

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

3. ONKOLOŠKI VIKEND

Zbornik



Šmarješke Toplice, 2. in 3. april 1993



KRKA

tovarna zdravil, p.o., Novo mesto, Slovenija

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

3. ONKOLOŠKI VIKEND

Zbornik



Šmarješke Toplice, 2. in 3. april 1993



tovarna zdravil, p.o., Novo mesto, Slovenija

VSEBINA

Uvodne besede	5
Po poti onkoloških vikendov	7
Maligni epitelni tumorji kože	
Epidemiološke značilnosti kožnih karcinomov v Sloveniji <i>V. Pompe-Kirn</i>	9
Klinična slika najpomembnejših malignih epitelnih tumorjev kože <i>M. Kocijančič</i>	14
Prekanceroze kože <i>I. Bartenjev</i>	18
Histopatološke značilnosti malignih epitelnih tumorjev kože <i>M. Bračko</i>	25
Možnosti zdravljenja malignih epitelnih tumorjev kože z radioterapijo <i>B. Jančar</i>	30
Kirurško zdravljenje epitelnih tumorjev kože <i>Z. M. Arnež</i>	36
Preventiva malignih epitelnih tumorjev kože <i>I. Bartenjev, M. Kocijančič</i>	42
Hodgkinova bolezen	
Posebnosti Hodgkinove bolezni <i>G. Petrič-Grabnar</i>	47
Epidemiološke značilnosti Hodgkinove bolezni v Sloveniji <i>N. Volk, V. Pompe-Kirn</i>	51
Etiopatogeneza Hodgkinove bolezni <i>M. Zwitter</i>	58
Citodiagnostika Hodgkinove bolezni <i>M. Bizjak-Schwarzbartl</i>	62
Pomen rentgenske diagnostike pri Hodgkinovem limfomu <i>J. Us</i>	66
Pomen ultrazvočne diagnostike pri Hodgkinovi bolezni <i>F. Guna</i>	69
Pomen računalniške tomografije pri Hodgkinovi bolezni <i>E. Brenčič</i>	71

Vloga obsevanja pri zdravljenju bolnikov s Hodgkinovo boleznijo	
<i>A. Vodnik-Cerar</i>	75
Citostatsko zdravljenje bolnikov s Hodgkinovo boleznijo	
<i>M. Fidler-Jenko</i>	78

UVODNE BESEDE

2. in 3. aprila 1993

V Šmarjeških Toplicah poteka že tretji Onkološki vikend. Obravnava dve temi: Maligni epitelni tumorji kože in Hodgkinova bolezen. Namen sestankov Kancerološke sekcije v Šmarjeških Toplicah je seznaniti zdravstvene delavce vseh specialnosti z novimi dosežki na področju diagnostike in zdravljenja rakave bolezni.

K sodelovanju je poleg Onkološkega inštituta vedno povabljen še katera druga specialistična sekcija Slovenskega zdravniškega društva, tokrat je to Dermatološka sekcija.

Kožni rak je eden najpogostnejših rakov. Število obolelih iz leta v leto narašča, npr. v Ameriki za 3,4 % na leto. Eden od treh novih rakov je kožni rak. Dokazano je, da 40 do 50 % svetlokožcev, ki žive prek 65. leta, dobi kožnega raka. Pred desetimi leti je bil kožni rak pred 40. letom starosti redek, sedaj pa se običajno pojavlja tudi v mlajših letih. Najpogostnejša sta bazalnocelični in skvamoznocelični kožni rak. Oba sta dva- do trikrat bolj pogostna pri moških kot pri ženskah. Oba raka sta ozdravljiva.

Večino kožnih rakov povzroča premočno izpostavljanje soncu.

Preventiva kožnega raka zajema zaščitna mazila za kožo, zaščitna oblačila, izogibanje solarijev in samopregledovanje kože ter v nejasnih primerih kožnih sprememb čimprejšnji posvet s strokovnjakom. Na voljo je kirurško, obsevalno in kemoterapevtično zdravljenje. Ob pravilni uporabi je zdravljenje zelo uspešno.

Pomembni so kontrolni pregledi, ker ljudje, ki so imeli bazalnoceličnega raka, pogosto zbole za drugim kožnim rakom že v obdobju enega leta. Če je imel bolnik dva bazalnocelična raka, je 40 % možnosti, da se bo v prvem letu po zdravljenju razvil nov kožni rak.

Druga tema 3. Onkološkega vikenda je **Hodgkinova bolezen**. To je rak mezgovničnega sistema. Zgodovinsko je pomembno, da je ta bolezen prva spoznana in opisana maligna bolezen mezgovničnega sistema. Prvi primer je 1832. leta opisal angleški zdravnik Thomas Hodgkin, ki je ugotovil, da gre za posebno enotno bolezen, različno od tuberkuloze in infekcijskih bolezni. Hodgkinova bolezen ima značilno obliko, po kateri se razlikuje od vseh preostalih rakov mezgovničnega sistema, ki imajo skupno ime ne-Hodgkinovi limfomi.

Okoli 20 % vseh limfomov zaseda Hodgkinova bolezen. Čeprav je incidenca relativno nizka, je bolezen pomembna, ker obolevajo mladi ljudje in so napovedi za ozdravljenje ugodne.

Sistemsko zdravljenje, patohistološka diagnoza, zamejitev bolezni, strategija zdravljenja in klinične raziskave, ki so stare prek 30 let, so osnova vsega sodobnega zdravljenja rakave bolezni. To skupno zdravljenje je

spremenilo skoraj fatalno bolezen v eno izmed najbolj ozdravljivih rakavih bolezni. Ker so uspehi zdravljenja tako dobri, so sedaj pogledi usmerjeni v odpravo zapletov zdravljenja, da bi izboljšali preživetje.

Vzrok bolezni ni znan, čeprav je govora o genetičnih dejavnikih, infekciji v puberteti in različnih virusih. V razvitih deželah sta dva vrhova pojava bolezni, in sicer med 15. in 25. letom in po 50. letu. Moški zbolevalo nekoliko pogosteje kot ženske.

Pri 75 % bolnikov lahko bolezen pozdravimo z obsevanjem in kemoterapijo. Najvažnejši dejavniki za prognozo so zamejitev bolezni, prisotnost simptomov in velikih tumorjev, bolnikova starost, obolela vranica in trebušne bezgavke.

Vse bolnike moramo skrbno pregledovati v določenih časovnih intervalih, da pravočasno odkrijemo morebitno ponovitev bolezni. Vse diagnostične in terapijske postopke bomo skupaj obravnavali v Šmarjeških Toplicah, zato vas vabimo, da se nam pridružite.

Predsednik
kancerološke sekcije:
prof. dr. Franc Lukič

PO POTI ONKOLOŠKIH VIKENDOV

Spoštovana kolegica, spoštovani kolega!

Tretji Onkološki vikend v Šmarjeških Toplicah je tu, pred vami pa tretja številka zbornika predavanj z enakim naslovom. Kot prvi dve, tudi ta vsebuje referate, podane na dvodnevnem strokovnem srečanju slovenskih zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev. V Šmarjeških Toplicah jih prireja Kancerološka sekcija s sodelovanjem drugih sekcij Slovenskega zdravniškega društva.

Namen teh strokovnih srečanj je večstranski. Prvotni je bil seznanjanje slovenskih zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev z dosežki svetovne in slovenske onkologije. Prikazali bi vam radi sodobne možnosti zdravljenja rakavih bolezni, ki so lahko že ozdravljive. Žal so nekateri zdravniki v Sloveniji še vedno prepričani, da je rakav bolnik infavsten. Roko na srce, mnogi slovenski zdravstveni delavci se ob njem zgrozijo. Mnogim so srečanja z njim celo mučna in bi se jih najraje izognili.

Da bi taka prepričanja spremenili, je Kancerološka sekcija začela organizirati ta strokovna srečanja. Posvečena so obravnavanju različnih rakavih bolezni. Po anketi, opravljeni med udeleženci prejšnjih vikendov, je program sedanjega srečanja prilagojen vašim željam; naslednje pa bomo še izpopolnjevali.

Namen naših srečanj torej ni razčlenjevanje visoke znanosti in raziskovalnih dosežkov; obravnavana snov naj bi zajela predvsem problematiko, s katero se zdravnik neonkolog dnevno ali občasno srečuje. Namenjena je zlasti reševanju vaših problemov, s katerimi se srečujete pri svojem delu in so za vas bistvenega pomena, drugim pa morda celo neznan. Okrogla miza bo po vsakem tematskem sklopu. Namenjena je predvsem medsebojnemu prijateljskemu pogovoru in reševanju teh problemov. Zato prosimo, izrabite ponujeno priložnost in se aktivno vključite v razpravo. Korist bo imel predvsem bolnik, posredno pa tudi vi in mi.

Končno so organizatorji vikendov imeli v mislih tudi družabnost, saj so priložnosti za strokovno-prijateljska druženja redke. Zato ni naključje, da so vikendi dvodnevni. Med obema strokovnima deloma prirejamo družabni večer z večerjo.

Zakaj so Onkološki vikendi v Zdravilišču Šmarješke Toplice? Zdraviliški kolektiv ima bogate izkušnje z organizacijami takih in podobnih strokovnih srečanj. V njem ima svoj domicil več sekcij SZD, tu so bila organizirana številna zelo uspešna strokovna srečanja, posvečena raznim strokovnim problemom v zdravstvu. Vse kaže, da je tudi Onkološki vikend že dobil svoj domicil, saj smo organizatorji našli v Zdravilišču Šmarješke Toplice prisrčen in ustrežljiv kolektiv. Prepričani smo, da ste njihovo prisrčno gostoljubnost občutili tudi sami.

Ali je tretji zbornik Onkološkega vikenda posebnost? Na videz je prav tak kot prejšnji, pa vendar pomeni prelomnico. S to številko je pokroviteljstvo nad Onkološkimi vikendi prevzela tovarna zdravil Krka iz Novega mesta. Res je tudi organizacijo prvih dveh onkoloških vikendov finančno podprla, vendar še ni bila pokroviteljica.

Organizatorji strokovnih srečanj čutijo prijetno dolžnost, da na ta način izkažejo hvaležnost pokroviteljici Krki za ljubeznivost in razumevanje potreb slovenskega zdravstva. Posebno v sedanjih razmerah, v katerih se nahaja samostojna Slovenija, je njen prispevek velik za zdravstvo v celoti, zlasti pa bo v pomoč zdravljenju rakavega bolnika.

Prepričani smo, da bodo zato naša srečanja postala tradicionalna.

Verjamemo, da se bomo na naslednjih srečanjih še bolj zblížali, da bodo slovenski zdravniki in drugi zdravstveni delavci začutili potrebo po njih in bomo vedno z veseljem prihajali v prelepe Šmarješke Toplice spoznavat onkologijo. Ne nazadnje si želimo, da bi postala tudi vesela družabna srečanja — resnično NAŠA!

Zato na svidenje jeseni na 4. Onkološkem vikendu!

Za organizatorja:
prim. Jurij Us, dr. med.

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI KOŽNIH KARCINOMOV V SLOVENIJI

Vera Pompe-Kirn

Uvod in gradivo

Osnova za epidemiološki opis kožnih karcinomov v Sloveniji so podatki o incidenci te bolezni, ki jih že od leta 1950 zbirajo in obdelujejo v Registru raka za Slovenijo pri Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Za razliko od nekaterih drugih registrov raka po svetu (1) naš register namreč že od vsega začetka vključuje v letno incidenco raka v Sloveniji tudi vse vrste kožnih karcinomov. Vodimo jih pod šifro 173 po 8. reviziji Mednarodne klasifikacije bolezni skupaj s preostalimi malignimi tumorji kože, vendar brez malignega melanoma. Med temi malignimi tumorji kože predstavljajo karcinomi v dolgoletnem povprečju 98 %. Preostala 2 % so mnogo bolj redki maligni tumorji kože: nekateri sarkomi in maligni limfomi (2).

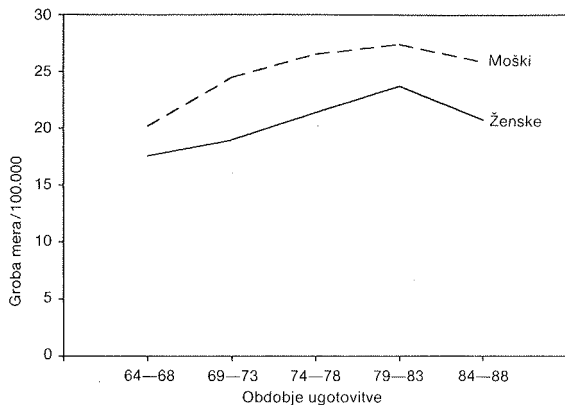
Registracija kožnih karcinomov prav gotovo ni tako popolna kot registracija želodčnega ali pljučnega raka. Dermatološki oddelki regionalnih bolnišnic, Dermatološka klinika in Onkološki inštitut kožnega raka redno prijavljajo. Težja je kontrola registracije ambulantno kirurško uspešno zdravljenih bolnikov, ki se kasneje ne vračajo z recidivi na oddelke, ki redno prijavljajo. Ta primankljaj je stalen, zato domnevamo, da ni pomembneje vplival na prikazano časovno in prostorsko gibanje.

Izsledki

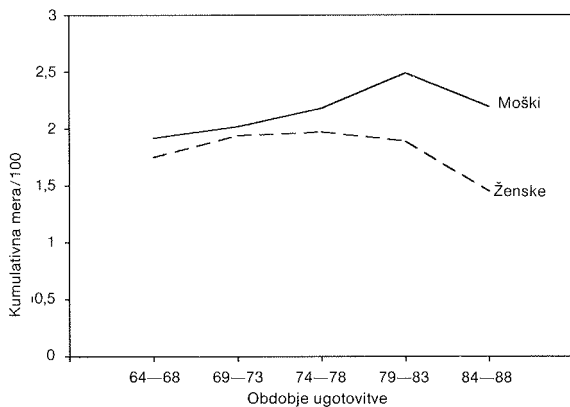
Kožni karcinomi so bili v letu 1989 z incidenco 24,8/100 000 prebivalcev med drugimi rakavimi boleznimi na petem mestu pri moških, in sicer za pljučnim in želodčnim rakom, raki ustne votline, žrela in grla skupaj in rakom prostate, ter z incidenco 23,5/100 000 na drugem mestu pri ženskah, takoj za rakom dojke. Pri moških jih je bilo 7,5 % vsega registriranega raka, pri ženskah pa 8 % (3).

Slika 1 kaže povprečno letno incidenco za pet petletnih obdobj od 1964—1988. Dolgoletna gibanja kažejo sprva porast, nato rahlo upadanje incidence. Upadanje je izrazitejše na prikazu kumulativnih incidenčnih mer (slika 2), ki pri izračunu upoštevajo le bolnike, stare do 75 let. Kot sledi s slike 3, se pogostnost kožnih karcinomov s starostjo veča in tako večje število starih ljudi v populaciji navrže tudi več primerov bolezni. Če nas zanima trend bolezni brez tega vpliva, se mu s starostno standardizacijo, to je z izračunom kumulativnih incidenčnih mer, lahko izognemo. Pri ženskah je upadanje incidence izrazitejše, posebna kohortna analiza pa za primere, ugotovljene pri ženskah po 55. letu starosti, še bolj natančno pokaže, da so bile starejše generacije bolj izpostavljene dejavnikom tveganja kot mlajše. Pri moških je, tako kot upadanje incidence, tudi ta pojav v kohortni analizi manj izrazit (4).

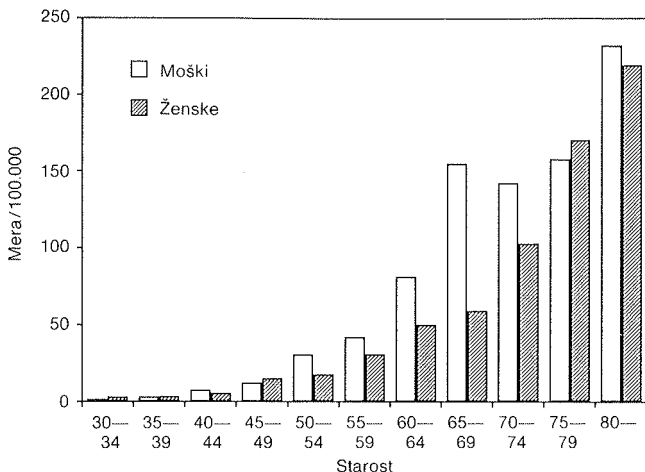
Slika 1.: Povprečna petletna groba incidenca kožnega raka po spolu. Slovenija, 1964—1988.



Slika 2.: Povprečna petletna kumulativna incidenca kožnega raka po spolu. Slovenija, 1964—1988.



Slika 3: Povprečna petletna incidenca kožnega raka po starosti in spolu. Slovenija, 1964—1988.



Kot vidimo na slikah 2 in 3, je tveganje zbolevanja pri moških večje kot pri ženskah. Bolezen je med moškimi bolj pogostna skoraj v vseh starostnih skupinah. Absolutno število primerov in groba incidenčna mera pa zaradi večjega števila žensk v starejši in stari populaciji Slovenije kažeta razmerje 4:5 v korist žensk (2).

Zemljevidi incidence kožnih karcinomov kažejo večjo obremenitev obalne in skrajne severovzhodne regije Slovenije, Kočevja, Logatca in Vrhnike. Vsa ta območja kažejo večje vrednosti od slovenskega povprečja tudi po starostni standardizaciji (5).

V Register raka se stekajo tudi informacije o histološki vrsti. Tako smo za leta 1984—1988 zabeležili med histološko potrjenimi kožnimi karcinomi 71 % bazalnoceličnih, 27 % ploščatoceličnih karcinomov, 0,8 % adenokarcinomov in 1,2 % neopredeljenih karcinomov. Razmerje med bazalnoceličnimi in ploščatoceličnimi karcinomi je bilo 2,7 pri moških in 2,8 pri ženskah (4).

Da bi bolje razumeli prispevke o diagnosticiranju in zdravljenju kožnih karcinomov bo zanimiv podatek, kje vse je bila v letih 1988 in 1989 v Sloveniji bolnikom diagnoza ugotovljena in kje ter kako so bili potem zdravljeni. V letih 1988 in 1989 je bilo prijavljenih 955 bolnikov z malignimi tumorji kože. Na Onkološkem inštitutu so diagnozo potrdili pri 16 %, pri 16 % na Dermatološki kliniki, pri 2 % na Kliniki za plastično kirurgijo in na Kliniki

za otorinolaringologijo, pri 1 % na Očesni kliniki, na Kliniki za čeljustno kirurgijo in na klinikah ostalih kirurških služb UKC v Ljubljani. 60 % primerov so diagnosticirali v regionalnih bolnišnicah Slovenije: največ v Mariboru (28 %), Celju (10 %), Novem mestu (6 %), Murski Soboti (5 %), Kopru oz. Izoli (4 %), Slovenj Gradcu (3 %), Šempetru (2 %); posamezne primere pa tudi drugod.

Tako prijavljene bolnike so zdravili v 65 % kirurško, v 28 % z radioterapijo, s kombinacijo obeh v 2,5 %, 4 % pa niso zdravili ali pa nam niso sporočili podatkov o načinu zdravljenja. Citostatsko zdravljenje smo zabeležili le v posameznih primerih (manj kot v 1 %).

17 % bolnikov se je zdravilo na Onkološkem inštitutu, 15 % na Dermatološki kliniki, 3 % na Kliniki za plastično kirurgijo, 2 % na Kliniki za otorinolaringologijo, po 1 % pa na drugih klinikah kirurških služb UKC, na Očesni kliniki in na Kliniki za maksilofacialno kirurgijo. V regionalnih bolnišnicah Slovenije je bilo zdravljenih 60 % bolnikov: 28 % v Mariboru, 9 % v Celju, 6 % v Novem mestu in 6 % v Murski Soboti, 5 % v Kopru, 3 % v Slovenj Gradcu, 2 % v Šempetru, posamezni primeri pa še na Jesenicah, v Brežicah, Trbovljah, Postojni in bivši Vojni bolnici.

Razprava

Pregledna knjiga o pojavnosti in vzrokih raka, ki jo je izdala Mednarodna agencija za raziskovanje raka v Lyonu (1), navaja, da so tipične vrednosti za incidenco kožnih karcinomov med 20 in 60/100 000. Izjemno visoke vrednosti prek 100/100 000 pa sporočajo iz Avstralije (555/100 000) in južnih predelov ZDA.

Zabeležena incidenca kožnih karcinomov v Sloveniji spada med pričakovane. Če bi bila registracija popolnejša in če bi bili diagnosticirani vsi primeri, kar bi lahko ugotavljali s posebnimi pregledi prebivalstva, kot so počeli v Avstraliji in ZDA, bi bila gotovo večja. Porasta incidence kožnih karcinomov, kot ga opisujejo v skandinavskih deželah, ZDA in Kanadi, v Sloveniji zaenkrat še nismo zabeležili. Glede na rezultate kohortne analize se vsaj pri ženskah v bližnji prihodnosti tudi ne obeta. Tako kot povsod po svetu se tudi pri nas incidenca s starostjo veča in tveganje zbolevanja je pri moških večje kot pri ženskah.

Analičnih epidemioloških raziskav kožnih karcinomov v Sloveniji ni bilo. Dejavniki tveganja pa so znani iz proučevanj v Avstraliji, ZDA in Kanadi, kjer žive za kožnega raka še prav posebej občutljivi svetlopolti belci irskega, škotskega in angleškega porekla.

Najbolj množično razširjen znan dejavnik tveganja je prav gotovo poklicna ali rekreativna izpostavljenost žarkom UV-B skozi vse življenje. Belci, ki žive blizu ekvatorja, zbolavajo pogosteje od bolj oddaljenih. Tako nas tudi v Sloveniji ne preseneča večja incidenca kožnih karcinomov v obalnem in v skrajnem severovzhodnem ruralnem območju. Ozonske luknje po vsem svetu nevarnost žarkov UV-B povečujejo.

Manjše skupine ljudi so lahko poklicno izpostavljene še kemičnim karcinogenom (metilholantrenu, benzpirenu, katranu) in ionizirajočemu sevanju. Znana dejavnika tveganja sta še starost in dedna dispozicija. V novejši literaturi zasledimo tudi poročila o morebitni zaščitni vlogi vitaminov v svežem sadju in zelenjavi pred zbolevanjem za kožnim rakom.

Literatura

1. Cancer: Causes, occurrence and control. IARC Sci Publ 1991; 100.
2. Incidenca raka v Sloveniji 1983—1988. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1987—1992.
3. Incidenca raka v Sloveniji 1989. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1993.
4. Pompe-Kirn V, Kansky A, Planišič I. Trends in incidence of skin and lip carcinomas and malignant melanoma in Slovenia. Acta Dermatovenerol APA 1992;1 : 41—47.
5. Pompe-Kirn V, Primic-Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978—1987. Ljubljana: Onkološki inštitut 1992.

KLINIČNA SLIKA NAJPOMEMBNEJŠIH MALIGNIH EPITELNIH TUMORJEV KOŽE

Milena Kocijančič

Izveleček

Maligne epitelne kožne tumorje delimo na primarne in sekundarne. Primarni maligni epitelni kožni tumorji ali epitelni tumorji v ožjem pomenu izvirajo iz kože ali sluznic. To sta predvsem bazocelularni in spinocelularni karcinom. Opisujemo klinične značilnosti obeh ter njihovih redkejših oblik. Sekundarni maligni epitelni kožni tumorji pa so kožne metastaze epitelnih tumorjev notranjih organov.

Uvod

Maligni epitelni tumorji kože v ožjem pomenu ali primarni maligni epitelni tumorji izvirajo iz kože ali sluznic. V širšem pomenu pa prištevamo sem še kožne metastaze drugih epitelnih tumorjev (1) in jih imenujemo sekundarni ali metastatski maligni epitelni kožni tumorji. Primarni maligni epitelni tumorji se pojavljajo mnogo pogosteje, najpogostnejša in zaradi tega klinično najpomembnejša sta bazocelularni in spinocelularni karcinom.

Bazocelularni karcinom

Sinonimi: bazaliom, bazocelularni epitelium.

Definicija (1, 2)

Bazocelularni karcinom izvira iz bazalnih celic epidermisa, dlačnih foliklov in lojnic. Raste lokalno infiltrativno. Ne pojavlja se na sluznicah. Ne metastazira, zato nekateri menijo, da je semimaligen tumor.

Klinične značilnosti (1, 2, 3, 4)

Najpogosteje (v 80 %) se pojavlja na zgornjih dveh tretjinah obraza. Druge lokalizacije so spodnja tretjina obraza, skalp, uhlji, vratni izrez in zgornja polovica hrbta. Na drugih delih telesa se pojavlja le izjemoma. Pojavi se na klinično zdravi koži za razliko od spinocelularnega karcinoma, ki se razvije največkrat na kronično klimatsko okvarjeni ali kronično vneti koži in sluznicah iz različnih prekancerov. Največkrat ne povzroča subjektivnih težav, včasih bolniki navajajo srbenje. V začetku je bazocelularni karcinom večinoma voščeno prosojna, rahlo dvignjena, blede rožnata, gladka papula ali nodus, ki ima na površini teleangiektazije (bazalioma solidum ali nodozum). Raste zelo počasi in se pri tem različno oblikuje. Včasih se širi kot nepravilno oblikovano žarišče, ki v sredini atrofira, na robovih pa se razvijejo značilni 'biseri' in teleangiektazije (bazalioma planum cikatrizans). Drugič v centru razpade (eksulcerira) bazalioma eksulcerans, ki so ga včasih imenovali ulkus rodens. Bazalioma (ulkus) terebrans se širi v globino

in uničuje tkivo, včasih se pojavijo celo mutilacije. Pigmentirani bazaliom je največkrat ploščat, v sredini pogosto vleknjen, atrofičen, črnorjavkast tumor. Sklerodermiformni (morfeiformni) bazaliom je klinično trda plošča, podobna žarišču pri cirkumskriptni sklerodermiji. Cistični bazaliomi se pojavijo pogosto na vekah. Površinski (Arningovi karcinoidi, ekcematoidni ali pagetoidni bazocelularni karcinomi) se pojavijo največkrat na trupu v večjem številu. Fibroepitelni tumorji spominjajo na fibrome, le s histološko preiskavo ugotovimo, da gre za bazocelularni karcinom. Metatipični bazocelularni karcinom mešanega tipa je glede na lokalizacijo in morfologijo povsem podoben bazocelularnemu karcinomu, od njega se razlikuje le histološko, saj najdemo elemente bazocelularnega in spinocelularnega karcinoma. Metatipični bazocelularni karcinom intermediarnega tipa raste destruktivno kot bazalioma terebrans, obenem pa zaseva na enak način kot spinocelularni karcinom.

