

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD IN
ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO, KOLPOSKOPIJO
IN CERVICALNO PATOLOGIJO SLOVENIJE SZD

V SODELOVANJU Z

UKC LJUBLJANA, UKC MARIBOR IN
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

30. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

**IZBRANE TEME IZ
GINEKOLOŠKE ONKOLOGIJE
IN
DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA
RAKA: GINEKOLOŠKA ONKOLOGIJA**

Portorož
GH Bernardin
2. in 3. junij 2017

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD IN
ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO, KOLPOSKOPIJO
IN CERVICALNO PATOLOGIJO SLOVENIJE SZD

V SODELOVANJU Z

UKC LJUBLJANA, UKC MARIBOR IN
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

30. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

**IZBRANE TEME IZ
GINEKOLOŠKE ONKOLOGIJE
IN
DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA
RAKA: GINEKOLOŠKA ONKOLOGIJA**

Portorož
GH Bernardin
2. in 3. junij 2017

30. ONKOLOŠKI VIKEND
(Zbornik)

Organizacijski odbor:

A. Duratović Konjević, J. Žgajnar, S. Novaković, Š. Smrkolj, I. Takač, S. Bebar, B. Jezeršek Novaković, M. Pakiž

Strokovni odbor:

Iztok Takač, Janez Žgajnar, Srdjan Novaković, Špela Smrkolj, Sonja Bebar, Barbara Jezeršek Novaković, Branko Zakotnik, Erik Škof, Borut Kobal, Maja Pakiž

Lektor:

Amela Duratović Konjević

Uredniki:

S. Novaković, B. Zakotnik, J. Žgajnar, A. Duratović Konjević

Izdala:

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva
in
Onkološki inštitut Ljubljana

Naklada:

250 izvodov

Natisnil:

Tiskarna GTO Košir d.o.o., Kranj, maj 2017

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

618.14-006(082)

ONKOLOŠKI vikend (30 ; 2017 ; Portorož)

Izbrane teme iz ginekološke onkologije in državni program obvladovanja raka: ginekološka onkologija : zbornik / 30. onkološki vikend, Portorož, 2. in 3. junij 2017 ; [uredniki S. Novaković, B. Zakotnik, J. Žgajnar]. - Ljubljana : Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva : Onkološki inštitut, 2017

ISBN 978-961-7029-00-0 (Onkološki inštitut)

1. Gl. stv. nasl. 2. Novaković, Srdjan
290296576

VSEBINA

DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA (DPOR) – GINEKOLOŠKA ONKOLOGIJA Izr. prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med.	5
RAK DOJK V NOSEČNOSTI Doc. dr. Cvetka Grašič, dr. med.	13
RAK MATERNIČNEGA VRATU V NOSEČNOSTI Izr. prof. dr. Borut Kobal, dr. med.	20
MALIGNI MELANOM V NOSEČNOSTI Asist. dr. Barbara Perić, dr. med.	26
RAK ŠČITNICE V NOSEČNOSTI Izr. prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.	32
RAK MATERNIČNEGA VRATU (LAPAROSKOPSKA ABDOMINALNA CERKLAŽA PO RADIKALNI VAGINALNI TRAPELEKTOMIJI) Doc. dr. Leon Meglič, dr. med.	37
RAK ENDOMETRIJA IN OHRANITEV REPRODUKTIVNE SPOSOBNOSTI Doc. dr. Maja Pakiž, dr. med.	41
KASNE POSLEDICE NA REPRODUKTIVNO ZDRAVJE ŽENSK, KI SO BILE V OTROŠTVU ZDRAVLJENE ZARADI RAKA, IN NA NJIHOVE POTOMCE Izr. prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med., Lucija Sorč, dr. med., prof. dr. Berta Jereb, dr. med., dr. Nina Jančar, dr. med.	46
DEDNI RAK JAJČNIKOV IN ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA Doc. dr. Mateja Krajc, dr. med., Ana Blatnik, dr. med.	56
SINDROM LYNCH Ana Blatnik, dr. med., doc. dr. Mateja Krajc, dr. med.	62
PREVENTIVNA ADNEKSEKTOMIJA PRI NOSILKAH MUTACIJ GENOV BRCA 1 IN BRCA 2 Sonja Bebar, dr. med., Astrid Djurišič, dr. med., Andreja Gornjec, dr. med., Sebastjan Merlo, dr. med., Aleš Vakselj, dr. med.	68

RAK JAJČNIKOV IN INTRAPERITONEALNA KEMOTERAPIJA Doc. dr. Erik Škof, dr. med.	72
KLINIČNI REGISTRI V GINEKOLOŠKI ONKOLOGIJI Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik, Tanja Tašner, dr. med., izr. prof. dr. Darja Arko, dr. med.	76
PRIKAZ BOLNICE Z METASTATSKIM TUMORJEM JAJČNIKA, PRIMARNO ZDRAVLJENE ZARADI CERVICALNEGA ADENOKARCINOMA IN SITU Dr. Snježana Frković Grazio, dr. med., dr. Renata Košir Pogačnik, dr. med., izr. prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med.	81
ZASEVEK TUMORJA SERTOLIJEVIH CELIC V DIMELJSKI BEZGAVKI – CITOMORFOLOŠKA SLIKA Izr. prof. dr. Alenka Repše Fokter, dr. med., Daja Šekoranja, dr. med.	85
PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA BOLNICE Z RAKOM MATERNIČNEGA VRATU: NOVI PRISTOPI V ZDRAVLJENJU GINEKOLOŠKIH RAKOV Z BRAHITERAPIJO Asist. mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.	89
PRIKAZ PRIMERA NEPOLNEGA ZDRAVLJENJA RAKA DOJK Nina Čas Sikošek, dr. med.	94
PRIKAZ BOLNICE S TUMORJEM SERTOLIJEVIH IN LEYDIGOVIH CELIC Z NADRASTJO RABDOMIOSARKOMSKE HETEROLOGNE KOMPONENTE Dr. Tanja Burnik Papler, dr. med., izr. prof. dr. Borut Kobal, dr. med., dr. Snježana Frković Grazio, dr. med.	97

DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA – GINEKOLOŠKA ONKOLOGIJA

Branko Zakotnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Državni koordinator DPOR

Povzetek

Epidemiološki kazalci kažejo, da je rak v Sloveniji veliko javnozdravstveno breme, saj je med vzroki smrti na prvem mestu pri moških in na drugem mestu pri ženskah. Tudi globalni kazalci kažejo, da je rak epidemija sodobnega časa.

Sistematično in dolgoročno zmanjševanje bremena raka je možno le s celovitim obvladovanjem raka in s tem namenom je v Sloveniji leta 2010 nastal Državni program obvladovanja raka (DPOR). Dosežki tega programa v obdobju 2010–2015 so: počasnejša rast zbolevanja za rakom, bolj pri ženskah kot pri moških, umrljivost za rakom se je v tem obdobju zmanjšala pri obeh spolih, povečalo se je preživetje glede na prejšnja obdobja.

Z namenom, da to epidemijo sodobnega sveta kar najbolje obvladamo, je na osnovi DPOR 2010–2015 v sodelovanju z vrsto strokovnjakov, organizacij in civilno družbo nastal nov dokument DPOR 2017–2021, ki opredeljuje strateške cilje programa za zmanjševanje incidence, izboljšanje preživetja in večjo kakovost življenja onkoloških bolnikov. Strateške cilje programa bo mogoče doseči le z usklajenim delovanjem vseh delov zdravstvenega sistema, ki so z izdelanimi specifičnimi cilji programa opredeljeni za področje primarne in sekundarne preventive, diagnostike in zdravljenja, rehabilitacije, paliativne oskrbe, raziskovanja in izobraževanja. Za doseganje vsakega od teh specifičnih ciljev programa so opredeljeni ukrepi, časovni roki in njihovi nosilci.

DPOR 2017–2021 opredeljuje tudi prenovljeno in bolj operativno shemo vodenja programa, ki bo omogočala transparentno, kompetentno in strokovno usmerjanje enega najkompleksnejših sistemov našega zdravstvenega sistema.

Uvod

Princip obravnave ginekoloških rakov se ne razlikuje od obravnave drugih rakov, saj veljajo podobni principi od primarne preventive do paliativne oskrbe. V tem prispevku na kratko povzemam dosedanje dosežke in zamujene priložnosti DPOR 2010–2015 ter predvidene aktivnosti v okviru DPOR 2017–2021

na področju ginekološke onkologije. Dotaknil se bom naslednjih področjih DPOR: primarna preventiva, sekundarna preventiva, diagnostika in zdravljenje, spremljanje bremena raka, podporno okolje – informacijska tehnologija ter vodenje in spremljanje programa.

Primarna preventiva

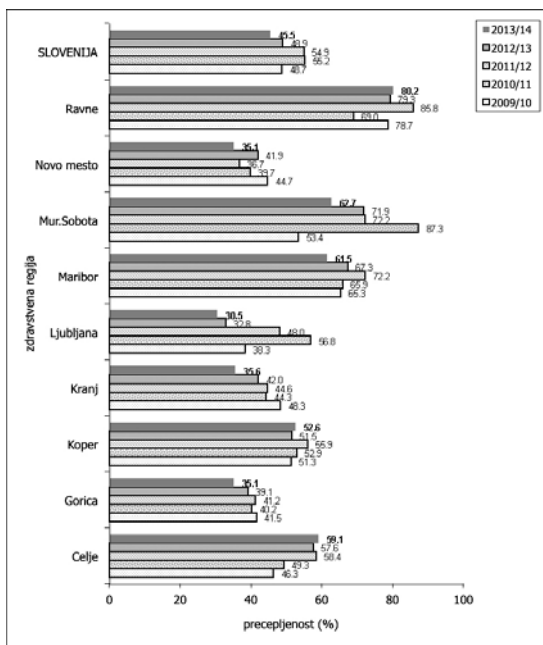
Najpomembnejša aktivnost na področju primarne preventive ginekoloških rakov je nedvomno cepljenje proti HPV. Cepljenje proti HPV je za deklice neobvezno in del programa cepljenja, financira se iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Žal pa ugotavljamo, da je precepljenost nizka (Slika 1). Vzrokov za to je več, eden od njih je tudi javno mnenje glede cepljenj. V DPOR 2017–2021 smo za to področje predvideli naslednji cilj in ukrep:

Cilj: Zagotoviti vsaj 75-odstotno precepljenost deklic (11–12 let) proti HPV do konca leta 2021. Nosilec: NIJZ.

Ukrep: Kontinuirana promocija cepljenja proti HPV in ozaveščanje različnih ciljnih skupin o koristih cepljenja.

Slika 1. Precepljenost šestšolk proti okužbam s HPV v Sloveniji 2009–2014 (Vir: NIJZ)



Sekundarna preventiva – presejalni programi

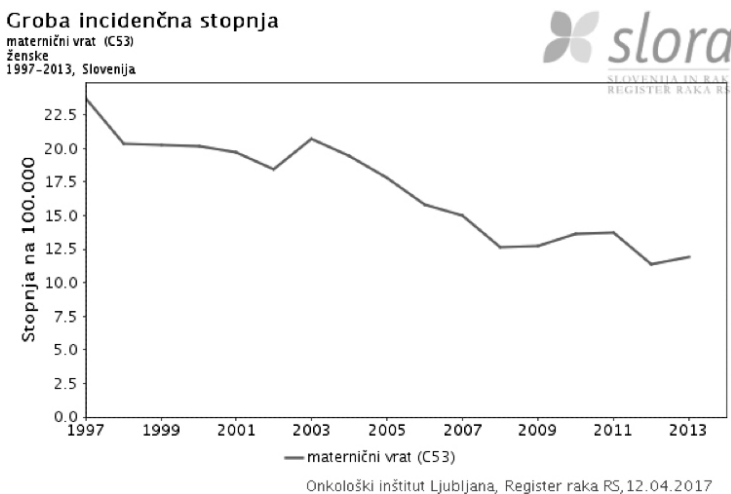
Slovenija od treh priporočenih presejalnih programov za raka s strani EU izvaja vse tri, kar dva sta posvečena ginekološkim rakom – ZORA in DORA.

ZORA – Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu

ZORA je program, ki med vsemi tremi presejalnimi programi deluje v Sloveniji najdlje in v tem času smo incidenco raka materničnega vratu uspeli zmanjšati za polovico (Slika 2). Nedvomno ti podatki jasno kažejo, da gre za izredno kakovostno izvajanje programa s strani vseh izvajalcev in zelo pomemben dosežek na področju zdravstvenega varstva v Sloveniji.

V DPOR 2017–2021 je namen programa ZORA do konca leta 2021 doseči od 73- do 75-odstotno triletno pregledanost ciljne populacije DP ZORA in vzdrževati incidenco raka materničnega vratu med 100–120 novimi primeri tega raka na leto. Zastavljeni so naslednji cilji in ukrepi:

Slika 2. Groba incidenčna stopnja raka materničnega vratu (1997-2013)



1. cilj: Do konca leta 2020 Zdravstvenemu svetu predstaviti prenovljeno presejalno politiko za raka materničnega vratu v skladu z dopolnili evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu. Nosilec: OIL.

- **Ukrep 1:** Do konca leta 2020 bo skupaj z deležniki programa pripravljen predlog spremenjene presejalne politike za Zdravstveni svet.
- **Ukrep 2:** Do konca leta 2021 bo na ravni države zagotovljena enotna metoda za testiranje na okužbo s HPV.

2. cilj: Do konca leta 2019 prenoviti in dopolniti informacijski sistem programa ZORA. Nosilec: OIL v sodelovanju z izvajalci programa ZORA.

- **Ukrep 1:** Vse ženske prejmejo pisno vabilo na presejalni pregled iz presejalnega centra ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana ali od svojega izbranega ginekologa.
- **Ukrep 2:** Vse ženske prejmejo pisno obvestilo o izvidu presejalnega pregleda z navodilom za nadaljnje ukrepanje.
- **Ukrep 3:** Vsi izvajalci DP ZORA so povezani v nov informacijski sistem e-Zora tako, da je vsem omogočen dostop do podatkov, ki jih potrebujejo za primerno obravnavo žensk.
- **Ukrep 4:** Do konca leta 2018 sta standardizirana in strukturirana izvida cervikalne histologije in kolposkopije, do konca leta 2019 se izvidi zbirajo v registru ZORA.

3. cilj: Do konca leta 2018 izdelati zavezujoče standarde za izvajalce DP ZORA. Nosilec: OIL v sodelovanju s strokovnimi skupinami.

- **Ukrep 1:** Strokovne skupine ustreznih strokovnih področij prenovijo/izdelajo standarde za laboratorije za citologijo, histologijo in HPV.
- **Ukrep 2:** Strokovne skupine prenovijo/izdelajo standarde na področju diagnostike in zdravljenja predrakavih in rakavih sprememb.

DORA – Državni presejalni program za raka dojk

DORA je državni program presejanja za raka dojk, ki ga organizira Onkološki inštitut Ljubljana v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in ZZZS. DORA deluje po evropskih smernicah za zagotavljanje kakovosti presejanja in diagnostike raka dojk. Program zagotavlja obravnavo žensk med 50. in 69. letom, ki so na vsaki dve leti povabljeni na presejalno mamografijo. Cilj programa DORA je zmanjšati umrljivost za rakom dojk v pregledovani skupini žensk 25–30 odstotkov. Strateški cilji programa so ob tem opredeljeni v *Strateškem načrtu programa DORA 2015–2020*, ukrepi za njihovo doseganje pa podrobneje v njegovih prilogah (večinoma v *Načrtu širitve programa DORA 2015–2020*). Glavna težava programa DORA, tudi večkrat izpostavljena v javnosti, je bila, da vanj niso bile vključene vse prebivalke Slovenije. V okviru DPOR 2010–2015 smo zelo veliko aktivnosti posvetili tej težavi in lahko ugotavljamo, da se program uspešno širi po Sloveniji s ciljem, da bo zajel celo Slovenijo do konca 2017. Tako so v DPOR 2017–2021 zastavljeni naslednji cilji:

1. cilj: Do konca leta 2016 razviti trajnostni sistem upravljanja in stabilno nacionalno infrastrukturo za učinkovito izvajanje programa DORA v skladu z opredeljenimi evropskimi standardi kakovosti. Nosilec: OIL.

2. cilj: Do konca leta 2017 Slovenija doseže standard, ko vsaka ustrežna prebivalka med 50. in 69. letom vsako drugo leto prejme osebno vabilo na pregled v njej najbližjo presejalno enoto DORE. Nosilec: OIL.

3. cilj: Do leta 2020 je povprečna dosežena udeležba v programu DORA v vsaki OE ZZS več kot 70-odstotna, 10 let po pokritju celotne populacije se zmanjša umrljivost za rakom dojk v presejani populaciji za 25 odstotkov, zadovoljstvo vključenih žensk pa presega povprečno zadovoljstvo v EU. Nosilec: OIL.

Diagnostika in zdravljenje

Diagnostika in zdravljenje raka sta kompleksna procesa, ki zahtevata sodelovanje številnih zdravstvenih dejavnosti. Sodobno zdravljenje raka zahteva v onkologijo usmerjene specialiste kirurgije, radioterapije in interniste onkologe, ki zagotavljajo multidisciplinarnost. V ta multidisciplinarni proces zdravljenja so vključeni tudi strokovnjaki psihoonkologije, farmacije, dietetike, rehabilitacije in zdravstvene nege. Na tem področju v obdobju DPOR 2010–2015 žal nismo dosegli zastavljenih ciljev, zato želimo v DPOR 2017–2021 posvetiti temu poglavju več pozornosti. Nedvomno pa so težave na tem področju skupne organizaciji celotnega zdravstvenega varstva na področju diagnostike in zdravljenja v Sloveniji in bo verjetno težko izvajati ukrepe le za področje onkologije. V programu smo si poleg specifičnih ciljev na tem področju zastavili **šest horizontalnih ciljev** kot eno od prioritet celotnega programa:

1. cilj: Vsi bolniki so za načrt zdravljenja ob prvem zdravljenju enotno in celovito predstavljeni multidisciplinarnemu konziliju do konca leta 2018. Nosilci: OIL, onkološki centri na sekundarni in terciarni ravni zdravstvenega varstva.

2. cilj: Smernice za diagnostiko in zdravljenje za vse rake so zapisane do konca leta 2018 in objavljene na www.dpor.si ter nato obnovljene vsako leto. Nosilci: multidisciplinarni timi OIL s sodelavci iz drugih terciarnih ustanov.

3. cilj: Do konca leta 2017 sta ob upoštevanju trendov incidence in novih, z dokazi podprtih zdravljenj pripravljene analiza stanja in ocena kadrovskih potreb za izvajanje zdravljenja raka, ki se revidira vsaki dve leti. Nosilca: MZ in ZZS v sodelovanju s koordinatorji specializacij (onkološka kirurgija, internistična onkologija, radioterapija z onkologijo).

4. cilj: Do konca leta 2019 spremljati izvajanje diagnostike in zdravljenja v RS po vnaprej določenih kazalcih kakovosti.

5. cilj: Do konca leta 2020 vzpostaviti mrežo delujočih onkoloških centrov systemskega zdravljenja/kirurškega zdravljenja/radioterapije.

6. cilj: Posebna pozornost je usmerjena v obravnavo redkih rakov (incidenca < 6/100.000). Do leta 2021 (oziroma ob vzpostavitvi evropskih centrov odličnosti za redke rake) se vzpostavijo povezave s temi centri.

Spremljanje bremena raka

Osnovni kazalci, ki opisujejo breme raka v populaciji, so incidenca, umrljivost, prevalenca in preživetje. Vsi ti podatki so izhodišče za ocenjevanje uspešnosti onkološke primarne in sekundarne preventive, diagnostike, zdravljenja ter za načrtovanje zmogljivosti in sredstev, ki so potrebni za obvladovanje rakavih bolezni na vseh omenjenih področjih. Vir podatkov o incidenci, prevalenci in preživetju je podatkovna zbirka Registra raka Republike Slovenije (RRRS). RRRS ima sedež na Onkološkem inštitutu Ljubljana že od leta 1950. RRRS je med najstarejšimi populacijskimi registri raka v Evropi. V DPOR 2017–2021 smo si na tem pomembnem področju zastavili naslednja cilja:

1. cilj: Do konca leta 2019 v RRRS vzpostaviti aktivno registracijo raka oziroma sistem zbiranja podatkov, ki omogoča pripravo sprotnih, popolnih in kakovostnih kazalnikov o bremenu raka v državi (z zamikom eno leto). Aktivna registracija raka je usklajena s sistemom e-zdravja. Nosilec: RRRS (OIL).

2. cilj: Do konca leta 2020 za najpogostejše vrste rakov vzpostaviti klinične registre oziroma za izbrane vrste rakov razširiti nabor podatkov, ki jih spremlja Register raka Republike Slovenije (RRRS), tako da omogočajo pripravo kazalnikov za vrednotenje kakovosti obravnave onkološkega bolnika. Klinični registri so usklajeni s sistemom e-zdravja. Nosilec: RRRS (OIL).

Podporno okolje – informacijska tehnologija

Posebna pozornost v DPOR 2017–2021 je namenjena tudi podpornemu okolju za njegovo izvajanje, natančnejše informacijski tehnologiji na primarni, sekundarni in terciarni ravni zdravstvenega varstva. Za vse navedene specifične cilje v nadaljevanju tako velja določilo, da informacijsko tehnologijo snujejo v skladu z e-zdravjem z namenom združevanja podatkov o onkoloških bolnikih in se ob tem izogibajo grajenju ločenih, med seboj nekompatibilnih informacijskih sistemov.

Cilj: Do konca leta 2021 uskladiti ali vključiti v platformo e-zdravja informacijsko tehnologijo zdravstvenih sistemov primarnega, sekundarnega in terciarnega zdravstvenega varstva s področja onkologije. Nosilec: MZ v sodelovanju z NIJZ.

Ukrep: Ministrstvo za zdravje v sodelovanju s Strokovnim svetom DPOR do konca leta 2017 imenuje člane delovne skupine s področja informacijske tehnologije, ki bodo pripravili analizo aktualnega stanja, preverjali in usklajevali projekte DPOR s področja informacijske tehnologije ter ukrepe za njihovo vključevanje v platformo e-zdravja do konca leta 2018. Nosilci: MZ, Strokovni svet DPOR in NIJZ.

Vodenje in spremljanje programa

Glede na izkušnje DPOR 2010–2015 smo uvedli na področju vodenja in spremljanja DPOR nekaj bistvenih sprememb. Za področje vodenja so predvideni naslednji organi:

SVET ZA NADZOR DPOR:

- Letno nadzira doseganje strateških in specifičnih ciljev programa.
- Potrdi merila za izbor onkoloških centrov in potrjuje onkološke centre v mrežah po posameznih sklopih programa.
- Seznanen se z letnimi poročili o doseganju ciljev programa in ob odstopanjih od zastavljenih ciljev sprejme ukrepe za izboljšanje doseganja ciljev.
- Potrjuje glavnega koordinatorja programa in člane Strokovnega sveta DPOR.
- Sestavljajo ga predstavniki Ministrstva za zdravje, ZZZS, NIJZ, strokovni direktor Onkološkega inštituta Ljubljana, predstavnik Registra raka RS ter vseh onkoloških centrov terciarnega in sekundarnega zdravstvenega varstva v mrežah, predstavniki primarnega zdravstvenega varstva, civilne družbe (vsaj trije predstavniki).
- Sestaja se enkrat na leto.

STROKOVNI SVET DPOR:

- Strokovno vodi in koordinira implementacijo specifičnih ciljev programa.
- Spremlja pripravo in potrjevanje smernic s strani RSK za onkologijo ali drugih ustreznih RSK-jev za vsa področja, ki so vključena v DPOR 2017–2021. Objavlja zadnje strokovne smernice za vse sklope DPOR na www.dpor.si.
- Letno pripravlja poročilo Svetu za nadzor DPOR o doseganju specifičnih ciljev, vključno s kazalci kakovosti izvajanja programa.
- Ob odstopanjih od smernic in kazalcev kakovosti pri posameznih onkoloških centrih o tem poroča Svetu za nadzor DPOR.
- Sestavljajo ga glavni koordinator DPOR, koordinatorji osmih sklopov DPOR (primarna preventiva, sekundarna preventiva, diagnostika in zdravljenje, rehabilitacija, paliativna oskrba, raziskovanje, izobraževanje, informacijska tehnologija) in predstavnik Registra raka RS.
- Po potrebi izvaja aktivnosti za pregled nad financiranjem programa.
- Sestaja se vsaka dva meseca. Vodi ga glavni koordinator DPOR 2017–2021.

Pri spremljanju programa smo poleg spremljanja zastavljenih strateških in specifičnih ciljev, ki bodo del rednih letnih poročil DPOR, na področju diagno-

stike in zdravljenja dodatno zastavili še dva cilja, ki jih obravnavajo multidisciplinarni timi posameznih področij ter so tudi del letnega poročila Strokovnega sveta Svetu za nadzor DPOR:

- a. **Spremljanje kazalcev kakovosti** za zdravljenje pogostih rakov za preteklo leto zbira v kliničnih registrih in objavlja RRRS. Ti omogočajo kratkoročno in dolgoročno spremljanje kazalnikov, kot so celotni čas obravnave bolnika od diagnoze do zdravljenja, skladnost z veljavnimi smernicami, število letnih obravnav pri posameznih izvajalcih, zapleti pri zdravljenju, preživetje ipd.
- b. **Primere posamičnih večjih odklonov od smernic diagnostike in zdravljenja** obravnavajo multidisciplinarni timi in o tem poročajo izvajalcu (ustanovi), kjer je bil bolnik obravnavan, z namenom povratne informacije in izobraževanja, ter Strokovnemu svetu DPOR.

Zaključek

DPOR 2017–2021 je zelo ambiciozno zastavljen program. Nastajal je eno leto na osnovi izkušenj (in pomanjkljivosti) DPOR 2010–2015 (www.dpor.si) ter priporočil European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC) (http://www.epaac.eu/images/WP_10/European_Guide_for_Quality_National_Cancer_Control_Programmes_EPAAC.pdf).

Rak je najpomembnejši javnozdravstveni problem v Sloveniji in se ga je treba lotiti resno. Za tako ambiciozno zastavljen program, ki predstavlja reformo zdravstvene oskrbe na področju onkološkega zdravstvenega varstva, je nujno, da sodelujejo vse javne in zasebne zdravstvene ustanove ter vsi posamezniki ter s tem prevzemajo odgovornost za uspeh in uresničevanje zastavljenih strateških ter specifičnih ciljev. Le na ta način bomo držali korak z razvitim svetom ter kar najbolje poskrbeli za prebivalce Slovenije.

RAK DOJK V NOSEČNOSTI

Cvetka Grašič Kuhar

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Izveček

Rak dojk se pojavi pri 1 na 2.400-7.300 nosečnosti. Incidenca narašča zaradi večanja starosti žensk ob porodu. Vsako zatrdilno v dojki v nosečnosti, ki vztraja več kot dva tedna, je treba opredeliti s slikovno diagnostiko. Prva metoda je ultrazvok dojk, pri sumu na rak opravimo še debeloigelnno biopsijo. Po postavitvi diagnoze naredimo bilateralno mamografijo z zaščito trebuha. Ob diagnozi v nosečnosti je rak pogosto v višjem stadiju kot sicer, saj ga je v dojki, spremenjeni zaradi nosečnosti, težje diagnosticirati. Preiskave za zamejitev bolezni se nekoliko razlikujejo kot pri bolnici, ki ni noseča, saj ne izvajamo CT-preiskav, magnetnoresonancijskih preiskav z gadolinijevim kontrastom in scintigrafije okostja. Bolnico in plod poleg onkologa ves čas skrbno spremlja ginekolog. Namen zdravljenja raka dojk v nosečnosti je čim bolj optimalno zdravljenje za mater in varno za plod. Zdravljenje je multidisciplinarno. Odločitev o vrsti zdravljenja je odvisna od gestacijske starosti ploda. Kirurško zdravljenje je možno ves čas nosečnosti, najbolj varno pa je v drugem trimesečju. Zdravljenje s kemoterapijo (predvsem antraciklini, v zadnjem času tudi s taksani in platino) je varno v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Zdravljenje s hormonskimi zdravili, zdravili anti-HER2 in radioterapijo je v nosečnosti in med dojenjem kontraindicirano. Kemoterapijo prekinemo tri tedne pred predvidenim rokom poroda. Izid zdravljenja raka dojk pri nosečnicah je ob ustreznem zdravljenju podoben kot pri bolnicah, ki niso noseče. Novorojenčki, ki niso prezgodaj rojeni, imajo normalen nevrološki razvoj.

Uvod

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah, vendar se pojavlja večinoma pri ženskah zunaj rodne dobe. Kot rodno dobo žensk štejemo ženske v starosti 15–49 let. Podatki Registra raka Republike Slovenije kažejo, da je bilo v letu 2013 pri ženskah v rodni dobi 818 primerov raka. Od teh je bilo največ raka dojk (254), sledijo rak kože (128) in maligni melanom (82), rak ščitnice (60), ginekološki raki (44 maternični vrat, 23 rak jajčnikov) ter rak debelega črevesja in danke (skupaj 41). Ženske postopoma prestavljajo nosečnost in porod na kasnejšo dobo, ko se družbeno in poklicno osamosvojijo. V letu 2015 je tako povprečna starost ženske ob prvem porodu znašala 29,3 let, v letu 1995 pa še 25 let. V letu 2015 se je v Sloveniji rodilo 20.641 otrok.

Epidemiologija

Rak dojk je najpogostejši rak med nosečnostjo. Incidenca raka dojk v nosečnosti je 2,4–7,3/100.000 (kar znaša 1 na 2.400–7.300) nosečnosti in narašča. Pri ženskah z rakom dojk, starih 25–29 let, ima vsaka peta rak dojk v povezavi z nosečnostjo ali prvim letom po porodu. Od rakov v starosti 15–49 let pa je rakov dojk med nosečnostjo le 0,4 odstotka. Na Onkološkem inštitutu zdravimo v povprečju eno bolnico z rakom dojk med nosečnostjo na leto, kar ustreza omenjenemu odstotku.

Diagnoza raka dojk v nosečnosti

Rak dojk med nosečnostjo ima višji stadij (večji tumor, pogosto pozitivne pazdušne bezgavke), visok gradus, pogosteje je hormonsko negativen in HER-2-pozitiven kot rak dojk zunaj nosečnosti. Izid raka dojk med nosečnostjo, če ga prilagodimo na podtip in stadij, je ob ustreznem zdravljenju enak kot zunaj nosečnosti.

Rak dojk med nosečnostjo se pokaže kot tipna zatrdlina. Dojka je med nosečnostjo večja in gostejša, na otip je občutljiva. To otežuje palpacijo dojke in je tudi vzrok za pozno diagnozo. Vsako zatrdlino v dojki med nosečnostjo, ki vztraja več kot dva tedna, je treba opredeliti s slikovno diagnostiko in, če je sumljiva za rak, opraviti debeloigelnno biopsijo. Na srečo je 80 % zatrdlin med nosečnostjo benignih: fibroadenomi, fibrocistične spremembe, galaktokele, laktacijski adenom, lipom, absces. Med malignimi zatrdlinami je daleč najpogostejši rak dojk, redki pa so sarkomi in limfomi.

Slikovne metode in preiskave za zamejitev bolezni

Prva slikovna metoda pri diagnostiki zatrdline v dojki je ultrazvok (UZ). UZ razloči med cisto in solidno maso, poleg tega pa nima ionizirajočih žarkov. Med UZ-pregledom lahko naredimo tudi UZ-vodeno debeloigelnno biopsijo. Ko je rak dojk potrjen, je koristna tudi mamografija (obsežnost raka, pregled kontralateralne dojke), čeprav ima omejitve zaradi mamografsko gostih dojk pri mlajših bolnicah (<40 let). Mamografija z ustreznimi zaščitami je minimalno tvegana za plod (plod prejme 0,03 μ Gy; v celi nosečnosti sicer plod prejme ozadno sevanje 1000 μ Gy). MRI dojk z gadolinijevim kontrastnim sredstvom ni priporočljiv, ker gadolinij prehaja placento in je potencialno teratogen.

Pri napredovali bolezni je treba opraviti zamejitvene preiskave, če bodo te vplivale na izbor zdravljenja. CT s kontrastnim sredstvom ni priporočljiv zaradi visoke doze sevanja, opustimo tudi scintigrafijo skeleta. Lahko opravimo rentgensko slikanje pljuč (potrebna je zaščita trebuha), UZ trebuha in/ali MRI skeleta brez kontrastnega sredstva.

Zdravljenje raka dojk v nosečnosti

Namen zdravljenja raka dojk med nosečnostjo je čimbolj optimalno zdraviti rak pri materi in ob tem zagotoviti varno zdravljenje za mater in otroka. Zdravljenje raka je podobno kot zunaj nosečnosti, odvisno je od stadija ter molekularnega podtipa raka in je multidisciplinarno. Izbor vrstnega reda zdravljenja je odvisen od gestacijske starosti ploda (tabela 1). Že od diagnoze rak pa vključimo v obravnavo tudi ginekologa, ob porodu pa še neonatologa.

Prvi trimester	Drugi trimester	Tretji trimester	Po porodu
OPERACIJA BIOPSIJA VAROVALNE BEZGAVKE			
	KEMOTERAPIJA		KEMOTERAPIJA HORMONSKA TERAPIJA ANTI HER2 TERAPIJA
			RADIOTERAPIJA
		POROD	

Tabela 1. Možnosti zdravljenja nosečnice z rakom dojk glede na gestacijsko starost ploda.

Če ženska zboli za rakom dojk v prvem trimesečju, je edina možnost zdravljenja operativno zdravljenje, s kemoterapijo (KT) lahko pričnemo šele v 13. tednu gestacijske starosti ploda. V prvem trimesečju ima na izbiro tudi splav, vendar ni dokazov, da bi to izboljšalo izid zdravljenja raka.

Kirurško zdravljenje

V preteklosti je bilo standardno kirurško zdravljenje raka dojk med nosečnostjo modificirana radikalna mastektomija in aksilarna disekcija. Danes lahko izvedemo tudi ohranitveno operacijo, ki ji po porodu sledi dopolnilno obsevanje. Pri klinično negativnih bezgavkah je priporočena biopsija varovalnih bezgavk s pomočjo limfoscintigrafije s tehnejem. Pri tem je doza sevanja na maternico in plod nizka (1,67 μ G). Metilensko modrilo ni varno za uporabo med nosečnostjo.

Nosečnost predstavlja izziv tudi za anesteziologe. Treba je zagotoviti varnost med anestezijo za mater in plod. Plod je izpostavljen tveganju zaradi hipoksemije ali asfiksije zaradi hipotenzije, hipoksemije pri materi ali zmanjšanega pretoka krvi v maternici, prehoda anestetikov preko placente, izpostavljenosti teratogenim snovem ter tveganju prezgodnjega poroda. Zaradi tega kirurško zdravljenje načeloma pomaknemo v čas, ko je organogeneza zaključena. Najbolj varno obdobje za kirurško zdravljenje je drugo trimesečje. V tretjem trimesečju je največje tveganje za plod prezgodnji porod. Če je vseeno potrebna operacija v tem obdobju, jo izvedemo v levem lateralnem položaju, da se izognemo aortokavalni kompresiji. Ob operaciji morata biti prisotna ginekolog in neonatolog z dostopom do intenzivne enote. Ne smemo uporabljati zdravil, ki preprečujejo zaporo Botallovega voda. Če bolnico z rakom dojk med nosečnostjo zdravimo najprej s sistemsko KT, omogočimo več ohranitvenih operacij in lahko operacijo preložimo na čas po porodu. Obenem lahko v tem času opravimo postopek genetskega testiranja, ki prav tako vpliva na odločitev o vrsti kirurškega zdravljenja raka dojk. Če namreč ugotovimo, da je prisotna genska okvara (npr. BRCA1, BRCA2 ...), svetujemo in izvedemo bilateralno mastektomijo in takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim vsadkom.

Kemoterapija

V prvem trimesečju nosečnosti je KT kontraindicirana, saj povzroča velike malformacije (okvara nevralne cevi, okvara srca, razcepljeno nebo, ustnica ...) ali celo izgubo ploda. V drugem in tretjem trimesečju lahko zdravimo s KT. Stopnja fetalnih malformacij je 3- do 5-%, podobno kot v splošni populaciji. Zapleti pri novorojenčkih so predvsem pri tistih, ki so se prezgodaj rodili. Zaradi tega je težnja, da porod načrtujemo čim bližje predvidenemu roku poroda (36.–41. teden gestacije) – tabela 1. Pri odločitvi za KT upoštevamo tako stadij kot biološke značilnosti tumorja (velikost tumorja, stadij bezgavk, gradus, hormonski receptorji, status HER2). O datumu pričetka KT se odločimo na podlagi gestacijske starosti ploda in verjetnega roka poroda po 36. tednu nosečnosti. S tem težimo k temu, da sta mati in plod zdravljeni najbolj optimalno.

Izpostavljenost ploda KT malenkost zveča tveganje prezgodnje rupture membran in prezgodnjega poroda. Srednja starost ob porodu je v poročilih 36.–37. teden gestacije. Treba se je čim bolj izogniti prezgodnjemu porodu, ker to vpliva na slabši nevropsihološki izid ploda. Ob zdravljenju s KT z antraciklini niso zasledili neugodnega vpliva na srčno funkcijo ploda.

Največ izkušenj glede varnosti KT med nosečnostjo je z antraciklini. Če obstajajo zadržki za uporabo antraciklinov, lahko uporabimo tudi taksane ali platino, s katerimi je tudi nekaj izkušenj. Pri taksanih je v tretjem trimesečju večji klinični učinek, torej so lahko potencialno manj učinkoviti. Odmerek KT izračunamo na aktualno telesno površino pred vsakim ciklom KT. Odmerjamo ga na tri tedne. Objavljena so tudi že poročila o uporabi dozno-intenzivnih shem (KT na dva

tedna) s podporo z rastnimi dejavniki. Ob KT uporabljamo tudi antiemetike. Lahko uporabljamo antagonist 5-HT3 (največ izkušenj je z ondasetronom). Podatkov o varni uporabi fosaprepitanta ni. Za uporabo kortikosteroidov je nekaj zadržkov, še posebej v prvem in tretjem trimesečju. Če so potrebni, uporabimo prednizolon, ne deksametazona (prednizolon se metabolizira v placenti in do ploda prehajajo le minimalne količine). Od antagonistov H1 lahko uporabljamo difenhidramin, od antagonistov H2 pa ranitidin. Zaviralcev protonske črpalke ne uporabljamo, ker imajo mišično sproščujočo učinek. Od granulocitnih rastnih dejavnikov so uporabljali filgrastim in pegfilgrastim in ni bilo razlik v izidu nosečnosti.

Ginekolog pred začetkom KT pregleda nosečnico in plod. Določi rok poroda. Med KT ginekolog vsake tri tedne spremlja nosečnico z UZ-pregledom (pregled fetusa, pretok preko popkovne arterije). Če se pojavi gestacijski diabetes ali hipertenzija, je treba nosečnico in plod še pogosteje spremljati. Porod je treba načrtovati čim bližje predvidenemu roku. Dva do tri tedne pred rokom zaključimo KT, da se opomore kostni mozeg in da preprečimo hematološke zaplete pri materi in plodu. Nosečnice z rakom nimajo več prezgodnjih porodov kot ostale nosečnice. S KT lahko nadaljujemo sedem dni po porodu. Če bolnica prejema KT, odsvetujemo dojenje.

