroblastom, nefroblastom in retinoblastom, se praviloma pojavijo v prvih dveh letih življenja. Akutna limfoblastna levkemija ima svoj vrh med drugim in šestim letom starost, osteogeni sarkom najpogosteje prizadene mladostnike, Hodgkinova bolezen pa je najpogostejša v pozni adolescenci.

RAZŠIRJENOST OTROŠKIH RAKOV V SVETU IN V SLOVENIJI

Incidenca raka v razvitem svetu pri osebah, mlajših od 19 let, je ocenjena na 165/1.000.000. V zadnjih 30 letih je bil v svetu opazen blag porast incidence – s 129/1.000.000 v letu 1975 na 172/1.000.000 v letu 2005, istočasno pa je umrljivost padla z 51 na 27/1.000.000. Po podatkih Registra raka RS je v Sloveniji leta 2008 zbolelo 45 otrok, starih do 15 let (21 dečkov in 24 deklic) in 28 mladostnikov, starih 15–19 let (15 moškega in 13 žen-

skega spola). Tudi v Sloveniji se incidenca v času zmerno večja, umrljivost pa se manjša.

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI OTROŠKIH RAKOV

Vzroki za nastanek raka pri otrocih v večini primerov niso znani, domnevajo pa, da gre v osnovi za kombinacijo genetskih vplivov in vplivov okolja. V manj kot 5 % primerov otroških rakov je mogoče prepoznati katerega od znanih genetskih vzrokov, ki so povezani z nastankom otroških tumorjev. Otroci z Downovim sindromom so kar 20-krat bolj ogroženi z akutno levkemijo, ki je pogostejša tudi pri otrocih z neurofibromatozo tipa 1 in 2, otroci z Beckwith-Wiedemannovim sindromom z nefroblastomom, mladostniki s Klinefelterjevim sindromom pa več kot 60-krat bolj z germinativnimi tumorji kot splošna populacija. V redkih primerih je mogoče opaziti, da je primerov otroškega raka več v kaki družini, kar nakazuje možni vpliv dednih dejavnikov. Le v izjemno redkih primerih gre za tako imenovani sindrom Li-Fraumeni, kjer se med ožjimi sorodniki zaradi germinativne mutacije tumorskega supresorskega gena *p53*, pojavljajo različni malignomi (možganski tumorji, karcinom dojke, mehko tkivni sarkomi, akutna levkemija), običajno pred 45. letom starosti. Dejavniki okolja imajo pri otroških rakih verjetno manj jasno vlogo, kot jo imajo pri nastanku raka pri odraslih (npr. kajenje – karcinom pljuč), vendar sta tudi pri otrocih ionizirajoče sevanje in izpostavljenost nekaterim kemikalijam nevarnostna dejavnika. Z dosedanjimi epidemiološkimi raziskavami ni bilo mogoče potrditi povezave med nastankom raka pri otrocih in izpostavljenostjo neionizirajočim sevanjem ali elektromagnetnim poljem nizkih frekvenc, s pesticidi, načinom prehrane in pasivnim kajenjem. Znana je povezava med okužbo z nekaterimi virusi (na primer Epstein-Barrov virus in endemsko pojavljanje Burkittovega limfoma, virus hepatitisa B in jetnocelični karcinom, HIV in Kaposijev sarkom). Skratka, pri večini otrok z novo odkritim rakom ni mogoče najti nobenega vzroka za nastanek bolezni. Citogenetske preiskave sicer lahko, na primer, pri 90 % otrok z akutno levkemijo odkrijejo specifično anomalijo na ravni genov, vendar pa ta nikakor ne pojasni nastanka bolezni.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE OTROŠKIH RAKOV

Diagnostični postopek je vsekakor odvisen od kliničnega suma na rakavo bolezen. Ker so v večini primerov potrebni zelo specifični diagnostični postopki, velja načelo, da je treba otroka z utemeljenim sumom na raka napotiti na diagnostiko v specializirano ustanovo. V Sloveniji je že več desetletij utečen sistem obravnave otrok z maligno boleznijo na Kliničnem oddelku za hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike, kjer so zaposleni v otroško

hematoonkologijo usmerjeni pediatri, v zdravljenju pa sodelujejo tudi drugi strokovnjaki, predvsem radioterapevti z Onkološkega inštituta Ljubljana, če je treba, pa tudi kirurgi (bodisi iz UKC Ljubljana ali Onkološkega inštituta) ter specialisti s številnih drugih področij (patologi, citologi, radiologi, specialisti nuklearne medicine, fiziatři, biokemiki...). Pomembno je, da imajo vsi izkušnje iz otroške onkologije. Na oddelku zaposleni specialist klinične psihologije poskrbi tudi za psihološko obravnavo otrok in družine. Ker je zdravljenje otrok z rakom navadno dolgotrajno, bolezen mnogim prepreči redno običajno šolanje; njim je namenjena bolnišnična šola.

Načeloma v otroški onkologiji velja, da je zdravljenje najuspešnejše, če poteka v okviru mednarodnih kliničnih raziskav. V ta namen poteka na ravni Evropske unije usklajena akcija, katere cilj je harmonizacija obravnave otroških rakov. Glavno gibalno akcije je Mednarodno združenje otroških onkologov (*Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique – SIOP*). Glavna težava tovrstnih raziskav v Evropi je administrativne narave, saj logistične zahteve Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta skorajda ne dopuščajo več akademskih kliničnih raziskav, torej raziskav, ki jih ne naroča farmacevtska industrija. Pobuda Evropskemu parlamentu za spremembe omenjene direktive je v fazi javne razprave. Ena od predlaganih rešitev je, da bi bile akademske klinične raziskave za optimizacijo zdravljenja obravnavane drugače, kot so klinične raziskave novih terapevtskih agensov. S tem v zvezi je pereč tudi problem uporabe številnih zdravil, ki se uporabljajo v otroški onkologiji, vendar niso registrirana za uporabo pri otrocih. Ocenjeno je, da več kot 60 % zdravil, ki se uporabljajo z zdravljenjem otrok z rakom, ni odobrenih za uporabo v otroškem starostnem obdobju oziroma niso registrirana za indikacijo, za katero se pri otrocih uporabljajo. Poskus reševanja tega problema je tudi Uredba (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in sveta z dne 12. decembra 2006, ki uvaja mehanizme, s katerimi bi pospešili proces registracije zdravil, namenjenih rabi pri otrocih.

POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA PRI OTROCIH

Ob naraščajočem številu ozdravljenih otrok prihajajo v ospredje tudi pozne posledice zdravljenja raka v otroškem obdobju, ki se lahko pojavijo tudi več desetletij po zaključenem zdravljenju. Odvisno od vrste in načina zdravljenja so lahko prizadeti praktično vsi organski sistemi. Znana je pozna kardiomiopatija, ki je odvisna od kumulativnega odmerka alkilirajočih agensov. Obsesvanje osrednjega živčevja, zlasti v zgodnjem otroštvu, ima lahko za posledico zmanjšanje kognitivnih funkcij. Nekateri citostatiki, na primer busulfan, lahko povzročijo nastanek pljučne fibroze. Zastoj v rasti, osteoporoza, nezadostno delovanje žlez z notranjim izločanjem in okvara sluha (cisplatin) so le nekatere od poznih posledic sistemskega zdravljenja s citostatiki.

Ne nazadnje je treba omeniti tudi nastanek tako imenovanih novih primarnih rakov, ki so definirani kot tumorji, ki se pojavijo pri osebi, zdravljeni zaradi raka, in so po histopatološki sliki drugačnega tipa, kot je bil primarni. Pri odraslih, ki so bili v otroštvu zdravljeni zaradi raka, so posebej pogoste sekundarne akutne mieloične levkemije, karcinom ščitnice in karcinom dojke ter tumorji osrednjega živčevja. Predvsem pri slednjih je verjetno pomembna vzročna povezava z radioterapijo primarnega tumorja. Zaradi poznih posledic je pomembno, da so osebe, zdravljene zaradi raka v otroštvu, pod dosmrtnim nadzorom specializirane ambulante za pozne posledice.

LITERATURA

1. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medical products for human use. Dosegljivo na: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:EN:PDF>
2. Pritchard-Jones K, Lewison G, Camporesi S, Vassal G, Ladenstein R, Benoit Y, et al. The state of research into children with cancer across Europe: New policies for a new decade. *Ecancermedicalsecience* 2011; 5: 210.
3. Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004 (Text with EEA relevance). Dosegljivo na: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:EN:PDF>
4. Tallen G, Dworzak M, Gadner H, Masera G, Schrappe M, Biondi A, et al. Imperative of continual support by the European Community for future advances in paediatric oncology in Europe: Meeting report of the EC-funded science-communication project DIRECT "Overcoming cancer with research". *Memo* 2009; 2: 234–45.

RAK ŽLEZ SLINAVK

Primož Strojan

Povzetek. Tumorji žlez slinavk so pri človeku redka bolezen; še redkejši so njihovi maligni tumorji. Bolj kot njihov klinični pojav je zanimiva njihova izjemna histološka heterogenost, ki mnogokrat ne dovoljuje natančne histopatološke opredelitve. Osnovni diagnostični postopek je pri tumorju žleze slinavke sicer preprost, ker je področje lahko dostopno in v splošnem dobro pregledno. Za ozdravljenje poskrbi popolna kirurška odstranitev tumorja oziroma prizadete žleze, v izbranih primerih tudi področnih bezgavk na vratu. Radioterapija je indicirana, kadar je verjetnost ponovitve bolezni po operaciji večja, ko je tumor nemogoče kirurško odstraniti, pri bolnikih v slabem splošnem stanju ali kadar ne dovolijo operacije. Učinkovite sistemske terapije ni. V prispevku so opisane osnovne značilnosti tumorjev žlez slinavk (epidemiologija, etiologija, naravni potek bolezni), diagnostični in terapevtski postopki ter predstavljeni podatki za Slovenijo.

UVOD

Tumorji žlez slinavk so redki. Klinično so izjemno heterogena skupina neoplazem, izmed katerih je le okoli petina malignih. Mednje prištevamo tumorje velikih in malih žlez slinavk – parnih obušesnih (parotidnih), podčeljustnih (submandibularnih) in podjezičnih (sublingvalnih) žlez kot tudi drobnih submukoznih žlezic kjer koli v zgornjem prebavnem in dihalnem traktu. Večina, 85 % tumorjev vznikne v obušesnih žlezah slinavkah, kjer so 10-krat pogostejši kot v podčeljustni žlezi ali malih žlezah slinavkah, in 100-krat pogostejši kot v podjezični žlezi. Najpogostejše mesto vznika tumorjev malih žlez slinavk je trdo nebo, kjer izraste 50 % teh tumorjev (1).

Delež malignih tumorjev se spreminja glede na mesto rasti. Medtem ko je malignih le 25 % tumorjev obušesnih žlez, 50 % tumorjev podčeljustnih žlez in ≥ 65 % tumorjev malih žlez slinavk, so maligni praktično vsi (> 90 %) tumorji v podjezičnih žlezah. Večina malignih tumorjev obušesnih žlez raste v povrhnjem režnju; pri otrocih je malignih več kot polovica tumorjev te žleze (pri odraslih le 15–25 %) (1).

POGOSTOST IN ETIOLOGIJA

Letna incidenca vseh tumorjev žlez slinavk znaša 2,5–3 nove primere na 100.000 prebivalcev, kar pomeni za Slovenijo okoli 60 novih primerov na leto oziroma 12 primerov z značilnostmi malignih tumorjev. Slednjih je manj kot 0,3 % vseh primerov raka pri človeku in okoli 3–4 % primerov raka glave in vratu (2, 3).

Trenutno ne moremo nobenega dejavnika prepričljivo povezati z nastankom tumorjev žlez slinavk. Tobak in alkohol kot tradicionalna etiološka dejavnika pri ploščatoceličnem karcinomu glave in vratu pri nastanku tumorjev žlez

slinavk nimata nikakršne vloge. Zvezo različne jakostne stopnje so našli med nastankom teh tumorjev in obsevanjem področja glave in vratu zaradi benignih sprememb (akne, tinea capitis), z obsevanjem preživelih po eksploziji atomskih bomb na Japonskem ter z izpostavljenostjo nekaterim snovem na delovnem mestu (v gumarski, kleparski in lesni industriji, rudnikih azbesta). Vpletenost v nastanek tumorjev žlez slinavk pripisujejo – z različno stopnjo zanesljivosti – tudi nekaterim virusom: človeškemu virusu imunske pomanjkljivosti tipa 1, človeškemu virusu papiloma tipa 16 in tipa 18, poliomavirusu in virusu Epstein-Barr. Pri Inuitih z Arktike je bila opisana tudi povezava raka dojke pri ženskah s pomanjkanjem vitaminov A in C v hrani (1).

KLINIČNA SLIKA, DIAGNOSTIČNI POSTOPEK IN RAZVRSTITEV

Tumor žleze slinavke se lahko pojavi v katerem koli starostnem obdobju in pri obeh spolih. Tipični bolnik z benignim tumorjem je 40-letnik, medtem ko je povprečna starost bolnika z malignim tumorjem 55 let; med spoloma ni razlik (1).

Prvi zank bolezni velikih žlez slinavk je neboleča zatrdlina (4). Z rastjo tumorja se večja pritisk na okolna tkiva, čemur lahko sledi sprva občasna, nato pa stalna bolečina. Odvisno od lege tumorja se zaradi pritiska oziroma prerasčanja posameznih možganskih živcev, kar kaže na maligno naravo tumorja, pojavijo nezmožnost mimike oziroma premikanja ene strani obraza, rame ali jezika, trizmus (tumorji v obušesni žlezi, prizadetost VII., IX. in XII. živca ali vraščanje v pterigidne mišice); istostransko zmanjšana občutljivost v področju spodnjih zob, spodnje ustnice in dlesni, nezmožnost premikanja ustnega dela jezika, motorična prizadetost obraza (tumorji v podčeljustni žlezi, prizadetost 3. veje V. možganskega in živcev XII in VII); istostranska izguba senzibilitete jezika (tumorji v podjezični žlezi, prizadetost 3. veje V. živca). Iz navedenega sledi, da je sestavni del pregleda bolnika z oteklino v področju žleze slinavke poleg natančnega ogleda in palpacije (bimanualne; za oceno velikosti, konsistence in premakljivosti od okolnih struktur oziroma kože) tudi pregled statusa sosednjih možganskih živcev.

Manjši tumorji žlez slinavk so zaradi lahke dostopnosti palpaciji redko predmet radiološke obdelave. Pri večjih tumorjih, recidivih, sumu na vraščanje v globoki reženi obušesne žleze in morebitnih nevroloških izpadih, ki običajno nakazujejo maligno naravo procesa, je umestno vsaj ultrazvočno (UZ) slikanje; pri tumorjih žlez slinavk sta slikovni preiskavi izbire računalniška tomografija (CT) ali magnetnoresonančno slikanje (MR), ki sta komplementarni preiskavi. Pozitronska emisijska tomografija (PET) običajno ne zveča natančnosti oceni lokalne razširjenosti bolezni (4).

Z nobeno od navedenih slikovnih metod pa ne moremo razlikovati benignih od malignih tumorjev. Za tovrstno opredelitev je treba narediti aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, katere občutljivost in specifičnost glede razpoznavne malignih značilnosti v citološkem vzorcu znašata > 90 % oziroma > 95 %. Preiskava omogoča tudi razlikovanje primarnih od metastatskih malignih tumorjev slinavk, kar je pomembno zaradi odločitve o potrebnih dodatnih diagnostičnih preiskavah (4).

Čeprav je zasevanje v področne bezgavke na vratu in v oddaljene organe v prvi vrsti odvisno od histološkega tipa tumorja, sodi v standardni nabor preiskav pri bolnikih s tumorjem žleze slinavke še pregled hematoloških in biokemičnih parametrov, UZ pregled vratu in rentgensko slikanje prsnih organov. Te preiskave glede na klinično sliko in histološki tip tumorja po potrebi dopolnjuje CT prsnega koša, UZ/CT trebuha in scintigrafija skeleta in/ali PET (4). Rezultati retrospektivnih raziskav kažejo, da je verjetnost zasevanja v področne bezgavke manjša od verjetnosti za hematogeno širjenje in znaša pri malignih tumorjih obušesnih žlez (vsi histološki tipi) 18 %, pri malignih tumorjih podčeljustnih/podjezičnih žlez pa 28 %. Oddaljeni zasevki se najpogosteje pojavijo v pljučih, kosteh in jetrih: incidenca znaša pri tumorjih malih žlez slinavk 25 %, pri bolnikih z adenoidnocističnim karcinomom pa kar 50 % (1).

Stadij tumorjev velikih žlez slinavk ugotovimo po rezultatih navedenih preiskav in v skladu s pravili razvrstitvenega sistema TNM Mednarodne zveze za boj proti raku (*International Union Against Cancer – UICC*) (5).

HISTOLOŠKI TIPI

Tumorji žlez slinavk so histološko izjemno heterogena skupina bolezni, še posebej maligni tumorji, in so lahko epitelijskega, mezenhimskega ali limfatičnega porekla. Prav zato je citološka opredelitev tkivnega porekla teh tumorjev nezanesljiva. Odločilen je histopatološki pregled odstranjenega tkiva, pri čemer se je treba zavedati dilem pri opredeljevanju histološkega tipa tumorja, ki so posledica kompleksnosti sedanje klasifikacije, redkosti številnih histoloških entitet in možne hkratne najdbe več tkivnih komponent v istem tumorju. Večino malignih tumorjev lahko razvrstimo v dve večji skupini: malo maligne (*low-grade*) in zelo maligne (*high-grade*) tumorje (6).