Nevobazaliomi oziroma sindrom bazocelularnega nevusa je avtosomalno dominantno dedno obolenje, ki poteka v dveh fazah. Nevoidna faza poteka v otroštvu ali zgodnji mladosti, ko se pojavijo številni kožni tumorčki, podobni svetlorjavim nevusom ali fibromom kožne barve. Ko je bolnik star okrog 20 let, pride v onkogeno fazo, v kateri se razvijejo klinično dokaj značilni bazocelularni karcinomi. Za bolezen so značilne še druge anomalije, npr. ciste v kosteh, anomalije kosti in mentalna retardacija.

Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza je odvisna od kliničnega tipa bazocelularnega karcinoma. Najpogosteje pridejo v poštev spinocelularni karcinomi, seboroične in aktinične keratoze, benigni cistični tumorji, keratoakantom, različni fibromi, zlasti pri pigmentiranem bazocelularnem karcinomu tudi melanomalignom. Površinske bazocelularne karcinome je mogoče zamenjati z luskavico in numularnim ekcematoidnim dermatitisom.

Spinocelularni karcinom

Sinonimi: spinaliom, spinocelularni epitelium, planocelularni karcinom, skvamozni karcinom.

Definicija (1, 3)

Spinocelularni karcinom je maligni epitelni tumor, ki se največkrat pojavi najprej kot karcinom in situ v epidermisu in se po določenem času spremeni v pravi invazivni karcinom. Raste destruktivno, zaseva predvsem limfogeno. Pojavlja se na koži in sluznicah.

Klinične značilnosti (1, 3, 4)

Prva opazna sprememba je največkrat majhen, rahlo ali nič nad kožo dvignjen, na površini običajno keratotičen, lahko pa tudi gladek, včasih rožnat, trd, neboleč infiltrat. Počasi raste od velikosti nekaj milimetrov do velikosti centimetra, nato se začne hitro večati in raste eksofitično kot

gomolj ali cvetača. Nato razpade ali pa se širi endofitično v globino, kjer uničuje okolno tkivo. Robovi ulceracij niso dvignjeni. Včasih je mogoče iztisniti iz večjih tumorjev rumenkasto pastasto snov podobno črvom (vermiottes). To je roževina, ki jo tvori tumor. Zaseva najprej v regionalne bezgavke, kasneje v druge organe. Bezgavke lahko prav tako kot tumor eksulcerirajo in tudi fistulirajo.

Diferencialna diagnoza

Najpogostnejša je zamenjava s keratoakantomom, ki je benigni kožni tumor in raste zelo hitro. Manjše spinocelularne karcinome lahko zamenjamo z aktiničnimi (solarnimi) keratozami, pa tudi s seboroičnimi keratozami, navadnimi bradavicami in amelanotičnim melanomom ter številnimi redkimi tumorji lojnic ali ekrinih in apokrinih žlez.

Od posebnih oblik spinocelularnega karcinoma je najpogostnejši karcinom spodnje ustnice, ki se razvije največkrat iz levkoplakije ali aktiničnega heilitisa. Redkejši sta obliki na penisu in vulvi. Oba se razvijeta največkrat iz eritroplazije, lihena sklerozus et atrofikus, levkoplakije ali mb. Bowen, ki je pravzaprav intraepidermalni karcinom.

Sekundarni ali metastatski maligni epitelni tumorji kože

So dokaj redki, pojavijo se pri 3 do 5 % bolnikov z različnimi karcinomi (1). Lahko so prvi znak neposrednega, hematogenega ali limfogenega zasevanja primarnega karcinoma. Pojavljajo se v obliki papul ali različno velikih vozličev, ki so kožne barve ali rožnati. Včasih je prizadeta koža difuzno indurirana (carcinoma en cuirasse), drugič se na njej pojavi rdečina, podobna erizipelu (carcinoma erysipelatoides). Še največkrat metastazirajo v kožo karcinomi dojke, želodca, maternice, pljuč, debelega črevesa in ledvic.

Kaj storiti z bolnikom, ki ima na koži sumljivo lezijo?

Poglejmo jo natančno, bolje z lupo kot s prostim očesom (zlasti, če nekoliko slabše vidimo)!

Ne sedimo in ne čakajmo, da majhna, klinično neznačilna, vendar sumljiva lezija, postane velik, razpadajoč karcinom!

Če je majhna, toliko bolje, da smo jo odkrili! Po odstranitvi majhnih lezij bodo namreč ostale na koži majhne, kozmetično sprejemljivejše brazgotine.

Kam napotiti bolnika z lezijo, kadar sumimo, da gre za maligni epitelni tumor? Izbira je velika. Odločimo se med dermatologom, plastikom, onkologom, ukrepali bodo pravilno!

Literatura

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*. Berlin: Springer-Verlag 1991: 1018—35.
2. Pašić A, Dobrić I, Paljan D, Baričević B. *Carcinoma basocellulare*. V: Dobrić I ed. *Odabrana poglavja iz dermatološke onkologije*. Zagreb: Sveučilišna naklada Liber 1990: 34—9.
3. Betetto M, Fettich J. *Mala dermatovenerologija*. Ljubljana: Partizanska knjiga 1977: 173—92.
4. Hunter JAA, Savin JA, Dahl MV. *Clinical dermatology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1989: 188—211.

PREKANCEROZE KOŽE

Igor Bartenjev

Povzetek

Kožne prekanceroze so spremembe, iz katerih se pogosteje razvije karcinom, kot se to zgodi na zdravi koži. Če se bolezen maligno spremeni, gre praviloma za spinocelularni karcinom. Prekanceroze lahko delimo na več načinov. Iz didaktičnih razlogov je primerna delitev na obligatne in fakultativne prekanceroze. V skupino prekancerov uvrstimo navadno tudi psevdokanceroze.

Sestavek opisuje klinične slike posameznih bolezenskih stanj in nakazuje tudi diferencialno diagnostične možnosti. Poznavanje osnovnih prekancerov je praktičnega pomena za vsakega zdravnika, saj je pravočasno zdravljenje teh bolezni temelj preventive malignih epitelnih tumorjev kože.

Definicija prekanceroze

Kot kožno prekancerozo razumemo spremembo, za katero na podlagi kliničnih izkušenj in statističnih podatkov vemo, da se iz nje pogosteje razvije karcinom kot na nespremenjeni koži. Statistična verjetnost maligne transformacije je glavni kriterij, po katerem prekanceroze razvrščamo (1). Pri razvrščanju prekancerov opažamo velike razlike med avtorji, ki jih delijo različno glede na lastna opažanja in lastne izkušnje.

Pojem prekanceroze je uvedel Dubreuilh leta 1896 in z njim označeval lezijo, ki je po histološki sliki podobna karcinomu in kaže težnjo, da se bo v karcinom tudi razvila (1, 2, 3).

Pojem prekanceroza velikokrat zamenjujemo s pojmom preblastomatoza. Razlika je v tem, da prva, če se maligno spremeni, vedno preide v karcinom, druga pa v katerikoli maligni tumor (3, 4).

Razdelitev prekancerov

Obligatne prekanceroze (1, 2, 5): V to skupino uvrščamo kožne spremembe, ki ne kažejo nagnjenja k spontani regresiji. Precej pogosto po krajšem ali, kar je običajneje po daljšem času preidejo v karcinom kože. Iz prekancerozne spremembe se navadno razvije spinocelularni karcinom, ki je znatno malignejši od bazocelularnega karcinoma. Slednji nastane praviloma na predhodno nespremenjeni koži. Zaradi omenjenega je potrebno obligatne prekanceroze vedno in takoj zdraviti.

Keratoze

Povzročene aktinično:

Aktinična keratoza (solarna ali senilna keratoza, senilni keratom) (1, 2, 4), se pojavi na kronično soncu izpostavljeni koži pri ljudeh svetle polti, ki se nagibajo k sončnim opeklinam. Pri teh ljudeh je zaščitna funkcija pigmenta slaba. Ta prekanceroza nastane po latenci 10 do 20 let. Najbolj nevarni so UV-žarki valovnih dolžin 280 do 320 nm. Obolevajo praviloma ljudje, starejši od 45 let. Predilekcijska mesta so nos, uhlji, čelo, plešasto lasišče, lica in hrbtišča rok.

Klinična slika je kljub razlikam med posameznimi spremembami dokaj značilna. Osnovna eflorescenca je makula ali plak, ki je ostro omejen od okolne kože. Površina je vedno vsaj neznatno hrapava, često pa je hrapavost zelo izrazita. Barva je navadno rdečkasto rjavkasta, lahko tudi rožnata, rumenkasta ali temna. Oblika je okroglasta ali ovalna, lahko tudi nepravilna. Aktinična keratoza je velika od nekaj milimetrov do enega centimetra, le redko je večja. Klinično razlikujemo več tipov aktinične keratoze: eritematozni tip, keratotični tip, cornu cutaneum tip, lihen planus tip in pigmentni tip. Omenjeno razlikovanje nima večje praktične vrednosti, ker je brez opisa korelacije posameznih tipov aktinične keratoze s pogostnostjo maligne preobrazbe. Izkušen zdravnik lahko ponavadi postavi pravilno diagnozo s kliničnim pregledom tem bolj, če okolišna koža kaže še druge kronične sončne okvare, kot so aktinična elastoza, hiperpigmentacije, depigmentacije in teleangiektazije.

Diferencialno diagnostično moramo upoštevati seboroično keratozo, ta se pojavlja na koži, ki ni izpostavljena soncu; rentgenske in arzenske keratoze, kjer je značilna anamneza. Tudi posamezna žarišča kroničnega diskoidnega eritematodesa in vulgarne psorizae so lahko podobna omenjeni prekancerozi.

Poleg teh moramo omeniti še aktinični heilitis, ki je ekvivalent aktinične keratoze. Pojavi se navadno po 45. letu starosti, na spodnji ustnici, ki je sončnim žarkom izpostavljena mnogo bolj kot zgornja (4).

Posebna erozivno ekfoliativna oblika solarne keratoze na polsluznici ustnic je t.i. abrazivni prekancerotični heilitis Manganotti (5). Diferencialno diagnostično moramo upoštevati predvsem atopični in ekfoliativni heilitis.

Radiacijske keratoze (rentgenske keratoze, X-ray keratoze) (2, 5): Pojavijo se leta po radioterapiji na mestih kroničnega radiodermatitisa. Večja verjetnost pojava teh prekanceroz je pri ljudeh, ki so bili leta izpostavljeni ponavljajočim se majhnim dozam rentgenskih žarkov (npr. rentgenski tehniki). Le redko jih opažamo po terapičnem obsevanju tumorja. Gre za hrapavo zaroženitev, katere odstranitev je vedno združena z bolečino in vsaj neznatno krvavitvijo. Prehod v karcinom je zelo verjeten. Ob ustreznih anamnezi je postavitev pravilne diagnoze lahka.

Keratoze pri bolezni Xeroderma pigmentosum (2, 4): Gre za avtosomno recesivno dedno bolezen, kjer je okvarjen mehanizem reparacije DNA. Že

pri majhnih otrocih se razvijejo številne aktinične keratoze na predelih kože, izpostavljenih soncu. Te praviloma hitro in pogosto preidejo v spinocelularne karcinome. Koža je atrofična, vidne so številne depigmentacije, hiperpigmentacije in teleangiektazije. Klinična slika je značilna, diagnoza pa lahka.

Povzročene kemično:

Arzenske keratoze (2, 5): Danes jih redko opažamo. Videti so kot omejena keratotična območja ali pa so bradavičaste. Praviloma se pojavijo na koži dlani in stopal 10 do 30 let po dolgotrajnem vnosu arzena v organizem. Arzen so včasih uporabljali za zdravljenje luskavice in kot pesticid. Arzenske keratoze se pojavljajo tudi na koži obraza vratu in trupa. Prehod v karcinom je počasen, vendar zanesljiv. Bolniki, ki so se kronično zastrupljali z arzenom, imajo pogosto malignome tudi na pljučih, jetrih, ledvicah in trebušni slinavki. V diferencialni diagnozi moramo upoštevati palmoplantarne keratoze, plantarne bradavice in keratotične oblike lichen planusa. Tudi ob ustreznih anamnestičnih podatkih o stiku z arzenom je postavitev zanesljive diagnoze mogoča le s histološkim pregledom.

Katranske keratoze (2): Katran in njegovi destilacijski produkti imajo karcinogeni učinek na kožo. Leta trajajoči stik s temi snovmi pogosto povzroči majhne keratotične papule ali bradavičaste keratoze, predvsem na nepokritih delih telesa (obraz, vrat, hrbtišča rok). Te redko maligno alterirajo. Vidimo jih redko pri delavcih v industriji, ki imajo dnevno opravka s katranom in derivati. Tudi ob ustreznih anamnezi moremo postaviti diagnozo le histološko.

Cornu cutaneum (kožni rožiček) (1, 2, 4, 6)

Pod tem izrazom razumemo izrazito klinično diagnosticirano spremembo. Pod isto klinično diagnozo se lahko skriva počasi rastoč zaroženevajoč spinocelularni karcinom, mb. Bowen, ki nagiba k oroženevanju, aktinična keratoza tipa cornu cutaneum, keratotični tip seboreične keratoze, triholemom in virusna bradavica.

Diagnozo postavimo zlahka. Vidimo sivkasto-rumenkast trd kožni rožiček, dolg nekaj milimetrov do 15 centimetrov. Največkrat zraste na koži obraza, skalpa ali uhlja. Navadno gre za eno samo spremembo. Baza spremembe je včasih vneta ali infiltrirana. Slednje imamo za klinični znak prehoda v karcinom.

Mb. Bowen (2, 4, 5)

Ta kronična počasi rastoča dermatosa se pri 60 % pojavlja solitarno, pri 40 % pa je žarišč več. Nekateri menijo, da bolezen zmotno uvrščamo med prekanceroze, saj gre histološko za in situ karcinom. Pojavi se lahko kjerkoli na koži. Žarišče je lahko veliko 10 centimetrov in več, ostro omejeno, včasih bizarnih oblik. Neredko klinično opazimo centralno

regresijo in je torej žarišče anularne oblike. Spremljajoče vnetje, ki ni redko, spremeni barvo od rumenorjave v rožnato. Podobnost s solitarnim psoriatičnim plakom je lahko velika. Mb. Bowen nikoli spontano ne regredira. Leta lahko miruje, končno pa navadno preide v Bowenov karcinom, ki lahko metastazira v bezgavke. Diferencialno diagnostično moramo upoštevati luskavico, lupus eritematodes, lupus vulgaris, tuberoerpiginozni sifilid, aktinično keratozo in seboroično žarišče. Zanesljivo diagnozo lahko postavimo le histološko.

Eritroplazija (Erythroplasia Queyrat) (2, 4, 6)

Ta prekanceroza je podobna Bowenovi bolezni, le da se pojavlja na glansu in/ali prepuciju pri moških starejših od 40 let, ki niso obrezani. Redkeje se lahko pojavi na vulvi in izjemoma na ustni sluznici ter sluznici zadnjika. Klinično vidimo ostro omejeno žarišče, ki je intenzivno rdeče barve in gladke površine. Oblika žarišča je pogosto nepravilna. Sprememba je v nivoju okolišne sluznice, če pa se dvigne, imamo to za klinični znak prehoda v karcinom. Prognoza bolezni je zaradi možnega zasevanja v regionalne bezgavke negotova. Diferencialno diagnostično moramo misliti tudi na luskavico, balanopostitis plazmacelularis, erozivni balanitis, lihen planus in na fiksni medikamentozni eritem. Za postavitev zanesljive diagnoze je potrebna histološka preiskava.

Mb. Paget (2)

Je redka prekanceroza, ki se pojavlja pri ženskah, starih nad 40 let. O prekancerozi zmotno govorimo zavoljo tega, ker rast sprva ni invazivna. Pojavlja se v predelu areole, unilateralno. Klinično spominja na dermatitis ali na ekcemske spremembe. V resnici gre za epidermotropen karcinom izvodil mlečnih žlez.

Silno redko se bolezen pojavi na kakšnem drugem mestu, kjer je veliko apokrinih znojnic (anogenitalno, aksilarno). Diferencialno diagnostično je bolezen mogoče zamenjati z mb. Bowenom, ekcemom, dermatitisom ali intertrigom.

Levkoplakija (2, 3, 4, 5)

Ta prekanceroza se pojavlja na sluznicah in polsluznicah, največkrat na sluznici ust. Etiološki vzrok je treba iskati v mehničnem ali kemičnem draženju, v slabi ustni higieni in v karioznem zobovju. Draženje povzroči zadebelitev in vnetje sluznice, kar klinično vidimo kot belkasta mesta. Večina klinično ugotovljenih levkoplakij je benignih, tako da je diagnoza levkoplakije kot prekanceroze predvsem histološka. Ločimo več vrst levkoplakij. *Leukoplakia simplex* je homogena včasih neznatno infiltrirana belkasta lisa, ki jo štejemo za fakultativno prekancerozo. *Leukoplakia verrucosa* ima neravno bradavičasto površino, nepravilne oblike in nehomogeno strukturo in barvo. Navadno je čvrsta in

infiltrirana. Gre za obligatno prekancerozo. Pri leukoplakii erosivi je poleg belkaste barve videti tudi plitve erozije, navadno na genitalni sluznici. V bistvu gre za kandidozo. Klinična diagnoza ni zanesljiva, saj prihajajo v poštev še lichen planus, sekundarni sifilis, diskoidni lupus eritematodes in lasasta levkoplakija pri bolnikih, ki so HIV pozitivni.

Fakultativne prekanceroze (1, 2): V to skupino sodi veliko kožnih bolezni, v poteku katerih razvoj karcinoma ni redek. Omenjene bolezni imajo popolnoma različne klinične slike in etiološke značilnosti in so v osnovi benigne. Morebitno maligno preobrazbo lahko le zaslutimo, končna diagnoza pa je histološka.

Kronična vnetna stanja (1, 2)

Kronično vnetje lahko pripomore k razvoju spinocelularnega karcinoma. Globoke mikoze, kronični balanitis, lichen ruber atrophicans mukoze, kronična hipostazična golenja razjeda so samo nekatera stanja, ob katerih lahko pride do razvoja karcinoma. To se zgodi redko (npr. na vsaki 5000. kronični golenji razjedi se razvije karcinom).

Kronična degenerativna stanja (1, 2)

Manjvredno tkivo, značilno za ta stanja, je ugodna podlaga za razvoj karcinoma. Kot prekanceroze te skupine veljajo največkrat skleroza kože z atrofijo, brazgotine in spremembe v vezivu, ki so posledica kroničnega izpostavljanja sončnim žarkom.

Brazgotina po opeklini in kožni tuberkulozi, bolezen epidermolysis bullosa hereditaria, kravroza vulve, lichen sclerosus et atrophicus, acrodermatitis chronica atrophicans, kronični diskoidni eritematodes so le nekatere fakultativne prekanceroze.

Benigni tumorji kože (2, 3)

Opisani so primeri, ko se je benigni kožni tumor po desetletjih maligno spremenil. V tem primeru gre večkrat za bazocelularni karcinom, lahko tudi za spinocelularni karcinom. Najpogosteje maligno alterira t. i. nevus sebaceus, ki se pojavi že ob ali kmalu po rojstvu, ponavadi v lasišču.

Klinično gre za ploščat rumenkasto-rjavkast nevus, katerega površina je često papilomatozna. Lasje v predelu nevusa ne rastejo. Pri 30 % se z leti spremeni v bazocelularni karcinom, zavoljo česar ga včasih uvrščajo med obligatne prekanceroze. Tudi organoidni epidermalni nevus se pogosto na enem ali več mestih maligno spremeni.

Pseudokanceroze (2, 4, 6): Nekatero kožno bolezen je tako klinično kot histološko težko ločiti od spinocelularnega karcinoma, čeprav to niso. Dodatna težava je v tem, da je maligna preobrazba v slednjega mogoča. Gre torej za prekanceroze.

Papillomatosis cutis carcinoides (2)

Menijo, da je ta bolezen posebna oblika kronične vegetirajoče piodermije ali zelo diferenciran spinocelularni karcinom. Zbolijo starejši ljudje. Bolezen se pojavlja na spodnjih okončinah in le izjemoma drugje. Vidimo klinično vegetirajoče spremembe, ki smrdeče secernirajo. Mestoma imajo keratotične otočke. Ob neznatni travmi spremembe krvavijo. Bolezen počasi napreduje in se nikoli sama ne pozdravi. V diferencialni diagnozi moramo upoštevati karcinom, globoko mikozo in kronično piodermijo. Za postavitev nepravilne diagnoze je odločilen histološki pregled tkiva.

Papillomatosis mucosae carcinoides (2)

To je redka bolezen, ki se pojavlja pri hudih kadilcih po 60. letu starosti, največkrat na bukalni sluznici. Začetne spremembe so podobne verukoidni levkoplakiji, kasneje pa se pojavijo obsežnejše papilomatozne vegetacije. Z leti se pri 30 % bolezen preobrazí v spinocelularni karcinom. Diferencialno diagnostično je bolezen težko ločiti od karcinoma, levkoplakije in mb. Bowena na sluznicah. Histološki pregled je za postavitev diagnoze nujen.

Keratoakantom

Poimenovan še Molluscum sebaceum, self-healing squamous cell carcinoma (2, 4), zraste hitro, navadno na koži, ki je izpostavljena soncu. Bolniki so praviloma moški, starejši od 60 let. Etiologija ni jasna, čeprav nekateri sumijo na virusno infekcijo. Na predhodno zdravi koži se pojavi rožnata papula, ki hitro raste. Centralno je keratoakantom izpolnjen s keratotično vsebino, robovi pa so trdi, rožnati in preprejeni s teleangiektazijami. Center postane krateriformno ulekjen. Po 2 do 3 mesecih se rast ustavi, po 4 do 6 mesecih pa se sprememba spontano pozdravi. Klinično opisane benigne spremembe ni mogoče diferencialno diagnostično z gotovostjo razmejiti od bazocelularnega in spinocelularnega karcinoma. Postopati moramo tako, kot da gre za kožni karcinom.

Condylomata gigantea (Buschke-Lowensteinovi tumorji) (2, 4, 6)

So masivni bradavičasti papilomi, ki rastejo destruktivno. Etiologija je virusna (HPV 6, 7, 11); da pa se bolezen izrazi, je potrebno še ustrezno okolje in zmanjšana imunska sposobnost organizma. Ti papilomi se pojavljajo pod prepucijem in perianalno. Lahko se maligno spremenijo, vendar redko.

Zdravljenje prekancerov

Zdravljenje prekancerov je vedno potrebno. Možnosti so različne in številne: ekscizija, kemo-, krio-, elektrokirurgija, lasersko zdravljenje, lokalna uporaba citostatikov, retinoidov in interferona. Včasih pride v poštev tudi rentgensko obsevanje (3). Podrobna razlaga možnosti in metod zdravljenja presega namen tega sestavka, poudariti pa je treba izreden

pomen pravočasne diagnoze in zdravljenja prekancerov. Vsi vemo, da sta zgodnja diagnoza in zdravljenje karcinoma pomembni za usodo bolnika.

Zgodnja diagnoza in zdravljenje prekancerov pa pomenita temelj preventive karcinoma. Kadar je prizadeti organ koža, lahko že s kliničnim pregledom opazimo morebitno sumljivo spremembo in bolnika zdravimo, oziroma napolimo k ustreznemu specialistu. Menim, da je poznavanje bolezni, opisanih v tem sestavku, praktičnega pomena za vsakega zdravnika. Podcenjevanje nekaterih dozdnevno nepomembnih kožnih sprememb je lahko velika strokovna napaka.

Literatura

1. Vidović R. Epidemiologija i patohistologija aktiničke keratoze. Doktorski rad. Zagreb, 1990: 2—8.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Dermatology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1991: 999—1017.
3. Betetto M, Planinšič I. Prekancerозна i kancerозна oboljenja genitalnih organa. V: Zbornik VIII. Kongresa Dermatovenerologa Jugoslavije. Vol 2. Beograd: 1979: 286—91.
4. Betetto M, Fettich J. Mala dermatovenerologija. Ljubljana: Partizanska knjiga, 1977: 180—4.
5. Hundeiker M. Prakanzerosen und Pseudokanzerosen. V: Korting GW. Dermatologie in Praxis und Klinik. Vol 4. Stuttgart—New York: G Thieme, 1981: 4149—80.
6. Zambal Z. Preblastomatoze. V: Jakac D et al. Dermatologija i venerologija. Beograd—Zagreb: Medicinska knjiga, 1981: 344—6.