Biološko zdravljenje

Trastuzumab (zdravilo anti-HER2) je teratogen. Povzroča oligohidramniji (pljučna hipoplazija, zmanjšana ledvična zmogljivost, skeletne anomalije, neonatalna smrt). Pertuzumab (preprečuje dimerizacijo HER2 in HER3) je prav tako kontraindiciran med nosečnostjo (na podlagi izkušenj s trastuzumabom). Trastuzumab (sam ali v kombinaciji s pertuzumabom) lahko damo po porodu ali po zaključku dojenja pri HER2-pozitivnem raku dojk. Uporabo lapatiniba (mala molekula, zaviralec HER1 in HER2), ki ga uporabljamo pri metastaskem HER2-pozitivnem raku dojk, prav tako odsvetujemo med nosečnostjo in med dojenjem.

Endokrino zdravljenje

Tamoksifen je teratogen. Če so ženske jemale tamoksifen v nosečnosti ali so zanosile dva meseca po koncu jemanja tamoksifena, so se pojavile fetalne malformacije (Goldenharov sindrom: okuloaurikulovertebralna displazija), vaginalna krvavitev, splav. Tamoksifen upočasnjuje proizvodnjo mleka po porodu, poleg tega ni znano, ali se izloča v mleko. Med dojenjem uporabo tamoksifena odsvetujemo. Treba je presoditi o tveganjih odložitve zdravljenja s tamoksifenom in koristih dojenja.

Radioterapija

Med nosečnostjo je radioterapija teratogena, zato je kontraindicirana. Povzroči lahko smrt ploda, malformacije ali motnje v rasti brez malformacij, kar je znano pri materah, ki so bile izpostavljene atomski bombi na Japonskem. Glavni okvari sta bili mikrocefalija (pri izpostavljenosti 0–15 tednov gestacije) in umska manjzmožnost (največ 8–15 tednov gestacije; 40-% ogroženost za vsak 1 Gy).

Radioterapija je tudi karcinogena, povzroči lahko sekundarni rak. Največja povezava je z levkemijo. Nevaren je že odmerek 10 mGy, pri odmerku 1 Gy je tveganje 6-%.

Dojenje iz obsevane dojke ni priporočljivo zaradi večjega tveganja okužb in radiodermatitisa. Lahko pa mati doji iz neobsevane dojke. Po morebitnem naslednjem porodu je možno dojiti iz obsevane dojke, verjetno pa je manjša laktacija.

Prognoza bolnic z rakom dojk v nosečnosti

Če primerjamo po podtipu in stadiju, je prognoza enaka kot zunaj nosečnosti. Prekinitev nosečnosti ne izboljša prognoze. Metaanaliza 30 študij je vključevala 3.828 bolnic z rakom med nosečnostjo in prvo leto po porodu ter 37.100 bolnic z rakom zunaj nosečnosti. Tveganje za smrt je bilo v prvi skupini 1,44-krat večje kot v drugi. Analiza je pokazala slabši izid pri bolnicah prvo leto po porodu (razmerje tveganj 1,84) kot pri bolnicah v nosečnosti (razmerje tveganj 1,29). Nekatere raziskave, vključene v to metaanalizo, so starejše, kjer so uporabljali prenizke odmerke KT, KT brez taksanov in so odlagali pričetek KT bližje porodu.

Zdravje novorojenčkov

Prezgodaj rojeni novorojenčki imajo več poporodnih zapletov in dolgoročnih posledic kot rojeni blizu roka poroda. Raziskave niso pokazale, da bi imeli otroci srčno okvaro zaradi izpostavljenosti antraciklinom. Večina otrok se nevrološko normalno razvija, le prezgodaj rojeni so pogosteje zaostajali v nevrološkem razvoju.

Zaključek

Zdravljenje bolnic z rakom dojk med nosečnostjo je izziv za vse, ki so vključeni v multidisciplinarno obravnavo. Cilj je optimalno zdravljenje raka pri nosečnici, s tem da ne škodujemo razvijajočemu se plodu. V prvem trimesečju

nosečnosti je možno kirurško zdravljenje, vendar je bolj varno v drugem trimesečju. V drugem in tretjem trimesečju lahko pričnemo z neoadjuvantno (ali adjuvantno) KT. Med nosečnostjo ne uporabljamo hormonskega zdravljenja in biološkega zdravljenja (anti-HER2). Tudi radioterapija je med nosečnostjo kontraindicirana. Nosečnico in plod skrbno vodi tudi ginekolog. Porod ob roku zagotavlja največjo varnost za dolgoročni nevropsihološki razvoj otroka.

Literatura

1. Azim HA, Santori L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treatment Reviews* 2012; 38: 834-842.
2. Cardonick E. Pregnancy-associated breast cancer: optimal treatment options. *International Journal of Women's Health*. 2014; 6:935-943.
3. Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast cancer in pregnancy: avoiding fetal harm, when maternal treatment is necessary. *The Breast J* 2017; 23(2): 200-205.
4. <http://www.slora.si/stevilo-novih-bolnikov>; dostop 9.4.2017
5. <http://www.irssv.si/demografija/2013-01-10-02-14-29/povprečna-starost-matere-ob-rojstvu-prvega-otroka>; dostop 9.4.2017
6. Loibl S, Gentili O, Kaufmann B, et al. Breast Cancer Diagnosed during pregnancy adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncology* 2015; 1(8): 1145-1153.
7. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 2006; 106: 237-246.
8. Ngu S-F, Ngan HYS. Chemotherapy in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Oncology* 2016; 33: 86-101.
9. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. *The Oncologist* 2017; 222: 324-334.

RAK MATERNIČNEGA VRATU V NOSEČNOSTI

Borut Kobal

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za ginekologijo

Povzetek

Ker je rak materničnega vratu (RMV) v nosečnosti redek, zahteva obravnava take bolnice multidisciplinaren in individualiziran pristop s polno pojasnilno dolžnostjo. V obdobju 2005–2017 smo na Kliničnem oddelku za ginekologijo obravnavali tri nosečnice, tudi poročila drugih v desetletnem obdobju ne presegajo 20 do 30 nosečnic z RMV. Algoritmi postopkov so tako zgrajeni v glavnem na analizah manjših serij.

Standardno onkološko zdravljenje, ki je odvisno od stadija RMV, se sicer ne razlikuje od zdravljenja zunaj nosečnosti, nosečnost tudi ne vpliva na prognozo bolezni, vendar moramo nosečnost prekiniti. Pri zgodnjih stadijih IA do IB1 lahko zgodaj v nosečnosti napravimo konizacijo oziroma radikalno trahelektomijo in pelvično limfadenektomijo ter nosečnost ohranimo.

Če RMV odkrijemo kasneje v nosečnosti in/ali obstaja želja po ohranitvi nosečnosti, moramo začetek onkološkega zdravljenja odložiti do zrelosti ploda. Pri stadiju IB1 naj odložitev ne bi trajala dlje od 12 tednov, pri višjih stadijih pa se lahko za stabilizacijo tumorja in preprečevanje zasevanja odločimo za neoadjuvantno kemoterapijo. Neoadjuvantna monoterapija s cisplatinom naj bi bila varna v drugem in začetku tretjega trimesečja nosečnosti, opažali so le zastoj v rasti, medtem ko pri rojenih otrocih niso ugotavljali motenj v razvoju, ledvičnih, jetrnih ali slušnih okvar. Razen v stadiju IA, porod praviloma dokončamo s carskim rezom, ki mu v stadiju IB1 pridružimo radikalno histerektomijo ter pelvično limfadenektomijo, pri višjih stadijih pa začnemo z radiokemoterapijo.

Uvod

Najpogosteje odkriti raki v nosečnosti so rak materničnega vratu (RMV), rak dojke, maligni melanom in limfom. RMV, odkrit v nosečnosti, je izjemno redek, po nekaterih ocenah naj bi bila groba incidenca 4/100.000 nosečnosti oziroma naj bi bil delež RMV v nosečnosti 1–3/1.000 vseh RMV. Za Slovenijo nimamo registra, ki bi ločeno ocenjeval delež RMV v nosečnosti, pojavnost tako lahko beležimo le iz popisov bolezni za posamezni terciarni center, kjer take nosečnice obravnavamo, pa še to skozi daljše časovno obdobje. Tako smo v obdobju 2005–2017 iz popisov bolezni na Kliničnem oddelku za ginekologijo našli le tri nosečnice z RMV.

Nedvomno predstavlja odkritje RMV v nosečnosti velik izziv, ki zahteva multidisciplinaren pristop, ginekološkega onkologa, onkologa, perinatologa, s ciljem ozdravitve nosečnice in ob nadaljevanju nosečnosti zagotoviti za plod najboljši izhod. Nosečnica mora dobiti vse potrebne informacije o tveganjih za izhod onkološkega zdravljenja in možnih perinatoloških zapletih. Dejavniki, ki vplivajo na odločitve, povezane z zdravljenjem nosečnice z RMV, so: gestacijska starost ob postavitvi diagnoze, histološki tip in stadij raka, želje po ohranitvi rodne sposobnosti oz. nosečnosti.

Pri večini nosečnic RMV odkrijemo v zgodnjih stadijih; IA-IB1 po klasifikaciji FIGO in sama nosečnost naj ne bi vplivala na preživetje ob standardnem onkološkem zdravljenju, upoštevajoč dejstvo takojšnjega začetka zdravljenja. Podobno velja tudi za višje stadije. Gestacijska starost ob odkritju RMV tako predstavlja pomemben mejnik pri odločitvi za zdravljenje, nemalokrat pa tudi na odločitev ženske glede prekinitve ali nadaljevanja nosečnosti.

Priporočila za zdravljenje

Upoštevajoč redkost pojavljanja gestacijskega RMV težko govorimo o pravih priporočilih za postopke ob odkritem RMV, saj so zgrajena na analizah manjših retrospektivnih serij ali posameznih primerov, kljub temu pa v literaturi najdemo algoritme zdravljenja gestacijskega RMV, ki upoštevajo stadij bolezni in gestacijsko starost, kot tudi željo po ohranitvi nosečnosti.

Stadij IA

Za stadij IA v zgodnji nosečnosti priporočamo konizacijo, ob odkritju po prvem trimesečju pa po končani nosečnosti.

Stadij IB1

Kadar je RMV odkrit na začetku nosečnosti oziroma znotraj prvega tromesečja, se večina žensk odloči za prekinitve nosečnosti in onkološko zdravljenje. Podobno odločitev lahko sprejmemo tudi pred zaključnim drugim tromesečjem. Pri mladih z nezaključeno rodnostjo se lahko odločimo za radikalno trahelektomijo in pelvično limfadenektomijo, če so zanjo izpolnjeni kriteriji (velikost tumorja < 2 cm, negativne medenične bezgavke), ter s tem ohranitev rodne sposobnosti. Ob odkritju RMV v tretjem tromesečju običajno nosečnost dokončamo s carskim rezom ter v istem aktu nadaljujemo z radikalno histerektomijo in pelvično/obaortno limfadenektomijo. Radikalno kirurško zdravljenje lahko izvedemo tudi po carskem rezu ter delni involuciji maternice.

Tudi pri naših nosečnicah je bil RMV v stadiju IB1. Pri dveh smo po prekinitvi zgodnje nosečnosti nadaljevali zdravljenje z radikalno trahelektomijo in pelvično limfadenektomijo s ciljem ohraniti rodno sposobnost, pri eni pa smo v istem aktu otroka rodili s carskim rezom in nadaljevali z radikalno histerektomijo in pelvično limfadenektomijo.

Odložitev onkološkega zdravljenja

Pri nosečnicah, ki želijo obdržati nosečnost, se moramo v zadnjih dveh tromesečjih odločati o odložitvi onkološkega zdravljenja. V literaturi so sicer opisani primeri radikalne vaginalne in abdominalne trahelektomije z uspešno ohranitvijo nosečnosti, vendar je tveganje za splav po taki operaciji izjemno veliko. Odložitev onkološkega zdravljenja ob koncu drugega tromesečja ali v začetku tretjega tromesečja naj bi bilo relativno sprejemljivo pri majhnih tumorjih s počasnim progresom. Pri stadiju IB1 naj odložitev onkološkega zdravljenja tako ne bila daljša od 12 tednov. Tveganje za ponovitev bolezni zaradi odložitve onkološkega zdravljenja je okrog 5-%, torej podobno kot pri bolnicah, ki niso noseče.

Stadij IB2 do IVA

Prekinitve nosečnosti in začetek standardnega onkološkega zdravljenja je izbira ob odkritju RMV v višjih stadijih na začetku nosečnosti. Predpogoj za odložitev onkološkega zdravljenja je odsotnost metastatske bolezni. Zato je obvezna slikovna diagnostika z magnetno resonanco, številni avtorji pa poročajo o kirurškem stagingu, ki ga lahko varno izvedemo tudi laparoskopsko. Tudi ob negativnih bezgavkah naj odložitev zdravljenja pri stadiju IB2 ne bi bila daljša od šestih tednov, ob daljši odložitvi onkološkega zdravljenja priporočajo neoadjuvantno kemoterapijo na bazi platine, dokončanje poroda s carskim rezom in nadaljevanje zdravljenja z radiokemoterapijo.

Neoadjuvantna kemoterapija pri gestacijskem RMV

Podatki o neoadjuvantni kemoterapiji pri zdravljenju RMV v nosečnosti so, glede na redkost primerov, skopi, vendar obstaja dejstvo, da zdravljenje s kemoterapijo v nosečnosti obstaja že od zgodnjih 50. let prejšnjega stoletja. Prve klinične izkušnje je leta 1988 objavil Aviles s sodelavci pri zdravljenju krvnih rakov.

Cilj neoadjuvantnega zdravljenja pri RMV v nosečnosti je zmanjšati velikost primarnega tumorja in preprečiti širitev do dozoritve ploda in predstavlja izbiro pri lokalno napredovalem RMV. Avtorji se strinjajo, da naj bi se uporabila le ob odsotnosti zasevkov v bezgavkah pri stadiju IB1-2.

Na podlagi International Consensus Meeting on Gynecological Cancers in Pregnancy se neoadjuvantna kemoterapija pri gestacijskem RMV za odložitev poroda priporoča v naslednjih primerih:

- Stadij IB1; tumor < 2cm in negativne bezgavke v drugem trimesečju nosečnosti,
- Stadij IB1; tumor 2–4cm, enako kot zgoraj oziroma pred laparoskopskim stagingom,
- Stadij IB2-2B; neoadjuvantna kemoterapija do zrelosti ploda.

Teratogenost kemoterapije predstavlja največjo dilemo pri njeni uporabi v nosečnosti, pojav teratogenosti pa je odvisen od trimesečja nosečnosti, vrste kemoterapevtika, doze in zmožnosti prehajanja čez posteljico. Kemoterapija v prvem trimesečju, v času organogeneze, lahko pripelje do odmrta plodu ali hudih malformacij, medtem ko v višji nosečnosti lahko povzroča zastoj v rasti in nizko porodno težo. Zanimivo pa spremljanje otrok, rojenih materam, ki so bile v drugem ali na začetku tretjega trimesečja izpostavljene zdravljenju s kemoterapijo, ni pokazalo motenj v kognitivnih funkcijah, hematoloških ali imunoloških bolezni.

Cisplatin je najpogosteje uporabljen pri zdravljenju RMV, vendar njegova farmako-kinetika v nosečnosti ni povsem znana. Fiziološke spremembe v nosečnosti lahko vplivajo na absorpcijo, porazdelitev in presnovo cisplatina. Omejeno je tudi znanje o prehajanju skozi fetomaternalno bariero. Večina poročil o njegovi uporabi v nosečnosti temelji na manjših retrospektivnih serijah, ali pa kot poročila o primerih. Marnitz je med prvimi primerjal koncentracije cisplatina v materini krvi, plodovnici in popkovnih žilah in ugotovil v fetalnem okolju polovico nižje koncentracije cisplatina v primerjavi s koncentracijami v materini krvi. Kohler je leta 2015 poročal o neoadjuvantnem zdravljenju s cisplatinom pri 21 nosečnicah z invazivnim RMV, ki so v povprečju prejele tri cikluse cisplatina. Ugotavljal je nižje koncentracije cisplatina v amnijski tekočini in popkovnični krvi, vsi otroci so bili živorojeni in med sledenjem (med 7 in 88 mesecev) brez sprememb v mentalnem razvoju ter brez hematoloških, ledvičnih, jetrnih ali slušnih okvar.

Dokončanje poroda pri odloženem zdravljenju RMV

Način dokončanja poroda pri gestacijskem RMV je bil dolgo časa kontroverzna tema. Krvavitev in možnost razširjenja raka pri vaginalnem porodu sta le dva od razlogov proti vaginalnemu porodu, poročali pa so tudi o 13 primerih zasevanja raka v epiziotomijsko rano. Carski rez tako predstavlja prvo izbiro dokončanja poroda. Oddaljenost incizije od tumorja pri carskem rezu zmanjša tveganje za zgoraj opisane zaplete, obenem pa se operativni poseg lahko nadaljuje s standardnim radikalnim kirurškim zdravljenjem.

Preživetje oziroma ponovitev bolezni pri odložitvi standardnega onkološkega zdravljenja

V literaturi so objavljeni številni posamični primeri uporabe neoadjuvantne kemoterapije za odložitev standardnega onkološkega zdravljenja do zrelosti ploda. Nosečnice so bile v različnih stadijih bolezni od IB1 do IIIB, preživetje je bilo v nižjih stadijih glede na različno dolge čase sledenja visoko in slabše v višjih stadijih. Kljub temu, da se preživetje glede na stadij ni pomembno razlikovalo od nenosečih bolnic z RMV, moramo take rezultate jemati previdno in jih primerno predstaviti nosečnici. V edini večji seriji je Kohler pri 21 nosečnicah, pri katerih je bilo zdravljenje odloženo z neoadjuvantno kemoterapijo, poročal o 95,7-% celostnem preživetju med sledenjem med 7 in 88 meseci.

Zaključek

Odkritje RMV v nosečnosti ne spreminja standardnih onkoloških postopkov zdravljenja, ob njegovi odložitvi zaradi nadaljevanja nosečnosti je ena možnih izbir neoadjuvantna kemoterapija, vendar moramo ta priporočila kljub spodbudnim onkološkimi in perinatološkimi rezultatom, zaradi majhnih serij, jemati previdno. Vsako nosečnico moramo v tej luči obravnavati individualno, multidisciplinarno in z obširno pojasnilno dolžnostjo.

Viri in literatura

1. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecological cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3): 394-403.
2. Arunachalam I. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 33:102-107.
3. Bravo E, Parry S, Alonso C, Rojas S. Radical vaginal trachelectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy in IB1 cervical cancer during pregnancy. *Gynecology Oncology Reports* 2012; 2: 78-79.

4. Cordeiro CN,, Gemignani ML. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks With Oncologic Safety. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 ;72(3):184-193.
5. Fruscio R, Villa A, Chiari S, et al. Delivery delay with neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients during pregnancy: a series of nine cases and literature review. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2):192-7.
6. Hecking T, Abramian A, Domrose C, et al. Individual management of cervical cancer in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293:931–939.
7. Kohler C, Oppelt P, Favero G, et al. How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015 ;213(2):206e1-e5.
8. La Russa M, Jeyarajah AJ. Invasive cervical cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 33: 44-57.
9. Lee JM, Lee KB, Kim YT et al. Cervical cancer associated with pregnancy: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1006). *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(1):92.e1-6.
10. Ngu S-F., Ngan HYS. Chemotherapy in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 33: 86-101.

KOŽNI MELANOM V NOSEČNOSTI

Barbara Perić

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko kirurgijo

Povzetek

Kožni melanom (KM) je eden najpogostejših rakov, odkritih med nosečnostjo. Raziskovalci ocenjujejo, da je v Evropi incidenca v nosečnosti odkritega KM 5–10/100.000 nosečnosti. Negativen vpliv nosečnosti na pojav ali napredovanje KM ni bil nikoli zanesljivo dokazan. Lokalno ali lokoregionalno omejeno bolezen večinoma uspešno in varno zdravimo s kirurškim posegom, opravljenim po koncu prvega tromesečja nosečnosti ob upoštevanju nekaterih posebnosti kirurgije v tem obdobju. Prisotnost oddaljenih zasevkov lahko varno opredelimo z MR. Bolnicam s IV. stadijem bolezni je treba svetovati prekinitve nosečnosti ali sprožiti porod z namenom uvedbe sistemskega zdravljenja. KM lahko zaseva preko posteljice. Po porodu matere s IV. stadijem bolezni je nujen pregled posteljice ter slikovna diagnostika in redno spremljanje otroka.

Uvod

Ob nosečnici z novoodkritim kožnim melanomom (KM) se soočimo s številnimi vprašanji. Na mnoga zaradi redkosti bolezni ne znamo odgovoriti, ob tem pa smo obremenjeni z domnevami iz preteklosti, na podlagi katerih razmišljamo zgolj o negativnem učinku nosečnosti na KM. Kratek pregled novejših spoznanj skuša prikazati, kako pogost je pravzaprav KM v nosečnosti, kako nosečnost vpliva na potek bolezni, kako KM v nosečnosti zdravimo ter kako bolezen vpliva na plod.

Epidemiologija

KM je eden izmed najpogostejših rakov žensk v rodni dobi. Znano je, da incidenca KM narašča, avstralski raziskovalci pa menijo, da narašča tudi incidenca z nosečnostjo povezanega melanoma (KM, odkrit v nosečnosti in 12 mesecev po porodu, angl. pregnancy-associated malignant melanoma, PAMM). V Avstraliji je bila incidenca PAMM leta 1994 37/100.000, leta 2008 pa že 52/100.000 nosečnosti. V Evropi je incidenca KM v nosečnosti nekoliko nižja, 5–10/100.000 nosečnosti. KM predstavlja 8 % rakov, odkritih v nosečnosti, in je poleg raka dojk, raka materničnega vratu, akutne levkemije in limfoma eden

najpogosteje odkritih rakov nosečnic. Menijo, da razlog za porast PAMM tiči v naraščajoči povprečni starosti žensk v nosečnosti.

Zanimivo je, da sta starost v nosečnosti in število nosečnosti dejavnika, ki zmanjšata ogroženost za PAMM. Ogroženost za PAMM je manjše pri ženskah, ki se za prvo nosečnost odločijo mlajše in so noseče večkrat. Ženska s tremi predhodnimi nosečnostmi ima tako kar za 41 % nižje tveganje za PAMM kot predhodno nulipara.

Vpliv nosečnosti na KM

V preteklosti je veljalo prepričanje, da ženski spolni hormoni vplivajo na pojav in progres KM in so vzrok za slabšo prognozo bolezni v nosečnosti. Progesteronske in estrogenske receptorje so namreč odkrili na vzorcih nekaterih tumorjev. V prid teoriji naj bi bila tudi sprememba pigmentacije v nosečnosti in dejstvo, da je KM redek pred obdobjem pubertete.

Vprašanje vpliva hormonov je botrovalo številnim laboratorijskim raziskavam, ki so pokazale, da tako displastični melanocitni nevusi kot KM izražajo estrogenske receptorje beta (ER-beta) medtem ko estrogenskih receptorjev alfa (ER-alfa) niso nikoli dokazali na melanocitnih tumorjih. Opisana je izguba ekspresije ER-beta, ki korelira z naraščajočo debelino tumorja po Breslowu. Razlika v ekspresiji receptorjev pri KM nosečnic v primerjavi z ekspresijo na tumorjih žensk, ki med boleznijo niso bile noseče, ni bila dokazana. Kljub temu nekateri raziskovalci menijo, da na razvoj KM vplivajo tako estrogen kot androgeni, a kompleksnega mehanizma delovanja trenutno še ne razumemo. Omeniti je treba še, da ni dokazov, ki bi potrjevali vpliv oralnih kontracepcijskih sredstev, hormonskega nadomestnega zdravljenja ali zdravljenja neplodnosti na pojav ali napredovanje KM.

Eno od uveljavljenih prepričanj iz preteklosti je tudi, da se KM lahko razvije iz benignega nevusa med nosečnostjo, nato pa se pod vplivom te tudi hitreje razvije. Razvilo se je v 50. letih prejšnjega stoletja na podlagi opisa posameznih primerov. V prid temu naj bi govorila večja debelina tumorja po Breslowu med nosečnostjo odkritih KM. Danes menimo, da je večja debelina posledica pozno odkritega KM. Predvsem pri ženskah s sindromom displastičnih nevusov namreč spremembe, opažene med nosečnostjo, pogosto pripisujejo običajnim fiziološkim spremembam. Klinične znake KM tako lahko zmotno opredelimo kot hiperpigmentacijo nevusa med nosečnostjo, rast tumorja pa pripišemo pričakovanemu raztezanju kože. Pomembno je poudariti, da se KM med nosečnostjo klinično in dermoskopsko ne razlikuje od KM sicer in ga ne smemo zamenjati za displastični nevus. Sprememba roba ali barve ni del običajnih nosečniških sprememb nevusa, tovrstne spremembe vedno veljajo za sumljive. Ni dokazov, da nosečnost vpliva na dermoskopske ali histološke značilnosti KM.

Kaj pa imunosupresija med nosečnostjo? Poznamo številne prilagoditve imunskega sistema, ki omogočajo celicam raka rast in razvoj, raziskovalci pa poročajo o podobnih spremembah imunskega sistema v nosečnosti. Te so nujne, saj bi v nasprotnem lahko bili očetovi antigeni prepoznani kot materinemu telesu tuji. Dokazov, na podlagi katerih bi lahko trdili, da imunske spremembe v nosečnosti vodijo v nastanek ali napredovanje KM, ne poznamo.

Ali torej nosečnost ob odkritju KM vpliva na preživetje? Raziskovalci so skušali odgovoriti na to vprašanje in se večinoma strinjali, da vpliva ni mogoče dokazati. Najbolj znana metaanaliza štirih raziskav je sicer ocenila, da PAMM predstavlja kar za 56 % odstotkov večjo ogroženost za smrt, a so kasneje številni drugi raziskovalci nasprotovali naboru podatkov in opredelitvi PAMM. Podobna analiza treh raziskav, ki jo je opravila Martires s sodelavci, je v nasprotju z metaanalizo pokazala statistično nepomembno zvišanje smrtnosti ob PAMM, ta skupina raziskovalcev pa je ovrgla tudi nekatera druga poročila o negativnem vplivu nosečnosti. Na podlagi sicer majhnega števila raziskav z ustreznim naborom bolnic in kontrol torej sklepamo, da nosečnost ob odkritju KM ne poslabša preživetja bolnic. Prav tako ni nič slabše preživetje bolnic, katerih KM je bil odkrit pred nosečnostjo ali ≤ 5 let po porodu.

Ker je 35 % žensk je ob odkritju KM v rodni dobi, nas pogosto zanima tudi, ali po zaključku zdravljenja bolnica lahko načrtuje nosečnost. Individualen posvet naj temelji na znanih prognostičnih dejavnikih KM; debelini po Breslowu, prisotnosti ulceracije in regionalnih zasevkov. Le bolnicam z neugodnimi prognostičnimi dejavniki odsvetujemo nosečnost v obdobju treh let, saj so ponovitve bolezni najpogostejše v prvih letih po odkritju KM. Ob posvetu moramo seveda upoštevati bolničine želje in starost.

Zdravljenje KM med nosečnostjo

Večino sumljivih kožnih tumorjev med nosečnostjo varno odstranimo z uporabo lokalnega anestetika. Pozorni moramo biti na položaj bolnice med posegom in ustrezno izbiro uporabljenih zdravil. Priporočljivo je, da nosečnica med posegom leži na levem boku, z medenico podloženo desno za 15°, kar olajša pritok venske krvi in zmanjša tveganje sinkope. Nekateri v izogib hipotenziji in hipoksemiji svetujejo spremljanje vitalnih znakov bolnice tudi med posegom v lokalni anesteziji.

Pri kirurških posegih med nosečnostjo moramo biti pozorni na izbiro uporabljenih zdravil; varno lahko uporabimo lokalna anestetika bupivakain in lidokain, kot razkužilo pa klorheksidin. Za lajšanje bolečin uporabimo paracetamol in nekatere opiatne analgetike, kot je oksikodon.

Tudi posegi v splošni anesteziji so za nosečnico varni ob upoštevanju nekaterih posebnosti. Tveganje za teratogene učinke na plod je največje med 18. in 58. dnevom nosečnosti. Kasneje lahko škodljivi učinki vplivajo predvsem na

rast ploda. Ocenjujejo, da je nevarnost za splav ob splošni anesteziji v prvem tromesečju 10,5-%, vzrok naj bi bil stres, ki ga občuti nosečnica. Z napredovanjem nosečnosti se ogroženost zmanjša. Kirurških posegov v splošni anesteziji, če je le mogoče, ne opravljamo v prvem tromesečju.

Znano je večje tveganje za globoko vensko trombozo in pljučno embolijo med nosečnostjo, oboje preprečimo z uporabo nizkomolekularnega heparina ob posegu. Vedno se moramo izogniti morebitni hipoksemiji ploda in preprečiti hipotenzijo, hipoksijo ter hipokapnijo ali hiperkapnijo med posegom. Priporočljivo je, da nosečnico in plod pred in po posegu v splošni anesteziji z UZ pregleda ginekolog.

Pri odločanju o nujnosti slikovne diagnostike moramo razmisliti o varnosti preiskave za plod, možnosti nadaljnjega zdravljenja med nosečnostjo in upoštevati želje nosečnice. Potrebna je le pri nosečnici s KM kliničnega stadija III ali IV. Ob stadiju III namreč pri 30 % bolnikov s KM že lahko odkrijemo oddaljene zasevke. Povsem varna je UZ-preiskava, ob tistih, kjer je nosečnica izpostavljena sevanju, pa smo bolj previdni.

Tveganje za nastanek malformacij ploda v prvem tromesečju je ob sevanju z dozo 50 do 100 mSv zanemarljivo, relativna ogroženost za razvoj kateregakoli raka v primeru, da zarodek prejme sevanje 10 mSv, pa je 1,4-kratna. Ob CT-preiskavi plod prejme sevanje 25 do 40 mSv, s sodobno zaščito in nadzorom izpostavljenosti pa to sevanje lahko dodatno znižamo za 15–60 %. Tako v nujnih primerih po koncu prvega tromesečja lahko uporabimo tudi CT-preiskavo.

Pri nosečnicah za zamejitev bolezni, ko je to potrebno, uporabljamo predvsem MR. Ker morebiten teratogen učinek MR ni raziskan, preiskavo, če je le mogoče, opravimo po koncu prvega tromesečja. Uporaba gadolinijevega kontrasta zaradi teratogenosti ni dovoljena. Tudi med 18F-PET/CT-preiskavo je nosečnica izpostavljena dozi 5-10 mSv, zato se raje odločimo za PET-MR, če je ta na voljo.

Vse odločitve o zdravljenju KM med nosečnostjo sprejemamo multidisciplinarno v sodelovanju onkologov in ginekologov. Bolnicam s tumorjem T3 in T4 z namenom zamejitve bolezni svetujemo biopsijo varovalne bezgavke med nosečnostjo. Ob tem opravljena limfoscintigrafija s tehnecijem-99m (Tc-99m) je varna, saj se ob injiciranju nanodelcev večina aktivnosti zadrži na mestu injekcije, plod pa je izpostavljen sevanju < 0,14 mGy. Zaradi možnosti anafilaktične reakcije (pogostost 2,7-%) in teratogenega učinka ne uporabljamo modrila. Odlog biopsije varovalne bezgavke na čas po porodu ne zmanjša zanesljivosti metode, poseg lahko predvsem pri nosečnicah s tumorji T1b in T2 zaradi nizke verjetnosti za prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah opravimo po porodu.

Odkritju zasevka v varovalni bezgavki običajno sledi kirurška odstranitev celotne bezgavčne lože. Nemški raziskovalci so predlagali naslednji algoritem

zdravljenja med nosečnostjo; ob mikrozasavku (zasevek < 0,1mm kjerkoli v bezgavki) svetujejo odlog posega na obdobje po porodu. Ob makrozasavku v varovalni bezgavki pa je materino življenje lahko ogroženo, KM pa lahko zaseva prek posteljice, zato svetujejo dokončanje posega med nosečnostjo ali, ko je to mogoče, sprožitev poroda ter zamejitev boleznih in odstranitev bezgavčne lože. Pri doječi materi je potreben 24-urni interval med prejemom kontrasta za MR- ali CT-diagnostiko oziroma splošno anestezijo in nadaljevanjem dojenja.

Pri bolnici s IV. stadijem bolezni je načrtovanje zdravljenja še znatno težje. Ob odkritju pred 20. tednom nosečnosti svetujemo prekinitev nosečnosti, po 34. tednu pa sprožitev poroda, kakor hitro je to mogoče. Če se bolnica s tem ne strinja, lahko ob posameznem zasavku svetujemo kirurški poseg. Ob oligometastatski bolezni pa ponudimo zgolj podporno terapijo, saj ni podatkov o varnosti uporabe ipilimumaba, vemurafeniba, dabrafeniba, trametiniba ali kobimetiniba v nosečnosti. Opisan je le en primer nosečnice, ki je prejela vemurafenib. Prišlo je do zastoja rasti ploda, ob sproženem porodu v 30. tednu nosečnosti pa je bil otrok zdrav. Zanimivo je, da so se v redkih primerih uporabe dakarbazina in temozolamida v nosečnosti otroci rodili zdravi, kljub temu, da dakarbazin na podlagi živalskih študij velja za teratogenega.

O varnosti radioterapije med nosečnostjo ni zanesljivih podatkov, čeprav so avstralski avtorji mnenja, da je to zdravljenje med nosečnostjo varno, če v polje obsevanja ni zajeta maternica. Povsem varna je verjetno stereotaktična radiokirurgija, ob zdravljenju zasavkov ČŽS matere je namreč plod v 25. tednu gestacije prejel le 0,01 % največje doze sevanja, kar ni vplivalo na razvoj po porodu.

Vpliv KM na plod

KM pogosteje kot drugi raki zaseva prek posteljice. Verjetnost za prisotnost zasavkov ploda matere s KM je 17-%. Tveganje za smrt novorojenčka je ob odkritih zasavkih na posteljici 25-%. Po porodu je zato nujen makro- in mikroskopski pregled posteljice. V literaturi je opisanih 32 primerov zasavkov v posteljici, zasevke so ob tem odkrili pri sedmih novorojenčkih [10]. Če pregled posteljice potrdi zasevke, je treba novorojenčka spremljati 24 mesecev. Pregled mora vključevati pregled kože, UZ jeter, RTG pljuč, določitev serumskega nivoja jetrnih encimov in LDH.

Raziskave, namenjene otrokom mater, ki so za rakom zbolele med nosečnostjo, so pokazale, da izpostavljenost kirurgiji, kemoterapiji ali radioterapiji ne vpliva škodljivo na njihov razvoj, srčno funkcijo ali miselne sposobnosti v zgodnjem otroštvu.

Zaključek

KM med nosečnostjo je redka bolezen. Primerjava stadijev z bolnicami, ki med boleznijo niso noseče, pokaže, da KM med nosečnostjo ne pomeni slabše prognoze bolezni. Zagotoviti moramo pravočasno diagnostiko sumljivih kožnih tumorjev med nosečnostjo, ob odkritju KM pa ustrezno in za plod varno zdravljenje. Vse odločitve morajo biti sprejete multidisciplinarno. Pri bolnici s stadijem IV med nosečnostjo ne smemo pozabiti na ustrezno oskrbo novorojenčka.

Viri in literatura

1. Byrom L, Olsen CM, Knight L, Khosrotehrani K, Green AC. Does pregnancy after a diagnosis of melanoma affect prognosis? Systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg* 2015; 41(8):875-882.
2. Crisan D, Treiber N, Kull T, Widschwendter P, Adolph O, Schneider LA. Surgical treatment of melanoma in pregnancy: a practical guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14(6):585-593.
3. De CS, Garofalo S, Degennaro VA, Zannoni GF, Salvi S, Moresi S et al. Placental and infant metastasis of maternal melanoma: a new case. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35(4):417-418.
4. Driscoll MS, Martires K, Bieber AK, Pomeranz MK, Grant-Kels JM, Stein JA. Pregnancy and melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(4):669-678.
5. Maleka A, Enblad G, Sjors G, Lindqvist A, Ullenhag GJ. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *J Clin Oncol* 2013; 31(11):e192-e193.
6. Martires KJ, Pomeranz MK, Stein JA, Grant-Kels JM, Driscoll MS. Pregnancy-associated melanoma (PAMM): Is there truly a worse prognosis? Would not sound alarm bells just yet... *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(2):e77.
7. Martires KJ, Stein JA, Grant-Kels JM, Driscoll MS. Meta-analysis concerning mortality for pregnancy-associated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(10):e107-e108.
8. Morton SK, Morton AP. Melanoma and pregnancy. *Australas J Dermatol* 2017.
9. Richtig G, Byrom L, Kupsa R, Schaidler H, Hofmann-Wellenhof R, Wolf IH et al. Pregnancy as driver for melanoma. *Br J Dermatol* 2016.
10. Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, Tsigginou A, Dimopoulos MA. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. *ESMO Open* 2016; 1(3):e000016.

RAK ŠČITNICE V NOSEČNOSTI

Marko Hočevar

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko kirurgijo

Povzetek

Med nosečnostjo odkriti nodusi in rak ščitnice predstavljajo poseben izziv kliniku in nosečnici. Prevalenca raka ščitnice pri nosečnicah je 14/100.000 nosečnosti. Diagnostika nodusa ščitnice je pri nosečnicah nekoliko specifična v primerjavi z diagnostiko nodusa ščitnice v splošni populaciji. Ultrazvok je najpomembnejša preiskava za odkrivanje ščitničnih nodusov in raka ščitnice. Pri nosečnici upoštevamo enake ultrazvočne kriterije kot pri splošni populaciji, na osnovi katerih lahko sklepamo o naravi sprememb v ščitnici. Pri sumu na raka ščitnice UZ-preiskavo nagradimo z UZ-vodeno tankoigelnno biopsijo za postavitve citološke diagnoze. Tankoigelnna biopsija med nosečnostjo je varna in jo lahko opravimo v vseh treh trimesečjih. Pri vseh nosečnicah z nodusom v ščitnici določimo nivo serumskega TSH in pri interpretaciji izmerjenih vrednosti upoštevamo znižane normalne vrednosti TSH med nosečnostjo. Scintigrafije ščitnice z ¹²³J ali tehnejem med nosečnostjo ne opravljamo. Prognoza raka ščitnice med nosečnostjo se ne razlikuje od raka ščitnice pri nenoseči populaciji glede na celotno preživetje ali preživetje brez bolezni. Čas operativnega zdravljenja (med nosečnostjo ali odloženo po porodu) ne vpliva na preživetje, zato operacijo večinoma odložimo na čas po porodu. Ko se zaradi različnih razlogov odločimo za operacijo med nosečnostjo, jo opravimo v drugem trimesečju. Zdravljenje z radiojodom med nosečnostjo ni indicirano in ga vedno odložimo na čas po porodu. Nosečnost lahko pomeni stimulus za progres bolezni pri ženskah, ki imajo ob zanositvi biokemične ali strukturne znake ostanka/ponovitve raka ščitnice. Pri teh ženskah je zato med nosečnostjo potrebno dodatno spremljanje.