Najpogostejši histološki tipi malignih tumorjev žlez slinavk so mukoepidermoidni karcinom, adenokarcinom, karcinom eks-pleomorfni adenom, adenoidnocistični karcinom, karcinom aciničnih celic in ploščatocelični karcinom (6). Pogostost posameznih tipov se razlikuje glede na žlezo (tabela 1).

Tabela 1. Pogostost malignih tumorjev žlez slinavk glede na histološki tip in njihove značilnosti (povzeto po 7–10)

Histološki tip	Lokacija [%]			Značilnosti	Preživetje [%]
	velike žleze	male žleze	skupaj		
Mukoepidermoidni karcinom	21–29	48–53	33	10 % vseh tumorjev slinavk, najpogosteje v obušesni slinavki	5-letno: malo maligni, 76–95 hudo maligni, 30–50
Adenokarcinom (brez drugih oznak)	8–17	4–5	5	stopnja malignosti sovpada s preživetjem	5-letno: 76–85
Karcinom eks pleomorfni adenom	15	1–2	9	transformacija iz benignega pleomorfnega adenoma v karcinom pri 5 % primerov, področni zasevki v 25 % in oddaljeni zasevki v 26–32 %	10-letno: 23–30
Adenoidnocistični karcinom	11–16	15–23	24	tendencia perinevralnega širjenja in zasevanja v pljuča, dolgotrajno (10–20 let) preživetje tudi v primerih metastatske bolezni	5-letno: 50–90 10-letno: 30–67 15-letno: 25
Karcinom acinarnih celic	14–17	1–4	7–17	malo maligni tumor, najpogosteje v obušesni slinavki, področni zasevki v 5–10 %, pljučni zasevki kasno v poteku bolezni	zaradi tumorja umre 16 % bolnikov
Nediferencirani & ploščatocelični karcinom	13–23	≤ 1	11	primarni tumorji izjemno redki, po večini gre za zasevke karcinoma kože skalpa ali obraza v obušesno slinavko	5-letno: 24 10-letno: 18

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

Popolna kirurška odstranitev primarnega tumorja in – glede na rezultate preiskav oziroma histološki tip tudi področnih bezgavk na vratu – je zdravljenje izbire. Kot pri drugih rakah je tudi pri tumorjih žlez slinavk pogoj, da bolniku priporočimo to vrsto zdravljenja, možnost popolne odstranitve vsega malignega tkiva ob še sprejemljivih okvarah funkcij in sprejemljivem videzu. Poškodbi oziroma resekciji so izpostavljeni predvsem VII. živec in spodnja čeljustnica, pri operaciji na vratu tudi XI. živec, pri čemer velja vodilo, da žrtvujemo te (in druge) strukture, le kadar so preraščene z malignim tkivom (4).

Obsevanje po operaciji je nujno, kadar je verjetnost ponovitve bolezni velika – po nepopolni odstranitvi tumorja (tesni, mikroskopsko ali makroskopsko infiltrirani kirurški robovi), pri velikih tumorjih T4 (vraščanje v kožo, kostne in živčne strukture, preraščanje žlezne kapsule z invazijo v okolna ekstraparenhimska tkiva), pri zelo malignih tumorjih, zasevkih v področnih bezgavkah, raztrosu tumorskih celic med operacijo, po operaciji recidivnega tumorja. Samo radioterapijo uporabimo pri neoperabilnih tumorjih ali pri bolnikih, katerih splošno stanje ne dovoljuje večjega kirurškega posega v splošni anesteziji ali če ga bolnik ne dovoli. Intenzivnost radioterapije je odvisna od namena zdravljenja: lahko je paliativna (z zmanjšanjem tumorske mase poskušamo zmanjšati/odpraviti znake in simptome, ki jih povzročajo), lahko pa bolnika obsevamo z namenom ozdravitve (4). Tudi pri obsevanju – tako kot pri operaciji – si prizadevamo, da bi zdravljenje bolniku povzročilo čim manj težav, kar nam z uporabo sodobnih obsevalnih tehnik (tridimenzionalno konformno obsevanje, intenzitetno modulirana radioterapija – IMRT, volumetrično modulirana ločna terapija – VMAT) v precejšnji meri tudi uspeva (11, 12). Vrsta in predvsem intenzivnost stranskih učinkov je odvisna od lege tumorja, velikosti visokodoznega volumna in prejete doze, ki se pri paliativno obsevanih giblje med 20 in 30 Gy oziroma med 56 in 70 Gy pri obsevanih z namenom ozdravitve. Najpogostejši stranski učinki so vnetje kože in sluznic obsevanega področja, kserostomija in težave s požiranjem (pogosto povzročene že z operacijsko poškodbo/odstranitvijo žleze oziroma priležnega dela požiralnega aparata), osteonekroza, sindrom suhega očesa, okvara sluha, manj verjetno pa lahko obsevanje povzroči nekrozo mehkih tkiv ali obsevanega dela možganov (4).

Za večino histoloških tipov tumorjev ne poznamo učinkovitega sistemskega zdravljenja. Izjema so zasevki ploščatoceličnega karcinoma ali primarni adenokarcinomi žlez slinavk. Kot najučinkovitejša izmed monoterapevtikov sta se izkazala cisplatin in paklitaksel; kombinacije sistemskih terapevtikov večajo delež odzivov na zdravljenje, ne daljšajo pa preživetja. Več uspeha si obetamo od novejših generacij bioloških agensov (13).

PODATKI ZA SLOVENIJO

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je med letoma 1960 in 2008 v Sloveniji za *malignim tumorjem velikih žlez slinavk* zbolelo 416 bolnikov (214 žensk in 202 moška), kar pomeni v povprečju 8,5 bolnikov na leto (14).

Podrobnejša analiza uspešnosti zdravljenja za obdobje 1980–2004 je pokazala, da je v tem obdobju zbolelo v Sloveniji 238 bolnikov, izmed katerih je bilo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani obravnavanih 221 bolnikov (15). Po izključitvi bolnikov z limfomom, benignim tumorjem in takih z nepopolno dokumentacijo je bilo retrospektivno analiziranih 147 primerov. Najmlajši bolnik je imel 7 let in najstarejši 89 let (povprečna starost 58 let); 52 % je bilo žensk in 48 % moških. Obušesna slinavka je bila prizadeta pri 78,9 % bolnikov, podčeljustna pri 18,4 % in podjezična pri 2,7 %. Težave, ki bi bile lahko posledica rasti tumorja, so bolniki opazili od 1 meseca do 30 let pred prvim pregledom pri zdravniku. Tankoigelnna biopsija je bila v diagnostičnem postopku uporabljena pri 84 % primerov. Najpogostejši tkivni tipi tumorjev so bili: mukoepidermoidni (23,1 %), adenoidnocistični (20,4 %), adenokarcinom (19 %), karcinom acinarnih celic (12,2 %), maligni mešani tumor (8,2 %) in nediferencirani/ploščatocelični karcinom (8,1 %); citološko/histološko neopredeljena sta bila 2 primera (1,4 %). Pri 18,4 % bolnikov je bil stadij bolezni opredeljen s TNM I, pri 28,6 % TNM II, medtem ko je bila bolezen stadijev III in IV pri po 26,5 % bolnikov (13).

Bolniki so bili zdravljeni samo z operacijo (21,8 %), operacijo in pooperacijskim obsevanjem (63,3 %) ali samo z radioterapijo (12,2 %); kemoterapijo s paliativnim namenom je prejel en bolnik, samo podporno zdravljenje trije bolniki. Pri 14 izmed 98 bolnikov (14,3 %), ki so bili operirani zaradi tumorja v obušesni slinavki, je bila poleg žleze odstranjena tudi ena ali več okolnih struktur, pri 26 bolnikih (26,5 %) pa je bil prekinjen VII. živec. Področne bezgavke na vratu so bile odstranjene pri 68 izmed 125 operiranih bolnikov (55,4 %). Področne bezgavke so bile obsevane pri 75 od 111 bolnikov (67,6 %), ki so bili zdravljeni (samo/tudi) z radioterapijo. Ob sistemskem razsoju je 7 bolnikov prejelo kemoterapijo in 2 bolnika hormonsko terapijo.

Ob koncu raziskave, ko je znašal povprečni čas sledenja 3,8 let (razpon 0–25 let), je bilo 5-letno preživetje brez lokalne ponovitve bolezni 72,1-odstotno, 10-letno preživetje pa 65,8-odstotno; preživetji brez ponovitve bolezni kjer koli sta dosegali 57,5 oziroma 62,1 %; za bolezen specifični preživetji 66,7 oziroma 57,6 %, celokupni pa 48,7 % oziroma 30,2 %.

ZAKLJUČEK

Enako kot pri drugih tumorjih velja tudi pri tumorjih žlez slinavk, da zgodnja diagnoza pomeni boljše možnosti za zdravljenje z manj stranskimi učinki in

večjo verjetnost za ozdravitev. Zato naj bodo naporu prosvetnih in predvsem zdravstvenih delavcev usmerjeni v osveščanje laične javnosti, da oteklina, ki ne izgine spontano, zahteva strokovno obravnavo. Še posebej zato, ker so ti tumorji redki in čeprav je le manjši del med njimi malignen. Le tako bodo rezultati zdravljenja tudi na tem področju slovenske onkologije lahko primerljivi z rezultati v bolj razvitih evropskih državah.

LITERATURA

1. Foote RL, Olsen KD, Bonner JA, Lewis JE. Salivary gland cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical radiation oncology*. Philadelphia: Elsevier, 2007: 781–99.
2. Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. *Oral Dis* 2001; 8: 229–40.
3. Van Dijk BAC, Gatta G, Capocaccia R, Pierannunzio D, Strojjan P, Licitra L. The RARE-CARE working group. Rare cancers of the head and neck area in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48: 783–96.
4. Strojjan P, Šmid L, Zakotnik B. Raki glave in vratu. In: Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, Strojjan P, Žgajnar J, editors. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009: 254–71.
5. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010: 54–7.
6. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World health organization classification of tumours: Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press, 2005; 209–81.
7. Wahlberg P, Anderson H, Björklund A, Möller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands – a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol* 2002; 38: 706–13.
8. Yih WY, Kratochvil FJ, Stewart JC. Intraoral minor salivary gland neoplasms: Review of 213 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 805–10.
9. Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM. Relative frequency of intra-oral minor salivary gland tumors: A study of 380 cases from northern California and comparison to reports from other parts of the world. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 207–14.
10. Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol* 2008; 44: 407–17.
11. Strojjan P, Verk T, Hudej R. Intenzitetno modulirano obsevanje (IMRT) zdaj tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. *Onkologija* 2010; 14: 92–6.
12. Peterlin P, Kuduzović E, Strojjan P. VMAT – volumetrična modulirana ločna terapija. *Onkologija* 2012; 16: 33–9.
13. Surakanti SG, Agulnik M. Salivary gland malignancies: The role for chemotherapy and molecular targeted agents. *Semin Oncol* 2008; 2: 309–19.
14. *Rak v Sloveniji 2008*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2011.
15. Rajer M. Rezultati zdravljenja malignih tumorjev velikih žlez slinavk na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v letih 1980–2004. [magistrska naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, 2009.

RAK JETRNIH CELIC

Borut Štabuc, Lojze Šmid

Povzetek. Rak jetrnih celic, najpogostejši primarni rak jeter, navadno vznikne v poprej cirotično spremenjenih jetrih. Redni ultrazvočni pregledi trebuha bolj ogroženih s tem rakom (tistih z jetrno cirozo ali nekaterih s kroničnim virusnim hepatitisom B in C) omogočajo zgodnjo prepoznavo bolezni, kar pomembno izboljša uspeh zdravljenja in preživetje bolnikov. Postavitev diagnoze je mogoča le s slikovnimi preiskavami, ki jim je lahko pridružena tudi biopsija. Izbira zdravljenja je odvisna od razširjenosti tumorja, stopnje jetrne okvare in stanja splošne telesne zmogljivosti bolnika. Bolnike z začetno jetrno okvaro lahko, če to dopušča razširjenost tumorja, zdravimo s kirurško resekcijo, ob bolj napredovali jetrni okvari pa je mogoče lokalno zdravljenje z alkoholno ali radiofrekvenčno ablacijo ali transarterijsko (kemo)embolizacijo. Bolniki z razširjeno boleznijo in ohranjenim jetrnim delovanjem lahko prejmejo peroralni večkinazni zaviralec, sorafenib.

UVOD

Rak jetrnih celic (hepatocelularni karcinom, HCC) je najpogostejši primarni jetrni rak, zbolevnost za njim pa se zadnja desetletja veča tako v svetu, kot tudi pri nas. V Sloveniji je leta 2008 za njim zbolelo 160 oseb (1). Na svetu je HCC šesti najpogostejši rak, 80 % bolnikov je prebivalcev Azije ali Afrike. V Evropi, Severni Ameriki in na Japonskem je pojav HCC najpogosteje povezan s kroničnim virusnim hepatitisom C ali alkoholno jetrno cirozo, bolniki iz Azije in Afrike pa za HCC zbolijo večinoma zaradi kroničnega virusnega hepatitisa B. Redkejši vzroki za nastanek HCC so avtoimunski hepatitis, primarna biliarna ciroza in nealkoholni steatohepatitis (NASH) (2). Ob epidemiji debelosti v zadnjih letih narašča tudi prevalenca NASH (v ZDA je ocenjena na 5 %), kar utegne čez več desetletij dodatno zvečati tudi incidenco HCC (3). Skoraj 90 % bolnikov s HCC ima jetrno cirozo, le pri bolnikih s kroničnim virusnim hepatitisom B se HCC pogosto pojavi pred nastopom jetrne ciroze.

HCC spada med rake s slabim petletnim preživetjem. Petletno relativno preživetje slovenskih bolnikov, zbolelih v letih 2004–2008, je bilo 8-odstotno (1). Možnosti prepoznave HCC in njegovega zdravljenja so se v zadnjih letih sicer razširile, vendar pa izid zdravljenja ostaja tesno povezan z napredovalostjo bolezni ob njenem odkritju. Ob neznačilni klinični sliki, a jasno opredeljeni skupini bolnikov, ki jo bolezen ogroža, je zato ključnega pomena dosledno izvajanje programa zgodnjega odkrivanja HCC.

ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA JETRNIH CELIC

Redni ultrazvočni pregledi trebuha (opravljeni vsakih 6 mesecev) pri bolnikih, hudo ogroženih s HCC, omogočajo zgodnjo prepoznavo bolezni in zato dokazano izboljšajo uspešnost zdravljenja in preživetje. Med najbolj ogrožene sodijo bolniki z jetrno cirozo, povzročeno s kronično okužbo z virusom hepatitisa B (za HCC jih zbolijo 3–8 % letno) ali C (3–5 % letno), in bolniki z napredovalo primarno biliarno cirozo (3–5 % letno); le nekoliko manj so ogroženi bolniki s cirozo drugih etiologij. V program zgodnjega odkrivanja je smiselno vključiti tudi bolnike s kroničnim virusnim hepatitisom B brez ciroze (za HCC jih zbolijo 0,5 % letno), ki so starejši od 40 (moški) oz. 50 let (ženske), bolnike s kroničnim virusnim hepatitisom C in napredovalo jetrno fibrozo. Bolnikov, katerim specifičnega zdravljenja HCC zaradi napredovalosti jetrne ciroze ne moremo nuditi (Child-Pough C, ki niso morebitni kandidati za presaditev jeter), v program zgodnjega odkrivanja ne vključujemo (4).

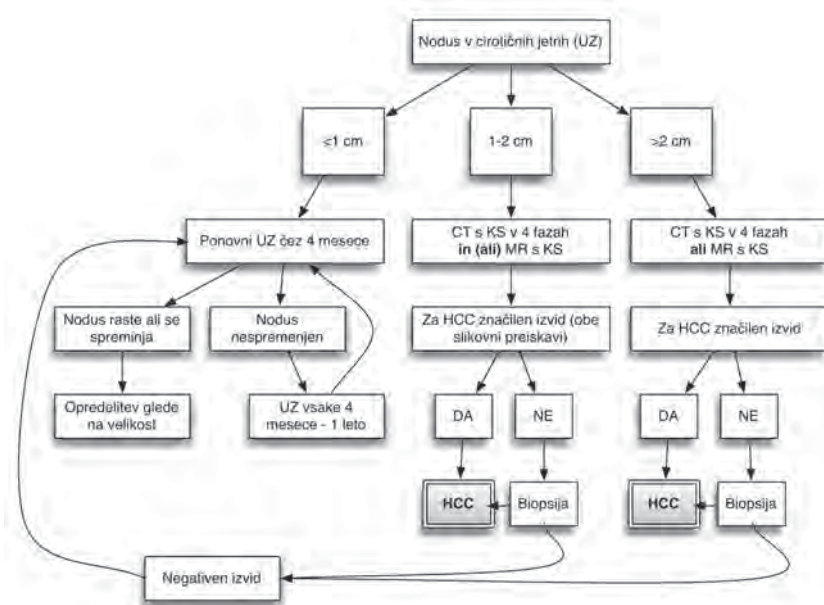
Določanje serumske koncentracije alfa-fetoproteina (AFP) se zaradi nezadostne diagnostične vrednosti ni izkazalo za koristno. Optimalna prazna vrednost koncentracije AFP, ki je 20 ng/ml, ima za prepoznavo HCC le 60-odstotno občutljivost, saj se njegova serumska koncentracija le redko pomembno zviša pri drobnoceličnih HCC. Ker vrednost AFP pri ljudeh s kronično jetrno boleznijo pogosto niha, tudi ko nimajo HCC, daje kombinacija ultrazvočnih pregledov in določanja AFP pri zgodnjem odkrivanju veliko napačno pozitivnih najdb (7,5 %) in zato ni priporočena (4, 5).