HISTOPATOLOŠKE ZNAČILNOSTI MALIGNIH EPITELIJSKIH TUMORJEV KOŽE

Matej Bračko

Maligni epitelijski tumorji so raznolika skupina neoplazem. Med seboj se razlikujejo po klinični in histološki sliki ter malignosti, še bolj po pogostnosti. Medtem ko se z bazalnoceličnim in skvamoznim karcinomom patolog srečuje skoraj vsak dan, so nekateri tumorji kožnih adneksov tako redki, da jih niti marsikateri dermatopatolog nikoli ne sreča. S pričujočim prispevkom želimo podati kratek pregled malignih kožnih tumorjev epitelijskega porekla in obenem opozoriti predvsem na diagnostične in diferencialno diagnostične težave, s katerimi se na tem področju pogosto srečujeta tako klinik kot patolog.

Bazalnocelični karcinom

Bazalnocelični karcinom, ki je najpogostnejši kožni rak pri človeku, patologu običajno ne povzroča težav v diagnostiki, čeprav obstajajo številne histološke različice (solidni, cistični, adenoidni, keratotični, folikularni, superficialni, morfeični, infiltrativni in mikronodularni tip). Bazalnocelični karcinomi lahko kažejo določeno stopnjo folikularne ali sebacealne, redkeje tudi ekrine ali apokrine diferenciacije, ki pa ne vpliva na njihov klinični potek. Za klinika je za načrtovanje zdravljenja verjetno najpomembnejši podatek o načinu rasti, po čemer lahko bazalnocelične karcinome razdelimo na dve skupini, in sicer na take s cirkumskriptnim ali difuznim vzorcem rasti. Za slednje, med katere spadata poleg morfeičnega še infiltrativni in mikronodularni tip, je značilno horizontalno širjenje v obliki na široko razmaknjenih epitelijskih tračkov in otočkov, zato je njihovo razširjenost klinično težko oceniti. Tudi mikroskopska ocena radikalnosti odstranitve je lahko pogosto napačna, posledica pa so pogostni recidivi. Podoben problem opažamo pri superficialnem bazalnoceličnem karcinomu. V dvodimenzionalnem histološkem preparatu imamo vtis, da gre za multicentričen tumor z multiplimi fokusi, ki izhajajo iz epidermisa, medtem ko novejša študije s serijskimi rezi in računalniško tridimenzionalno rekonstrukcijo dokazujejo, da gre za unicentrično lezijo z nenavadnim mrežastim načinom rasti.

Bazalnocelični karcinom je tumor, ki se praviloma pojavlja pri starejših odraslih, običajno kot solitarna lezija; pri približno 40 % bolnikov pa se v desetih letih pojavi še eden ali več novih bazaliomov. Multipli bazaliomi so sestavni del nekaterih redkih sindromov, od katerih velja omeniti sindrom nevidnega bazalnoceličnega epitelioma ali Gorlinovo bolezen. To je avtosomno dominantno dedno obolenje z nizko penetranco, za katero so poleg številnih bazaliomov značilne multiple lezije skeleta in centralnega živčevja (odontogene ciste čeljusti, skolioza, anomalije reber, kalcifikacija možganskega falksa, včasih tudi mentalna retardacija in razni maligni

tumorji). Histološko se bazaliomi v sklopu teh sindromov ne razlikujejo od običajnih; nanje moramo posumiti, če ugotovimo multiple bazaliome pri mlajših osebah.

Včasih je bazalnocelični karcinom močno pigmentiran, zato ga lahko neizkušeni klinik, podobno kot pigmentirano seboroično keratozo ali pigmentirano solarno keratozo, neredko zamenja za maligni melanom. Na srečo histološko razlikovanje med temi lezijami običajno ni problematično.

Ploščatocelični (skvamozni) karcinom

Ploščatocelični ali skvamozni karcinom, drugi najpogostnejši malignom kože, histološko označuje proliferacija atipičnih keratinocitov, ki se pri invazivni obliki iz epidermisa širijo v dermis. Če je proces omejen le na epidermis in zajema njegovo celotno debelino, govorimo o intraepitelijskem ali in situ karcinomu (Bowenova kožna bolezen, Queyratova eritroplazija glansa), medtem ko pri solarni ali aktinični keratozi zajemajo neoplastične spremembe le del debeline epidermisa. Jasno je, da histološko razlikovanje med temi tremi lezijami iz pičlega in plitvega biopsijskega vzorca, v katerem je včasih zajet le epidermis, ni možno. Tega problema se mora klinik zavedati, zato mora, ko je klinični vtis sumljiv za infiltrativni karcinom, histološki izvid pa pokaže le intraepitelijsko lezijo, biopsijo ponoviti.

Stopnja diferenciacije oziroma malignosti, ki jo določamo histološko glede na obilnost keratinizacije in atipij oziroma anaplazijo celic, je pri skvamoznem karcinomu le eden (verjetno manj pomemben) izmed faktorjev, ki določajo njegov biološki potencial. Nagnjenost k metastaziranju je pri skvamoznem karcinomu, ki se razvije v območju kroničnega radiodermatitisa, v osteomieličnih sinusih ali v brazgotinah po opeklini, bistveno večja kot pri skvamoznem karcinomu, ki se razvije na soncu izpostavljeni koži, čeprav med njimi ni razlike v histološki sliki ali stopnji diferenciacije. Prav tako pogosteje metastazirajo skvamozni karcinomi, ki vzniknejo v neporaščenih mukokutanih predelih (ustnice, penis, vulva, perianalni predel).

Med redke različice skvamoznega karcinoma, ki so pomembne predvsem zato, ker histološko spominjajo na druge vrste malignih tumorjev, uvrščamo vretenastocelični, adenoidni in adenoskvamozni karcinom.

Vretenastocelični skvamozni karcinom je svetlobnomikroskopsko težko ločiti od atipičnega fibroksantoma, vretenastoceličnega malignega melanoma ali leiomiosarkoma. V diferencialni diagnostiki včasih pomaga najdba tipičnih območij običajnega invazivnega ali intraepidermalnega skvamoznega karcinoma, pogosto pa se je treba zateči k imunohistokemiji ali elektronski mikroskopiji, ki pri večini razkrijeta pravo naravo tumorja.

Za adenoidni ali akantolitični skvamozni karcinom je značilna tvorba psevdoglandularnih prostorov, ki nastanejo kot posledica diskeratoze in akantolize neoplastičnih keratinocitov. Mnenja o tem, ali je prognoza te vrste karcinoma slabša kot pri običajnem skvamoznem karcinomu, se razlikujejo. Pomembno je, da ga ne zamenjamo za metastatični

adenokarcinom ali za sicer izjemno redek primarni adenoskvamozni karcinom kože, v katerem so poleg malignih skvamoznih celic prisotne tudi celice, ki tvorijo sluz. Primarni adenoskvamozni kožni karcinomi so praviloma morfološko in biološko visoko maligni tumorji; opisana je tudi nizko maligna oblika, ki po histološki sliki spominja na mukoepidermoidni karcinom žlez slinavk.

Med lezijami, ki prihajajo v poštev v diferencialni diagnozi običajnega skvamoznega karcinoma, je treba omeniti vsaj tri: psevdoepiteliomatozno hiperplazijo, pilarni tumor in keratoakantom.

Psevdoepiteliomatozna hiperplazija je abnormna, navidezno invazivna proliferacija epidermisa, ki jo včasih vidimo v območjih poškodbe, kronične iritacije ali ulkusov; pogosto je povezana z globokimi glivičnimi infekcijami, tuberkulozo in granularnoceličnim tumorjem. Značilna zanjo je proliferacija tankih elongiranih in anastomozirajočih epitelijskih tračkov, ki so pogosto intenzivno vnetno infiltrirani. Razlikovanje od invazivnega skvamoznega karcinoma je včasih zelo težavno, zato v patologiji velja, da je treba biti pri biopsijah, ki kažejo intenzivne vnetne spremembe, z diagnozo invazivnega karcinoma zadržan.

Pilarni tumor ali proliferativna trihilemalna cista je neoplastična različica običajne pilarne ciste in se podobno kot ona pojavlja predvsem na lasišču in v zatilju, kjer lahko doseže precejšnjo velikost. Zaradi znatnih jedrnih atipij jo je mogoče zamenjati s skvamoznim karcinomom, od katerega se loči po pilarnem tipu keratinizacije, pri katerem skvamozni epitelij abruptno prehaja v amorfni keratin.

Keratoakantom je razmeroma pogostna kožna lezija, ki v nekaj tednih zraste v značilno kupolasto tvorbo s centralnim, s keratinom zapoljenim kraterjem, nato pa običajno spontano regredira. Histološko je zaradi celičnih atipij, mitotske aktivnosti, tvorbe roženih biserov in invazivne rasti močno podoben skvamoznemu karcinomu. Od karcinoma ga ločimo predvsem na osnovi značilne zgradbe, zato je bistvenega pomena, da biopsija zajame tako center kot periferijo tumorja; zelo važni za diferencialno diagnozo so tudi klinični podatki o hitri rasti in tipičnem videzu lezije.

Verukozni karcinom

Verukozni karcinom je posebna oblika nizko malignega skvamoznega karcinoma z značilno klinično in histološko sliko. Ta tumor, ki je bil najprej opisan v ustni votlini, se na koži najpogosteje pojavlja v anogenitalnem predelu (gigantski condyloma acuminatum Buschke-Loewenstein) in na podplatu (epithelioma cuniculatum), redkeje tudi na drugih mestih, včasih v povezavi s preeksistentnimi lezijami, npr. kroničnim ulkusom. Verukozni karcinom je počasi rastoča tvorba, ki raste sprva eksofitično, kasneje pa prodira v globino in pri tem uničuje mehka tkiva ali celo kost, skoraj nikoli pa ne zaseva. Histološko je grajen iz dobro diferenciranih keratinocitov, ki ne kažejo izrazitejših atipij in ki v obliki širokih zaobljenih poganjkov

ekspanzivno prodirajo v globino. Razumljivo je, da je za histološko diagnozo verukoznega karcinoma potrebna razmeroma velika in globoka biopsija, saj bo površinski odščip pokazal le hiperkeratozo, parakeratozo in akantozo.

Maligni tumorji kožnih adneksov

Maligni tumorji dlačnega folikla

Tumorji dlačnega folikla se lahko diferencirajo v smeri najrazličnejših folikularnih sestavin, tako da ena izmed dermatopatoloških klasifikacij našteva kar šestindvajset različnih entitet. Le dva od teh tumorjev, oba izredno redka, sta maligna: trihilemalni karcinom in karcinom pilomatriksa, ki je maligna varianta sicer razmeroma pogostnega benignega pilomatriksoma.

Karcinom lojnic

Karcinom lojnic se pojavlja predvsem na vekah, redkeje tudi drugod na koži; tumorji na vekah potekajo običajno bolj agresivno. Histološko gre za lobularno rast, ki jo poleg sebacealnih celic z značilno penasto citoplazmo tvorijo še nediferencirane, včasih tudi skvamozne celice. Sebacealni karcinom je tumor, ki razmeroma pogosto zaseva, zato ga je treba ločiti od veliko manj agresivnega bazalnoceličnega karcinoma s sebacealno diferenciacijo.

Karcinom apokrinih žlez

Karcinom apokrinih žlez najpogosteje zraste v pazduhah in v anogenitalnem predelu. Mikroskopsko gre za dobro, zmerno ali slabo diferenciran adenokarcinom z znaki apokrine diferenciacije, ki jo označujejo celice z obilno eozinofilno citoplazmo s PAS pozitivnimi granuli in dekapitacijsko sekrecijo. V diferencialni diagnozi je treba misliti na zasevek apokrinega karcinoma dojke, pri lokalizaciji v pazduhi pa pomisliti tudi na možnost, da lahko gre za primarni tumor v ektopičnem tkivu dojke.

Karcinomi ekrinih žlez

Karcinome ekrinih žlez razdelimo v dve veliki skupini. Prvo tvorijo t. i. primarni karcinomi, ki nimajo svoje ustrezne benigne različice. Histološka slika nekaterih je dovolj značilna, da tvorijo posebne patološke entitete — to so siringoidni, mucinozni in mikrocistični ekrini karcinom ter agresivni digitalni papilarni adenom oziroma adenokarcinom. Pri običajnem ali klasičnem tipu gre za boljše ali slabše diferenciran adenokarcinom s trabekularnim, tubularnim ali kribriformnim vzorcem rasti, ki se praktično v ničemer ne loči od adenokarcinomov visceralnih organov. Diagnozo primarnega ekrinega adenokarcinoma lahko torej z gotovostjo postavimo šele takrat, ko izključimo metastazni adenokarcinom.

Druga skupina karcinomov ekkrinih žlez so t. i. sekundarni karcinomi, ki nastanejo bodisi z maligno alteracijo benignega ekkrinega tumorja ali pa so maligni že od vsega začetka, vendar njihova zgradba ustreza določenemu tipu benignega adneksalnega tumorja. Sem sodijo maligni ekkrini porom, maligni ekkrini spiradenom, maligni svetlocelični hidradenom in maligni hondroidni siringom.

Razločevanje med malignimi in benignimi adneksalnimi tumorji je zaradi njihove redkosti in nejasnih kriterijev večinoma težavno. Prav tako je težko napovedovati njihov biološki potek na osnovi redkih posameznih prikazov v medicinski literaturi, saj se je treba zavedati, da so bili številni objavljeni prav zaradi nenavadnega in neznačilnega poteka. Zato je pri obravnavi adneksalnih tumorjev najbolje upoštevati naslednje vodilo: kirurg naj skuša odstraniti tumor v celoti in z varnostnim robom, patolog pa naj bo pri svojih napovedih previdno optimističen — zaveda naj se, da bodo adneksalni tumorji z benignim videzom v izjemno redkih primerih potekali maligno, po drugi strani pa bodo imeli tumorji z alarmantno histološko sliko dostikrat razmeroma ugoden potek.

Literatura

- Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D (eds). Cancer of the skin. WB Saunders, Co, Philadelphia, 1991.
- Lever W, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. 7th ed. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1990.
- Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 7th ed. CV Mosby Co, St. Louis, 1989.
- Santa Cruz DJ, Leyva WH. Neoplasms of skin. V: Sternberg SS (ed): Diagnostic surgical pathology, Raven Press; New York, 1989.

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA MALIGNIH EPITELNIH TUMORJEV KOŽE Z RADIOTERAPIJO

Boris Jančar

Incidenca karcinoma kože v Sloveniji je 8 % od vseh rakov pri moških (približno 200 na leto) ter 10 % pri ženskah (260 na leto). Če k temu prištejemo še približno 30 do 35 ljudi, ki zbole za rakom na ustnici, je to skupaj približno 500 novih bolnikov, vsako leto.

Med vzročnimi dejavniki je najpomembnejše ultravijolično sevanje z žarki valovne dolžine 290 do 320 nm (tip B), ki povzroča tako lokalne kot sistemske spremembe.

Med lokalnimi učinki so pomembne zlasti spremembe v molekuli DNA (tvorba piridinskih dimerov), ki vodijo do maligne preobrazbe keratinocitov.

Lokalno obsevanje povzroča tudi sistemske spremembe, in sicer supresijo imunskega sistema, ki je pogoj, da se tumorji na koži sploh lahko razvijejo. Sevanje okvari Langerhansove celice v koži, zato se pri predstavitvi antigena limfocitom ne aktivira zavrnitvena veja imunskega odgovora, ampak zaviralna (supresorska). Novonastale rakaste celice, ki nosijo z UV-sevanjem inducirane antigene, se tako izognejo uničenju, do katerega sicer pride v imunsko kompetentnem organizmu.

UV-sevanje inducira mutacije na p53 tumorsko-supresorskih genih, kar je tudi eden od dejavnikov, ki omogočijo razvoj kožnih karcinomov.

Pomen okvare imunskega sistema je še posebej razviden pri xerodermi pigmentosum, pri kateri je okvarjen sistem za odpravljanje napak na DNA, ki jih povzroči UV-sevanje (repair sistem). Pri teh bolnikih se kožni karcinomi razvijejo zelo zgodaj in na številnih mestih.

Dolgotrajno izpostavljanje soncu povzroči po mnogo letih nastanek tanke, suhe, pergamentne kože s številnimi rjavkastimi in sivimi lisami. Na njej se postopno pojavijo rdečkasta, hrapava mesta, ki jih prej otipamo, kot vidimo. Iz njih se razvijejo bradavičaste lehe, kjer lahko nastane karcinom. Takšne spremembe na koži, izpostavljeni soncu, imenujemo solarna ali aktinična keratoza. Termin senilna keratoza ni povsem ustrezen, ker nastanek teh sprememb ni odvisen od starosti, temveč predvsem od izpostavljenosti soncu. Solarna keratoza lahko spontano mine, le zelo majhen del (manj od 1 promila) se pretvori v karcinom. Ta je bil nekoč znan kot rak kmetovalcev in mornarjev.

Genetični dejavniki so tisti, ki določajo občutljivost posameznika. Množina pigmenta v koži je zaščita pred UV-sevanjem. Bela rasa je posebej občutljiva za delovanje UV-sevanja, zlasti ljudje s svetlo kožo, svetlimi lasmi in modrimi očmi. Pri temnopoltih je incidenca kožnega raka dosti manjša, pri malo pigmentiranih rasah (Azijci, Polinezijci) pa je incidenca med obema.

Ilustracija tega je večja incidenca kožnega karcinoma: pri belcih v Avstraliji kot v Angliji (isti tip kože pri belcih, toda na različni intenzivnosti sončnega sevanja) ter pri afriških albinih (enaka izpostavljenost, vendar različen tip kože).

Nasploh so genetični dejavniki pomembni pri nastanku raka na koži, kar dokazuje povečana incidenca pri avtosomno recesivnih obolenjih, kot so že omenjena xeroderma pigmentosum, albinizem, fenilketonurija ter epidermoplasia verruciformis.

Vsi drugi znani vzročni dejavniki so danes manj pomembni, ker je njihovo delovanje omejeno zaradi zaščitnih ukrepov.

Med kemičnimi karcinogeni so najbolj znani: saje, katran, antracen, arzen, različna mineralna olja in drugi ogljikovi vodiki, psoralen itd.

Ionizirajoče sevanje je znan dejavnik, ki povzroča karcinom na koži. Ta je danes redek zaradi poznavanja tveganja in zaščite. Obsevanje kože zaradi benignih sprememb je povsem opuščeno. T. i. rentgenska roka s suho, atrofično kožo, brez dlak, s teleangiektazijami in lisastimi predeli hipo- in hiperpigmentacije je preteklost, ki jo najdemo samo v knjigah.

Virus papiloma je bil izoliran iz premalignih sprememb in nekaterih kožnih tumorjev. Pri avtosomno recesivni bolezni epidermoplazija verucciformis najdemo virus papiloma (predvsem tip 5 in 8) v bradavicah, ki nato maligno degenerirajo.

V predelu kroničnih vnetij in razjed se lahko razvije karcinom (opekline, hipostatični ulkusi, kronični osteomielitis, koža prizadeta zaradi lupusa eritematodesa, ulkus Kangri ipd.).

Pri bolnikih, katerih imunski sistem je zavrt, se pogosteje razvije rak na koži (razen karcinoma še limfom) pri bolnikih po transplantaciji organov, na citostatski terapiji, bolniki z aidsom).

Incidenca kožnega raka je višja pri bolnikih z limfomi, levkemijami in mielomom.

Klinični potek teh rakov je pogosto agresivnejši kot običajno, pojavljajo se lahko v več neodvisnih lezijah.

Histološko ločimo dve vrsti kožnega karcinoma: bazaliom in skvamozni karcinom. Oba nastaneta iz keratinocitov.

Bazaliom ali bazocelularni karcinom je najpogostnejši med vsemi kožnimi raki (70 do 90 %). Običajno nastane po 40. letu starosti. Pri 85 % se razvije na koži, ki je izpostavljena soncu, torej na obrazu, predvsem na zgornjih dveh tretjinah oz. nad črto, ki spaja ušesno mečico z ustnim kotom (čelo, nos, nazolabialni gubi, notranji očesni koti, veke, lica, senca, uhlji) ter hrbtišču rok; najdemo ga tudi na vratu, redkeje na pokritih delih.

Na dlaneh in podplatih se razvije izjemno redko, ponavadi v sklopu sistemskega obolenja, ki prizadene številne organe v okviru prirojene okvare (sindrom bazocelularnega nevusa). Na sluznicah se ne pojavlja.

Klinična slika bazalioma je zelo pestra, diferencialno diagnostične možnosti so številne.

Najpogosteje se začne kot gladka, majhna zatrdlina, v kateri nastane značilna osrednja vgreznina, ki jo obkroža prosojen ali biserno svetleč dvignjen rob. Pogosto vidimo v zatrdlini ali ob njej teleangiektatične žilice. Pomemben anamnestični podatek so pogostne krvavitve, še bolj pa izmenično nastajanje razjede, ki se zaceli s krasto; ta čez čas odpade, pod njo pa zopet ostane razjeda. Sprememba počasi raste, velikost se podvoji vsakih 6 do 12 mesecev, tako da pri zanemarnjenih primerih lahko preraste velike površine. Rast je invazivna in presega anatomske meje organov, zato infiltracija v kost ni redka. To obliko imenujemo nodularno-ulcerozni bazaliom.

Diferencialno diagnostično so pomembne predvsem seboroična keratoza, ter rosacea in sarkoidoza.

Pri sklerozirajoči obliki bazalioma ostane koža le malo spremenjena, vidna je le brazgotini podobna plitva sprememba, pod njo pa je tipljiva globoka čvrsta infiltracija, ki je nejasno zamejena proti okolici.

Bazaliom je lahko tudi pigmentiran, včasih neenakomerno, zato je mogoča zamenjava z malignim melanomom. Tak bazaliom ni nič bolj agresiven kot nepigmentirane vrste.

Na pokriti koži se pojavlja tudi kot jasno omejen eritematozen plak z rahlo dvignjenimi robovi, ki je močno podoben tistemu pri luskavici.

Bazaliom metastazira izjemno redko.

Spinocelularni (planocelularni) karcinom je veliko redkejši od bazalioma, le 10 do 20 % vseh kožnih karcinomov. Nastane predvsem na spodnji tretjini obraza, pogosto na spodnji ustnici, zlasti na mestih kroničnega draženja (pipa, kariozen zob), za uhljem in na njem, tudi na pokritih delih telesa (brazgotine po opeklinah, levkoplakije).

Nastane tudi na sluznicah, saj je najpogostnejši rak v ustni votlini, na jeziku itd.

Klinično je lahko zelo podoben bazaliomu, zato ga ločimo le histološko. Raste lahko kot eksofitičen, gomoljast tumor, delno prekrit z luskami, ki rahlo hitro zakrvari, ali pa kot infiltrativen tumor, ki tvori globoke razjede, katerih robovi niso dvignjeni.

Planocelularni karcinom se pogosto razvije tudi na korenu kožnega roga (cornu cutaneumu).

Pomembna razlika je v tem, da zaseva tako v področne bezgavke kot v oddaljene organe. Verjetnost zasevanja raste z velikostjo tumorja in s časom njegove prisotnosti ter je obratno sorazmerna s histološko diferenciacijo (manj diferencirani tumorji zasevajo prej).

Razlikovanje kožnega karcinoma od drugih sprememb na koži je včasih težavno, zato je vedno potrebna histološka ali citološka potrditev klinične diagnoze.

Med premalignimi spremembami, med katere štejemo predvsem solarno keratozo, so pogostnejše še mb. Bowen, cornu cutaneum, keratoakantom. Za bazaliom ni znana predstopnja, za skvamozni karcinom pa je to mb. Bowen ali skvamozni karcinom in situ in že opisana solarna keratoza. Sprememba pri mb. Bowenju je ostro omejena rdečkasta lisa, podobna ekcemu ali luskavici. Mnenje, da je to kožna manifestacija sistemskega malignoma, je sedaj ovrženo.

Keratoakantom je klinično pa tudi histološko težko ločiti od karcinoma. Razvije se iz rdeče kupolaste papule, v kateri je vidna centralna nekroza. Ker nekateri keratoakantomi rastejo agresivno in celo zasevajo, jih zdravimo kot karcinome.

V kožo lahko zaseva tudi katerikoli karcinom drugod v telesu. Tako imajo približno 3% bolnikov z rakom tudi kožne zasevke, ki nimajo posebnih značilnosti, po katerih bi jih prepoznali, najpogosteje so tipljivi kot podkožne zatrdline.

Pred pojavom punkcije s tanko iglo je bil diagnostični kirurški poseg obenem tudi že terapevtičen, če je bil tumor izrezan v celoti. V zadnjih letih je punkcija s tanko iglo tako rekoč prevladala, ker je enostavna, skoraj brez kontraindikacij ter zelo zanesljiva pri razlikovanju benignih od malignih sprememb.

Klasifikacija TNM (UICC, 4. verzija, 1987) je veljavna samo za kožni karcinom. Tumor ocenjujemo samo s kliničnim pregledom.

Kategorije so:

TX — Primarnega tumorja ne moremo oceniti.

T0 — Ni primarnega tumorja.

Tis — Karcinom in situ.

T1 — Tumor velikosti največ 2 cm.

T2 — Tumor meri več kot 2 cm, a ne več kot 5 cm.

T3 — Tumor meri več kot 5 cm v največjem premeru.

T4 — Tumor prerašča kožo in sega v sosednja tkiva npr. v mišico, hrustanec, kost.

Metastaze v regionalnih bezgavkah, ki so podrobno opisane za posamezne lokalizacije, so ocenjene takole:

NX — Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti.

N1 — V regionalnih bezgavkah ni zasevkov.

N2 — V regionalnih bezgavkah so prisotni zasevki.

Zdravljenje bazalioma je samo lokalno, pri skvamoznem karcinomu pa moramo upoštevati možnost zasevanja.