Nosečnost povzroči pomembne spremembe v delovanju ščitnice. Zviša se izločanje joda preko ledvic, zviša se nivo beljakovin, ki vežejo tiroksin (zlasti TBG), zviša se sinteza ščitničnih hormonov in stimulacija ščitnice s HCG (humani horionski gonadotropin). Fiziološka adaptacija zdrave ščitnice na nosečnost se kaže v spremembi velikosti, ki je odvisna od količine joda v okolju. V področjih brez pomanjkanja joda se volumen ščitnice poveča za 10 %, v področjih s pomanjkanjem joda pa 20-40 %. Potreba po jodu se poveča za skoraj 50 %, za toliko se poveča tudi sinteza ščitničnih hormonov. Naštete spremembe povzročijo tudi spremembe normalnih vrednosti TSH in ščitničnih hormonov. Normalne vrednosti TSH so med nosečnostjo nižje za 0,4 (spodnja meja) in 0,5 (zgornja meja) U/l.

Med nosečnostjo odkriti nodusi in rak ščitnice predstavljajo poseben izziv kliniku in nosečnici. Treba je pretehtati običajne diagnostične in terapevtske postopke, ki lahko ogrozijo normalen potek nosečnosti in škodijo tako plodu kot tudi nosečnici.

Prevalenca ščitničnih nodusov pri nosečnicah je po podatkih iz literature med 3 in 21 % in s številom predhodnih nosečnosti ter starostjo nosečnice raste. Približno polovica nodusov se med nosečnostjo poveča, njihova velikost se po porodu lahko vrne na velikost pred začetkom nosečnosti. Nosečnice z nodusom v prvem trimesečju lahko v nadaljevanju nosečnosti dobijo dodatne noduse.

Podatkov o prevalenci raka ščitnice pri nosečnicah je v literaturi malo. Po podatkih populacijske študije iz Kalifornije, ki je v obdobju 1991–1999 zajela vse nosečnice in vse bolnike z rakom ščitnice, je prevalenca 14,4/100.000 nosečnosti.

Diagnostika nodusa ščitnice je pri nosečnicah nekoliko specifična v primerjavi z diagnostiko nodusa ščitnice v splošni populaciji. Pomen natančne družinske anamneze je tudi pri nosečnicah v odkrivanju morebitnih dednih vrst raka ščitnice (multiple endokrine neoplazije tip 2, familiarni papilarni rak ščitnice, sindromi PTEN, Cowden, FAP, Carney in Werner). Pomemben anamnestičen podatek je tudi morebitno obsevanje vratu v preteklosti, ki povzroči večjo incidenco benignih in malignih nodusov ščitnice.

Ultrazvok je najpomembnejša preiskava za odkrivanje ščitničnih nodusov in raka ščitnice. Pri nosečnici upoštevamo enake ultrazvočne kriterije kot pri splošni populaciji, na osnovi katerih lahko sklepamo o naravi sprememb v ščitnici. UZ-značilnosti, povezane z večjo verjetnostjo raka ščitnice, so hipoehogen soliden nodus ali delno cističen nodus s hipoehogenim solidnim delom, nepravilen rob nodusa, preraščanje zunaj ščitnice, nodus, ki je višji kot širši na prečnem prerezu, in mikrokalcinacije. V teh primerih UZ-preiskavo nagradimo z UZ-vodeno tankoigelnno biopsijo za postavitve citološke diagnoze. Tankoigelnna biopsija med nosečnostjo je varna in jo lahko opravimo v vseh treh trimesečjih. Sama nosečnost v ničemer ne vpliva na citološko diagnozo in korelacija med citološko diagnozo in končno histološko diagnozo je med nosečnostjo enaka kot pri splošni populaciji. Ker zdravljenje raka ščitnice večinoma odložimo na čas po porodu, lahko tudi s tankoigelnno biopsijo na željo nosečnice počakamo in je ne opravimo med nosečnostjo, saj s tem v ničemer ne spreminjamo prognoze bolezni.

Poleg UZ ščitnice opravimo tudi UZ vratnih bezgavk, kadar je prisoten citološko dokazan rak (Bethesda VI) ali citološko sumljiv tumor (Bethesda V). UZ-elementi, pomembni za oceno sumljivosti bezgavk, so velikost, okrogla oblika bezgavke, odsotnost hilusa, izrazita hipoehogenost, nepravilni rob in strukturne spremembe - nekroze, fokalni kortikalni nodusi, kalcifikacije. Ob UZ-sumljivih bezgavkah opravimo še UZ-vodeno tankoigelnno biopsijo za postavitve citološke diagnoze.

Pri vseh nosečnicah z nodusom v ščitnici moramo določiti nivo serumskega TSH. Pri interpretaciji izmerjenih vrednosti moramo upoštevati znižane normalne vrednosti TSH med nosečnostjo (nižje za 0,4 (spodnja meja) in 0,5 (zgornja meja) U/l). Serumske vrednosti kalcitonina in tiroglobulina nimajo vloge pri diagnostiki nodusa ščitnice med nosečnostjo. Izjema je določitev serumskega kalcitonina pri nosečnici, ki ima pozitivno družinsko anamnezo za MEN2 ali pa je že znana nosilka mutacije protoonkogene RET. Stimulacijski pentagastrinski test je med nosečnostjo kontraindiciran.

Pri normalni populaciji uporabljamo v diagnostiki ščitnice tudi scintigrafijo z ¹²³J ali tehnejem, kadar imamo znižane vrednosti TSH in sumimo na avtonomni nodus. Plodova ščitnica začne kopičiti jod med 12. in 13. tednom gestacije. Scintigrafije ščitnice z ¹²³J ali tehnejem med nosečnostjo ne opravljamo, saj bi bil plod sicer izpostavljen sevanju zaradi prehoda izotopa čez placento in zaradi sevanja iz materinih organov (zlasti mehurja). Neposrednih raziskav, ki bi proučevale takšno izpostavljenost ploda sevanju, ni. Če pride do takšne situacije (scintigrafija) zaradi nezavedanja, da gre za nosečnico (zgodnja nosečnost), ukrepamo z dobro hidracijo in pogostim uriniranjem zato, da je mehur čim bolj prazen.

Prognozo raka ščitnice med nosečnostjo so proučevali v šestih različnih raziskavah in ugotovili, da se prognoza raka ščitnice, diagnosticiranega med nosečnostjo ali v prvem letu po njej, ne razlikuje od raka ščitnice pri nenoseči populaciji glede na celostno preživetje ali preživetje brez bolezni. To je pričakovano glede na to, da gre pri obeh skupinah v veliki večini (99 %) za stadij bolezni I. Še pomembnejša ugotovitev je, da čas operativnega zdravljenja (med nosečnostjo ali odloženo po porodu) ne spremeni preživetja. Treba pa je poudariti, da dve najnovjši raziskavi, ki sta edini uporabljali UZ in senzitivno merjenje tiroglobulina, ugotavljata višji odstotek persistentne ali recidivne bolezni pri nosečnicah z rakom ščitnice v primerjavi z nenosečo populacijo žensk z rakom ščitnice. Večina ponovitev bolezni je samo kemična (zvišan Tg ali protitelesa proti Tg) brez morfološkega substrata. Zelo pomembno je, da tudi ti dve raziskavi nista pokazali vpliva časa kirurškega zdravljenja na prognozo bolezni. Glede na to, da bolniki z rakom ščitnice in s samo biokemično ponovitvijo bolezni živijo praktično enako dolgo in enako brez težav tako kot bolniki brez bolezni, je biološki pomen biokemične ponovitve bolezni vprašljiv in najverjetneje zanemarljiv.

Operacija je najpomembnejši in osnovni način zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. Ker odložitev operacije na čas po porodu ne spremeni prognoze bolezni, je zelo pomembno razumeti možne zaplete operativnega zdravljenja med samo nosečnostjo, preden se eventualna operacija predlaga nosečnici z rakom ščitnice. Z operacijo v prvem trimesečju nosečnosti lahko povzročimo spremenjeno organogenezo in spontani splav, v tretjem trimesečju pa prezgodnji porod. Ko se zaradi različnih razlogov odločimo za operacijo med nosečnostjo, jo opravimo v drugem trimesečju. Pri tem je zelo pomembno,

da operacijo opravi izkušen kirurg, ki ima nizek odstotek specifičnih zapletov operacije ščitnice (poškodba povratnega živca in hipoparatiroidizem), ki so med samo nosečnostjo še bistveno manj zaželeni.

Vse med nosečnostjo na novo odkrite noduse ščitnice, ki imajo benigno citologijo, med samo nosečnostjo ni treba dodatno slediti in za te bolnice veljajo splošna priporočila sledenja benignih nodusov.

Nosečnice s citološko sumljivimi nodusi (Bethesda III-V) in brez metastaz v vratnih bezgavkah ne potrebujejo operativnega zdravljenja med nosečnostjo. Samo ob kliničnem sumu na agresivno obliko raka ščitnice lahko razmišljamo o operaciji med samo nosečnostjo.

Pri citološko diagnosticiranem papilarnem raku ščitnice v prvem trimesečju nosečnosti je potrebno UZ-spremljanje. Samo če pride v 24.-26. tednu gestacije do pomembne rasti tumorja ali do pojava citološko potrjenih zasevkov v vratnih bezgavkah, lahko razmišljamo o operaciji že med nosečnostjo. Če ostane bolezen med drugim trimesečjem stabilna ali če je diagnosticirana v tretjem trimesečju, pa operacijo vedno odložimo na čas po porodu. Pri nosečnicah z na novo diagnosticiranim medularnim ali slabo diferenciranim rakom (izjemno redko med nosečnostjo), pa lahko odložitev operacije neugodno vpliva na prognozo bolezni, zato v teh primerih priporočamo operativno zdravljenje že med nosečnostjo.

Poseben problem predstavljajo nosečnice, ki so bile zaradi raka ščitnice zdravljenje že pred nosečnostjo in so v času zanositve na hormonskem zavornem zdravljenju (TSH pod 0,1). Ker latentna hipertireoza ne povzroča zapletov pri mami in plodu, lahko med nosečnostjo varno vzdržujemo nivo hormonske zavore kot pred samo nosečnostjo. Stopnja hormonske zavore je prilagojena verjetnosti ponovitve bolezni in odgovora na zdravljenje tako kot pri nenoseči populaciji z rakom ščitnice. Za vzdrževanje potrebne stopnje zavore je treba med nosečnostjo zvišati dnevno dozo l-tiroksina, zato te bolnice skrbno spremljamo z merjenjem nivoja TSH in ščitničnih hormonov. Prvo kontrolo opravimo takoj, ko je nosečnost potrjena, in nato na štiri tedne do 16.-20. tedna gestacije, ter vsaj še enkrat med 26. in 32. tednom.

Zdravljenje z radiojodom med nosečnostjo ni indicirano in ga vedno odložimo na čas po porodu. Ker sevanje lahko vpliva na gonadno funkcijo, tudi odsvetujemo nosečnost vsaj šest mesecev po radiojodni ablaciji.

Zdravljenje raka ščitnice z zaviralci tirozin kinaz (sorafenib, lenvatinib in cabozantinib) je indicirano pri simptomatskih bolnikih z napredovalim rakom ščitnice. O takšnem zdravljenju med nosečnostjo ni praktično nobenih podatkov. Vsa tri zdravila so bila v živalskih poskusih teratogena. Po navodilih proizvajalcev je zato treba na to opozoriti nosečnice, pri levatinibu celo eksplicitno priporočajo kontracepcijo med uporabo zdravila.

Nosečnost ne poveča tveganja za ponovitev bolezni pri ženskah, ki so bile v preteklosti zdravljene zaradi raka ščitnice in nimajo ob zanositvi niti biokemične niti strukturnega ostanka/ponovitve bolezni. Te ženske zato med nosečnostjo ne potrebujejo nobenih dodatnih preiskav. Drugače pa je z ženskami, ki imajo ob zanositvi biokemične ali strukturne znake ostanka/ponovitve bolezni. Pri teh ženskah nosečnost lahko pomeni stimulus za progres bolezni in je zato med nosečnostjo potrebno dodatno spremljanje (laboratorijske preiskave za določitev Tg in UZ).

Pri ženskah, ki imajo že pred nosečnostjo znano diagnozo raka ščitnice in niso bile zdravljene, ampak so samo na aktivnem spremljanju, je med nosečnostjo potrebna UZ-kontrola vsake tri mesece.

Zaključek

Rak ščitnice je pri nosečnicah redek. Njegova prognoza med nosečnostjo je enaka kot pri nenoseči populaciji. Operacijo večinoma odložimo na čas po porodu, saj to ne vpliva na prognozo bolezni.

Viri in literatura

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389.

LAPAROSKOPSKA ABDOMINALNA CERKLAŽA PO RADIKALNI VAGINALNI TRAHELEKTOMIJI

Leon Meglič

Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika Ljubljana, Klinični oddelek za ginekologijo

Povzetek

Izhodišča: V Sloveniji je bila leta 2015 incidenca raka materničnega vratu 7,6 /100.000 žensk. Začetni invazivni rak materničnega vratu zdravimo z različnimi kirurškimi metodami. V prispevku želimo prikazati inovativno kombinacijo dveh operacij, ki pripomoreta k ohranitvi rodne sposobnosti in izboljšata izhod nosečnosti. Prva operacija – radikalna vaginalna trahelektomija se začne z laparoskopsko pelvično limfadenektomijo. Vse sumljive bezgavke pošljemo na zmrzli rez, operacijo pa nadaljujemo vaginalno. Odstranimo večino ali ves maternični vrat, njegove parametrije in vaginalno manšeto. Na spodnji segment preostale maternice nastavimo permanentni cerklažni šiv, vse skupaj pa pokrijemo z vagino. Druga operacija – laparoskopska abdominalna cerklaža se začne z vzpostavitvijo pnevmoperitoneja, nato pa z Bercijevo iglo napejemo trak Mersilene okoli istmusa maternice, kjer smo prej napravili incizije peritoneja. Trak zavozlamo in na svojem mestu ostane trajno.

Rezultati: Prvo operacijo smo izvedli pri 23 bolnicah, drugo pa pri 13 (56,5 %). Dejansko jih je zanosilo 12, dve izmed njih dvakrat, vse so rodile s carskim rezom po 36. tednu nosečnosti zdrave otroke. Izjema je ena, ki je naredila umetno prekinitev nosečnosti, druga pa je spontano splavila v 12. tednu.

Zaključki: Že sama radikalna vaginalna trahelektomija je indikacija za laparoskopsko abdominalno cerklažo in jo je glede na uspešnost smiselno opraviti takoj, ko se ženska odloči za zanositev.

Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) je še vedno med pogostimi raki pri ženskah v Sloveniji, leta 2015 je znašala incidenca 7,6/100.000 žensk. Večina RMV (60–70 %) je odkritih v zgodnjem, lokaliziranem stadiju bolezni. Poleg okužbe s humanimi papilomskimi virusi (HPV) je za nastanek in razvoj RMV potrebno več let ali celo desetletij od okužbe. Ker je povprečna starost Slovenk, ki prvič rodijo, 30 let, se s tem povečuje tudi število tistih žensk, ki zbolijo za RMV

še pred prvim materinstvom. Zdravljenje zgodnjega RMV stadijev I in II po klasifikaciji FIGO je do nedavnega pomenilo radikalno odstranitev maternice, parametrijev in medeničnih bezgavk. Danes je merilo za uspešno onkološko zdravljenje ne samo preživetje bolnic, ampak tudi kakovost življenja po zdravljenju. Približno 20–30 % zgodnjih oblik RMV diagnosticiramo pri ženskah v rodnem obdobju, zato je pomembno, da ugotovimo primere, kjer je majhna možnost metastaziranja in kjer lahko uspešno zdravimo s posegom, ki ohrani rodno sposobnost.

Odložena laparoskopska abdominalna cerklaža po radikalni vaginalni trahelektomiji

Na Ginekološki kliniki v Ljubljani smo leta 2009 začeli izvajati radikalno vaginalno trahelektomijo (RVT), ki pri začetnem RMV (stadiji IA in IB1 po klasifikaciji FIGO) omogoča ohranitev telesa maternice. Prvič je bila opisana leta 1994. Pri tej operaciji odstranimo celoten maternični vrat s parametriji in z nožnično manšeto. Operacijo vedno kombiniramo z odstranitvijo medeničnih bezgavk. Po taki operaciji sama zanositev ni problematična, težave so z donošenjem otroka. Več splavov je v drugem trimesečju nosečnosti in več je prezgodnjih porodov. Po svetu skušajo preprečiti izgubo nosečnosti s popolnim zašitjem odprtine materničnega vratu po 12. tednu nosečnosti. Na Ginekološki kliniki v Ljubljani pa smo se odločili izgubo nosečnosti preprečiti z laparoskopsko abdominalno cerklažo (LAC), ki je po našem mnenju uspešnejša in trajnejša metoda, saj je ni treba izvajati posebej v vsaki nosečnosti. Tako je nastala nova kombinirana metoda zdravljenja začetnega invazivnega raka materničnega vratu, to je odložena laparoskopska abdominalna cerklaža po radikalni vaginalni trahelektomiji.

Naši rezultati po zdravljenju z novo kombinirano metodo zdravljenja

Indikacije za prvo operacijo sta bili dve, histološko potrjen rak materničnega vratu, tumor mora biti manjši od 2 cm (ocena stadija po FIGO IA1, IA2 in IB1), in bolnica si je morala želeli ohraniti plodnost. Drugo operacijo smo indicirali pri vseh tistih bolnicah, ki so potem dejansko izrazile željo po zanositvi v naslednjih šestih mesecih.

Z RVT smo do sedaj na Ginekološki kliniki v Ljubljani zdravili 23 bolnic z RMV, 13 v stadiju IA1, osem v stadiju IA2 in dve v stadiju IB1. Pri eni bolnici z adenokarcinomom je bolezen napredovala neposredno po operaciji in bolnica je umrla osem mesecev po RVT, pri nobeni od ostalih 22 do sedaj recidiva bolezni nismo našli. Deset bolnic (43,5 %) se za nosečnost po zdravljenju RMV še ni odločilo. Prvi dve bolnici, ki sta po operaciji zanosili, sta spontano splavili

v 18. oz. 19. tednu nosečnosti. Obe sta po sekundarni operaciji LAC uspešno donosili in rodili s carskim rezom v 38. tednu oziroma v 36. tednu nosečnosti zdrava otroka. Po tem smo vsem, ki so si želele zanositi v naslednjega pol leta, napravili LAC. Ena je umetno prekinila nosečnost, druga je splavila v 12. tednu zaradi odmrtja ploda, tretja je v postopku IVF-ET. Vse ostale so rodile zrele plodove s carskim rezom, dve med njimi po dvakrat.

Razpravljanje

Operacijo RVT je razvil in leta 1994 objavil prof. Dargent (Francija). Rezultati zdravljenja bolnic po RVT po 16 letih opazovanja kažejo, da sta število ponovitev bolezni in umrljivost pri teh bolnicah povsem primerljiva z rezultati pri bolnicah, ki so bile operirane klasično, to je z radikalno histerektomijo po Wertheim-Meigs-Novaku (4,2 % vs. 2,8 %). Kar 63 % vseh bolnic, ki so se odločile po operaciji za nosečnost, je tudi zanosilo. Iz rezultatov, ki jih je 2011 objavila Plante, je razvidno, da je bilo med njimi 20 % takih, ki so splavile v prvem trimesečju, in 3 % v drugem. Do tretjega trimesečja jih je donosilo 73 %, 75% od njih do zrelosti ploda. Analiza rezultatov nosečnosti pri bolnicah po zdravljenju RMV z RVT je pokazala, da je splavnost v prvem trimesečju nosečnosti primerljiva s splavnostjo v zdravi populaciji, večje pa so bile izgube v drugem trimesečju in več je bilo prezgodnjih porodov v primerjavi z zdravimi ženskami.

Abdominalna cerklaža ni nova operacija, podrobno jo je opisal že leta 1965 Benson, in sicer kot uspešno alternativo vaginalni cerklaži. 85 % do 90 % njegovih bolnic, ki jim je naredil abdominalno cerklažo, je donosilo plod do viabilnosti. Leta 1991 je Novy predlagal indikacije za abdominalno cerklažo, ki večinoma veljajo še danes, med njimi pa ni stanja po trahelektomiji, ki je takrat še niso poznali. Laparoskopsko različico abdominalne cerklaže je prvi opisal Scibetta leta 1998 in s tem je metoda postala minimalno invazivna. Strokovna javnost jo je dobro sprejela. Nekatere v študijah opisane bolnice so imele pred laparoskopsko abdominalno cerklažo opravljene konizacije, po trahelektomiji pa ni bilo nobene. V preglednem članku iz leta 2007 (Jolley) so objavili, da zašitje vagine po 12. tednu nosečnosti ni imelo vpliva na splavnost v drugem trimesečju ali na prezgodnje porode. Naše bolnice so operacije dobro prestale in so nad materinstvom navdušene, dve sta si upali iti skozi nosečnost dvakrat. Umetna prekinitvev nosečnosti glede na podatke ni bila potrebna. Spontani splav v prvem trimesečju ni zaplet predhodnih posegov. Edina smrt med bolnicami pa je posledica izredno malignega poteka bolezni, ki ga tudi radikalna histerektomija ne bi preprečila.

Zaključki

Na naši kliniki smo v izogib splavom v drugem trimesečju po operaciji RVT metodo nadgradili z LAC, kar se je izkazalo za zelo uspešno kombinacijo. Kar deset bolnic (76,9 %) od 13, ki so imele tudi LAC, je rodilo s carskim rezom zdrave otroke, dve celo dvakrat. To nas še dodatno utrjuje v prepričanju, da smo se s kombinacijo obeh opisovanih metod dobro odločili.

Viri in literatura

1. Benson RC, Durfee RB. Transabdominal cervicouterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency. *Ob Gyn* 1965; 25: 145-55.
2. Dargent D, Brun JL, Roy M e tal. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 105.
3. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: Case reports and systematic review of the literature. *Amer J Perinatol* 2007; 24: 531-9.
4. Novy MJ. Transabdominal cervicoisthmic cerclage: a reappraisal 25 years after its introduction. *Am J Ob Gyn* 1991; 164: 1635-42.
5. Plante M, Gregorie J, Renaud MC, Roy M. The radical vaginal trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 290-7.
6. Plante M. Fertility preservation in the management of cervical cancer. *CME J Gynecol Oncol* 2003; 8: 128 – 38.
7. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2016.
8. Scibetta JJ, Stanko SR, Phipps WR. Laparoscopic transabdominal cervicoisthmic cerclage. *Fertil Steril* 1998; 69: 161-3.
9. Shepherd JH. Challenging dogma: radical conservation surgery for early stage cervical cancer in order to retain fertility. *Ann R Coll Surg Engl* 2009; 91: 181-7.

RAK ENDOMETRIJA IN OHRANITEV REPRODUKTIVNE SPOSOBNOSTI

Maja Pakiž

UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk

Povzetek

Približno 4 do 5 % bolnic z rakom endometrija je ob postavitvi diagnoze mlajših od 45 let. Z odlaganjem načrtovanja nosečnosti v višja starostna obdobja se večja verjetnost, da bodo zbolele ženske, ki še niso rodile oziroma še niso zaključile vseh načrtovanih rojstev, prav tako je neplodnost, še posebej sindrom policističnih jajčnikov, pomemben dejavnik tveganja za rak endometrija. Ker je rak endometrija bolezen, ki je v visokem odstotku ob postavitvi diagnoze omejena na maternico in je s tem povezana z odlično prognozo, ter ker je večinoma hormonsko odvisna bolezen, odzivna na gestagene, lahko mladim ženskam ponudimo z onkološkega stališča še varno zdravljenje brez odstranitve maternice, dokler ne končajo reproduktivnega obdobja. Za medikamentozno zdravljenje so najbolj primerne bolnice z dobro diferenciranim, na endometriji omejenim endometrioidnim karcinomom, brez kontraindikacij za zdravljenje z gestageni in ki so pripravljene sprejeti tveganja, povezana z nestandardnim, manj varnim zdravljenjem. Zdravili prvega izbora po trenutnih priporočilih sta medroksiprogesteron acetat in megestrol acetat, za spremljanje in diagnostiko bolnic priporočamo abrazijo maternice, ultrazvočni pregled rodil pri izkušenem preiskovalcu in MR male medenice. Po zaključenem reproduktivnem obdobju zaradi visokega odstotka ponovitve bolezni svetujemo odstranitev maternice z jajčniki ali brez. Obravnava žensk z rakom endometrija, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost, naj poteka v centrih s specializiranimi onkološkimi ginekologi, patologi, radiologi in specialisti reproduktivne medicine.

Uvod

Rak endometrija je najpogostejši ginekološki rak, ki se praviloma pojavlja v menopavznem obdobju, vendar je okoli 4 % žensk ob diagnozi mlajših od 40 let, torej v obdobju, ko ženske še načrtujejo nosečnost. Po podatkih iz Registra raka RS je v letu 2013 zbolelo 16 žensk, starih do 45 let (5,1 %). Naraščanje starosti ob načrtovanju nosečnosti (po podatkih Nacionalnega inštituta za javno

zdravje je bilo v letu 2005 12,5 % vseh porodov v Sloveniji pri ženskah, starih 35 let in več, v letu 2015 pa 18,6 %) pomeni, da se bomo pogosteje ukvarjali z bolnicami, ki bodo zbolele, preden so zaključile načrtovana rojstva.

Rak endometrija je bolezen z odlično prognozo, s 75 % zbolelih v omejenem stadiju bolezni ob diagnozi in z 81-% petletnim preživetjem (Register raka 2013). Standardno zdravljenje raka endometrija vključuje odstranitev maternice z jajčniki. Za ženske v obdobju, ko še načrtujejo nosečnost, to predstavlja prekinitev zmožnosti roditi.

Dejavniki ogroženosti v reproduktivnem obdobju

Pri večini bolnic z rakom endometrija opazimo dejavnik ogroženosti, povezan z relativnim pribitkom estrogena. Metaanaliza šestih raziskav je izpostavila debelost kot najpomembnejši dejavnik ogroženosti (RR 2,21). Znani dejavniki ogroženosti so še nuliparnost in neplodnost ter zgodnja menarha in pozna menopavza. Med vzroki neplodnosti še posebej izstopa sindrom policističnih jajčnikov s skoraj 3-kratnim porastom ogroženosti. Hormonski dejavniki ogroženosti so povezani s prognozično dobrimi oblikami raka endometrija, torej histološko endometrioidnim, dobro diferenciranim, omejenim karcinomom.

Pomemben, vendar redkejši dejavnik ogroženosti predstavljajo genetski raki, najpogosteje Lynchev sindrom, povezan z okvarami genov MMR. Ženske z Lynchevim sindromom imajo 40- do 60-% življenjsko ogroženost za rak endometrija. Nosilke teh mutacij v povprečju zbolijo približno 10 let prej, 18 % zbolelih je mlajših od 40 let. Patogeneza nastanka raka endometrija ni hormonsko pogojena, zato nimamo podatkov o učinkovitosti hormonskega zdravljenja pri teh rakih. Zbolele ženske imajo v primerjavi z ženskami brez genetske predispozicije tudi slabšo prognozo in klinični izhod. Ko se odločamo o morebitni ohranitvi maternice pri zbolelih ženskah, ki imajo Lynchev sindrom, moramo ta dejstva še posebej upoštevati, načeloma ohranitev maternice pri njih ne priporočamo.

Obravnavanje bolnic z rakom endometrija, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost

Standardno in priporočeno zdravljenje raka endometrija je v vseh starostnih skupinah odstranitev maternice in jajčnikov. Tovrstno zdravljenje je povezano z odlično in najboljšo prognozo. Zato v prvi vrsti začnemo razmišljati o ohranitvi maternice pri bolnicah, ki izrazijo željo po nosečnosti v prihodnosti in so pripravljene tvegati slabši onkološki izhod od optimalnega.

Pri teh bolnicah kot diagnostično metodo svetujemo frakcionirano abrazijo maternice, ki ima boljše občutljivost in specifičnost za določitev stopnje dife-

renciacije tumorja kot ambulantna biopsija s pipelo. Evropska priporočila še posebej poudarjajo, da naj preparat pregleda izkušen usmerjen patolog, saj je verjetnost za razširjenost bolezni zunaj maternice neposredno povezano s histološkim tipom tumorja. Najnižja verjetnost za bolezen zunaj maternice je pri bolnicah z dobro diferenciranim tumorjem, brez invazije v miometriji in z majhnim volumnom tumorja, nekatere analize so pokazale 0 % bolnic z boleznijo v bezgavkah, če je bil karcinom omejen na endometriji in dobro diferenciran.

Za klinično oceno globine invazije tumorja v miometriji, ki je eden od odločilnih dejavnikov za varnost hormonskega zdravljenja, tako evropska kot priporočila NCCN v prvi vrsti svetujejo MR-slikanje male medenice in spodnjega abdomna, ki ima poleg visoke specifičnosti in občutljivosti za oceno invazije visoko zanesljivost v prepoznavanju prizadetosti retroperitonealnih bezgavk in razširjenosti bolezni v cerviks. Evropska priporočila sicer dopuščajo tudi ultrazvočno oceno lokalne razširjenosti bolezni, če jo izvede dovolj izkušen preiskovalec.

Pred odločitvijo o hormonskem zdravljenju je treba preveriti kontraindikacije, na primer venski trombolizem in jetrne bolezni, posebna previdnost je potrebna pri bolnicah s sistemskim eritematoznim lupusom, astmo, sladkorno boleznijo, migrenami in debelostjo.

Zdravljenje raka endometrija z zdravili pri ženskah, ki želijo ohranitev reproduktivne sposobnosti

Gestageni so glavno in najpogosteje uporabljeno ter proučevano zdravilo za zdravljenje raka endometrija. Glede na podatke iz literature, čeprav je malo visoko kakovostnih podatkov, trenutno priporočamo medroksiprogesteron acetat 400 do 600 mg na dan (Provera®) ali megestrol acetat 160 do 320 mg na dan (Megestrol®). Manj dokazov iz raziskav je za uporabo intrauterinoga sistema z levonorgestrelom (Mirena®) (2).

Ob prejemanju zdravil se lahko pojavijo neželeni učinki, najpogosteje glavoboli, motnje razpoloženja, otekanje, pridobivanje telesne teže, občutljivost dojk, venski trombolizmi, ki lahko predvsem vplivajo na kakovost življenja, zato so nižji odmerki priporočljivejši.

Popoln odgovor na zdravljenje lahko pričakujemo pri približno 75 % žensk. Odziv na zdravljenje svetujemo spremljati z rednimi biopsijami endometrija, po evropskih priporočilih in priporočilih NCCN na 3 do 6 mesecev z abrazijo maternice, s histeroskopijo ali brez, evropske smernice dodatno priporočajo še MR-slikanje ali ultrazvočni pregled rodil pri izkušenem preiskovalcu.

Verjetnost ponovitve je med 30 in 40 %, najpogosteje v 15 do 35 mesecih po zdravljenju. Zanositev po zdravljenju zniža verjetnost ponovitve bolezni.

Zato po zdravljenju bolnicam svetujemo čim prejšnjo zanositev. Evropska priporočila svetujejo napotitev k specialistom reproduktivne medicine in če je to potrebno, zanositev s postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo. Zaradi visokega odstotka ponovitve bolezni pa po končanih načrtovanih rojstvih svetujemo odstranitev maternice z jajčniki, oziroma individualno, glede na konkretne dejavnike ogroženosti pri bolnici, lahko jajčnikov tudi ne odstranimo.

Zaključek

Zdravljenje na endometriji omejenega, endometrioidnega in dobro diferenciranega raka endometrija pri ženskah, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost, je z onkološkega stališča še varno in omogoča odmik odstranitve maternice v obdobje po končanem rojevanju. Obravnava teh bolnic naj poteka v centrih s specializiranimi onkološkimi ginekologi, patologi, radiologi in specialisti reproduktivne medicine.

Viri in literatura

1. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20:748-758.
2. Brinton LA, Berman ML, Mortel R. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1317-1325.
3. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer, Diagnosis, Treatment and Follow up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2-30.
4. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecol Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:2035.
5. Esposito K, Chiodini P, Capuano A. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45:28-36.
6. Garg K, Soslow RA. Endometrial carcinoma in women aged 40 years and younger. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138:335-342.
7. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125:477.
8. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999;212:711-718.
9. Koskas M, Uzan J, Luton D. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;101:785.

10. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 127:525.
11. Lee NK, Cheung MK, Shin JY. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007;109:655.
12. Leitao MM, Kehoe S, Barakat RR. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 113:105.
13. Lu KH, Schmeler KM. Endometrial and ovarian cancer screening and prevention in women with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *UpToDate* 6. 5. 2017.
14. Mariani A, Dowdy Sc, Keeney GL. High-risk endometrial cancer subgrupus: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004; 95:120.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). April 2017. Dosegljivo na https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine_blocks.pdf.
16. Park JY, Kim DY, Kim JH. long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013;49:868-874.
17. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC. Hormonal therapy for management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95:133.
18. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25:1258-1265.
19. Ushijima K, Yahata H, Yoshikava H. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogseterone acetat for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin oncol*. 2007;25:2798-2803.
20. Zucchetto A, Serraino D, Polese J. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18:316-321.

KASNE POSLEDICE NA REPRODUKTIVNO ZDRAVJE ŽENSK, KI SO BILE V OTROŠTVU ZDRAVLJENE ZARADI RAKA, IN NA NJIHOVE POTOMCE

Špela Smrkolj¹*, Lucija Sorč², Berta Jereb³, Nina Jančar⁴

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za ginekologijo

² ZD Vrhnika, Dispanzer za ženske

³ Onkološki inštitut Ljubljana, Enota za ugotavljanje poznih posledic zdravljenja raka

⁴ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo

* Avtor za korespondenco

Povzetek

Izhodišča. Pri zdravljenju malignih obolenj v otroštvu je bil dosežen velik napredek in danes preživi že več kot tri četrtine obolelih. Agresivno zdravljenje lahko pusti dolgoročne posledice, ki prizadenejo tudi reproduktivno funkcijo obolelih. Kljub temu vedno več ozdravljenih žensk uspešno zanosi in rodi otroke. Pri obravnavi teh nosečnic se postavlja vprašanje vpliva specifičnega onkološkega zdravljenja na njihovo nosečnost, porod in potomce.

Metode. Z retrospektivno populacijsko raziskavo smo analizirali potek nosečnosti, porodov in stanje novorojencev pri slovenskih ženskah, ki so bile v starosti 0 do 18 let zdravljene zaradi malignega obolenja in so vsaj enkrat rodile v obdobju med januarjem 1987 in decembrom 2010. Izhode nosečnosti smo primerjali s splošno populacijo žensk, ki je v enakem obdobju rodila v Sloveniji. Posebej smo analizirali podatke za ženske, pri katerih je specifično onkološko zdravljenje vključevalo tudi obsevanje trebuha, in jih primerjali z ostalimi bolnicami.

Rezultati. Raziskovalna skupina je vključevala 147 nosečnosti pri 89 bivših bolnicah, med njimi je bilo 38 nosečnosti pri 22 ženskah, ki so bile zdravljene z obsevanjem trebuha. Bivše bolnice so v povprečju rodile otroke z nižjo porodno težo ($p = 0,034$) in imele večjo verjetnost poroda s carskim rezom ($p = 0,001$). Skupina tistih, ki so bile obsevane v predelu trebuha, je imela še dodatno višjo verjetnost za prezgodnji porod ($p = 0,028$) in atonijo po porodu ($p = 0,001$).

Zaključki. Novejši laboratorijski postopki, ki omogočajo zamrzitev tkiv jajčnika, testisa, spolnih celic in zgodnjih zarodkov, omogočajo številnim onkološkim bolnicam pred začetkom specifičnega onkološkega zdravljenja ohraniti njihovo plodnost, da bi kasneje lahko rodile svojega biološkega otroka. Podatki o nosečnostih in porodih po zdravljenju malignih obolenj v otroštvu so večinoma vzpodbudni, kljub temu pa so določena področja in skupine bivših bolnic, ki zahtevajo večjo skrb pri obravnavi.

Uvod

V Sloveniji za rakom letno zboli v povprečju 70 otrok, starih 0 do 19 let, incidenca pa počasi narašča. Pri zdravljenju malignih obolenj v otroštvu je bil dosežen velik napredek in danes preživi že več kot tri četrtine obolelih. Podatki za Slovenijo kažejo, da je bilo petletno preživetje naših bolnikov, zdravljenih pred letom 1973, 26-%, po letu 1998 pa že 80-%. Z izboljšanjem preživetja teh otrok postaja vedno pomembnejša kakovost njihovega življenja po zaključenem zdravljenju.

Posledice zdravljenja (kemoterapije, radioterapije in/ali operativnega zdravljenja) so pri otroku večje, ker med zdravljenjem še raste, verjetnost za posledice pa narašča z leti. Pogoste so funkcionalne motnje na področju inteligence in čustvovanja. Pojavijo se lahko tudi sekundarni tumorji. Od leta 1986 na Onkološkem inštitutu deluje ambulanta za sledenje poznih posledic zdravljenja raka pri mladostnikih, starih nad 16 let, ki so se v starosti 0–16 let zdravili zaradi raka in so od zdravljenja minila najmanj tri leta. Na redne kontrolne preglede v ambulanto hodi približno 900 mladih. Na tej populaciji so dokazali prisotnost vsaj ene klinično izražene somatske posledice pri 55 % do 75 % bivših bolnikov, delež je bil odvisen od obdobja zdravljenja.

Kasne posledice na reproduktivno zdravje žensk, ki so bile v otroštvu zdravljene zaradi raka

Plodnost je pri dekletih po zdravljenju raka lahko prizadeta zaradi endokrinih motenj hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi, zmanjšane ovarijske rezerve ali pa okvare maternice. Kljub temu, da nekatere po zdravljenju raka postanejo neplodne, pa je pri drugih reproduktivna sposobnost ohranjena.

O nosečnostih po zdravljenju raka v otroštvu je objavljenih več metodološko različnih raziskav. Zaključki vseh so podobni in poudarjajo predvsem povezavo med obsevanjem predela trebuha in višjo nevarnostjo za zaplete v nosečnosti in ob porodu. Po takem načinu zdravljenja je več spontanih splavov, mrtвороjenosti, prezgodnjega poroda in nizke teže novorojenca, hipertenzivnih zapletov ter poporodnih krvavitev. Podatki o nosečnostih po zdravljenju s

kemoterapijo večinoma ne kažejo na škodljiv vpliv različnih kemoterapevtikov na nosečnost.

Hranjenje genetskega materiala pri onkoloških bolnicah pred specifičnim onkološkim zdravljenjem

Vedno boljše preživetje onkoloških bolnic je vzpodbudilo razmišljanje, kako ohraniti njihovo plodnost, da bi kasneje lahko rodile svojega biološkega otroka. V zadnjih letih so se razvili številni laboratorijski postopki, ki omogočajo zamrznitev tkiv jajčnika, testisa, spolnih celic in zgodnjih zarodkov. Trenutno so na razpolago naslednje možnosti: nadzorovano spodbujanje jajčnikov in shranjevanje zamrznjenih jajčnih celic in zgodnjih zarodkov s kasnejšim odmrzovanjem, zamrzovanje in presaditev tkiva jajčnika, uporaba agonistov gonadoliberinov in prestavitev (transpozicija) jajčnikov. Vse te tehnike morajo biti izvedene čim hitreje, izogibati se je treba dodatnim tveganjem zaradi odloženega zdravljenja.