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Ultrazvočno odkrite jetrne spremembe je treba dodatno slikovno opredeliti, pristop in izbira preiskav pa je odvisna od velikosti spremembe (slika 1). Za HCC je značilna dobra arterijska ožiljenost (hipervaskularnost), zato so pri prepoznavi HCC uporabne slikovne preiskave, ki dobro prikažejo razliko v prekrvljenosti sprememb in jetrnega parenhima. Pri obeh načinih slikanja, računalniškotomografskem (CT) in magnetnoresonančnem (MR), je nujna uporaba ustreznih kontrastnih sredstev (6).

Spremembe v cirotičnih jetrih, *manjše od enega centimetra*, terjajo spremljanje z uporabo ene izmed slikovnih metod vsake 4 mesece eno leto. Tiste, velike *od enega do dveh centimetrov*, je treba diagnostično ovrednotiti z dvema različnima slikovnimi metodama. Značilni vzorec privzema kontrastnega sredstva v arterijski fazi, viden z uporabo obeh izbranih metod, zadošča za postavitve diagnoze HCC. Če ena ali obe uporabljeni metodi ne prikažeta značilnega vzorca ojačenja, je potrebna biopsija. Pri spremembah, ki so *večje od dveh centimetrov*, zadošča za postavitve diagnoze HCC že značilni izvid ene slikovne metode.

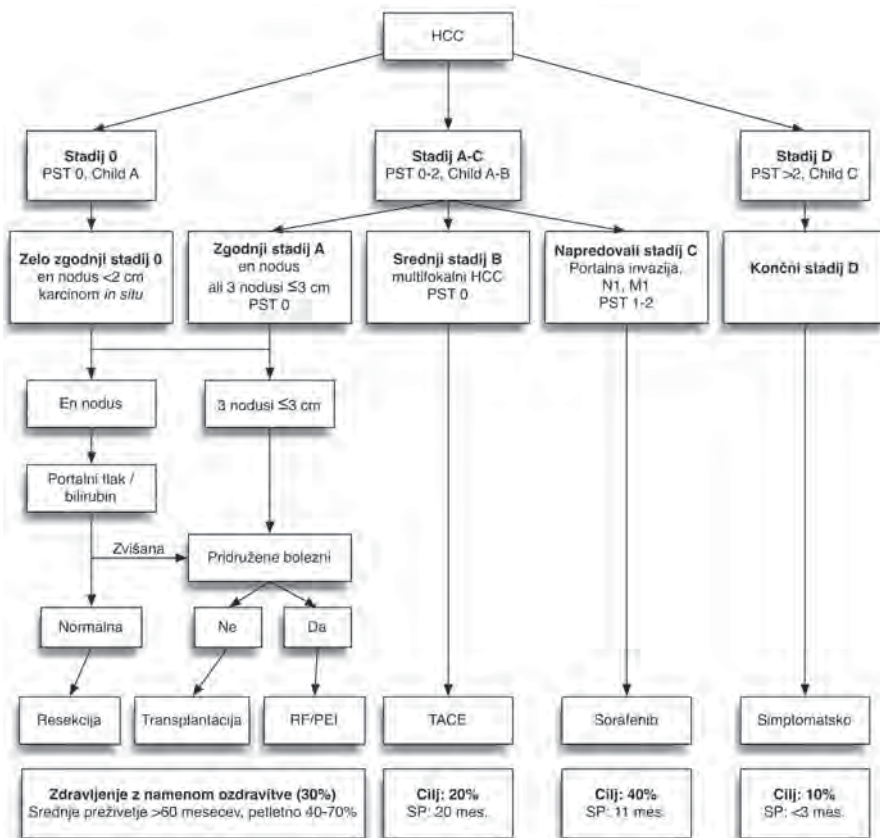
Perkutana igelna biopsija je potrebna pri vseh jetrnih spremembah, ki vzniknejo v necirotičnih jetrih in tistih, kjer postavitve diagnoze HCC ni mogoča z uporabo kombinacije slikovnih preiskav. Igelna biopsija je zaradi težavnega vzorčenja nezanesljiva zlasti pri diagnostiki drobnih tumorjev, velikih 1 do 2 cm (7). Pri bolnikih z nediyagnostičnim izvidom biopsije je treba skrbno spremljati velikost sprememb in uporabiti dodatne slikovne metode ali narediti ponovno biopsijo, če se ugotovi, da se večajo.



Slika 1. Diagnostika raka jetrnih celic (HCC). Izbira preiskav je odvisna od velikosti jetrne spremembe, računalniškotomografska (CT) in magnetnoresonančna (MR) preiskava morata biti opravljeni z ustreznim kontrastnim sredstvom

Določanje stadija bolezni omogoči natančnejšo napoved poteka bolezni in je v pomoč pri načrtovanju zdravljenja. Pri HCC so za izbiro načina zdravljenja ključni razširjenost tumorja, splošno zdravstveno stanje bolnika in stopnja jetrne okvare. Te dejavnike v shemi točkovanja vključuje razvrščanje *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* (8), ki določi stadij bolezni in tako opredeli začetni pristop k zdravljenju (slika 2).

Ocena jetrne funkcije in stopnje jetrne okvare temeljita na kliničnem pregledu in laboratorijskih preiskavah (serumskih koncentracij bilirubina, transaminaz, alkalne fosfataze, laktatne dehidrogenaze, albumina, proteinov, določanja protrombinskega časa in INR). Child-Pughova shema točkovanja, ki zajema tako klinične kot laboratorijske kazalce jetrnega delovanja, omogoča razvrstitev bolnikov s kronično jetrno okvaro v tri prognostične razrede (A, B in C).



Slika 2. Stadij jetroceličnega karcinoma (HCC) po merilih Barcelona Clinic Liver Cancer in načini zdravljenja glede na stadij. Pri HCC so za izbiro načina zdravljenja ključni razširjenost tumorja, splošno zdravstveno stanje bolnika (PST) in stopnja jetrne okvare (Child A–C).

Legenda: PEI – alkoholna sklerozacija tumorja; RFA – radiofrekvenčna ablacija;

TACE – transarterijska kemoembolizacija

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bolnikov s HCC terja usklajeno sodelovanje hepatologov, radiologov, intervencijskih radiologov, kirurgov, patologov in onkologov.

Resekcija dela jeter je zdravljenje z namenom ozdravitve, namenjeno bolnikom z zgodnjim HCC, katerih splošno stanje dopušča tovrstni poseg. Pri ustrezno izbranih bolnikih z ohranjenim delovanjem jeter (Child-Pugh A), brez portalne hipertenzije in zgodnjim HCC je petletno preživetje celo do 70-odstotno. Vendar hkrati velja, da se bolezen po 5 letih ponovi pri več kot 70 % operiranih (10).

Presaditev jeter pri bolnikih z zgodnjim HCC omogoči odstranitev tako zaznanih kot tudi drobnih, nezaznanih tumorjev in je hkrati najboljši način zdravljenja jetrne ciroze (11). Primerna je le za bolnike, ki imajo en sam tumor, velik do 5 cm, ali tri tumorje, velike do 3 cm (t.i. *milansko* merilo), saj je preživetje po presaditvi jeter pri bolnikih z bolj razširjenim HCC slabše kot po drugih načinih zdravljenja. Načeloma velja tudi, da pri teh bolnikih ne smejo biti hkrati izpolnjeni pogoji za kirurško resekcijo. Tako je presaditev jeter začetno zdravljenje bolnikov z zgodnjim HCC in zmerno ali močno napredovalo cirozo (Child-Pugh B ali C).

Cilj **lokalnega zdravljenja HCC** je povzročitev usmerjenega propada tumorskih celic. Osnovna pristopa k lokalnemu zdravljenju sta dva, ablacija in embolizacija. Učinkovitost ablacije ne dosega rezultatov kirurškega zdravljenja (resekcije ali presaditve), zato je lokalno zdravljenje namenjeno bolnikom, pri katerih resekcija ali transplantacija nista mogoči.

Najpogosteje uporabljeni metodi ablacije HCC sta *perkutana alkoholna sklerozacija (PEI)* in *radiofrekvenčna ablacija (RFA)*. Zdravljenje z ablacijo mora zajeti ves tumor in je zato primerno le za zdravljenje majhnih tumorjev velikosti 4 cm ali manj (12). Za zdravljenje lezij, velikih 3–5 cm, je mogoča kombinacija ablacije in embolizacije.

Transarterijska embolizacija (TAE) in *transarterijska kemoembolizacija (TACE)* sta najpogosteje uporabljeni obliki zdravljenja z dokazanim izboljšanjem preživetja pri bolnikih v srednjem stadiju HCC (stadij B po razvrstitvi BCLC). Gre za perkutano vbrizganje medikamenta selektivno v arterijo, ki prehranjuje tumor – pri TAE embolizacijskih delcev, pri TACE pa kemoterapevtika v kombinaciji z nosilcem (13). Srednji čas preživetja pri tovrstnem zdravljenju je 20 mesecev. Kemoterapevtik (najpogosteje doksorubicin) pri TACE kombiniramo z embolizacijskimi sredstvi ali mikrodelci (DEB – *drug eluting beads*). Ti nase vežejo doksorubicin, kar omogoča počasno in nadzorovano sproščanje učinkovine v tarčnem tkivu, ki se začne šele ob stiku s krvjo. Tako zmanjšajo uhajanje zdravila v sistemski obtok in s tem povezane neželene učinke zdravljenja.

Pri bolnikih z inoperabilnim HCC s trombozo portalne vene so v II. fazi kliničnega preskušanja *radioembolizacije* z Itrijem 90 dosegli precejšen odziv in dobro toleranco (14). Kljub obetavnim prvim rezultatom še ni podatkov o izboljšanju preživetja bolnikov, zato je uporaba radioembolizacije z Itrijem 90 omejena na raziskave in je v rednem kliničnem delu še ne uporabljamo.

Sistemsko zdravljenje. Večina bolnikov s HCC ima ob diagnozi napredovalo obliko bolezni. Klinične raziskave sistemske uporabe kemoterapevtikov (npr. doksorubicina) so bile pri bolnikih s HCC neuspešne. Večinoma je bil odziv na zdravljenje majhen, neželenih sopojavov pa veliko. Zaenkrat ni dokazov o pozitivnem vplivu kemoterapevtskega zdravljenja na preživetje bolnikov s HCC.

Dve klinični raziskavi III. faze in ena klinična raziskava II. faze so nedavno vrednotile vlogo sorafeniba, oralnega večkinaznega zaviralca, ki zavira tako proliferacijo tumorskih celic kot tudi angiogenezo, pri zdravljenju HCC. V klinično raziskavo III. faze, imenovano *Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma (SHARP)*, so vključili 602 bolnika s HCC, ki je napredoval po lokalnem zdravljenju ali za lokalno zdravljenje ni bil primeren (15). Pri 70 % vključenih bolnikov je tumor vraščal v žile ali so že imeli oddaljene metastaze. Ob tem je imelo več kot 95 % bolnikov dobro ohranjeno jetrno delovanje (Child-Pugh A) in dobro splošno telesno zmogljivost (ECOG 0 ali 1). Najpogostejši etiološki dejavniki so bili virusni hepatitis C, zloraba alkohola in virusni hepatitis B (29, 26 in 19 %). Srednje preživetje je bilo v skupini, ki je prejela sorafenib, pomembno daljše (10,7 proti 7,9 mesecem). V azijsko-pacifiško raziskavo III. faze so vključili 226 bolnikov; 97 % bolnikov je imelo dobro ohranjeno jetrno delovanje (Child-Pugh A) in več kot 70 % vključenih bolnikov je imelo virusni hepatitis B. Bolniki so imeli več simptomov in bolj napredovalo bolezen kot v raziskavi SHARP, srednje preživetje je bilo 6,5 meseca v študijski in 4,2 meseca v kontrolni skupini (16).

Učinek sorafeniba je najboljši pri bolnikih z dobrim splošnim stanjem ECOG 1–2 in s HCC v cirotično spremenjenih jetrih zaradi kroničnega uživanja alkohola ali s HCC v cirotično spremenjenih jetrih po virusnem hepatitisu C. Bolniki so sorafenib dobro prenašali, med neželenimi učinki so bili najpogostejši driska, izguba telesne teže in reakcija roka-noga.

Podatkov o učinkovitosti sorafeniba pri bolnikih z jetrno funkcijo po Child-Pugh B je malo. Srednje preživetje teh bolnikov je ob zdravljenju s sorafenibom krajše kot pri bolnikih z dobro jetrno funkcijo (14 proti 41 tednom), jetrna okvara pa večja tudi toksičnost zdravila in zato zahteva prilagojeno odmerjanje sorafeniba.

Sorafenib je tako priporočen za zdravljenje bolnikov z jetrno funkcijo po Child-Pugh A ali B in neresektabilno (lahko metastatsko) boleznijo, ki je ni mogoče zdraviti s presaditvijo.

ZAKLJUČEK

Obravnava bolnikov s HCC je izrazito multidisciplinarna. Prognoza pri HCC se je v zadnjih letih pomembno izboljšala, predvsem zaradi skrbnega programa zgodnjega odkrivanja HCC pri z njim bolj ogroženih bolnikih. Hkrati je velik napredek tudi možnost zdravljenja s presaditvijo jeter in dokazana učinkovitost sorafeniba pri napredovali bolezni, kar je sprožilo raziskave o njegovi učinkovitosti v kombinaciji s kemoembolizacijo in po kirurški resekciji.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2011.
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S35–50.
3. Takamatsu S, Noguchi N, Kudoh A, Nakamura N, Kawamura T, Teramoto K, et al. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 609–14.
4. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48: 599–641.
5. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999; 6: 108–10.
6. Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 343–8.
7. Volk ML, Marrero JA. Early detection of liver cancer: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 60–6.
8. Wang JH, Changchien CS, Hu TH, Lee CM, Kee KM, Lin CY, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona clinic liver cancer staging for hepatocellular carcinoma – Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1000–6.
9. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434–40.
10. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–9.
11. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: 111–22.
12. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11: 1117–26.

13. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–9.
14. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Hunter RD, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol* 2006; 94: 572–86.
15. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.
16. Cheng A, Kang YK, Chen CL, Tsao C, Qin S, Kim J, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): Abstract 4509.

NEVROENDOKRINI TUMORJI PREBAVIL

Erika Kovačič-Palli

Povzetek. Neuroendokrini tumorji (NET) prebavil so heterogena skupina redkih neoplazij, ki se razvijejo iz neuroendokrinih celic embrionalnega črevesa predvsem v želodčni sluznici, tankem in debelem črevesu, danki in v trebušni slinavki. Bolniki s funkcijskimi NET imajo simptome, ki so odvisni od vrste biološko aktivnih snovi, ki jih izločajo tovrstni tumorji, bolniki z nefunkcijskimi NET pa imajo različne in neznačilne simptome in znake. V diagnostiki se uporabljata – poleg drugih metod – tudi določanje vrednosti serumskega kromogranina A in scintigrafija somatostatinskih receptorjev z radioaktivno označenim oktreotidom. Za zdravljenje se poleg radikalne kirurgije uporabljajo še razne vrste blažilnega zdravljenja. Najnovejše raziskave potrjujejo, da so tarčna zdravila v kombinaciji s somatostatinskimi analogi uspešna predvsem pri zdravljenju napredovalih tumorjev trebušne slinavke. Natančneje so prikazane posebnosti želodčnih NET.

Kljub napredku pri prepoznavanju in zdravljenju bolnikov z NET se njihovo preživetje v zadnjih desetletjih ni bistveno spremenilo.

UVOD

Neuroendokrini tumorji (NET) prebavil so heterogena skupina redkih neoplazij, ki se razvijejo iz neuroendokrinih celic embrionalnega črevesa predvsem v želodčni sluznici, tankem in debelem črevesu, danki in trebušni slinavki. Če izločajo hormone in/ali vazoaktivne peptide, lahko sprožijo klinično specifične hormonske sindrome. Po tem tovrstne tumorje delimo v funkcijske in nefunkcijske. NET so kljub napredku pri njihovem prepoznavanju pogosto spregledani; do dokončne diagnoze preteče povprečno 5–7 let.

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih ameriške baze podatkov (SEER) je bila leta 2004 incidenca vseh NET, ki se je v zadnjih tridesetih letih večala, 5,25/100.000 prebivalcev. Letna incidenca NET tankega črevesa je 0,95/100.000, danke 0,86/100.000, trebušne slinavke 0,32/100.000 in želodca 0,30/100.000 prebivalcev letno (1). Gastroenteropankreatični NET se lahko razvijejo v katerem koli življenjskem obdobju, najpogosteje pa po 50. letu starosti. Izjema je NET slepiča, ki je najpogostejši okrog štiridesetega leta starosti. Bolniki z multiplo endokrino neoplazijo tipa 1 (MEN-1) ali z boleznijo von Hippel-Lindau (vHL) lahko zbolijo že petnajst let prej. NET so nekoliko pogostejši pri moških.