Terapevtičnih možnosti je več, najpomembnejši sta kirurgija in radioterapija. Obe metodi sta enako dobri, ozdravitev je 90 do 95% po obeh.

Prednost kirurgije je, da je poseg enkratni, obenem pa je možna histološka kontrola robov in dna ekscizije. Ker je pri eksciziji potreben varnostni rob, je pogosto že pri majhnem tumorju na kritičnem mestu (npr. nosu, trepalnici, ustnici) estetski videz po operaciji precej prizadet. Približno 50 % bazaliomov, ki niso bili izrezani v zdravo, se ponovi, ostanek pa verjetno uniči imunski sistem.

Pri tumorju, ki je zaseval v področne bezgavke, je izbirna metoda ekscizija tumorja in odstranitev področnih bezgavk. Če so v področnih bezgavkah že zasevki, je skoraj vedno potrebno pooperativno obsevanje, ki je nujno, če je maligna rašča prehajala skozi ovojnico bezgavk v okolno tkivo. Če operacija ni mogoča, je obsevanje tumorja in bezgavk enako učinkovita alternativa. Zdravljenje z obsevanjem traja dalj časa, od 3 do 12 dni, odvisno od velikosti, lege in debeline tumorja. Bolnik mora zato priti na obsevanje večkrat, kar je lahko zlasti pri starejših bolnikih razlog, da raje izberejo kirurški poseg.

Pri dobro opravljenem obsevanju kožnega karcinoma, tumor razpade in izgine; hiperpigmentirani predel, ki kaže obseg obsevalnega polja, pa zbledi po nekaj mesecih, zato po letu ali več pogosto sploh ne moremo najti sledi tumorja ali posledic zdravljenja. To je tudi najvažnejša prednost obsevanja, saj se videz organa ne spremeni, tudi funkcija ostane nespremenjena, tumor izgine skoraj brez sledu. O tumorjih, ki so s svojo invazivno rastjo uničili del organa, seveda ostane defekt, ki je pogosto presenetljivo majhen glede na videz in obseg tumorja pred zdravljenjem.

Radioterapija ima zato prednost pri:

- zelo starih bolnikih,
- velikih tumorjih,
- v vseh primerih, kjer bi ekscizija povzročila estetsko ali večjo anatomsko pohabo bolnika (značilen primer je karcinom v notranjem očesnem kotu),
- pri nepopolni odstranitvi tumorja,
- pri recidivih po kirurškem posegu.

Druge, manj uporabljane vrste zdravljenja so še Mohsova kirurgija, kriokirurgija, kiretaža in elektrodesikacija, ki so primerne predvsem za manjše, površinske tumorje.

Lokalno kemoterapijo z mazilom 5-FU uporabljamo pri površinskih tumorjih, ki se pojavljajo na več mestih in pri starejših bolnikih.

Imunoterapija je le redko indicirana, vendar obstaja več poročil o uspešnem zdravljenju tako bazalioma kot skvamoznega karcinoma z interferonom intratumorsko.

Tudi lokalno zdravljenje z interleukinom (IL-2) je učinkovito, zlasti uspešno pa v kombinaciji z retinoidi pri invazivnih karcinomih na koži.

Najbolj pomembno je, da je prva terapija uspešna, ker se sicer lahko ozdravljivi kožni karcinom ob recidivu spremeni v resen problem.

Ob naraščajoči incidenci kožnega raka je preventiva vse bolj pomembna. Pomen ozonske luknje je še sporen, vsekakor pa bo minilo desetletje ali dve, preden bomo lahko ocenili pomen stanjšane ozonske plasti.

Osnovni preventivni ukrep je zaščita kože pred soncem z obleko in zaščitnimi mazili.

Napoveduje se tudi možnost kemopreventive, preprečevanje nastanka premalignih sprememb s snovmi, ki zavirajo karcinogenezo.

Več kliničnih študij je potrdilo, da retinoidi, derivati vitamina A, preprečujejo nastanek karcinomov iz prekancerov ter zavirajo učinek karcinogenov na sluznici zgornjega dela prebavno-dihalnega trakta.

Literatura

1. Schwartz RA. Skin cancer (Springer Verlag).
2. Tahery DP, Moy RL. J Dermatol Surg Oncol 1992; 18: 584—586.
3. Lancet, 1989.
4. Monographs National Cancer Institute 19, 1992.
5. Brit J Radiology supplement No 19.
6. Annals of Oncology 3: 513—526, 1992.
7. J of the National Cancer Institute
Vol 84, No 4, February 19, 1992.
Vol 82, No 17, September 5, 1990.
8. M K Silverman et al. J Dermatol Surg Oncol 1992; 18: 517—576.
9. Medecine Vol 66, No 2 Nevoid Basal-Cell Carcinoma Syndrome.
10. Principles and Practice of Radiation Oncology edited by Perez CA, Brady LW.
11. Acta Radiologica Therapy Physics Biology Vol 8 (1969).
12. Cancer Principles and Practice of Oncology ed. De Vita VT, Helmann S., Rosenberg S. A.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE EPITELNIH TUMORJEV KOŽE

Zoran M. Arnež

Ključne besede: bazaliom, epiteliom, kirurgija, rekonstrukcija, prosti prenos tkiv

Izveček

Prispevek obravnava kirurški način zdravljenja epitelnih kožnih tumorjev. Prikazuje prednosti takega načina zdravljenja, indikacije zanj, načrtovanje kirurškega posega, diagnostiko, odstranitev tumorja in različne načine rekonstrukcijske tkivne vrzeli po odstranitvi.

Prosti prenos tkiv z mikrovaskularno tehniko omogoča radikalnost operacije ter sočasno dokončno rekonstrukcijo tkivne vrzeli.

Key words: basocellular carcinoma, planocellular carcinoma, surgery, reconstruction, free tissue transfer

Summary

The paper deals with surgical treatment of epithelial skin tumors. Presented are indications for such treatment, diagnostic procedures, excision of tumor and modalities of soft tissue defect reconstruction following excision.

Free tissue transfer by microvascular techniques offers the advantage of radical tumor excision and simultaneous definitive reconstruction of the defect.

Cilj vseh vrst zdravljenja epitelnih kožnih tumorjev je enak: odstraniti bolezen (tako primarni tumor kot mesto/a razsoja) na način, ki najbolj ohranja tako funkcijo kot estetski videz. Splošno sprejeti načini zdravljenja so: kirurgija, radioterapija, Mohsova mikrografična kirurgija, kriokirurgija, elektrodesikacija in kiretaža, dermabrazija ter perfuzija oziroma lokalna uporaba citotoksičnih zdravil. Vsak izmed naštetih načinov zdravljenja ima svoje mesto.

V tem prispevku bom obravnaval vlogo kirurgije pri zdravljenju bazaliomov in epiteliomov.

Prednosti kirurškega zdravljenja bazaliomov in epiteliomov so:

1. Visok odstotek ozdravitve: za bazaliom 85 do 95 % (1), povprečno 91 % (2).
2. Kratko zdravljenje (največkrat en sam ambulantni operativni poseg v lokalni anesteziji ali pa kratko bolnišnično zdravljenje).

3. Dober funkcionalni rezultat in estetski videz. V starostnem obdobju, ko srečamo največ bazaliomov in epiteliomov, so brazgotine kot posledice celjenja lepe, težave s hipertrofičnimi brazgotinami ali keloidi pa redke.
4. Potrditev diagnoze in ustreznosti odstranitve s histološko preiskavo.
5. Možnost odstranitve regionalnih bezgavk 'v kontinuiteti' s tumorjem.

Podobne rezultate ozdravitve (za bazaliom 92 % /2/) in estetskega videza lahko doseže tudi izkušen radioterapevt z obsevanjem. Tako zdravljenje je zaradi frakcioniranja doze praviloma daljše in bolnika izpostavlja nevarnostim žarčenja (radiodermatitis, radionekroza). Če pred obsevanjem ne napravimo biopsije, so rezultati histoloških preiskav po obsevanju nezanesljivi. Radioterapija se je trdno zasedrila v zdravljenju kožnega raka v številnih državah in tudi pri nas v času, ko je bila kirurška terapija še v rokah splošnih kirurgov, ki niso poznali sodobnih možnosti rekonstrukcije, zlasti ne prostega prenosa tkiv z drobnožilno kirurgijo.

Indikacije za kirurško zdravljenje epitelnih tumorjev kože

a) Absolutne

Kirurško zdravljenje je izbirna metoda za zdravljenje:

1. majhnih tumorjev, ki jih brez težav odstranimo z ekscizijo, rano pa direktno zašijemo;
2. po obsegu velikih tumorjev, kjer bo po odstranitvi tumorja potrebna kirurška rekonstrukcija;
3. epitelnih kožnih tumorjev na hrbtišču rok, sprednji strani goleni, ustnicah, licu, čelu in trupu;
4. recidivov epitelnih tumorjev po predhodnem obsevanju.

b) Relativne

Kirurška terapija ima prednost pred radioterapijo na delih telesa, kjer hrustanec ali tetive ležijo neposredno pod kožo (notranji očesni kot, veke, nosna konica in alarni predel, uhelj in predel pred uhljem, zunanji sluhovod).

Splošni načrt kirurškega zdravljenja

1. Diagnoza

Diagnozo postavimo s kliničnim pregledom ter jo obvezno potrdimo histološko z ekscizijsko biopsijo med operacijo (zaledeneli rez) ali po njej (parafinski rezi). Prizadetost drugih tkiv ugotavljamo z dodatnimi preiskavami (RTG, CT, NMR) ob sumu na lokalni ali sistemski razsoj. S kliničnim pregledom epitelnih kožnih tumorjev ugotavljamo:

1. velikost (je v premem sorazmerju z globino rašče in možnostjo oddaljenega zasevanja);
2. globino (pregledamo tudi bližnje telesne votline, npr. nos in usta zaradi možnosti širitve rašče na sluznico);

3. pomičnost proti podlagi (pomemben znak širjenja rašče, saj pritrjenost na podlago, fascijo, hrustanec ali kost pomeni vraščanje tumorja);
4. trajanje (posredno nam da sklepati na obseg razsoja).

2. Varnostni rob ekscizije

Ekscizija obvezno zajema pas zdravega tkiva okrog tumorja. Širina varnostnega pasu je odvisna od:

- a) velikosti tumorja,
- b) patoloških značilnosti tumorja,
- c) anatomske lege tumorja in
- d) kirurgovih izkušenj.

Splošno sprejeti varnostni robovi za epitelne tumorje so 5 do 10 mm za bazaliom, 10 do 15 mm za epiteliom ter 3 do 6 cm za maligni melanom. Epstein (3) je ugotovil, da s prostim očesom lahko na 1 mm natančno določimo pravi rob bazalioma pri 94 % bolnikov. To velja predvsem za majhne, nodularne tumorje, medtem ko mora biti za njegove večje, fibrozirajoče, morphea in infiltrativne oblike varnostni rob ekscizije za enak odstotek ozdravitev precej širši.

3. Odstranitev tumorja

Pomemben je dober pregled nad operativnim poljem. Krvavitev zmanjšamo z uporabo lokalne anestezije, splošne anestezije s hipotenzijo, lokalnega vbrizgavanja vazokonstriktorskih sredstev (adrenalin) ali oblaganjem votlin z raztopinami lokalnih vazokonstriktorjev (kokain).

Ustreznost ekscizije potrdimo ali zavrremo z intraoperativnimi zaledenelimi rezi ali citološkimi razmazi. Kliničnega patologa med operacijo sprašujemo po invaziji tumorja v robove ali dno preparata. Če so rezultati preiskav pozitivni, ekscizijo širimo ali poglobljamo, dokler robovi in dno niso brez tumorskih celic.

Preparat po končani eksciziji pravilno usmerimo, označimo s šivi ter pošljemo na dokončno histološko preiskavo s parafinskimi rezi.

4. Kritje tkivne vrzeli

Tkivne vrzeli delimo v enostavne (navadna rana ostrih robov) in kompleksne (obsežna rana s prizadetostjo številnih različnih tkiv). Po odstranitvi tumorja je treba tkivno vrzel zapreti. Pogosto je to enostaven poseg (enostavne vrzeli) in zadostuje že nekaj dobro postavljenih šivov, včasih pa narava vrzeli zahteva kompleksno rekonstrukcijo (kompleksne vrzeli) in mora kirurg obvladati vse, tudi najzahtevnejše rekonstruktivne metode.

Zapiranje vrzeli je lahko takojšnje, odloženo, dokončno ali začasno.

Takojšnje zapiranje je nujno potrebno, kadar so izpostavljene pomembne strukture (dura, kost, hrustanec, žile, živci), kar lahko neposredno ogrozi življenje ali povzroči odmrtje teh struktur. Tkivne vrzeli ne smemo zapreti takoj, kadar nismo prepričani o ustreznosti ekscizije tumorja (ekscizija ni v

zdravo) ali kadar je rekonstrukcija tehnično prezahtevna za naše sposobnosti. V takih primerih lahko tkivno vrzel začasno zapremo s prostim kožnim transplantatom ali z neposrednim šivom kože in sluznice na robu vrzeli (začasno zapiranje). Osnovni namen takega zapiranja je primarno celjenje rane, ki ga moramo doseči tudi, kadar takojšnja rekonstrukcija tkivne vrzeli ni mogoča.

Kadar po izrezu tumorja iz različnih razlogov (izostanek histološke potrditve, kritično splošno stanje bolnika, vnetje v okolici) na rani menjavamo obkladke in jo zapremo šele čez nekaj dni, govorimo o odloženem zapiranju tkivne vrzeli.

Dokončno zapiranje tkivne vrzeli pomeni, da je po taki operaciji doseženo končno stanje in da nadaljne rekonstruktivne operacije niso potrebne.

Tkivno vrzel lahko zapremo razen z neposrednim šivom še s prostim transplantatom kože ali z režnjem.

Kadar le moremo, zapremo tkivno vrzel z neposrednim šivom robov vrzeli. Šivno črto skušamo pri tem spraviti v »izrazne črte«, kjer je najmanj opazna. Neposredni šiv ni mogoč, kadar je vrzel preširoka. V takih primerih si pomagamo z obsežno mobilizacijo kože na obeh straneh vrzeli, kar napravi kožo pomičnejšo. Ko tudi to ni mogoče, se zatečemo k uporabi kožnih transplantatov ali režnjev. Prosti kožni transplantat polagamo na dobro prekrvljene površine, iz katerih se prehranjuje. Čim tanjši je transplantat, tem lažje se prime. Gola kost ali hrustanec ne moreta prehraniti prostega transplantata. Poleg prekrvljenosti podlage, na katero ga položimo (sprejemno mesto), je za preživetje transplantata nujen tudi dober stik s površino in nepomičnost proti podlagi. Vsak prosti kožni transplantat se praviloma krči. Krčenje je tem bolj izraženo, čim tanjši je transplantat. Krčenje transplantata lahko povzroči omejeno gibljivost v sklepih ali pa kožno kontrakturo. Zato manjše vrzeli (predvsem na obrazu) zapiramo s transplantati cele debeline kože (Wolfe-Krausejev transplantat), ki jih odvajamo izza uhlja ali z vratu nad ključnico (odvajemno mesto). Taki transplantati se le malo krčijo in so po barvi podobni koži obraza. Odvajemno mesto prostega transplantata cele debeline kože moramo neposredno zašiti. Tanke proste kožne transplantate (Ollier-Tierschevi transplantati) uporabimo za kritje zelo obsežnih tkivnih vrzeli, saj po njihovem prenosu koža na odvajemnem mestu ponovno zraste in je ne šivamo.

Režnji so praviloma debelejši od kožnih transplantatov. Prehranjuje jih lastna prekrvavitev, zato z njimi lahko prekrivamo tudi slabo prekrvljene površine. Po prekrvitvi jih delimo na kožne, mišično-kožne in fascio-kožne. Glede na oddaljenost od tkivne vrzeli jih delimo na lokalne (ležijo blizu vrzeli) in oddaljene. Lokalni režnji se po načinu pomika proti vrzeli ločijo na rotacijske, transpozicijske in napredujoče. Režnji lahko s svojim odvajemnim mestom ostanejo povezani z žilnim pecljem (pecljati režnji) ali pa tudi njega prekinemo in reženj prosto prenesemo na katerokoli sprejemno mesto, kjer ga povežemo z žiljem pod povečavo operacijskega mikroskopa (prosti režnji).

Kožne režnje sestavljata koža in podkožno maščevje. Prehranjujejo se lahko skozi bazo režnja po dermalnem žilnem pletežu (naključni režnji) ali po stalnem žilnem peclju, ki vodi neposredno v kožo (osni ali aksialni režnji). Pri naključnih režnjih je za preživetje celotnega režnja pomembno razmerje med širino režnja (bazo) in dolžino režnja. Samo razmerje 1 : 1 nam zagotavlja preživetje režnja pri 100 %. To razmerje pri osnih režnjih ni pomembno, zato lahko reženj dvignemo po celotnem območju, ki ga napaja izbrana arterija, in še malo čez.

Lokalni kožni režnji so lahko naključni ali osni. Skupna značilnost je, da se nahajajo neposredno ob tkivni vrzeli ali blizu nje in jih vanjo premaknemo z rotacijo, transpozicijo ali napredovanjem sosednje, vrzeli priležne kože. Zato ima koža režnja povsem enake značilnosti, barvo, debelino in otip kot manjkajoča koža v tkivni vrzeli. Rekonstrukcija z lokalnimi kožnimi režnji je najumestnejša na obrazu in odkritih delih telesa. Slaba lastnost lokalnih kožnih režnjev pa je, da lahko večinoma prekrijejo le majhne tkivne vrzeli, če hočemo neposredno zapreti odvzemno mesto režnja. Pri dvigu večjih lokalnih kožnih režnjev je za kritje odvzemnega mesta nujno potreben kožni transplantat, kar izniči prednosti uporabe lokalnih režnjev.

Prednost osnih kožnih režnjev (npr. ingvinalni reženi) je poleg stalne prekrvitve še, da lahko njihovo bazo (širino povezave z odvzemnim mestom) zožimo samo na žilni pecelj, okrog katerega reženj poljubno premikamo v katerikoli smeri. Taki režnji so pecljati ali otočni (insularni).

Mišično-kožni režnji (primer: latissimus dorsi mišično-kožni reženi) so osni režnji, pri katerih se koža prehranjuje iz arterije, ki leži pod mišico ali v njej; skozi tanke žile prebodnice (perforantne žile), ki polnijo dermalne žilne pleteže. Uporabljamo jih za kritje globokih ali sestavljenih tkivnih vrzeli predvsem po odstranitvah napredovalih tumorjev ali njihovih recidivov.

Fascio-kožni režnji (primer: lateralni nadlahtni reženi) so po sestavi podobni mišično-kožnim režnjem, le da mišico nadomešča fascia, pod katero leži arterija, ki skozi žile prebodnice polni podkožne in kožne žilne pleteže. Fascio-kožni režnji so tanjši od mišično-kožnih in primernejši za kritje plitvih vrzeli.

Če pecljatemu osnemu režnju kakršnekoli sestave prekinemo žilni pecelj (arterijo in veno), s katerim se drži odvzemnega mesta, dobimo prosti reženi. Tak reženi lahko prosto, brez vsakih ovir, prenesemo kamorkoli po telesu, vendar moramo na sprejemnem mestu arterijo in veno režnja z drobnožilnimi šivi povezati s sprejemnima arterijo in veno. Prednost prostih režnjev je predvsem v možnosti kritja tudi velikih vrzeli kakršnekoli sestave z ustreznimi tkivi, ki jih lahko odvezamo z očem skritih mest kjerkoli na telesu. Za doseg končnega rezultata je največkrat potrebna ena sama operacija. Slaba lastnost pa je nujnost uporabe mikrokirurške operativne tehnike in možnost zapletov (tromboz drobnega žilja) med operacijo ali po njej (povprečno pri 3 do 5 % bolnikov), zaradi katerih lahko pride do odmrtja in izgube celotnega režnja.

5. Odstranitev tumorja in rekonstrukcija

Največja možnost ozdravitve epitelnih kot tudi drugih tumorjev je po prvi operaciji. Zato je za prvo operacijo potrebno skrbno načrtovanje, ki naj zagotovi, da bo poseg zadosti radikalen, da bo odstranil celoten tumor. V preteklosti je bila glavna ovira za radikalno odstranitev tumorja nezmožnost rekonstrukcije tkivne vrzeli, bodisi zaradi njene velikosti bodisi zaradi slabega poznavanja ali nerazvitosti rekonstruktivnih metod. Danes prosti prenos tkiv omogoča zaprtje skoraj vseh tkivnih vrzeli, zato sodobna kirurgija teži k takojšnji in dokončni rekonstrukciji v isti seji z odstranitvijo tumorja, po kateri praktično ni več razlogov za začasno rekonstrukcijo.

Literatura

1. Bart RS et al. Scalpel excision of basal cell carcinomas. Arch Dermatol 114:739, 1978.
2. Dubin N and Kopf AW. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. Arch Dermatol 119:373, 1983.
3. Epstein E: How accurate is the visual assessment of basal carcinoma margins? Br J Dermatol 89:37, 1973.

PREVENTIVA MALIGNIH EPITELIJSKIH TUMORJEV KOŽE

Igor Bartenjev, Milena Kocijančič

Povzetek

Kot preventivo malignih epiteljskih kožnih tumorjev razumemo vrsto dejavnosti, ki lahko preprečijo razvoj te bolezni, katere incidenca zadnja desetletja vztrajno narašča. Preventivno ukrepanje je mogoče v dveh smereh:

1. Spoznavanje karcinogenov v okolju in njihovo odstranjevanje oziroma kadar to ni mogoče, zaščito pred njimi. Predvsem je pomembna zaščita pred sončnimi žarki, ki so glavni etiološki vzrok nastanka kožnih karcinomov.
2. Zdravljenje predkarcinomskih stanj, ki so pogostna in navadno klinično lahko spoznavna. Bolj kot izbira načina je za zdravljenje pomembno, da je radikalno.

Uvod

Koža je organ, ki pokriva telo, zato je zelo izpostavljena karcinogenom. Ni čudno, da so maligni epiteljski tumorji med najpogostnejšimi človeškimi rakastimi obolenji. V letih 1978—87 so bili v Sloveniji po pogostnosti pri moških na petem mestu (8 % vseh rakov) in pri ženskah na drugem mestu (10 % vseh rakov) (1). Pri tem moramo pojasniti, da ostanejo kožni karcinomi zaradi domnevno manjše pomembnosti od 'notranjih' rakov včasih neprijavljeni ali celo nediagnosticirani. Upoštevati je treba tudi, da ima isti oz. enkratni prijavljenec neredko več kožnih karcinomov.

Kožo lahko direktno opazujemo, kar olajša raziskovanje lastnosti vplivov, ki jim je podvržena, celo kar zadeva njihovo karcinogenost. V zadnjih desetletjih je bil dosežen pomemben napredek pri poznavanju etiologije kožnega karcinoma in dogajanj pred njegovim nastankom, kar je omogočilo tudi njegovo uspešno preventivo.

Karcinogeni, ki so neizogibni (2)

Profilakso kožnega karcinoma ovirata dve dejstvi, ki se jima ni mogoče izogniti. Gre za proces staranja in degenerativne klimatske vplive.

Staranje je neizogiben sinkarcinogen vsemu, kar pride v poštev kot vzrok kožnega karcinoma in kar po različno dolgi pritaženosti privede do neoplastične rasti. Drugače povedano je staranje izraz za čas, ki je potreben karcinogenom, da prek prekanceroze ali brez nje povzročijo nastanek karcinoma.

Degenerativne kožne spremembe, ki so posledica klimatskih vplivov, so tesno povezane s procesom staranja. Na takšni koži se neredko pojavijo nekatere prekanceroze, od katerih je senilna (solarna) keratoza daleč najpogostnejša. Ker se je življenjska doba ljudi v zadnjih desetletjih podaljšala, način življenja pa spremenil (več gibanja na prostem, šport, sončenje, potovanja), moremo v prihodnjih letih pričakovati nadaljnji porast kožnih karcinomov.

Karcinogeni v okolju (2, 3)

Najpomembnejši karcinogeni so zagotovo ultravijolični žarki; v to skupino pa sodijo še drugi aktinični vplivi (npr. ionizirajoči in infra rdeči žarki), vplivi kemijske narave, biološki agensi itd. Žal se, posebno z industrializacijo okolja, pojavljajo vedno novi možni karcinogeni, jakost nekaterih pa se povečuje. Primer slednje trditve je danes zelo aktualno tanjšanje zemeljskega zaščitnega ozonskega plašča. Zemljo tako dosežejo tudi ultravijolični žarki krajših valovnih dolžin, ki so zelo karcinogeni. Te zemeljska atmosfera normalno absorbira. Tudi intenziteta žarkov je ob stanjšanjem ozonskem plašču večja. Glede na omenjeno daljšo življenjsko dobo ljudi in spremenjeni način življenja bo navedeno zagotovo privedlo do povečanja števila kožnih karcinomov, ki se bodo pojavljali tudi v zgodnejši življenjski dobi.

Kaj obsega preventiva kožnega karcinoma?

1. Zaščita pred sončnimi žarki: Zaradi etiološke pomembnosti ultravijoličnih žarkov so nekateri poimenovali kožni karcinom kar fotokarcinom (2). Očitno je torej, da je zaščita pred sončnimi žarki temelj za preprečevanje kožnega karcinoma. Posebno pomembna je v otroštvu, ko je koža za škodljive vplive ultravijoličnih žarkov najboljčutljivejša. Aktinična obremenitev kože se z leti kopiči (2, 4), iz česar sledi, da je s tovrstnimi preventivnimi prizadevanji treba začeti že ob rojstvu.