Pri obravnavanju onkoloških bolnic, ki želijo ohraniti plodnost, mora sodelovati specialist onkolog skupaj z reproduktivnim ginekologom in embriologom. Skupaj naredijo načrt zdravljenja, opredelijo način shranjevanja reproduktivnega materiala in realno ocenijo pričakovanja.

Kasne posledice na potomce žensk, ki so bile v otroštvu zdravljene zaradi raka

Poleg možnih zapletov v nosečnosti se pojavlja tudi vprašanje o vplivu specifičnega onkološkega zdravljenja na potomce, vendar so do sedaj objavljeni podatki vzpodbudni. Objavljenih je nekaj raziskav z več tisoč vključenimi potomci, ki ne dokazujejo višje ogroženosti za prirojene nepravilnosti in genetske bolezni otrok, rojenih ženskam po zdravljenju raka.

Prva slovenska raziskava o kasnih posledicah na reproduktivno zdravje žensk, ki so bile v otroštvu zdravljene zaradi raka, in na njihove potomce

Namen naše raziskave je bil analizirati nosečnosti, porode in stanje novorojenčkov v skupini slovenskih žensk, ki so bile v otroštvu zdravljene zaradi raka, ter ugotoviti, ali se izsledki razlikujejo od splošne populacije in ali zato ženske, ki so bile v otroštvu zdravljene zaradi raka, potrebujejo drugačno prenatalno oskrbo.

Metode dela

V retrospektivno raziskavo smo vključili vse ženske, ki jih spremljajo v ambulanti za sledenje poznih posledic zdravljenja raka na Onkološkem inštitutu Ljubljana in so prebolele raka v starosti med 0 in 18 let ter so vsaj enkrat rodile v obdobju med januarjem 1987 in decembrom 2010. Podatke o rojstvih smo dobili v ambulanti za sledenje poznih posledic zdravljenja raka na Onkološkem inštitutu Ljubljana, kjer se bivše bolnice praviloma enkrat letno kontrolirajo, ob kontroli pa izpolnijo vprašalnik, ki vključuje tudi podatke o predhodnih nosečnostih in porodih. Vsem tem smo poslali anketni vprašalnik o poteku nosečnosti in porodih ter soglasje za vpogled v njihovo porodno dokumentacijo. Pri vseh, ki so se strinjale s sodelovanjem v raziskavi, smo pregledali porodno dokumentacijo. Iz porodnih zapisnikov in anket smo povzeli podatke iz osebne in ginekološke anamneze, potek vseh nosečnosti z morebitnimi zapleti, potek porodov, poporodnega obdobja in podatke o otroku. Podatke o vrsti malignoma, datumu diagnoze in zdravljenju smo dobili v ambulanti za sledenje poznih posledic zdravljenja raka. Načine zdravljenja smo razdelili na kirurško zdravljenje, kemoterapijo ter radioterapijo. Pri vseh, ki so bile obsevane, smo opredelili mesto obsevanja. V skupino z obsevanjem trebuha smo vključili vse, kjer je obsevanje zajelo predel pod diafragmo in nad kolena. Kontrolno skupino so predstavljale vse ostale ženske, ki so v enakem obdobju rodile v Sloveniji in v anamnezi niso imele malignega obolenja. Podatke smo dobili iz Perinatalnega informacijskega sistema Republike Slovenije (PIS RS), kjer se od leta 1987 zbirajo podatki o vseh rojstvih v Sloveniji. Ker smo analizirali skupino v relativno dolgem časovnem obdobju (23 let) in se je vmes beleženje nekaterih podatkov v PIS RS spreminjalo, smo preučevano skupino razdelili v enake intervale glede na datume porodov. Kjer so bili podatki primerljivi, smo analizirali celotno skupino, sicer smo obravnavali ustrezno krajše obdobje. Posebej smo analizirali skupino tistih bolnic, pri katerih je zdravljenje vključevalo tudi obsevanje predela trebuha, in jih primerjali z ostalimi bolnicami.

Podatke smo analizirali s pomočjo statističnega programa SPSS (SPSS Inc., verzija 19, Chicago, IL, USA). Razlike v spremenljivkah med skupinama smo analizirali s testom Hi-kvadrat (χ^2), za analizo zveznih spremenljivk smo uporabili test t in test Mann Whitney. Statistično pomembno razliko smo ovrednotili pri vrednosti $p < 0,05$. Pri raziskavi so bila upoštevana načela Helsinške deklaracije. Raziskava je potekala v sklopu raziskave poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu, ki jo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (76/05/04).

Rezultati

Med vsemi bivšimi bolnicami, ki jih spremljamo v ambulanti za pozne posledice, jih je do decembra 2010 106 vsaj enkrat rodilo. Med njimi jih je sedem

odklonilo sodelovanje v raziskavi, deset smo jih iz raziskave izključili, ker so rodile pred letom 1987, ko je bil vzpostavljen PIS RS. Tako smo v raziskavo vključili 89 bivših bolnic, njihovih 147 nosečnosti in 151 otrok. Petinosemde-set žensk (85/89; 95,5 %) se je zdravilo zaradi ene vrste malignoma, tri (3/89; 3,4 %) so bile pred prvim porodom zdravljene zaradi dveh malignomov in ena (1/89; 1,1 %) zaradi treh. Zdravljene so bile v obdobju med leti 1969 in 2002, povprečna starost ob diagnozi je bila deset let (0–25 let). Načini zdravljenja so prikazani v Tabeli 1. Med 63 bolnicami, kjer je zdravljenje vključevalo radioterapijo, jih je bilo 22 (22/63; 34,9 %) obsevanih v predelu trebuha.

Tabela 1: Načini zdravljenja malignomov

Terapija	OP	KT	RT	OP + KT	OP + RT	RT + KT	OP + RT + KT
Število žensk (delež)	7 (7,9%)	8 (8,9%)	1 (1,1%)	11 (12,4%)	15 (16,9%)	31 (34,8%)	16 (18,0%)

Tabela 1. Načini zdravljenja malignomov (OP – operativno zdravljenje, KT – kemo-terapija, RT –radioterapija).

89 bivših bolnic je skupaj rodilo 151 otrok, med njimi je bilo 143 enojčkov in štirje pari dvojčkov. Rodile so od enega do pet otrok (Tabela 2). Povprečna starost ob porodu je bila 26,8 let (19–40 let). Povprečen interval od diagnoze do poroda je bil 16 let (5–38 let).

Tabela 2: Število rojenih otrok na posamezno žensko

Število otrok	1	2	3	4	5
Število žensk (delež)	43 (47,8%)	36 (40,0%)	8 (8,9%)	2 (2,2%)	1 (1,1%)

Tabela 2. Število rojenih otrok na posamezno žensko.

Primerjava nosečnosti in porodov med bivšimi bolnicami in splošno populacijo žensk je prikazana v Tabeli 3.

Tabela 3: Primerjava nosečnosti in porodov vseh bivših bolnic s splošno populacijo

	Študijska skupina N=147	Kontrolna skupina N=504 074	Statistična značilnost p
Starost ob porodu	26,76	27,64	0,034
Prvorodnice	89 (60,5%)	243726 (48,4%)	0,005
IVF	1 (0,7%)	6299 (1,2%)	NS (0,534)
Predhodnji spontani splavi	21 (14,3%)	72513 (14,4%)	NS (0,252)
Predhodnje EU	1 (0,7%)	5615 (1,1%)	NS (0,616)
Večplodne nosečnosti	4 (2,7%)	7310 (1,5%)	NS (0,198)
Hipertenzivne bolezni v nosečnosti	11 (7,5%)	24257 (4,8%)	NS (0,130)
Sladkorna bolezen v nosečnosti	3 (2,0%)	7147 (1,4%)	NS (0,523)
Grozeč prezgodnji porod*	5 (4,3%)	12909 (4,6%)	NS (0,911)
Porod pred 37. tednom	15 (10,2%)	29909 (5,9%)	NS (0,135)
Medenična vstava	11 (7,5%)	19465 (3,9%)	0,023
Carski rez	33 (22,4%)	57702 (11,4%)	0,0001
Adherentna placenta*	1 (0,9%)	5148 (1,8%)	NS (0,446)
Defektna placenta*	2 (1,7%)	7345 (2,6%)	NS (0,563)
Atonija	4 (2,7%)	7665 (1,5%)	NS (0,234)
Transfuzija po porodu	4 (2,7%)	5778 (1,1%)	NS (0,073)

*Analizirani podatki za porode v obdobju 1997-2010 (študijska skupina N=115, kontrolna skupina N=282770)

Tabela 3. Primerjava nosečnosti in porodov vseh bivših bolnic s splošno populacijo žensk.

Rezultati primerjave novorojenčkov vseh bivših bolnic z rakom z novorojenčki žensk iz splošne populacije so prikazani v Tabeli 4.

Tabela 4: Primerjava novorojenčkov vseh bivših bolnic z novorojenčki splošne populacije

	Študijska skupina N=151	Kontrolna skupina N=511038	Statistična značilnost p
Gestacijska starost (tedni)	38,99	39,18	NS (0,235)
Teža (g)	3251	3348	0,034
Dolžina (cm)	50,22	50,86	0,009
Obseg glave (cm)	34,17	34,35	NS (0,225)
Razmerje spolov (dečki:deklice)	1,16:1	1,06:1	NS (0,600)
Perinatalna umrljivost	2 (1,3%)	4295 (0,8%)	NS (0,535)
Prirojene nepravilnosti	9 (6,0 %)	30270 (5,9 %)	NS (0,982)

Tabela 4. Primerjava novorojenčkov vseh bivših bolnic z novorojenčki splošne populacije žensk.

Glavni dejavnik ogroženosti za zaplete v nosečnosti in ob porodu pri bivših bolnicah predstavlja obsevanje predela trebuha, zato smo posebej analizirali podatke za skupino bolnic, ki je bila zdravljena tudi z obsevanjem trebuha, in izide primerjali s preostalimi bolnicami. Rezultati potekov nosečnosti in porodov so prikazani v Tabeli 5, primerjava značilnosti novorojenčkov pa v Tabeli 6.

Tabela 5: Primerjava nosečnosti in porodov bivših bolnic zdravljenih z obsevanjem predela trebuha z bivšimi bolnicami, ki so bile zdravljene brez obsevanja predela trebuha

	RT trebuha N=38	Brez RT trebuha N= 109	Statistična značilnost p
Predhodnji spontani splavi	6 (15,8%)	15 (13,8%)	NS (0,236)
Hipertenzivne bolezni v nosečnosti	2 (5,3%)	9 (8,3%)	NS (0,546)
Grozeč prezgodnji porod*	3 (13,0%)	2 (2,2%)	0,022
Medenična vstava	3 (7,9%)	8 (7,3%)	NS (0,911)
Porod pred 37. tednom	7 (18,5%)	8 (7,3%)	0,028
Carski rez	4 (10,5%)	29 (26,6%)	0,041
Adherentna placenta*	0 (0%)	1 (1,1%)	NS (0,616)
Defektna placenta*	0 (0%)	2 (2,2%)	NS (0,476)
Atonija	4 (10,5%)	0 (0%)	0,001
Transfuzija po porodu	2 (5,3%)	2 (1,8%)	NS (0,263)

*Analizirani podatki za porode v obdobju 1997-2010 (RT trebuha N=23, brez RT trebuha N=92)

Tabela 5. Primerjava nosečnosti in porodov bivših bolnic, zdravljenih z obsevanjem predela trebuha, z bivšimi bolnicami, ki so bile zdravljene brez obsevanja predela trebuha.

Tabela 6: Primerjava novorojenčkov rojenim bivšim bolnicam zdravljenim z obsevanjem trebuha z novorojenčki bivših bolnic zdravljenih brez obsevanja trebuha

	RT trebuha N=39	Brez RT trebuha N=112	Statistična značilnost p
Gestacijska starost (tedni)	38,32	39,23	0,017
Teža (g)	3128	3294	NS (0,138)
Dolžina (cm)	48,95	50,66	0,005
Obseg glavnice (cm)	33,67	34,35	NS (0,081)
Perinatalna umrljivost	1 (2,6%)	1 (0,9%)	NS (0,199)

Tabela 6. Primerjava novorojenčkov, rojenih bivšim bolnicam, zdravljenih z obsevanjem trebuha, z novorojenčki bivših bolnic, zdravljenih brez obsevanja trebuha.

Razpravljanje

Pojavnost raka pri otrocih v zadnjih desetletjih stalno narašča, umrljivost pa upada. Sledenje poznih posledic pri mladostnikih, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka, je pomembno zato, da posledice čimprej odkrijemo, jih odpravimo ali zmanjšamo in tako izboljšamo kakovost življenja teh mladih ljudi.

Primerjava nosečnosti, porodov in stanja novorojenčkov bivših bolnic z rakom v otroštvu s primerljivo skupino žensk brez raka je prva takšna raziskava v Sloveniji. Skupina slovenskih žensk, ki je v otroštvu prebolela raka, se je od splošne populacije žensk razlikovala v številu rojenih otrok, saj so v večjem deležu rodile samo enkrat. Tudi podatki tujih raziskav kažejo na to, da bivše bolnice rodijo v povprečju manj otrok kot njihove sestre in ženske iz splošne populacije. Zdravljenje raka lahko prizadene reproduktivno funkcijo bolnikov in se njihova plodnost po zdravljenju zmanjša ali pa postanejo neplodni. V naši skupini bivših bolnic z rakom v otroštvu, ki so rodile, delež tistih, ki so

potrebovale zdravljenje neplodnosti, ni bil višji od deleža med ženskami iz splošne populacije.

Glede na podatke iz literature v nosečnostih po zdravljenju raka obstaja večja verjetnost predvsem za prezgodnji porod in nizko težo novorojenca. V naši raziskovalni skupini se gestacijska starost novorojencev ni pomembno razlikovala od preostale populacije, prav tako ni bil pomembno višji delež prezgodnjih porodov. Novorojenčki bivših bolnic z rakom so bili v povprečju lažji in nekoliko manjši kot njihovi vrstniki iz splošne populacije. Večina tujih raziskav je dokazala predvsem povezavo med nizko porodno težo in predhodnim obsevanjem predela maternice, nekateri pa poročajo o višjem deležu rojenih otrok, majhnih za gestacijsko starost, pri bivših bolnicah z rakom ne glede na način zdravljenja.

Naša raziskava je potrdila predhodna dognanja, da je obsevanje predela trebuha povezano z večjo nevarnostjo za prezgodnji porod. Kot možen vzrok najpogosteje omenjajo prizadetost maternice po obsevanju, kar posledično ovira njeno prilagoditev na razvijajočo se nosečnost. Zapleti v nosečnosti, povezani z obsevanjem predela maternice, naj bi bili posledica njenega manjšega volumna, zmanjšane elastičnosti zaradi fibroze, poškodbe žilja in endometrija. Kot posledico teh sprememb lahko razložimo tudi pomembno pogostejše pojavljanje atonij po porodu v tej skupini preiskovank, na kar so opozorili že v nekaterih tujih raziskavah. Prav tako se po tem načinu zdravljenja poudarja večja možnost motene decidualizacije zaradi prizadetosti endometrija in posledične večje verjetnosti za nepravilnosti placente. Sistematičnih raziskav o tem ni, obstajajo samo zapisi posameznih primerov. V naši skupini preiskovank se delež adherentnih placent v primerjavi s splošno populacijo ni razlikoval, v skupini po obsevanju trebuha takšnega primera ni bilo. Prav tako nismo zabeležili nobenega primera vraščene posteljice. Poškodba žilja maternice po zdravljenju bi lahko vodila v moten proces placenciacije, kar bi se klinično kazalo z višjim deležem hipertenzivnih obolenj v nosečnosti. V naši skupini je bilo v celotni kohorti teh zapletov nekoliko več kot v splošni populaciji (7,5 % proti 4,8 %), vendar razlika ni dosegla statistične pomembnosti. Med tistimi, ki so bile zdravljene tudi z obsevanjem trebuha, delež ni bil višji kot pri ostalih bolnicah, kar so opažali v nekaterih drugih raziskavah.

Celotna skupina bivših bolnic z rakom je imela pomembno večjo verjetnost za dokončanje poroda s carskim rezom. Vsaj deloma je to lahko posledica kontraindikacij za vaginalni porod pri nekaterih bolnicah po zdravljenju možganskega tumorja, v štirih primerih je bil namreč carski rez narejen po priporočilu nevrokirurga. Deloma pa je višji odstotek carskih rezov tudi posledica višjega odstotka medeničnih vstav v skupini bivših bolnic z rakom. Razloga za to nismo našli, možno je, da je razlika zgolj posledica majhnega števila primerov v študijski skupini. O višjem odstotku nepravilnih vstav poročajo pri bolnicah, zdravljenih z obsevanjem zaradi Wilmsovega tumorja, v primerjavi s tistimi, ki niso bile obsevane, vendar se o možnih vzrokih za to ne opredeljujejo.

Dokazano je, da specifično onkološko zdravljenje povzroča mutacije somatskih celic, saj je pri skupini ljudi, zdravljenih zaradi raka v otroštvu, večja verjetnost za razvoj sekundarnih tumorjev kot posledica zdravljenja. Glede mutagenega vpliva na spolne celice pa ni jasnih dokazov.

Zaključki

Ljudje, ozdravljeni od raka v otroštvu, predstavljajo novo skupino odraslih ljudi. S postopnim večanjem incidence raka v otroštvu in bistvenim napredkom pri njegovem zdravljenju lahko pričakujemo, da se bomo srečali tudi z vedno več nosečnicami po prebolelem raku. Novejši laboratorijski postopki, ki omogočajo zamrznitev tkiv jajčnika, testisa, spolnih celic in zgodnjih zarodkov, omogočajo vedno več onkološkim bolnicam pred začetkom specifičnega onkološkega zdravljenja ohraniti njihovo plodnost, da bi kasneje lahko rodile svojega biološkega otroka. Tako naša raziskava kot tudi drugi v literaturi dostopni podatki govorijo o tem, da sta nosečnost in porod za te ženske primerljiva s splošno populacijo, obstajajo pa določene podskupine, ki zahtevajo večjo previdnost pri obravnavi.

Viri in literatura

1. Clark H, et al. Obstetric outcomes in cancer survivors. *Obstet gynecol* 2007; 110: 849–54.
2. Erman N, Todorovski L, Jereb B. Late somatic sequelae after treatment of childhood cancer in Slovenia. *BMC Res Notes* 2012; 24: 254–64.
3. Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 1887: 1070–80.
4. Hudson MM. Reproductive outcome for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1171–83.
5. Jereb B. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 256–8.
6. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 277–85.
7. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 96–102.
8. Lie Fong S, van den Heuvel-Eibrink MM, Eijkemans MJ, et al. Pregnancy outcome in female childhood cancer survivors. *Hum Reprod* 2010; 25: 1206–10.
9. Madanat-Harjuoja LM, Malila N, Lahteenmaki P, et al. Preterm delivery among female survivors of childhood, adolescent and young adulthood cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 1669–79.
10. Mueller BA, Chow EJ, Kamineni A, et al. Pregnancy outcome in female childhood

- and adolescent cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 879–86.
11. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572–82.
 12. Pohar Perme M, Jereb B. Trends in survival after childhood cancer in Slovenia between 1957 and 2007. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26: 275–86.
 13. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 239–45.
 14. Velenšek V, Mazič U, Kržišnik C, Demšar D, Jazbec J, Jereb B. Cardiac damage after treatment of childhood cancer: A long-term follow-up. *BMC Cancer* 2008; 8: 141–8.
 15. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (23.4.2017).
 16. Zaletel LZ, Bratanic N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood. *Radiol Oncol* 2010; 44: 187–93.

DEDNI RAK JAJČNIKOV IN ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA

Mateja Krajc, Ana Blatnik

Onkološki inštitut Ljubljana, Genetsko svetovanje

Povzetek

Rak jajčnikov se lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov. Po ocenah je vsaj 20 % rakov jajčnikov posledica podedovane genske okvare. Med dednimi sindromi za raka se ta najbolj pogosto pojavlja v sklopu dednega sindroma raka dojke in/ali jajčnikov ter sindroma Lynch. Pri vseh bolnicah z rakom jajčnikov je zato zelo pomembno natančno preveriti družinsko anamnezo in aktivno iskati nosilke mutacij ter njim in njihovim svojcem ponuditi genetski posvet in testiranje. Obravnava bolnikov in njihovih svojcev na Onkološkem inštitutu Ljubljana poteka v okviru multidisciplinarne obravnave.

Nosilci podedovanih genskih okvar lahko na podlagi genskega izvida informirano soodločajo o preventivnih ukrepih glede na njihovo ogroženost za rake, ki so povezani v določen dedni sindrom. Tako lahko določene rake, povezane v te dedne sindrome, pri nosilcih preprečujemo oziroma jih odkrivamo v nižjih stadijih in načrtujemo usmerjeno sistemsko in kirurško zdravljenje glede na genski izvid.

Uvod

Rak jajčnikov se lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov. Po ocenah je vsaj 20 % rakov jajčnikov posledica podedovane genske okvare. Pri vseh bolnicah z rakom jajčnikov je zato zelo pomembno natančno preveriti histološki tip tumorja in družinsko anamnezo ter aktivno iskati nosilke mutacij ter njim in njihovim svojcem ponuditi genetski posvet in testiranje.

Med dednimi sindromi raka jajčnikov je najbolj pogost dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov, ki je posledica podedovanih okvar genov *BRCA* in predstavlja 65–85 % vseh dednih sindromov raka jajčnikov. Drugi najpogostejši dedni sindrom, kjer se pojavlja tudi rak jajčnikov, pa je sindrom Lynch.

Pomembnejši dedni sindromi, vezani na dedni rak jajčnikov:

Dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov

- nosilci mutacij genov *BRCA1*, *BRCA2*,
- nepopolna penetranca gena (ogroženost za raka jajčnikov: 39- do 63-% pri *BRCA1*, 16,5- do 27-% pri *BRCA2*),
- lahko zgodnejše zbolevanje (pojav bolezni 10–15 let prej kot se bolezen pojavlja v populaciji).

Sindrom Lynch

- nosilci mutacij genov *MMR MLH1*, *MSH2*, *MSH6* in *PMS2*,
- ogroženost za raka jajčnikov do 24-%.

Nekateri drugi redki dedni sindromi

➤ **sindrom Peutz-Jeghers (dedna intestinalna polipoza):**

- nosilci mutacij gena *STK11*,
- ogroženost za raka jajčnikov 18- do 21-%,
- povezan z večjo pojavnostjo redkega, a benignega tumorja jajčnikov –SCTAT (Sex Cord Tumors with Annular Tubules).

➤ **sindrom Li-Fraumeni:**

- nosilci mutacij gena *TP53*,
- večja ogroženost za raka jajčnikov.

➤ **nosilci mutacij na drugih genih: *RAD51D*, *RAD51C*, *BRIP1* ...**

- večja ogroženost za raka jajčnikov.

Indikacije za onkološko genetsko svetovanje

Na genetsko svetovanje so napoteni posamezniki iz družin, kjer je postavljen sum, da se rak v družini pojavlja zaradi dedovanja genske okvare. V teh družinah se rak pojavlja bolj pogosto, posamezniki pa zbolevalo mlajši, lahko tudi za več raki hkrati.

Na dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov pomislimo vedno, kadar je (a) vsaj ena ženska od dveh bolnih v družini po isti krvni veji zbolela za rakom dojk pred 50. letom, (b) kadar se v družini pojavlja tako rak dojk kot rak jajčnikov, ne glede na starost ob diagnozi, in (c) kadar je ženska zbolela za seroznim rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim seroznim karcinomom (PPSC). Največja verjetnost, da gre za mutacijo v genih *BRCA1/2*, obstaja pri slabo diferenciranemu seroznemu tipu raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC, kjer naj bi bila mutacija prisotna pri 13–22 % bolnic, tudi ob negativni družinski anamnezi. Zato vsem bolnicam, ki imajo ta histološki tip raka jajčnikov, priporočamo genetsko svetovanje.

Indikacije za napotitev na posvet za dedni rak dojk in/ali jajčnikov:

A. Bolnica oz. bolnik z rakom:

- bolnik potrebuje genetski test zaradi načrtovanja zdravljenja,
- znana mutacija v družini (mutiran gen, ki ga povežujemo z večjo ogroženostjo za raka dojk),
- rak dojk pred 45. letom,
- trojno negativni (TN) rak dojk pred 60. letom,
- dva primarna raka dojk (vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom),
- rak dojk in jajčnikov pri isti osebi,
- rak jajčnikov (histološko serozni karcinom visoke malignostne stopnje),
- moški z rakom dojk,
- rak dojk pri bolnici s pozitivno družinsko anamnezo – vsaj ena sorodnica z rakom dojk in/ali jajčnikov v prvem ali drugem kolenu (pri dveh bolnicah z rakom dojk v družini mora biti vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom).

B. Zdrav posameznik s pozitivno družinsko anamnezo:

- znana mutacija v družini,
- sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 45. letom,
- sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk,
- sorodnica v prvem kolenu z dvema primarnima rakoma dojk (vsaj ena diagnoza raka dojk postavljena pred 50. letom),
- sorodnica v prvem kolenu z rakom jajčnikov (histološko serozni karcinom visoke malignostne stopnje),
- dve sorodnici v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali rakom jajčnikov (vsaj ena diagnoza raka dojk postavljena pred 50. letom),
- tri ali več sorodnic v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali jajčnikov.

C. Osebna ali družinska anamneza vsaj treh od spodaj naštetih obolenj po isti krvni veji, sploh če se pojavljajo pri mlajših bolnikih (diagnoza postavljena pred 50. letom): rak trebušne slinavke, rak prostate, sarkom, adrenokortikalni karcinom, tumor možganov, endometrijski rak, rak ščitnice, rak ledvic, difuzni rak želodca, dermatološke posebnosti (trihilemom, palmoplantarna keratoza, papilomatoza, verukozne papule) – predvsem v kombinaciji z makrocefalijo in hamartomskimi polipi prebavnega trakta.

Drugi najpogostejši sindrom, v sklopu katerega se pojavlja tudi rak jajčnikov, je sindrom Lynch. Sum na sindrom Lynch je običajno postavljen, kadar vsaj trije sorodniki v družini zbolijo za rakom debelega črevesa in danke (RDČD) ali raki, ki so povezani s tem dednim sindromom (to so: RDČD, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega in biliarnega trakta, tumorji možganov (običajno glioblastom v povezavi s sindromom Turcot), ter sebacealne neoplazme in keratoakantomi v povezavi s sindromom Muir–Torre), kjer je en od treh bolnih sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh, med njimi pa je vsaj en zbolel za rakom pred 50. letom.

Indikacije za napotitev na posvet za sindrom Lynch, v sklopu katerega se lahko pojavlja tudi rak jajčnikov, so navedene v ločenem prispevku za sindrom Lynch v tem zborniku.

Priporočeni preventivni ukrepi za raka jajčnikov pri nosilkah mutacij

Nosilkam mutacij na genih *BRCA*, *MMR* in drugih genih, ki zvečajo ogroženost za raka jajčnikov:

Pri predsimptomatskih ženskah z dokazano mutacijo:

- * priporočeni pregledi na šest mesecev z ginekološkim UZ in kontrolo CA-125 (s pričetkom med 30. in 35. letom) (konsenz strokovnjakov);
- * preventivna kirurgija (tubektomija in ovariectomija pri ženskah okoli 40. leta oziroma po zaključku rodne dobe); pri ženskah, mlajših od 40 let, je trenutno klinično priporočilo (konsenz strokovnjakov) tubektomija po končani reprodukciji, nato ovariectomija pri 50. letih.

Pri vseh ženskah z že znano boleznijo (ovarij, tube, PPSC) priporočamo onkološko genetsko svetovanje.

Priporočeni ukrepi z vidika splošne populacije

Na populacijskem nivoju je glede preventive raka jajčnikov prav tako pomembno omeniti mnenje ACOGC (American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice) iz 2015, kjer svetujejo, da odstranitev jajcevodov lahko pomaga pri preprečevanju raka jajčnikov tudi v populaciji žensk, ki nimajo dokazane genetske obremenitve. Pri načrtovanju kirurškega posega v medenici zaradi benignih vzrokov se zato priporoča posvet o nevarnosti in pričakovani dobrobiti sočasne preventivne odstranitve jajcevodov. Zaenkrat svetujejo, naj se stopnja invazivnosti operativnega posega zaradi tega ne zviša, oziroma naj kirurgi ostanejo pri načrtovanem minimalno invazivnem pristopu; dodatna odstranitev jajcevodov tako ne bo zvišala tveganja za zaplete oziroma bo poseg enako varen.

Zaključek

V okviru ambulante za onkološko genetsko svetovanje in testiranje smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana od leta 1999 do sedaj (april 2017) obravnavali že več kot 5.000 posameznikov, med njimi smo pri nekaj več kot 580 družinah odkrili nosilce mutacij. V povprečju na posvet iz družin z znano mutacijo pridejo 3–4 sorodniki.

Nosilci podedovanih genskih okvar lahko na podlagi genskega izvida informirano soočajo o preventivnih ukrepih glede na njihovo ogroženost za rake, ki so povezani v določen dedni sindrom oziroma podedovano gensko okvaro. Tako lahko določene rake, povezane v te dedne sindrome, pri nosilcih preprečujemo ali jih odkrivamo v nižjih stadijih in pri bolnikih načrtujemo usmerjeno sistemsko in kirurško zdravljenje glede na genetski izvid.

Literatura

1. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian, V.II.2017, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology
2. http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf
3. Klinična pot onkološkega genetskega svetovanja za dedni rak dojk in/ali jajčnikov. Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_rak_dojk_in_ali_jajcnikov.pdf
4. Onkološki inštitut Ljubljana: Genetsko svetovanje [internet] [citirano 2015 24 Sept] Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/genetsko_svetovanje/
5. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807
6. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [Updated 2016 Dec 15]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
7. Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Committee Opinion No. 620. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:279–81.
8. SGO Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer [internet] Society of Gynecologic Oncolog. Dosegljivo na: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>
9. Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2016. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/fileadmin/user_upload/smernice_2016_tisk.pdf
10. Smernice zdravljenja raka dojk, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2014. Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf

11. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et. al. *Biomed Res Int.* 2015;2015:341723.
12. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):353.

SINDROM LYNCH

Ana Blatnik, Mateja Krajc

Onkološki inštitut Ljubljana, Genetsko svetovanje

Povzetek

Sindrom Lynch (LS) je avtosomno dominantno dedna predispozicija za razvoj rakavih bolezni, ki se v splošni populaciji pojavlja s pogostnostjo približno 1/440. Povzročajo jo okvare genov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* in *EPCAM*. Nosilci mutacij v naštetih genih so visoko ogroženi, da zbolijo za rakom debelega črevesa, rakom telesa maternice, rakom jajčnikov ter še nekaterimi drugimi rakavimi boleznimi, kot so rak želodca, trebušne slinavke, sečevoda in ledvičnega meha, tankega črevesa, žolčnih vodov in možganski tumorji. Posamezniki z LS praviloma za rakavimi boleznimi zbolevaro mlajši kot drugi bolniki in pogosto razvijejo več rakavih bolezni, povezanih z omenjenim sindromom. Visoko ogrožene posameznike lahko iščemo na podlagi podatkov o družinski obremenitvi z raki in osebni anamnezi ter jim ponudimo možnost genetskega svetovanja in testiranja. Določene značilnosti tumorskega tkiva pri posameznikih z LS pa omogočajo tudi iskanje nosilcev s presejanjem vseh ali izbranih bolnikov – najpogosteje ga opravljamo z imunohistokemičnim barvanjem tkiva rakov debelega črevesa in danke in endometrija, s katerim ugotavljamo motnje v izražanju beljakovin *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* in *PMS2*. Na podlagi izvidov genetskega testiranja lahko v družinah z LS visoko ogroženim posameznikom ponudimo intenziven program preventivnih ukrepov, ki vključuje redne kolonoskopske preglede in preventivne ginekološke posege. V prihodnosti pa bo nosilec ogrožajočih okvar najverjetneje na voljo še več možnosti preprečevanja rakavih bolezni ter prilagojeno zdravljenje, ko do bolezni pride.

Uvod

Prvi opis družine z izrazito povečano pojavnostjo raka telesa maternice in rakov prebavil v literaturi zasledimo v prispevku Aldreda Scotta Warthina, objavljenem leta 1913. Henry Lynch s sodelavci je desetletja pozneje Warthinovo »družino G« podrobneje opisal kot primer dednega sindroma, povezanega z nagnjenostjo k rakavim boleznim, ki ga danes po njem imenujemo sindrom Lynch (LS). Omenjeni sindrom je najpogostejši dedni vzrok raka debelega črevesa (prisoten pri 2–5 % vseh bolnikov) in raka telesa maternice (2–3 % vseh bolnic) ter drugi najpogostejši sindrom, povezan z dednimi oblikami raka

jajčnikov, takoj za sindromom dednega raka dojk in jajčnikov (angl. Hereditary breast and ovarian cancer – HBOC, glej prispevek *Dedni rak jajčnikov in onkološko genetsko svetovanje in testiranje na OIL* v pričujočem zborniku).

Sindrom Lynch – genetsko ozadje in ogroženost

LS je avtosomno dominantno dedna predispozicija za razvoj rakavih bolezni, ki se v splošni populaciji pojavlja s pogostnostjo približno 1/440. Povzročajo jo okvare sistema za popravljanje neujemanja baznih parov (MMR – angl. mismatch repair). Tovrstno popravljanje je možno le ob usklajenem delovanju beljakovin MMR, zanje pa kodirajo predvsem geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* in *PMS2*. Beljakovine, ki nastajajo na podlagi zapisa za omenjene gene, se združujejo v komplekse, ki pomagajo pri izrezovanju neustrezno vstavljenih baznih parov. Ko katera izmed beljakovin MMR manjka, in se napake kopičijo v dednem zapisu, govorimo o t. i. mutatorskem fenotipu. Če do tovrstnih mutacij prihaja v genih, ki zavirajo rast tumorja, ali onkogenih, lahko pomembno pospešijo proces kancerogeneze. Prav posebno so na okvare sistema MMR občutljiva področja tandemskih ponovitev nukleotidnih zaporedij, t. i. mikrosateliti. Za tumorsko tkivo posameznikov z LS je tako značilna visoko izražena mikrosatelitska nestabilnost (MSI).

Dolgoletne klinične študije družin in posameznikov z LS nam omogočajo opredelitev ogroženosti, ki so povezane s prisotnostjo mutacij v genih MMR. Ta je izrazito povišana za raka debelega črevesa (52- do 82-%) – v preteklosti so LS imenovali tudi dedni nepolipozni rak debelega črevesa (angl. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer - HNPCC), saj pri bolnikih praviloma ni zaznati izrazito povečanega števila polipov. Za sindrom je značilno pogostejše pojavljanje raka desnega hemikolona ter določene histološke značilnosti karcinomov (infiltracija tumorskega tkiva z limfociti, mucinozna/pečatnocelična morfologija, medularni tip karcinoma); bolniki nemalokrat razvijejo več sinhronih ali metahronih rakov debelega črevesa. Pogost je tudi rak telesa maternice, ki je pri nosilkah okvar v genih MMR v 50 % prvi rak, za katerim zbolijo – do starosti ga razvije 25–60 % vseh nosilk. Za LS so značilne zgodnje diagnoze tako raka debelega črevesa (povprečna starost 44–61 let) kot raka telesa maternice (povprečna starost 48–62 let). Občutno je povišana pojavnost raka jajčnikov, bolnice s to boleznijo praviloma zbole vajo mlajše (povprečna starost 42,5 let), pri njih se pogosteje razvije endometroidni ali svetlocelični tip karcinoma. Z LS je povezano tudi pogostejše pojavljanje nekaterih drugih rakavih bolezni, kot so rak želodca, trebušne slinavke, sečevoda in ledvičnega meha, tankega črevesa, žolčnih vodov in možganski tumorji. Kombinacijo novotvorb žlez lojnic ter raka debelega črevesa včasih poimenujemo sindrom Muir–Torre, čeprav je to le inačica LS. Sočasno pojavljanje raka debelega črevesa in glioblastoma označujemo z imenom sindrom Turcot – praviloma je to posledica mutacij v genu *APC* ali genih MMR.

Že dalj časa je znano, da so mutacije v različnih genih MMR povezane z različnimi ogroženostmi za rakave bolezni (tabela 1), diagnoze pa so praviloma zgodnejše pri nosilcih mutacij v genih *MLH1* in *MSH2* kot pri nosilcih mutacij v genih *MSH6* in *PMS2*. Za LS je značilna nepopolna penetranca (ne zbolijo vsi nosilci genetske okvare) in raznolika ekspresivnost, saj člani iste družine zboleljajo za različnimi rakavimi boleznimi v različnih življenjskih obdobjih.

Karcinom	MLH1 ali MLH2		MSH6		PMS2	
	ogroženost	starost ob diagnozi	ogroženost	starost ob diagnozi	ogroženost	starost ob diagnozi
Debelo črevo	52%-82%	44-61 let	10%-22%	54 let	15%-20%	61-.66 let
Endometrij	25%-60%	48-62 let	16%-26%	55 let	15%	49 let
Želodec	6%-13%	56 let	≤3%	63 let	+	70-78 let
Jajčniki	4%-24%	42,5 let	1%-11%	46 let	+	42 let
Hepatobiliarni trakt	1%-4%	50-57 let	NP	NP	+	NP
Urinarni trakt	1%-7%	54-60 let	<1%	65 let	+	NP
Tanko črevo	3%-6%	47-49 let	NP	54 let	+	59 let
Možgani/ centralni živčni sistem	1%-3%	~50 let	NP	NP	+	45 let

Tabela 1: Ogroženost za rakave bolezni glede na prisotnost okvare v različnih genih MMR.

Posamezniki z LS so heterozigotni nosilci ene okvarjene kopije gena MMR – ko pride v tkivu do somatske mutacije drugega alela, je posledica moteno delovanje sistema MMR, ki pripomore k razvoju rakave bolezni. Pri nosilcih dveh okvarjenih kopij istega gena MMR pa govorimo o avtosomno recesivno dednem sindromu CMMR-D (angl. constitutional mismatch repair deficiency) – zanje je značilno pojavljanje raka debelega črevesa, sečil, glioblastomov ter hematoloških malignih obolenj že v otroški dobi, praviloma pa so pri bolnikih prisotne tudi kožne posebnosti (npr. pege café au lait), ki še najbolj spominjajo na neurofibromatozo.