KLASIFIKACIJA

NET histološko razvrščamo po klasifikacijskem sistemu Svetovne zdravstvene organizacije. Leta 2010 je bila objavljena najnovejša razvrstitev, ki se

nekoliko razlikuje od tiste iz leta 2000. Po novi klasifikaciji so vsi NET opredeljeni kot neoplazije. Tako tudi tumorji s šibko proliferacijo niso več benigne spremembe, saj se vsi NET potencialno lahko razvijejo v karcinom (2). Klasifikacija temelji na histološki oceni *gradusa* tumorja, ki odseva njegov proliferacijski potencial. Pri oceni proliferacije histolog upošteva proliferacijski indeks Ki67 in/ali število mutacij na 10 polj velike povečave (3). NET, pri katerih je $Ki67 \leq 2\%$, imajo *gradus* 1 (G1), tisti s $Ki67 3\text{--}20\%$ *gradus* 2 (G2) in tisti s $Ki67 > 20\%$ *gradus* 3 (G3). Glede na to razvrstimo NET po klasifikaciji iz leta 2010 v NET G1, NET G2, NET G3, v mešane adeno-nevroendokrine karcinome (MANEC) in v hiperplastične ali preneoplastične lezije (2). Od leta 2006 velja za NET posebna TNM-klasifikacija, ki je organsko specifična in je podlaga za določanje stadija bolezni.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOZA

Bolniki s funkcijskimi NET imajo simptome, ki so odvisni od vrste biološko aktivnih snovi, ki jih izločajo tovrstni tumorji. Tako imajo bolniki s karcinoidnim sindromom največkrat značilne pordečitve obraza in zgornjega dela prsnega koša, drisko, bronhokonstrikcijo in znake desnostranskega srčnega popuščanja ob izraziti karcinoidni bolezni. Bolniki s Zollinger-Ellisonovim sindromom opisujejo bolečino v epigastriju, drisko in znake gastroezofagealne refluksne bolezni. Pri glukagonskem sindromu so značilne kožne spremembe, pri vipomu pa huda driska z znaki izsušitve.

Bolniki z nefunkcijskimi NET imajo klinične znake, ki so različni in neznačilni, saj so odvisni od organa, iz katerega vzniknejo, od lege tumorja, invazije v sosednja tkiva in morebitnih zasevkov. Lahko tožijo o bolečini, pojavijo se zlatenica, hujšanje, krvavitev iz prebavil, spremenjen ritem iztrebljanja blata, redkeje znaki zapore votlega organa (4). Skoraj vsi imajo zvečano vrednost serumskega kromogranina A, kar olajša diagnozo, zato ob utemeljenem kliničnem sumu na NET najprej določimo vrednost serumskega kromogranina A. Vrednost kromogranina A moramo ustrezno vrednotiti, saj je lahko pri raznih boleznih in ob jemanju nekaterih zdravil lažno zvečana. Tako ugotovimo večjo vrednost kromogranina A tudi pri karcinomu prostate, ledvični in srčni odpovedi, feokromocitomu, medularnem karcinomu ščitnice, esencialni hipertenziji, neurofibromatozi, kroničnem atrofičnem gastritisu in ob jemanju zaviralcev protonske črpalke. Kromogranin A je občutljiv označevalec za oceno napredovanja bolezni. Vsebnost 5-hidroksiindolacetne kisline (5-HIAA) v urinu moramo določiti vedno v vsaj dveh vzorcih 24-urnega urina (5). Večina referenčnih centrov za NET priporoča scintigrafijo somatostatinskih receptorjev z radioaktivno označenim oktrotidom kot prvo diagnostično preiskavo. S to metodo, ki zajame celotno telo, odkrijemo 80–90 % NET, kolikor jih ima somatostatinske receptorje. Za odkrivanje NET želodca

in debelega črevesa je najpomembnejša endoskopska diagnostika, ki omogoča hkratno biopsijo in s tem histološko diagnozo, pri tumorjih tankega črevesa pa včasih uporabimo kapsulno endoskopijo. Z endoskopsko ultrazvočno preiskavo ugotavljamo razširjenost neuroendokrinih tumorjev želodca, trebušne slinavke in danke. Za določanje razširjenosti bolezni pred odločitvijo o zdravljenju opravimo ultrazvočno preiskavo, še pogosteje pa računalniško tomografijo (CT) in/ali magnetnoresonančno slikanje (MRI), posebno pri bolnikih s pozitivnim izvidom oktreotidne scintigrafije, kadar nimamo na voljo kombinirane CT/MR oktreoskenske preiskave za natančnejše morfološko lociranje. V razvitejših centrih uporabljajo pozitronsko emisijsko tomografijo s posebnimi, za tovrstne tumorje primernimi označevalci, npr. z radioaktivno označenim fluorom, 5-hidroksitriptofanom ali galijevim oktreotidom. Pri približno 10 % tumorjev, ki nimajo somatostatinskih receptorjev, se ob diagnostični dilemi odločimo za citološko ali histološko biopsijo (6).

Ob postavitvi diagnoze ima 50 % bolnikov omejeno bolezen, 23 % ima zasevke v regionalnih bezgavkah, drugi pa imajo oddaljene zasevke.

ZDRAVLJENJE

Ozdravitev bolnikov omogoča le radikalno kirurško zdravljenje. Za blažilno (paliativno) zdravljenje pri napredovali bolezni so številne možnosti. Timsko se odločimo za tisto, ki ustreza bolnikovi zmogljivosti, spremljajočim boleznim, tumorski proliferacijski aktivnost (*gradusu*) in stadiju. Na voljo so kirurško zdravljenje zasevkov, radiofrekvenčna ablacija, zdravljenje s somatostatinskimi analogi, z interferonom, peptidno radionuklidno zdravljenje z itrijem ali lutecijem, pri tumorjih z velikim proliferacijskim indeksom pa embolizacija ali kemoterapija (7). V najnovejših raziskavah se je pokazalo, da so uspešna tarčna zdravila v kombinaciji s somatostatinskimi analogi, in to predvsem pri zdravljenju napredovalih tumorjev trebušne slinavke (8). Presaditev jeter je smiselna pri izbranih mlajših bolnikih z jetrnimi metastazami, pri katerih ni bil poprej že odstranjen primarni NET tankega črevesa in pri katerih ni znakov zunajjetrnega razsoja bolezni (9). Pri vseh bolnikih, ki so bili zdravljeni radikalno kirurško, opravimo tri do dvanajst mesecev po operaciji preiskave za ugotavljanje uspešnosti zdravljenja; nato spremljamo njihovo stanje dvakrat letno. Bolnike z dokazanimi zasevki preiskujemo na tri mesece.

POSEBNOSTI ŽELODČNIH NEUROENDOKRINIH TUMORJEV

Epidemiologija

Želodčni neuroendokrini tumorji vzniknejo iz celic s podobnimi lastnostmi, kot jih imajo običajne, med seboj različne endokrine celice želodčne sluz-

nice. Pri zdravem razlikujemo pet tipov tovrstnih celic, med katerimi so najštevilnejše ECL-celice (*enterochromafin-like*) v korpusnem in fundusnem delu želodca, ki izločajo histamin. Celice G, ki izločajo gastrin, so v antrumu. Enterokromafinske (EC) celice, ki proizvajajo serotonin, in somatostatinske celice D so posejane po vsej želodčni sluznici. Nedavno so opisali še celice P, ki izločajo hormon grelin, ki stimulira izločanje ravnega hormona (10). ECL-celic in celic G je 50 % vseh želodčnih endokrinih celic. Čeprav neuroendokrine tumorje večinoma tvorijo ECL-celice, so v njih lahko katere koli endokrine celice želodca. Ob kroničnem gastritisu pogosto ugotovimo hiperplazijo antralnih celic G, česar pa ne štejemo za predrakavo spremembo. Hiperplastične in displastične lezije opredelimo morfološko in po velikosti. Displastične spremembe, ki presega 500 µm, so že tumorji (11).

NET želodca obsegajo okrog 8 % vseh NET prebavil in so v zadnjih letih vse pogostejši, kar pripisujejo dostopnejšim in natančnejšim preiskavam, boljšemu poznavanju patologije tovrstnih tumorjev in ustanavljanju registrov. Ocenjena incidenca želodčnih NET je 0,3/100.000 prebivalcev letno, dejanska pa je verjetno večja (12).

Klasifikacija

Želodčni NET najpogosteje vzniknejo iz ECL-celic želodčne sluznice, zato ECL-tumorje ali ECL-ome dodatno kliničnopatološko razvrstimo v tri tipe (2). Tumorji tipa 1 so ECL-tumorji, ki so povezani z difuznim kroničnim atrofičnim gastritisom korpusa želodca. V tip 2 sodijo tumorji, ki vzniknejo v povezavi z multiplo endokrino neoplazijo tipa 1 (MEN1) ali Zollinger-Ellisonovim sindromom in hipertrofično gastropatijo, v tip 3 pa sporadični ECL-tumorji. Za tumorje tipa 1 in 2 je značilna hipergastrinemija. ECL-tumorji tipa 1 zavzemajo največji delež med dobro diferenciranimi NET želodca (80 %), pogostejši so pri ženskah in povezani s hiperplazijo antralnih celic G, ki izločajo gastrin. Razvijejo se kot multiple majhne polipoidne tvorbe, ki so omejene na sluznico ali podsluznico in le redko vraščajo v mišični sloj. Tovrstni tumorji so redkokdaj smrtni. Tumorji tipa 2 so redki (6 %), zrastejo pri obeh spolih enako pogosto in so povezani s hipertrofično hipersekretorno gastropatijo ter hiperplazijo ECL-celic. Metastazirajo lahko v lokalne bezgavke, kar pa ne vpliva bistveno na preživetje bolnikov. ECL-tumorji tipa 3 so ponavadi solitarni, razvijejo se na normalni želodčni sluznici, zaradi česar bolniki nimajo hipergastrinemije. Ocenjujejo, da je delež tovrstnih tumorjev 16 % vseh ECL-tumorjev. Pogostejši so pri moških po 50. letu starosti in so bistveno večji od tumorjev tipa 1 in 2. Lahko vraščajo v globlje sluznične sloje in zasevajo.

Delež slabo diferenciranih NET dosega okrog 6 % vseh želodčnih NET. Nastanejo lahko kjer koli v želodčni sluznici. Moški zbolevajo trikrat pogosteje kot ženske. Večina bolnikov ima ob odkritju bolezní že lokalne ali oddaljene zasevke, zato imajo slabo prognozo; v letu dni jih umre kar polovica (13).

NET lahko izločajo hormone, peptide ali biološko aktivne amine, ki povzročijo značilne klinične simptome. Pri 5–10 % bolnikov s sporadičnim želodčnim NET tipa 3 ali slabo diferenciranim želodčnim NET lahko ugotovimo atipični karcinoidni sindrom. Pri ECL-omih tipa 1 ali 2 pa se tovrstni sindrom pojavi pri manj kot 1 % bolnikov. Zaznamujejo ga temne pordečitve zgornjega dela telesa, znojenje, srbenje, pri nekaterih bolnikih oteklina kože, bronhokonstrikcija, slinjenje in solzenje. Histamin in serotonin, ki sta povzročitelja atipičnega karcinoidnega sindroma, se ponavadi sproščata ob napredovali bolezni z jetrnimi zasevki.

Diagnoza in zdravljenje

Želodčni NET odkrijemo z endoskopsko preiskavo želodca, velikokrat naključno, saj klinični simptomi niso značilni. Priporočajo, da pri gastrokopskem pregledu vedno odvzamemo iz antruma želodca dva, iz fundusa pa štiri biopsijske vzorce in iz največjega polipa vzamemo biopsijski vzorec za histološki pregled. Pri tumorjih tipa 1 in 2 za diagnozo ponavadi zadošča gastroskopija z biopsijo in histološka potrditev NET. Pri tipu 3 je verjetnost, da je bolezen napredovala, večja, zato priporočajo dodatne preiskave za oceno njene razširjenosti. Pri tumorjih, ki so večji od enega centimetra, je priporočljivo opraviti endoskopsko ultrazvočno (EUZ) preiskavo za oceno tumorske invazije v želodčno steno, pri manjših tumorjih pa EUZ ni potreben. Pri bolnikih z ECL-tumorji želodca ob odkritju bolezní določimo serumske vrednosti gastrina in kromogranina A. Vrednost gastrina je pri tumorjih tipa 1 in 2 vedno zvečana (13).

Pri bolnikih z ECL-tumorji tipa 1 ali 2, ki so manjši od 1 cm, polipektomije niso potrebne, ampak zadostuje endoskopsko spremljanje sprememb enkrat letno. Pri večjih tumorjih, ki ne vraščajo v mišično plast, kar potrdimo z EUZ, priporočajo endoskopsko resekcijo, če je tumorjev manj kot šest. Pri vseh drugih bolnikih je smiselna lokalna kirurška tumorska resekcija. Pri ECL-tumorjih tipa 3 in pri lokalno napredovalih NET pa je smiselno kirurško zdravljenje, ki pa ne izboljša preživetja bolnikov pri napredovali bolezni z razsojem v jetra, ampak celo sproži njeno hitrejše napredovanje.

Uporaba somatostatinskih analogov pri lokalno razširjenih želodčnih NET ni upravičena, čeprav so že dokazali, da na človeške ECL-celice delujejo protiproliferativno. Izjemoma z njimi zdravimo bolnike s hormonsko aktivnimi

tumorji tipa 1 in 2, ker blažijo simptome hormonskega sindroma. Bolnike z inoperabilnim NET G3 lahko zdravimo s kombinacijo citostatikov cisplatina in etopozida, s čimer so dosegli pri 55–80 % bolnikov remisijo, ki je trajala 8–11 mesecev (14).

ZAKLJUČEK

Kljub napredku pri prepoznavanju in zdravljenju bolnikov z NET se njihovo preživetje v zadnjih desetletjih ni bistveno spremenilo. Odvisno je od vrste tumorsko prizadetega organa, bioloških lastnosti in obsežnosti tumorja. Pri lokalizirani bolezni je 5-letno preživetje 74-odstotno, pri napredovali pa 43-odstotno (6). Vključevanje bolnikov v večje primerjalne raziskave, ki prinašajo zanesljivejše rezultate, je zato še toliko pomembnejše.

LITERATURA

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after »carcinoid«: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–72.
2. Bossman FT. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.
3. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707–12.
4. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 162–6.
5. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 194–202.
6. Kocha W, Maroun J, Kennecke H, Law C, Metrakos P, Ouellet JF, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: A revised statement from a Canadian national expert group. *Curr Oncol* 2010; 17: 49–64.
7. Öberg K, Ferone D, Kaltsas G, Knigge UP, Taal B, Plöckinger U, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biotherapy. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 209–13.
8. Yao JC, Manisha HS, Tetsuhide I, Lombard Bohas C, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–23.
9. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, et al. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transplant* 2007; 13: 327–33.
10. Tsolakis AV, Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Sundin A, Eriksson BK, et al. Malignant gastric ghrelinoma with hyperghrelinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3739–43.

11. Rindi G, Solcia E. Gastric neuroendocrine tumors-carcinoid and poorly differentiated carcinoma. In: Modlin IM, Öberg K, editors. *A century of advances in neuroendocrine tumors biology and treatment*. Felsenstein C.C.C.P., 2007; 246–53.
12. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97 (4): 934–59.
13. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158–64.
14. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mity E, Pavel M, Platania M, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 214–9.

GASTROINTESTINALNI STROMALNI TUMORJI

Branko Zakotnik

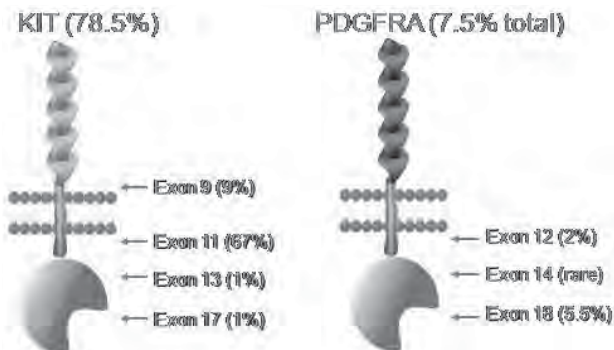
Povzetek. Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) so redke neoplazme mezenhimskega izvora, ki na celični površini izražajo transmembranski receptor KIT, produkt c-KIT protoonkogenega ali PDGFRA (*platelet-derived growth factor receptor alpha*). Pri patogenezi GIST so pomembne mutacije teh receptorjev, katerih posledica je aktivacija signalnih poti, ki vodijo do nenadzorovane proliferacije celic in rezistence na apoptozo. Do nedavnega je bila radikalna operacija edina uspešna oblika zdravljenja za manjše in dobro omejene GIST, za razsejano bolezen pa ni bilo uspešnega zdravljenja. Z odkritjem imatinibmezilata in kasneje sunitiniba, ki zavirata te signalne poti, se je prognoza bolnikov z GIST izboljšala. Srednje preživetje bolnikov z razsejano boleznijo se je s pol leta zvečalo skoraj na pet let.

UVOD

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) so redke neoplazme prebavnega trakta mezenhimskega izvora. So najpogostejši med vsemi mezenhimskimi novotvorbami, vendar pa dosegajo manj kot enoodstotni delež vseh tumorjev gastrointestinalnega trakta. Vzniknejo lahko v katerem koli delu prebavil, vendar najpogosteje v želodcu in tankem črevesu. Starost bolnikov ob postavitvi diagnoze je 50–60 let.

NASTANEK GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORJEV

GIST izvirajo iz intestinalnih Cajalovih celic, ki so del mienteričnega plexusa in koordinirajo peristaltiko. Za svoje dozorevanje, razvoj in preživetje uporabljajo signalno pot KIT in PDGFRA (*platelet-derived growth factor receptor alpha*). GIST v večini primerov na celični površini izražajo transmembranski receptor KIT, ki ima tirozin-kinazno aktivnost in je produkt protoonkogenega c-KIT. Pri patogenezi GIST so pomembne mutacije KIT ali PDGFRA (slika 1), katerih posledica je aktivacija signalnih poti KIT/PDGFRA ne glede na vezavo liganda, kar vodi do nenadzorovane proliferacije celic, rezistence na apoptozo ter do rasti in metastaziranja tumorja. Identifikacija vloge KIT- in PDGFRA-tirozin-kinazne aktivnosti v tumorogenezi GIST je omogočila napredek v molekularni tarčni terapiji za to bolezen (1). Najpogostejša je mutacija eksona 11 c-KIT, in pri tej mutaciji je učinek imatiniba zelo dober, slabši je pri mutaciji eksona 9, tako da je pri teh bolnikih potrebna dvojna doza zdravila. Nekatere, na srečo redkejše mutacije pa so odporne na tarčna zdravila, ki so trenutno v uporabi.