Možnosti preprečevanja sončnih okvar so raznolike in številne. Mednje sodijo poleg 'skrivanja' pred soncem še pokrivala, zaščitna očala, rokavice in zaščitne kreme. Sistemska zaščitna sredstva zaradi neredkih stranskih pojavov uporabimo le pri posebno ogroženih posameznikih (npr. bolnikih s xerodermo pigmentosum).

2. Zaščita pred drugimi aktiničnimi karcinogenimi vplivi: Mislimo predvsem na ionizirajoče sevanje in infra rdeče žarke. Tem so izpostavljeni zlasti delavci v nekaterih poklicih (npr. rentgenski tehniki, kurjači), ki morajo uporabljati ustrezna zaščitna oblačila. Ti vplivi sicer prihajajo v poštev kot sinkarcinogeni in se jim moramo izogibati (2).

3. Omejevanje neaktiničnih karcinogenih vplivov: Mnogim snovem iz okolja pripisujemo pomen pri razvoju kožnega karcinoma. Že pred tridesetimi leti so njihovo število ocenjevali na 600 (5), danes se je gotovo še povečalo. V kožo prihajajo večinoma neposredno od zunaj, redkeje pa posredno tako, da jih nanjo nanašajo telesni izločki ali jih vanjo vnese kri. Domala vse te

snovi so produkti industrije. Karcinogene lahko vsebuje zrak (npr. izpušni plini), hrana (npr. konzervansi, emulgatorji, stabilizatorji itd.), voda, tobak, kozmetični preparati, pesticidi, zdravila, herbicidi itd. Naloga onkološke preventive je ugotavljati karcinogenost teh snovi in jih odstranjevati. To odkrivanje mora po navodilih svetovne zdravstvene organizacije potekati na nivoju države in prek mednarodnih združenj (2).

4. Odkrivanje in zdravljenje prekancerov: Kožni karcinom se zelo pogosto razvije iz že obstoječe prekanceroze. Nekateri celo menijo, da ni kožnega karcinoma brez predkarcinomske spremembe (5). Posamezne prekanceroze imajo zaradi izredne številnosti velik preventivni pomen (npr. senilna keratoza), druge pa zato, ker se jim je z odstranitvijo vzroka mogoče izogniti ali jih ozdraviti. Takšne prekanceroze so posledica kroničnega mehničnega ali kemičnega draženja ali kroničnih vnetij (2). (Primer: obrezovanje v veliki meri odpravi tovrstne vplive in bistveno zmanjša možnost nastanka karcinoma penisa.)

Zdravljenje prekancerov pomeni v praksi realno možnost preprečitve prehoda tega stanja v karcinom in zaseda pomembno mesto v preventivi karcinoma. Ker je koža organ, ki je v celoti dostopen očesu, je ob ustreznem znanju diagnoza pogosto mogoča že ob kliničnem pregledu. Splošni zdravnik je tisti, ki bo prvi videl sumljivo spremembo na koži in lahko primerno ukrepal, bodisi z zdravljenjem ali z napotitvijo bolnika k ustreznemu specialistu. Zdravljenje prekanceroze mora biti radikalno, sicer se poveča verjetnost maligne alteracije. Možnosti zdravljenja so številne.

Kirurške metode zdravljenja (6, 7): Gre za starejše metode, ki jih tudi danes v praksi najpogosteje uporabljamo. Mednje uvrščamo totalno ekscizijo, elektrokirurške metode (predvsem elektrokoagulacijo), kriokirurške metode (zmrzovanje z ogljikovim dioksidom in pogosteje s tekočim dušikom), kemokirurške metode (kemokaustika s trikloroacetno kislino), kiretažo, zadnjih dvajset let pa tudi zdravljenje z laserjem.

Obsevanje z mehкими rentgenskimi žarki je ena od možnosti zdravljenja prekancerov (6); ker pa ima ionizirajoče sevanje samo po sebi karcinogeni učinek, ga mi (dermatologi) pri zdravljenju predkarcinomskih stanj ne priporočamo.

Lokalna uporaba citostatikov za zdravljenje prekancerov in obenem preventivo kožnega karcinoma se je ponekod v svetu v zadnjih letih zelo uveljavila. Največ uporabljajo 5-fluorouracil, ki je antagonist pirimidina in deluje citotoksično na prekancerozno tkivo. Na voljo je v obliki mazila. Učinek je selektiven na prekarcinomske spremenjene celice. Drugi preparat, že dolgo v uporabi za zdravljenje prekancerov, je podofilin, ki zavira mitotično aktivnost celic (8). Nanesemo ga v obliki 10- do 25-odstotne alkoholne raztopine. Zaradi pogostnih neželenih stranskih učinkov ga neradi uporabljamo. Sodobna metoda zdravljenja prekancerov je intralezionalno dajanje interferona alfa, ki spodbuja diferenciacijo in zavira

proliferacijo prekancerozno spremenjenih celic (4). V praksi je ne uporabimo pogosto.

Sistemska kemopreventiva kožnega karcinoma je novejša možnost. Velik napredek in znatno izboljšanje prognoze bolezni pomeni predvsem, kadar je tveganje za razvoj kožnega karcinoma veliko (npr. xeroderma pigmentosum). Največkrat mislimo na retinoide, ki v visokih dozah (per os) prek svojega antiproliferativnega in diferenciacijo spodbujajočega delovanja močno zavirajo pojavljanje karcinomov in predkarcinomskih stanj. Dolgotrajno zdravljenje pogosto privede celo do regresije teh stanj, zlasti če jih kombiniramo s subkutanim dajanjem interferona alfa (4).

Beta karoten je naslednja možnost kemopreventive kožnega karcinoma. Mehanizem delovanja ni pojasnjen, večina pa pripisuje tej substanci antioksidantno delovanje. Poročila o učinku beta karotena v profilaksi malignih epiteljskih kožnih tumorjev si nasprotujejo (4).

Pri bolnikih z več kožnimi karcinomi so nedavno proučevali tudi količino selena v plazmi in ugotovili, da so ljudje z nizkimi vrednostmi selena v plazmi zelo nagnjeni k razvoju kožnega karcinoma. Z dodajanjem selena je mogoče dvigniti njegov plazemski nivo, kar po prvih podatkih zmanjša verjetnost zboljenja za kožnim karcinomom. O delovanju selena je več hipotez, ki še niso potrjene (4).

Sklep

Preventiva raka ima gotovo velik pomen v boju s to boleznijo. Številni karcinogeni vplivi so znani, hkrati pa mnogih sploh ne poznamo.

Preventivna prizadevanja pri kožnem raku bi lahko bila uspešna, ker so etiologija, patogeneza in vloga sončnih žarkov kot najpomembnejšega karcinogena dobro znane; obenem so dobro raziskane tudi številne predkarcinomske spremembe. Na žalost pa ugotavljamo, da incidenca kožnega karcinoma kljub temu raste. S skupnimi prizadevanji se moramo truditi, da bi to slednjo trditev v prihodnjih letih lahko ovrgli.

Literatura

1. Pompe-Kirn V, Primic-Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978—87. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992: 38—41.
2. Betetto M. Preventiva kožnega raka. Zdrav. Vestn. 1980; 49: 671—74.
3. Honigsmann H. Ozonschicht und Melanominzidenz. Hautarzt 1991; 42: 593.
4. Lippman SC, Clark LC, Parkinson DW, Weber RS, Hong KW. Pharmacologic Prevention and Therapy of Skin Cancer. V: Chemoimmuno Prevention of Cancer. Vienna: Thieme Medical Publishers, Inc., 1991: 177—87.
5. Bauer KH. Das Krebsproblem. Berlin Gottingen Haidelberg: Springer Verlag, 1963: 36—883.

6. Betetto M, Planinšič I. Prekancerozna i kancerozna oboljenja genitalnih organa. V: Zbornik VIII Kongresa Dermatovenerologa Jugoslavije. Beograd: 1979 : 286—91.
7. Bunta S. Zdravljenje kožnih bolezni danes. V: Zbornik predavanj podiplomskega tečaja dermatovenerologije za zdravnike splošne medicine. Kogojevi dnevi. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, 1986: 1—8.
8. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Dermatology. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 1991: 1158—59.

POSEBNOSTI HODGKINOVE BOLEZNI

G. Petrič-Grabnar

Hodgkinova bolezen (HB) sodi med maligne limfome. Poimenovana je po zdravniku Thomasu Hodgkinu, ki jo je prvi opisal leta 1832 kot kronično progresivno bolezen s smrtnim izidom. V obdobju med 1957 in 1971 je razsvetlitev boleznih dosegla dramatičen napredek s sodelovanjem zdravnikov različnih specialnosti: patologov, radiologov, radioterapevtov, internistov in statistikov. Poleg boljšega znanja biologije boleznih in načina širjenja (nova patološka klasifikacija, klinični in kirurški stadij), novih diagnostičnih postopkov (limfografija, izotopne scintigrafije), so bile možne tudi nove metode zdravljenja: obsevanje z velikimi polji z aparati visokih energij in zdravljenje s citostatiki (1, 2). Danes preživi 75 % bolnikov s HB, če jim opravimo potrebne diagnostične postopke za zamejitev boleznih in zdravljenje prilagodimo razširjenosti boleznih (3).

Klinična slika

Bolniki se navadno predstavijo s povečano nebolečo bezgavko na vratu, redkeje v pazduhi ali dimljah. Nekateri obiščejo zdravnika zaradi vztrajnega dražečega kašlja, težke sape med naporom ali občutka tiščanja za prsnico. Nekateri bolniki zaznavajo sistemske znake, kot so povišana telesna temperatura, nočno potenje, hujšanje, srbenje kože in bolečina v predelu povečanih bezgavk po zaužitju alkohola. Nekateri bolniki povečanih bezgavk sploh ne opazijo in jih odkrije šele zdravnik med pregledom zaradi drugih težav ali rentgenolog pri sistematskem pregledu.

Čeprav HB lahko vznikne v katerikoli bezgavki telesa, se pri 80 % pojavi na vratu, pri 10 % v pazduhi ali mediastinu in pri 5 % v dimljah ali retroperitonealno. Približno polovica bolnikov ima ob ugotovitvi diagnoze prisotno bolezen na vratu in mediastinumu. Naravni potek boleznih je progredienten in kontinuiran v sosednje bezgavke iste in sosednje regije. Prizadetost parenhimskih organov je lahko tudi zaradi direktnega širjenja iz bližnjih bezgavk, npr. iz mediastinalnih ali traheobronhialnih, v pljuča, prsnico, rebra ali iz paravertebralnih ali retroperitonealnih bezgavk v vretenca in skelet medenice. Način širjenja boleznih v vranico ni povsem jasen, vendar bolj ko je razširjena HB, večja je verjetnost prizadetosti vranice. Ob obsežni bolezni v vranici je večja verjetnost prizadetosti jeter in kostnega mozga. Za razliko od ne-Hodgkinovih limfomov, HB izredno redko vznikne v limfnem tkivu Waldeyerjevega obroča ali Payerjevih polojih črevesa in pri diseminirani bolezni redko zajame centralni živčni sistem (1, 4).

Čeprav je vzorec širjenja HB predvidljiv, pa hitrosti rasti in širjenja ni. Pogostnejši je počasen razvoj, ki lahko traja tudi nekaj let.

Približno 1/3 bolnikov se predstavi z enim od treh simptomov B: nerazložljiva povišana telesna temperatura prek 38°C, močno nočno potenje (potrebno je preoblačenje) in izguba telesne teže prek 10 % v

zadnjih 6 mesecih. Po zadnjih podatkih je povečano nočno potenje nepomemben simptom B, medtem ko druga dva, posebno v kombinaciji, napovedujeta slabo prognozo (5). Simptomi B so največkrat prisotni pri razširjeni bolezni, so pa lahko tudi pri bolnikih z eno ali dvema obolelima bezgavčnima regijama.

Diagnozo bolezni potrdimo s punkcijo bezgavke s tanko iglo in histološko preiskavo kirurško odstranjene bezgavke.

Diagnostični postopki za zamejitev bolezni so zbrani v tabeli 1. Starost bolnika in interkurentne bolezni lahko vplivajo na izbiro.

Tabela 1. *Diagnostični postopki za zamejitev Hodgkinove bolezni*

• Anamneza
Simptomi B: telesna temperatura prek 38 °C izguba telesne teže prek 10 % v 6 mesecih nočno potenje
Drugi simptomi: srbenje kože zmanjšanje telesne zmogljivosti težave z dihanjem

• Klinični pregled
Tipljive obodne bezgavke: velikost, omejitev, število obolelih regij
Tipljiva vranica, jetra

• Laboratorijske preiskave
pregled krvne slike
sedimentacija
funkcijski jetrni in ledvični testi
serumski baker

• Rentgenske preiskave
Rtg prsnega koša v dveh projekcijah: razmerje širine mediastinuma proti širini prsnega koša na višini Th 5/6
CT prsnega koša in trebuha
nožna limfografija

• Ostale preiskave
UZ trebuha
scintigrafija telesa z galijem
biopsija kostnega mozga

V krvni sliki so spremembe neznačilne: levkocitoza, limfopenija, anemija, trombocitoza. Največkrat so izraz paraneoplastičnega učinka, lahko pa so kazalec infiltracije kostnega mozga. Serumski alkalna fosfataza je nespecifičen kazalec tumorske aktivnosti ali znak infiltracije jeter, kostnega mozga ali kosti. Če so vrednosti alkalne fosfataze povišane, so potrebne dodatne preiskave preostalih jetrnih encimov, aspiracijska biopsija jeter in scintigrafija kosti. Vrednosti sedimentacije in serumskega bakra sta prav

tako nespecifična, vendar uporabna kazalca aktivnosti HB. Vrednost in specifičnost rentgenskih preiskav in ultrazvoka prikazujemo v drugih prispevkih. Laparatomijo za zamejitev bolezni pod trebušno prepono v zadnjih 10 letih opuščamo, indicirana je le v izjemnih primerih izbire zdravljenja z obsevanjem (6, 7, 8).

Klasifikacija Hodgkinove bolezni

Od leta 1971 je klasifikacija HB prirejena po Ann Arbor (9), ki temelji na rezultatih kliničnih preiskav (klinični stadij) in dodatnih patoloških preiskav biopsij (patološki stadij). Pomanjkljivost klasifikacije Ann Arbor je, da ne upošteva velikosti in števila obolelih območij in kontinuiranega širjenja v parenhimske organe. Leta 1989 je bila v Cotswoldsu klasifikacija Ann Arbor dopolnjena (10), (tabela 2).

Tabela 2. *Klasifikaciji Ann Arbor in dopolnjena Cotswolds*

Stadij	Ann Arbor	Cotswolds
I	1 bezgavčna regija	enako
II	2 ali več bezgavčnih regij na isti strani prepone	označeno število regij, npr. II ₃ pljučni hilus je regija, ne glede na mediastinum
III	vsaj ena regija na vsaki strani prepone	III ₁ — zgornji abdomen III ₂ — paraaortalne in spodnji abdomen
IV	parenhimski organi	enako
B	simptomi prisotni	enako
A	simptomi odsotni	enako
E	kontinuirano širjenje v organe	enako
X		velik mediastinum (> 1/3 na Th 5/6) tumor > 10 cm
CR(u)		nejasen popoln odgovor (rtg)

Prognostični dejavniki, ki vplivajo na izbiro zdravljenja, so: pri bolniku starost in spol, bolezensko pa histološki tip, tumorska masa, simptomi B, število obolelih regij, prizadetost vranice, serumski označevalci.

Optimalno zdravljenje bolnikov s HB je še vedno odprto vprašanje. Glavna usmeritev pri izbiri je prilagoditev obsežnosti zdravljenja glede na prognostične dejavnike. Iz izredno obsežne zbirke študijskih poročil je razvidno, da je možno doseči visok delež ozdravitev, ali samo z obsevanjem v zgodnjih stadijih bolezni ali le s kemoterapijo v napredovalih stadijih ali pa s kombiniranjem obsevanja in kemoterapije v vseh stadijih. Zaradi obsežnega zdravljenja se je povečalo število poznih zapletov. Najpomembnejše so: motnja rasti mehkih tkiv in kosti pri otrocih, sterilnost pri moških po nekaterih vrstah citostatikov in večje tveganje, da bi se po

kemoterapiji in obsevanju pojavila druga maligna bolezen. Ker je polovica obolelih s HB v starostnem obdobju do 40 let, so take neugodne posledice zdravljenja toliko pomembnejše.

Literatura

1. Kaplan HS. Hodgkin's disease. Cambridge, Harvard University Press. 1980.
2. De Vita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann intern Med* 1970; 73: 891—5.
3. Urba WJ, Logo LD. Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1992: 678—87.
4. Kaplan HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 1962 78: 553.
5. Crnkovich MJ, Hoppe RT et al. Stage I to IIB Hodgkin's disease. The Stanford experience. *J Clin Oncol* 1986; 4 : 472.
6. Mauch BP, Tarbel N, Weinstein H, Silver B, Goffman T, Osteen R et al. Stage IA and IIA supradaphragmatic Hodgkin's disease: prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation. *J Clin Oncol* 1988; 6(10): 1576—83.
7. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JMV, Hayat M, Van Der Schueren E et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group Controlled Clinical Trials: 1964—1987; *Blood* 1989 73: 47—56.
8. Bergsagel DE, Alison RE, Bean HA, Brown TC, Bush RS, Clark RM et al. Results of treating Hodgkin's disease without a policy of laparotomy staging. *Cancer treatment Reports* 1982; 66: 717—31.
9. Carbone PP, Kaplan HS, Mushoff K et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31: 1860, 1971.
10. Lister TA, Crowther D. *Seminars in oncology* 1990; 17: 696—703.
11. Wasserman TH, Tubiana M. Lymphoma: Radiation therapy in lymphoma treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: S187—201.

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI HODGKINOVE BOLEZNI V SLOVENIJI

Neva Volk in Vera Pompe-Kirn

Uvod

V našem prispevku osvetljujemo nekatere opisne epidemiološke značilnosti Hodgkinove bolezni v Sloveniji. Epidemiološka dognanja o različnih vzorcih pojavljanja te, sicer redke bolezni, so veliko prispevala k njenemu poznavanju, vendar ostaja etiologija nejasna. Hodgkinovo bolezen je leta 1832 odkril in kot nenavadno bolezen vranice in bezgavk prvi opisal Thomas Hodgkin. Zaradi simptomov, podobnih tistim pri nalezljivih boleznih, so jo do sredine našega stoletja uvrščali mednje in šele kasneje med maligne bolezni (1). Uvedba sodobnih metod onkološkega zdravljenja je to, do nedavnega neozdravljivo bolezen spremenila v obvladljivo, saj v večini svetovnih onkoloških centrov ozdravi povprečno 75 % vseh bolnikov (2). V zadnjih letih pri ozdravljenih in zazdravljenih ugotavljajo večjo pogostnost pojavljanja drugih rakavih bolezni (3), zato Hodgkinova bolezen ostaja izziv tako za terapevte kot za raziskovalce.

Gradivo in metode

Za prikaz problematike Hodgkinove bolezni v Sloveniji v obdobju 1964—88 smo uporabili podatke Registra raka za Slovenijo. Zajeli smo le histološko potrjene primere bolezni. Za obdelavo podatkov smo uporabili osnovne opisne statistične metode.

Izsledki

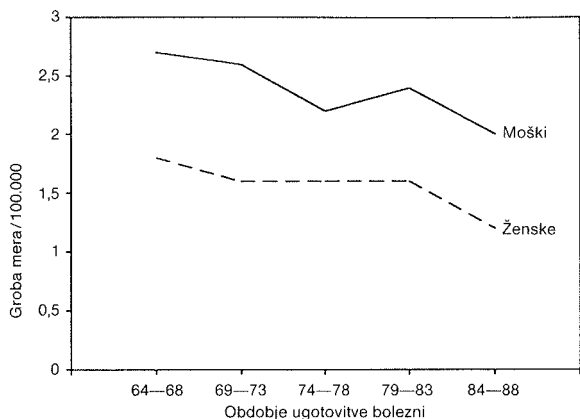
Hodgkinova bolezen spada v Sloveniji in drugje po svetu med redkejše rakave bolezni. Njen odstotek med preostalimi rakavimi boleznimi je znašal 0,6 % v obdobju 1973—88 (4). Razmerje med moškimi in ženskami je bilo za isto obdobje 1,5 : 1.

Slika 1 prikazuje upadanje incidence Hodgkinove bolezni v Sloveniji v času od 1964 do 1988 pri obeh spolih.

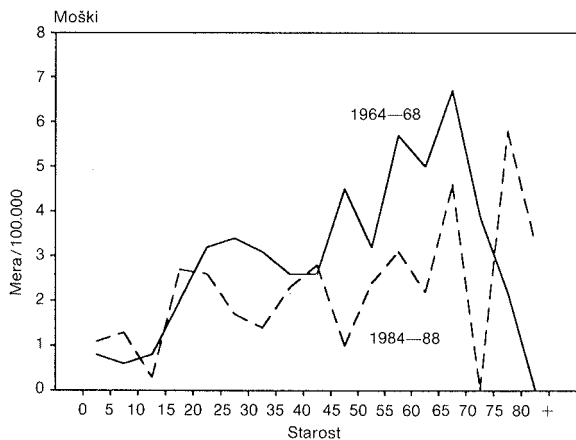
Sliki 2 in 3 prikazujeta incidenčne mere po starostnih skupinah za oba spola v obdobjih 1964—68 in 1984—88. Krivulji za obe obdobji sta za oba spola nakazano bimodalni. Izrazitejše kopičenje primerov bolezni pri starejših je opazno pri moških v obeh obdobjih opazovanja, pri ženskah pa v zadnjem obdobju opazovanja; drugi vrh incidence ni tako izrazit.

Zemljevid incidence Hodgkinove bolezni za oba spola skupaj (slika 4) za obdobje 1978—1987 prikazuje incidenčne mere, izračunane za 32 zaokroženih območij (manjše občine smo združili v območja do 30.000 prebivalcev) (5). Prikazana je večja obremenitev predelov v zahodni Sloveniji (občine Tolmin, Idrija, Nova Gorica, Ajdovščina, Sežana,

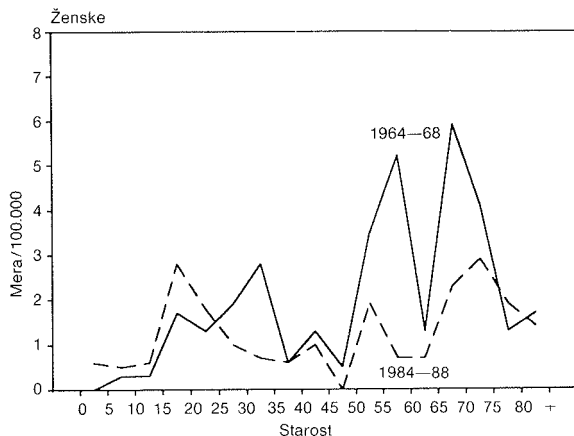
Slika 1: Povprečna petletna grobo ocenjena incidenca Hodgkinove bolezni po spolu. Slovenija, 1964—1988.



Slika 2: Starostno specifična incidenca Hodgkinove bolezni pri moških. Slovenija, 1964—1968 in 1984—1988.



Slika 3: Starostno specifična incidenca Hodgkinove bolezni pri ženskah. Slovenija, 1964—1968 in 1984—1988.

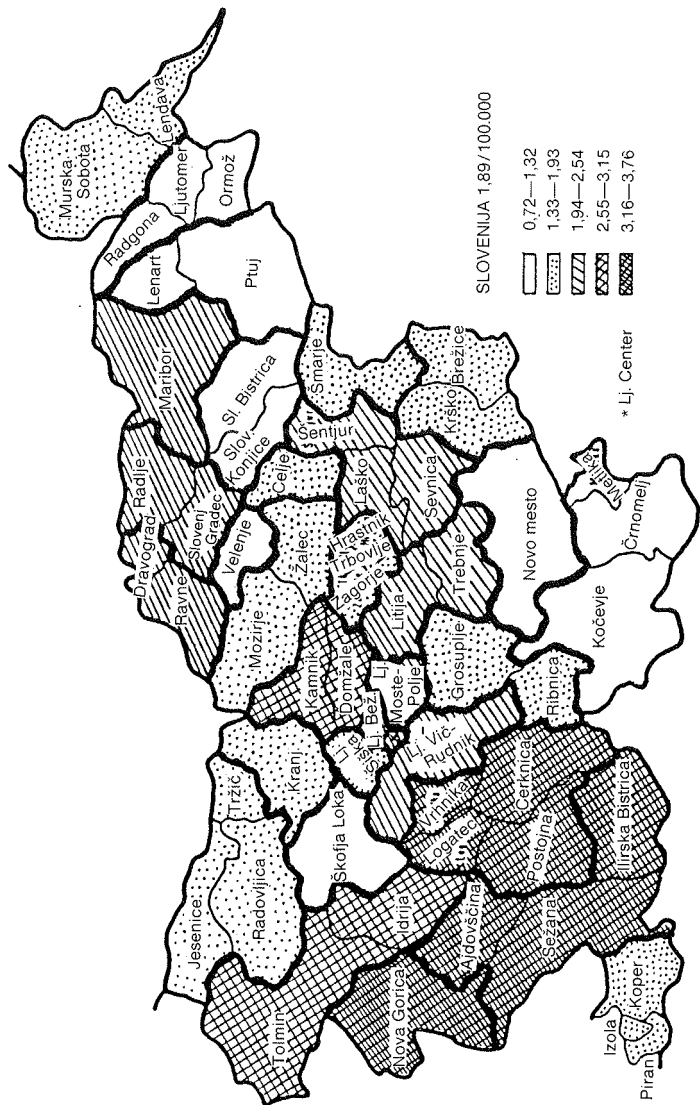


Ilirska Bistrica, Postojna, Cerknica, Logatec, Vrhnika) in manjša obremenitev nekaterih južnih in vzhodnih predelov Slovenije (občine Kočevje, Črnomelj, Metlika, Novo mesto, Slovenske Konjice, Slovenska Bistrica, Ptuj, Lenart, Radgona, Ljutomer, Ormož).