Indikacije za napotitev na genetsko obravnavo

Na genetski posvet v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje je smiselno napotiti bolnike in njihove sorodnike, ki ustrezajo navedenim kriterijem:

- znana mutacija na genih, ki so povezani z LS, v družini
- ženske z rakom materničnega telesa, zbolele pred 50. letom
- izračun z uporabo modela PREMM [1,2,6] ¹ ≥ 5 %
- bolnik ustreza revidiranim kriterijem Bethesda:
 - osebe z RDČD, zbolele pred 50. letom
 - prisotni sinhroni ali metahroni RDČD ali raki, povezani z LS ²
 - imunohistokemično barvanje tumorja, ki je bil pri bolniku diagnosticiran pred 60. letom, pokaže izgubo jedrnega izražanja enega ali več proteinov za popraviljanje neujemanja (proteina MMR), ali molekularno-genetske preiskave kažejo, da gre za tumor z visoko izraženo mikrosatelitsko nestabilnostjo
 - bolnik z RDČD, ki ima vsaj enega sorodnika v prvem kolenu z rakom, povezanim z LS, med njimi mora biti vsaj en rak diagnosticiran pred 50. letom
 - bolnik z RDČD, ki ima vsaj dva sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom z LS, ne glede na starost ob diagnozi.
- bolnik ustreza kriterijem Amsterdam II:
 - vsaj trije sorodniki z RDČD ali raki, povezanimi z LS, v vsaj dveh generacijah, od katerih je eden zbolel pred 50. letom, eden je sorodnik drugih dveh v prvem kolenu
 - družinska polipoza mora biti izključena.

Presejanje in genetsko testiranje

Ena od možnosti aktivnega iskanja LS med bolniki z rakom debelega črevesa in bolnicami z rakom materničnega telesa je testiranje tumorjev na MSI ali imunohistokemično (IHK) testiranje izražanja beljakovin MMR. V rutinski praksi za dokazovanje motnje v delovanju beljakovin MMR pogosteje uporabljamo IHK-barvanja, s katerimi ugotavljamo, ali je izražanje beljakovin MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2 v tumorskih celicah ohranjeno. Ker je sočasna izguba beljakovin MLH1 in PMS2 večinoma posledica somatske hipermetilacije promotorja gena *MLH1*, je priporočljivo to možnost izključiti z dodatnimi preiskavami. Presejanje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke z eno od opisanih metod za izključevanje LS je že leta del priporočil za obravnavo bolnikov s to boleznijo, a ga žal v Sloveniji rutinsko ne izvajamo. Novejša priporočila poudarjajo pomen tovrstnih preiskav tudi pri raku materničnega telesa.

1 PREMM [1,2,6] Model: Prediction Model for MLH1, MSH2, and MSH6 Gene Mutations <http://premm.dfci.harvard.edu/>

2 raki, ki so povezani z LS: RDČD, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega in biliarnega trakta, tumorji možgan (običajno glioblastom v povezavi s sindromom Turcot), ter sebacealni adenomi in keratoakantomi v povezavi s sindromom Muir – Torre

Genetsko testiranje ob sumu na LS vključuje sekvenciranje ter izključevanje večjih delecij in duplikacij genov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* in *PMS2*. Tudi delecije gena *EPCAM* so lahko vzrok LS, saj preprečijo normalno prepisovanje sosednjega gena *MSH2*. Kljub obsežnim analizam pri nekaterih redkih posameznikih, kjer se zdi diagnoza zelo verjetna, z današnjimi metodami sindroma ne moremo z gotovostjo izključiti ali potrditi.

Preventivni ukrepi

Običajno pričnemo nosilce spremljati po 20. letu s kolonoskopijami na eno do dve leti, ženske pa usmerimo še na posvet h ginekologu glede možnih preventivnih posegov, poučimo jih tudi o opozorilnih znakih za raka materničnega telesa. Operativno zdravljenje raka debelega črevesa naj bi bilo po nekaterih priporočilih pri bolnikih z LS bolj radikalno, na določene citostatike naj bi se odzivali drugače kot drugi bolniki. Čeprav študije kažejo, da redno jemanje aspirina posameznike z LS ščiti pred rakom debelega črevesa, sta priporočljivi odmerki in doba jemanja še nedorečena. Trenutno so v razvoju cepiva, ki skušajo prisotnost neoantigenov/neoproteinov v tumorjih bolnikov z LS izkoristiti za spodbuditev imunskega odgovora na rakavo bolezen, obetavne učinke pa naj bi pri bolnikih z MSI-tumorji zaznali tudi ob uporabi zaviralcev PD-1.

Zaključek

Pričujoči prispevek skuša na kratko povzeti nekatere molekularne, patohistološke in klinične značilnosti LS – poznavanje vzrokov tega sindroma namreč omogoča uspešnejše iskanje visoko ogroženih posameznikov ter s tem bolj ustrezno zdravljenje in preventivne ukrepe.

Viri in literatura

1. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. : Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9809): 2081–2087.
2. Chen S, Wang W, Lee S, et al. Colon Cancer Family Registry. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006; 296: 1479–87.
3. Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, et al. History and Molecular Genetics of Lynch Syndrome in Family G. A Century Later. *JAMA* 2005; 294(17): 2195–2202.
4. Genetic/familial high risk assessment: Colorectal, V.II.2016, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology.
5. Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lankes HA, et al. Combined Microsatellite Instability, MLH1 Methylation Analysis, and Immunohistochemistry for Lynch Syn-

- drome Screening in Endometrial Cancers From GOG210: An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015; 33:36, 4301-4308.
6. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2004 [Posodobljeno 2014]. V: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., ed. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
 7. Leenen CH, Goverde A, de Bekker-Grob EW, et al. Cost-effectiveness of routine screening for Lynch syndrome in colorectal cancer patients up to 70 years of age. *Genet Med* 2016; 18(10): 966–73.
 8. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome 1895–2015. *Nat rev Cancer* 2015; 15: 181–194.
 9. Warthin, AS, *Classics in oncology: Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the university of Michigan, 1895-1913*. CA: *A Cancer Journal for Clinicians* 1985; 35: 348–359.
 10. Westdorp, H., Fennemann, FL, Weren, RDA et al. Opportunities for immunotherapy in microsatellite instable colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65: 1249.

PREVENTIVNA ADNEKSEKTOMIJA PRI NOSILKAH MUTACIJ GENOV BRCA1 IN BRCA2

Sonja Bebar, Astrid Djurišić, Andreja Gornjec, Sebastjan Merlo, Aleš Vakselj

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za ginekološko onkologijo

Uvod

Rak jajčnikov je peti najpogostejši rak pri ženskah, ogroženost za nastanek tega raka je v splošni ženski populaciji 1- do 2-%. Pri nosilkah mutacij genov *BRCA* se ogroženost za pojav bolezni dvigne na približno 60 %. Čeprav predstavlja rak jajčnikov le 3 % med vsemi raki pri ženskah, je ta najbolj smrtonosen. Najpogosteje se pojavlja epiteljski serozni rak, v tej skupini je manj pogost nizkomaligni serozni rak, skupina visokomalignih seroznih rakov je številčnejša, preživetje pa je slabše. Nosilke mutacij genov *BRCA* obolevajo za visokomalignim seroznim rakom jajčnika, jajcevoda ali primarnim peritonealnim seroznim rakom (PPSC). Pred desetimi leti se je izoblikovala hipoteza, da nastanejo pri nosilkah mutacij genov *BRCA* predrakave spremembe v fimbrialnem delu jajcevoda. Nosilkam teh mutacij svetujemo preventivno adneksektomijo, ki naj bi bila narejena okoli 40. leta ali pa takoj, ko zaključijo reprodukcijo.

Mutacije genov *BRCA*

Rak jajčnikov je najpogostejši vzrok smrti pri bolnicah z ginekološkimi raki. V splošni populaciji je nevarnost, da ženska zbolijo za rakom jajčnikov, med 1 in 2 %. Pri nosilkah mutacij genov *BRCA* je ta ogroženost veliko večja. Pri ženskah z mutacijo gena *BRCA1* je možnost, da do 70. leta zbolijo za rakom jajčnikov, rakom jajcevoda ali PPPSC, 35- do 60-%, pri tistih z mutacijo gena *BRCA2* pa 10- do 27-%. Nosilke mutacije gena *BRCA2* zbolevalo približno deset let kasneje kot nosilke mutacije gena *BRCA1*, kar je pomembno pri svetovanju, pri kateri starosti je primerno narediti preventivno adneksektomijo.

Gena *BRCA1* in *BRCA2* sta bila odkrita leta 1996, z raziskavami so nato potrdili, da so za večino dednih rakov dojke in jajčnikov odgovorne mutacije na teh genih. Že štiri leta pozneje je bil na Onkološkem inštitutu v Ljubljani uveden raziskovalni projekt, katerega namen je bil vzpostavitev učinkovitega sistema za odkrivanje nosilcev teh mutacij in svetovanje glede preventivnih ukrepov.

Rak jajčnikov v treh četrтинah primerov odkrijemo v napredovalih stadijih, ko je preživetje bolnic kljub ustreznemu zdravljenju slabo. Programi presejanja,

ki so bili namenjeni zgodnjemu odkrivanju te bolezni, so se izkazali kot neučinkoviti. Ob novih spoznanjih o patogenezi raka jajčnikov se je pri nosilkah mutacij genov *BRCA* uveljavil program preventivnih adneksektomij.

Nastanek raka jajčnikov

Do leta 2001 je veljala hipoteza, da se rak jajčnikov večinoma razvije iz epiteljskih celic na površini jajčnika ali pa iz kortikalnih inkluzijskih cist, ki nastanejo med ovulacijo, glede na celično metaplazijo pa se nato razvijejo različni podtipi tega raka. Iz mesta nastanka naj bi se nato rakave celice razsejale v jajcevede in maternico, celotno medenico in nato naprej v trebušno votlino.

Leta 2001 je bil objavljen članek o velikem številu neinvazivnih rakavih lezij v jajcevodih v skupini žensk z visoko ogroženostjo za raka jajčnikov, pri katerih so naredili preventivno adneksektomijo. Sledila so številna znanstvena poročila o podobnih ugotovitvah. Crum s sodelavci je prvi izoblikoval hipotezo o jajcevodu kot izvornem mestu nastanka raka jajčnikov. Te predstopnje raka je imenoval serozni tubarni intraepiteljski rak (STIC). Podobne spremembe so nato našli tudi pri bolnicah s seroznim rakom jajčnikov, ki niso bile testirane glede mutacij genov *BRCA*. Hipotezo podpirajo tudi spoznanja o sovpadanju citoloških in molekularnih značilnostih med STIC in visoko malignim seroznim rakom jajčnikov, to so enake mutacije TP53, visoka proliferativna aktivnost in kromosomska nestabilnost.

V prid tej teoriji govori dejstvo, da je fimbrialni del jajceveda najbolj občutljiv glede malignih sprememb in da prekinitev jajcevodov do določene mere zmanjša pojavnost raka jajčnikov tako pri nosilkah mutacij genov *BRCA* kot pri ženskah v splošni populaciji. Leta 2006 so raziskovalci iz Bostona objavili protokol o načinu patohistološkega pregleda fimbrialnega dela jajceveda, ki je najbližje površini jajčnika in se odpira v peritonealno votlino. S to sekcijsko tehniko so tudi drugi potrdili, da v področju fimbrij najpogosteje najdemo predrakave in neinvazivne maligne spremembe. Eno tretjino takih sprememb najdemo tudi drugje v poteku jajceveda.

Biološki model patogeneze se začne po tej teoriji v predelu fimbrij jajceveda, kjer pride do mutacij TP53, kar vodi do neinvazivnih malignih sprememb (STIC), z dediferenciacijo nato nastanejo invazivne maligne spremembe, maligne celice se nato razsejejo in vsadijo na površino jajčnika. Študije, ki so obravnavale ženske z visoko ogroženostjo za raka jajčnikov ali so znane nosilke mutacij genov *BRCA* in so imele narejeno preventivno adneksektomijo, to hipotezo podpirajo. Verjetno pa je, da obstajajo tudi druge poti, ki vodijo do nastanka raka jajčnikov.

Preventivna adnektomija

Potrjeno je, da s preventivno adnektomijo pri nosilkah mutacij genov *BRCA* zmanjšamo ogroženost za nastanek raka jajčnika in jajcevoda za 80 do 90 %. Tudi ogroženost za nastanek raka dojke naj bi se zmanjšalo za 50 %, kar pa je leta 2015 zanikala skupina nizozemskih avtorjev s študijo HEBON. V letošnjih zadnjih smernicah National Comprehensive Cancer Network (NCCN) o genetskem svetovanju tega podatka ne omenjajo več.

Posledice posega pa žal niso le pozitivne, saj privede do zgodnje menopavze, ta pa do osteoporoze in srčnožilnih bolezni. Kakovost življenja se zmanjša predvsem pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom dojke, ki ne smejo jemati nadomestnega hormonskega zdravljenja.

Zaradi novejših spoznanj o nastanku seroznega raka jajčnikov v fimbrialnem delu jajcevoda so se izoblikovale nove možnosti preventivnih posegov pri nosilkah mutacij genov *BRCA*, kar pomeni preventivna tubektomija z odloženo ovariektomijo.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana je bilo od januarja 2009 do decembra 2015 narejenih 155 preventivnih adnektomij pri nosilkah mutacij genov *BRCA* in pri ženskah z visoko ogroženostjo za nastanek raka jajčnikov. 110/155 (71 %) je bilo nosilk mutacije gena *BRCA1*, 35/155 (22,6 %) pa nosilk mutacije gena *BRCA2*. Ob posegu je bila srednja starost 48 let (29–72), pri *BRCA1*-pozitivnih 46 let (29–79), pri *BRCA2*-pozitivnih 49 let (38–66) in *BRCA*-negativnih 52 let (36–64).

Pred preventivno adnektomijo je za rakom dojke zbolelo 110/155 (71,0 %) žensk, pred in po posegu štiri (2,6 %) in po posegu ena (0,6 %) ženska.

Med vsemi preventivnimi posegi je bilo narejenih 141 (91,0 %) obojestranskih laparoskopskih adnektomij, pet (3,2 %) enostranskih laparoskopskih adnektomij (stanje po predhodni enostranski adnektomiji), sedem (4,5 %) laparoskopskih tubektomij in ena (0,6%) enostranska adnektomija z laparotomijo.

Neinvazivni ali invazivni visokomaligni serozni rak je bil odkrit pri 9/155 (5,8 %). Bilo je pet (3,2%) okultnih rakov jajčnikov in v štirih (2,6%) primerih STIC. Vse rakave spremembe so bile najdene pri nosilkah mutacij genov *BRCA*.

Pri vseh ženskah razen ene s STIC je sledila staging operacija. V dveh primerih STIC ni bilo odkritih drugih malignih sprememb. V enem primeru s STIC je citološka preiskava pokazala karcinomske celice, določen je bil stadij bolezni IC, sledila je kemoterapija (KT) s paklitakselom in karboplatinom. Pri ostalih je bil najden pri eni bolnici rak jajčnikov stadija IC po klasifikaciji FIGO, pri dveh stadij IIIA in pri dveh stadij IIIB. Vse so bile zdravljene s šestimi ciklusi KT s karboplatinom in paklitakselom.

V dveh primerih je bil STIC najden v fimbrialnem delu jajcevoda, pri ostalih dveh pa je patolog kot mesto najdbe STIC navedel le jajcevod.

Do decembra 2015 je ena od bolnic umrla zaradi raka želodca, ki je bil odkrit po zaključenem zdravljenju raka jajčnikov. Dve bolnici sta ob pregledu podatkov še prejemale kemoterapijo, ostale so bile žive brez znakov bolezni. Srednji čas sledenja je bil 19,6 (2–36) mesecev.

Zaključek

Po podatkih iz literature najdemo rakave spremembe pri 2 do 12 % žensk po preventivni adneksotomiji. V naši skupini je bilo takih 5,8 %, kar ustreza podatkom v svetovni literaturi. Starost ob preventivnem posegu mora biti skrbno načrtovana, idealno je, da ga izvedemo po tem, ko imajo ženske željeno število otrok, kmalu po 35. letu in pred 40. letom. Preventivni poseg lahko izvedemo dvostopenjsko (konsenz strokovnjakov). Najprej naredimo preventivno tubektomijo v izogib prezgodnji menopavzi in njenim neželenim posledicam. Ko nastopijo leta pričakovane menopavze, pa priporočamo tudi preventivno odstranitev jajčnikov. Pri nosilkah mutacije gena *BRCA2* lahko preventivno adneksotomijo naredimo kasneje, saj se rak jajčnikov pri njih pojavlja približno deset let kasneje kot pri mutacijah gena *BRCA1*.

Literatura

1. Crum C. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: Theories and realities. *Molecular Oncology* 2009; 3: 165-70.
2. Ferguson DC, Han LM, Wang Y e tal. The role of the fallopian tube in ovarian serous carcinogenesis: biologic mechanisms and clinical impacts. *Am J Clin Obstet Gynecol* 2015; 2(1): 1-13.
3. Heemskerk-Gerritsen BAM, Seynaeve C, van Asperen CJ e tal. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy *BRCA* ½ mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(5): djv033.
4. Kauff N, Barakat RR. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in Patients With Germline Mutation in *BRCA* 1 or *BRCA* 2. *J Clin Oncol*. 2007; 25(20): 2921-7.
5. Kim AH, Frey MK, Blank SV. Occult tubal carcinoma found at risk reducing salpingectomy. *Gynecol Oncol Reports* 2014; 9: 1-2.
6. Krajc M, Djurišič A. Dedni rak jajčnikov, genetsko svetovanje in testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana. 1. šola o ginekološkem raku – Rak jajčnikov 2015; 1: 73-81.
7. Levanon K, Crum C and Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5284-5293.
8. Schenberg T, Mitchell G. Prophylactic bilateral salpingectomy as a prevention strategy in women at high-risk of ovarian cancer: a mini review. *Frontiers in oncology* 2014; 4: 1-4.

RAK JAJČNIKOV IN INTRAPERITONEALNA KEMOTERAPIJA

Erik Škof

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

Povzetek

Rak jajčnikov je bolezen, za katero je značilno širjenje znotraj peritonealne votline. Zdravljenje s kemoterapijo predstavlja temeljno zdravljenje bolezni. Intraperitonealna kemoterapija je vrsto let veljala za bolj učinkovito od standardne intravenske kemoterapije, vendar pa se zaradi toksičnosti ne priporoča kot standardno zdravljenje bolnic z napredovalim rakom jajčnikov. Zadnji podatki kažejo, da je trenutno standardno intravensko sistemsko zdravljenje napredovelega raka jajčnikov, pri katerem je poleg kemoterapije (paklitaksel in karboplatin) dodan tudi bevacizumab (zaviralec VEGF), enako učinkovito in manj toksično kot intraperitonealna kemoterapija. Intraperitonealna kemoterapija se zato priporoča le v raziskovalne namene.

Rak jajčnikov je bolezen, za katero je značilno, da nima zgodnjih simptomov ali znakov. Poleg tega tudi nimamo učinkovitega preventivnega programa za preprečevanje in/ali zgodnje odkrivanje bolezni. Zato je, kljub napredkom v medicini, rak jajčnikov pri več kot 80 % bolnic odkrit v napredovalem stadiju (stadij III/IV). To je tudi glavni razlog, da se bolezen pri večini bolnic ponovi, 5-letno preživetje v Sloveniji je le 43-%.

Peritonealna votlina je običajno prvo mesto, kamor je bolezen razširjena ob postavitvi diagnoze, oziroma predstavlja običajno mesto pri ponovitvi bolezni. Pogosto gre za številne drobne zasevke po peritoneju - difuzno karcinozo peritoneja. V tem primeru radikalno kirurško zdravljenje (resekcija R0) večinoma ni možno, zato pričnemo zdravljenje s predoperativno kemoterapijo. Intravenska kemoterapija predstavlja, poleg kirurškega zdravljenja, temeljno zdravljenje bolnic z rakom jajčnikov. Rak jajčnikov je namreč eden izmed najbolj kemosenzitivnih rakov – odgovor na zdravljenje dosežemo pri 80 % bolnic. Uporabljamo preparate platine (karboplatin, cisplatin) v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi citostatiki (paklitaksel, gemcitabin, pegilirani liposomalni doksorubicin). Pri napredovali bolezni (stadij IIIB, IIIC, IV) dodamo kemoterapiji tudi tarčno zdravilo bevacizumab (zaviralec ravnega dejavnika za nastanek žil – VEGF). Standardno kemoterapijo in bevacizumab apliciramo intravensko.

Glede na to, da je pri raku jajčnikov značilna prizadetost peritonealne votline (karcinoma peritoneja), obstaja tudi možnost aplikacije citostatikov neposredno v peritonealno votlino – intraperitonealna kemoterapija. Preko katetra, ki je vstavljen v podkožje, lahko apliciramo citostatik neposredno v trebušno votlino, kjer deluje neposredno na površino zasevkov. Na ta način lahko dostavimo večjo količino citostatika neposredno na mesto, kjer se tumor nahaja. Že pred več kot 30 leti so z aplikacijami cisplatina intraperitonealno zdravili bolnice, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni z nabiranjem proste tekočine v trebuhu (ascites). Kmalu zatem so pričeli z intraperitonealnimi aplikacijami cisplatina v sklopu primarnega pooperativnega dopolnilnega zdravljenja. Tovrstno zdravljenje se je sicer izkazalo za učinkovito, vendar izrazito toksično. Objavljene so bile tri večje randomizirane raziskave, ki so pokazale, da so imele bolnice po primarnem kirurškem zdravljenju napredovelega raka jajčnikov (stadij III), ki so bile zdravljene z dopolnilno intraperitonealno kemoterapijo, značilno daljše celostno preživetje, kot bolnice, ki so bile zdravljene s standardno dopolnilno intravensko kemoterapijo. Ker je bilo zdravljenje z dopolnilno intraperitonealno kemoterapijo povezano z značilno večjo toksičnostjo (zapleti s katetri, vnetja, bolečine, nefropatija, nevropatija itd.) in s tem povezano slabšo kakovostjo življenja, se kljub boljšemu celostnemu preživetju bolnic intraperitonealna kemoterapija ne priporoča kot standardno zdravljenje. Pred kratkim je bila objavljena klinična raziskava GOG 252, ki je prvič po več kot 30 letih pokazala, da je intravensko sistemsko zdravljenje s paklitakselom in karboplatinom in bevacizumabom enako učinkovito kot intraperitonealna kemoterapija. Prav dodatek bevacizumaba, ki so ga prejele bolnice v raziskavi GOG 252, naj bi bil glavni razlog, da ni bilo razlik v preživetju.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana imamo izkušnje z intraperitonealno kemoterapijo s cisplatinom pri bolnicah z rakom jajčnikov. V preteklosti so bili posamezni primeri bolnic, ki so po predhodni odobritvi ginekološkega konzilija prejele enkratno intraoperativno aplikacijo cisplatina. Pri nekaterih bolnicah je bila dosežena dolgotrajna remisija bolezni. Ker je šlo le za nekaj posameznih primerov, vloga takšnega zdravljenja, predvsem vpliv na celostno preživetje bolnic, ni znana.

Trenutno poteka na Onkološkem inštitutu Ljubljana klinična raziskava faze II, v katero so vključene bolnice z napredovalim neoperabilnim rakom jajčnikov (stadij IIIC), ki pričnejo zdravljenje s standardno predoperativno kemoterapijo, ki ji nato sledi operacija, pri kateri apliciramo intraperitonealno cisplatin. Za enkrat imamo zelo malo podatkov o vlogi intraperitonealne kemoterapije pri bolnicah, ki so bile zdravljene s predoperativno kemoterapijo. Objavljena je bila manjša raziskava faze II, v kateri je zaradi izrazite toksičnosti le 69 % bolnic zaključilo predvideno kombinirano dopolnilno zdravljenje.

Izhodišče za našo raziskavo z intraperitonealno aplikacijo cisplatina so rezultati naše retrospektivne raziskave, ki je bila objavljena leta 2016. Ta je pokazala, da so imele bolnice, ki so pričele zdravljenje s predoperativno ke-

moterapijo, za sedem mesecev krajše celostno preživetje, kot bolnice, ki so pričele zdravljenje z operacijo (24 mesecev proti 31 mesecev; $p=0,012$). Kljub večjemu odstotku resekcij R0 v skupini bolnic, ki so bile zdravljene s predoperativno kemoterapijo, pa je bilo 5-letno preživetje le-teh značilno slabše od bolnic, ki so pričele zdravljenje z operacijo (20 % proti 62 %, $p<0,001$). Pričakujemo, da bo dodatek intraperitonealne aplikacije cisplatina izboljšal celostno preživetje bolnic, ob tem da bo odstotek resnih neželenih učinkov majhen (< 10 %) in da bo večina bolnic (> 80 %) prejela zdravljenje, kot je predvideno v protokolu.

Zaključek

Intraperitonealna kemoterapija je učinkovita pri zdravljenju napredovelega raka jajčnikov, vendar povzroča več hudih neželenih učinkov kot intravenska kemoterapija, zato se ne priporoča v standardnem zdravljenju, temveč prihaja v poštev le v študijske namene pri izbranih bolnicah.

Literatura

1. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335 (26): 1950-5.
2. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 34-43.
3. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19 (4): 1001-7.
4. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2016.
5. Škof, Erik, Merlo, Sebastijan, Pilko, Gašper, Kobal, Borut. The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced (stage IIIC) epithelial ovarian cancer. *Radiology and oncology*, 2016; 50 (3): 341-6.
6. The role of an intraoperative intraperitoneal chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced (stage IIIC) epithelial ovarian cancer. *ISRCTN14782577*.
7. Tiersten AD, Liu PY, Smith HO, et al. Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. *Gynecol Oncol*, 2009; 112 (3): 444.

8. Walker JL, Brady MF, DiSilvestro PA, et al: A phase III trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma NCI-supplied agent(s): A GOG/NRG trial (GOG 252). 2016 Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting. Late-breaking abstract 6. Presented March 21, 2016. NCT01167712.
9. Zobec Logar, Helena Barbara, Smrkolj, Špela, Škof, Erik, Bebar, Sonja. Povzetek smernic za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom. *Onkologija*, 2016; 1: 27-39.

KLINIČNI REGISTRI V GINEKOLOŠKI ONKOLOGIJI

Iztok Takač^{1,2}, Tanja Tašner¹, Darja Arko^{1,2}

¹Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

²Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, Katedra za ginekologijo in porodništvo

Povzetek

Klinični registri raka predstavljajo podatkovne baze vseh bolnikov z določeno vrsto raka. V Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, na Kliniki za ginekologijo in perinatologijo, že več kot 25 let uporabljajo klinične registre za vsakega izmed ginekoloških rakov – rak endometrija, rak materničnega vratu, rak jajčnikov, rak jajcevodov, rak nožnice, rak zunanlega spolovila in rak dojke. Sestavili so obrazce za lažje zbiranje in vnos podatkov v podatkovne baze, kar pa ne olajša samo analiz podatkov, pač pa tudi vsakodnevno delo z bolnicami. Obrazci zajemajo več skupin podatkov – od splošnih in anamnestičnih podatkov, podatkov o kliničnem pregledu in izvedenih preiskavah, operativnem, kemoterapevtskem, radioterapevtskem in hormonskem zdravljenju do histoloških podatkov. Kot novost se vpeljuje spletna aplikacija Onko Online, prvotno za rak dojke, ki omogoča neposreden vnos podatkov v podatkovno bazo.

Uvod

Register raka Republike Slovenije, ki je bil ustanovljen že leta 1950, je eden najstarejših registrov raka v Evropi. Gre za populacijski register, ki nam priskrbi podatke o pojavnosti, prevalenci in umrljivosti za posamezno vrsto raka v Sloveniji. Zaradi vse naprednejših diagnostičnih in terapevtskih postopkov je nastala potreba po dodatnem natančnem vodenju podatkov. Oblikovali so se klinični in bolnišnični registri za posamezne vrste raka (npr. klinični register raka pljuč, klinični register za bolnike z melanomom). Za razliko od kliničnih raziskav, kjer so vključeni le bolniki, ki ustrezajo izbranim kriterijem, so v klinični register vključeni vsi bolniki z določeno vrsto raka.

Ginekološki klinični registri Univerzitetnega kliničnega centra Maribor

V Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, na Kliniki za ginekologijo in perinatologijo, so se tako v začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja odločili in

oblikovali obrazce za lažje zbiranje podatkov. Obrazce, pogovorno imenovane kar duplerice (zaradi najpogosteje uporabljenih dvojnih listov formata A3), so oblikovali za vse ginekološke rake – rak endometrija, rak materničnega vratu, rak jajčnikov, rak jajcevodov, rak nožnice, rak zunanlega spolovila in rak dojke. Z razvojem diagnostike in zdravljenja in s spremembami stadijev bolezni (glede na klasifikacijo FIGO) so se posodabljali in dopolnjevali tudi ti obrazci.

Skupine podatkov

Podatki, ki jih v obrazcih zbiramo, so urejeni v več sklopov: splošni podatki (G); anamnestični podatki (A); podatki, ki so pridobljeni s pomočjo kliničnega pregleda (KP) in drugih preiskav (U - ultrazvok, P - ostale preiskave); podatki o operativnem posegu (O); podatki o histološkem pregledu tkiva (H); podatki o kemoterapiji (KT); hormonski terapiji (HT) in radioterapiji (RT).

Posamezne informacije so označene s črko sklopa (vidno v oklepajih zgoraj) in zaporedno številko vprašanja oz. podatka, kar izboljša preglednost in olajša vnašanje v računalniško podatkovno bazo.

Splošni podatki

Med splošne podatke uvrščamo identifikacijske podatke bolnice - ime in priimek, datum rojstva, EMŠO in starost bolnice ob diagnozi. Prav tako je v tem sklopu zavedeno leto postavitve diagnoze in zaporedna številka bolnice z rakom nekega določenega ginekološkega organa in številka kartona. Sem spada tudi podatek o datumu zadnjega pregleda in stanje ob zadnjem pregledu. Najpomembnejši del splošnih podatkov predstavljajo diagnoza bolezni, datum diagnoze, stadij bolezni, diferenciacija tumorja, vrsta zdravljenja in uspeh primarnega zdravljenja. Zadnji del tega sklopa predstavljajo podatki o morebitnih recidivih (datum, mesto in način zdravljenja recidivov). Obrazci se za posamezne organe v tem sklopu bistveno ne razlikujejo; stadiji so prilagojeni določenemu organu (glede na ustrezno klasifikacijo FIGO, pri dojki glede na klasifikacijo TNM).

Anamnestični podatki

Sklop anamnestičnih podatkov predstavljajo ginekološka anamneza, simptomi in znaki, ki jih je bolnica opazala, ter njihovo trajanje, morebitna druga obolenja ali malignomi bolnice. Če obstaja jasna korelacija z dednostjo malignoma, so v obrazcu vključena še vprašanja o družinski anamnezi. Za vsak organ posebej so dodana še specifična vprašanja, npr. pri raku materničnega vratu nas bo zanimalo, kdaj je bolnica pričela s spolnimi odnosi ter koliko spolnih partnerjev je imela. V sklop anamnestičnih podatkov uvrščamo tudi podatek o času od zadnjega obiska pri ginekologu ter prisotnost morebitnih dejavnikov ogroženosti in razvad (kajenje, alkohol).

Podatki kliničnega pregleda in ostalih preiskav

Tako kot se vsi ginekološki organi med seboj razlikujejo, se razlikujejo tudi preiskave, ki jih opravimo. Pri raku dojke zabeležimo podatke o kliničnem pregledu dojke ter ultrazvočni in mamografski preiskavi dojke. Pri raku materničnega vratu se izvede kolposkopija s Schillerjevim testom, zapišemo podatke o zadnjem izvidu brisa materničnega vratu ter izvida HPV, makroskopsko je opisan vrat maternice. Pri raku endometrija ob bimanualnem ginekološkem pregledu opravimo tudi pregled trebuha in regionalnih bezgavk, ultrazvočno ocenimo globino invazije v miometriju ter zabeležimo podatke o abraziji maternice, če je bila opravljena. Pri raku jajčnikov in jajcevodov je ob kliničnem pregledu pomemben razširjen ultrazvočni pregled. Opis značilnosti eflorescenc je pomemben pri raku zunanega spolovila in nožnice, opravimo kolposkopijo, vnesemo rezultate zadnjega brisa materničnega vratu ter brisov na HPV in druge patogene mikroorganizme.

Pri vseh bolnicah se na podlagi kliničnega pregleda in osnovnih preiskav nato odločimo o potrebnih dodatnih preiskavah – slikovnih (CT medenice, UZ jeter, RTG pljuč, scintigrafija okostja), laboratorijskih (krvna slika, tumorski označevalci), endoskopskih (cistoskopija, rektoskopija) in drugih preiskavah, katerih rezultate nato vnesemo v obrazec. Zabeležimo tudi osnovne laboratorijske parametre, višino in težo bolnice, izračunamo indeks telesne mase ter ocenimo zmogljivost bolnice.

Podatki o zdravljenju

Sem spadajo podatki o operativnem posegu, izvedeni radioterapiji, kemoterapiji in hormonskem zdravljenju. Pri operativnem posegu je pomembno zabeležiti datum operacije in kaj je bilo pri operaciji narejeno (vrsta posega). Zanima nas tudi, ali je bil perioperativno ali po operaciji potreben antibiotik, ali so nastali oboperativni ali pooperativni zapleti ter kateri pooperativni dan je bila bolnica odpuščena. Pri raku dojke zapišemo tudi, ali je bolnica imela vstavljeno drenažo operativne rane (drenaža dojke, drenaža aksile) ter kakšna je bila količina drenirane tekočine. Pri raku materničnega vratu nas zanimajo še podatki v zvezi z drenažo mehurja in vzpostavitev njegove funkcije. Prisotnost proste tekočine v trebuhu, njen volumen, narejeni peritonealni izpirki in makroskopski pregled trebušne votline so podatki, ki jih vpisujemo v obrazec pri raku endometrija, jajčnikov in jajcevodov.

Če je bila bolnica obsevana, zabeležimo podatke o vrsti, načinu, trajanju radioterapije ter viru sevanja in skupnem odmerku (Gy). Prav tako zabeležimo, ali je prišlo do kakšnih zapletov po radioterapiji. Če bolnico zdravimo s kemoterapijo, v obrazec vnesemo podatke o vrsti in trajanju kemoterapije, izbranih kemoterapevtikih, frekvenci in številu ciklusov. Zabeležimo tudi podatke o zapletih, če se pojavijo, in ob koncu še podatek o rezultatu kemoterapevtskega zdravljenja. Pri obrazcih organov, kjer kemoterapija predstavlja pogostejši način zdravljenja (rak jajčnikov, jajcevodov, endometrija, dojke), je v obrazec

vstavljena še posebna stran, kjer lahko vnesemo še podrobnejše informacije o kemoterapevtskem zdravljenju. Kadar bolnico zdravimo s hormonskimi zdravili, zabeležimo podatke o preparatu, dozi in trajanju hormonskega zdravljenja ter po končanem zdravljenju tudi rezultat.

Histološki podatki

V histološki sklop vnesemo podatke iz histološkega izvida. Zajemajo vrsto tumorja, njegovo diferenciacijo, vnesemo lahko tudi, ali tumor prerašča v sosednje organe ter kakšna je bila njihova histološka zgradba (če so bili odvzeti), stanje posameznih skupin bezgavk (št. odvzetih bezgavk, št. pozitivnih bezgavk). Če je bila predoperativno izvedena biopsija spremembe ali abrazija maternice, zabeležimo tudi te podatke. Na koncu na podlagi histološkega izvida opredelimo stadij bolezni po klasifikaciji FIGO. Pri raku zunanjega spolovila in nožnice vnesemo tudi podatke o velikosti tumorja ter globini invazije tumorja. Pri raku endometrija je pomemben podatek o globini invazije tumorja v miometriju ter rezultat citologije proste tekočine, če je bila prisotna. V histološkem sklopu podatkov se nekoliko bolj razlikuje obrazec za raka dojk, pri katerem nas zanimajo tudi podatki o biopsiji varovalne bezgavke. Hkrati je ob histopatološkem tipu pomemben še status hormonskih receptorjev.

Uporaba in kakovost podatkov

Obrazec pričnemo izpolnjevati, ko je postavljena diagnoza o raku pri bolnici; izpolnjevanje pa ne zaključimo s končanim zdravljenjem, saj nam vsaka naslednja kontrola prinese nov podatek o bolničinem stanju in preživetju. Ko bolnica pride na kontrolo v onkološko ambulanto, so nam tako dostopni vsi pomembni podatki o bolničini bolezni in zdravljenju. Podatki so zbrani na enem mestu, zaradi preglednosti obrazca pa jih lahko hitro najdemo.

Ko so obrazci izpolnjeni, je treba podatke vnesti v računalniško podatkovno bazo. Pri vnašanju podatkov uporabljamo šifrant in obrazec za vnašanje, kar omogoča hitrejši vnos podatkov in zmanjša število napak pri vpisovanju podatkov, kar izboljša kakovost pridobljenih podatkov.

V zadnjem letu smo v UKC Maribor začeli uporabljati aplikacijo Onko Online, pilotno za raka dojk. To je spletna aplikacija, do katere lahko dostopamo z uporabniškim imenom in geslom na vseh računalnikih z nameščenim digitalnim certifikatom. Obrazec za vnašanje je modernejši in preglednejši, hkrati pa aplikacija omogoča sprotno vnašanje ter še lažjo obdelavo zbranih podatkov. Omogočena je tudi ustrezna varnost podatkov, saj se beležijo vsi vpogledi in spreminjanja podatkovne baze. Prav tako bo za določene podatke – predvsem za rezultate laboratorijskih preiskav – narejena povezava med spletno aplikacijo in bolnišničnim informacijskim sistemom, kar omogoča hitrejšo vnašanje podatkov in tudi manjšo možnost napak pri vnašanju.

Zaključek

Zbrani podatki, v prvotni podatkovni bazi ali s pomočjo nove aplikacije, omogočajo lažjo obdelavo podatkov, do novih spoznanj pa se da priti veliko hitreje, kot če bi uporabljali klinične raziskave. Prav tako pa se nova dognanja lahko veliko lažje prenesejo v vsakdanjo klinično prakso, saj so v kliničnih registrih zajeti vsi bolniki (tudi tisti s pridruženimi boleznimi, ki ne bi mogli biti vključeni v klinično raziskavo).

Viri in literatura

1. Čufer T, Košnik M. Klinični register bolnikov z rakom pljuč. *Onkologija* 2013; 17: 8-10.
2. Državni program obvladovanja raka 2010-2015. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije: 2010.
3. Hočevar M. Klinični registri v onkologiji. *Onkologija* 2011; 15: 14-17.
4. Škrlec F. Register raka RS. Dostopno na: www.onko-i.si/rrs (19.3.2017).
5. Takač I, Gorišek B. User friendly inquiry and computer program for following patients with ovarian malignancy. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263: 60-68.
6. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka*. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: www.slora.si (17.3.2017).

PRIKAZ BOLNICE Z METASTATSKIM TUMORJEM JAJČNIKA, PRIMARNO ZDRAVLJENE ZARADI CERVIKALNEGA ADENOKARCINOMA IN SITU

Snježana Frković Grazio¹, Renata Košir Pogačnik², Špela Smrkolj²

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Laboratorij za patologijo

² Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za ginekologijo

Povzetek

Predstavljamo redek primer 37-letne bolnice z metastatskim tumorjem jajčnika po operaciji zaradi adenokarcinoma in situ materničnega vratu brez histološko dokazane nedvomne invazije v stromo. Bolnica je bila obravnavana zaradi hitro rastoče mase v trebuhu 22 mesecev po konizaciji in 19 mesecev po enostavni histerektomiji. Zdravljena je bila operativno in s kemoterapijo. Pet let po konizaciji zaradi endocervikalnega adenokarcinoma in situ je bolnica živa brez znakov bolezni. Obravnava bolnikov z redkimi boleznimi je zahtevna in temelji predvsem na spoznanjih, pridobljenih iz objav posameznih primerov v medicinski literaturi. To je tudi razlog za prikaz naše bolnice.