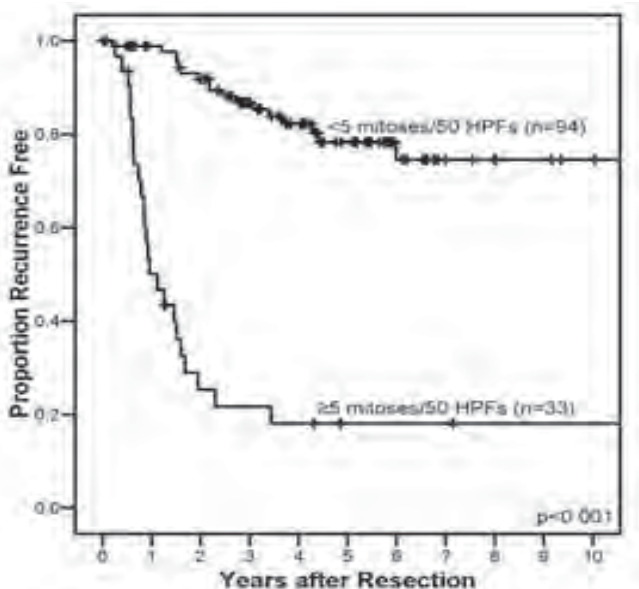
Slika 1. Mesta in frekvenca mutacij c-kit in PDGFRA pri gastrointestinalnih stromalnih tumorjih

Z odkritjem imatinibmezilata (Glivec®) se je prognoza bolnikov z razsejanim GIST bistveno izboljšala. Imatinib je majhna molekula, selektivni inhibitor tirozinske kinaze, ki se kompetitivno veže na ATP-del nekaterih tirozinskih kinaz in jih s tem blokira. Za zdravljenje razsejanega GIST je kot terapija drugega reda (ko se razvije rezistenca na imatinib) registriran sunitinib (Sutent®). Sunitinib je tirozin-kinazni inhibitor s prijemašiščem na več vrst tirozinskih kinaz, med njimi tudi KIT. Uporabljamo ga tudi za zdravljenje ledvičnega raka.

ZDRAVLJENJE PRI GASTROINTESTINALNIH TUMORJIH

Do nedavnega je bilo kirurško zdravljenje edina uspešna oblika zdravljenja pri GIST in je še vedno temeljno zdravljenje pri nerazsejanem GIST. Pri tem je zelo pomembno, da je že ob prvi operaciji odstranjen tumor v celoti s širokim varnostnim robom. Pri bolnikih z velikimi zelo malignimi tumorji (veliko število mitoz) je tudi po radikalni operaciji verjetnost ponovitve zelo velika, ponavadi v prvih dveh letih po operaciji, verjetno zaradi mikroskopskih metastaz (slika 2). Dopolnilno zdravljenje pri teh hudo ogroženih bolnikih pomembno podaljša čas do napredovanja bolezni in izboljša preživetje. Zdravljenje z obsevanjem ali kemoterapijo se je pri bolnikih z GIST izkazalo za neučinkovito. Pri razsejanih ali neresektabilnih tumorjih začnemo zdraviti z imatinibmezilatoma v odmerku 400 mg dnevno. Ob napredovanju bolezni zvečamo dnevni odmerek na do 800 mg. Če bolezen napreduje kljub terapiji z maksimalnim terapevtskim odmerkom imatinibmezilata, uvedemo sunitinib. Neželeni učinki zdravljenja z imatinibmezilatoma so ponavadi blagi, predvsem gre za edem okoli oči ali edem nog, ki pa nekaj mesecev po uvedbi zdravljenja mine. Pojavljajo se lahko tudi navzeja, mišični krči, utrujenost, anemija,

bolečine v trebuhu in alergijske manifestacije, predvsem po koži. Redkejšje so težje toksične okvare srca, jeter in pljuč, ki lahko povzročijo tudi smrt. Sopojava zdravljenja s sunitinibom pa so dodatno hipertenzija, hipotireoza, siva obarvanost las in rumenkasta barva kože. Večina bolnikov mora zato jemati tudi antihipertenzive in nadomestno hormonsko terapijo za ščitnico.



Slika 2. Število mitoz kot najpomembnejši prognostični dejavnik za ponovitev bolezni po radikalnem kirurškem posegu

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA GASTROINTESTINALNIH TUMORJEV

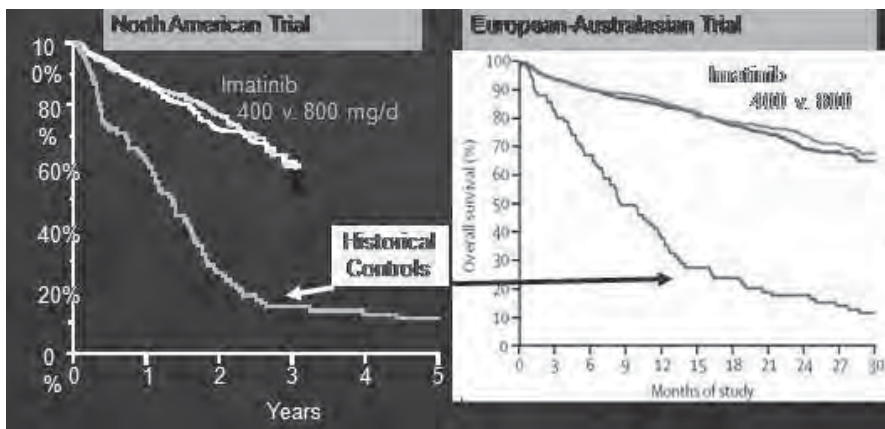
V klinični sliki imajo bolniki z GIST številni znake in simptome, ki so lahko nespecifični – napenjanje, hiter občutek sitosti, utrujenost zaradi anemije, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, hujšanje, včasih tipna masa v trebuhu, največkrat pa je prvi znak bolezni gastrointestinalna krvavitev. Pogosto so bolniki brez simptomov in tumor naključno odkrijemo s slikovnimi preiskavami iz drugih razlogov. Povprečna doba od pojava simptomov do odkritja bolezni je 4–6 mesecev.

Poleg anamneze in klinične slike sta v diagnostičnem postopku pomembna ultrazvočna (UZ) in računalniškotomografska (CT) preiskava. Natančnejša

je dobro izvedena CT-preiskava na sodobnem aparatu za zamejitev tumorja, odkrivanje jetrnih metastaz, metastaz v omentumu, peritonealni votlini, trebušni steni. Medtem ko CT-slikanje pokaže anatomske leze, velikost tumorja in odnos tumorja do okolice, pozitronska emisijska tomografija (PET) zelo dobro prikaže presnovno aktivnost tumorja. PET-CT združuje podatke o anatomiji tumorja, odnosu do okolice ter o tumorski presnovni aktivnosti. Pri sledenju bolezni med zdravljenjem uporabljamo klinični pregled, laboratorijske preiskave, UZ in CT (2).

ZAKLJUČEK

Ob tarčnih zdravilih je srednje preživetje bolnikov z razsejanim GIST okoli 5 let, nekateri pa seveda preživijo 10 let in več (odvisno od mutacije v primarnem tumorju). Pred ero teh zdravil je bilo srednje preživetje manj kot eno leto (slika 3).



Slika 3. Preživetje bolnikov z razsejanim GIST pred ero tarčnih zdravil in po njej

Ker gre za redke tumorje, je smiselna obravnava bolnikov z njimi v centrih v sklopu multidisciplinarnega tima. Pri GIST, za razliko od karcinomov, gre velikokrat le za fokalno napredovanje (razvoj mutacije na imatinib v eni celici, ki se fokalno razmnožuje). Če to pravočasno odkrijemo in pravilno kirurško ukrepamo (odstranimo rezistentni klon celic) ter nato nadaljujemo zdravljenje z imatinibom, lahko še dolgo vzdržujemo remisijo. Zato je treba bolnikovo stanje natančno spremljati in upoštevati vsa nova dognanja. Na eni strani moramo biti pozorni, da preprečimo usodno toksičnost zdravlje-

nja, na drugi strani pa, da je doza zdravila primerna. Zavedati se moramo, da je dodatni, pravočasno načrtovani kirurški poseg pomemben sestavni element obravnave teh bolnikov. Posebno pazljivo moramo pri sledenju stanja teh bolnikov interpretirati slike (UZ, CT), saj veljajo povsem druga načela, ker gre za zdravljenje s tarčnimi zdravili: tumor velikokrat ne izgine, postane lahko celo viden (kdo lahko oceni, da se je pojavil na novo), se zveča, vendar gre kljub temu za odziv tumorja na zdravljenje, saj se njegova gostota spremeni. Zvečanje je posledica razpadanja tumorskega tkiva in spremenjene prekrvitve v njem. Zato je zelo pomembna timska obravnava teh bolnikov (diagnostiki, kirurgi, internisti onkologi). Če napačno ocenimo, da gre za napredovanje bolezni in prenehamo dajati učinkovito zdravilo, je to lahko za bolnika usodno. Izid zdravljenja je pri naših bolnikih primerljiv z izidom, kot ga sporočajo iz raziskav z večjim številom bolnikov. V poročilu Blanke in sod. je bilo srednje preživetje 55 mesecev, pri nas 66 mesecev (3, 4). Na tržišče pa prihajajo nova tarčna zdravila, za katera pričakujemo, da bodo učinkovita pri bolnikih s tumorji, rezistentnimi na zdravljenje z imatinibmezilatam in sunitinibom.

LITERATURA

1. Eur J Cancer Suppl 2006; 4 (3): 1-26.
2. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002; 347: 472-80.
3. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol 2008; 26 (4): 620-5.
4. Repar S, Matos E, Zakotnik B. Tarčno zdravljenje razsejanih gastrointestinalnih stromalnih tumorjev v Sloveniji. Onkologija 20081; 13-6.

MEZOTELIOMI

Viljem Kovač

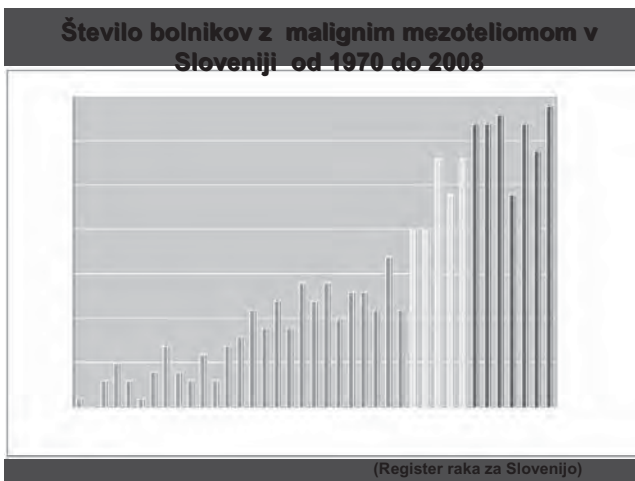
Povzetek. Maligni mezotelium je redek tumor, njegova incidenca pa še vedno narašča pri nas in v svetu. Znatne omejitve proizvodnje in uporabe azbesta še niso zmanjšale bremena te bolezni, ker je latentni čas med izpostavljenostjo azbestu in zbolenjem zelo dolg. V zadnjem desetletju so različne klinične raziskave potrdile, da je sistemsko zdravljenje, npr. s kombinacijo cisplatina in gemcitabina ter cisplatina in premetrekseda, učinkovito. Sodobno kemoterapevtsko zdravljenje je statistično značilno podaljšalo srednje celokupno preživetje bolnikov s to boleznijo v Sloveniji.

UVOD

Maligni mezotelium je zelo agresiven maligni tumor seroznih površin, ki se najpogosteje pojavlja na prsni pa tudi trebušni mreni, manj pogosto na osrčniku in vaginalni tuniki testisa (1).

EPIDEMIOLOGIJA

Maligni mezotelium uvrščamo med redke tumorje, njegova incidenca pa v Sloveniji in v svetu še vedno narašča (1–3). V 60. in 70. letih 20. stoletja je letno na novo za malignim mezoteliumom zbolelo le nekaj ljudi, v zadnjih letih pa je incidenca okoli 30 bolnikov na leto (slika 1).



Slika 1. Incidenca bolnikov z malignim mezoteliumom v Sloveniji od leta 1970 do 2008

Večina razvitih držav je prepovedala ali močno omejila uporabo azbesta, ki je glavni povzročitelj malignega mezotelioma. Zaradi nekaj desetletij dolge latence med izpostavljenostjo azbestu in pojavom bolezni bo incidenca zlasti pri starejših še naraščala (4). Pričakujemo, da bo pri mlajših začela padati (5).

Pogosteje zbolevalo moški, največkrat v starosti med 50. in 70. letom. Razmerje med spoloma je 3 : 1. Moški so namreč zaradi svojih poklicev bolj izpostavljeni azbestu. Če so ženske enako izpostavljeni azbestu, kot so bile npr. tiste med 2. svetovno vojno, ki so delale v proizvodnji plinskih mask, zbolevalo enako pogosto kot moški (6).

ETIOLOGIJA

Več kot 80 % bolnikov z malignim mezoteliomom je bilo v stiku z azbestom. Zato je azbest najvažnejši dejavnik, povezan z nastankom te bolezni (5, 6).

Pri nastanku mezotelioma lahko sodeluje tudi virus simian SV40, ki so ga odkrili v mezoteliomskih celicah, vendar ga v slovenski populaciji nismo potrdili kot etiološki dejavnik (7). Domnevajo, da je SV40 prišel v mezotelijске celice s kontaminacijo vaccine polio; na srečo cepiva, uporabljena v Sloveniji, niso bila okužena.

Med drugimi nevarnostnimi dejavniki navajajo še ionizirajoče sevanje, izpostavljenost mineralnim oljem in tekočemu parafinu, ponavljajoče se okužbe pljuč, tuberkulozno vnetje prsne mreže, izpostavljenost v industriji usnja, petrokemični predelavi, izpostavljenost bakru, niklju in steklenim vlaknom (6).

Dodatni nevarnostni dejavnik mezotelioma je verjetno genetska predispozicija. Epidemiološko so najbolj proučevali prebivalce nekaterih vasi v Kapadokiji v centralni Anatoliji z mnogo prašnih delcev erionita in tremolita. Mezoteliom se je pojavljal skoraj v 50 %, vendar samo v nekaterih družinah. Analiza 6 generacij je pokazala, da se genetska predispozicija deduje kot avtosomska dominantna bolezen in da je verjetno erionit kofaktor za nastanek bolezni (7).

POTEK BOLEZNI

Pri 80 % bolnikov se bolezen začne s težkim dihanjem, bolečinami v prsni in pleuralnim izlivom. Pogosto imajo bolniki tudi dražeč kašelj in vročino (2).

Zaradi različne agresivnosti malignega mezotelioma razlikujemo epiteloidni, mešani ali bifazni in sarkomatoidni tip tumorja (9). Včasih je mezoteliom težko razlikovati od metastatskega adenokarcinoma, začetni tumor pa od benigne mezotelijске hiperplazije. Za zanesljivost diagnoze so potrebne imunohistokemijske preiskave.

Preživetje teh bolnikov je slabo (2, 3, 9). Kljub vsem naporom jih zaradi mezotelioma umre več kot 90 %. Mediano preživetje pri nezdravljenih bolnikih je 4–12 mesecev, pri onkološko zdravljenih pa 8–18 mesecev. V zelo redkih primerih bolezni iz nepojasnjenih razlogov napreduje počasi, tako da bolniki tudi brez specifičnega zdravljenja preživijo 5 let (10, 11).

Ob epiteloidnem histološkem tipu, zgodnjem stadiju bolezni in zelo omejeni obliki bolezni navajajo kot ugodne napovedne dejavnike še: dobro splošno stanje zmogljivosti, brez bolečine, nižjo starost, ženski spol, brez izgube telesne teže, normalne vrednosti hemoglobina, levkocitov, trombocitov in nizko raven LDH ob diagnozi (9). Izbira zdravljenja je gotovo odvisna od drugih napovednih dejavnikov preživetja, vendar ga tudi mnoge raziskave pri drugih rakih z multivariatno analizo uvrščajo med neodvisne napovedne dejavnike za preživetje (12).

S slovensko populacijsko raziskavo 444 bolnikov smo ugotovili, da sodobno zdravljenje s kemoterapijo lahko izboljša srednje preživetje pri bolnikih z malignim mezoteliomom prsne mreže (13). Primerjali smo incidenco, zdravljenje in preživetje bolnikov iz obdobja, ko smo kemoterapijo redko uporabljali (1974–2003) ter po njem (2004–2008). Srednje preživetje smo podaljšali s 7,4 meseca na 12,6 meseca ($p = 0,037$). Do podobnih zaključkov so prišli na Nizozemskem (14).