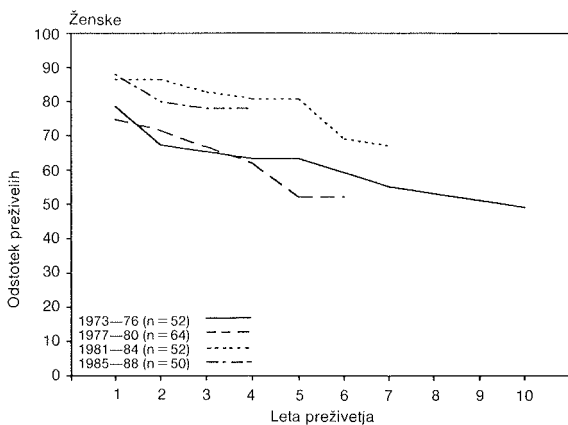
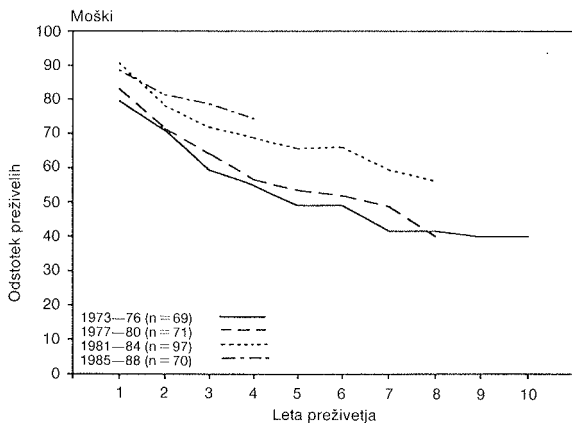
Register raka za Slovenijo beleži tudi podatke o histoloških podvrstah Hodgkinove bolezni. V obdobju 1983—89 je bilo od 243 histološko potrjenih primerov bolezni, 122 (50 %) primerov nodularne skleroze, 74 (30 %) primerov mešanoceličnega tipa, 7 (3 %) primerov limfocitne deplecije, 6 (3 %) primerov limfocitne predominance in 34 (14 %) neopredeljenih primerov.

Spremljanje registriranih bolnikov do smrti omogoča prikaz njihovega preživetja. Slika 5 prikazuje podatke o 4- do 10-letnem preživetju bolnikov s Hodgkinovo boleznijo, ugotovljeno v štirih zaporednih obdobjih bolezni. Zaradi majhnega števila bolnikov v posameznih stadijih, je prikazano preživetje za vse stadije skupaj. Pri moških se je preživetje postopno izboljševalo, razlika je največja med obdobjema 1977—80 in 1981—84. Pri ženskah pa je delež preživelih v zadnjem opazovanem obdobju manjši kot v predzadnjem. Opazovanje stadijev Hodgkinove bolezni pokaže, da je bil delež tretjega in četrtega stadija med ženskami, ki so zbolele v obdobju 1985—88, večji (44 %) kot v predhodnem obdobju (36 %).

54 Slika 4: Zemljovid incidence Hodgkinove bolezni po 32 občinskih območjih. Slovenija, 1978—1987.



Slika 5: Preživetje bolnikov s Hodgkinovo boleznijo po spolu. Slovenija, 1973—1988. Vključeni so samo bolniki, stari od 0 do 74 let, pri katerih je bila bolezen ugotovljena pred smrtjo.



Razprava

Že dolgo vzbujajo zanimanje razlike starostno standardiziranih incidenčnih mer Hodgkinove bolezni v svetovnem obsegu. Njihov razpon sega pri moških za obdobje 1978—82 od 4,8/100 000 v Kanadi do 0,5/100 000 na Japonskem. Vrednosti za Slovenijo so za moške 1,8/100 000 in se uvrščajo v srednjo tretjino lestvice (6). Pri ženskah so za isto obdobje ugotovili najvišje vrednosti 2,9/100 000 v ZDA, najnižje 0,3/100 000 pa ponovno na Japonskem. Vrednosti za ženske v Sloveniji so 1,6/100 000 in sodijo v zgornjo polovico lestvice (6).

Gibanje incidence Hodgkinove bolezni je v večini evropskih držav (7), pa tudi v Kanadi (8) in ZDA (9) ustaljeno. Z obdelavo podatkov za Slovenijo v obdobju 1964—88 smo ugotovili celo postopno upadanje incidence pri obeh spolih.

Tako po svetu kot tudi pri nas za Hodgkinovo boleznijo pogosteje zbolevalo moški. Razlika v zbolevanju med spoloma je še očitnejša v otroštvu in pri starejših odraslih (9).

Bimodalnost starostno specifične incidence, pojav zgodnejšega zbolevanja pri otrocih v manj razvitih okoljih ter pomik kopičenja primerov bolezni v skupino mladih odraslih v bolj razvitih okoljih so že dolgo v oporo poskusom pojasnitve etiologije Hodgkinove bolezni (10). Tak pomik povezujejo z manjšo izpostavljenostjo okužbam v otroštvu v socialno-ekonomsko razvitejših okoljih (10). V Sloveniji smo v različnih časovnih obdobjih (1964—68 in 1984—88) zabeležili rahel pomik pojavljanja bolezni v zgodnejša leta pri obeh spolih, kar se ne sklada s podatki o gibanju socialno-ekonomskega stanja prebivalstva Slovenije za ta obdobja (11).

Zanimiv je tudi zemljevid incidence Hodgkinove bolezni v Sloveniji, kjer opažamo višje incidenčne mere v nekaterih zahodnih predelih, ki po socialno-ekonomskih kazalcih ne sodijo med najbogatejše. Gradienti incidence so sicer prisotni v večini držav in jih pojasnjujejo z vplivom različne stopnje razvitosti na etiološke dejavnike (10). Podobno so opazili višje incidenčne mere v nekaterih sosednih področjih severne Italije (provinca Varese) (12).

Odstotki posameznih histoloških podvrst Hodgkinove bolezni, ugotovljeni v naši raziskavi, se skladajo s podatki iz literature (13).

Izboljšanje opazovanega preživetja bolnikov s Hodgkinovo boleznijo v štirih zaporednih opazovalnih obdobjih je v skladu s spremenjenim načinom zdravljenja Hodgkinove bolezni na Onkološkem inštitutu. Slabše preživetje bolnic iz obdobja 1985—88 nasproti opazovanemu preživetju v obdobju 1981—84 lahko deloma pojasnimo z večjim deležem bolnic v tretjem in četrtem stadiju ob ugotovitvi diagnoze v obdobju 1985—88.

Analitične epidemiološke raziskave se še vedno ubadajo z vprašanji povezanosti Hodgkinove bolezni s stopnjo socialno-ekonomskega razvoja, predhodnimi apendektomijami, tonzilektomijami (14), različnimi poklici (1); v zadnjem času ugotavljajo tudi večjo pojavnost med bolniki z aidsom (15).

Tako so na področju etiologije Hodgkinove bolezni dejavni tudi imunologi, infektologi in mnogi drugi bazični raziskovalci v medicini.

Literatura

1. Grufferman S. Hodgkin's disease. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1982: 739—753.
2. Rosenberg SA. The continuing challenge of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1991; 2 (Suppl 2): 29—31.
3. Henry-Amar M. Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International database on Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1992; 3 (Suppl 4): S117—S128.
4. Incidenca raka v Sloveniji 1973—1988. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1977—1992.
5. Pompe-Kirn V, Ferligoj A. Solving the problem of small-population-based areas for the analysis of rare diseases by clustering with constraints methods. *Cancer Detect Prev* 1991; 15: 77—82.
6. Patterns of cancer in five continents. *IARC Sci Publ* 1990; 102.
7. Jense OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990; 26: 1167—1256.
8. Canadian Cancer Statistics 1990. Toronto: National Cancer Institute of Canada, 1990.
9. Grufferman S, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 1984; 6: 76—106.
10. Gutensohn N, Cole P. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1980; 7: 92—102.
11. Statistični letopis Republike Slovenije 1991. Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za statistiko, 1991.
12. Il cancro in Italia: I dati di incidenza dei Registri Tumori 1983—1978. Torino: Lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori — Associazione Italiana di Epidemiologia, 1992: 235.
13. Haskell CM, Parker RG. Hodgkin's disease. In: Haskell CM ed. *Cancer treatment*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990: 655—717.
14. Bonelli L, Vitale V, Bistolfi F, Landucci M, Bruzzi P. Hodgkin's disease in adults: association with social factors and age at tonsillectomy: a case-control study. *Int J Cancer* 1990; 45: 423—427.
15. Ree HJ, Strauchen JA, Khan AA et al. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease: clinicopathologic studies of 24 cases and preponderance of mixed cellularity type characterized by the occurrence of fibrohistocytoid stromal cells. *Cancer* 1991; 67: 1614—1621.

ETIOPATOGENEZA HODGKINOVE BOLEZNI

Matjaž Zwitter

Od začetka tega stoletja, ko je Doroty Reed jasno razmejila Hodgkinovo bolezen od drugih limfomov in od tedaj pogostnega tuberkuloznega limfadenitisa, zanimanje za to nenavadno bolezen ne pojenja. V tem poglavju bomo najprej povzeli sodobna spoznanja analitične epidemiologije in spoznanja o naravi Hodgkinove in Reed-Sternbergove celice. To, nekoliko nenavadno kombinacijo epidemioloških in laboratorijskih izsledkov bomo nato skušali povezati v domnevo o patogenezi Hodgkinove bolezni.

Povzetek študij analitične epidemiologije

Številne analitične epidemiološke študije so skušale ugotoviti dejavnike večjega ali manjšega tveganja za nastanek bolezni. Takoj naj pripomnimo, da se večina spodaj navedenih ugotovitev nanaša na obolenje pri mladih do 45. leta starosti; za Hodgkinovo bolezen pri starejših bolnikih je značilen agresiven klinični potek, dejavniki tveganja za obolenje pri tej skupini pa so še v veliki meri neznan. Na razlikovanje v epidemiologiji Hodgkinove bolezni med mladimi in starimi bolniki kaže tudi spoznanje, da je nižji socialni položaj zaščitni dejavnik pri mladih osebah, medtem ko pri starejših zviša tveganje za nastanek bolezni.

Rezultate analitičnih epidemioloških študij lahko zberemo v naslednje ključne ugotovitve:

- Visok socialni razred v otroštvu (visoka izobrazba matere, individualno stanovanje, majhna številnost družine, individualno otroško varstvo) je najpomembnejši dejavnik, ki določa večje tveganje za Hodgkinovo bolezen.
- Bolniki s Hodgkinovo boleznijo imajo v anamnezi manj običajnih otroških bolezni kot njihovi zdravi vrstniki.
- Rezultati študij, ki so poskušale dokazati kopičenje Hodgkinove bolezni v času in prostoru, so metodološko problematične in njihovih rezultatov ne moremo sprejeti brez resnih pomislekov. Podobno velja tudi za študije, ki so ugotavljale povezavo med tonzilektomijo, apendektomijo in kasnejšim nastankom Hodgkinove bolezni.
- Osebe, ki so pogosto v stiku z zdravimi ali tudi bolnimi ljudmi (učitelji, medicinsko osebje), ne obolevajo pogosteje od povprečja. Nekoliko višje tveganje opisujejo le pri delavcih v lesni industriji.
- Številni avtorji poročajo o več bolnikih s Hodgkinovo boleznijo v isti družini. Pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo ugotavljajo signifikantno več malignih limfomov pri družinskih članih v primerjavi s kontrolno skupino. Okrog 60 % primerov družinske Hodgkinove bolezni pripisujemo genu, ki določa nagnjenost k bolezni in se deduje recesivno, preostalih 40 % pa drugim družinskim dejavnikom.

Razlaga navedenih epidemioloških ugotovitev je za zdaj še odprto vprašanje. V literaturi prevladuje domneva, da je Hodgkinova bolezen redka posledica zelo razširjene infekcije, ki naj bi (po analogiji s posledicami infekcije z virusom poliomielitisa) pogosteje vodila do pojava bolezni, kadar pride oseba zaradi svojega višjega socialnega položaja šele kasno v otroštvu prvič v stik z omenjenim še neznanim povzročiteljem bolezni. Po tej teoriji je prvi med kandidati za povzročitelja bolezni Epstein-Barrov virus. V podporo njegovi vlogi v patogenezi Hodgkinove bolezni omenjajo pogostnejšo infekcijsko mononukleozo v anamnezi bolnikov s Hodgkinovo boleznijo, zvišane titre protiteles za Epstein-Barrov virus pa najdemo pri večini bolnikov ne samo pri ugotovitvi, pač pa pogosto že več let pred diagnozo Hodgkinove bolezni. Vlogo Epstein-Barrovega virusa podpira tudi odkritje virusne DNA v Reed-Sternbergovih celicah v nekaterih vzorcih biopsij Hodgkinove bolezni. Ob rob tej teoriji naj zapišemo, da z Epstein-Barrovim virusom ne moremo razložiti vseh Hodgkinovih bolezni, kajti nekateri bolniki sploh nimajo protiteles. Povezava še daleč ni tako jasna kot pri Burkittovem limfomu ali pri karcinomu nosnega dela žrela, zato ostaja možnost, da je Epstein-Barrov virus le spremljevalec bolezni, ki se je pri nekaterih bolnikih aktiviral zaradi njihovega šibkega imunskega sistema. Pripomniti velja tudi, da gredo opazovane razlike v vzorcu protiteles lahko tudi na račun višjega socialnega položaja družin bolnikov s Hodgkinovo boleznijo, kajti za infekcijsko mononukleozo (po kateri ostaja trajno višji titer protiteles proti Epstein-Barrovemu virusu) prav tako obolevajo pretežno otroci iz višjih socialnih slojev.

Izvor in pomen Hodgkinove in Reed-Sternbergove celice

Pri nodularni obliki limfocitne predominance Hodgkinova in Reed-Sternbergova celica zelo verjetno izvira iz limfocita B. Pri drugih tipih Hodgkinove bolezni je poreklo teh celic še povsem nejasno: različni avtorji jih uvrščajo med limfocite T ali B oziroma celice makrofagno-histiocitnega porekla. Zdi se, da je vzrok za nesoglasja dejstvo, da so te celice heterogene tako po svojih svetlobno-mikroskopskih in elektronsko-mikroskopskih značilnostih kot tudi po citokemičnih in imunohistokemičnih reakcijah. Ta heterogenost, ki jo vidimo tudi med posameznimi celicami v istem vzorcu tkiva Hodgkinove bolezni, ima eno samo izjemo: na Hodgkinovih in Reed-Sternbergovih celicah v veliki večini odkrijemo aktivacijske antigene Ia, Tac in 120 kd antigen z epitopi za protitelesa Ki-1, HeFi-1, HRS-1 in HRS-2. Sklepamo lahko, da so Hodgkinove in Reed-Sternbergove celice imunsko aktivirane celice limfocitno-makrofagnega sistema, morda celo heterogene po svojem izvoru.

Danes še vedno nimamo zanesljivih označevalcev, ki bi ločili benigne od malignih celic; tudi najnovejše metode genskega preurejanja in imunohistologije ne morejo jasno ločiti med fiziološko in neoplastično proliferacijo. Hodgkinove in Reed-Sternbergove celice kot domnevne maligne celice imajo zelo šibko sposobnost proliferacije in zajemajo običajno manj kot 1 % vseh celic v oboleli bezgavki, kar dodatno zaplete

razlago študij genskega preurejanja in onkogenov, ki proučujejo homogenizirano suspenzijo celic obolele bezgavke. Na izbranih bioptičnih vzorcih z več kot 10 % Hodgkinovih in Reed-Sternbergovih celic so našli šibke znake za gensko preurejanje imunoglobulinskega gena, kar kaže na prisotnost oligoklonske ali monoklonske populacije celic B, medtem ko študija pri vzorcih z normalno nizkim odstotkom patognomoničnih celic ni odkrila znakov genskega preurejanja genov za imunoglobuline ali T-celične receptorje. Podobna so poročila o onkogenih: po prvem sporočilu o prisotnosti ras transformirajočih genov v vzorcih dveh bolnikov z močno napredovalo Hodgkinovo boleznijo nemški avtorji pri 25 vzorcih primarnih biopsij niso odkrili mutacij ras gena, prav tako jih niso odkrili v zgodnjih celičnih kulturah, pač pa šele v kulturah Hodgkinovih celic po več letih rasti. Tudi te moderne laboratorijske metode torej kažejo, da Hodgkinova bolezen teži k neoplastični transformaciji, malo pa lahko povedo o biološki boleznini v začetnih fazah.

Razprava o patogenezi Hodgkinove bolezni

Za razpravo o patogenezi Hodgkinove bolezni je prav, da se odrečemo dogmi o njeni neoplastični naravi (in s tem danes skoraj obveznemu vključevanju virusov in onkogenov v patogenezo bolezni). Če gledamo dovolj široko in pustimo vprašanje neoplazije ob strani, lahko zapišemo, da gre nedvomno za proliferativno bolezen imunskega sistema. Da je lahko prišlo do take proliferacije, se je moral imunski sistem močno ravnotežno zamajati. Potem ko smo opisali zagate sodobnega proučevanja narave Hodgkinove in Reed-Sternbergove celice, se iz laboratorija vrnimo v epidemiologijo in se vprašajmo, kaj opazovane epidemiološke značilnosti Hodgkinove bolezni pomenijo za (ne)ravnotežje imunskega sistema. Zdi se, da se večina epidemioloških rezultatov sklada z domnevo, da je Hodgkinova bolezen posledica neravnotežja med šibko imunsko supresorsko aktivnostjo in spodbujeno poliklonsko B-celično aktivacijo. Otroci iz višjih socialnih slojev, ki živijo v endružinski hiši, z malo brati in sestrami in z bolj izobraženo materjo, imajo nedvomno manj virusnih in bakterijskih infekcij v otroštvu in temu ustrezno »netreniran« imunski sistem. Po analogiji z eksperimentalnimi podatki o imunski odzivnosti miši, gojenih v sterilnem okolju, pomanjkanje običajne imunske stimulacije vodi v šibko imunsko supresorsko aktivnost: ta naj bi bila glavni dejavnik večjega tveganja za Hodgkinovo bolezen pri mladih osebah v razvitih deželah. Na drugi strani pa močna imunska supresorska aktivnost, kakršno imajo majhni otroci do drugega leta starosti (v prvih letih življenja je bolezen izjemno redka!), lahko deluje kot zaščitni dejavnik pred nastankom bolezni. Pri otrocih iz nerazvitih dežel in tudi pri revnih otrocih iz razvitega sveta pa lahko višje tveganje za Hodgkinovo bolezen pripišemo pospešeni poliklonski B-celični aktivaciji kot posledici beljakovinske podhranjenosti in kroničnih parazitskih in protozojskih bolezni. Močnejšo poliklonsko B-celično aktivacijo zasledimo tudi v mesecih po porodu, ko naj bi mati s svojim imunoglobulini zaščitila otroka, kar bi lahko razložilo naše opažanje o pogostnejšem vzniku Hodgkinove bolezni v prvih mesecih

po porodu. In končno: Epstein-Barrov virus je močan spodbujevalec poliklonske B-celične aktivacije in je lahko vpleten v etiopatogenezo Hodgkinove bolezni tudi na tak, indirektnen način.

Številni avtorji danes domnevajo, da je Hodgkinova bolezen neoplastične narave, pri čemer se opirajo na vzporednice z drugimi malignimi boleznimi v klinični sliki, poteku bolezni in zdravljenju. Obenem ne smemo pozabiti, da bi tudi za avtoimunsko obolenje samega imunskega sistema lahko predvideli podoben potek — progresivno proliferacijo limfatičnih tkiv, ki se širi od ene regije do druge in v poznih fazah vodi v celično deplecijo; oslabiljeno imunsko reaktivnost in povezavo z drugimi avtoimunimi fenomeni; pospešeno sedimentacijo in zvišan serumski baker kot znanilca aktivne faze bolezni; uspešno zdravljenje s citostatiki in z obsevanjem limfatičnih regij.

Ugotavljamo, da je patogeneza Hodgkinove bolezni še vedno odprto vprašanje. Živalskega modela bolezni žal še ne poznamo in tako trenutno ni videti možnosti, da bi razrešili dilemo, ali gre za neoplastično bolezen z močno avtoimuno sestavo, ali pa obratno — za avtoimuno bolezen s težnjo k neoplastični transformaciji. Uspešno sodobno zdravljenje je bolj rezultat empirije kot teoretičnih razmišljanj. Kakor ne bi bilo prav, ko bi zaradi teoretičnih dvomov o tem, ali gre res za neoplastično bolezen, začeli dvomiti o upravičenosti sodobnih obravnav v diagnostiki in zdravljenju te bolezni, tako tudi ne bi bilo prav, da bi opustili razmišljanje o naravi te bolezni samo zato, ker danes večino bolnikov lahko ozdravimo.

Spisek literature je na voljo pri avtorju.

CITODIAGNOSTIKA HODGKINOVE BOLEZNI

Marija Bizjak-Schwarzbartl

Uvod

Aspiracijska biopsija (AB) je edina predoperativna mikroskopska diagnostična metoda. Mikroskopski pregled tkiva omogoča najbolj zanesljivo diagnozo v tumorski diagnostiki. Zato skušamo v onkologiji vse tumorske procese mikroskopsko verificirati. Aspiracijska biopsija ali punkcija je nenevarna, praktično neboleča, opravimo jo brez anestezije in je možna pri vsakem bolniku. S tanko iglo, premera 0,6 do 0,8 mm, vzamemo majhen vzorec tkiva iz tumorja in iz njega naredimo preparate za citološko preiskavo. Punkcije opravimo ob kontroli z ultrazvokom, CT ali rentgenom ali brez njih. Na tako odvzetem vzorcu lahko opravimo citomorfološke, citokemične, imunološke, elektronsko mikroskopske in druge preiskave, ki pomagajo pri diferenciaciji tumorjev. Citologija služi v diagnostiki za razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji ter za diferenciacijo in klasifikacijo tumorjev. Njena uspešnost je odvisna od vrste tumorjev, primernosti vzorca ter znanja citologov.

Hodgkinova bolezen (HB) se običajno začne s povečanimi bezgavkami, ki jih lahko zasledimo tudi pri številnih drugih obolenjih (nespecifičnem limfadenitisu, virusnih obolenjih, sarkoidozi, toksoplazmozi, tuberkulozi, luesu, metastazah, ne-Hodgkinovih limfomih itd.), zato je potrebna mikroskopska diagnoza obolenja.

Pri Hodgkinovi bolezni se poslužujemo citodiagnostike za:

- mikroskopsko potrditev primarne bolezni,
- ugotavljanje razširitve in
- potrditev ostanka ali ponovitve bolezni.

Morfološko Hodgkinovo bolezen klasificiramo po Ryeju v štiri podskupine:

- limfocitna predominanca
- mešano celični tip,
- nodularna skleroza,
- limfocitna deplecija.

Citomorfološke značilnosti Hodgkinove bolezni

Za diagnozo Hodgkinove bolezni morajo biti v vzorcih prisotne Reed-Sternbergove in Hodgkinove celice. V preparatih, barvanih po May-Grunwald-Giemsijevi metodi, merijo Reed-Sternbergove celice od 40 do 100 μm (1), so lobulirane, dvo- in večjedrne, jedra medsebojno niso povsem ločena in se dotikajo s tankimi filamenti. Kromatinska struktura je drobno grudasta. Običajno so vidni izraziti nukleoli, velikosti 2 do 4 μm . Citoplazma je blede bazofilna, v njej lahko vidimo vakuole. Hodgkinove celice so enojedrne in merijo od 25 do 50 μm , sicer po strukturi podobne

Reed-Sternbergovim celicam. Subtipizacija Hodgkinove bolezni v citoloških vzorcih temelji na razmerju med številom neoplastičnih celic (Reed-Sternbergovih in Hodgkinovih) ter limfocitov in drugih reaktivnih celic (eozinofilni in nevtrofilni granulociti, plazmatke, histiociti) (1, 2, 3, 4).

Limfocitna predominanca

Prevladujoče celice so limfociti. Prisotne so posamezne Reed-Sternbergove in Hodgkinove celice (manj kakor 1,5%) ter eozinofilni granulociti in plazmatke, lahko pa najdemo nekaj več histiocitov.

Mešanocelični tip

Prisotne so številnejše Hodgkinove in Reed-Sternbergove celice (1,5% do 7,5%) ter poleg limfocitov še številnejši eozinofilni granulociti, plazmatke in histiociti.

Nodularna skleroza

Najdemo podobno celično sestavo kakor pri mešanoceličnem tipu. Prisotne so tudi lakunarne celice, ki so manjše od Reed-Sternbergovih celic (20 do 50 μm), jedra so lobulirana ali zažeta. Celice so lahko večjedrne. Citoplazma je svetla.

Limfocitna deplecija

Prisotne so številne Reed-Sternbergove celice in Hodgkinove celice (nad 7,5%) in zmanjšano število limfocitov. Reed-Sternbergove celice so pleomorfne. Prisotne so tudi razpadle celice.

Subtipizacija Hodgkinove bolezni iz citoloških vzorcev je bolj ali manj zanesljiva, kar je odvisno predvsem od izkušenj posameznih citologov. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani jo subklasificiramo le na histoloških rezinah.