Uvod

Incidenca adenokarcinoma (AC) materničnega vratu se povečuje po vsem svetu in trenutno adenokarcinom cerviksa predstavlja > 20 % vseh rakov materničnega vratu. Zgodnji invazivni AC predstavlja le 12 % vseh površinsko invazivnih tumorjev. Incidenca adenokarcinoma in situ (AIS) se povečuje predvsem med ženskami, ki še niso rodile in prvorodnicami. Zgodnji AC ima dobro prognozo; 5-letno preživetje je > 80-%. Ploščatocelični (SCC) in adenokarcinom materničnega vratu se v marsičem razlikujeta, npr. v anatomskega izvora, dejavnih tveganja, prognozi, vzorcu in poteh širjenja bolezni in pogostnosti metastaz. Razlikovanje med zgodnjim invazivnim adenokarcinomom in AIS je pogosto težavno in subjektivno in je veliko težje v primerjavi z diagnozo zgodnjega/površinsko invazivnega SCC. Mnenja o optimalnem načinu zdravljenja zgodnjega invazivnega AC so različna. Čeprav je kurativno zdravljenje ključnega pomena, je ohranitev plodnosti pri mlajših bolnicah pomembna in s tem vpliva na izbiro zdravljenja, od le konizacije do radikalne histerektomije z odstranitvijo medeničnih bezgavk. Kirurško zdravljenje, pri katerem ohranimo

jajčnike in njihovo funkcijo, je zaželeno predvsem pri ženskah v generativnem obdobju.

Pri invazivnem adenokarcinomu cerviksa so pogosteje prisotne metastaze v jajčnikih, metastaze v bezgavkah in hematogeno razsejane metastaze. Nekatere študije so pokazale, da se pri bolnicah bolezni lahko ponovi kot zasevek v jajčnikih tudi, ko je bil tumor cerviksa le zgodnje invazivni adenokarcinom ali celo adenokarcinom in situ. Tega se je še zlasti pomembno zavedati zato, ker zasevek adenokarcinoma cerviksa histološko lahko povsem posnema histološko sliko primarnega mucinoznega tumorja jajčnika in je zato pri diferencialni diagnostiki mucinoznega tumorja jajčnika, tudi ko ima bolnica v anamnezi podatek o predhodno diagnosticiranem adenokarcinomu cerviksa in tudi če je ta bil le AIS ali začetno invaziven AC, z dodatnimi metodami treba izključiti možnost, da tumor jajčnika predstavlja zasevek tumorja cerviksa in ne primarni tumor jajčnika.

Ta predstavitev primera je eden redkih primerov dokazane metastaze na jajčnikih pri AIS cerviksa brez nedvomno prisotne invazivne komponente.

Prikaz primera

37-letna ženska, ki je trikrat rodila, je bila sprejeta na naš ginekološko-onkološki oddelek. Izvid brisa PAP materničnega vratu je pokazal atipične žlezne celice. Opravila je kolposkopijo, biopsijo materničnega vratu in abrazijo cervikalnega kanala. Histopatološka preiskava je pokazala AIS. Anamneza je bila do takrat brez posebnosti. Ni prejela hormonskega zdravljenja, imela je neobremenilno družinsko anamnezo, njen ITM je bil normalen.

Pri bolnici smo opravili konizacijo. Histološki pregled vzorca, ki je bil pregledan v številnih serijskih rezinah (skupaj šestdeset), je pokazal obsežen AIS brez nedvomnih fokusov invazije. Prisotnih je bilo nekaj žarišč, sumljivih za zgodnjo invazijo, v obliki redkih posameznih manjših žlez v stromi, ki so v primerjavi z okolnim AIS bile obdane z intenzivnejšim vnetnim infiltratom, vendar ni bilo prepoznati jasne slike invazije v stromo. Tumorske celice so bile imunohistokemično difuzno močno pozitivne za p16. Robovi konusa niso bili zajeti s tumorjem, v nekaterih predelih je bil AIS le blizu ekscizijskega roba.

Bolnica je bila predstavljena na ginekološko-onkološkem konziliju, kjer so priporočali enostavno histerektomijo. Laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija je bila opravljena v treh mesecih po konizaciji. Med operacijo smo ugotovili, da sta bila oba jajčnika makroskopsko brez posebnosti. Pooperativni potek je bil brez posebnosti. Histološki pregled vzorca je pokazal majhno območje AIS endocervikalno brez očitne invazije. Endometrij in miometrij sta bila brez posebnosti. Bolnica je bil pooperativno ponovno predstavljena na ginekološko-onkološkem konziliju, na katerem dodatnega zdravljenja niso priporočali. Pet mesecev po operaciji so bile vrednosti CA 125, CA 15-3, CA

19-9 in CEA v krvi normalne. Devetnajst mesecev po operaciji smo pri bolnici ugotovili hitro rastočo bolečo tumorsko maso v trebuhu. Ultrazvok trebuha je pokazal tumor s cistično in solidno komponento, ki se je nahajal levo v spodnjem delu trebuha. CT je pokazal tumor levega jajčnika, premera 10 cm. Gospa je bila ponovno operirana, napravili smo obojestransko adnektomijo, omentektomijo, več peritonealnih biopsij in odvzeli izpirek trebušne votline za citološko verifikacijo. Pelvične in paraaortne bezgavke niso bile tipno povečane. Po operaciji v trebuhu ni bilo makroskopskega ostanka bolezni. Histološki izvid intraoperativno opravljenega zmrzlega reza je kazal na primarni mucinozni adenokarcinom jajčnika. Končna histološka preiskava je pokazala, da je tumor morfološko podoben primarnemu cervikalnemu adenokarcinomu (prisotne so bile velike površine cističnih žleznih predelov, obdanih z atipičnim epitelom z visoko mitotsko aktivnostjo in prominentno apoptozo), vendar so bili v tumorju jajčnika prisotni tudi solidni predeli tumorja s celicami, ki so kazale intracitoplazmatsko mucinogenezo, delno pečatnoceličnega tipa, ki pa niso bile prisotne v primarnem tumorju materničnega vratu. Imunofenotip tumorskih celic (obeh morfološko različnih komponent) se je povsem ujemal z metastatskim adenokarcinomom materničnega vratu. Vse celice so bile difuzno, močno pozitivne na p16, CK7 in CEA, reakcije za ER, PR in CK 20 so bile popolnoma negativne, zato je bila končna patohistološka diagnoza metastaza cervikalnega adenokarcinoma. Levi jajcevod, desni adneksi ter vzorci potrebušnice in omentuma so bili brez posebnosti. Malignih celic v izpirku niso našli. Pooperativni potek je bil brez posebnosti. Bolnica je bila predstavljena pooperativno na ginekološko-onkološkem konziliju, ki je priporočil adjuvantno kemoterapijo s karboplatinom in paklitakselom. Pet mesecev po operaciji je bolnica zaključila s šestimi cikli kemoterapije. Pet let po diagnozi zgodnjega invazivnega adenokarcinoma materničnega vratu je živa in brez bolezni.

Zaključek

Čeprav se zgodnje invazivni adenokarcinom materničnega vratu lahko sinhrono ali metahrono razširi na jajčnik, je to redek pojav, zato verjamemo, da je operacija z ohranitvijo jajčnikov v teh primerih upravičena. Ker so zasevki v jajčniku pogosto unilateralni in morfološko lahko povsem posnemajo histološko sliko primarnega mucinoznega tumorja jajčnika (atipičnega proliferativnega oz. borderline ali malignega), je postavitev diagnoze lahko zelo težavna in pogosto brez uporabe dodatnih imunohistokemičnih in/ali molekularnogenetskih metod nemogoča.

Iz obravnavanega primera ter tudi iz omejenih podatkov iz literature ugotavljamo, da je prognoza teh bolnic, za razliko od bolnic, pri katerih je prišlo do razsoja bolezni v jajčnik pri primarno napredovalem jasno invazivnem adenokarcinomu cerviksa, relativno ugodna, kar nakazuje, da je lahko način zdravljenja

teh bolnic drugačen, najverjetneje upravičeno lahko manj radikalen. Vzrok bolj indolentnemu poteku bolezni pri teh bolnicah je najverjetneje v mehanizmu širjenja, ki je drugačen v primerjavi z mehanizmi oz. naravo širjenja bolezni pri napredovalih adenokarcinomih materničnega vratu.

Viri in literatura

1. Bray F, Carstensen B, Moller H, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(9):2191-9.
2. Chan PG, Sung HY, Sawaya GF. Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old. *Obstet Gynecol.* 2003;102(4):765-73.
3. Bull-Phelps SL, Garner EI, Walsh CS, Gehrig PA, Miller DS, Schorge JO. Fertility-sparing surgery in 101 women with adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2):316-9.
4. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S43-103.
5. Reynolds EA, Tierney K, Keeney GL, et al. Analysis of outcomes of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix by treatment type. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1150-7.
6. Smrkolj S, Pogacnik RK, Slabe N, Rakar S. Clinical outcome of patients with FIGO stage IA2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):68-71.
7. Touhami O, Plante M. Should ovaries be removed or not in (early-stage) adenocarcinoma of the uterine cervix: a review. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):384-8.
8. Meglic L, Pogacnik RK, Rakar S, Smrkolj S. Clinical outcome of patients with microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(4):296-9.
9. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2006;101(2):234-7.
10. Nakanishi T, Wakai K, Ishikawa H, et al. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2001;82(3):504-9.
11. Chang MC, Nevadunsky NS, Viswanathan AN, Crum CP, Feltmate CM. Endocervical adenocarcinoma in situ with ovarian metastases: a unique variant with potential for long-term survival. *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29(1):88-92.
12. Ronnett BM, Yemelyanova AV, Vang R, et al. Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(12):1835-53.

ZASEVEK TUMORJA SERTOLIJEVIH CELIC V DIMELJSKI BEZGAVKI – CITOMORFOLOŠKA SLIKA

Alenka Repše Fokter, Daja Šekoranja

Splošna bolnišnica Celje, Oddelek za patologijo in citologijo

Povzetek

Tumorji Sertolijevih celic so zelo redki tumorji iz skupine t.i. »sex cord« stromalnih tumorjev jajčnikov. Uporaba aspiracijske biopsije s tanko iglo (ABTI) je v njihovi diagnostiki redko opisana, in sicer le v posameznih prikazih primerov. V prispevku predstavljamo primer 48-letne bolnice, pri kateri smo opravili tankoigelno aspiracijsko biopsijo suspektne povečane bezgavke ingvinalno desno. V bogato celičnih vzorcih so bile zajete posamično in v skupinah ležeče celice z unimorfnimi, okroglimi in ovalnimi jedri ter obilica ekstracelularne globularne hialine substance. Na osnovi morfološke slike, imunocitokemičnih reakcij (kalretinin +, citokeratini +, epitelijski membranski antigen -) in anamneze tumorja Sertolijevih celic v preteklosti smo postavili diagnozo zasevka le-tega v ingvinalni bezgavki.

Uvod

Tumorji Sertolijevih celic so zelo redki tumorji, ki jih uvrščamo v skupino t.i. »sex cord« stromalnih tumorjev jajčnikov. Običajno se pojavljajo pri mlajših ženskah (srednja starost 30 let), unilateralno, povprečno merijo v premeru 9 cm. V histološki sliki ne-degenerativne hude jedrne atipije, povišana mitotska aktivnost in nekroze napovedujejo maligni klinični potek, ki je sicer redek.

Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) je pri diagnostiki tumorjev jajčnikov redko uporabljena, največkrat pri mladih ženskah s cističnimi tumorji, kjer stremimo k čim bolj konzervativni obravnavi za ohranitev plodnosti, ter pri bolnicah z metastatskimi tumorji. Objavljene so le redke raziskave o oceni uspešnosti citološke diagnostike pri teh tumorjih, vendar kažejo dobre rezultate, pri čemer je po podatkih iz literature občutljivost citološke preiskave 85-% in specifičnost 98- do 100-%. Uporaba ABTI v diagnostiki tumorjev Sertolijevih celic je opisana v le izjemno redkih posameznih prikazih primerov. Imunocitokemično barvanje je praviloma ključnega pomena, in sicer je značilna pozitivnost za inhibin in/ali kalretinin ter citokeratine, epitelijski membranski antigen (EMA) in neuroendokrini označevalci (npr. kromogranin) pa so negativni.

Prikaz primera

V prispevku predstavljamo primer 48-letne bolnice, pri kateri smo opravili tan-koigelnno aspiracijsko biopsijo suspektne povečane bezgavke ingvinalno desno. Bolnica je bila štiri leta pred punkcijo operirana na rodilih na Ginekološki kliniki v Ljubljani. Histološki izvid je govoril za metastatski tumor Sertolijevih celic jajčnikov, z nekrozami in visoko mitotsko aktivnostjo (>7 mitoz na 10 polj velike povečave).

V vseh naših citoloških vzorcih je bilo zelo veliko celic (Slika 1A). Zajete so bile posamično in v skupinah ležeče celice z unimorfnimi, okroglimi in ovalnimi jedri. Nekaj je bilo tudi rozetam podobnih struktur (Slika 1B). Jedra niso bila izraziteje hiperkromna, so pa bili v večini celic vidni nukleoli. Citoplazma je bila različno obilna, nehomogena in slabše omejena. Številna so bila tudi gola jedra brez ohranjene citoplazme. Obilica hialine, ekstracelularne globularne substance je bila v preparatih, obarvanih po Giemsi, rožnata (Slika 1C), v preparatih, obarvanih po Papanicolaou, pa modrikasta (Slika 1D). Pri imunocitokemičnih barvanjih so bile celice pozitivne za kalretinin, CAM 5.2 in WT1, fokalno pozitivne za CK AE1/AE3 in negativne za EMA (Slika 2, A-D), s čimer smo potrdili zasevek tumorja Sertolijevih celic v bezgavki.

Naknadno smo izvedeli, da je bila bolnica prvič operirana v Splošni bolnišnici Celje leta 2003 (v starosti 35 let) zaradi tumorja desnega jajčnika, nato je bila napotena na Onkološki inštitut Ljubljana, kjer so ji svetovali popolno odstranitev rodil, za kar se ni odločila, ter letne kontrole, ki jih je opustila l. 2006. Kmalu po citološki punkciji je bolnica umrla zaradi metastatskega tumorja jajčnikov z zasevki v medeničnih kosteh in jetrih.

Zaključek

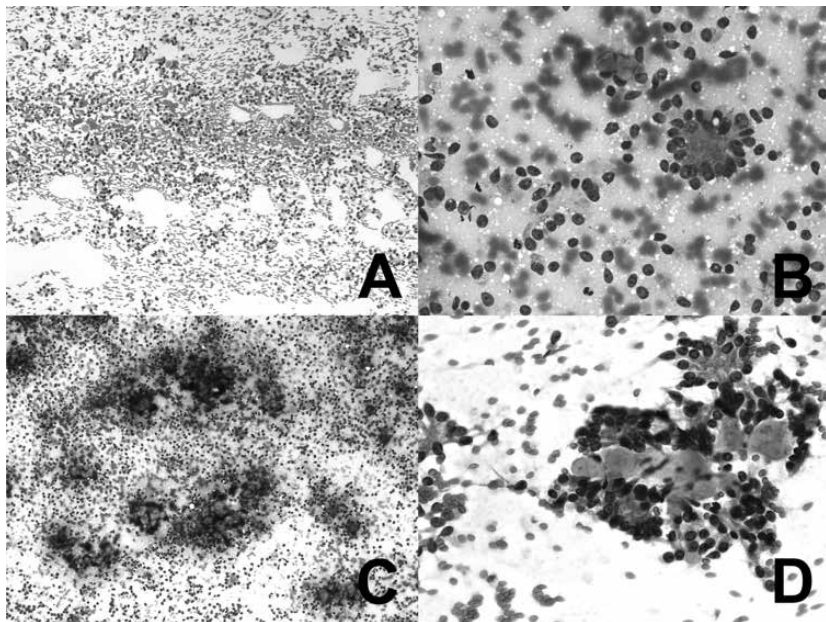
Tumorji Sertolijevih celic so redki. Zaradi pomanjkanja izkušenj in podobnosti z drugimi neoplazijami sama citomorfološka slika ni dovolj značilna za postavljanje zanesljive citološke diagnoze, praktično nujna je uporaba imunocitokemičnih barvanj.

Literatura

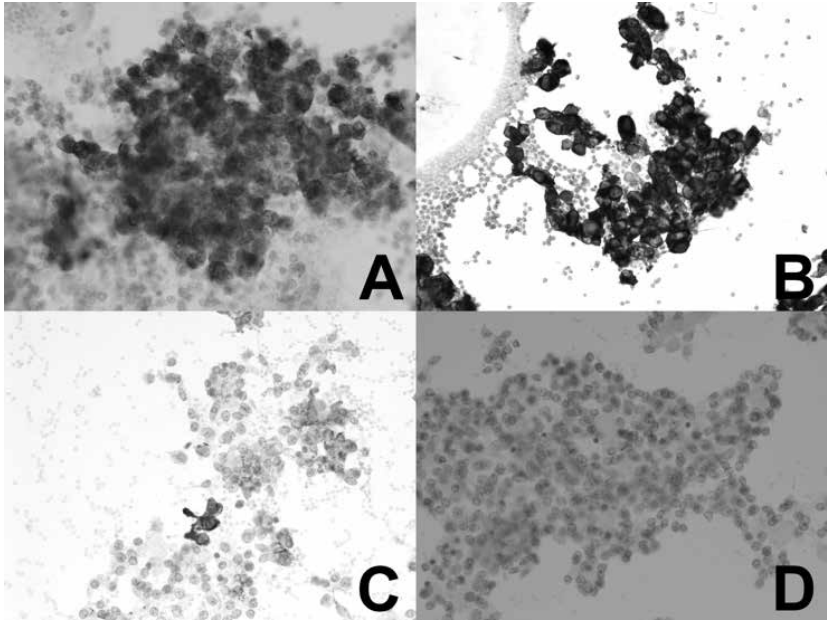
1. Goel S, Agarwal D, Goel N, Naim M, Khan T, Ekrammullah. Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration Cytology In Ovarian Neoplasms: An Assessment Of Diagnostic Accuracy And Efficacy And Role In Clinical Management. The Internet Journal of Pathology. 2011;11(2).
2. Gupta N, Rajwanshi A, Dhaliwal L, Khandelwal N, Dey P, Srinivasan R et al. Fine needle aspiration cytology in ovarian lesions: an institutional experience of 584 cases. Cytopathology. 2011;23(5):300-307.
3. Nielsen K, Jacobsen G. Malignant Sertoli cell tumour of the testis. APMIS.

1988;96(7-12):755-760.

4. Reichert, Roger A. Diagnostic Gynecologic And Obstetric Pathology. 1st ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012. Print.
5. Watson B, Siegel C, Ylagan L. Metastatic ovarian Sertoli-cell tumor: FNA findings with immunohistochemistry. Diagnostic Cytopathology. 2003;29(5):283-286.



Slika 1: Sertoli-celični tumor. A. Bogat celični vzorec z unimorfno populacijo celic (Papanicolaou, 100x). B. Rozeti podobna skupina in številne posamično ležeče celice (Giemsa, 400x). C. Otočki globularne rožnate substance (Giemsa, 100x). D. Otočki globularne modrikaste substance (Papanicolaou, 400x).



Slika 2. Imunocitokemično barvanje Sertoli-celičnega tumorja. A. Kalretinin pozitivno. B. CAM 5.2 pozitivno. C. CK AE1/AE3 fokalno pozitivno. D. EMA negativno.

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA BOLNICE Z RAKOM MATERNIČNEGA VRATU: NOVI PRISTOPI V ZDRAVLJENJU GINEKOLOŠKIH RAKOV Z BRAHITERAPIJO

Helena Barbara Zobec Logar

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije

Povzetek

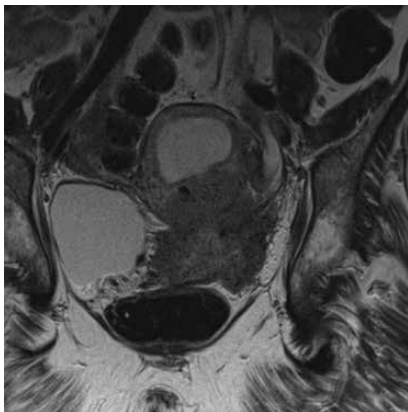
3D adaptivna brahiterapija predstavlja zlati standard sodobnega zdravljenja raka materničnega vratu. Napredovali raki materničnega vratu z zajetostjo parametrijev, paravaginalnega tkiva in drugih okolnih struktur, poleg intrakavitarne potrebujejo še dodatek intersticijske komponente obsevanja. Novi pristopi v brahiterapiji pomenijo izdelavo individualno prilagojenih aplikatorjev za določeno bolnico in za določen tumor. Na ta način se izboljša pokritost tarčnega volumna s predpisano dozo. Dobro lokalno zdravljenje pomeni dobro lokalno kontrolo. Kljub dobremu lokalnemu zdravljenju z obsevanjem pa pri približno petini radikalno zdravljenih bolnic pride do sistemskega razsoja bolezni. Izziv za bodočnost ostaja, kako zmanjšati možnost sistemskega razsoja bolezni.

Uvod

Temeljno zdravljenje večine ginekoloških rakov, v prvi vrsti raka materničnega vratu in nožnice, sloni na kombinaciji zunanjšega obsevanja in brahiterapije. Temelji 3D adaptivne brahiterapije segajo v leto 2005. Takrat sta bila s področja brahiterapije objavljena dva članka, ki sta postavila mejnik med 2D in 3D brahiterapijo. Predpis doze na točko A je zamenjal volumski pristop in predpis doze na tarčni volumen, ki so ga poimenovali visokorizični tarčni volumen (angl. high risk tumor volume HR-CTV). Magnetna resonanca (MR), ki služi kot podlaga za vrisovanje tarčnega volumna in rizičnih organov, zahteva uporabo MR- kompatibilnih aplikatorjev. Razvili so se novi aplikatorji, ki omogočajo kombinirano uporabo intrakavitarne in intersticijske komponente obsevanja, s tem pa tudi boljšo pokritost tumorja. Še vedno pa predstavljajo bolnice z lokalno napredovalimi raki, kljub novim principom zdravljenja in sodobni tehnologiji, izziv za tistega, ki jih zdravi.

Prikaz primera

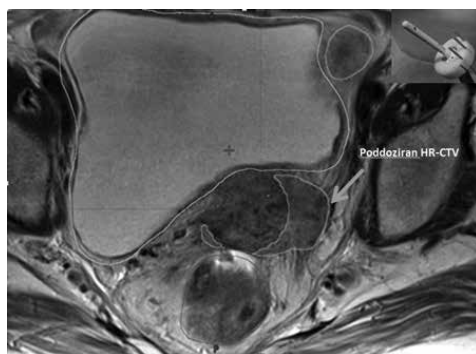
Pri 65-letni bolnici je bil ugotovljen napredovali ploščatocelični rak materničnega vratu stadija IIIb po klasifikaciji FIGO, velikosti 6x5x7 cm. Tumor je segal do spodnje tretjine nožnice, zajemal je oba parametrija, levo do medenične stene in povzročil obstruktivno uropatijo leve ledvice (slika 1). V levi sečevod je bil vstavljen splint. Zamejitvene preiskave so izključile razsoj bolezni. Na PET-CT so bile vidne reaktivne bezgavke v mediastinumu in obeh hilusih in najverjetneje vnetne spremembe v levem spodnjem pljučnem režnju. Pred obsevanjem je bila pri bolnici opravljena laparoskopska pelvična limfadenektomija (LPL). MR medenice po LPL je pokazal že opisani tumor materničnega vratu, paraaortno levo v višini tretjega ledvenega vretenca 9 mm veliko sumljivo bezgavko in pooperativne serome po odstranitvi bezgavk. Manjše bezgavke so bile vidne tudi ob iliakalnem žilju. Patohistološki izvid LPL ni pokazal zasevkov v bezgavkah (0/22 bezgavk). Radiolog je po ponovnem posvetu glede pozitivne bezgavke ledveno v luči negativne histologije in izvida PET-CT menil, da ne gre za sumljivo bezgavko. Pri bolnici je bilo indicirano zdravljenje z radikalnim obsevanjem s sočasno kemoterapijo. Skupaj je prejela štiri cikle kemoterapije s cisplatinom, zadnjega v znižanem odmerku zaradi znižane vrednosti očistka kreatinina. Ob koncu zunanega obsevanja je bila sprejeta za brahiterapijo.



Slika 1. Lokalno napredovali rak materničnega vratu z zajetostjo obeh parametrijev, levo do medenične stene.

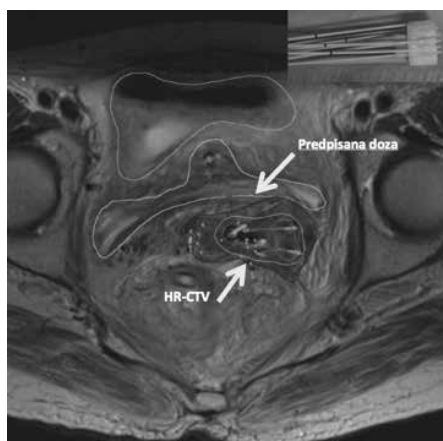
Pri posegu pa so nastopile težave. Po dilataciji cervikalnega kanala smo v maternično votlino vstavili sondo. Klasičen aplikator, obroček s kapico z odprtini za vzporedne igle, ki ga uporabljamo za kombinirano intrakavitarno

in intersticijsko aplikacijo, zaradi ozke nožnice nismo uspeli vstaviti. Intrakavitarna aplikacija (obroček brez kapice in sonda) pa za obsežen tumor z zajetjem parametrijev ni omogočala dobrega pokritja tarčnega volumna (pokritost HR-CTV 72-%). To je bil razlog, da smo se odločili za nekajdnevno dilatacijo nožnice z vaginalnimi vložki različnih velikosti. Po takšni razširitvi nožnice smo sicer uspešno vstavili obroček s kapico in vzporedne igle, vendar je še vedno ostal del tarčnega volumna zunaj predpisane doze 18,5 Gy (poddoziran HR-CTV na sliki 2).



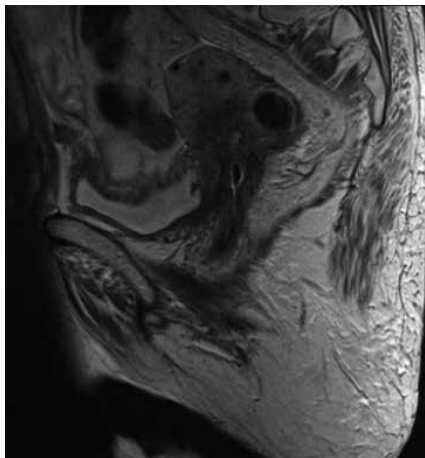
Slika 2. Klasična kombinirana intrakavitarna in intersticijska aplikacija. Aplikator je prikazan na manjši sliki. S puščico označen volumen poddoziranega HR-CTV.

Vsled tega smo se odločili za implantacijo s pomočjo nestandardnega aplikatorja, prikazanega na sliki 3. Dosegli smo odlično (99,4-%) pokritost HR-CTV.



Slika 3. Implantacija raka materničnega vratu z aplikatorjem na sliki zgoraj desno. Tarčni volumen je pokrit s predpisano dozo (označeno s puščicama).

Tri mesece po zaključku zdravljenja kontrolna MR-preiskava medenice ni pokazala ostanka tumorja (slika 4).



Slika 4. MR-preiskava po zaključku zdravljenja -na sliki miomatozna maternica brez ostanka tumorja.

Na žalost je pri bolnici približno pol leta po zaključku zdravljenja prišlo do razsoja bolezni. Predvidena je bila za sistemsko zdravljenje s kemoterapijo, ki pa ga gospa na žalost ni več dočakala.

Zaključek

3D adaptivna brahiterapija predstavlja zlati standard sodobnega zdravljenja raka materničnega vratu. S kombinacijo intrakavitarnih in intersticijskih komponente z uporabo standardnih aplikatorjev dosežemo dobro pokritost tarčnega volumna pri večini bolnic. Individualni pristop k zdravljenju prihaja v poštev predvsem pri bolj zapletenih primerih, kjer z uporabo standardnih aplikatorjev tarčnega volumna ne uspemo ustrezno pokriti. Individualni pristop pomeni izdelati ustrezen aplikator za določeno bolnico in za določen tumor. Individualno izdelani aplikatorji so različni, eno izmed zanimivih možnosti izdelave nudi 3D tisk.

Viri in literatura

1. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV *Radiother Oncol* 2005; 74: 235-45.
2. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006; 78: 67-77.
3. Zobec Logar HB, Hudej R. Individualized approach to brachytherapy in cervical cancer patient: a case report study. *Radiother Oncol*, ESTRO 35 abstract book 2016. Abstract number E35-2023.

PRIKAZ PRIMERA NEPOPOLNEGA ZDRAVLJENJA RAKA DOJK

Nina Čas Sikošek

UKC Maribor, Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk

Uvod

Delamo v času, ko je zavedanje posameznika o njegovih pravicah v vlogi bolnika vedno večje. Sodelovanje bolnikov pri odločanju sicer pomeni hvalevreden napredek, po drugi strani pa se žal v koristno sodelovanje vpletajo tudi negativni elementi, npr. neustrezna informiranost bolnikov s strani medijev (internet, revije ipd). Res je, da bi bolniki morali bolj verjeti strokovnjakom kot internetnim informacijam, vendar bi se morali tudi mi zdravniki bolj prilagajati zahtevam novih časov. V ta namen bo v članku prikazan primer zdravljenja raka dojk, ki s strokovnega vidika ni bil optimalen ravno zaradi upoštevanja želja in volje bolnice.

Primer 1

47-letna gospa pride v ambulantno CBD 18. 11. 2015 zaradi 2,5 cm velike zatrdline, ki jo tipa že dva meseca. Pri pregledu zdravnik opiše tudi povečane in boleče bezgavke v levi pazduhi. Še isti dan opravimo mamografijo, ki pokaže 2,3 velik lobuliran tumor v 1. kvadrantu leve dojke in povečane bezgavke v levi pazduhi. Opravimo UZ, kjer je vidna 2,5 cm velika zvezdasta senca, opravljena DIB tumorja v levi dojki. Histologija 25. 11. 2015 pokaže, da gre za invazivni duktalni G2 karcinom z limfovaskularno invazijo, opravimo tudi citološko punkcijo 1,1 cm velike, v celoti hipoehogene bezgavke, ki je pozitivna. Iz stebričkov tumorja določeni HR (ER 90%, PR 15%, Ki 67 7%, Her2 neg).

Gospo predlagamo kvadrantektomijo in odstranitev pazdušnih bezgavk. Gospa poseg začasno zavrne zaradi zdravljenja s homeopatijo.

Ponovno je prišla na pregled v začetku januarja in marca. Na obeh pregledih opažamo sicer stagnacijo rasti tumorja, vendar porast bezgavk, tako po velikosti kot po številu.

Na pregledu 29. 3. 2016 se bolnica odloči za operacijo, in sicer ohranitveno. 6. 4. 2016 tako opravimo kvadrantektomijo z odstranitvijo pazdušnih bezgavk.

Histološko je tumor velik 2 cm (ER 70%, PR 20%, Ki67 5%, Her2 neg), odstranjenih 18 bezgavk, od tega 8 pozitivnih.

Po operaciji predlagamo kemoterapijo, ki jo gospa zavrne. Prav tako zavrne obsevanje. Sprejela je hormonsko zdravljenje s tamoksifenom, ki naj bi ga redno jemala.

22. novembra ponovno pride v našo ambulanto pod oznako nujno. Tokrat zaradi zatrdline v levi pazduhi. Opravimo klinični pregled, kjer je v pazduhi levo tipati le fibrozo po operaciji, zatipamo pa manjšo zatrdlino v medialnem robu brazgotine. UZ na tem mestu pokaže 8 mm veliko hipoehogeno zvezdasto senco. Predlagamo DIB, ki pa jo bolnica odkloni. V decembru pride na redno kontrolo v CBD med spremljanjem in prejme napotnico za UZ dojke. V januarju smo tega opravili skupaj z DIB, ki potrди lokalno ponovitev bolezni. Gospa ne želi mastektomije, zato pred ponovno operacijo opravimo MRI, ki pokaže solitarni recidiv, velik 1 cm, brez suspektnih bezgavk v levi pazduhi. Konec marca opravimo tumorektomijo. Gre za 1,2 cm velik ID G2 karcinom, ki je visoko hormonsko odvisen ER 100%, PR 70%, Ki 67 15%, Her2 neg(0).

Zaključek

Dokazano je, da odloženo (več kot štiri mesece od postavitve diagnoze) ali zavrnjeno zdravljenje pomembno vpliva na preživetje. Celostno 5-letno preživetje je zmanjšano skoraj za polovico. Zmanjšanje preživetja je najbolj signifikantno pri stadiju II in III. Dostikrat so to mlajše bolnice, ki imajo že tako bolj agresivne oblike bolezni in odložen začetek zdravljenja (> 6 tednov) bistveno zmanjša 5-letno preživetje v primerjavi s tistimi, kjer zdravljenje pričnemo znotraj dveh tednov. Siminoff in Fetting sta raziskala dejavnike, ki vplivajo na odločitve o zavrnitvi dopolnilnega zdravljenja. Prišla sta do ugotovitve, da več ko ima bolnica informacij o zdravljenju in neželenih učinkih, večja je verjetnost, da bolnica zdravljenje zavrne. Ugotovila pa sta tudi, da bolj kot je prepričljiva razlaga nujnosti določenega zdravljenja, večja je verjetnost, da ga bolnica sprejme. Zato moramo biti zelo jasni ob podajanju dejstev in nujnosti zdravljenja. Predvsem moramo biti vztrajni pri spodbujanju jemanja dopolnilnih hormonskih zdravil, saj nam je njegovo redno jemanje bolj prikrito. V literaturi je opisano, da kar 22 % bolnic opusti hormonsko zdravljenje v prvem letu in med njimi je največ bolnic, mlajših od 44 let in starejših od 75 let. Seveda ima zgodnja opustitev zdravljenja tudi negativen vpliv tako na ponovitev bolezni kot tudi preživetje.

To so dejstva, ki se jih moramo zavedati ob podajanju in razlagi potrebnosti vseh oblik zdravljenja, in včasih je potreba po dobri razlagi, četudi nam lahko vzame veliko časa, prav tako pomembna kot draga zdravila.

Literatura

1. Barron TI, Connolly R, Bennett K, Feely J, Kennedy MJ. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer*. 2007;109(5):832–839.
2. Chen SJ, Kung PT, Huang KH, et al. Characteristic of the Delayed or Refusal Therapy in Breast Cancer Patients: A Longitudinal Population-Based Study in Taiwan, *Plos One*. 2015; 10(6): e0131305
3. Sario J. Breast cancer in the young patient, *The American surgeon*. 2010;76(12):1397-400.
4. Siminoff LA, Fetting JH. Factors affecting treatment decisions for a life-threatening illness:the case of medical treatment of breast cancer. *Soc Sci Med*. 1991;32:813-818.
5. Smith EC, Ziogas A, Anton-Culver H. Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ethnicity. *JAMA surgery*. 2013;148(6):516-23.

PRIKAZ BOLNICE S TUMORJEM SERTOLIJEVIH IN LEYDIGOVIH CELIC Z NADRASTJO RABDOMIOSARKOMSKE HETEROLOGNE KOMPONENTE

Tanja Burnik Papler¹, Borut Kobal¹, Snježana Frković Grazio²

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za ginekologijo

² Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Laboratorij za patologijo

Povzetek

Sertoli-Leydigovi tumorji jajčnika predstavljajo < 0,5 % primarnih tumorjev jajčnika. Pojavljajo se pri ženskah v reproduktivni dobi in so večinoma benigni. Različice tumorjev, ki vsebujejo heterologne mezenhimske elemente, so izjemno redke. Predstavili bomo klinični primer tumorja Sertolijevih in Leydigovih celic pri 70-letni bolnici. Tumor je bil zdravljen operativno, pri posegu smo dosegli popolno citoredukcijo. Histopatološki pregled tumorja je pokazal zmerno diferenciran tumor Sertolijevih in Leydigovih celic z retiformnimi področji in nadržastjo rabdomiosarkomske komponente. Po 7 mesecih se je bolnica vrnila z veliko tumorsko formacijo v trebuhu, ascitesom, desnostransko hidronefrozo in masivno pljučno embolijo. Zaradi slabega splošnega stanja je bilo indicirano le paliativno zdravljenje. Umrta je 15 dni po sprejemu v bolnišnico. Zaradi redkega pojavljanja tumorjev Sertolijevih in Leydigovih celic, še zlasti tistih z retiformnimi področji in malignimi mezenhimijskimi heterolognimi elementi, predstavlja njihovo zdravljenje velik izziv. Ker so ti tumorji redki, trenutno ni konsenza glede optimalnega načina zdravljenja teh bolnic. Potrebne so nadaljnje raziskave, ki bi vključile večje število kliničnih primerov z daljšim obdobjem spremljanja bolnic, s pomočjo katerih bi lahko opredelili, kakšno je optimalno zdravljenje bolnic s to vrsto tumorja.

Uvod

Tumorji Sertolijevih in Leydigovih celic so izredno redki in predstavljajo približno 0,5 % vseh primarnih tumorjev jajčnika. Večinoma so benigni in se v 90 % pojavljajo pri ženskah v reproduktivnem obdobju. Običajno so unilaterálni ter v 80 % hormonsko aktivni. Proizvajajo androgene, zato v serumu bolnic s tem tumorjem lahko najdemo povišane vrednosti testosterona in androstene-

diona. Eno tretjino odkrijemo zaradi kliničnih simptomov in znakov povečane proizvodnje androgenov (virilizacija, poglobitev glasu, plešavost po moškem tipu). Pri približno polovici bolnikov se klinična slika kaže s tumorsko maso v trebuhu, bolečino in povečanim obsegom trebuha. Po klasifikaciji WHO te tumorje delimo v dobro, zmerno in slabo diferencirane glede na stopnjo tubularne diferenciacije Sertolijeve komponente - pri dobro diferenciranih tumorjih Sertolijeve celice ne kažejo mitotske aktivnosti ali signifikantnih atipij in tvorijo odprte tubule, pri zmerno diferenciranih so običajno prisotni celularni lobuli Sertolijevih celic s pičlo citoplazmo, pri slabo diferenciranih prevladuje sarkomatoidna stroma, ki spominja na primitivno gonadalno stromo, zmerno diferencirana Sertoli-Leydigova komponenta pa je le minimalno prisotna, mitotska aktivnost je visoka. Ko so v tumorju področja podobna rete testis (v približno 15 %), tumor imenujemo retiformni (7). Heterologni mezenhimski ali epitelijski elementi so prisotni v do 20 % zmerno in slabo diferenciranih tumorjih Sertolijevih in Leydigovih celic ter pri tumorjih z retiformnim vzorcem. Heterologni elementi so lahko epitelijsko, heterologno mezenhimsko tkivo in tumorji, ki iz teh tkiv izhajajo (mucinozni gastrointestinalni epitel, hepatociti, skeletna mišica, rabdomiosarkom, nevroblastom). Mutacije gena DICER1 naj bi bile povezane s patogenezo teh tumorjev.

Prognoza tumorja je odvisna od starosti bolnice, stadija tumorja in stopnje diferenciacije. Petletno preživetje pri teh tumorjih je 95-% za stadij I in skoraj 0-% za stadij III in IV. Maligno se v 11 % obnašajo zmerno diferencirani, v 19 % tisti s heterolognimi elementi in v 59 % slabo diferencirani. Maligni potencial retiformne komponente ni znan, vendar je videti, da slabo vpliva na prognozo. Prav tako kaže, da prisotnost heterolognih mezenhimskih elementov poslabša prognozo.

Prikaz primera

Predstavljamo izjemno redek primer zmerno diferenciranega tumorja Sertolijevih in Leydigovih celic z obsežno nadržtjo heterologne rabdomiosarkomske komponente pri pomenopavzalni bolnici.

70-letna bolnica je bila poslana na našo kliniko zaradi nekaj dni trajajočih hudih bolečin v spodnjem delu trebuha desno. Pred sprejemom je opazila povečanje obsega trebuha, občasne bolečine v spodnjem delu trebuha desno in povečanje telesne teže za 4 kilograme. Sicer je bila zdrava, brez rednega zdravljenja, ginekoloških obolenj v preteklosti ni imela. Pri ginekološkem pregledu smo našli normalno nožnico in maternični vrat. Ob palpaciji je bila tipna gladka, premakljiva tumorska formacija, ki je segala iznad normalno velike maternice do popka. Na vaginalnem ultrazvoku je bila nad maternico vidna dobro prekrvljena, delno cistična, delno solidna tumorska formacija in majhna količina proste tekočine v Douglasovem prostoru. Računalniška tomografija (CT) je pokazala dobro omejeno, multilokularno, kompleksno tumorsko for-

macijo velikosti 19 x 12 x 21 cm, ki je izvirala iz področja desnih adneksov in zadebeljen (15 mm) endometriji. Rentgen prsnega koša ni pokazal metastaz. Serumska vrednost Ca 125 je znašala 135,5 U/ml, Ca 15-3, Ca 19-9, CEA so bili v mejah normale. Vrednost testosterona ni bila določena, saj je rutinsko ne določamo in ni bilo znakov androgenizacije. Napravili smo eksplorativno laparotomijo. Desni jajčnik s tumorsko formacijo je bil poslan na zmrzli rez, izvid je kazal na karcinom. Napravili smo histerektomijo s preostalimi levimi adneksi, apendektomijo, omentektomijo, pelvično in paraaortno limfadenektomijo ter biopsije peritoneja. Ob koncu posega ni bilo makroskopsko vidnih ostankov bolezni. Makroskopsko je bil tumor cističen in soliden z obsežnimi področji nekroze in krvavitev. Mikroskopsko je v tumorju močno prevladovala visoko maligna vretenastocelična, sarkomska komponenta tumorja, z visoko proliferacijsko aktivnostjo, znotraj katere je bilo morfološko videti celice z videzom rabdomioblastov – ta komponenta tumorja je bila tudi imunohistokemično pozitivna za dezmin in miogenin, kar je potrdilo diagnozo rabdomiosarkomske komponente tumorja. Na redkih mestih je bilo znotraj tumorja nekaj tračkov in gnezdec celic s svetlo citoplamo (videz Sertolijevih celic) in tesno ob njih celice z obilno eozinofilno citoplazmo (videz Leydigovih celic) - te celice so mestoma tvorile cistično dilatirane strukture. Imunohistokemično so bile oboje celice (svetle in bolj eozinofilne) pozitivne na inhibin in kalretinin, kar ustreza imunofenotipu Sertoli-Leydigovih celic. Postavljena je bila diagnoza zmerne diferenciranega tumorja Sertolijevih in Leydigovih celic z retiformnimi področji in nadržtjo heterologne rabdomiosarkomske komponente. Stadij tumorja je bil IA, zato je bil multidisciplinarni konzilij mnenja, da adjuvantno zdravljenje pri bolnici ni potrebno. Na prvem pregledu, 8 tednov po posegu, klinično in ultrazvočno ni bilo znakov ponovitve bolezni. Po 7 mesecih se je bolnica vrnila na kliniko z bolečinami v trebuhu, ascitesom in tipno tumorsko formacijo v trebuhu. Na CT je bila vidna 21 x 16 x 29 cm velika tumorska formacija, ki je izvirala iz medenice, ter poleg nje 10 x 15 x 15 cm velika tumorska formacija, ki se je širila izpod leve hemidiafragme proti vranici, in 3 x 4 x 5,6 cm velika tumorska formacija v hilusu vranice. Vidno je bilo še približno 2 litra ascitesa in masivno pljučno embolijo z desnostranskim srčnim popuščanjem. Serumski testosteron je bil zvišan (1,7 nmol/L). Bolnico smo zdravili s terapevtskimi odmerki nizkomolekularnega heparina, zaradi hidronefroze desno smo ji vstavili perkutano nefrostomo. Zaradi slabega splošnega stanja in razširjenosti bolezni je bila le v paliativni oskrbi. Umrla je 15. dan po sprejemu. Svojci so odstopili od obdukcije.

Zaključek

Tumorji Sertolijevih in Leydigovih celic so redki tumorji jajčnika, ki lahko vsebujejo primitivno gonadalno stromo in včasih heterologne elemente. Ker so ti tumorji zelo redki, ni standardnega pristopa k obravnavi teh bolnic. Enostranska adneksektomija naj bi zadoščala pri dobro diferenciranem tumorju. Pri

zmerno in slabo diferenciranem tumorju in prisotnosti heterolognih elementov pa je treba napraviti histerektomijo, obojestransko adnektomijo in staging. Adjuvantna kemoterapija je bila predlagana pri stadijih IB do IV, rekurentnem tumorju in tumorju s heterolognimi elementi, vendar ocena vpliva kemoterapije na prognozo še ni bila narejena. Grove s sodelavci je predlagal, da naj bi se pri tumorju, ki vsebuje sarkomsko komponento za dodatno zdravljenje odločali glede na odstotek le-te. Opisali so primer bolnice, ki je imela zmer-no diferenciran tumor Sertolijevih in Leydigovih celic z rabdomiosarkomsko komponento in ni prejela kemoterapije, kljub temu je bila štiri leta po posegu živa. Po drugi strani Prat s sodelavci pravi, da je ob prisotnosti mezenhim-ske komponente vedno potrebna kemoterapija, ne glede na stadij bolezni. V literaturi sta opisana dva primera tumorja Sertolijevih in Leydigovih celic z majhnimi področji rabdomiosarkomske komponente, ki sta imela benigni potek, in primer, ko je rabdomiosarkomska komponenta skoraj prerasla tumor in je prišlo do recidiva 6 in 10 mesecev po operaciji. Glede na navedeno kaže, da se tumor Sertolijevih in Leydigovih celic z obsežno rabdomiosarkomsko komponento obnaša agresivno in napoveduje slabo prognozo, ker pa je števi-lo opisanih primerov majhno, ne obstajajo smernice za zdravljenje in se kliniki o morebitnem adjuvantnem zdravljenju odločajo individualno.

Viri in literatura

1. Bhat RA, Lim YK, Chia YN, Yam KL. Sertoli- Leydig cell tumor of the ovary: analysis of a single institution database. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39:305–10.
2. Grove A, Vestergaard V. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor of intermediate grade with heterologous elements of rhabdomyosarcoma. A case report and a review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2006;10:288–93.
3. Gui T, Cao D, Shen K, et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2012;127:384–9.
4. Kostopoulou E, Taleran A. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor of intermediate differentiation with immature skeletal muscle heterologous elements. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:197–8.
5. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Zoung RH. WHO classification of tumors of female reproductive organs. Lyon: IARC; 2014.
6. Lou W, Cao D, Yang J, Guo L, Shen K. Retiform Sertoli-Leydig cell tumor of ovary in a 9-year-old girl: case report and review of the literature. *Int J Clin Oncol.* 2011;16:705–8.
7. McCluggage WG, McKenna M, McBride HA. CD56 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26:322–7.
8. Mooney EE, Nogales FF, Bergeron C, Tavassoli FA. Retiform Sertoli-Leydig cell tumours: clinical, morphological and immunohistochemical findings. *Histopathology.* 2002;41:110–7.

9. Osborn RH, Yannone ME. Plasma androgens in the normal and androgenic female: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 1971;26:195–228.
10. Prat J, Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli- Leydig cell tumors with heterologous elements. II. Cartilage and skeletal muscle: a clinicopathologic analysis of twelve cases. *Cancer.* 1982;50:465–75.
11. Roth LM, Anderson MC, Govan AD, Langley FA, Gowing NF, Woodcock AS. Sertoli - Leydig cell tumors a clinicopathologic study of 34 cases. *Cancer.* 1981;48:187–97.
12. Roth LM. Recent advances in the pathology and classification of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2006;25:199–215.
13. Schwartz PE, Price FV, Snyder MK. Management of ovarian stromal tumors. In: Rubin SC, Sutton GR, editors. *Ovarian Cancer 2001.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 383–98.
14. Wilkinson N, Osborn S, Young RH. Sex cord-stromal tumours of the ovary: a review highlighting recent advances. *Diagn Histopathol.* 2008;14:388–400.
15. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol.* 1985;9:543–69.
16. Zanotti KM. The clinical manifestations and diagnosis of Sertoli-Leydig cell tumors of the ovary. *CME J Gynecol Oncol.* 2002;7:129–33.

AVTORJI PRISPEVKOV ZA 30. ONKOLOŠKI VIKEND

Darja Arko

UKC Maribor

Sonja Bebar

Onkološki inštitut Ljubljana

Ana Blatnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Tanja Burnik Papler

UKC Ljubljana

Nina Čas Sikošek

UKC Maribor

Astrid Djurišič

Onkološki inštitut Ljubljana

Andreja Gornjec

Onkološki inštitut Ljubljana

Cvetka Grašič Kuhar

Onkološki inštitut Ljubljana

Snježana Frković Grazio

UKC Ljubljana

Marko Hočevar

Onkološki inštitut Ljubljana

Nina Jančar

UKC Ljubljana

Berta Jereb

Onkološki inštitut Ljubljana

Renata Košir Pogačnik

UKC Ljubljana

Borut Kobal

UKC Ljubljana

Mateja Krajc

Onkološki inštitut Ljubljana

Leon Meglič

UKC Ljubljana

Sebastjan Merlo

Onkološki inštitut Ljubljana

Špela Smrkolj

UKC Ljubljana

Maja Pakiž

UKC Maribor

Barbara Perić

Onkološki inštitut Ljubljana

Alenka Repše Fokter

SB Celje

Lucija Sorč

ZD Vrhnika

Darja Šekoranja

SB Celje

Erik Škof

Onkološki inštitut Ljubljana

Iztok Takač

UKC Maribor

Tanja Tašner

UKC Maribor

Aleš Vakselj

Onkološki inštitut Ljubljana

Branko Zakotnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Helena Barbara Zobec Logar

Onkološki inštitut Ljubljana

XXX. ONKOLOŠKI VIKEND SO PODPRLI:

**S satelitskim simpozijem je sodelovala:
Astrazeneca, podružnica v Sloveniji**

Drugi podporniki:

Amgen, podružnica v Sloveniji

Eli Lilly

Ewopharma d.o.o.

Janssen, farmacevtski del Johnson&Johnson

Kefo d.o.o.

Medias International d.o.o.

Merck

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji

Onkološki inštitut Ljubljana

Pfizer, podružnica Ljubljana

Pharma Swiss d.o.o.

Roche, farmacevtska družba d.o.o.

Servier Pharma

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija

Imam raka jajčnikov.

TESTIRAJ ME na prisotnost mutacije gena BRCA. ZDRAVI ME z zdravilom Lynparza.

Če ima bolnica z mutacijo gena BRCA ponovitev raka jajčnikov, občutljivega na platino, ji zdravilo Lynparza lahko pomaga v boju proti boleznim.¹

▼ Za to zdravlilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

LYNPARZA 50 mg trde kapsule

Sestava: Ena trda kapsula vsebuje 50 mg olapariba.

Indikacije: Zdravilo Lynparza je kot monoterapija indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z mutacijo gena BRCA (germinalno ali somatsko) pri katerih je prišlo do ponovitve slabo diferenciranega seroznega epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov in primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

Odmerjanje in način uporabe: Priporočeni odmerki zdravila Lynparza je 400 mg (osem kapsul) dvakrat na dan; to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 800 mg. Bolnice morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platine. Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni. Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora ustaviti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Lynparza morajo imeti bolnice potrjeno mutacijo gena BRCA (gen dovednosti za raka dojke), bodisi germinalno bodisi v tumorju. Mutacijsko stanje BRCA mora določiti izkušen laboratorij z validirano testno metodo. Genetsko svetovanje bolnicam z mutacijami BRCA je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo Lynparza se lahko pri bolnicah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina > 51 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka. Pri bolnicah z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je priporočeni odmerek 300 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila se pri bolnicah s hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne priporoča, saj ni podatkov o uporabi zdravila Lynparza pri teh bolnicah. Zdravilo Lynparza se lahko daje bolnicam z blago okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh A) brez prilagoditve odmerka. Uporabe zdravila Lynparza se ne priporoča pri tej skupini bolnic z zmerno ali hudo okvaro jeter, ker varnost in učinkovitost pri tej skupini bolnic nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza je za peraravno uporabo. Hrana vpliva na absorpcijo olapariba, zato morajo bolnice zdravilo Lynparza vzeti vsaj eno uro po jedi ter po možnosti ne smejo jesti do 2 uri po uporabi zdravila.

Kontraindikacije: Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: hematotoksični učinki: Pri bolnicah, zdravljenih z olaparibom, so bili opisani hematotoksični učinki,

ključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerne (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevropenije, trombocitopenije in limfocitopenije. Bolnice ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevajo po hematotoksičnih učinkih prehodnega zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je zato priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno. Če se pri bolnici pojavijo hudi hematotoksični učinki ali je odvisna od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in uvesti ustrezno hematološko testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično normalne še 4 tedne po prekinitvi uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. **Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija:** Pri majhnem številu bolnic, ki so prejemale olaparib, so poročali o pnevmonitisu, v nekaterih primerih tudi s smrtnim izidom. Če se pri bolnici pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali se jim pojavi kakšna radiološka nepravilnost, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Zdravilo Lynparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA. Sočasna uporaba olapariba s cepivi ali imunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Za presnovni očistek olapariba so preučeni odgovorni izločevalni CYP3A4/5, zato olapariba ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi in zmernimi induktorji tega encima. Sočasna uporaba olapariba z znanimi močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 prav tako ni priporočljiva. Če je treba sočasno uporabiti močne ali zmerne zaviralce CYP3A, je treba odmerki olapariba zmanjšati. Prav tako med zdravljenjem z olaparibom ni priporočljivo piti grenikivnega soka. *In vitro* je olaparib substrat efusnega prenašalca P-gp, zato lahko zaviralci P-gp povečajo izpostavljenost olaparibu. Olaparib *in vitro* zavira CYP3A4 ter *in vivo* predvidoma blago zavira CYP3A. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi olapariba z občutljivimi substrati CYP3A4 ali substrati, ki imajo ozko terapevtsko okno. Bolnike, ki sočasno

z olaparibom prejemajo substrate CYP3A z ozkim terapevtskim oknom, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati. *In vitro* so ugotovili indukcijo CYP1A2, 2B6 in 3A4, prav tako ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib inducira CYP2C9, CYP2C19 in P-gp, zato lahko olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in prenašalca prenašalkovine. *In vitro* olaparib zavira P-gp, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib poveča izpostavljenost OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Še zlasti je previdnost potrebna, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerim koli statinom.

Neželeni učinki: Zelo pogosti neželeni učinki: zmanjšanje apetita, glavobol, omotica, spremenen okus, navzea, bruhanje, driska, dispneja, utrujenost (vključno z astenijo), anemija, nevropenija, limfocitopenija, zvišanje kreatinina v krvi in povečanje povprečnega volumina eritrocitov (MCV). Pogosti neželeni učinki: bolečine v zgornjem delu trebuha, stomatitis in trombocitopenija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (01) 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

Plodnost, nosečnost in dojenje: Zdravilo Lynparza se ne sme uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije med zdravljenjem in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza. Zaradi možnega medsebojnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisлити o dodatni nehomonski kontracepciji in rednem opravljanju testov nosečnosti med zdravljenjem. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka.

Način izdajanja zdravila: zdravilo se izdaja le na recept.

Datum zadnje revizije besedila: December 2016 (sSPC208/16).

Imetnik dovoljenja za promet: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska.

Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600. **Prosimo, da pred predpisovanjem preberete celoten vzporedni glavni značilnosti zdravila.**

REFERENCA

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lynparza, december 2016



ZANJO IMA LAHKO VSAK PADEC RESNE POSLEDICE

Bolniki z osteoporozo so izpostavljeni njenim nevarnim posledicam. Z zdravilom Prolia® lahko skozi 3 leta značilno zmanjšamo tveganje za zlome kolka ali drugih ključnih kosti v primerjavi s placebom (P<0,05).¹ In ker bolniki dobro prenašajo subkutano injekcijo² vsakih 6 mesecev,³ lahko pomagata zaščititi njihove kosti.

Prolia® 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injektjski brizgi (denosumab) – SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

SESTAVA ZDRAVILA: Ena napolnjena injektjska brizga vsebuje 60 mg denosumaba v 1 ml raztopini (60 mg/ml). Pomolne snovi z znanim učinkom: Ena mililitr raztopine vsebuje 47 mg sorbitola (E420). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravljenje osteoporoze pri ženskah po menopavzi in pri moških z večjim tveganjem zlomov. Pri ženskah po menopavzi zdravilo Prolia® znatno zmanjša tveganje zlomov vrstene, nevtrastnih zlomov in zlomov kolka. Zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega z ablacijo hormonov pri moških z rakom na prostati, ki imajo večje tveganje zlomov. Pri moških z rakom na prostati, ki prejema zdravljenje z ablacijo hormonov, zdravilo Prolia® znatno zmanjša tveganje zlomov vrstene. **ODNEJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek zdravila Prolia® je 60 mg enkrat na 6 mesecev v enkratni subkutani injekciji znotraj, trebne ali zgornje delke roke. Bolniki morajo dobivati zadostne dodatke kalcija in vitamina D. Bolniki, zdravljeni z zdravilom Prolia®, morajo biti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika. **Bolniki z okvaro ledvic:** Prilagoditev odmerka ni potrebna. **Bolniki z okvaro jeter:** Varnost in učinkovitost denosumaba pri bolnikih z okvaro jeter nista raziskani. **Starostni bolniki (stanje > 65 let):** Prilagoditev odmerka ni potrebna. **Podatnični bolniki:** Uporaba zdravila Prolia® ni priporočljiva za podatnični bolnik (stanje < 18 let), ker njegov učinkovitost in varnost pri teh bolnikih nista dokazani. Za subkutano uporabo. Zdravilo mora aplicirati oseba, ki se je za injiciranje ustrežno usposobila. **KONTRAINDIKACIJE:** Hipokalcaemija in preobutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREDVIDNOSTI UKRPAJ:** **Dodatna kalcija in vitamina D:** Za vse bolnike je pomembno, da uživajo dovolj kalcija in vitamina D. **Zdravilna učinkovina:** Pomembno je, da identifikirate bolnike s tveganjem za hipokalcaemijo. Hipokalcaemijo je treba še pred začetkom zdravljenja odpraviti z zadostnim uživanjem kalcija in vitamina D. **Priporočljivo je klinično spremljanje koncentracije kalcija pred vsakim odmerkom, in pri bolnikih, ki so nagibni k hipokalcaemiji, v dveh tednih po prvem odmerku. Če se med zdravljenjem katerega koli bolnika pojavijo simptomi, ki so sumljivi za hipokalcaemijo, je treba izmeriti koncentracijo kalcija. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o simptomih, ki kažejo na hipokalcaemijo. Okužbe kože:** Pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Prolia®, se lahko pojavijo okužbe kože (predvsem celulitisi), ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje. Ob pojavu znakov ali simptomov celulitisa naj bolniki takoj pokličejo svojega zdravnika. **Osteonekroza čeljustine:** Pri bolnikih, ki imajo odprte lezije mehkih tkiv v ustih, je treba začetek zdravljenja/nov ciklus zdravljenja odložiti. Za bolnike s sočasnim dejavniki tveganja je pred zdravljenjem z zdravilom Prolia® priporočljivo zobozdravstveni pregled, vključno s preventivno zobozdravstveno oskrbo ter individualno oceno koristi in tveganja. Pri ocenjevanju bolnikovega tveganja za nastanek osteonekroze čeljustine je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja: Moč zdravlja, ki zavira resorpcijo kosti (kvejanje, večje z zoba mečnimi spojinami), pot uporaba (tveganje je večje v primeru parenteralne uporabe) in kumulativni odmerek zdravila, uporabljenega za zdravljenje resorpcije kosti, rak, sočasne bolezni (npr. anemijo, koagulopacijo, okužbo), kajenje, sočasna zdravila (kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiotenzinskih receptorjev glave in vratu), slabo ustno higieno, periodontalne bolezni, slabo prilagajanje se zobne proteze, že obstoječo zobno bolezen, invazivne zobozdravstvene posege, npr. ekstrakcijo zob. Vsem bolnikom je treba naročiti, da morajo vzdrževati dobro ustno higieno, redno opravljati zobozdravstvene preglede in med zdravljenjem z zdravilom Prolia® nemudoma obvestiti zdravnika. Če se pojavijo kakršni koli simptomi v ustih, npr. majhne rane, bolečina ali oteklina, rana, ki se ne ozdravi, ali cecdek. Med zdravljenjem je oživanje invazivnih zobozdravstvenih posegov dovoljeno le po skrbnem razmisleku in se jim je treba izogniti v bližini termina za odmerjanje zdravila Prolia®. Načrti za zdravljenje bolnikov, ki se jim pojavi osteonekroza čeljustine, je treba obkvaliti na podlagi tesnega sodelovanja med lektičnim zdravnikom in zobozdravnikom in s strani kirurga, ki ima izkušnje z osteonekrozo čeljustine. Razčisti je treba o začasnem prenehanju zdravljenja, dokler se to stanje ne razreši in se soplevieteni dejavniki tveganja ne odpravijo. Če je mogoče, je treba zmanjšati tveganje: Pojavijo se lahko že ob majhni poškodbi ali celo brez poškodbe, in sicer v subakutnem in difuznem predelu stegenice. Za te dogodke so značilni poskodni ali radiografski znaki. Podobni

zlozi, opisani v zvezi z bisfosfonati, so pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Prolia®, in so imeli zlom srednjega dela stegenice, opraviti tudi pregled druge stegenice. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisлити o prenehanju uporabe zdravila Prolia® ob vrednotenju bolnika glede na individualno oceno koristi in tveganja. Bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z zdravilom Prolia® zdravniku poročati o novi ali nenavadni bolečini v stegnu, kolku ali dimljah. Bolnike s takšnimi simptomi je treba preslikati glede nepopolnega zloma stegenice. **Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki vsebujejo denosumab:** Bolnikom, zdravljenim s zdravilom Prolia®, sočasno ne smete zdraviti z drugimi zdravili, ki vsebujejo denosumab. Iza preprečevanja skeletnih dogodkov pri odraslih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev. **Okvara ledvic:** Bolniki s hudo okvaro ledvic (ločitev kreatinina < 30 ml/min) ali bolniki na dializi imajo večje tveganje za pojav hipokalcaemije. Tveganje za pojav hipokalcaemije in za spremljajočo zvišano običajnega hormona se povečuje s povečano stopnjo okvare ledvic. Pri takšnih bolnikih so posebno pomembni ustrezno uživanje kalcija in vitamina D ter redne kontrole kalcija. **Suha naravnana guma:** Pokrovec igle na napolnjeni injektjski brizgi vsebuje suho naravno gumo (nabavni teleski), ki lahko povzroči alergijske reakcije. **Opozorila glede domovnih zdravil:** To zdravilo vsebuje sorbitol. Bolniki z redko prirojenoto motnjo intolerancije za fruktozo ne smejo uporabljati zdravila Prolia®. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 60 mg, kar pomeni, da je praktično „brez natrija“. **MESEBNO DOLOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBILKE INTERAKCIJ:** V študiji o medsebojnem delovanju zdravila Prolia® ni vpeljavno na farmakokinetiko midazolama, ki se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4). To kaže, da zdravilo Prolia® ne bi spremenilo farmakokinetike zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Kliničnih podatkov o sočasni uporabi denosumaba in hormonskega nadomestnega zdravljenja (testosterona) ni, vendar je možnost farmakodinamičnih medsebojnih delovanj predhodna majhna. Po izsledkih študije, opravljene pri prehodu z alendronatom na denosumab, predhodno zdravljenje z alendronatom pri ženskah po menopavzi z osteoporozo ni spremenilo farmakokinetike in farmakodinamične denosumaba. **NEŽELJENI UČINKI:** Neželeni učinki, poročani pri bolnikih in bolnikih z osteoporozo ter bolnikih z rakom na dojni ali bolnikih z rakom na prostati, ki so se zdravili z ablacijo hormonov: **Zelo pogosta (≥ 1/10):** bolečina v okončinah, mišično-skeletna bolečina. **Pogosta (1/100 do < 1/10):** okužba sečil, okužba zgornjih dihal, islas, katarakte, zaprtost, nelagodje v trebuhu, izpuščaji, ekcem. **Občasni (1/1.000 do < 1/100):** divertikulitis, celulitis, okužba ušesa. **Redki (1/10.000 do < 1/1.000):** preobutljivost na zdravilo, analitična reakcija, hipokalcaemija, osteonekroza čeljustine, atipični zlomi stegenice. V obdobju trženja zdravila so bili poročani o redkih primerih z zdravilom povezane preobutljivosti, vključno z izpuščajem, urtikarijo, otekanjem obraza, eritemom in anafilaktičnimi reakcijami. **FARMACEVTSKI PODATKI:** Shranjuje v hladilniku (2°C - 8°C). Ne zamrzujte. Zdravilo Prolia® se lahko shranjuje pri sobni temperaturi (do 25°C) do 30 dni v originalnem vsebniku. Ko vzamete zdravilo Prolia® iz hladilnika, ga morate uporabiti v 30 dneh. Raztopino ne smete injicirati. Če vsebuje delce, če je motna ali obarvana. Za preprečitev nelagodja na mestu dajanja je treba zagotoviti, da napolnjena injektjska brizga pred injiciranjem doseže sobno temperaturo (do 25°C), zdravilo pa je treba injicirati počasi. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injektjske brizge. Morebitni ostanek zdravila v napolnjeni injektjski brizgi je treba zavreči. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA TER IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Amgen Europe B.V., Minervum 700, NL-4817 BR Breda, Nozemska. **Dodatna pooblašena lahko dobijo lokalni pisarni:** Amgen zdravila d.o.o., Šmartinska 140, SI-1000 Ljubljana. **DATUM ZADNJE VEŽJLE BESCELE:** December 2016. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJE:** Maj 2017. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (<http://www.ema.europa.eu>). **Literatura:** 1. Cummings SR et al. N Engl J Med 2009; 361: 756-765. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Prolia®, Amgen, 2015.

AMGEN® 145 2017 0408215

PRVA REGISTRIRANA TERAPIJA
V 2. LINIJI ZA ZDRAVLJENJE
ADENOKARCINOMA ŽELODCA ALI
GASTRO-EZOFAGEALNEGA PREHODA*

CYRAMZA™
(ramucirumab)

UKREPAJTE ZDAJ

USPOSOBLJENI
ZA SPREMEMBE,
ZA NEPRIMERLJIVE
IZKUŠNJE

Skrajsjan povzetek glavnih značilnosti zdravila

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Cyramza 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg ramucirumaba. Ena 100-mililitrska viala vsebuje 100 mg ramucirumaba. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Cyramza je v kombinaciji s paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim rakom želodca ali adenokarcinomom gastro-ezofagealnega prehoda z napredovalo boleznijo po predhodni kemoterapiji, ki je vključevala platino in fluorouracil. Monoterapija z zdravilom Cyramza je indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim rakom želodca ali adenokarcinomom gastro-ezofagealnega prehoda z napredovalo boleznijo po predhodni kemoterapiji s platino ali fluorouracilom, za katere zdravljenje v kombinaciji s paklitakselom ni primerno. Zdravilo Cyramza je v kombinaciji s shemo FOLFIRI indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (mCRC), z napredovanim boleznijo ob ali po predhodnem zdravljenju z bevacizumabom, oksaliplatinom in fluorouracilom. Zdravilo Cyramza je v kombinaciji z docetakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedobroceličnim pljučnim rakom, z napredovano boleznijo po kemoterapiji na osnovi platine. **Odmernjanje in način uporabe** Zdravljenje z ramucirumabom morajo ustrezno in nadzirati zdravniki z izkušnjami v onkologiji. **Odmernjanje Rak želodca in adenokarcinom gastro-ezofagealnega prehoda** Priporočeni odmerek ramucirumaba je 8 mg/kg 1. in 15. dan 28-dnevnega cikla. Pred infuzijo paklitaksela. Priporočeni odmerek paklitaksela je 80 mg/m² in se daje z intravenskim infundiranjem, ki traja približno 60 minut, 1. 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla. Pred vsakim infundiranjem paklitaksela je treba pri bolnikih pregledati celotno krvno sliko in izvide kemičnih preiskav krvi, da se oceni delovanje jeter. Priporočeni odmerek ramucirumaba kot monoterapije je 8 mg/kg vsaka 2 tedna. **Kolorektalni rak** Priporočeni odmerek ramucirumaba je 8 mg/kg vsaka 2 tedna, dan z intravensko infuzijo pred dajanjem sheme FOLFIRI. Pred kemoterapijo je treba bolnikom odvzeti kri za popolno krvno sliko. **Nedobrocelični pljučni rak (NSCLC)** Priporočeni odmerek ramucirumaba je 10 mg/kg na 1. dan 21-dnevnega cikla, z antagonizmom histaminskih receptorjev H1. **Način uporabe** Po redčenju se zdravilo Cyramza daje kot intravenska infuzija v približno 60 minutah. Zdravilo ne dajejte v obliki intravenskega bolusa ali hitre intravenske injekcije. Da biste dosegli zahtevano trajanje infundiranja približno 60 minut, največja hitrost infundiranja ne sme preseči 25 mg/minuto, saj morate sicer podaljšati trajanje infundiranja. Bolnika je med infundiranjem treba spremljati glede znakov reakcij, povezanih z infuzijo, zagotoviti pa je treba tudi razpoložljivost ustrezne opreme za oživiljanje. **Kontraindikacije** Pri bolnikih z NSCLC je ramucirumab kontraindiciran, kjer gre za kavitacijo tumorja ali preplatenost tumorja z glavnimi žilami. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Trajno prekinite zdravljenje z ramucirumabom pri bolnikih, pri katerih se pojavijo resni arterijski tromboembolični dogodki, gastrointestinalne perforacije, krvavitve stopnje 3 ali 4, če zdravstveno pomembne hipertenzije ni mogoče nadzirati z antihipertenzivnim zdravljenjem ali če se pojavi fistula, raven beljakovin v urinu >3 g/24 ur ali v primeru netrotskega sindroma. Pri bolnikih z neuravnano hipertenzijo zdravljenja z ramucirumabom ne smete ustaviti, dokler z njima v kolikor obstoječa hipertenzija ni uravnanata. Pri bolnikih s ploščatocelično histologijo obstaja večje tveganje za razvoj resnih pljučnih krvavitve. Če se pri bolniku med zdravljenjem razvijejo zapleti v zvezi s celjenjem rane, prekinite zdravljenje z ramucirumabom, dokler rana ni povsem zaceljena. V primeru pojava stomatitis je treba lažjo ustno simptomatsko zdravljenje. Pri bolnikih, ki so prejeli ramucirumab in docetaksel za zdravljenje napredovalega NSCLC z napredovanim boleznijo po kemoterapiji na osnovi platine, so opazili trend manjše učinkovitosti z naraščajočo starostjo. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se izogibajo zanositvi med zdravljenjem z zdravilom Cyramza in jih je treba seznaniti z možnim tveganjem za nosečnost in plod. Ni znano, ali se ramucirumab izloča v materino mleko. **Neželeni učinki** **Žela opozorila** (*le-1/100*) nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, hipotalbunemija, hipertenzija, epistaksa, gastrointestinalne krvavitve, stomatitis, driska, protinurija, utrujenost/astenija, periferni edem, bolečina v trebuhu. **Pogosti** (*le-1/100 do <1/10*) hipokalemija, hiponatremija, glavoboli. **Rok uporabljenosti** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje** Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, da zagotovite zaščito pred svetlobo. **Pakiranje** 2 viali z 10 ml **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA** 25.01.2016

Režim izdaje: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

Pomembno obvestilo:

Prihujote gradivo je namenjeno **samo za strokovno javnost** Zdravilo Cyramza se izdaja le na recept. Pred predpisovanjem zdravila Cyramza vas vpljudno prosimo, da preberete celotni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cyramza. Podrobnejše informacije o zdravilu Cyramza in o zadnji reviziji besedila Povzetka glavnih značilnosti zdravila so na voljo na sedežu podjetja Eli Lilly (naslov podjetja in kontaktni podatki spodaj) in na spletni strani European Medicines Agency (EMA): www.ema.europa.eu, in na spletni strani European Commission <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/rlregister.htm>.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon: (01) 5800 010, faks: (01) 5691 705

Referenca: 1. Cyramza, Povzetek glavnih značilnosti zdravila, zadnja odobrena verzija.

EERAM00010a, 12.02.2016.

Lilly

Manj kardiotsičnosti, mielosupresije, alopecije in slabosti^{1,2}



Pri zdravljenju raka jajčnikov, raka dojk, diseminiranega plazmocitoma ali Kaposijevega sarkoma v primerjavi s standardnim doksorubicinom CAELYX zagotavlja: primerljivo učinkovitost z manj kardiotsičnosti, mielosupresije, alopecije in slabosti.^{1,2}

SKRAJŠANO NAVODILO ZA PREDPISOVANJE ZDRAVILA

Ime zdravila: Caelyx 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje. **Sestava:** doksorubicinjev klorid, α -[2-[1,2-disteoil-*sn*-gliceril-3]fosfoalkilkarbamil- ω]-metoksipoli(oksietilen)-40 natrijova sol, hidrogeniran sojin fosfatidilholin, holesterol, amonijev sulfat, saharoza, histidin, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid. **Indikacije:** Za zdravljenje metastatskega raka dojk pri bolnicah s povečanim tveganjem za bolezni srca v obliki monoterapije, napredovalnega raka jajčnikov, če predhodno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine, indicirano za prvo linijo, ni bilo uspešno, v kombinaciji z bortezomibom za zdravljenje napredovalnega diseminiranega plazmocitoma pri bolnicah, ki so pred tem že prejele najmanj eno vrsto predhodnega zdravljenja in so bodisi že imele presaditev kostnega mozga ali pa niso primerni za to, z aidsom povezanega kaposijevega sarkoma pri bolnicah z majhnim številom celic CD4 (< 200 limfocitov CD4/mm³) in razširjeno mukokutano ali visceralno boleznijo. Zdravilo Caelyx lahko uporabljate kot sistemske kemoterapije preve izbre ali kot kemoterapijo druge izbire pri bolnicah, ki imajo z aidsom povezan kaposijevega sarkom in bolezni, ki je napredovala kljub predhodni kombinirani sistemske kemoterapiji z vsaj dvema od naslednjih citostatikov: alkaloid vinke, bleomicin in standardni doksorubicin (ali kakšen drug antraciklin) ter pri tistih bolnicah, ki so slabo prenašali takšno predhodno kombinirano sistemske kemoterapijo. **Odmerjanje:** rak dojkljajčnikov: 50 mg/m² i.v./4 tedne; diseminirani plazmocitom: 1 urna i.v. infuzija 30 mg/m² na 4. dan 3 tedenske sheme zdravljenja z bortezomibom, z aidsom povezan kaposijevega sarkom: 20 mg/m² i.v./2 3 tedne, presledki naj ne bodo krajši od 10 dni. Zdravila ne smete dati v obliki bolusne injekcije ali nerazredčene raztopine. Priporočamo priključitev infuzijske linije zdravila prek stranskega nastavka na i.v. infuzijo 5 % glukoze. Infuzija lahko teče v periferno v povezavi s terapijo, morate skrbno pretehtati koristnost nadaljnje terapije. Ocenjevanje delovanja levega prekata je nujna pred dajanjem zdravila, ki presega kumulativni odmerek antraciklinov 450 mg/m². Potrebne so redne preskave krvne slike. Dolgotrajna mielosupresija lahko vodi do sekundarnih okužbi ali krvavitve. Zdravila Caelyx ne smete zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinjevega klorida. Po začetku infuzije zdravila se lahko pojavijo resne infuzijske reakcije alergijskega ali anafilaktičnega tipa. Zelo redko se pojavijo konvulzije, ki jih odpravimo z začasnimi prekinjivimi infuzije, običajno brez dodatne terapije. Kljub temu morate vedno imeti ustrezna zdravila in opremo za urgentno zdravljenje. Da bi tveganje za njihov pojav zmanjšali, začasnega odmerka ne smete infundirati hitreje kot 1 mg/min. Zdravilo vsebuje saharozo in odmerek daje v 5 % (50 mg/ml) raztopini glukoze za infundiranje. Pri bolnicah, ki so bili dlje (več kot eno leto) izpostavljeni zdravilu Caelyx ali so prejemale skupni odmerki večji od 720 mg/m², so zelo redko poročali primerih sekundarnega raka v ustni votlini. Bolnike je potrebno redno pregledovati na prisotnost razjed v ustni votlini ali znakov, ki bi lahko kazali na sekundarno neoplazmo v ustih. **Interakcije:** previdnost je potrebna med sočasno uporabo zdravil, ki medsebojno delujejo s standardnim doksorubicinjem kloridom. Med sočasno uporabo drugih citotoksičnih zdravil je potrebna previdnost. **Nosečnost in dojenje:** zdravila ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Ženskam v rodni dobi morate svetovati, naj ne zasnovajo, ko same ali njihov partner prejemajo zdravilo in še šest mesecev po prenehanju zdravljenja. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenčku mora ženska pred začasnem zdravljenjem prenehati dojit. S HIV okužene ženske naj ne dojuje. **Vpliv na sposobnost vožnje:** med uporabo zdravila so redko opažali omotico in zaspanost, taki bolniki naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji. **Neželeni učinki:** faringitis, folikulitis, okužbe, razjede, levkopenija, anemija, nevropatija, trombocitopenija, anoreksija, parestezije, somnolenca, periferne nevropatije, solzenje, zamegljen vid, ventrikularne aritmije, epistaksa, slabost, stomatitis, bruhanje, bolečine v trebuhu, ustu, zaprtje, driska, dispneja, palmaro-plantarne eritrosidestezije, alopecija, izpuščaj, suha usta, napenjanje, gignivitis, motnje okusa, pruritus, kožne bolezni, potenje, akne, mialgija, disurija, bolezn sluznic, mrzlica, bolehnost, hujšanje, mišično-skeletne bolečine, bolečine v dojkah, astenija, utrujenost, mukozitis, zvišana telesna temperatura, bolečine, edem, herpes, alergijske reakcije, anoreksija, dehidracija, kaheksija, tesnoba, depresija, nespečnost, glavobol, omotica, hipertenzija, konjunktivitis, srčno-žilne bolezni, vazodilatacija, dispneja, kašelj, ezofagitis, gastritis, disfagija, suha usta, napenjanje, gignivitis, motnje okusa, pruritus, kožne bolezni, potenje, akne, mialgija, disurija, bolezn sluznic, mrzlica, bolehnost, hujšanje, pljučnica, limfopenija, hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezija, hiponatremija, hipokalcemija, nevrologija, disgevgija, letargija, hiposteziija, sinkopa, disesteziija, hipotenzija, zariplost, hipertenzija, flebitis, pethije, artralgijski, mišični krči, piroksija, gripo podobna bolezen, zvišana koncentracija ALT, AST, kreatinina v krvi, zmanjšana iztisa frakcija srca, zmedenost, retinitis, glositis, akutne reakcije povezane z infuzijami. **Imetnik DZP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgija; Predstavniki v Sloveniji: Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska 53, Ljubljana. **Režim izdajanja zdravila:** H. Datum zadnje revizije besedila: 13. 01. 2017

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniki imetnika dovoljenja za promet.

Onkologija



Medicino usmerjamo na nove poti

V Novartis izkoriščamo moč inovacij v znanosti za iskanje rešitev nekaterih najzahtevnejših zdravstvenih izzivov sodobne družbe. Naši raziskovalci premikajo meje znanosti, da bi izboljšali razumevanje bolezni in razvili nova zdravila na področjih z velikimi neizpolnjenimi zdravstvenimi potrebami. Stremimo k odkrivanju novih poti do boljšega in daljšega življenja.

 **NOVARTIS**

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji,
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, tel.: 01 300 75 50

Datum priprave informacije: november 2016

ONC-CA-11.4/16-SI

Ena resekcija, štirje ciklusi kemoterapije, številno zdravstveno osebje.

A ponovna VTE lahko uniči vse.*



Prvi NMH, odobren za podaljšano zdravljenje tromboze, povezane z rakom.¹⁻³

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

FRAGMIN 2.500 i.e./0,2 ml, 5.000 i.e./0,2 ml, 7.500 i.e./0,3 ml, 10.000 i.e./ml, 10.000 i.e./0,4 ml, 12.500 i.e./0,5 ml, 15.000 i.e./0,6 ml, 18.000 i.e./0,72 ml, ter ampula po 10.000 i.e./ml natrijevega dalteparinata.

Sestava in oblika zdravila: Natrijev dalteparinat, raztopina za injiciranje, napolnjene injicijske brizge po 2.500 i.e./0,2 ml, 5.000 i.e./0,2 ml, 7.500 i.e./0,3 ml, 10.000 i.e./0,4 ml, 12.500 i.e./0,5 ml, 15.000 i.e./0,6 ml, 18.000 i.e./0,72 ml, ter ampula po 10.000 i.e./ml natrijevega dalteparinata. Jakost zdravila je podana v mednarodnih enotah anti-Xa (i.e.).

Indikacije: Zdravljenje akutne globoke venske tromboze in pljučne embolije, nestabilna bolezen koronarnih arterij (nestabilna angina pectoris in miokardni infarkt brez zoba Q v EKG-ju), podaljšano zdravljenje simptomatske venske tromboembolije (VTE) in dolgotrajno preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom, preprečevanje koagulacije v zunanjo telesnem sistemu v času hemodialize in hemofiltracije pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic ali kronično ledvično insuficienco, preprečevanje venskih tromboembolij ob kirurških posegih in daljša protitrombotična zaščita v primeru ortopedskega kirurškega posega za vstavitev endoproteze kolka, protitrombotična pri bolnikih z omejeno mobilnostjo zaradi akutnih bolezenskih stanj.

Odmerjanje in način uporabe: Hemodializa in hemofiltracija (glede na obzti povprečnega tveganja za krvavitve): ena i.v. bolusna injekcija s 5.000 i.e. ali i.v. bolusna injekcija 30-40 i.e./kg, potem pa i.v. infuzija 10-15 i.e./kg telesne mase/uro; ali i.v. bolusna injekcija 5-10 i.e./kg telesne mase, potem pa i.v. infuzija 4-5 i.e./kg telesne mase/uro.

Preprečevanje VTE ob kirurških posegih (glede na velikost injiciranja): na dan posega, 1-2 ur pred operacijo, 2.500 i.e. s.c., potem po 2.500 i.e. s.c. vsako jutro, ali 5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. vsak naslednji večer, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, običajno 5-7 dni ali dlje. Lahko damo tudi 2.500 i.e. s.c. 1-2 ur pred posegom in 2.500 i.e. s.c. 8-12 ur kasneje. Potem vsako jutro damo 5.000 i.e. Načrtovane operacije kolka: 5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. 4-8 ur po posegu. Lahko tudi 2.500 i.e. s.c. 1-2 ur pred posegom in 2.500 i.e. s.c. 4-8 ur kasneje.

Možni je tudi kooperativni začetek: 2.500 i.e. s.c. 4-8 ur po posegu. V kooperacijskem obdobju 5.000 i.e. na dan, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, najbolje najmanj 5 tednov po operaciji. Pri uporabi epiduralne ali spinalne/subarahnoidne anestezije se ga ne sme dati 1-2 ur pred operacijo, ampak mora v tem primerih med zadnjim odmerkom Fragmina in med aplikacijo anestezije miniti 12 ur. Prav tako mora miniti 12 ur med zadnjim odmerkom Fragmina in odstranitvijo epiduralnega katetra.

Zdravljenje akutne venske tromboze in pljučne embolije: 200 i.e./kg telesne mase s.c., enkrat na dan (enkratni dnevni odmerek ne sme presegati 18.000 i.e.) ali 100 i.e./kg telesne mase s.c., dvakrat na dan. Nestabilna bolezen koronarnih arterij: 120 i.e./kg telesne mase s.c., dvakrat na dan. Največji odmerek je 10.000 i.e. vsakih 12 ur. Zdravljenje naj traja najmanj 6 dni. Lahko se nadaljuje s stalnim odmerkom 5.000 i.e. dvakrat na dan ali 7.500 i.e. dvakrat na dan.

Celotno zdravljenje naj ne bi bilo daljša od 45 dni. Trombotična pri bolnikih z omejeno mobilnostjo: 5.000 i.e. subkutano enkrat na dan, na splošno 12-14 dni, pri bolnikih z dolgotrajno omejeno mobilnostjo pa tudi dlje. Zdravljenje simptomatske VTE in preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom: 1. mesec: aplikiramo 200 i.e./kg telesne mase s.c., enkrat na dan. Celotni dnevni odmerki ne sme presegati 18.000 i.e. na dan. Od 2. do 6. meseca: aplikiramo približno 150 i.e./kg telesne mase s.c., enkrat na dan. Uporabo Fragmina za to indikacijo so preverjali le za zdravljenje v trajanju 6 mesecev.

Prilagoditev odmerka: S kemoterapijo povzročena trombotičnost: št. trombotično: < 50.000/yl = uporaba prejeti; 50.000-100.000/yl = zmanjšani odmerki; > 100.000/yl = znova uvedbi polni odmerki. V primeru ponovne ledvične odpovedi je treba odmerki prilagoditi. Pediatrska populacija: Varnost in učinkovitost natrijevega dalteparinata pri otrocih ni bila dokazana. Razmišljati je treba o merjenju največjih koncentracij anti-Xa približno 4 ure po odmerku; skrbno spremljanje ravni anti-Xa je potrebno pri novorojenčkih.

Po uvedbi zdravila je treba bolnika skrbno spremljati glede zapletov v zvezi s krvavitvami. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge nizkomolekularne heparine in/ali heparin ali katerokoli pomožno snov, akutna

gastrointestinalna razjeda, možganska krvavitev, druge aktivne krvavitve, hude motnje strjevanja krvi, akutni ali subakutni septični endokarditis, poškodbe in operacije ČZS, oči in ušes; epiduralna anestezija ali spinalna punkcija sta kontraindicirani, če so dalteparin sočasno daje v velikih odmerkih. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Previdnost je potrebna pri trombotičnosti in motnjah trombotično (priporočeno je določanje števila trombocitov pred in med zdravljenjem; posebna previdnost je potrebna pri hitro nastajajoči trombotičnosti in pri hudi trombotičnosti < 100.000/yl), hudi jetrni ali ledvični okvari, nenadzorovani hipertenziji, hipertenzivni ali diabetični retinopatiji; ter zdravljenju z velikimi odmerki dalteparina pri na novo operiranih bolnikih in pri drugih starih s sumom na povečano tveganje za krvavitve. Povečano tveganje za nastanek epiduralnih ali spinalnih hematovov v primeru neuroksične anestezije (epiduralne/spinalne anestezije) ali spinalne punkcije, če je antikoagulačijsko zdravljenje uporabljeno sočasno z epiduralno/spinalno anestezijo, je treba redno spremljati pojav simptomov, ki kažejo na nevrološke okvare. Profilaktični odmerki Fragmina ne zadostujejo za preprečevanje tromboze na srčnih zaklopkah pri bolnikih s protetičnimi srčnimi zaklopkami; uporaba za ta namen ni priporočljiva. O spremljanju antikoagulačijskega učinka dalteparina je treba razmišljati pri posebnih populacijah (pediatrski bolniki, ledvična odpoved – še posebej bolniki na akutni hemodializi, zelo suhi ali bolezensko debeli bolniki, nosečnice ali bolniki s povečanim tveganjem za krvavitve ali retrombozo). Lahko povzroči hiperkalemijo; zaradi tveganja nastanka hematoma se je treba izogibati intramuskularni aplikaciji tudi drugih zdravil, če 24-urni odmerki dalteparina presegajo 5.000 i.e. Pri sočasnem trombotičnem zdravljenju zaradi miokardnega infarkta ni treba prekiniti zdravljenja z dalteparinom, vendar pa je lahko povečana nevarnost za pojav krvavitve. Klinične izkušnje z zdravljenjem otrok so omejene. Starejši bolniki (še zlasti bolniki, star 80 let in več) so lahko v okviru terapevtskih odmerkov izpostavljeni povečanemu tveganju za zaplete s krvavitvami, priporočeno je skrbno klinično spremljanje. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Antitrombotiki, NSAID, antagonisti receptorjev GIP/Ilvra, antagonist vitamina K, trombolitiki, dekstran, veliki odmerki acetylsalicilne kisline, i.v. nitroglicerini, veliki odmerki penicilina, sulfonilurani, protobenec, etarvinska kislina, citostatiki, kinini, antihistaminiki, digitalis, tetraciklini, tobačni dim in askorbinska kislina.

Ploščni, nosečni in dojenčji: Obširna količina podatkov pri nosečnicah ne kaže malformacijski ali fetoplacentalni toksičnosti. Lahko se uporablja med nosečnostjo, če je to klinično potrebno. Majhne količine natrijevega dalteparinata prehajajo v materino mleko; antikoagulačijski učinek pri dojenčkih je malo verjeten. Tveganja za dojenčke ni mogoče izključiti. Treba se je odločiti, ali nadaljevati/prekiniti dojenje ali nadaljevati/prekiniti zdravljenje s Fragminom. Glede na trenutne klinične podatke ni dokazov, da bi natrijev dalteparinat vplival na plodnost. **Upiliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Nima vpliva. **Nezeleni učinki:** Pogosti (je 1/100 do < 1/10): blaga trombotičnost (tip II), ki je med zdravljenjem običajno reverzibilna; krvavitve; prehodno povečanje vrednosti transaminaz, podkožni hematomi na mestu injiciranja in bolečina na mestu injiciranja. **Pediatrska populacija:** Pričakovati je, da so pogostost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih. Niso bile dolgotrajne uporabe dalteparina ni bila dokazana. **Način in režim injiciranja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odobruiti iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue de F. Kennedy, L-1625 Luxembourg, Luksemburg. **Datum zadnje revizije besedila:** 23.06.2016. **Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

VR1: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fragmin, 23.06.2016. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Clexane, 01.03.2015. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Faxiparine, 11.09.2015.



Pfizer Luxembourg SARL, Grand Duchy of Luxembourg, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1655
PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA

Vsak dan šteje

za bolnike z napredovalim
karcinomom ledvičnih celic

28. september

Jezenski festival

15. december

Zimske počitnice

30. april

Družinsko srečanje

2. avgust

Začetek kuharskega tečaja

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg trde kapsule

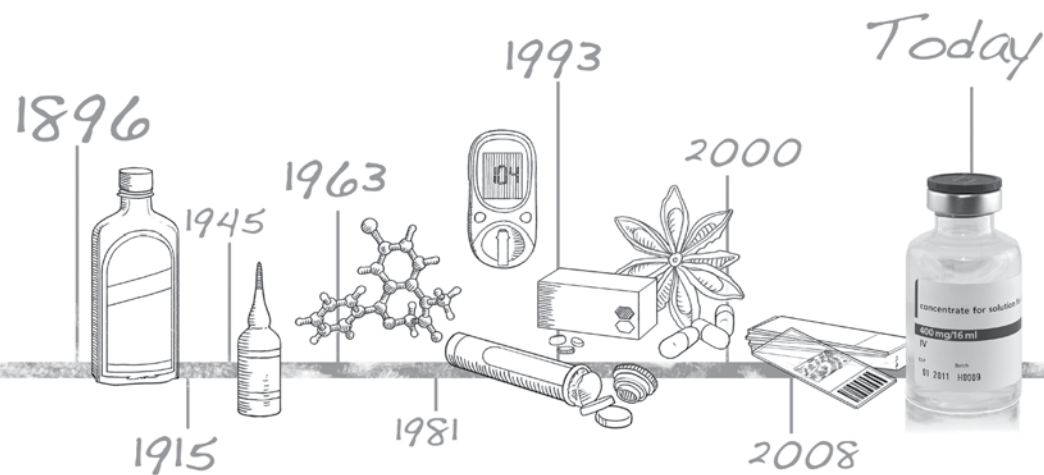
Setava in oblika zdravila: Ena kapsula vsebuje 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg ali 50 mg sunitiniba (v obliki sunitinibovega malata). **Indikacije:** Zdravljenje neizrežljivih in/ali metastatskega malignega gastrointestinalnega stromalnega tumorja (GIST) pri odraslih, če zdravljenje z imatinibom zaradi odpornosti ali neprenosljivosti ni bilo uspešno. Zdravljenje napredovalnega/metastatskega karcinoma ledvičnih celic (MRCC) pri odraslih. Zdravljenje neizrežljivih ali metastatskih, dobro diferenciranih neuroendokrinih tumorjev trebušne slinavke (pNET), kadar gre za napredovale bolezni pri odraslih. Izkazuje z zdravilom Sutent kot zdravilom prve izbire so omejene. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **GIST in MRCC:** Priporočeni odmerek je 50 mg peroralno enkrat na dan, 4 tedne zapored; temu sledi 2-tedenski premor (shema 4/2), tako da celotni cikel traja 6 tednov. **pNET:** Priporočeni odmerek je 37,5 mg peroralno enkrat na dan, brez načrtovanega premora. **Prilagodjanje odmerka:** Odmerek je mogoče prilagoditi v korakih po 12,5 mg, upoštevaje varnost in prenašanje pri posameznem bolniku. Pri GIST in MRCC dnevni odmerek ne sme presegati 75 mg in ne sme biti manjši od 25 mg; pri pNET je največji odmerek 50 mg na dan, z možnimi prekinitvami zdravljenja. Pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci ali induktorji CYP3A4 je treba odmerek ustrezno prilagoditi. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. **Starejši:** Med starejšimi in mlajšimi bolniki niso opazili pomembnih razlik v varnosti in učinkovitosti. **Okvara jeter:** Pri jetni okvari razreda A in B po Child-Pughu prilaganje odmerka ni potrebno; pri bolnikih z okvaro razreda C sunitiniba niso preskušali, zato njegove uporabe ni priporočljiva. **Okvara ledvic:** Prilaganje začasnega odmerka ni potrebno, nadaljnje prilaganje odmerka mora temeljiti na varnosti in prenašanju pri posameznem bolniku. **Način uporabe:** Peroralna uporaba s hrano ali brez nje. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ne sme dobiti dodatnega, temveč naj vzame običajni predpisani odmerek naslednji dan. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilo učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi z močnimi induktorji ali močnimi zaviralci CYP3A4. **Bolezni kože in tkiv:** obnavanje kože, gangrenozna piodermia (običajno izgine po prekinitvi zdravljenja), hude kožne reakcije (multiformni eritem (EM), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN)). Če so prisotni znaki EM, SJS ali TEN, je treba zdravljenje prekiniti. **Krvavitve v prebavilih, dihalih, sečilih in možganih;** najpogostejše epistaksa; krvavitve tumorja, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z antiokagulantmi, se lahko redno spremlja celotna krvna slika (trombociti), koagulacijski faktorji (PC/INR) in opraviti letni pregled. **Bolezni prebavil:** poleg diareje, navzee/bruhanja, bolečine v trebuhu, dispesije, stomatitisa/bolečine v ustih in zofagitisa tudi resni zapleti (včasih s smrtnim izidom), vključno z gastrointestinalno perforacijo. **Hipertenzija:** opraviti je treba presejanje za hipertenzijo in jo ustrezno urediti. Pri bolnikih s hudo hipertenzijo, ki ji ni mogoče urediti z zdravili, je priporočljivo začasno prenehanje zdravljenja. **Hematološke bolezni:** zmanjšanje števila nevtrofilcev, trombocitov, anemija. **Srčno-žilne bolezni:** srčno-žilni dogodki, vključno s srčnim popuščanjem, kardiomiopatijo, miokardno ishemijo in miokardnim infarktom, v nekaterih primerih s smrtnim izidom; sunitinib povečuje tveganje za kardiomiopatijo; previdna uporaba pri bolnikih s tveganjem za ali z anamnezo teh dogodkov. **Podaljšanje intervala QT:** previdna uporaba pri bolnikih z znano anamnezo podaljšanja intervala QT, tistih, ki jemljejo antiaritmike ali zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT, in tistih z relevantno obstoječo srčno boleznijo, bradikardijo ali elektrolitskimi motnjami. **Venski in arterijski tromboembolični dogodki,** arterijski včasih s smrtnim izidom. **Trombotična mikroangiopatija (TMA);** TMA, vključno s trombotično tromboцитopenično purpuro in hemolitično-uremičnim sindromom, v nekaterih primerih z odpovedjo ledvic ali

smrtnim izidom. **Dogodki na dihalih;** dispneja, pleuralni izliv, pljučna embolija ali pljučni edem; redki primeri s smrtnim izidom. **Moteno delovanje ščitnice;** bolnike je treba med zdravljenjem vsake 3 mesece rutinsko spremljati glede delovanja ščitnice. **Pankreatitis,** tudi resni primeri s smrtnim izidom. **Hepatotoksičnost,** nekateri primeri s smrtnim izidom. **Holecistitis,** vključno z okalkulozom in emfizematoznim holecistitisom. **Delovanje ledvic;** primeri zmanjšane delovanja ledvic, odpovedi ledvic in/ali akutne odpovedi ledvic; v nekaterih primerih s smrtnim izidom. **Fistula;** če nastane fistula, je treba zdravljenje s sunitinibom prekiniti. **Oteženo celjenje ran;** pri bolnikih, pri katerih naj bi bil opravljen večji kirurški poseg, je priporočljivo začasno prekinitve zdravljenja s sunitinibom. **Osteonekroza čeljustnic;** pri sočasnem ali zaporednem dajanju zdravila Sutent in intravenskih bifosfonatov je potrebna previdnost; invazivni zobozdravstveni posegi so pravi takšnih dejavnik tveganja. **Preobčutljivost/angioedem;** zdravljenje je treba prekiniti in uvesti standardno podporno oskrbo. **Disgezija, Konvulzije;** obstajajo poročila, nekatera s smrtnim izidom, o preskušanih s konvulzijami in radiološkimi znaki sindroma reverzibilne posterolne levkoencefalopatije. **Sindrom lize tumorja,** v nekaterih primerih s smrtnim izidom. **Okužbe;** resne okužbe z ali brez nevotropije (okužbe dihal, sečil, kože in sessa), vključno z nekaterimi s smrtnim izidom; redki primeri nekrotizirajočega fasciitisa, vključno s prizadetojo presredka, ki so bili včasih smrtni. **Hipoglikemija;** če se pojavi simptomatska hipoglikemija, je treba zdravljenje s sunitinibom začasno prekiniti. Pri sladkorni bolezni je treba redno preverjati raven glukoze v krvi in, če je treba, prilagoditi odmerek antiidiabetika. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Studije so izvedli le pri odraslih. Zdravila, ki lahko zvečajo koncentracijo sunitiniba v plazmi (močni zaviralci CYP3A4, npr. ketokonazol, ritonavir, itraconazol, eritromicin, klaritromicin ali sok grenivke). Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracijo sunitiniba v plazmi (močni induktorji CYP3A4, npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, šentjanževka (*Hypericum perforatum*)). **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi naj med zdravljenjem z zdravilom Sutent ne zanosi. Zdravilo Sutent se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če možna korist odtehta možno tveganje za plod. Ženske, ki jemljejo zdravilo Sutent, ne smejo dojeti. Predklinični izsledki kažejo, da lahko zdravljenje s sunitinibom poslabša plodnost samcev in samic. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji:** Sutent ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji ter lahko povzroči omotico. **Neželeni učinki:** Najresnejši neželeni učinki (nekateri s smrtnim izidom) so: odpoved ledvic, srčno popuščanje, pljučna embolija, gastrointestinalna perforacija in krvavitve (npr. v dihalih, prebavilih, tumorju, sečilih in možganih). Najpogostejši neželeni učinki (ki so se pojavili v registracijskih preskušanjih) so: zmanjšan tek, motnje okužanja, hipertenzija, utrujenost, prebavne motnje (npr. diareja, navzea, stomatitis, dispesija in bruhanje), obnavanje kože in sindromi palmarno-planarne eritridrosesestezije. Med najpogostejšimi neželenimi učinki so tudi hematološke motnje (nevotropija, trombocitopenija, anemija in levkopenija). Ostali zelo pogosti (≥ 1/10) neželeni učinki so: hipotrioidizem, nespečnost, omotica, glavobol, dispneja, epistaksa, kašelj, bolečina v trebuhu, zaprtje, izpuščaji, obnavanje las in dihal, suha koža, bolečine v udih, artralgija, bolečine v hrblju, vnetje sluznic, edem, pikecija. **Način in režim izdaj:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 09.11.2016

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.



Pfizer Luxembourg SÀRL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, 1000 Ljubljana, Slovenija

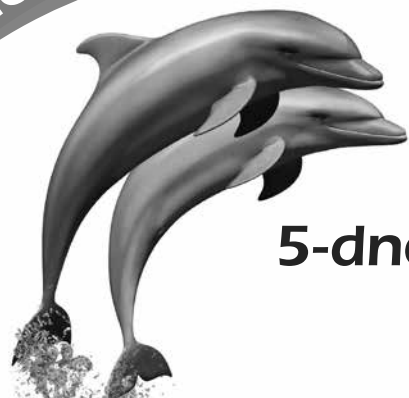


*Za boljše življenje.
Že vse od 1896.*

Tradicija napredka znanosti in
medicine. Včeraj, danes in jutri.



NOVO



Cilja na 2 procesa nastanka CINV* v 1 odmerku
Zagotavlja učinkovito 5-dnevno preprečevanje CINV¹⁻⁵

En odmerek Dvojno delovanje 5-dnevno preprečevanje¹⁻⁵

Akynzeo[®]
netupitant/palonosetron

MOČ SINERGJE^{4,6}

* CINV. Chemotherapy-induced nausea and vomiting
[Slabost in bruhanje povzročena s kemoterapijo]

1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1328-33.
2. Hesketh et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-46.
3. Gralla RJ et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1333-39.
4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:26-37.
5. Akynzeo SmPC, junij 2016
6. Stathis M et al. Eur J Pharmacol. 2012 Aug 15; 689(1-3):25-30

SKRAJŠAN POVZTEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule (netupitant/palonosetron)

TERAPEVTSKE INDIKACIJE Pri odraslih za preprečevanje akutne in vztrajne navzee in bruhanja, povezanih z zelo emetogeno kemoterapijo na osnovi cisplatina za zdravljenje raka ter z zmerno emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE** Eno 300 mg/0,5 mg kapsulo je treba dati približno eno uro pred začetkom vsakega cikla kemoterapije. Trdo kapsulo je treba popolniti celo. Kapsulo je mogoče vzeti s hrano ali brez nje. Priporočimo peroralni odmerek deksametazona je treba ob sočasni uporabi z Akynzeom zmanjšati za približno 50 %. Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Pri uporabi tega zdravila pri bolnikih, starejših od 75 let, je potrebna previdnost zaradi dolgega razpolovnega časa zdravilnih učinkovin in omejenih izkušenj s to populacijo. Varnost in učinkovitost Akynzeo pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic predvidoma ni potrebna. Potrebno se je izogibati uporabi Akynzeo pri bolnikih s končnim stadijem bolzni ledvic, ki potrebujejo hemodializo. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnje 5-8 po lestvici Child-Pugh) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja 9-8 po lestvici Child-Pugh) je treba Akynzeo uporabljati previdno. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivosti na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, nosečnost. **POSEBNA OPOZORILO IN PREDVIDNOSTNI UKREPI** Ker lahko palonosetron podaljša čas prehoda skozi debelo črevo, je treba bolnike z anamnezno zaprtja ali znaki subakutne zapore črevesa po dajanju zdravila spremljati. Pri uporabi antagonistov 5-HT₃ samih ali v kombinaciji z drugimi serotonergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI)) so poročali o serotoninem sindromu. Priporočamo ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih kot pri serotoninem sindromu. Ker Akynzeo vsebuje antagonist receptorjev 5-HT₃, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali pri bolnikih, ki so razvili podaljšan interval QT, oziroma je verjetno, da ga bodo. Tega zdravila ne smemo uporabljati za preprečevanje navzee in bruhanja v dneh po kemoterapiji, razen v povezavi z dajanjem naslednjega cikla kemoterapije. Ne smemo ga uporabljati za zdravljenje navzee in bruhanja po kemoterapiji. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost, saj je za te bolnike na voljo malo podatkov. To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno peroralno prejemajo zdravilne učinkovine, ki se primarno presnavljajo prek CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko območje. Netupitant je zmeren zaviralec CYP3A4 in lahko poveča izpostavljenost kemoterapevtskim zdravilom, ki so substrati za CYP3A4, npr. docetakselu. Zaradi tega je treba bolnike spremljati glede povečane toksičnosti kemoterapevtskih zdravil, ki so substrati za CYP3A4, vključno z irinotekanom. Poleg tega lahko netupitant vpliva tudi na učinkovitost kemoterapevtskih zdravil, pri katerih je potrebna aktivacija prek presnove s CYP3A4. Akynzeo vsebuje sorbitol in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Poleg tega lahko vsebuje tudi sledi lecitina, pridobljenega iz soje. Zaradi tega je treba bolnike z znano preobčutljivostjo na arašide

ali sojo skrbno spremljati glede znakov alergijske reakcije. Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče ali zanositi med zdravljenjem z Akynzeom. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti pri vseh ženskah, ki se niso imelo menopavze. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še do en mesec po njem. Akynzeo je kontraindiciran med nosečnostjo. Med zdravljenjem z Akynzeom in še 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **INTERAKCIJE** Ob sočasni uporabi Akynzeo z drugim zaviralcem CYP3A4 lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij netupitana. Pri sočasni uporabi Akynzeo in zdravil, ki spodbujajo delovanje CYP3A4, lahko pride do znižanja plazemskih koncentracij netupitana, kar lahko privede do zmanjšane učinkovitosti. Akynzeo lahko zviša plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo prek CYP3A4. Ob sočasnem dajanju deksametazona z Akynzeo se treba peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 %. Ob sočasnem dajanju z Akynzeom se je izpostavljenost docetakselu in etopozidu povečala za 37 % oziroma 21 %. Pri ciklofosfamid po sočasnem dajanju netupitana niso opazili konsistentnih učinkov. Pri eritromicinu, midazolamu ali drugih benzodiazepinih, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (alprazolam, triazolam), je treba ob sočasnem dajanju Akynzeo upoštevati močne učinke njihovih zvišanih plazemskih koncentracij. Pri sočasnem dajanju Akynzeo z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) je potrebna previdnost; sočasnemu dajanju z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. rifampicin) pa se je treba izogibati. Priporočamo previdnost pri uporabi netupitana v kombinaciji s peroralnim substratom encima UGT2B7 (npr. zidovudin, valprojska kislina, morfij), ker *in vitro* podatki kažejo, da netupitant zavira UGT2B7. Priporočamo previdnost pri kombiniranju netupitana z digoksinom ali drugimi substrati P-gp, kot sta digibigatran ali kolhicin, ker podatki *in vitro* kažejo, da je netupitant zaviralec P-gp. **NEZELENI UČINKI** Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): glavobol, zaprtje, utrujenost. Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100): nestrojenja, levkocitoza, zmanjšan apetit, nespečnost, omotica, vrtoglavica, atriotrikularni blok prve stopnje, kardiomiopatija, motnja prevajanja, hipertenzija, kolecjanje, bolečina v trebuhu, driska, dispneja, napačenje, navzea, alopecija, urtikarija, astenija, zvišane jetrne transaminaze, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi, podaljšanje QT na elektrokardiogramu. Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000): cistitis, levkopenija, limfocitoza, hipokalemija, akutna psihoza, sprememba razpoloženja, motnja spanja, hipestezija, konjunktivitis, zamegljen vid, aritmija, atriotrikularni blok druge stopnje, kračni blok, popuščanje mitralne zaklopke, miokardna ishemija, ventrikularne ekstrasistole, hipertenzija, disfagija, obložen jezik, bolečina v hrbtu, občutek vročine, nekardialna bolečina v prsnem košu, nenormalen okus zdravila, zvišan bilirubin v krvi, zvišan kreatin fosfokinaza MB v krvi, depresija segmenta ST na elektrokardiogramu, nenormalen segment ST-T na elektrokardiogramu, zvišan troponin. **Vsta ovojnine in vsebina:** Skatla z eno kapsulo v pretišnem ohišju iz aluminija. **Režim izdaje:** Rip. **Imetrik dovoljenja za promet:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd, Darmastov, Mulhuddart, Dublín 15, Irska. AKY-062016

Pred predpisovanjem in uporabo zdravila prosimo preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Samo za strokovno javnost!
AKY0816-02, avgust 2016

 **PharmaSwiss**
Choose More Life

Odgovoren za trženje v Sloveniji:
PharmaSwiss Tržnina
telefon +386 1 236 47 00, faks +386 1 283 38 10

 **HELSSINN**
Building quality cancer care together



Omogoča hitro in zadostno hemostazo pri krvavitvah.¹



Učinkovit hemostatik in tesnilo pred puščanjem zraka, ki se prelepi in prilagodi površini rane ter ostane na mestu aplikacije tudi na premikajočih organih.^{1, 2, 3, 4}



Prilagaja se vašim potrebam!



Zaustavi krvavitev tudi pri koagulopatijah.⁴



Učinkovit hemostatik pri zahtevnih ginekoloških krvavitvah.^{5, 6, 7}



Samo za strokovno javnost.

Pred uporabo, prosimo prebrati celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!
SKRAJŠAN POUKLET GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila TachoSil matrica s lepilom za kivi. **Kakovostna in količinska sestava** TachoSil na cm² vsebuje: humani fibrinogen 5,5 mg in humani trombin 2,0 I.E. **Farmacevtska oblika** TachoSil je živo bel matrics z lepilom za kivi. Učinkovita stran matricasa je obložena z fibrinogenom in trombinom in je označena z rumeno barvo. **Terapevtska indikacija** Zdravilo TachoSil je indicirano pri odlišanju za podporo zdravljenju in kirurgiji za zbijanje hemostaza, hitrejšo zatiranje krv in podporo sklova v žilni kirurgiji, kjer standardne kirurške tehnike ne zadostujejo, in podporo tesnjenju dure mater za preprečevanje uhajanja cerebrospinalne tekočine po renekrurknem posegu. **Omejevanje in način uporabe** TachoSil lahko uporabljajo le izkušeni kirurgi, ki uporabijo prilagodljivo posamezno matrico. Pri določanju potrebne količine zdravila je vedno treba upoštevati osnovno klinično potrebo bolnika. Količina zdravila je odvisna od velikosti poškodovane površine. V kliničnih preskušanjih so običajno uporabili od 1 do 3 enote zdravila (9,5 x 4,8 cm), poročali pa so tudi o uporabi do 10 enot. Za manjše rane, npr. pri minimalno invazivnem kirurškem posegu, priporočamo uporabo matricov manjše velikosti (4,8 x 4,8 cm ali 3,0 x 2,5 cm) ali matric v 30 x 30 cm ali matric v 10 x 10 cm, in priporočamo. **Kontraindikacije** Zdravilo se ne sme uporabljati intravaskularno. Preobutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Samo za epileptičsko uporabo. Če se zdravilo uporabi intravaskularno, se lahko pojavijo življenjsko ogrožajoči tromboembolični zapleti. Ni znano, če zdravljenje z obsevanjem vpliva na učinkovitost zdravila TachoSil, če se ga uporablja za tesnjenje dure mater. Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo alergijske preobutljivostne reakcije katerih znaki vključujejo koprnico, generalizirano urtikarijo, srbskanje in prsno kožo, piskajoče dihanje, hipotenzijo in anafilaksijo. V primeru pogovih teh simptomov je treba zdravilo nemudoma prenehati uporabljati, v primeru šoka pa upoštevati veljavne medicinske standarde za zdravljenje šoka. Za preprečevanje teženja krv na neželbenih mestih se priporočajo, da so predeti krv zunaj želenega območja nanesa pred nanosom zdravila TachoSil primerno očisteni. Pri uporabi zdravil, pripravljanih iz humane krvi ali plazme, možnosti prenosa prazozročiteljev okužb ni mogoče povsem izključiti. Za obravnavo povezave med bolnikom in serijo zdravila je priporočljivo, da se pri vsaki uporabi zdravila TachoSil zabeleži ime bolnika in številka serije uporabljene zdravila. **Mesebno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Formalnih študij mesebne delovanja niso izvedli. Kol primerjava zdravila ali raztopine trombina se lahko tudi to lepilo za zapiranje ran in dihanje, če pride v stik z raztopinami, ki vsebujejo alkohol, jod ali točke kovine (npr. antiseptične raztopine). Pred namestitvijo lepila za zapiranje ran je treba takšne snovi v največji možni meri odstraniti. **Neželjeni učinki** Pri bolnikih, ki se zdravijo s fibrinskih/hemostatičnih sredstev za zapiranje ran, se v redkih primerih lahko pojavijo preobutljivostne ali alergijske reakcije (vsi lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in žubiranje na mestu aplikacije, bronhospazem, mrzlico, zardene, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprnico, hipoestezijo, letargijo, navzeo, neme tahikardijo, tškanje in prsno kožo, mravljinčenje, bruhane in/ali piskajoče dihanje). V posameznih primerih se lahko te reakcije stopnjujejo do hude anafilaksije. Takšne reakcije se lahko še posebej pojavijo pri večkratni uporabi zdravila, ali bolnikov, za katere je znano, da so preobutljivi na sestavine zdravila. V redkih primerih se lahko razvije proleptese proti sestavinam fibrinskih/hemostatičnih zdravil za zapiranje ran. Če se zdravilo pomotoma uporabi intravaskularno, se lahko pojavijo tromboembolični zapleti. **Neželjeni učinki: anafilaktični šok, preobutljivost, tromboza, obstrukcija črevesja (pri abdominalnih operacijah), teženje.** O domnevnih neželenih učinkih zdravila poročajte na UCLC, Interna klinika, Center za zdravstvene, Zlatkova c. 2, 1000 Ljubljana, telef.: +386 (0)1 426 74 46, farmakovzdravljanje@uccl.si. **Sreznem pomožnih snovi** humani albumin, riboflavin (E101), natrijev klorid, natrijev citrat (E331), Largininjevi klorid, Wilkoxit pakiranj. Pakiranje z 1 matricom velikosti 9,5 x 4,8 cm, pakiranje z 1 matricom velikosti 3,0 x 2,5 cm, pakiranje z 2 matricoma velikosti 4,8 x 4,8 cm in pakiranje z 1 matricom v 30 x 30 cm. **Rok uporabnosti** 3 leta. Zdravilo TachoSil je treba uporabiti takoj po odprtju folijske vrečke. **Posebna navodila za shranjevanje** Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. **Imetnik dovoljenja za promet** Takeda Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, A-4020 Linz, Avstrija. **Številka dovoljenja za promet** CU1104/277001-005, Rdžim izdaje: H - Predpisovanje in izdaja zdravila le na recept, uporablja pa se samo v bolnišnicah. **Datum zadnje revizije besedila** 30. marca 2016

30. Onkološki vikend: Izbrane teme iz ginekološke onkologije

NAVODILA AVTORJEM

Predavatelji so dolžni pripraviti pregled predavane snovi, ki ga bomo izdali v zborniku Onkološkega vikenda. **Prispevke je treba poslati do 10. aprila 2017** v Word dokumentu ga. Ameli Duratović Konjević na e-naslov: aduratovic@onko-i.si. Organizacijski odbor si pridržuje pravico, da kadar je to potrebno, avtorjem predlaga vsebinske, slovnične in stilistične spremembe.

- Sestavek naj bo napisan z dvojnimi razmikom, **dolg 5-10 (A4) tipkanih strani** (vključujoč literaturo).
- Sestavek naj bo napisan kot pregledni članek.
- Vsak sestavek mora vsebovati **Povzetek** (do 250 besed) in na koncu **Zaključek**.
- Naslov prispevka naj bo čim krajši in čim bolj informativen.
- Polno(a) ime(na) avtorja(jev) naj bo pod naslovom skupaj z naslovom inštitucije, kjer je avtor zaposlen:

Janez Janko¹, Lojze Rome²

¹*Onkološki inštitut, Oddelek za tumorsko biologijo, Zaloška 2, 1105 Ljubljana,*

²*Pediatrična klinika, Oddelek za interno medicino, Vrazov trg 4, 1000 Ljubljana*

- Vse kratice je treba obrazložiti, ko se prvič pojavijo v tekstu.
- Ilustracije in tabele morajo biti jasno označene s pripadajočimi naslovi (pri tabelah naslovi in pri ilustracijah podnaslovi).
- Citirane literature ni treba navajati v tekstu, ampak kot **Viri in literatura** na koncu sestavka.
- Navedena literatura v poglavju **Viri in literatura** naj bo citirana po vankuver-skem načinu:
 - članki
Novaković S, Marolt F, Serša G. The use of MCA and CEA in prostatic cancer follow-up. Radiol lugosl 1990; 24: 417-21.
 - poglavje v knjigi
Squire J, Philips RA. Genetic basis of cancer. In: Tannock IF, Hill RP, eds. The basic science of oncology. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 41-60.
 - knjiga
Rubin P, ed. Clinical oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993: 791.
- Naslove revij krajšamo tako, kot določa Index Medicus.
- Navajamo imena vseh avtorjev, razen če jih več kot 6, kjer navajamo samo imena prvih treh in zaključujemo z "et al.". Če je citirani prispevek v slovensčini zaključujemo z "in ostali".

ISBN 978-961-7029-00-0



9 789617 029000