PRESEJANJE

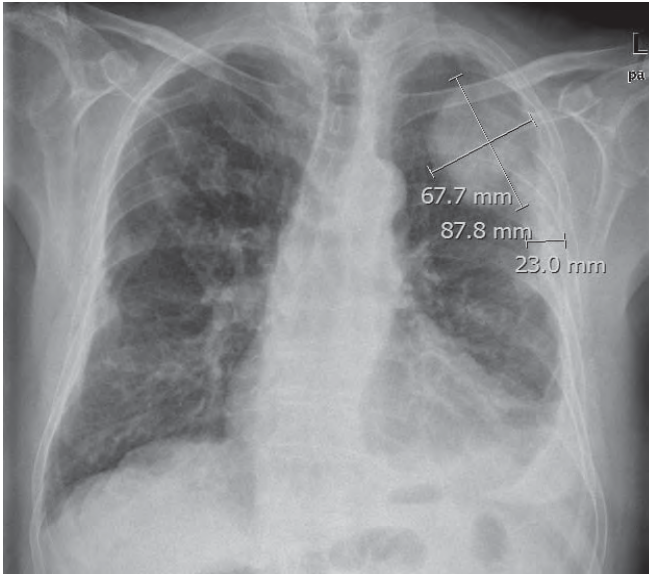
Ker so rezultati zdravljenja slabi in ker je razširjenost bolezni eden najvažnejših napovednih dejavnikov preživetja (9), je razumljivo, da intenzivno iščemo učinkovit način presejanja, s katerim bi odkrili bolnike z zgodnjo obliko bolezni. Ker pa je bolezen redka, je vsakršno iskanje presejalnih testov obdano s skepsjo.

Ostaja odprto vprašanje, kako obravnavati posameznike, ki so bili izpostavljeni azbestu. Ker je azbest glavni etiološki dejavnik za nastanek bolezni, je potrebno te osebe slediti. Zelo primeren bi lahko bil serumski tumorski označevalec z veliko senzibilnostjo in specifičnostjo. Do sedaj so odkrili nekaj tumorskih označevalcev, katerih vrednosti so bile zvečane pri bolnikih z malignim mezoteliomom, vendar pa še nobena klinična raziskava ni pokazala, da bi bil kateri od njih primeren za presejalne teste, med njimi do sedaj tudi ne mezotelinu podoben topni protein (SMRP). Se je pa SMRP pokazal kot odličen tumorski označevalec za sledenje bolezni (15).

DIAGNOZA

Zaradi počasi razvijajočih se simptomov in neznačilne klinične slike je diagnoza pogosto pozna. Čas od prvih bolezenskih znamenj do diagnoze traja navadno od 3 do 6 mesecev (2).

Po ugotovitvi simptomov in znakov bolezni opravimo slikovne diagnostične preiskave. Rentgenogram prsnih organov ni metoda izbire pri ugotavljanju malignega mezotelioma prsne mreže, je pa to običajno prva nujna slikovna preiskava, ko posumimo na mezoteliom (slika 2). Na sliki pogosto vidimo enostranski pleuralni izliv (75–90 %), pa tudi zadebeljeno prsno mrežo (16).



Slika 2. Rentgenogram prsnih organov 83-letnega bolnika s sarkomatoidnim malignim mezoteliomom prsne mreže. Dve daljci, ki ležita pravokotno na torakalno steno, označujeta debelino tumorja, tretja pa dolžino največje tumorske spremembe, kar nam omogoča lažje spremljanje bolezni

Za dokončno diagnozo potrebujemo dovolj tkiva, ki ga dobimo pri torakoskopiji ali pri videotorakoskopskem posegu (VATS), ker je diagnoza vedno histološka (17).

V novejšem času pogosteje uporabljamo pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo (PET-CT), ki se je pokazala zlasti učinkovita pri ocenjevanju odziva na zdravljenje.

Vse omenjene preiskave, največkrat PET-CT, omogočajo natančnejšo opredelitev razširjenosti bolezni. Stadij bolezni določimo po klasifikaciji TNM (*tumor-node-metastasis*, tumor-regionalne bezgavke-oddaljeni zasevki), ki jo posodablja Mednarodna zveza za nadzorovanje raka (UICC) (18). Maligni mezoteliom redko zaseva v oddaljene organe, pogosto vrašča v sosednje anatomske strukture, kar natančno opredeljujejo različni stadiji bolezni. Tumorji T3 so lokalno napredovali, vendar so potencialno še resektabilni, tumorji T4 pa niso operabilni (tabela 1).

Tabela 1. Klasifikacija malignega mezotelioma prsne mrene po sistemu TNM (18)

Oznaka stanja	Opis stanja
T1	tumor zajema ipsilateralno parietalno prsno mreno, lahko tudi fokalno visceralno prsno mreno
T1a	visceralna prsna mrena ni zajeta
T1b	visceralna prsna mrena je zajeta
T2	tumor konfluirajoče zajema visceralno prsno mreno ali prepono, pljuča, vključno s fisuro
T3	tumor zajema tudi endotorakalno fascijo ali prepono, mediastinalno maščevje, fokalno prsno steno ali osrčnik, ki ga ne prerašča
T4	tumor zajema kontralateralno prsno mreno ali trebušno mreno, rebra, ekstenzivno prsno steno ali mediastinum, prerašča osrčnik, vrašča v srčno mišico, brahialni pletež, hrbtenico, povzroča maligni perikardialni izliv
N0	ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1	zasevki v ipsilateralnih bronhopulmonalnih ali hilusnih bezgavkah
N2	zasevki v subkarinarnih ali ipsilateralnih mediastinalnih bezgavkah
N3	zasevki v supraklavikularnih, skalenskih ali kontralateralnih mediastinalnih in hilusnih bezgavkah
M0	ni oddaljenih zasevkov
M1	oddaljeni zasevki

ZDRAVLJENJE

Zaradi difuzne agresivne lokalne rasti in majhne občutljivosti na sodobna protirakava zdravila je maligni mezoteliom eden najhujših izzivov torakalne onkologije. Še pred nekaj leti so nekateri avtorji nizali podatke, po katerih zdravljenje ni bistveno vplivalo na potek bolezni. Omenili pa smo že, da s sodobnim zdravljenjem lahko podaljšamo srednje preživetje (13, 14).

Kirurško zdravljenje

Pri malignem mezoteliomu prsne mreine poznamo predvsem dve obliki kirurškega zdravljenja: ekstrapleuralno pnevmonektomijo in plevrektomijo ali dekortikacijo. Pri mezoteliomu trebušne mreine pa se lahko odločimo za peritonejektomijo. Takšno zdravljenje je lahko uspešno zgolj pri bolnikih z začetno obliko bolezni, dobrim splošnim stanjem in brez resnih spremljajočih bolezni. To kažejo tudi izkušnje z bolniki v Sloveniji (2, 9, 13, 19).

Radioterapija

Vloga radioterapije še ni natančno določena. Največkrat jo uporabljamo kot del kombiniranega zdravljenja z moderno tehniko, kot je intenzitetno modularna radioterapija (IMRT), ali pa s paliativnim namenom.

Sistemske zdravljenje

Ker je malo bolnikov primernih za kirurško zdravljenje, je v svetu najpogostejši način onkološkega zdravljenja kemoterapija. Največkrat jo izvajamo kot edino zdravljenje ali pa v kombinaciji z operacijo (9, 20, 21). Zadnjih nekaj let poskušajo zdraviti tudi s tarčnimi zdravili, a doslej še nobeno takšno zdravljenje ni bistveno izboljšalo rezultatov in gre za izrazito študijski način zdravljenja.

Pri citostatskem zdravljenju malignega mezotelioma dalj časa nismo poznali splošno sprejetega standardnega zdravljenja. Dosedanje klinične raziskave so pokazale, da so nekateri citostatiki učinkovitejši, zlasti to velja za novejše citostatike, kot sta gemcitabin in pemetreksed, ki ju kombiniramo s cisplatinom ali karboplatinom (9, 21). Njuna učinkovitost je primerljiva (22). V slovenski klinični raziskavi pa se je pokazal gemcitabin v podaljšani infuziji s cisplatinom za eno najuspešnejših sistemskih zdravljenj (9, 13).

Globlje razumevanje tumorske biologije je omogočilo razvoj tarčnih zdravil, ki jih preskušajo tudi pri zdravljenju mezotelioma. Običajno tako poimenujemo zdravila, ki prepoznavajo in zavirajo molekularne signalne poti, po katerih tumor nastane, raste in se širi. Žal doslej tarčna zdravila niso bistveno izboljšala rezultatov zdravljenja pri bolnikih z mezoteliomom. V eni od teh kliničnih raziskav smo sodelovali tudi Slovenci (23). Nekoliko obetavnejše se je pokazalo dodajanje bevacizumaba gemcitabinu in cisplatinu ali pemetreksedu in cisplatinu. S takšnim zdravljenjem so bolje kljubovali bolezni; njeno obvladovanje je seštevke popolnega in delnega odziva na zdravljenje ter stagnacije bolezni (24).

Ocenjujejo, da smo se z dosedanjim citostatskim zdravljenjem približali zgornjemu pragu uspešnosti in da bi lahko nov preboj naredila tarčna zdravila. Pričakovanja so velika, saj pospešeno raziskujejo signalne poti nastanka malignih mezotelijskih celic.

Kombinirano zdravljenje

Ker se kljub obsežnim operacijam pri velikem delu bolnikov bolezen ponovi, večina bolnikov prejme tudi drugo obliko zdravljenja. Pooperacijsko obsevanje hemitoraksa zmanjša nevarnost lokalne ponovitve bolezni, kemoterapija pa tudi oddaljenih zasevkov (19, 25). Ker kirurško zdravljenje ni samo povezano s sorazmerno veliko pooperacijsko smrtnostjo, ampak tudi s pooperacijskimi posledicami zdravljenja, niso vsi bolniki primerni za pooperacijsko obsevanje in pooperacijsko kemoterapijo. Zato v večini centrov prejemajo bolniki kemoterapijo pred operacijo in ne po njej (25).

Prevladuje mnenje, da moramo bolnike z malignim mezoteliomom obravnavati multidisciplinarno. Samo na ta način lahko bolniku ponudimo optimalno kombinacijo kirurškega, sistemskega in radioterapevtskega zdravljenja (13, 25). Ker smo še daleč od optimalnega zdravljenja, priporočajo, da čim več bolnikov zdravimo v kliničnih raziskavah, da bi počasi izboljšali rezultate.

Paliativno zdravljenje

S paliativnim zdravljenjem želimo predvsem izboljšati ali ohraniti bolnikovo kakovost življenja. Ker je pri bolnikih z malignim mezoteliomom bolečina pogost simptom, je analgezija eden prvih paliativnih ukrepov, ki je v ospredju tudi ob specifičnem onkološkem zdravljenju.

Ob bolečini je najpogostejši simptom bolnikov z malignim mezoteliomom prsne mreže dispneja. Ta nastane največkrat zaradi plevralnega izliva. Velikokrat so potrebne razbremenilne plevralne punkcije. Zato skušamo že ob diagnostični torakoskopiji narediti pleurodezo s smukcem. Pleurodeza s smukcem se je pokazala najbolj učinkovita blažilna metoda zdravljenja malignega plevralnega izliva (17, 26). Z njo dosežemo zlepljenje plevre v 80–90 %.

Če je simptomatsko in podporno zdravljenje dobro vodeno, lahko celo podaljša srednje preživetje. To so dokazali pri bolnikih, ki so imeli razširjeno obliko nedrobnoceličnega raka pljuč (27).

ZAKLJUČEK

Čeprav je v Sloveniji že 15 let prepovedana proizvodnja in uporaba azbesta, incidenca malignega mezotelioma še vedno narašča in s tem tudi breme te bolezni. Sodobno kemoterapevtsko zdravljenje je statistično značilno podaljšalo srednje celokupno preživetje bolnikov s to boleznijo v Sloveniji.

LITERATURA

1. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–408.
2. Debevec M, Kovač V, Debeljak A, Eržen J, Remškar Z, Kern I. Maligni plevralni mezoteliom. Analiza bolnikov v Sloveniji 1980–1997. *Zdrav Vest* 2000; 69: 599–606.
3. Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1978–2008. Poročilo RR št. 20–50. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1982–2011.
4. Weiner SJ, Neragi-Miandoab S. Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma and the role of environmental and genetic factors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 15–27.
5. Rake C, Gilham C, Hatch J, Darnton A, Hodgson J, Peto J. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: A case-control study. *Br J Cancer* 2009; 100: 1175–83.
6. King JE, Hasleton PS. The epidemiology and aetiology of malignant mesothelioma. In: O'Byrne K, Rusch V, editors. *Malignant pleural mesothelioma*. Oxford: Oxford University Press, 2006: 1–18.
7. Hmeljak J, Kern I, Cor A. No implication of Simian virus 40 in pathogenesis of malignant pleural mesothelioma in Slovenia. *Tumori* 2010; 96: 667–73.
8. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001; 357: 444–5.
9. Kovac V, Zwitter M, Rajer M, Marin A, Debeljak A, Smrdel U, et al. A phase II trial of low-dose gemcitabine in prolonged infusion and cisplatin for malignant pleural mesothelioma. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 30–8.
10. Rusch VW. Mesothelioma and less common pleural tumors. In: Pearson FG, Ginsberg RJ, Cooper JD, Hiebert CA, Deslauriers J, Patterson GA, et al, editors. *Thoracic surgery*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2002: 1241–63.
11. Zellos L, Sugarbaker DJ. Current surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Curr Oncol Rep* 2002; 4: 354–60.
12. Zwitter M, Kovac V, Rajer M, Vrankar M, Smrdel U. Two schedules of chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer in poor performance status: A phase II randomized trial. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 662–8.
13. Kovac V, Zwitter M, Zagar T. Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: Population-based survey of 444 patients. *Radiol Oncol* 2012; 46: 136–44.
14. Damhuis RA, Schroten C, Burgers JA. Population-based survival for malignant mesothelioma after introduction of novel chemotherapy. *Eur Respir J* 2012; 40: 185–9.
15. Franko A, Dolzan V, Kovac V, Americ N, Dodic-Fikfak M. Soluble mesothelin-related peptides levels in patients with malignant mesothelioma. *Dis Markers* 2012; 32: 123–31.
16. Heller RM, Janower ML, Weber AL. The radiological manifestations of malignant pleural mesothelioma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970; 108: 53–9.

17. Debeljak A, Kecelj P, Kern I, Eržen J, Kovač V, Rott T. Medical thorascopy in pleural malignant mesothelioma. In: Zatloukal P, Petruželka L, editors. Lung cancer. Current topics. Prague: Monduzzi Editore, 2001: 81–6.
18. UICC International union against cancer. Pleural mesothelioma. In: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2009: 147–50.
19. Eržen J, Vidmar S, Sok M, Debeljak A, Kecelj P, Kovač V, et al. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. Experience in Slovenia in the interdisciplinary approach. *Radiol Oncol* 2005; 39: 123–31.
20. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): A multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1685–94.
21. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2629–30.
22. Lee CW, Murray N, Anderson H, Rao SC, Bishop W. Outcomes with first-line platinum-based combination chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: A review of practice in British Columbia. *Lung Cancer* 2009; 64: 308–13.
23. O'Brien M, Gaafar RM, Popat S, Grossi F, Price A, Talbot DC, et al. Phase II study of bortezomib with cisplatin as first-line treatment of malignant pleural mesothelioma (MPM): EORTC 08052. [Abstract]. 48st Annual meeting ASCO. Chicago, Illinois, 2012 Jun 1–5. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 1): Abstract No 7081.
24. Zalcman G, Margery J, Scherpereel A, Astoul P, Monnet I, Milleron BJ, et al on behalf of IFCT. IFCT-GFPC-0701 MAPS trial, a multicenter randomized phase II/III trial of pemetrexed-cisplatin with or without bevacizumab in patients with malignant pleural mesothelioma. [Abstract]. 46st Annual Meeting ASCO. Chicago Illinois; June 4–8, 2010. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl 1): 519s. Abstract No 7020.
25. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multi-center phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3007–13.
26. Crnjac A. The significance of thorascopic mechanical pleurodesis for the treatment of malignant pleural effusions. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116 (Suppl 2): 28–32.
27. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–42.

SARKOMI PRI ODRASLIH

Darja Eržen

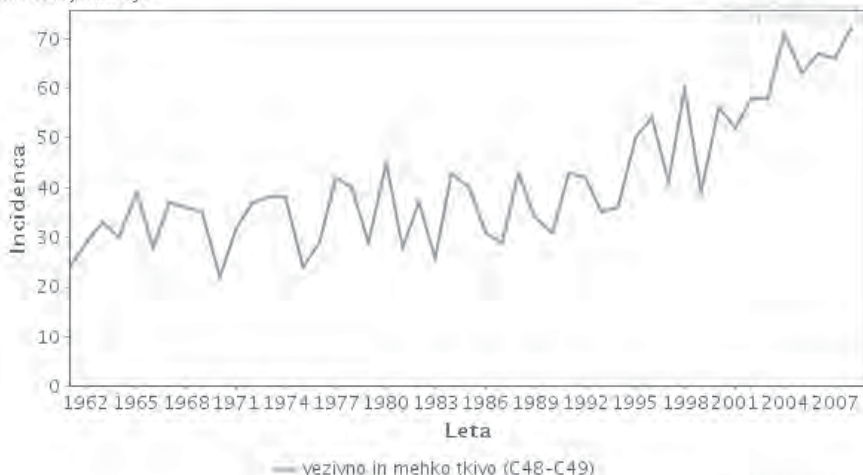
Povzetek. Sarkomi ali maligni mezenhimski tumorji so heterogena skupina redkih solidnih tumorjev z nekaterimi skupnimi lastnostmi. Vzniknejo v glavnem iz mezoderma in se lahko pojavljajo kjer koli. Delimo jih v mehko tkivne in kostne, lahko pa se pojavijo tudi v organih, predvsem gastrointestinalnem in urogenitalnem traktu. Prispevek opisuje najpogostejše vrste sarkomov, njihovo etiologijo, klinično sliko, diagnostiko in možnosti zdravljenja.