Rezultati aspiracijske biopsije Hodgkinove bolezni

V obdobju od leta 1988—92 smo pri 232 bolnikih postavili citološko diagnozo Hodgkinove bolezni. Pri njih smo opravili 478 punkcij bezgavk različnih lokalizacij. Citološka diagnoza je bila pozitivna pri 297 (62%) in suspektna pri 181 (38%). V istem obdobju smo histološko ugotovili bolezen pri 167 bolnikih, pri katerih smo prej opravili aspiracijsko biopsijo (tabela 1). Histološka diagnoza je potrdila citološko diagnozo Hodgkinove bolezni pri 156 bolnikih (92%), od teh je bila citološka diagnoza pozitivna pri 120 in suspektna pri 36. Pri petih bolnikih so histološko ugotovili ne-Hodgkinov limfom (trije bolniki Ki1+) in pri enem metastatični proces. Citološka diagnoza petih bolnikov s histološko verifrirano Hodgkinovo boleznijo je bila najverjetneje iz iste bezgavke: trije so imeli malignom brez opredelitve, pri enem je bila negativna in pri enem neuporabna.

Tabela 1. Primerjava citologije in histologije pri 169 bolnikih s Hodgkinovo boleznijo

Citološka diagnoza	Histološka diagnoza			Skupno
	Hodgkinova bolezen	ne-Hodgkinovi limfomi	metastaza	
Hodgkinova bolezen	120	1	1	122
suspektna Hodgkinova bolezen	36	4		40
malignom	3			3
negativna	1			1
neuporabna	1			1
Skupno	161	5	1	167

Razprava

Citologija ima pomembno vlogo v diagnostiki limfadenopatij, ker omogoča hiter, enostaven in za bolnika varen način razlikovanja med benignimi in malignimi obolenji oz. med metastatičnim obolenjem in limfomi. Z imunologijo in citokemijo se je ta diferenciacija še izboljšala, pri nekaterih metastatičnih procesih pa lahko celo ugotavljamo izvor primarnega malignoma. Citodiagnostika je zato ena izmed osnovnih diagnostičnih metod pri limfadenopatijah. Pri več kot 70 % bolnikov smo postavili definitivno diagnozo Hodgkinove bolezni, pri okrog 20 % pa sum nanjo. V slednjih citološki vzorec ni bil dovolj značilen, ker niso bile prisotne vse celice, potrebne za definitivno diagnozo, ali pa je bilo ustreznega vzorca premalo. Za zanesljivo diagnozo Hodgkinove bolezni je potrebna prisotnost Hodgkinovih in Reed-Sternbergovih celic (5). Pri nekaterih obolenjih bezgavk, predvsem pri ne-Hodgkinovih limfomih (NHL) (Ki1+, Lennertov limfom, neklasificirani visoko maligni NHL) pa so prisotne celice, ki so podobne Hodgkinovim in Reed-Sternbergovim, zato lahko pride do zamenjave med tema boleznima. Tudi pri naših bolnikih smo pri petih ugotovili citološko diagnozo Hodgkinove bolezni (štiri suspektne, ena pozitivna), histološko pa NHL z visoko stopnjo malignosti. Neoplastične celice Hodgkinove bolezni redkeje posnemajo metastatične celice (en primer). Za subtipizacijo Hodgkinove bolezni so potrebne velike izkušnje. V literaturi so mnenja o zanesljivosti te diferenciacije različna (2, 6).

Iz naših rezultatov lahko sklepamo, da je zanesljivost pozitivne citološke diagnoze Hodgkinove bolezni zelo visoka, odstotek napačno negativnih diagnoz majhen. Čeprav v vseh primerih ne moremo postaviti definitivne diagnoze, uporabljamo aspiracijsko biopsijo pri Hodgkinovi bolezni kot eno izmed osnovnih diagnostičnih metod.

Literatura

1. Das DK, Gupta SK, Datta BN, Sharma SC. Fine needle aspiration cytodiagnosis of Hodgkin's disease and its subtypes: I. scope and limitations. *Acta Cytol* 1990; 34: 329—336.
2. Das DK, Gupta SK. Fine needle aspiration cytodiagnosis of Hodgkin's disease and its subtypes. *Acta Cytol* 1990; 34: 337—341.
3. Friedman M, Kim U, Shimaoka K, Panahon A, Han T, Stutzman L. Appraisal of aspiration cytology in management of Hodgkin's disease. *Cancer* 1980; 45: 1653—1663.
4. Us-Krašovec M, Pogačnik A. Citologija malignih limfomov. *Zdrav Vestn* 1977; 46: 429—431.
5. Štajnic S, Budakov P, Bogdanović G. Kritička analiza značaja RS ćelija u dijagnozi Hodgkin-ove bolesti. V: Zbornik III kongresa patologa Jugoslavije, Bled 1979. Ljubljana, Združenje patologov Jugoslavije, 1979: 258—259.
6. Gupta SK, Dutta TK, Aikat BK. Lymphnode aspiration biopsy in diagnosis of lymphoma. *Indian J Pathol Microbiol* 1977; 20: 231—237.

POMEN RENTGENSKE DIAGNOSTIKE PRI HODGKINOVEM LIMFOMU

Jurij Us

Pri bolniku, ki je zbolel za Hodgkinovo boleznijo, moramo brezpogojno ugotoviti njen obseg in jo jasno zamejiti, saj sta od tega odvisna način zdravljenja in prognoza. Nemajhno vlogo pri zamejevanju bolezni ima rentgenolog, rentgenske diagnostične metode pa uporabljamo tudi za spremljanje bolezni med zdravljenjem in za ugotavljanje morebitne ponovitve.

Pri Hodgkinovem limfomu (velja tudi za ne-Hodgkinove limfome!) moramo opredeliti, ali je bolezen poleg limfatičnega sistema zajela tudi parenhimske organe in v kolikšnem obsegu. Drugače povedano, poiskati moramo ekстранodalne lokalizacije limfoma.

Obseg bolezni določamo po sistemu Ann Arbor. Povečane periferne bezgavke lahko otipljemo, medtem ko o bezgavkah v torakalnih organih (mediastinumu, hilusih in traheobronhialnem predelu ter aortnem oknu) zgolj z inspekcijo in palpacijo ne moremo presoјati. To in tudi ugotovitev stanja pljučnega parenhima ter retroperitonealnih bezgavk je naloga rentgenologa. Kljub sodobnim neinvazivnim diagnostičnim metodam je namreč klasična rentgenska diagnostika še vedno osnova za zamejevanje in spremljanje poteka Hodgkinove bolezni (1, 2, 3, 4).

Zamejevanje bolezni

a) Slikanje torakalnih organov

Torakalne organe slikamo v dveh smereh: pregledno in profilno. Na preglednem posnetku presoјamo transparenco pljučnega parenhima, ocenjujemo konture srca in prepon ter pljučno žilno risbo. Če so konture spremenjene ali zabrisane, moramo pomisliti na limfomski infiltrat v pljučnem parenhimu. Če je bolezen zajela mediastinalne bezgavke, se te povečajo, senca mediastinuma pa se razširi in meri v premeru več kot 6 cm. Bezgavke v mediastinumu se lahko tako močno povečajo, da senca mediastinuma prekriva celotno zgornje in srednje pljučno polje.

Za določitev prognoze je zelo važno ugotoviti razmerje med širino mediastinuma na višini zgornjega roba petega prsnega vretenca in širino prsnega koša na višini zgornjega roba šestega prsnega vretenca. Bolnik, pri katerem je to razmerje enako ali manjše od 0,35, ima boljšo prognozo.

Kadar Hodgkinov limfom zajame tudi plevro, pride do plevralnega izliva, vendar ga mora biti vsaj pol litra, da ga rentgenska preiskava lahko pokaže.

Iz pregledne slike torakalnih organov ocenimo videz in širino zgornjega in spodnjega mediastinuma, širino prsnega koša, širino in obliko hilusov, traheobronhialnih predelov ter stanje pljučnega parenhima in plevre.

S profilnega posnetka ocenimo stanje mediastinuma, bezgavk v hilusih, traheobronhialnih predelih in v aortno-pulmonalnem oknu. Limfome najdemo predvsem v zgornjem sprednjem mediastinumu, kjer odkrijemo tudi substernalno strumo in timusno hiperplazijo.

b) Slikanje skeleta

Skelet slikamo rentgensko le izjemoma, kadar sumimo, da je bolezen prodrla vanj. Sum je utemeljen bodisi zaradi bolečnosti skeleta, bodisi da pri scintigrafiji skeleta naletimo na mesta, kjer se izotop povečano kopiči. Oboje nakazuje možnost, da se je Hodgkinova bolezen razširila že tudi v skelet, čeprav se to zgodi razmeroma redko. Lokalizacijo malignega limfoma v skeletu vidimo na rentgenogramih kot omejeno sklerozo štrnaste strukture, le izjemoma se pokaže kot osteoliza.

Pedalna limfografija

Prizadetost retroperitonealnih bezgavk ugotavljamo z ultrazvokom, (UZ), računalniško tomografijo (CT) ali pa magnetno resonanco (MR). Vse te metode zamejevanja in spremljanja ter sploh diagnostike Hodgkinove bolezni pomenijo neprecenljiv napredek, vendar klasične pedalne limfografije le ne morejo povsem izriniti iz prakse. Razlog je v tem, da tako pri UZ- kakor pri CT-preiskavi presojava prizadetost retroperitonealnih bezgavk glede na njihovo velikost. Bezgavke, manjše od 1,5 cm, veljajo pri UZ- in CT- preiskavi za normalne.

Pri limfografiji zaradi uvedenega rentgenskega kontrasta poleg velikosti lahko ocenjujemo tudi obliko in strukturo bezgavk. Retroperitonealne bezgavke so lahko drobne, za UZ in CT normalno velike, vendar so v njih že lahko žarišča Hodgkinove bolezni, ki jih odkrijemo prav z limfografijo. Spremenjena struktura — iz fižolaste oblike v kroglasto — rentgenologa opozori na bolezenski proces v bezgavkah. To velja še posebej za bolnike z nodularno sklerozo, eno od oblik Hodgkinove bolezni. Pri tem tipu bolezni so bezgavke drobne, vendar strukturno spremenjene. Zanesljivost pedalne limfografije je okoli 86-odstotna. Ne nazadnje z limfografijo prikazano bezgavko lahko pod rentgenom tudi punktiramo in opravimo aspiracijsko biopsijo, ki naše ugotovitve potrdi (3, 4, 5).

Spremljanje bolezni

Uspešnost zdravljenja spremljamo z občasnim slikanjem torakalnih organov (pregledna in profilna slika), z limfografijo pa tudi s slikanjem abdominalna (pregledna slika). Kontrolna slikanja opravimo po enem ali več ciklikih kemoterapije oziroma obsevanja ali pa po kombiniranem zdravljenju.

Sprva so presledki med posameznimi kontrolami krajši, sčasoma jih podaljšujemo in slikamo redkeje.

Kontrola retroperitonealnih bezgavk po opravljeni pedalni limfografiji:

S kontrastom napolnjene bezgavke ostanejo vidne dlje časa. Če se kontrast hitro izloča iz bezgavk, sumimo, da gre za maligni limfom v njih. Običajno lahko ocenjujemo stanje retroperitonealnih bezgavk še šest mesecev do eno leto po opravljeni limfografiji.

Kje in kdo naj nadzoruje bolnikovo zdravstveno stanje

Praviloma naj bi to počel lečeči zdravnik na Onkološkem inštitutu. Tam je namreč zbrana vsa dokumentacija, diagnostiki se lahko med seboj posvetujejo, poleg tega pa potekajo vsa rentgenska slikanja na inštitutu vedno v enakih razmerah, kar omogoča medsebojno primerjavo rentgenogramov.

Zdravnik splošne prakse naj takega bolnika spremlja in zdravi njegova morebitna interkurentna obolenja, dokler je bolnik v remisiji. V bolnikovo korist pa je, da ga ob sumu na morebitno ponovitev boleznih napoti na kontrolo na Onkološki inštitut.

Literatura

1. Meschan I, Ferrer-Meschan RMF. Roentgen Signs in Clinical Diagnosis. Saunders Co, Philadelphia, London 1989: 620—641.
2. Chung KK, Bloomfeld CD, Goldmann AI, Levit SH: Prognostic Significance of Mediastinal Involvement in Hodgkin's Disease Treated with Curative Radiotherapy. *Cancer* 1980; 46: 2403—2409.
3. Strijk SP, Boetes C, Rosenbusch G, Ruijs JHJ. Lymphography and Abdominal Computed Tomography in Staging Hodgkin's Disease. *Fortschr Roentgenstr* 146: 3; 1987, 312—318.
4. Us J. Lymphography as a Diagnostic Procedure — yes or no. *Radiol Iugosl* 21: 1; 1987, 81—84.
5. Kardos TF, Vinson JH, Behm FG, Frable WJ, O'Dowd GJ. Hodgkin's Disease: Diagnosis by Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 286—291.

POMEN ULTRAZVOČNE DIAGNOSTIKE PRI HODGKINOVIM BOLEZNI

Franc Guna

Z ultrazvočno tomografijo lahko pri Hodgkinovi bolezni ugotavljamo tako obolenost bezgavk kot organov in drugih ektranodalnih regij, če le poti ultrazvočnega snopa ne ovirata kost ali plin. Preiskujemo lahko obodne bezgavčne regije in vidimo obolele bezgavke v prednjem mediastinumu (1) — kadar so v stiku s prednjo torakalno steno, predvsem pa pozorno preiščemo jetra, vranico, paraaortalno regijo ter območja ob iliakalnem žilju (2). Preiskava vsekakor tudi ne sme zaobiti trebušne slinavke in ledvic.

Normalne bezgavke ultrazvočno niso vidne; ultrazvočna zaznava bezgavk zato vedno pomeni obolenje. Obolela bezgavka je videti približno kot okrogla ali elipsoidna hipoehogena tvorba. Da bezgavko zaznamo, je predvsem potrebna zadostna stopnja strukturnih oziroma bolezenskih sprememb v bezgavki, in ne morebitno povečanje bezgavke. Kolikšen naj bo delež bolezenskih sprememb, da bezgavka postane ultrazvočno vidna, ni znano. Zanesljivo je le, da z ultrazvočno preiskavo pogosto ne zaznamo obolenja, ko so limfografsko bolezenske spremembe že vidne.

Bolezenske spremembe v bezgavkah, kakor jih vidimo z ultrazvočno preiskavo, niso specifične za Hodgkinovo bolezen. Enake spremembe vidimo pri ne-Hodgkinovih limfomih in celo limfatičnih metastazah nekaterih drugih malignomov.

Na razširitev Hodgkinove bolezni v vranico, jetra ali druge organe in regije posumimo tedaj, ko v njih vidimo dokaj homogene formacije s šibkimi notranjimi odmevi (3, 4). Seveda tudi te spremembe niso specifične za Hodgkinovo bolezen.

Z ultrazvočno preiskavo ugotavljamo tudi nekatere posledice ekspanzivne ter infiltrativne rasti pri Hodgkinovi bolezni: tako npr. lahko diagnosticiramo zaporo žolčevodov ali zaporo v območju votlih sistemov ledvic in poteku sečevodov.

Z ultrazvočno preiskavo že zelo zgodaj zaznamo morebitno tekočino v perikardialnem, plevralnem ali intraperitonealnem prostoru, kar vse je lahko posledica in odsev napredovale Hodgkinove bolezni.

Bolezenski ultrazvočni izvid moramo včasih potrditi z ultrazvočno vodeno biopsijo obolelega mesta. Pri našem delu največkrat odvzemamo vzorce za citološko analizo. Uporabljamo fleksibilne igle zunanjšega premera 0,6 mm. V petih letih (od 1. 1. 1988 do 31. 12. 1992) smo opravili biopsijo za citološko analizo iz 40 bolezenskih mest (v bezgavkah ali organih), kjer je bila verjetnost, da gre za Hodgkinovo bolezen. Izvid citološke analize odvzetega vzorca je bil diagnostičen (pozitiven) pri 25 bolnikih (63%), nediagnostičen pa pri 15 preiskovancih (37%). Kasnejši potek bolezni ali zdravljenja je pokazal, da je šlo ob nediagnostičnih izvidih (nediagnostično

dobljenem vzorcu) vendarle za obolenje. Diagnostičnost ultrazvočno vodenih aspiracijskih biopsij pri Hodgkinovi bolezni je vsekakor slabša kakor splošna diagnostičnost ultrazvočno vodenih (aspiracijskih) biopsij za citološko analizo: ta namreč v naši kazuistiki (1500 takih biopsij!) za isto petletno obdobje znaša 75 %.

Ultrazvočna preiskava je nenasilna (za bolnika prijazna) in ko se pri bolniku s Hodgkinovo boleznijo odločamo za slikovne preiskave trebuha, se najprej zatečemo k ultrazvočni diagnostiki. Morebiten bolezenski izvid (zlasti, če je dopolnjen z diagnostičnim izvidom ultrazvočno vodene biopsije), lahko bolnika včasih obvaruje nadaljnjih preiskav. Enako diagnostično pot velja ubrati tudi pri ocenjevanju uspešnosti zdravljenja (če je bil seveda ultrazvočni izvid pred zdravljenjem bolezenski), potrjevanju ozdravljenja kot tudi iskanju morebitnih ponovitev bolezni. Eden od ciljev ultrazvočne diagnostike pri Hodgkinovi bolezni je vsekakor ta, da bolniku zmanjša število bolj mučnih preiskav.

Literatura

1. Wernecke K, Vassalo P, Hoffman G, Peters PE, Poetter R, Rummeny E, Koch P. Value of Sonography in Monitoring the Therapeutic Response of Mediastinal Lymphoma: Comparison with Chest Radiography and CZ. *Am J Roentgenol* 1991; 156: 265—72.
2. Plat M, Erk JU. Abdominale Ultraschaldiagnostik bei malignen Lymphomen. *Gastroenterol J* 1990; 50: 117—23.
3. Goerg C, Schwerek WB, Goerg K. Sonography of Focal Lesions of the Spleen. *Am J Roentgenol* 1991; 156: 949—53.
4. Goerg C, Schwerek WB, Goerg K. Splenic Lesions: Sonographic Patterns, Follow-up, Differential Diagnosis. *Eur J Radiol* 1991; 13: 59—66.

POMEN RAČUNALNIŠKE TOMOGRAFIJE PRI HODGKINOVI BOLEZNI

Erika Brenčič

Uvod

Hodgkinova bolezen zajame bezgavke ali limfatično tkivo kjerkoli v telesu. Pogosteje je lokalizirana v torakalni votlini, manj pogosto v abdomnu. Pojavlja se kot različno velike solitarne ali konglomeratne tumorske zgotitve, ki so povečane bezgavke v mediastinumu. Prizadetost pljučnega parenhima je manj pogostna. Več sprememb v pljučnem parenhimu vidimo pri poslabšanju ali recidivu bolezni (3). Povečane abdominalne bezgavke s spremembami parenhima jeter in vranice so znaki Hodgkinove bolezni v abdomnu. Ob skrbni anamnezi, fizikalnem pregledu in laboratorijskih preiskavah ima rentgenska diagnostika svoje mesto pri odkrivanju in zasledovanju uspešnosti zdravljenja Hodgkinove bolezni. Računalniška tomografija (CT) je neinvazivna rentgenska preiskavna metoda. Pri Hodgkinovi bolezni daje ta preiskava v primerjavi z drugimi rentgenskimi preiskavami dodatne informacije o njeni lokalizaciji, velikosti in obsežnosti. Preiskava toraksa in abdomna pomeni izhodišče za zamejitev bolezni.

Bolniki in metoda

Retrospektivno smo pregledali slike CT toraksa ali abdomna pri 28 bolnikih, ki so se zdravili na Onkološkem inštitutu od leta 1990 do vključno januarja 1993. Pri vseh smo bolezen odkrili leta 1990. V letih 1991 in 1992 smo naredili kontrolne preiskave pri 12 bolnikih. Med njimi je bilo 18 moških in 10 žensk. Najmlajši bolnik je bil moški, star 17 let, najstarejši pa ravno tako moški, star 68 let.

Računalniško tomografijo toraksa in abdomna smo kot izhodiščno preiskavo naredili pri 23 bolnikih. Dodatno smo opravili CT toraksa kot prvo preiskavo pri 3 bolnikih in samo abdomna pri dveh. Nekaterim izmed bolnikov so opravili več kontrolnih preiskav, katerih število je bilo različno. Časovni presledek med posameznimi preiskavami je bil 1 do 14 mesecev po začetku zdravljenja. Bolezen je bila pri 10 bolnikih lokalizirana samo v toraksu, v toraksu in abdomnu pa pri 18 bolnikih.

Spremembe ter pojav zgotitev v toraksu in abdomnu smo glede na anatomsko lokalizacijo razvrstili v več skupin. Opazovali smo spremembe v mediastinumu, pljučnem parenhimu, plevri in parikardu. Zunaj torakalne votline smo iskali spremembe v vratu, aksili in torakalni steni. Za določitev prisotnosti Hodgkinove bolezni v abdomnu smo iskali spremembe velikosti in pojav lezij v parenhimu jeter in vranice. Zgotitve, večje od 1,5 cm, v mezenteriju in retroperitoneju so pomenile povečane in bolezensko spremenjene bezgavke.

S CT smo pregledali toraks in abdomen z debelino reza 8 mm in 16-milimetrskim razmikom med posameznimi rezi.

Rezultati

Solitarne in konglomeratne tumorske mase, lokalizirane v vratu, so bile le povečane bezgavke velikosti 2 do 5 cm, ki so bile prisotne pri 3 bolnikih. Povečane bezgavke v aksili pri 7 bolnikih so bile kot konglomeratne tumorske mase, vendar posamezno manjše od 5 cm v prečnem premeru. Lokalizacijo bolezní v torakalni steni smo potrdili pri 4 bolnikih.

Povečane bezgavke v toraksu smo razporedili v retrosternalne, mediastinalne in hilarne bezgavke. Velikost in njihovo razporeditev prikazuje tabela 1. Konglomeratne tumorske mase, manjše od 5 cm v prečnem premeru, so bile prisotne pri 5 bolnikih, pri 3 pa večje od 5 cm. Več kot 5 cm velike solitarne tumorske mase je imelo le 5 bolnikov.

Tabela 1. Razporeditev bezgavk po velikosti v toraksu

Bezgavke v toraksu	Velikost			
	do 1 cm	do 3 cm	do 5 cm	več
retrosternalne	1	6	4	5
mediastinalne	10	5	2	—
hilarne	5	4	—	—

Povečane retrosternalne bezgavke so kot solitarne ali konglomeratne tumorske mase pri 12 bolnikih brez razmejitve prehajale v perikard in pri 4 bolnikih v torakalno steno. Pri enem bolniku smo videli tudi pleuralni izliv. V pljučnem parenhimu so bile vidne zgostitve kot drobni nodusi pri 4 bolnikih, pri 3 pa zgostitve, večje od 1 cm. Velikih tumorskih mas in atelektaz parenhima pljuč nismo videli. Manjše zgostitve, lokalizirane peribronhialno in perivaskularno v pljučnem parenhimu, smo ugotovili pri 6 bolnikih.

Po spremenjeni velikosti jeter in vranice smo pri 4 bolnikih lokalizirali bolezen v abdomnu. Nehomogen parenhim jeter in vranice smo dokazali le pri 3 izmed teh bolnikov. Tabela 2 prikazuje razvrstitev retroperitonealnih bezgavk po lokalizaciji in velikosti. Pri 7 bolnikih so bile sočasno prisotne povečane bezgavke v celotnem poteku retroperitoneja, ob veni kavi, aorti in v medenici.

Tabela 2. Razporeditev bezgavk po velikosti v retroperitoneju

Bezgavke v retroperitoneju	Velikost	
	do 1,5 cm	2 cm in več
peripankreatično	1	—
ob aorti	9	2
ob veni kavi	4	3
v medenici	5	4

Po zdravljenju smo pri kontrolnih preiskavah opazili, da so se bezgavke zmanjšale tako po velikosti kot številu pri 9 bolnikih, povečale pa pri dveh. Pri 5 bolnikih smo opazili pri kontrolnih preiskavah poslabšanje s pojavom večjih sprememb v pljučnem parenhimu.

Remisija bolezni se je pojavila pri 7 bolnikih. Pri enem je prišlo do remisije šele pol leta po začetku zdravljenja. Do poslabšanja bolezni je prišlo pri treh bolnikih. Pri enem izmed teh smo opazili, da so prisotne ponovne spremembe v pljučnem parenhimu z novo lokalizacijo bezgavk v medenici. Pri drugem izmed teh bolnikov smo zasledili napredovanje bolezni že pri prvi in vseh kasnejših kontrolnih preiskavah. Pri tretjem bolniku je nastopilo poslabšanje po 5 mesecih remisije bolezni.

Razprava in sklep

Z računalniško tomografijo toraksa in abdomna prikažemo razširjenost Hodgkinove bolezni, kar je pomembno za zamejitev in zdravljenje (1). CT toraksa prikaže več sprememb v mediastinumu, torakalni steni in perikardu (2, 3). Literatura (2, 3, 4) omenja več študij, ki so ugotovile, da s CT toraksa prikažemo več spremenjenih bezgavk kot z rentgensko preiskavo pljuč. Odstotek več odkritih bolnikov s Hodgkinovo boleznijo znaša 14 % (2).

Prizadetost toraksa je pogostnejša pri Hodgkinovi bolezni, medtem ko majhnih bezgavk pri tej bolezni z rentgenskim slikanjem ne odkrijemo.

Mediastinalne bezgavke naših bolnikov so bile manjše v konglomeratnih tumorskih masah. Solitarne tumorske mase so bile večje od 5 cm in lokalizirane retrosternalno. Zaradi velikosti tumorske mase je bila natančna določitev anatomskega mesta in infiltracije v okolico v perikard in torakalno steno v teh primerih težavnejša. Pri reševanju tega problema je rentgenska slika pljuč manj občutljiva v primerjavi s CT.

Prizadetost perikarda in torakalne stene pri naših bolnikih je lahko posledica direktne infiltracije retrosternalnega tumorja. Nismo pa opazili povezave med spremembami torakalne stene in zadebelitve plevre ali plevralnega izliva. Zadebelitev plevre je bila komaj opazna. Prizadetost pljučnega parenhima se je prikazala kot nodularna lezija, perivaskularne in peribronhialne zgostitve. Več teh sprememb smo videli pri bolnikih, pri katerih je prišlo do poslabšanja bolezni. V primerjavi s podatki iz literature (2, 3) pojav teh sprememb verjetno ni vplival na spremembo načina zdravljenja.

CT je uspešna preiskava pri odkrivanju in prikazu bezgavk. Določi število, velikost in lokalizacijo bezgavk v toraksu in abdomnu. Bezgavke, večje od 1 cm, pomenijo po kriterijih CT že povečane in spremenjene bezgavke. Za dokazovanje bezgavk, manjših od 1 cm, v abdomnu je že potrebna limfografija.

Različna velikost vranice, vidna z računalniško tomografijo pri Hodgkinovi bolezni, ni vedno značilna za postavitev diagnoze. Gostota parenhima vranice je lahko nehomogena zaradi številnih lezij, manjših od 1 cm, ki jih

pri CT velikokrat sploh ne odkrijemo (4). Podobne težave za postavitev diagnoze Hodgkinove bolezni so pri CT jeter.

Tabela 2 prikazuje lokalizacijo bolezni v bezgavkah retroperitonealno kot edino prisotnost bolezni v abdomnu, saj so bila jetra in vranica prizadeta pri majhnem številu bolnikov. Z limfografijo ne odkrijemo bezgavk v zgornjem abdomnu. Za odkrivanje teh bezgavk in tistih v mezenteriju je CT izbirna metoda.

Izboljšave aparatur CT ter uvajanje MR bodo prispevale k napredku diagnostike Hodgkinove bolezni ter s tem zamejitvi in planiranju zdravljenja.

Literatura

1. Lister TA, et al. Report of a Committee Convened to Discuss the Evaluation and Staging of Patients with Hodgkin's Disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncology*, 1989; 7 (11): 1630—6.
2. Strijk SP, Heystraten FMJ. Radiologic Examination of the Chest in Staging Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Med Imaging* 1987; 1: 109—17.
3. Rostock RA et al. Thoracic CT Scanning for Mediastinal Hodgkin's Disease: Results and Therapeutic Implications. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1983; 9: 1451—7.
4. Williams SF, Farah R, Golomb HM. Hodgkin's Disease. V: *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1989; 3 (2): 241—4.

VLOGA OBSEVANJA V ZDRAVLJENJU BOLNIKOV S HODGKINOVO BOLEZNIJO

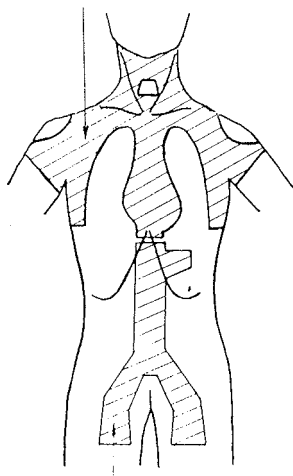
Alenka Vodnik-Cerar

Praviloma pride vsak bolnik s Hodgkinovo boleznijo v času zdravljenja tudi do obsevanja. Obseg obsevalnega polja in doza, ki jo bolnik prejme, sta odvisna od stadija obolenja. Obsevanje je edino zdravljenje Hodgkinove bolezni le še v stadiju IA in IIA z ugodnimi prognostičnimi znaki (starost, prizadetost mediastinuma, histološki tip obolenja, sedimentacija in spol).

Če je bolezen lokalizirana nad diafragmo, obsevamo s tako imenovanim plaščnim poljem, ki pokriva bezgavke vratu, pazduh, mediastinuma do diafragme. Kadar je bolezen lokalizirana v mediastinumu, obsevamo z razširjenim plaščnim poljem tako, da sega spodnji rob polja do drugega lumbalnega vretenca.

Če je bolezen lokalizirana pod diafragmo, obsevamo s poljem, ki mu rečemo obrnjeni Y; ta pokriva vse paraaortne bezgavke, iliakalne in ingvino-femoralne bezgavke. Od paraaortnih bezgavk sega poseben podaljšek polja še na vranico. Če je bil bolnik splenektomiran, pokrivamo samo hilus vranice.

Plaščno polje (Mantle field)



Obrnjeni Y

Bolnike z višjim stadijem bolezni in z neugodnimi prognozičnimi znaki zdravimo s kombinacijo radioterapije in kemoterapije. V tem primeru se obsevalna polja ne razlikujejo bistveno, le obsevalna doza je zmanjšana za 20 %.

Obsevanje je strogo individualizirano, tako da ima vsak bolnik narejene individualne zaščite pljuč iz posebne zlitine, ki prepušča le minimalno dozo žarčenja.

Če so prizadeti tudi intratorakalni organi oziroma hilarne bezgavke, to pljučno zaščito med obsevanjem za kratek čas odstranimo, tako da prejmejo tudi pljuča profilaktično dozo žarčenja.

Pri stadiju IV, kjer je težišče zdravljenja na kemoterapiji, se odločamo za obsevanje le prizadetih regij. To pomeni obsevanje bezgavčne regije, kjer so bile bezgavke povečane, in še 5 cm varnostnega roba v vse smeri širjenja bolezni. Če sega varnostni rob v sosednjo regijo, potem obsevamo tudi njo.

S takim načinom zdravljenja dosežemo rezultate zdravljenja, ki so primerljivi z doseženimi v evropskih in svetovnih centrih.

Kot je razvidno iz slike, so obsevalni volumni precej veliki, zato je velika tudi absorbirana doza. Bolniki imajo zato med obsevanjem, pa tudi po njem precej težav.

Stranske učinke obsevanja delimo v zgodnje, ki se pojavijo med obsevanjem, in v kasnejše, ki se pojavijo v prvem in drugem letu po zaključnem obsevanju. Zgodnji stranski učinki obsevanja so izguba las na zgornjem robu plaščnega polja. Ker je med obsevanjem s plaščnim poljem v obsevalnem polju tudi ustno dno, ima bolnik velikokrat že med obsevanjem občutek suhih ust, prav tako izgubi okus za hrano. Proti koncu obsevanja lahko pride do blage disfagije zaradi ezofagitisa med obsevanjem.

Obsevanje traheje in obeh bronhijev lahko pripelje do suhega kašlja. Pogostno je splošno slabo počutje, občasno tudi bruhanje, ki je izrazito pri obsevanju z obrnjenim Y. Pri tem sta namreč v obsevalnem polju sončni pletež in želodec, to sta dve strukturi, ki sta izjemno občutljivi za neposredno delovanje žarkov.

Vse te zgodnje stranske pojave ob obsevanju spremljamo v bolnišnici in jih zdravimo simptomatično. Običajno je učinek zdravljenja zadovoljiv in zaradi teh stranskih pojavov ni potrebno za dalj časa prekiniti obsevanja.

V prvih dveh, treh mesecih po končanem obsevanju pride do radiacijskega pnevmonitisa in karditisa. Ta zaplet zdravljenja prizadene približno 5 % bolnikov. Pnevmonitis se kaže s kašljem, bolečino za prsnico in porastom temperature. Rentgenska slika je tipična za pnevmonitis in simulira obsevalno polje. Bolnik mora prejemati antibiotik.

Zdravljenje praviloma sodi v roke specialista, ki je bolnika obseval. Radiacijski karditis ima zelo podobno simptomatiko z bolečino za prsnico

in visoko temperaturo. Rentgenska slika in EKG pojasnita simptomatiko. Zdravljenje je podobno kot pri radiacijskem prevmonitisu. Le nizek odstotek postradiacijskih karditov se razvije v resnejši zaplet — konstriktivni perikarditis.

V plaščnem polju prejme polno dozo tudi ščitna žleza. Prehodno pride v prvem letu lahko do blagega hipotireoidizma, zato je potrebno nadomeščanje s tiroksinom v nizkih dozah. Tako namreč preprečimo nastanek nodozne strume. Zelo pogosto opažamo pri bolnikih po končanem zdravljenju in še nekaj let pojav herpesa zostra na obsevani koži. Takoj po pojavu erupcij je treba začeti zdravljenje z Aciklovirjem, da bi preprečili razširitev po koži.

Deset odstotkov bolnikov razvije tako imenovani Lhermittov znak. Pri fleksiji glave se pojavijo parestezije v rokah in nogah. To je posledica prehodne demielinizacije medule spinalis. Zelo resen zaplet je dokončna transverzalna lezija, ki se običajno pojavi na mestu, kjer sta se pokrivali dve polji, plaščno in obrnjeni Y. Posledica te poškodbe je paraplegija, ki je dokončna. Toda ob skrbni kontroli zaščite medule spinalis ta zaplet praktično ni možen.

Obsevanje pod diafragmo obenem nujno vpliva na fertilitnost pri obeh spolih. Pri moškem z ustrezno zaščito testisov dosežemo le prehodno azoospermijo. Če je zdravljenje kombinirano s kemoterapijo in obsevanjem, bolnik odda spermo v spermalno banko, ker je v tem primeru azoospermija dokončna. Pri ženskah pa je učinek obsevanja odvisen od starosti. Kadar ima narejeno transpozicijo jajčnikov na zadnjo steno maternice, ji običajno uspe ohraniti funkcijo ovarijev. Pri ženskah, starejših od 30 let, sipano žarčenje že prizadene tako transponirane ovarije ter povzroči menopavzo in s tem povezane težave.

Pri kombiniranem zdravljenju so običajno prizadete tudi ženske, ki so mlajše od 30 let.

Bolnike naročamo prva leta na kontrolo na nekaj mesecev, kasneje pa le še vsakega pol leta. Zato je potrebno, da splošni zdravnik pozna zaplete, ki nastopijo v prvem letu. V kasnejših letih je potrebno paziti na znake morebitnega relapsa Hodgkinove bolezni, ki se bo kazal s splošnimi simptomi in pojavom bezgavk. Pet do deset let po končanem zdravljenju se lahko razvije drug primarni malignom, ki je posledica kombiniranega zdravljenja. To je akutna levkemija, ki se razvije po kemoterapiji MOP in obsevanju. Pet let po končanem obsevanju plaščnega polja morajo ženske začeti z mamografskimi kontrolami dojk.

Ob najmanjšem sumu na relaps prve maligne bolezni oziroma pojav nove druge sodi bolnik takoj v roke zdravnika, ki ga je predhodno zdravil na Onkološkem inštitutu.

CITOSTATSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HODGKINOVO BOLEZNIJO

Marija Fidler-Jenko

Sistemsko zdravljenje Hodgkinove bolezni, ki je po osnovni definiciji sistemska bolezen, sega v leto 1892, ko so zanjo uporabljali Fowlerjevo solucijo. Razvoj citostatičnega zdravljenja se je dejansko razmahnil v letih od 1942 do 1963 z odkritjem številnih učinkovin, kot so alkilirajoči citostatiki (Nitrogen-mustard, Ciklofosamid), kortikosteroidi, Prokarbazin, Metotreksat. Z monokemoterapijo, ki pomeni uporabo enega citostatika, je bilo možno doseči remisijo Hodgkinove bolezni nekako v 20 % s trajanjem 5 do 6 mesecev.

Desetletne laboratorijske in klinične raziskave so potrdile večjo uspešnost zdravljenja s kombinacijo več učinkovin. Tako je na začetku 70-tih let kombinacija citostatikov MOPP (Nitrogen-mustard, Onkovin, Prokarbasin, Prednisolon) dramatično spremenila usodo bolnikov z napredovalo stopnjo Hodgkinove bolezni. Ta kombinacija doseže popolno remisijo bolezni pri 80 %, polovica zdravljenih bolnikov pa doživi dolgotrajno remisijo 10 let in več. Kratkoročni neugodni učinki MOPP-a so slabost, bruhanje, periferna nevropatija po Onkovinu, možnost paralitičnega ileusa, nevtrofilija, trombocitopenija. Pozni učinki so azoospermija, amenoreja, ter predvidena večja možnost pojava drugega malignoma nekako pri 5 %, kar se pripisuje vplivu alkilirajočih učinkovin. Sočasno so se v obdobju 20 let pojavljale različne kombinacije citostatikov, ki pa ne dosežajo učinkovitosti MOPP-a. Znana alternativna shema ABVD (Adriablastin, Bleomicin, Vinblastin, Dakarbazin), predstavlja rešilno zdravljenje pri zgodnejših ponovitvah bolezni po MOPP-u. Glede na to, da najmanj polovico bolnikov s Hodgkinovo boleznijo zdravimo v kombinaciji z obsevanjem, je shema ABVD neugodna zaradi možne kardiotoksičnosti Adriablastina in pulmotoksičnosti Bleomicina. Izjemno neugodna je toksičnost Dakarbazina s povzročanjem zelo hude slabosti in prolongiranega bruhanja. S tem v zvezi se pojavlja še zelo uporna averzija bolnikov na tovrstno zdravljenje (naše izkušnje).

Prednost kombinacije ABVD pa je, da povzroča le prehodno azoospermijo in amenorejo in ne pogojuje sekundarnih malignomov.

Z alternacijo uporabe citostatikov MOPP/ABVD v napredovalih stopnjah Hodgkinove bolezni so opisani popolni odgovori bolezni pri več kot 90 %.

Glede na navedene toksične stranske pojave, posebno pri kombinaciji citostatikov in obsevanja, so klinične študije potekale v smeri odkrivanja terapevtičnih različic, ki bi bile čim manj toksične, vendar še dovolj uspešne.

V zadnjih letih je vedno bolj v uporabi hibrid MOPP/ABV, ki dejansko onemogoča kumulativno toksičnost posameznih citostatikov, kar je

predvidoma ugodno zaradi zmanjšane količine Antimita, Prokarbazina, Onkovina, Adriablastina in Bleomicina brez Dakarbazina. Predvidoma je ugodnejša za kombinacijo z obsevanjem, da bi se izognili kratkoročnim in dolgoročnim toksičnim vplivom. Dokončna ocena bo seveda jasna po končanih kliničnih študijah.

Indikacija za primarno zdravljenje s citostatiki je Hodgkinova bolezen v napredovanih stopnjah III. in IV., vendar tudi v začetnih stopnjah I. in II. z neugodnimi prognostičnimi kazalci:

- Splošni simptom B (temperatura, znojenje, hujšanje).
- Vrašćanje Hodgkinovega limfoma iz bezgavke neposredno v sosednji organ ali tkivo, kar označimo z E.
- Velika tumorska masa, predvsem v mediastinumu, ki presega več kot eno tretjino izmerjenega prsnega koša v višini 5. in 6. torakalnega vretenca.
- 4 do 5 mest patoloških bezgavk na I. in II. stopnji razširjenosti ter starost nad 50 let.

Indikacija za začetek specifičnega zdravljenja s citostatiki so tudi bolniki s Hodgkinovo boleznijo, ki se kaže s sindromom utesnjene mediastinuma zaradi pritiska masivnih bezgavk na zgornjo votlo veno, z nevrološkim izpadom zaradi vraščanja in posledičnega pritiska na medulo spinalis, ali s pojavom hemolitične Coombs pozitivne anemije, avtoimunske trombopenije ali sočasnim pojavom nefrotičnega sindroma. Pri vseh naštetih oblikah je nujna hitra diagnostika, ki vključuje urgentno mediastinoskopijo, eventualno mini torakotomijo, laminektomijo, aspiracijsko biopsijo in biopsijo pod ultrazvočno kontrolo pri vidnih spremembah v abdomnu. Vedno le takrat, ko pri bolniku ni zunanjih znakov maligne bolezni — tipno povečanih bezgavk, ki bi bile dostopne za cito- oziroma histološko diagnostiko.

Glede na imunološko stanje bolnikov s Hodgkinovo boleznijo (okrnjena funkcija limfocitov T) je znana primarno motena celična imunost. Bolniki ne reagirajo na tuberkulinsko testiranje, celo kljub prisotni infekciji z mikrobakterijo tuberkuloze, kar velja predvsem za bolj napredovale stopnje bolezni. Tuberkulinska reaktivnost je lahko ponovno prisotna v obdobju remisije bolezni. Zaradi okrnjene celične imunosti spremlja te bolnike večje tveganje za razvoj tuberkuloze in glivičnih ter virusnih infekcij. Okrnjena humoralna imunost je prisotna običajno v napredovanih stopnjah bolezni, zlasti po zdravljenju s citostatiki in obsevanjem.

V času zdravljenja se srečujemo s standardnim problemom nevtropeničnega bolnika s posledičnimi infekcijami, ki so v napredovali stopnji bolezni in po dolgotrajnem zdravljenju še vedno najpogostnejši vzrok smrti pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo. Neredko zbolevali ti bolniki za Herpesos zostrom, ki je lahko dokaj lokaliziran, pogosto tudi generaliziran. Pomembna je dovolj hitra odločitev za zdravljenje z Aciklovirjem po 5 do 10 mg/kg v osemurni infuziji, 3 do 4 dni, nato oralno po 200 mg na 4 ure še 7 do 14 dni (v primeru oddaljenosti od Onkološkega inštituta naj bi se bolnik zdravil v področni bolnišnici). Pojav hiperurikemije

med zdravljenjem zahteva optimalno hidracijo in Alopurinol, medtem ko splošne B-znake bolezni umirjamo z Indometacinom po 50 do 200 mg dnevno. Če se med specifičnim zdravljenjem ali v obdobju remisije pojavijo kakršnekoli nejasnosti, je po potrebi vsekakor umesten telefonski posvet med lečečimi zdravniki.

Možni pozni zapleti po večletni remisiji so akutna mielomonoblastna levkemija, visoko maligni ne-Hodgkinov limfom, solidni tumorji pljuč, želodca, glasilk (lastne izkušnje), bakterijska sepsa po kirurški ali terapevtski splenektomiji, pljučna fibroza ali/in miokardna lezija po kombinaciji citostatikov in obsevanja, sterilnost pri obeh spolih, motena rast pri otrocih in odraščajočih, oportunistične infekcije, psiho-socialni problemi, hipotireoza.

Če so bolniki odporni proti prvemu citostatičnemu zdravljenju, se poslužujemo tako imenovane rešilne terapije s kombinacijami citostatikov CCNU, Etoposid, Predminustin ali CCNU, Melfalan, Vindezin, ali Ifosfamid, MTX, Etoposid. Približno pri 40 % nam z rešilno terapijo uspe doseči ponoven popolni odgovor, to je kompletno remisijo s predvidenim srednjim trajanjem remisije 15 mesecev. Pri mlajših bolnikih prihaja v poštev avtologna transplantacija kostnega mozga, vedno bolj pogosto tudi suportivno zdravljenje z GMCSF (Granulocit — makrofag colony stimulation factor) za zdravljenje z visokodozno citostatično terapijo. Čimprejšnja transplantacija kostnega mozga je potrebno predvideti predvsem pri prognostično neugodnih oblikah bolezni, ker je izid transplantacije kostnega mozga vsekakor boljši v času prve popolne remisije.

Sklepno je vsekakor pomembno še enkrat poudariti izjemen pomen citostatikov v zdravljenju Hodgkinove bolezni, predvsem pri napredovalih stopnjah razširjenosti, prognostično neugodnih začetnih stopnjah razširjenosti ter pri zapletih ob prvi diagnozi bolezni.

S sodobnimi terapevtskimi postopki preživi 70 % vseh bolnikov s Hodgkinovo boleznijo 10 let in več. Glede na to, da je pravilna izbira zdravljenja odvisna od natančne diagnoze oziroma zamejitve bolezni pred zdravljenjem in aktivnega sodelovanja bolnika, dolgujemo bolniku natančno informacijo o poteku preiskav in zdravljenja, kar dokončno pripomore k optimalnemu izidu in popolni rehabilitaciji bolnika.

V času zdravljenja, ki poteka praviloma ambulantno, je posebno zaželeno, da splošni zdravnik spremlja bolnika in reagira na morebitne spremembe v času domače oskrbe.

Literatura

1. Bonadonna G, Santoro A. Current Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphomas, 1983.
2. De Vita V T, Hellmann S, Rosenberg S A. Cancer Principles of Oncology, 1990.
3. Harrison's: Principles of Internal Medicine twelfth edition.
4. Huber H, Gattringer C, Brittinger G. Die Therapie Maligner Lymphome. Wiener Klinische Wochenschrift, 1983.
5. Kaplan H S. Hodgkin's Disease, 1980.
6. Šumi-Kržišnik T. Zdravljenje Hodgkinove bolezni s citostatiki. Radiologia Iugoslavica Supplementum 1, 1973.
7. Seminars of Oncology. Oncologic Emergencies 1989.
8. Wiernik P H, Canellos G P, Kyle R A, Schiffer C A. Neoplastic Diseases of The Blood, 1991.

Na 3. Onkološkem vikendu so predavali

Prof. dr. ZORAN ARNEŽ, spec. kirurg-plastik, Klinika za plastično kirurgijo in opekline, Klinični center, Ljubljana

Asist. IGOR BARTENJEV, dr. med., spec. dermatovenerolog, Dermatološka klinika, Klinični center, Ljubljana

Dr. MARIJA BIZJAK-SCHWARZBARTL, dr. med., spec. citologinja, Onkološki inštitut, Ljubljana

MATEJ BRAČKO, dr. med., spec. patolog, Onkološki inštitut, Ljubljana

Dr. ERIKA BRENČIČ, dr. med., spec. rentgenologinja, Inštitut za diagnostično in intervencijsko radiologijo, Klinični center, Ljubljana

MARIJA FIDLER-JENKO, dr. med., spec. internistka, Onkološki inštitut, Ljubljana

FRANC GUNA, dr. med., spec. internist, Onkološki inštitut, Ljubljana

BORIS JANČAR, dr. med., spec. radioterapevt, Onkološki inštitut, Ljubljana

JANEZ JANČAR, dr. med., spec. patolog, Onkološki inštitut, Ljubljana

Prof. dr. FRANC LUKIČ, dr. med., spec. kirurg, Onkološki inštitut, Ljubljana

Asist. dr. MILENA KOCIJANČIČ, dr. med., spec. dermatovenerologinja, Dermatološka klinika, Klinični center, Ljubljana

GABRIJELA PETRIČ GRABNAR, dr. med., spec. radioterapevtka, Onkološki inštitut, Ljubljana

Prof. dr. VERA POMPE-KIRN, dr. med., spec. epidemiologinja, Onkološki inštitut, Ljubljana

Prim. JURIJ US, dr. med., spec. rentgenolog, Onkološki inštitut, Ljubljana

ALENKA VODNIK-CERAR, dr. med., spec. radioterapevtka, Onkološki inštitut, Ljubljana

NEVA VOLK, dr. med., mlada raziskovalka, Onkološki inštitut, Ljubljana

Mag. MATJAŽ ZWITTER, dr. med., spec. radioterapevt, Onkološki inštitut, Ljubljana

Opomba: Prispevka J. Jančarja, dr. med., do zaključka redakcije nismo prejeli, zato ni tiskan.



RAZKUŽILO NOVE GENERACIJE



VirKon®

VAREN ZA ČLOVEKA IN OKOLJE

UČINKOVIT PROTI:

VIRUSOM

(tudi proti virusu aidsa in hepatitisa B)

BAKTERIJAM

(tudi proti Mycobacterium tuberculosis)

GLIVICAM

(tudi proti Candidi albicans in Trichophytonu spp.)

ČIŠČENJE + DEZINFEKCIJA = 1 POSTOPEK



tovarna zdravil, p.o., Novo mesto, Slovenija

s sodelovanjem firme Antec International Ltd., Velika Britanija

3. ONKOLOŠKI VIKEND
(Zbornik)

Uredniški odbor: Jurij Lindtner, Franc Lukič, Jurij Us

Izdala:

Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva in
Zveza slovenskih društev za boj proti raku

Založila:

Krka, tovarna zdravil, p.o., Novo mesto

Lektorici:

Lidija Kuhar
Ksenija Kosem

Tehnični urednik:

Gorazd Krnaič

Naklada: 400 izvodov

Natisnil:

Kočevski tisk, Kočevje 1993

ORGANIZACIJO ONKOLOŠKEGA VIKENDA SO OMOGOČILI



tovarna zdravil, p.o., Novo mesto, Slovenija

Zavod za zdravstveno varstvo Slovenije

BAYER PHARMA, Ljubljana

antibiotik širokega spektra – rešitev problema bakterijske rezistence

- ampicilin, zaščiten s sulbaktamom – zato odporen proti delovanju beta laktamaz
- razširja antibakterijsko delovanje ampicilina na po Gramu pozitivne bakterije, ki izločajo penicilinazo, na po Gramu negativne in anaerobne bakterije, vključno *Bacteroides fragilis*, ter tako povečuje klinično uporabnost in učinkovitost ampicilina
- visoko učinkovit v ambulantnem in bolnišničnem zdravljenju infekcij zgornjih in spodnjih dihal, sečil, rodil, kože ter mehkih tkiv
- možnost oralne in parenteralne uporabe
- izključuje potrebo po kombiniranem zdravljenju
- učinkovito preprečuje pooperativne infekcije
- dobro prenašanje

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



tovarna zdravil, p.o., Novo mesto, Slovenija
izdelan iz aktivnih učinkovin firme Pfizer