UVOD

Sarkomi ali maligni mezenhimski tumorji so heterogena skupina redkih solidnih tumorjev z nekaterimi skupnimi lastnostmi. Vzniknejo v glavnem iz mezoderma in se lahko pojavljajo kjer koli. Delimo jih v mehko tkivne in kostne, lahko pa se pojavijo tudi v organih, predvsem gastrointestinalnem in urogenitalnem traktu. Odstotni delež sarkomov znaša 1 % vseh malignih bolezni pri odraslih in 15 % pri otrocih (kostni sarkomi le 0,001 %), vendar ogrožajo življenje, saj 40 % bolnikov z novoodkritimi mehko tkivnimi sarkomi umre zaradi te bolezni. Incidenco mehko tkivnih sarkomov prikazuje slika 1.

Incidenca

vezivno in mehko tkivo (C48-C49)
moški in ženske
1961-2008, Slovenija



Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 06.09.2012

Slika 1. Incidenca mehko tkivnih sarkomov v Sloveniji

Ker so sarkomi relativno redka, a zelo heterogena skupina bolezni, je za njihovo optimalno zdravljenje priporočljiva koncentracija takih bolnikov v ustanovi, ki ima s tem ustrezne izkušnje. V Sloveniji so to Onkološki inštitut Ljubljana, Ortopedstka klinika UKC Ljubljana in, za otroke, Hematoonkološki oddelek Pediatrične klinike UKC Ljubljana.

Mehkotkivni sarkomi so klasificirani glede na zrelo tkivo, kateremu so podobni, kostni pa na matriks, ki ga proizvajajo (osteoid – osteosarkom, hondroid – hondrosarkom). Najpogostejši mehkotkivni sarkomi so maligni fibrozni histiocitom ali – po novem – nediferencirani pleomorfnih sarkom (MFH), liposarkom in leiomiosarkom, najpogostejši kostni pa osteosarkom, hondrosarkom in Ewingov sarkom.

ETIOLOGIJA

Za večino sarkomov ne poznamo specifičnega vzroka. Nevarnostni dejavniki mehkotkivnih in kostnih sarkomov so: poprejšnje obsevanje zaradi drugih rakov (vznikne npr. 7–10 let po obsevanju zaradi raka dojke, materničnega vratu ali limfoma), izpostavljenost nekaterim kemikalijam (npr. vinilklorid veča možnost nastanka jetrnega angiosarkoma), kronočni limfedem, Pagetova bolezen kosti, kostni infarkti.

Mehkotkivni sarkomi so pogostejši pri nekaterih prirojenih sindromih, kot so:

- Li-Fraumenijev sindrom (mutacija *p53*) – verjetnost bolnikov, da zbolijo za rakom pred 45. letom je 80-odstotna, pri 36 % bolnikov gre za mehkotkivne ali kostne sarkome katerega koli tipa;
- Mb. Recklinghausen (nevrofibromatoza tipa 1, mutacija *NF1* – pogostejši maligni tumorji perifernih živčnih ovojnic (maligni schwannomi);
- Gardnerjev sindrom – familiarna polipoza (mutacija *APC*) – pogostejši dezmoidni tumorji.

BIOLOGIJA, PATOLOGIJA IN NARAVNI POTEK BOLEZNI

Glede na biološki potencial razdelimo mezenhimske tumorje v tri skupine: benigne, intermediarne (mejno maligne) in maligne (sarkome). Benigni tumorji le redko recidivirajo, če pa, je recidiv nedestruktiven in ga je praviloma mogoče pozdraviti s popolno lokalno ekscizijo. V kategoriji intermediarne tumorjev razlikujemo dve podskupini: lokalno agresivne tumorje, ki nimajo metastatskega potenciala, zaradi infiltrativnega načina rasti pa pogosto recidivirajo (tipičen primer je dezmoidna fibromatoza), ter redko metastazirajoče tumorje, pri katerih se oddaljeni zasevki pojavljajo v manj kot 2 % (tipičen primer je solitarni fibrozni tumor). Za maligne tumorje (sarkome) je značilna lokalno destruktivna rast in zato so ob neustreznih

kirurških posegih pogosti recidivi; poleg tega pa so značilne tudi pogoste oddaljene metastaze, ki so največkrat hematogene. Pri večini je verjetnost metastaz razmeroma velika, in znaša – odvisno od histološkega tipa in stopnje malignosti (*gradusa*) – od 20 % do skoraj 100 %. Stopnjo malignosti (*gradus*) določijo patologi na osnovi stopnje diferenciacije, mitotske aktivnosti in navzočnosti nekroz. Pri nekaterih sarkomih majhne malignosti je verjetnost metastaz majhna (2–10 %), vendar se lahko v recidivih malignost (in s tem verjetnost metastaz) zveča.

Sarkomi za razliko od karcinomov rastejo sprva **ekspanzivno** v smeri manjšega odpora. Mišične in kostne ovojnice so resna ovira za njihovo širjenje. Med ekspanzijo nastane med njimi in okolnim tkivom reaktivna zona oz. **lažna ovojnica** (pseudokapsula), ki je sestavljena iz tumorskih celic, reaktivnih celic organizma in komprimiranih celic sosednjih tkiv. Debelina lažne ovojnice je odvisna od histološkega tipa in stopnje malignosti; pri zelo malignih je slabo omejena. Hkrati se lahko pojavijo v bolj ali manj neposredni bližini tumorja **satelitski zasevki**. Teh je več pri zelo malignih tumorjih.

V naslednji fazi tumor predre mišično ovojnico in uniči sosednje organe (kosti, velike žile, živce in parenhimske organe). Tumor naravno napreduje do bolnikove smrti, ki je posledica razsoja in/ali lokalnega razraščanja tumorja z razpadanjem, krvavenjem, infektom, splošno intoksikacijo, kompresijo in destrukcijo sosednjih organov.

Sarkomi praviloma **zasevajo** hematogeno, redko (manj kot v 10 %) limfogeno. Pljuča so prizadeta najpogosteje, redkeje ostali organi. Sarkomi v trebuhu in medenici (tako intra- kot retroperitonealni) zasevajo tudi v jetra in peritonej. Zasevki v bezgavkah pomenijo skoraj enako slabo prognozo kot oddaljeni zasevki. Večina (80 %) zelo malignih kostnih sarkomov ima mikro-metastaze že ob diagnozi.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Simptomi so odvisni od lokacije in hitrosti rasti. Večinoma se kažejo kot različno dolgo rastoča bula, bolj ali manj dobro omejena, ki praviloma ne povzroča težav. Bolniki jo pogosto povezujejo z udarcem. Tumorji na distalnih delih okončin so ob odkritju praviloma majhni, medtem ko so na proksimalnih delih okončin in v retroperitoneju lahko zelo veliki. Včasih ima bolnik spontano bolečino, ki pa je odsev hitre rasti in pomeni slabšo prognozo. Lokalizirana bolečina v kosti – predvsem pri otrocih – lahko nakazuje kostni tumor. Zelo maligni sarkomi rastejo hitreje kot malo maligni. Z napredovanjem tumorja se pojavijo simptomi in znaki prizadetosti sosednjih struktur. **Tumorji, sumljivi za sarkom mehkih tkiv**, so: povrhnji mehko-

tkivni tumorji, ki so večji od 5 cm, in globoki tumorji ne glede na velikost. Pri takšnih tumorjih je verjetnost, da gre za sarkom, večja od 10 %.

Ker so sarkomi tako heterogena bolezen, je treba pred začetkom zdravljenja opredeliti histološki tip tumorja (po možnosti tudi *gradus*) in določiti obseg bolezni. Biopsijo, tako kirurško kot debeloigelno, pa je treba skrbno načrtovati. Če nista ustrezno napravljeni, lahko otežita zdravljenje, včasih pa lahko celo poslabšata prognozo. Še bolj to velja za neradikalno odstranitev tumorja. Zato naj biopsijo opravi kirurg, ki bo opravil tudi končno operacijo.

Prvo orientacijo zagotovi citološka punkcija oz. aspiracijska biopsija s tanko iglo. Pri dobro tipnih povrhnjih tumorjih jo opravimo na slepo, pri globokih pa pod ultrasonografskim (UZ) ali računalniškotomografskim (CT) nadzorom. Pred vsakim nadaljnjim ukrepom pa je potrebna slikovna diagnostika. Z njo dobimo podatke o lokalnem obsegu bolezni in razširjenosti bolezni.

Lokalno oceno perifernih tumorjev dobimo najprej z rentgensko (rtg) in UZ preiskavo, nato z magnetnoresonančno (MRI), centralnih (v trebuhu, prsnem košu) pa s CT in (v glavi) z MRI.

Pri kostnih sarkomih dobimo lokalno oceno z rtg, CT in MRI.

Do ocene razširjenosti bolezni nam pri malo malignih sarkomih pomaga rtg pljuč, pri zelo malignih sarkomih pa še CT pljuč. Pri sarkomih v trebuhu je potrebna ocena jeter (UZ; CT). Pri kostnih sarkomih so potrebne še scintigrafija skeleta za oceno morebitnih skeletnih metastaz in krvne preiskave (KKS, DKS, SR, L, LDH, NSE, AF).

Rentgenske značilnosti, **sumljive za primarni maligni kostni tumor**, so: kostna lezija z nepravilnimi, slabo definiranimi robovi, destrukcija kosti s široko prehodno cono in periostalno reakcijo. Tumorske mase se pogosto širijo v mehka tkiva.

NAPOVEDNI DEJAVNIKI

Najpomembnejši dejavniki, ki napovedujejo potek bolezni, so: stopnja malignosti (*gradus*), velikost primarnega tumorja in njegova lokacija. Vpliva pa tudi naše vmešavanje v potek bolezni. Tako lahko neustrezen prvi kirurški poseg predvsem pri centralnih sarkomih poslabša prognozo. Tipičen primer je morseliranje pri odstranitvi domnevnega mioma uterusa, s čimer dobesedno posejejo sarkom po peritoneju.

Zamejitev bolezni (določitev stadija)

Za načrt zdravljenja je treba najprej določiti stadij, ki pomeni grobo oceno prognoze bolezni. Kot pri drugih rakih uporabljamo TNM-klasifikacijo (T – tumor, N – regionalne bezgavke, M – oddaljeni zasevki), le da upoštevamo če G – *gradus* oz. stopnjo malignosti. Žal pa tudi ta ni povsem ustrezna, tako da v zadnjem času nekateri priporočajo, da je treba, npr. pri retroperitonealnih sarkomih, pri klasifikaciji upoštevati tudi popolnost resekcije.

Mehkotkivni sarkomi

G	G1	majhna malignost
	G2	srednja malignost
	G3	velika malignost
T	T1	≤ 5cm
	T1a	povrhnji tumor
	T1b	globoki tumor
	T2	> 5cm
	T2a	povrhnji tumor
T2b	globoki tumor	
N	NX	bezgavk se ne da oceniti
	N0	v regionalnih bezgavkah ni zasevkov
	N1	zasevki v regionalnih bezgavkah
M	M0	ni oddaljenih zasevkov
	M1	oddaljeni zasevki

Stadij

IA	T1a	N0, NX	M0	G1
	T1b	N0, NX	M0	G1
IB	T2a	N0, NX	M0	G1
	T2b	N0, NX	M0	G1
IIA	T1a	N0, NX	M0	G2, G3
	T1b	N0, NX	M0	G2, G3
IIB	T2a	N0, NX	M0	G2
	T2b	N0, NX	M0	G2
III	T2a, T2b	N0, NX	M0	G3
	kateri koli T	N1	M0	kateri koli G
IV	kateri koli T	kateri koli N	M1	kateri koli G

Kostni sarkomi

G	GX	nedoločljivi <i>gradus</i>	
	G1	dobro diferencirani	malo malignen (NM)
	G2	zmerno diferencirani	malo malignen (NM)
	G3	slabo diferencirani	zelo malignen (VM)
	G4	nediferencirani	zelo malignen (VM) (Ewingov s. = G4)

T	TX	primarni tumor ni določljiv
	T0	ni jasnega tumorja
	T1	≤ 8 cm v največjem premeru
	T2	> 8 cm v največjem premeru
	T3	več tumorjev v kosti
N	NX	bezgavk se ne da oceniti
	N0	v regionalnih bezgavkah ni zasevkov
	N1	zasevki v regionalnih bezgavkah
M	MX	oddaljenih zasevkov se ne da določiti
	M0	ni oddaljenih zasevkov
	M1	oddaljeni zasevki
	1a	zasevki v pljučih
	1b	zasevki drugje

Stadij

IA	T1	N0, NX	M0	G1, G2
IB	T2	N0, NX	M0	G1, G2
IIA	T1	N0, NX	M0	G3, G4
IIB	T2	N0, NX	M0	G3, G4
III	T3	N0, NX	M0	kateri koli G
IVA	kateri koli T	N0, NX	M1a	kateri koli G
IVB	kateri koli T	N1	kateri koli M	kateri koli G
	kateri koli T	kateri koli N	M1b	kateri koli G

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje sarkomov je multidisciplinarno (kirurgija, radioterapija, zdravljenje z zdravili); načrtujemo ga ponavadi na sarkomskem konziliju. Za prognozo teh bolnikov je bistveno prvo zdravljenje, kjer ima kirurgija odločilno vlogo. Onkološko slabe kirurgije ne more popraviti še tako dobra radioterapija in/ali kemoterapija.

Kirurško zdravljenje pri omejeni bolezni je prvo pri večini mehkotkivnih sarkomov in hondrosarkomu, medtem ko je sistemsko zdravljenje prvo pri osteosarkomu in sarkomih iz skupine Ewing/PNET.

Načela kirurškega zdravljenja

Osnovno pravilo pri kirurgiji sarkomov je, da **kirurg med operacijo ne sme neposredno videti površine tumorja, še manj pa ga sme odpreti**. Ustrezna resekcija je torej taka, da odstranimo tumor v bloku (enem kosu) s širokim varnostnim plaščem zdravega tkiva v vseh smereh, tako da nikjer v resekcijah ni malignih celic. Varnostni plašč mora biti pri zelo malignih sarkomih širši, tako da v bloku odstranimo tudi vse satelitne zasevke. Če je bila pred tem narejena biopsija, je treba v bloku odstraniti tudi biopsijsko brazgotino z vsem, potencialno s tumorskimi celicami kontaminiranim pod-

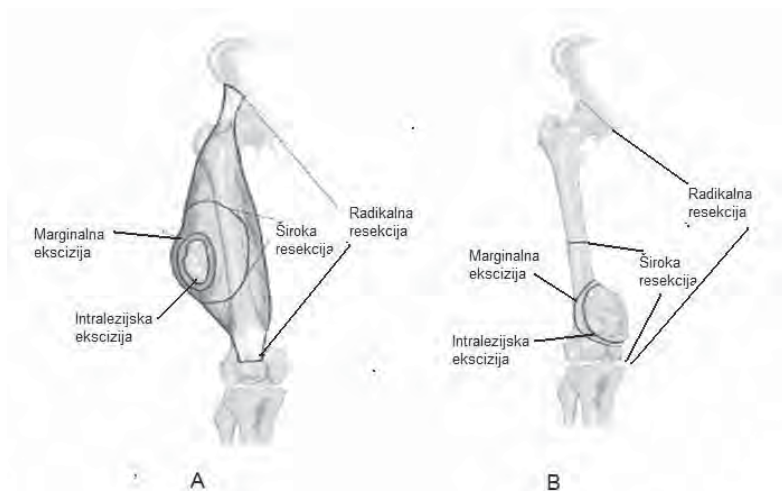
ročjem. Pri povrhnje ležečih tumorjih je to sorazmerno lahko, pri globoko ležečih pa težko, včasih celo nemogoče.

Kirurški poseg je tako kompromis med želeno radikalnostjo operacije in ohranitvijo funkcije.

Po onkoloških principih razvrščamo kirurške posege v štiri skupine:

1. **Intralezijske ekscizije** (zmajševalne operacije): pri teh ostanejo makroskopski ostanki tumorja. Take operacije so izključno paliativne.
2. **Marginalne ekscizije** (enukleacije, totalne ekstirpacije): tumor je sicer makroskopsko odstranjen v celoti, ostanejo pa vsi sateliti in tumorske celice psevdokapsule. Patologi praviloma najdejo tumorske celice v resekcijski ploskvi.
3. **Široke resekcije** (resekcije z varnostnim robom): tumor je odstranjen s primerno širokim plaščem zdravega tkiva v vseh smereh, tako da nikjer v resekcijskih robovih ni tumorskih celic. V bloku so odstranjeni tudi vsi bližnji satelitski zasevki. Teoretično lahko ostane le kak oddaljen satelitski zasevek.
4. **Radikalne resekcije**: pri teh je mogoče odstraniti tumor z vso mišično ložo (kompartiment), v kateri je tumor nastal. Resekcija poteka skozi zdrava tkiva sosednjih lož. Odstranjeni so tudi oddaljeni satelitski zasevki.

Tipe resekcij pri sarkomih prikazuje slika 2.



Slika 2. Tipi resekcij pri sarkomih. A – mehkotkivni sarkom, B – kostni sarkom

Edini ustreznosti operaciji sta radikalna in široka resekcija. Pri široki resekciji je dostikrat potrebno še dodatno obsevanje za boljše lokalno obvladanje bolezni. Na udih je alternativna metoda resekciji amputacija. Uporabljamo jo le, kadar z ohranitveno operacijo in dodatnim obsevanjem in/ali kemoterapijo ne moremo ohraniti uda z zadovoljivo funkcijo. Vedeti pa moramo, da amputacija sama po sebi še ne pomeni radikalnosti. Razvrščamo jih namreč po istih načelih kot resekcije.

Zdravljenje z obsevanjem

Obsevanje v kombinaciji s kirurgijo prepreči širjenje bolezni, medtem ko na preživetje ne vpliva. Pri mehko tkivnih sarkomih je treba pri zelo malignih sarkomih (z izjemo povrhnje ležečih po široki resekciji) in pri obsežnih malo malignih sarkomih po marginalni resekciji. Pri večjem ostanku tumorja ali neoperabilnem tumorju je obsevanje v glavnem paliativno.

Pri kostnih sarkomih ima obsevanje precejšnjo vlogo pri skupini Ewing/PNET, medtem ko se pri ostalih v glavnem uporablja pri neresektabilnih tumorjih.

Zdravljenje z zdravili

Uporaba kemoterapije in tarčne terapije je pri nekaterih tipih sarkomov bistveno zvečala delež ozdravljenih bolnikov. Kemoterapija je pomembna pri zdravljenju osteosarkoma in sarkomov skupine Ewing/PNET. V obdobju pred kemoterapijo je bilo petletno preživetje bolnikov z osteosarkomom, ki so jih takrat zdravili le z amputacijo, 10-odstotno, danes pa je z uporabo intentivne kemoterapije 50–70-odstotno, pri tem da lahko z uporabo ohranjajoče kirurgije (resekcija tumorja in vstavev tumorske proteze) ohranimo okončino funkcionalno v 90 % primerov. Pri skupini Ewing/PNET, kjer so bile pred ero kemoterapije ozdravitve le sporadične, sedaj poročajo o 70-odstotnem petletnem preživetju. Žal pa je učinek kemoterapije pri ostalih sarkomih bolj skromen, odvisno od histološkega tipa; večji pri liposarkomu in sinovijskem sarkomu kot pri ostalih.

V zadnjem času poudarjeno iščejo nova tarčna zdravila za posamezne tipe oz podtipe sarkomov, ki naj bi jih v prihodnosti uporabljali pri zdravljenju. Doslej imamo taki zdravili le pri gastrointestinalnih stromalnih tumorjih (GIST) – imatinibmezilat in sunitinib –, ki sta zvečali povprečno preživetje pri razsejanih tumorjih s pol leta na 5 let.

Glede na zelo veliko heterogenost sarkomov bo verjetno potrebno veliko število zdravil za majhno število bolnikov, kar pa bo gotovo pomenilo manjšo dostopnost zdravil.

NAČELA SLEDENJA SARKOMOV

Smisel kontrolnih pregledov po primarnem zdravljenju je zgodnje odkrivanje lokalnega recidiva in zasevkov, predvsem solitarnih. Z ustreznim zdravljenjem lahko izboljšamo preživetje, včasih pa lahko dosežemo celo ozdravitev.

POSAMEZNE VRSTE SARKOMOV

Sarkomi mehkih tkiv

Sarkomi mehkih tkiv vzniknejo iz tkiva mezodermalnega izvora – maščevja, veziva, mišic, sten krvnih žil in Schwannovih celic.

Po klasifikaciji SZO razvrščamo tumorje mehkih tkiv v več skupin, v vsaki pa je cela vrsta benignih, intermediarnih in malignih histoloških tipov in podtipov. Nekateri od teh tipov so že po definiciji zelo ali malo maligni, pri drugih pa stopnjo malignosti (*gradus*) določimo na osnovi stopnje diferenciacije, mitotske aktivnosti in navzočnosti nekroz. Sarkomi mehkih tkiv po celičnem izvoru so prikazani v tabeli 1.

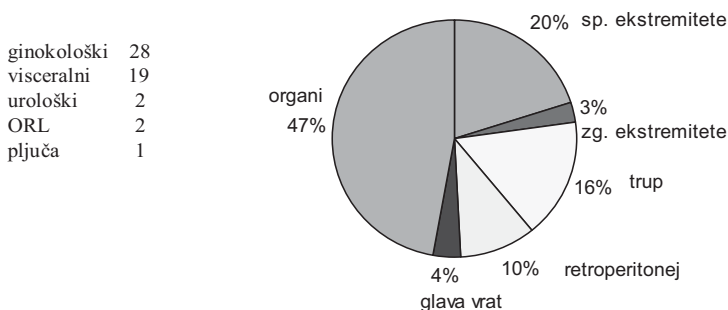
Tabela 1. Sarkomi mehkih tkiv

Skupina	Pogostejši maligni tumorji
Adipocitni (maščobni) tumorji	liposarkom (dobro diferencirani, dediferencirani, miksoidni/ okroglocelični, pleomorfn)
Fibroblastni/miofibroblastni tumorji	fibrosarkom, miksofibrosarkom
T.i. fibrohistiocitni tumorji	MFH (= nediferencirani pleomorfn sarkom)
Gladkomišični tumorji	leiomiosarkom
Pericitni (perivaskularni) tumorji	maligni glomusni tumor
Skeletnomišični tumorji	rabdomyosarkom (embrionalni, alveolarni, pleomorfn)
Vaskularni tumorji	angiosarkom
Hrstančno-kostni tumorji	ekstraskeletni osteosarkom
Tumorji z nejasno diferenciacijo	sinovijski sarkom, epitelioidni sarkom, alveolarni sarkom mehkih tkiv, svetlocelični sarkom

Velik problem pri obravnavi bolnikov z mehkotkivnimi sarkomi je, da je pri majhnem številu bolnikov veliko število histoloških tipov in podtipov na različnih mestih, ki se tudi različno obnašajo. Poleg tega ni zanesljivih kliničnih

znakov, ki bi razlikovali maligno od benigne bule. Benignih tumorjev pa je bistveno več kot malignih, razmerje med njimi je 100 : 1.

Lokacija mehkotkivnih sarkomov (po ameriških podatkih): 41 % na okončinah (na spodnji okončini, najpogostejše – 29 % – v stegnu), 36 % intraabdominalno (21 % visceralno, 15 % retroperitonealno), 10 % trup in 5 % glava in vrat. Lokacijo pri naših bolnikih prikazuje slika 3. Najpogostejši histološki tip pri perifernih sarkomih je pleomorfni sarkom, sledijo liposarkom, sinovijski sarkom in leiomiosarkom, v retroperitoneju pa sta najpogostejša tipa liposarkom in leiomiosarkom. Sarkomi maternice so leiomiosarkomi, stromalni sarkomi in karcinosarkomi.



Slika 3. Lokacija 110 mehkotkivnih sarkomov iz leta 2002

Bolniki s sarkomi na periferiji umirajo zaradi oddaljenih zasevkov, medtem ko tisti, ki imajo srakom v retroperitoneju, zaradi lokalnih ponovitev bolezni.

Bolnice s sarkomi maternice so praviloma obravnavane kot bolnice z običajnimi miomi, ki jih je bistveno več in jih velikokrat vidimo prvič šele po neustrezni operaciji, ko je možnost za popolno ozdravitev že izgubljena.

Posebno poglavje so retroperitonealni sarkomi. Operacija je praviloma lahko le marginalna, za doseg negativnih reseksijskih robov pa je dostikrat treba v bloku odstraniti sosednje organe (npr. levi kolon, ledvico, nadledvičnico, vranico, rep trebušne slinavke na levi strani). Praviloma gre za dolgotrajne posege, stopnja operabilnosti pa je premo sorazmerna z izkušnjami kirurga, njegovo potrpežljivostjo in vzdržljivostjo.

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) so obravnavani v posebnem poglavju.

Kostni sarkomi

Osteosarkom je primarni maligni tumor, ki vznikne iz primitivnega mezenhima, ki formira kost. Ponavadi je zelo malignen. Najpogosteje se osteosarkom pojavi v metafizi dolgih kosti, najpogosteje stegenice (natančneje okoli kolena), nato golenice, proksimalne nadlahtnice, v medeničnih kosteh, čeljustnici in mečnici.

Klinično se lahko pojavijo v kateri koli starosti, vendar največkrat pred 20. letom. Pri starejših se pojavljajo kot zaplet Pagetove bolezni. Moški zbolijo pogosteje kot ženske.

Da je osteosarkoma več v fazi aktivne kostne rasti, je verjetno odsev zvečane dovzetnosti za mutacijske dogodke med fazo pospešene celične rasti. Natančnega vzroka za nastanek osteosarkoma še niso odkrili, v 3 % primerov pa ga povezujejo s poprejšnjo izpostavljenostjo ionizirajočemu sevanju. Večina osteosarkomov se pojavlja sporadično, v povezavi z mutacijami tumorskih supresorskih genov, kot sta *p53* in *RB-1*.

Glede na histološko in klinično sliko je osteosarkomov več vrst.

V skupino *Ewingovih tumorjev* prištevamo: Ewingov sarkom kosti, ekstraosalni Ewingov tumor, primitivne neuroektodermalne tumorje (PNET) in Askinov tumor (periferni neuroepiteliom prsne stene). Ti tumorji obsegajo 4 % vseh primerov malignih tumorjev otrok in mladostnikov.

Ewingov sarkom *kosti* za razliko od osteosarkoma vznikne v osrednjem delu dolgih kosti ali ploščatih kosteh skeleta in je povezan z difuznimi osteolitičnimi spremembami kostne strukture.

Kosti, ki so pogosto prizadete, so stegenica, nadlahtnica in kosti medenice. Za razliko od osteosarkoma zajame Ewingov sarkom ponavadi aksialni skelet. To je verjetno odsev izvora tumorja iz primitivnih celic, ki sestavljajo neuroektodermalne elemente kostnega mozga.

Hondrosarkom je drugi najpogostejši nehemopoetski tumor kosti pri odraslih (za osteosarkomom). Hondrosarkomi so heterogena skupina tumorjev, ki izvirajo iz hrustančnega tkiva. Klinično in patološko razlikujemo centralne hondrosarkome, ki začnejo rasti centralno v kosti, in periferne iz površine kosti. Ti tumorji vzniknejo iz primitivnih mezenhimskih celic, ki tvorijo hrustančni matriks. Pojavljajo se po 40. letu starosti. Tipično mesto nastanka so medenične kosti, sledijo stegenica in kosti ramenskega obroča. Večina hondrosarkomov zraste *de novo* (primarni tumorji), manjši delež sekundarnih hondrosarkomov pa vznikne iz benignih hrustančnih tumorjev (iz multiplih osteohondromov in enhondromov).

Kirurgija ima tudi pri kostnih sarkomih ključno vlogo. Zdravljenje lokaliziranega hondrosarkoma je izključno kirurško, medtem ko se pri osteosarkomu

in skupini Ewingovih sarkomov zdravljenje začne s kemoterapijo; pri skupini Ewingovih sarkomov pa ima pomembno vlogo tudi radioterapija.

Pri kostnih sarkomih na udih je bila včasih potrebna amputacija, danes pa – če je le možno – naredimo ohranjajočo operacijo, ki obsega široko resekcijo in vstavitve tumorske proteze. Večji problem so centralni kostni tumorji. V predelu ramenskega obroča je poleg mutilantne intertorakoskapularne amputacije (odstranitev zgornjega uda skupaj z lopatico in ključnico) včasih možna tudi resekcija z ohranitvijo uda. Pri tumorjih v predelu medenice je možna operacija hemipelvektomija (amputacija noge v bloku z medenično kostjo). Včasih pa nam uspe narediti tudi resekcijo medenice z ohranitvijo uda. Resekcije medenice spadajo med najtežje operacije v onkološki kirurgiji.

LITERATURA

Brennan MF, Singer S, Maki RG, O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. In: DeVita VT, Hellman S Rosenberg SA, editors: Cancer. Principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Malaver MM, Helman LJ, O'Sullivan B. Sarcomas of bone. In: DeVita VT, Hellman S Rosenberg SA, editors: Cancer. Principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Malawer MM, Sugerbaker PH. Musculoskeletal cancer surgery. Kluger Academic Publisher, 2001.

Dosegljivo na: https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf

Dosegljivo na: <http://www.lwwoncology.com/Textbook>

O ETIČNIH VPRAŠANJIH, KI JIH ZASTAVLJAJO REDKE BOLEZNI

Jože Trontelj, Tone Žakelj

Povzetek. Človek z redko boleznijo ni v neugodnem položaju le zato, ker je bolan, ampak tudi zato, ker mu medicina navadno ne more tako in toliko pomagati kot človeku, ki ima pogostejšo, bolj poznano bolezen. Grozi mu diskriminacija, kar je treba preprečiti in mu omogočiti dostop do kar najustreznejšega zdravljenja. Ob tem pa seveda ni vedno mogoče prezreti pomislekov s stališča razdelitvene (distribucijske) etike.

Redke bolezni so eden od neizbežnih pojavov narave. Bolezni so številne, bolnikov pa je v posameznih medicinskih centrih malo in jih celo v globalnem merilu ni veliko. Zato imajo posamezni zdravniki kljub siceršnji poklicni neoporečnosti in znanju malo izkušenj s temi boleznimi že glede diagnostike, potem pa tudi glede zdravljenja in prognoze. Zboleti za redkim rakom pomeni za bolnika vrsto neugodnosti, morda celo usodnih, ki bi se pri pogostejši bolezni ne zgodile.

Pogosto se za zdravljenje bolnikov z redkimi raki uporabljajo zdravila, ki so registrirana za drugačne rake (*off-label use*). Taka raba je zakonita in etično ni sporna, če jo zdravnik predpiše na osnovi pozitivnih strokovnih spoznanj in predvidevanj in če bolnik tako zdravljenje sprejme prostovoljno ter temeljito poučen.

Redke bolezni imajo več podobnosti s tako imenovanimi *zanemarjenimi boleznimi*. Med te nekateri prištevajo 16 tropskih bolezni, ki mučijo prebivalce Afrike, latinske Amerike, Centralne in Jugovzhodne Azije. Bistvena razlika pa je, da za temi 16 zanemarjenimi boleznimi hudo trpi več kot milijarda pretežno revnih, celo najrevnejših ljudi.

Podobna kategorija so *zapuščene bolezni* in bolezni, za katere so bila nekoč na voljo učinkovita, pogosto tudi cenena zdravila, ki so zdaj opuščena, se ne proizvajajo več ali v le v omejenih količinah (*orphan diseases* in *orphan drugs*).

Skupna značilnost teh treh kategorij bolezni je, da so s komercialnega stališča nezanimive in se zanje farmacevtska industrija ne meni prav veliko. Zato je toliko pomembnejše, da pobuda pride iz zdravniških krogov. Nekaj takega se že več let dogaja. Komisija za medicinsko etiko prejema vse več prošenj za etično oceno sprejemljivosti mednarodnih registrov bolnikov s posameznimi redkimi boleznimi. Registri pogosto vsebujejo tudi podatke o zdravljenju in usodi bolnikov. Komisija take prošnje brez obotavljanja odobri, eden njihovih pomembnih ciljev je namreč polagoma razviti in predlagati

smernice za diagnostično in terapevtsko obravnavo teh bolnikov. Mnogi lahko pričakujejo celo neposredno korist za svoje zdravje.

Vse pogostejše so tudi prošnje za tako imenovano sočutno rabo zdravila (*compassionate use*), to je za dodelitev zdravila, ki je še v fazi preskušanja, pacientu ali skupini ljudi z isto boleznijo, ki jih ni mogoče zdraviti z znanimi zdravili. Zdravilo zagotovi njegov proizvajalec, in če se izkaže za uspešno, pacienta oskrbuje z njim, dokler ga potrebuje – do ozdravitve ali do smrti.

Nova zdravila, še posebej za redke (predvsem presnovne) bolezni, so navadno zelo draga. Cena zdravljenja sicer nikoli ne sme biti prvo ali ključno merilo v razsojanju, ali ga bolniku predpisati ali ne. Gotovo pa je pomembna s stališča razdelitvene etike, seveda predvsem ob temeljitem razmisleku, kako učinkovito je pri svoji ceni. Če je učinek minimalen, če usiha ali pa je zdravljenje brezupno, ni neetično, da se zdravilo ne dodeli ali pa se odtegne.

Industrijo bo seveda še naprej zanimal predvsem zaslužek. Vendar se države lahko vmešajo tudi na to področje s sistemom učinkovitih stimulacij in penalizacij. V zdravstveno zakonodajo so nekatere že vključile posebne določbe o dodatnem varstvu bolnikov z redkimi boleznimi. Predvsem pa morajo poskrbeti – skupaj s skupnostmi znanstvenikov – da *tržne zakonitosti ne bodo prevladale tudi v biomedicinski znanosti*. To je mogoče doseči z ustreznim uravnoteženjem meril pomembnosti in uspešnosti objavljenih del, kakršna so na primer citati. Raziskovalcem redkih in zanemarnjenih bolezni je treba priznati določeno prednost tudi na razpisih za financiranje projektov. Tudi posebne javne nagrade lahko pripomorejo k ugledu in privlačnosti teh prizadevanj.

Pomembno je razumeti, da je skrb za bolnike z redkimi boleznimi tudi del boja proti diskriminaciji, ki je že sam zase pomemben etični cilj naše dobe.

SEZNAM AVTORJEV (abecedno)

Doc. dr. Matej Bračko, dr. med.
Oddelek za patologijo, Ginekološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Šlajmerjeva 2, 1525 Ljubljana

Mag. Darja Eržen, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Janez Jazbec, dr. med.
Klinični oddelek za hematologijo in
onkologijo, Pediatrična klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva 20, 1525 Ljubljana

Dr. Viljem Kovač, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Mag. Erika Kovačič-Palli, dr. med.
Klinični oddelek za gastroenterologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Izred. prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.
Epidemiologija in register raka
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Prof. dr. Primož Strojani, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut
Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Asist. dr. Lojze Šmid, dr. med.
Klinični oddelek za gastroenterologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.
Klinični oddelek za gastroenterologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Akad. prof. dr. Jože Trontelj, dr. med.
Komisija RS za medicinsko etiko
Inštitut za klinično nevrofiziologijo
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Prof. dr. Zakotnik Branko, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Tone Žakelj
Komisija RS za medicinsko etiko
Inštitut za klinično nevrofiziologijo
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana