

# SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENOVZGOJNI PROGRAM  
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM



**XVIII. SEMINAR  
"IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE"**

## **RAK UROLOŠKIH IN REPRODUKTIVNIH ORGANOV**



**ZVEZA  
SLOVENSkih  
DRUŠTEV  
ZA BOJ  
PROTI RAKU**



**ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA**



**INŠTITUT ZA  
VAROVANJE  
ZDRAVJA RS**

# SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENOVZGOJNI PROGRAM  
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM



**XVIII. SEMINAR  
“IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE”**

## **RAK UROLOŠKIH IN REPRODUKTIVNIH ORGANOV**

**V organizaciji:**

**Zveze slovenskih društev za boj proti raku  
Onkološkega inštituta  
Inštituta za varovanje zdravja**

---

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

616.6-006(082)  
618.1-006(082)

SEMINAR In memoriam dr. Dušana Reje (18 ; 2010 ; Ljubljana)  
Rak uroloških in reproduktivnih organov / XVIII. seminar In memoriam dr. Dušana Reje ; v organizaciji Zveze slovenskih društev za boj proti raku [in] Onkološkega inštituta [in] Inštituta za varovanje zdravja ; [uredniški odbor Borut Štabuc ... et al.]. - Ljubljana : Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2010

ISBN 978-961-6377-27-0

1. Gl. stv. nasl. 2. Štabuc, Borut 3. Zveza slovenskih društev za boj proti raku 4. Onkološki inštitut (Ljubljana) 5. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije

252903936

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

Izdajo knjižice in izvedbo seminarja so omogočili:  
FIHO, Ministrstvo za zdravje RS in sponzorji (gl. str. 115)

Knjižica je brezplačna. Namenjena je zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem, profesorjem, predavateljem zdravstvene vzgoje in vsem drugim, ki delajo na področju zdravstvene vzgoje

Odgovorni urednik: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.  
Uredniški odbor: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.  
prim. Breda Jančar, dr. med.  
izr. prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.  
Fani Čeh, univ. dipl. org.  
Mira Klemenčič  
Jelka Piškur  
Amalija Zdešar

Recenzentka: prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.

Lektoriranje in  
tehnično urejanje: Tone Žakelj

Tisk: Studio N, Ljubljana

Naklada: 1500 izvodov

Ljubljana, oktober 2010

---

# KAZALO

<b>PREDGOVOR</b>	
Maja Primic-Žakelj .....	5
<b>BREME RAKA V REPUBLIKI SLOVENIJI – UROGENITALNI RAKI</b>	
Vesna Zadnik, Maja Primic-Žakelj .....	7
<b>RAK SEČNEGA MEHURJA</b>	
Boris Sedmak .....	15
<b>RAK LEDVIC</b>	
Boris Sedmak .....	24
<b>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA RAKA LEDVIC</b>	
Breda Škrbinc .....	28
<b>RAK MOD</b>	
Breda Škrbinc .....	32
<b>RAK PROSTATE</b>	
Bojan Štrus .....	39
<b>RAK MATERNIČNEGA VRATU IN TELESA</b>	
Marjetka Uršič-Vrščaj .....	45
<b>RAK JAJČNIKOV</b>	
Vida Stržinar .....	53
<b>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV</b>	
Olga Cerar .....	63
<b>POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKOV SEČIL</b>	
Andrej Kmetec .....	66
<b>POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKOV RODIL</b>	
Sonja Bebar .....	77
<b>PSIHOLOŠKE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKOV SEČIL IN RODIL</b>	
Slavko Zihelr .....	85
<b>SEZNAM AVTORJEV</b> .....	92
<b>SEZNAM SPONZORJEV</b> .....	93

---



## PREDGOVOR

V zadnjih letih zbolijo za rakom letno blizu 12.000 Slovencev, več kot 6.000 moških in 5.500 žensk, umre pa jih nekaj več kot 5.500, okrog 3.000 moških in 2.400 žensk; med Slovenci trenutno živi že več kot 70.000 ljudi, ki so bili kdaj koli zdravljeni zaradi ene od rakavih bolezní. Ker se breme raka večja ne le pri nas, ampak povsod po svetu, postaja ta bolezen vse pomembnejši javnozdravstveni problem. Za obvladovanje rakavih bolezní je potrebna skrb države, pa tudi ozaveščenost vsega prebivalstva. Zveza slovenskih društev za boj proti raku si z regijskimi društví prizadeva za to, da nobeden od naših državljanov ne bi rekel, da ni vedel, kaj lahko naredi, da si zmanjša ogroženost s to boleznijo ali jo vsaj čim prej odkrije.

Pri osveščanju laične javnosti imajo zelo pomembno vlogo vsi zdravstveni delavci na primarni ravni zdravstvenega varstva in v šolstvu. Zato si Zveza že več let prizadeva s pomočjo vrhunskih strokovnjakov dodatno izobraziti vse večje število družinskih zdravnikov, zdravstvenih delavcev in učiteljev zdravstvene vzgoje o možnostih primarne in sekundarne preventive raka, zato da to znanje predajajo laični javnosti. Zato že osemnajstič prirejamo seminar v spomin dr. Dušanu Reji; letos je namenjen rakom sečil in rodil.

Raki sečil in rodil kot celota spadajo med večjo skupino rakov. Pri moških v Sloveniji obsegajo kar 30 % vseh primerov rakov, pri ženskah pa 20 %; ponekod v razvitem svetu sta deleža še večja. Za rakom prostate si pri moških po pogostosti sledijo rak sečnega mehurja, ledvični rak in rak mod, pri ženskah pa je med raki sečil in rodil najpogostejši rak materničnega telesa, sledita mu rak jajčnikov in rak materničnega vratu; manj je med ženskami raka sečnega mehurja in ledvic. V nastanek teh rakov se vpletajo tudi nevarnostni dejavniki življenjskega sloga, predvsem kajenje, čezmerna telesna teža in premajhna telesna dejavnost, v sekundarni preventivi pa – kot pri vseh rakavih boleznih – k boljšemu preživetju prispeva čim prejšnja diagnoza. Raka materničnega vratu je z udeležbo v Državnem presejalnem programu ZORA mogoče celo preprečiti, saj se zdravijo že predrakave spremembe.

Želimo si, da bi udeleženci tokratnega seminarja in vsi, ki bodo zbornik prebrali, izvedeli čim več o tem, kako zmanjšati ogroženost z raki sečil in rodil, pa tudi o tem, kakšni so njihovi simptomi in znaki in kako jih uspešno zdraviti,

pa tudi, kakšno psihološko podporo potrebujejo bolniki za čim uspešnejše okrevanje. Tako bodo oboroženi z znanjem, ki ga bodo lahko predajali drugim, zato da bodo učinkoviteje varovali svoje zdravje.

Zveza slovenskih društev za boj proti raku se zahvaljuje vsem predavateljem in sponzorjem, ki so sodelovali pri pripravi in izvedbi 18. Rejevega seminarja, ter vsem, ki se ga boste udeležili.

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

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

# **BREME RAKA V REPUBLIKI SLOVENIJI – UROGENITALNI RAKI**

*Vesna Zadnik, Maja Primic-Žakelj*

## **UVOD**

V zadnjih letih zbolijo za rakom letno blizu 12.000 Slovencev, več kot 6.000 moških in 5.500 žensk, umre pa jih nekaj več kot 5.500, okrog 3.000 moških in 2.400 žensk; med Slovenci trenutno živi že več kot 70.000 ljudi, ki so bili kdaj koli zdravljeni zaradi ene od rakavih bolezni (1). Ker je rak pogostejši med starejšimi, številnejša povojna generacija pa se bliža temu obdobju, je pričakovati, da bo breme te bolezni pri nas vse večje, četudi ostane raven nevarnostnih dejavnikov enaka, kot je danes. V zadnjih dvajset letih se je incidenca povprečno letno večala za 3,2 %, umrljivost pa za 1,1 % (2).

Med vsemi zbolelimi je največ bolnikov (več kot 15 %), z nemelanomskim kožnim rakom. Ker je to bolezen, ki se le redko razširi v oddaljene organe ali povzroči smrt, je večinoma v epidemioloških pregledih ne prikazujemo. Med ostalimi raki pa so v naši populaciji najpogostejši raki debelega črevesa in danke, pljučni rak, ter raka dojke in prostate.

Raki urogenitalnega področja kot celota spadajo med večjo skupino rakov. Pri moških v Sloveniji obsegajo kar 30 % primerov vseh rakov, pri ženskah pa 20 % (1); ponekod v razvitem svetu sta deleža še višja (3, 4). Za rakom prostate si pri moških po pogostosti sledijo rak sečnega mehurja, ledvični rak in rak mod, pri ženskah pa je med urogenitalnimi raki najpogostejši rak materničnega telesa, sledita mu rak jajčnikov in rak materničnega vratu. Ledvični rak in rak sečnega mehurja sta pri ženskah manj pogosta. Deleže posameznih urogenitalnih rakov med vsemi urogenitalnimi raki po spolu prikazuje slika 1.

## **UROLOŠKI RAKI**

### **Rak sečnega mehurja**

Rak sečnega mehurja je bolezen razvitega sveta in Saharske Afrike, v Evropi ga je največ na Mediteranu (6). Incidenca se večja s starostjo, največ ga je po 65. letu starosti. Skoraj tri četrtine primerov je pri moških. V Sloveniji je leta 2007 zbolelo 163 moških in 55 žensk, umrlo pa 130 moških in 80 žensk (1). Relativno 5-letno preživetje slovenskih bolnikov je pri obeh



spolih okrog 50-odstotno, kar je skoraj za 20 % slabše od evropskega povprečja (2).

Najpomembnejši nevarnostni dejavnik je kajenje, ki ga povezujejo s 65 % raka pri moških in 30 % pri ženskah (7). Zgodovinsko je pomemben zato, ker je eden prvih rakov, pri katerem so ugotovili poklicno etiologijo. Pri delavcih v industriji barvil so karcinogeni aromatski amini, med drugimi 2-naftilamin, benzidin in 4-amino-bifenil, ki so večinoma že prepovedani. Povezujejo ga tudi z delom v gumarski in usnjarski industriji. Podobno kot pri ledvičnem mehu ogroženost večajo fenacetinski analgetiki. V endemičnih področjih Afrike ga povzroča shistosomiasa (8).



Slika 1. Deleži posameznih rakov med vsemi urogenitalnimi raki pri moških (levo) in ženskah (desno), Slovenija 2007 (5).

Presejalnega testa za raka sečnega mehurja zaenkrat ne poznamo. Glede na to, da večino bolnikov (po zadnjih podatkih v Sloveniji skoraj 70 %) odkrijemo v zgodnji fazi bolezni, ko mišična plast mehurja še ni prizadeta, pa populacijsko presejanje dozdevno ni smiselno. Potrebno pa bi bilo med že zdravljenimi bolniki aktivno določati in spremljati tiste, ki imajo večjo možnost za ponovitev bolezni.

## Rak ledvic in ledvičnega meha

Pojavljanje ledvičnega raka se med svetovnimi področji precej razlikuje: največ ga je v severni Ameriki in Evropi; tudi znotraj Evrope so razlike več kot petkratne. V ZDA in v Evropi opažajo, da se so vrednosti starostno standardiziranih incidenčnih in umrljivostnih stopenj po nekaj desetletni rasti v zadnjih letih umirile (9, 10). Podobnega trenda v Sloveniji ne moremo potrditi, saj se pri ledvičnem raku od leta 1991 večata tako groba kot starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja. V Sloveniji je

leta 2007 za njim zbolelo 197 moških in 103 ženske, umrlo pa 81 moških in 55 žensk (1).

Relativno 5-letno preživetje slovenskih bolnikov je okrog 60-odstotno. Pri bolnikih, ki imajo bolezen ob odkritju omejeno na ledvico, je zelo učinkovito kirurško zdravljenje; njihovo preživetje se približuje 90 %. Od uvedbe novih učinkovitih tarčnih zdravil v sistemsko zdravljenje leta 2005 se pričakuje izboljšanje preživetja predvsem pri bolnikih z razsejano boleznijo (2).

Med potrjene nevarnostne dejavnike ledvičnega raka sodijo: kajenje, čezmerna telesna teža, hipertenzija in genetska obremenjenost. Kajenju lahko pripišemo 20 % ledvičnih rakov pri moških in 10 % pri ženskah, čezmerna telesna teža naj bi bila odgovorna za četrtno vseh ledvičnih rakov pri obeh spolih, zvišan krvni tlak pa za nekaj več kot 20 %. Čezmerno pitje alkoholnih pijač in prave kave se ni izkazalo za nevarno, ogroženost pa večajo fenacetinski analgetiki. Med verjetne nevarnostne dejavnike sodijo še: sladkorna bolezen tipa 2, policistične ledvice, dializa in nekatere poklicne izpostavljenosti (8, 9).

V zmanjševanju bremena ledvičnega raka je najpomembnejša primarna preventiva – kajenje, čezmerna telesna teža in zvišan krvni tlak naj bi bili odgovorni kar za 60 % teh tumorjev. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II, ki so bolj ogroženi z ledvičnim rakom, bi bilo morda smiselno večjo pozornost nameniti tudi zgodnjemu odkrivanju.

## **MOŠKI GENITALNI RAKI**

### **Rak mod**

Rak mod je v svetu in pri nas redek tumor, vendar je najpogostejši rak pri mladih moških, starih od 16 do 35 let; po 40. letu je zelo redek, po 60. letu ga skoraj ni več. Bolj zbolevajo moški iz razvitega sveta, več ga je v osrednji Evropi in ZDA, tipično pri beli populaciji (3, 8). V Sloveniji je leta 2007 zbolelo 89 moških, umrlo pa 9. V zadnjih desetletjih se je incidenca stalno večala, od leta 2000 naprej pa se je v Sloveniji trend rasti umiril (5).

Vzrok za večanje števila primerov zaenkrat še ni znan. Tudi etiologija je dokaj neraziskana. Pogosteje se pojavlja v nekaterih družinah in pri moških z nespuščenim modom (8). Običajno moški sam zatipa nebolečo zatrdlino v modu, redkeje pa se tumor pojavi v obliki vnetja z močno bolečo zatrdlino. Zdravljenje je preprostejše in za bolnika manj obremenjujoče ter uspešnejše, če je bolezen odkrita v čim bolj zgodnjem stadiju, zato mladim moškim priporočamo samopregledovanje mod.

Zdravljenje raka mod je velik uspeh internistične onkologije (kemoterapije), saj je relativno 5-letno preživetje bolnikov med moškimi najboljše, in sicer 95-odstotno. Pred uvedbo sistemske terapije v primarno zdravljenje raka mod konec 70. let prejšnjega stoletja je bilo 5-letno preživetje teh bolnikov okrog 40-odstotno. Zdravljenje je posebej uspešno in preprosto v zgodnjem stadiju (2).

## **Rak prostate**

Rak prostate je s 14 % za pljučnim drugi najpogostejši rak pri moških na svetu. Skoraj tri četrtine vseh primerov je v razvitih deželah z dolgo pričakovano življenjsko dobo, kar je razumljivo, saj je rak prostate pred 50. letom izjemno redka bolezen. Incidenco v razvitem svetu v zadnjem desetletju precej večja tudi vse pogostejše določanje za prostato specifičnega antigena (PSA) v serumu (3, 8) in s tem boljše odkrivanje bolezni. V Sloveniji je rak prostate najpogostejši rak pri moških; leta 2007 je zbolelo 1.032, umrlo pa 347 moških (1). Relativno 5-letno preživetje slovenskih bolnikov, ki so zboleli v obdobju 2001–2005, je bilo 78-odstotno in je statistično značilno slabše od evropskega povprečja (2).

Najpomembnejša nevarnostna dejavnika raka prostate sta starost in družinska obremenitev. Od številnih zunanjih dejavnikov v zvezi z rakom prostate preučujejo prehrano, telesno dejavnost, indeks telesne mase, poklicno izpostavljenost, aspirin in spolne navade. Zaščitna živila so paradižnik in z njim pripravljene jedi. Poleg likopena, ki je močan antioksidant, so menda pomembne še druge zaščitne snovi, ki so v paradižniku. Zaščitni naj bi bili tudi olivno olje, soja, česen, por, čebula, bučke, špinača, zeleni čaj in selen, ki je vpleten v več presnovnih procesov, ki so pomembni za zaščito pred oksidativnimi poškodbami. Telesna dejavnost se kaže zaščitno tudi pred rakom prostate. Vpliva na količino testosterona in inzulina v krvi. Čezmerno pitje alkoholnih pijač menda nima večjega vpliva na nastanek raka prostate, nakazuje se celo možen zaščitni vpliv pitja zmernih količin rdečega vina. Kajenje izjemoma ni povezano s tem rakom. Čeprav raziskujejo tudi vpliv raznih spolnih navad in vazektomijo, se zaenkrat pomembna nevarnost v zvezi s temi dejavniki ni izkazala (8).

Za zgodnje odkrivanje raka prostate se poleg digitalnorektalne preiskave danes največ uporablja določanje ravni PSA v serumu. O prednostih širše rabe te preiskave med vsemi moškimi po 50. letu starosti (populacijsko presejanje) še ni enotnega stališča; najnovejše epidemiološke raziskave sicer kažejo na zmanjšanje umrljivost v populacijah, kjer je bilo presejanje kvalitetno izvedeno, vendar pa do danes stroka še ni celostno ovrednotila številnih poznanih škodljivih učinkov, ki sledijo populacijskem presejanju,

kot so (pre)pogoste prostatektomije in z njimi večanje deleža moških s slabšo kvaliteto življenja (inkontinenca, impotenca itd.) (11–13).

## ŽENSKI GENITALNI RAKI

### Rak materničnega vratu

Rak materničnega vratu je na svetovni ravni drugi najpogostejši rak pri ženskah. Zelo pogost je v manj razvitih področjih Južne Amerike in Afrike. Incidenca v najbolj ogroženih predelih presega 80 primerov na 100.000 prebivalk. V razvitem svetu, kjer imajo na voljo učinkovite presejalne programe, je incidenca raka materničnega vratu relativno majhna – povprečno 15/100.000 prebivalk (3, 8). V Sloveniji smo imeli največjo incidenco leta 1997, ko je zbolelo 241 žensk (23,6/100.000). Tudi pri nas se je uvedba organiziranega presejalnega programa izkazala kot učinkovit ukrep za zmanjšanje incidence te bolezni. Leta 2007 je za rakom materničnega vratu v Sloveniji zbolelo 153 žensk (14,9/100.000). Dodatno smo leta 2007 v registru zabeležili 1.114 primerov raka *in situ* materničnega vratu (CIN 3). Invazivni rak materničnega vratu zavzema z okoli 3 % osmo mesto po pogostosti med vsem raki pri ženskah. Poleg tega je najpogostejši rak med ženskami, starimi od 20 do 34 let. Najbolj so ogrožene ženske okrog 45. leta starosti. Leta 2007 je za rakom materničnega vratu umrlo 44 žensk (1). Relativno 5-letno preživetje bolnic, zbolelih med 2001 in 2005, je bilo 79-odstotno, kar je v evropskem povprečju (2).

Pri nastanku raka materničnega vratu ima pomembno vlogo okužba z nekaterimi (onkogenimi) vrstami papilomskih virusov, ki se prenašajo s spolnimi odnosi. Pogosteje zbole vajo ženske, ki začno spolno življenje mlade in pogosto menjavajo spolne partnerje, saj to veča možnost okužbe. Čeprav je s temi virusi okuženih veliko žensk, vse ne zbolijo za rakom. Zaenkrat še ne poznamo dejavnikov, ki so odgovorni, da se pri nekaterih razvije bolezen, pri drugih pa ne. Z rakom materničnega vratu povezujejo tudi kajenje, dolgotrajno jemanje tablet za preprečevanje zanositve in veliko število porodov (8). Danes veliko obeta cepljenje pred okužbo s papilomskimi virusi. Ker pa cepljenje ne varuje pred vsemi sevi, ne more zamenjati rednega pregleda citološkega brisa (14).

Za preprečevanje zbole vanja priporočajo, naj dekleta ne začno spolno živeti premlade, naj ne menjavajo spolnih partnerjev, če pa že, naj njihovi partnerji uporabljajo kondom. Ogroženost si zmanjšajo tudi, če ne kadijo. Predvsem pa je v preventivi pomembno odkrivanje predrakavih sprememb s pregledovanjem celic v brisu materničnega vratu. Ocenjujejo, da lahko test PAP, napravljen vsako tretje leto, prepreči okrog 90 % invazijskih rakov materničnega vratu, če so vse ženske redno pregledovane in če se vse spremembe

tudi pravilno zdravijo. Po zgledu drugih držav, od leta 2003 tudi v Sloveniji poteka organiziran državni program za zgodnje odkrivanje raka oz. predrakavih sprememb materničnega vratu, ZORA. Učinki programa ZORA s zelo spodbudni že v nekaj letih: od leta 2003, ko je bil organizirani presejalni program uveden, se je incidenca invazivnega raka znižala za 23 %, incidenca raka *in situ* pa zvečala za 20 %. Mnogo dodatnih informacij o pre-sejanju za rakom materničnega vratu in delovanju programa ZORA je na voljo na domači strani programa: <http://zora.onko-i.si/>.

## **Rak materničnega telesa**

Rak materničnega telesa je predvsem bolezen žensk razvitega sveta; starostno standardizirana incidenčna stopnja tega raka v razvitem svetu je v primerjavi z državami v razvoju v povprečju 2-krat večja. Leta 2007 je v Sloveniji za rakom materničnega telesa zbolelo 296 žensk (28,9/100.000), umrlo pa 45. Bolezen je najpogostejša med 65. in 75. letom starosti; pred 50. letom zboli manj kot 10 % bolnic. Relativno petletno preživetje bolnic, zbolelih v letih 2001–2005, je bilo 83-odstotno. Razmeroma dobro preživetje gre predvsem na račun velikega deleža bolnic, odkritih v začetnem stadiju bolezni (skoraj tri četrtine vseh), saj so preživetja pri razsejanih in razširjenih oblikah bolezni precej slabša.

Okrog 80 % malignih tumorjev materničnega telesa je endometroidnih adenokarcinomov, redke bolnice imajo druge karcinome ali sarkome. Večina nevarnostnih dejavnikov endometrijskih karcinomov je povezanih z ženskimi spolnimi hormoni, predvsem z razmerjem med estrogeni in progesteronom. Bolj so ogrožene ženske, ki so dobile prvo menstruacijo mlade in jo izgubile pozno, po 50. letu starosti. Bolj so ogrožene tudi tiste, ki ne morejo zanositi, tiste, ki niso nikoli rodile, in ženske s čezmerno telesno težo. Debelost je nevarnostni dejavnik zaradi v maščevju nastajajočih estrogenov. Ogroženost večja še hrana, v kateri je preveč maščob. Dodatno so bolj ogrožene ženske, ki imajo poleg prevelike telesne teže še sladkorno bolezen. Med eksogenimi estrogeni večajo tveganje vsi estrogenski preparati, preparati s kombinacijo estrogen-progesteron pa menda tveganje celo manjšajo(15).

K preprečevanju raka materničnega telesa lahko pripomorejo vzdrževanje normalne telesne teže, pravilna prehrana, telesna dejavnost in zdravljenje morebitne sladkorne bolezni. Za pravočasno odkritje in zdravljenje bolezni je pomembno, da vzrok vsake neobičajne krvavitve iz nožnice razjasni ginekolog.

## Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je najpogostejši med pomenopavznimi ženskami v razvitem svetu; predvsem v ZDA, Kanadi, Skandinaviji in vzhodni Evropi (3). Leta 2007 je v Sloveniji za rakom jajčnikov zbolelo 174 žensk (17/100.000), umrlo pa 133. Zbolevajo ženske v vseh starostnih obdobjih, bolezen pa je pogostejša po 50. letu (1). Preživetje bolnic z rakom jajčnikov je slabo, le 44-odstotno. Velika umrljivost je v prvi vrsti posledica velikega deleža napredovalih primerov v času postavitve diagnoze (2).

V zadnjih letih je bilo objavljenih veliko raziskav o možnih nevarnostnih dejavnikih raka jajčnikov. Najpomembnejši znani nevarnostni dejavnik še vedno ostaja družinska obremenitev. Desetina primerov raka jajčnikov nastane zaradi mutacije genov BRCA. Bolj so ogrožene tudi ženske, ki niso nikoli rodile oz. tiste, ki ne morejo zanositi. Nevarnost pa manjšajo hormonske tablete za preprečevanje zanositve (8).

Posebni priporočila za preprečevanje zbolevanja, razen vzdrževanja normalne telesne teže in uživanja hrane z veliko sadja in zelenjave, zaenkrat še ni. Presejalni preiskavi za odkrivanje bolezni, ko še ne povzročajo težav, zaenkrat ne priporočajo, seveda pa mora vsaka ženska, ki ima kakršne koli težave, čim prej na ginekološki pregled.

Za ženske z anamnezo družinskega raka dojke ali jajčnikov (sorodnica v prvem kolenu z rakom dojke pred 40. letom, sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojke, sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojke, dve sorodnici v prvem in drugem kolenu z rakom dojke pred 60. letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost, tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojke in/ali jajčnikov) je indicirana obravnava v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in genetsko testiranje (16).

## ZAKLJUČEK

Med rojenimi leta 2007 bo za rakom do 75. leta zbolel skoraj eden od dveh dečkov in več kot ena od treh deklic. Med zbolelimi bo skoraj tretjina moških in petina žensk imela enega od urogenetalnih rakov.

Mlajše, do 40. leta, v največji meri ogrožata rak mod in rak materničnega vratu. To sta tudi raka, kjer lahko največ dosežemo s sekundarno preventivo – z učenjem samopregledovanja mod ter s kakovostnim presejalnim programom za raka materničnega vratu. Veliko obeta tudi cepljenje pred okužbo s papilomskimi virusi. Možnosti preventive pri ostalih rakah spolnih organov so zaenkrat še zelo skope. Nevarnostni dejavniki rakov prostate in jajčnikov

so slabo raziskani, vzdrževanje normalne telesne teže pa bi zmanjšalo grožnjo raka materničnega telesa. Presejanje pri raku prostate zaenkrat še ni zrelo za uvedbo na populacijski ravni. Breme uroloških rakov bomo najbolj zmanjšali z omejevanjem kajenja.

## LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 2010.
2. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1991–2005. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 2009.
3. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathes D, Parkin D. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.10. 2010.
4. Raghavan D, Skinner E. Genitourinary cancer in the elderly. *Semin Oncol* 2004; 31: 249–63.
5. Zadnik V, Primic Zakelj M. SLOLA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2010.
6. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 218: 12–20.
7. Boffetta P. Tobacco smoking and risk of bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 218: 45–54.
8. Boyle P, Levin B. World cancer report 2008. Lyon: IARC, 2008.
9. Chow W, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 245–57.
10. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008; 101: 949–58.
11. La Rochelle J, Amling CL. Prostate cancer screening: What we have learned from the PLCO and ERSPC trials. *Curr Urol Rep* 2010; 11: 198–201.
12. Brooks DD, Wolf A, Smith RA, Dash C, Guessous I. Prostate cancer screening 2010: Updated recommendations from the American Cancer Society. *J Natl Med Assoc* 2010; 102: 423–9.
13. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341: 4543.
14. Paavonen J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias. *Int J Infect Dis* 2007;11 (Suppl 2): S3-9.
15. Holland C. Endometrial cancer. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2007; 17: 318–23.
16. Zadnik V, Žagar T, Primic-Žakelj M. Ginekološki raki v Sloveniji = Gynecological cancers in Slovenia. In: Takač I, editor. 80 let hospitalne ginekologije in porodništva v Mariboru: Mednarodni znanstveni simpozij. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor, 2008: 443–55.

# RAK SEČNEGA MEHURJA

Boris Sedmak

## IZVLEČEK

V Evropi je bilo v letu 2006 104.400 bolnikov z rakom mehurja. Razmerje med moškimi in ženskami je bilo 3,8 : 1 (1). Tistega leta je bila v Sloveniji incidenčna stopnja pri moških 17,3 in pri ženskah 6,6. Rak sečnega mehurja je ob začetni diagnozi v 70 % primerov omejen na sluznico (stadij Ta–Tis) ali podsluznico, v 30 % pa je že v mišični plasti stene sečnega mehurja. Med zdravljenimi z radikalno cistektomijo je 57 % bolnikov imelo ob začetni diagnozi ugotovljeno mišično invazivno bolezen, pri 43 % bolnikov mišično neinvazivno bolezen, ki pa je nato napredovala kljub ohranitvenemu zdravljenju (2).

Rak sečnega mehurja, ki ne zajame mišične stene, zdravimo s transuretralno resekcijo mehurja (TUR) in instilacijami kemoterapevtikov ali BCG v sečni mehur. Pri mišično invazivnem karcinomu (T2–T4a, N0–NX, M0) je indicirana radikalna cistektomija. Pri bolnikih, kjer cistektomija ni indicirana zaradi drugih spremljajočih bolezni, je možno kombinirano zdravljenje – kemo- in radioterapija.

## ETIOLOGIJA

Rak sečnega mehurja nastane zaradi genetskih dejavnikov in dejavnikov okolja. Med slednjimi je najnevarnejše kajenje, rak sečnega mehurja pa je pogostejši tudi med ljudmi, ki delajo v okolju z aromatičnimi amini ali imajo endemsko balkansko nefropatijo (ko je pogostejši tudi rak ledvičnega meha); ploščatocelični rak mehurja je povezan tudi s parazitozo s *Schistosoma haematobium*. Za rakom sečnega mehurja pogosteje zbolijo moški kot ženske; razmerje je 3,8 : 1.

## KLASIFIKACIJA

Maligni tumorji sečnega mehurja so najpogosteje epiteljskega izvora. V kar 90 % primerov je rak na prehodnem epiteliju, ostali raki pa so ploščatocelični (planocelularni) in drobnocelični karcinom ter tumorji neepiteljskega izvora: sarkom, feokromocitom, maligni melanom.



Makroskopsko so epitelijski tumorji sečnega mehurja najpogosteje papilarni (80–86 %), redkeje so že od samega začetka solidni in infiltrativni. Lahko so solitarni ali multipli. Posebna zvrst je *carcinoma in situ* (CIS), ko je tumor omejen le na debelino epitelija in leži v ravnini sluznice sečnega mehurja. Najpogosteje so epitelijski tumorji sečnega mehurja na *trigonumu*, v bližini obeh ustij sečevodov in na posterolateralni steni. Redki so na sprednji steni in na vrhu mehurja.

Obsežnost raka sečnega mehurja najpogosteje ocenjujemo s klasifikacijo TNM (3).

#### *Klasifikacija TNM raka mehurja*

##### **Primarni tumor**

---

TX	primarnega tumorja ni mogoče določiti
T0	primarnega tumorja ni
Ta	neinvazivni papilarni tumor
Tis	<i>carcinoma in situ</i>
T1	invazija v subepitelijsko vezivno tkivo
T2	invazija v mišico
T2a	v notranji polovici mišične plasti
T2b	v zunanji polovici mišične plasti
T3	invazija skozi steno mehurja
T3a	mikroskopsko ugotovljiva
T3b	prosto vidna masivna invazija
T4	infiltracija v okolne organe
T4a	v prostato, maternico, nožnico
T4b	infiltracija v medenico, v trebušno mišičje

##### **Bezgvake**

---

NX	regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti
N0	v regionalnih bezgavkah ni metastaz
N1	metastaze v bezgavkah male medenice (hipogastrične, obturatorne, ob arteriji iliaki eksterni, presakralne)
N2	multiple metastaze v bezgavkah male medenice
N3	metastaze ob arteriji iliaki komunis

##### **Oddaljene metastaze**

---

M0	ni oddaljenih metastaz
M1	metastaze so tudi oddaljene

Za oceno stopnje anaplazije uporabljamo klasifikacijo, ki jo priporoča tudi Svetovna zdravstvena organizacija:

- urotelijski papilom,
- papilarna urotelijska malo maligna neoplazma,
- papilarni urotelijski karcinom nizke stopnje,
- papilarni urotelijski karcinom visoke stopnje.

## **NAČINI INVAZIJE IN METASTAZIRANJE**

Tumor lahko vrašča v globino v obliki jezikastih poganjkov in otokov tumorskih celic, lahko pa napreduje s široko bazo. Invazija v limfne in krvne žile je slab prognostični znak. Limfogene metastaze so najprej v obturatornih, iliakalnih, hipogastričnih presakralnih in paraaortnih bezgavkah, hematogeno pa rak sečnega mehurja metastazira v jetra, pljuča, kosti in osrednje živčevje (4).

## **DIAGNOSTIKA**

Zgodnja diagnoza je ključnega pomena za boljšo prognozo. Najpogostejši znak raka sečnega mehurja je hematurija, vendar pa nastaja tudi pri drugih stanjih – pri ledvičnih kamnih, kamnih v mehurju, pri vnetju sečnega mehurja – in četudi jo res povzroča rak, njena obilnost ni odvisna od stadija bolezni. Rak sečnega mehurja lahko povzroča draženje: bolnika lahko sili k mikciji (urgentna mikcija), pogosteje urinira ali pa je uriniranje boleče.

### **Fizikalni pregled**

Potreben je digitorektalni ali vaginalni pregled. Pri napredovalem raku sečnega mehurja je mogoče zaznati zatrdlino in oceniti njeno premakljivost.

### **Analiza seča**

Mikroskopska analiza seča je pomembna pri ocenjevanju mikrohematurije, ki jo ima asimptomatsko 70–90 % bolnikov z rakom sečnega mehurja.

### **Citološka preiskava seča**

Citološka preiskava seča ali izpirka mehurja je zaradi preprostega načina odvzema vzorca in razmeroma velike diagnostične zanesljivosti primerna

za odkrivanje raka sečnega mehurja pri simptomatskih bolnikih, za odkrivanje raka sečnega mehurja v asimptomatski ogroženi populaciji, za spremljanje poteka bolezni med zdravljenjem in po njem ter za odkrivanje recidivov. Posebno je koristna pri karcinomih visoke stopnje in pri *carcinoma in situ*. Pozitivni izvid citologije lahko pomeni raka prehodnega epitelija od ledvičnih čašic do sečnice.

## **Slikovne preiskave**

Z *intravensko urografijo* se velik tumor lahko prikaže kot polnitveni defekt, in to tudi v predelu zgornjih sečil (6 %). Ko rak sečnega mehurja zajema ustje sečevoda ali sečevod sam, preiskava prikaže hidronefrozo.

*Ultrasonografija* se čedalje pogosteje uporablja kot prva slikovna preiskava pri diagnostiki bolezni sečil, saj ni invazivna in so njeni rezultati precej zanesljivi. Če ji je pridruženo pregledno rentgensko slikanje sečil, enako zanesljivo opredeli vzrok hematurije kot intravenska urografija, pri diagnostiki raka sečnega mehurja pa je še bolj zanesljiva, in to ne le pri odkrivanju raka, ampak tudi pri opredelitvi njegovega stadija. Med preiskavo pa mora biti sečni mehur povsem poln, da je ocena stanja lažja in bolj zanesljiva.

*Računalniškotomografska urografija* je najpomembnejša slikovna preiskava pri diagnostiki tumorjev zgornjih sečil in sečnega mehurja.

*Magnetnoresonančno slikanje* je pomembno za ocenjevanje obsežnosti mišično invazivnega raka sečnega mehurja.

Če laboratorijska analiza pokaže zvečane vrednosti alkalne fosfataze ali pri bolečinah v kosteh, je indicirana *scintigrafija skeleta*.

## **Cistoskopija in transuretralna resekcija sečnega mehurja**

Pri diagnostiki raka sečnega mehurja sta najpomembnejši preiskavi cistoskopija in histopatološka ocena tkiva po endoskopski resekciji. Pred resekcijo in po njej je treba v anesteziji narediti še bimanualno palpacijo in ugotoviti, če se tumor tipa in če je premakljiv. Za histopatološko oceno so posebej pomembni vzorci s povrhnjega dela, z baze in z robov tumorja. Če je sluznica sečnega mehurja navidezno normalna, izvid fotodinamične preiskave pa pozitiven, je treba s hladno biopsijo odvzeti več vzorcev navidezno normalne sluznice (5). Pri *carcinoma in situ*, pri tumorju na trigonumu, vratu sečnega mehurja ali pri vidnih spremembah prostatične uretre je priporočena biopsija prostatične uretre.

Če resekcija ni popolna, če v vzorcih ni mišične plasti ali če je ugotovljeni tumor visoke stopnje, vendar ni invaziven, je indicirana ponovna transure-

tralna resekcija mehurja. Pravilna ocena stadija raka sečnega mehurja je izrednega pomena za pravilno zdravljenje. V 10 % primerov raka sečnega mehurja, ocenjenega ob prvi resekciji kot mišično neinvazivni rak, je v resnici šlo za mišično invazivnega raka.

Preiskave, ki jih je treba narediti:

- fizikalni pregled (vključno digitorektalni in bimanualni),
- ultrazvočno preiskavo in/ali intravensko urografijo,
- cistoskopijo z opisom velikosti, mesta, videza tumorja,
- pregled urina,
- citološko preiskavo urina,
- transuretralno resekcijo.

Pri mišično invazivnem karcinomu mehurja in pred morebitnim radikalnim zdravljenjem je treba narediti še:

- rentgensko slikanje prsnega koša,
- računalniškotomografsko ali magnetnoresonančno slikanje,
- scintigrafijo skeleta (ob bolečinah v kosteh ali zvečani vrednosti alkalne fosfataze).

## ZDRAVLJENJE RAKA SEČNEGA MEHURJA

Pred začetkom zdravljenja je treba natančno ugotoviti stadij raka – ali gre za Ta–T1, *carcinoma in situ* ali za mišično invazivnega raka (več kot T1). Zdravljenje in sledenje pri teh treh skupinah karcinoma mehurja je popolnoma drugačno.

- Ta–T1 so površinski tumorji. Cilj zdravljenja je predvsem preprečitev ponovitve in napredovanja karcinoma sečnega mehurja.
- T1 visoke stopnje je rak mehurja, ki hitro napreduje. Pomen zgodnje cistektomije pri površinskem slabo diferenciranem karcinomu sečnega mehurja še ni povsem pojasnjen.
- Tis potencialno poteka zelo maligno. Začetno zdravljenje je z instilacijami BCG v mehur v dveh ciklikih, ki trajajo 6–8 tednov; če niso učinkovite, je indicirana cistektomija.
- Karcinomi stadija T2 ali več so invazivni, pri večini bolnikov je indicirana cistektomija. Ohranitveno zdravljenje je možno le pri izbranih primerih.
- Stadij N+ in metastatska bolezen zahtevata še dodatne terapevtske ukrepe.

## **Zdravljenje mišično neinvazivnih rakov sečnega mehurja stadijev Ta–T1**

Nevarnost, da površinski karcinom mehurja (Ta–T1) napreduje v invazivnega, je razmeroma majhna, razen pri rakih T1 visoke stopnje (pri njih je verjetnost napredovanja 50-odstotna) (6).

Ponovitev in napredovanje bolezni je mogoče predvideti po kliničnih in patoloških podatkih po poprejšnji transuretralni resekciji tumorja (7).

Prognostični dejavniki so:

- število tumorjev,
- ponovitev po zdravljenju,
- velikost tumorja,
- stopnja anaplazije,
- *carcinoma in situ*,
- stopnja T klasifikacije.

### *Instilacije kemoterapevtikov v mehur*

V 24 urah po TUR priporočajo instilirati kemoterapevtik – mitomicin ali epirubicin. Tako je mogoče zmanjšati grožnjo ponovitve površinskega raka mehurja za 12 % (8). BCG je kontraindiciran pri odprtih ranah in pri večji verjetnosti stranskih učinkov. Če se neinvazivna oblika raka sečnega mehurja ponovi, so indicirane ponovne instilacije kemoterapevtika ali BCG.

### *Instilacije BCG*

Kako delujejo instilacije BCG, ni znano, najverjetneje pa z vplivom na imunski sistem. Terapija z BCG je učinkovitejša kot instilacije kemoterapevtikov.

Priporočajo eno instilacijo na teden šest tednov zapored, nato pa še vzdrževalno dajanje. Kolikšna sta optimalno število in pogostost instilacij, še ni ugotovljeno (9).

Stranski učinki so lahko cistitis, prostatitis, orhitis, hepatitis in splošni učinki, kot so zvišana temperatura, slabo počutje, sepsa zaradi BCG. Prav zato naj se zdravljenje z BCG začne dva tedna po TUR, ko so rane v mehurju zaceljene (9).

## **Zdravljenje raka sečnega mehurja v stadiju Tis**

*Carcinoma in situ* lahko napreduje v mišično invazivni rak mehurja v 50 %. Zdravimo ga s transuretralno resekcijo in zgodnjo instilacijo kemoterapevtika v mehur. Nato je indicirano zdravljenje z instilacijami BCG v mehur 6 tednov enkrat tedensko. Po začetnem zdravljenju je indicirana vzdrževalna terapija

v ponovljenem ciklusu 3 ali 6 tednov enkrat tedensko. Če se po dveh ciklikih bolezen ponovi, je indicirana cistektomija.

### **Zdravljenje tumorjev mehurja T1 visoke stopnje**

Tumorji T1 visoke stopnje hitro napredujejo v tumorje T2 (v 27–48 %), zato nekateri zagovarjajo zgodnjo cistektomijo.

Po začetni transuretralni resekciji tumorja T1 je indicirana zgodnja instilacija kemoterapevtika v mehur. Po 4–6 tednih je indiciran drugi TUR zaradi ugotavljanja morebitnega ostanka tumorja. Nato je indicirana adjuvantna terapija z instilacijami BCG v mehur.

Če se tumor ponovi, je indicirana cistektomija.

### **Zdravljenje mišično invazivnega raka mehurja**

*Radikalna cistektomija* je v večini držav zlati standard zdravljenja mišično invazivnih tumorjev prehodnoceličnega epitelija sečnega mehurja. Pridružene bolezni in pacientova starost lahko vplivajo na izbiro načina zdravljenja.

Indikacije za cistektomijo so mišično invazivni karcinom mehurja T2–T4a, N0–NX, M0. Druge indikacije so še površinski karcinomi mehurja z veliko verjetnostjo napredovanja (T1G3- in BCG-rezistentni Tis) in obsežni površinski papilarni karcinom sečnega mehurja, ki ga ni mogoče zdraviti konservativno. Tumorji, ki ne izhajajo iz prehodnega epitelija mehurja, so prav tako indikacija za cistektomijo, ker so neobčutljivi na radio- in kemoterapijo. Odrešilna (*salvage*) cistektomija je indicirana, če tumor ni občutljiv na kemo- in radioterapijo ali se ponovi po prvi radio- in kemoterapiji.

Pri radikalni cistektomiji se pri moškem odstranijo sečni mehur, prostata in semenska mešička, pri ženski pa mehur in maternica z jajčniki. Če tumor vrašča v vrat sečnega mehurja pri ženski ali v prostatično uretro pri moškem, je indicirana še uretrektomija. Pri radikalni cistektomiji je treba odstraniti še regionalne bezgavke. Pooperacijska smrtnost se je v zadnjih desetletjih zmanjšala; v razvitih državah je manjša od 4 %.

Petletno preživetje je 40–60-odstotno; pri pT1 75-odstotno, pri pT2 63-odstotno, pri pT3 31-odstotno in pri tumorjih sečnega mehurja pT4 21-odstotno.

Po cistektomiji je treba poskrbeti za odvajanje seča. Možni sta t.i. *inkontinentna* in *kontinentna derivacija*.

*Ilealni odvod (ileal conduit)* je indiciran pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic pri strikturah uretre, visokih dozah obsevanja pred operacijo, CIS v sečnici; 20 % bolnikov ima zaplete, povezane s stomo.

*Ureterosigmoidostomija* je še manj uporabna, ker jo razmeroma pogosto spremljajo okužbe zgornjih sečil in malignom črevesa.

Kontinentnih derivacij je več. Gre za izdelavo zbiralnika seča, najpogosteje iz ilealnega ali iz ileocekalnega dela tankega črevesa ali pa iz sigmoidnega kolona. Pozne zaplete ima kar 37 % bolnikov (najpogosteje strikturo in obstrukcijo sečevodov, inkontinenco, težavno katetrizacijo in kamne) (12)), zaradi česar se te derivacije vse manj uporabljajo.

Pri moškem in pri ženski je mogoče izdelati *nadomestni sečni mehur* (rekonstrukcija sečnega mehurja). Zbiralnik seča je mogoče povezati s sečnico. Bolnik ga prazni z abdominalnim pritiskom ali s samokatetrizacijo. Pomanjkljivosti sta nočna inkontinenca in potreba po samokatetrizaciji zaradi zastoja seča; zapleta se pojavita kar pri polovici bolnikov.

Z razvojem laparoskopske in robotsko asistirane kirurgije se ta tehnika ponekod uporablja tudi pri cistektomiji. Dojlgoročni rezultati še niso znani.

### *Kemoterapija*

Neoadjuvantna kemoterapija izboljša preživetje za 5–7 % (13). Adjuvantno kemoterapijo priporočajo le v kliničnih raziskavah, in ne kot standardno zdravljenje.

### *Multimodalno zdravljenje*

Včasih je pri invazivnem raku mehurja mogoče ohraniti mehur s kombinacijo TUR, kemoterapije in radioterapije. To zdravljenje sicer še ni splošno sprejeto, je pa možno pri bolnikih, pri katerih cistektomija ni indicirana zaradi spremljajočih bolezni, ali tistih, ki zavračajo kirurško zdravljenje (14).

### *Radioterapija*

Radioterapija je možna pri lokalizirani bolezni, ko cistektomija zaradi pridruženih bolezni ni indicirana. Lahko se uporabi tudi pri neobvladljivi hematuriji pri obsežnem tumorju sečnega mehurja, kjer transuretralna resekcija ni možna.

## **Zdravljenje metastatskega raka sečnega mehurja**

Po radikalni cistektomiji zaradi raka sečnega mehurja se bolezen ponovi pri 50 % bolnikov. Pri 30 % je ponovitev lokalna, pri preostalih pa nastane metastatska bolezen (15).

Metastatsko bolezen zdravimo s kemoterapijo. Najboljše rezultate dosega kemoterapija s cisplatinom. Mediani čas preživetja je 14 mesecev. Pri kostnih metastazah je indiciran bisfosfonat.

## LITERATURA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18 (3): 581–92.
2. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F. *De novo* muscle invasive bladder cancer: Is there a change in trend? *J Urol* 2001; 165 (1): 47–50.
3. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union against Cancer. Wiley-Blackwell, 2009: 262–5.
4. Ovčak Z, Mašera A. Patohistološka diagnostika raka sečnega mehurja. Zbornik referatov slovenskega urološkega simpozija. Ljubljana 1997: 24–30.
5. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, Hofstetter A, Hartmann A, et al. Seven years experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007; 69 (2): 260–4.
6. Herr HW. Tumour progression and survival in patients T1 G3 bladder tumours: 15 years outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 162–5.
7. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49 (3): 466–75; discussion 475–7
8. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171 (6Pt 1): 2186–90.
9. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and Tis transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized prospective Southwest Oncology Group study. *J Urol* 2000; 163: 1124–9.
10. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 666–75.
11. Stein JP, Skinner DG. The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. *Urol Clin N Am* 2005; 32: 187–97.
12. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am.* 1999; 26: 125–47.
13. Sherif A, Holmberg L, Rintala E et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004; 45(3): 297.303
14. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60(1): 62–7.
15. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005; 174(1): 14–20.



# RAK LEDVIC

*Boris Sedmak*

## IZVLEČEK

Incidenca raka ledvičnih celic se v Evropi veča. Leta 2006 je za njim zbolelo 63.300, umrlo pa 26.400 ljudi (1). V Sloveniji je bila v letu 2006 incidenčna stopnja raka ledvičnih celic in votlega sistema ledvic pri moških 18,4 in 6,6 pri ženskah. Raka ledvičnih celic klinično pojmuje kot raka ledvic. Je najpogostejši solidni tumor ledvic in obsega 90 % vseh primerov ledvičnih malignih tumorjev. Zaradi večje dostopnosti slikovnih preiskav, predvsem ultrazvočne preiskave trebuha, se je delež naključno ugotovljenih tumorjev ledvic zvečal.

## KLASIFIKACIJA

Stadij raka ledvic ocenjujemo s klasifikacijo TNM (2).

Rak ledvičnih celic lahko nastane tudi v cistah ledvic. Za ocenjevanje verjetnosti malignih sprememb v cistični leziji je koristna klasifikacija po Bosniaku.

## Histopatološka klasifikacija

Raka ledvičnega parenhima (ledvičnih celic) delimo v več različic, kot so svetlocelični (80–90 %), papilarni (10–15 %), kromofobni (4–5 %), rak zbiralnih tubulov (1 %) in sarkomatoidni rak ledvičnih celic. Na splošno imajo različni tipi raka ledvičnih celic različen klinični potek in se različno odzivajo na zdravljenje.

## DIAGNOSTIKA

Več kot 50 % rakov ledvic odkrijemo slučajno pri slikovnih preiskavah zaradi nespecifičnih simptomov. Klasični trias znakov ledvičnega tumorja je danes redek (6–10 %) in obsega bolečino, hematurijo in tipljiv tumor (3). Paraneoplastični sindrom ugotovimo pri 30 % bolnikov z rakom ledvičnih celic (visok krvni tlak, kaheksija, zvišana telesna temperatura, amiloidoza, nevromiopatija, pospešena sedimentacija, anemija, poslabšanje jetrne funkcije, hiperkalcemija in policitemija). Redki so znaki oddaljenih metastaz, kot je suh kašelj ali bolečina v skeletu.

## Klasifikacija TNM ledvičnega raka

### Primarni tumor

---

TX	primarnega tumorja ni mogoče določiti
T0	primarnega tumorja ni
T1	tumor je v premeru $\leq 7$ cm in je omejen na ledvico
T1a	tumor je v premeru $\leq 4$ cm in je omejen na ledvico tumor je v premeru velik 4–7 cm
T2	tumor, $> 7$ cm, omejen na ledvico
T2a	tumor je velik 7–10 cm
T2b	tumor, $> 10$ cm, omejen na ledvico
T3	tumor je razširjen v večje vene ali v obledvično tkivo, vendar ne v nadledvično žlezo in ne skozi Gerotovo fascijo
T3a	tumor je razširjen v ledvične vene ali njene segmentne veje ali pa vrašča v perirenalno maščevje in/ali maščevje ledvičnega sinusa, vendar ne skozi Gerotovo fascijo
T3b	tumor je razširjen v veno kavo pod trebušno prepono
T4	tumor prerašča Gerotovo fascijo in sega tudi v nadledvično žlezo

### Bezgavke

---

NX	regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti
N0	v regionalnih bezgavkah ni metastaz
N1	metastaze v eni regionalni bezgavki
N2	metastaze v več kot eni regionalni bezgavki

### Metastaze

---

M0	oddaljenih metastaz ni
M1	oddaljene metastaze so

## Klinični pregled

Pri kliničnem pregledu lahko odkrijemo ledveno tumorsko maso, zvečane vratne bezgavke, varikokelo in – ob invaziji tumorja v veno kavo – edeme spodnjih okončin.

## Slikovne preiskave

Večino tumorjev ledvic odkrijemo pri ultrazvočni preiskavi trebuha. Računalniška tomografija (CT) s kontrastnim sredstvom je potrebna za natančnejšo oceno stadija tumorja in morebitne ekstrarenalne invazije, oceno funkcije in morfologije nasprotne ledvice, oceno invazije v renalno veno in veno kavo, oceno nadledvične žleze in jeter ter morebitne zvečane regionalne bezgav-

ke (4). Če je bolnik alergičen na kontrastno sredstvo, je indicirana magnetnoresonančna preiskava (MRI), ki poda še dodatno informacijo o morebitnem tumorskem trombusu v veni kavi. Renalna arteriografija in venokavografija sta manj pomembni. Pomen pozitronske emisijske tomografije v diagnostiki in sledenju raka ledvic še ni znan.

Rentgenska preiskava prsnega koša je indicirana pri vseh bolnikih z rakom ledvic. CT prsnega koša je indiciran pri sumu na metastaze v pljučih. Ustrezni klinični ali laboratorijski znaki so lahko indikacija za scintigrafijo ali CT skeleta ter MRi možganov.

**Biopsija ledvic** se vse bolj uporablja v diagnostiki manjših ledvičnih tumorjev. Biopsija z debelo iglo omogoča histološko preiskavo (5).

## ZDRAVLJENJE LOKALIZIRANEGA RAKA LEDVIC

**Radikalna nefrektomija** z odstranitvijo celotne prizadete ledvice, perirenalnim maščevjem in Gerotovo fascijo je bila standardno zdravljenje tumorjev ledvic. Z razvojem novih operacij (delna resekcija ledvice) in zgodnejše diagnostike tumorjev ledvic se je delež radikalnih nefrektomij pomembno zmanjšal.

**Delna resekcija ledvice** je indicirana pri stadiju T1 a/b, če je operacija tehnično izvedljiva. Delna resekcija ledvice ima podoben onkološki rezultat kot radikalna operacija (6). Pri resekciji je zadosten minimalen zdravi kirurški rob. Delna resekcija ni indicirana pri lokalno napredovali bolezni, če tumor raste na neugodnem mestu (hilus ledvice) in če je fizično stanje bolnika slabo. V teh primerih je primerna radikalna klasična ali laparoskopska nefrektomija.

Indikacije za delno resekcijo ledvice so:

- absolutne – anatomsko ali funkcionalno solitarna ledvica
- relativne – če je druga ledvica prizadeta z boleznijo, ki bi kasneje lahko poslabšala ledvično funkcijo
- elektivne – tumor je na eni strani, lokaliziran, nasprotna ledvica je zdrava.

**Laparoskopska radikalna nefrektomija** je indicirana pri tumorjih ledvic T2. Onkološki rezultati so podobni kot pri odprti klasični metodi, morbiditeta pa je manjša. Laparoskopska delna nefrektomija je primerna pri manjših periferno ležečih tumorjev ledvic, vendar naj jo dela le izkušen kirurg.

**Adrenalektomija** ni indicirana, če CT ali MRI pred operacijo pokažeta, da je žleza normalna, ali če se med operacijo izkaže, da je zdrava in da ni neposredne invazije ledvičnega tumorja v nadledvično žlezo (7).

**Limfadenektomija**, razširjena ali radikalna, verjetno ne izboljša preživetja. Za ugotavljanje razsežnosti ledvičnega raka lahko limfadenektomijo omejimo na področje ledvičnega hilusa. Odstranitev bezgavk je indicirana, če so

zvečane – bodisi da take pokaže CT pred operacijo ali pa so za zvečane spoznane med operacijo (8).

**Embolizacija ledvične arterije** je indicirana pri bolniku, ki ima obilno hematurijo in ki bi ga operacija prehudo ogrozila. Embolizacija pred rutinsko nefrektomijo ni indicirana.

Razvoj tehnike je prinesel **minimalno invazivne metode zdravljenja tumorjev ledvic**: perkutano radiofrekvenčno ablacijo (RFA), krioblacijo, ablacijo tumorja z mikrovalovi, lasersko ablacijo in ablacijo s fokusiranim ultrazvokom velike jakosti (HIFU) (9). Možne prednosti teh posegov so manjša morbiditeta in možnost zdravljenja bolnikov, ki imajo še druge bolezni in bi jih agresivnejši posegi hudo ogrozili. Večina teh posegov, razen krioblacije in RFA, je resda še v poskusni fazi.

## LITERATURA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18 (3): 581–92.
2. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union against Cancer. Wiley-Blackwell, 2009: 262–5.
3. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Gueille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics, and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003; 44 (2): 226–32.
4. Ferda J, Hora M, Ferdova E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol* 2007; 62 (2): 295–301.
5. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 2008; 180 (4): 1257–61.
6. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2009; 181 (1): 35–41.
7. Kobayashi T, Nakamura E, Yamamoto S, Kamoto T, Okuno H, Terai A, et al. Low incidence of ipsilateral adrenal involvement and recurrences in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy: A retrospective analysis of 393 patients. *Urology* 2003; 62: 40–5.
8. Blom JH, van Popel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: Final results of European Organisation for Research and Treatment for Cancer (EORTC) randomisation phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55: 28–34.
9. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: A meta-analysis. *Cancer* 2008 113: 2671–80.

# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA RAKA LEDVIC

*Breda Škrbinc*

## POVZETEK

Rak ledvic sicer sodi med redke vrste raka, vendar je inoperabilne ter razsejane oblike bolezni še vedno precej – v več kot 50 % primerov. Zaradi neodzivnosti raka ledvic na sistemsko citostatsko in na hormonsko zdravljenje napredovale bolezni do nedavnega nismo mogli uspešno obvladovati. Na voljo smo imeli le imunomodulacijsko zdravljenje, ki pa je bilo učinkovito le pri slabi desetini bolnikov. Napredek v poznavanju biologije raka ledvic je v zadnjem desetletju privedel do odkritja učinkovitih tarčnih zdravil za sistemsko zdravljenje napredovelega raka ledvic, ki danes omogočajo učinkovito zdravljenje večine bolnikov z napredovalo boleznijo in tudi doseganje zadovoljive kakovosti njihovega življenja. Bolnike z napredovalim rakom ledvic tako danes že zdravimo individualno prilagojeno, kar pomeni kar najbolj ustrezno tarčno zdravljenje glede na kombinacijo bolnikovih posebnosti, naravo njihove metastatske bolezni in posebnosti posamičnega tarčnega zdravila.

## UVOD

Rak ledvic sodi med redke vrste raka. Pogostost te bolezni pri odraslih je 2–3 % vseh primerov raka. Približno 35 % bolnikov z rakom ledvic ima ob postavitvi diagnoze inoperabilno, lokalno napredovalo bolezen (15 %) oziroma razsejano bolezen (25 %). Pri kar 50 % bolnikov s sprva lokalno omejeno boleznijo se kljub uspešnemu kirurškemu zdravljenju razvije razsejana oblika bolezni, pri veliki večini (85 %) v prvih treh letih po operaciji primarnega tumorja. Po podatkih Registra raka je v Sloveniji v letu 2007 za rakom ledvic na novo zbolelo 270 bolnikov, od njih okrog 35 % z lokalno napredovalo oziroma z razsejano obliko bolezni (1).

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA LEDVIC

Rak ledvic je praktično neobčutljiv na kemoterapijo pa tudi na hormonsko zdravljenje. Pri bolnikih z lokalno napredovalim in razsejanim rakom ledvic smo tako desetletja imeli zelo omejene možnosti sistemskega zdravljenja. Na podlagi kliničnih opažanj o spontani regresiji zasevkov pri 1–6 % bolnikov

z manjšim obsegom metastatske bolezni in pa na podlagi sicer neprepričljivih rezultatov nekaj kliničnih raziskav je sistemsko zdravljenje bolnikov z rakom ledvic več kot dve desetletji slonelo na imunomodulacijskem zdravljenju. Osnovno imunomodulacijsko zdravljenje je potekalo v obliki večkrat tedenskih podkožnih aplikacij interferona alfa in je bilo učinkovito le pri 10–20 % zdravljenih. V nekaterih centrih so potekale tudi raziskave imunomodulacijskega zdravljenja s precej bolj toksičnim interleukinom II, ki je pri skrbno izbrani skupini bolnikov dosegal bistveno boljše preživetje brez napredovanja bolezni kot interferon alfa.

## Tarčno zdravljenje

Boljše poznavanje biologije ledvičnega raka je v zadnjih letih privedlo do razvoja učinkovitih tarčnih zdravil. V prvi vrsti ga je omogočilo odkritje biološke vloge onkogenega von Hippel-Lindau (VHL), ki je pri večini bolnikov s sporadično obliko raka ledvic mutiran oz. zaradi epigenetskih modifikacij zavrt. Proteinski produkt gena VHL je sicer eden ključnih dejavnikov uravnavanja odziva ledvičnega parenhima na stanje tkivne oksigenacije. V razmerah normoksemije proteinski kompleks VHL inhibira sistem transkriptorskih proteinov za številne rastne dejavnike, ki med drugim spodbujajo tudi tkivno proliferacijo in angiogenezo (žilni endotelijski rastni dejavnik (VEGF), iz trombocitov izhajajoči rastni dejavnik (PDGF), transformirajoči rastni dejavnik alfa (TGF $\alpha$ ), eritropoetin...). V hipoksiji inhibicijsko delovanje proteinskega kompleksa VHL popusti, spodbujeni rastni dejavniki pa omogočijo prilagoditev ledvičnega parenhima hipoksičnemu okolju. Enak učinek, torej stimulacijo številnih rastnih dejavnikov, ima ob pojavu raka ledvic tudi zaradi mutacije inaktivirani gen VHL, le da v tem primeru ni uravnalnega mehanizma, ki bi zamejil nenadzorovano spodbujanje rastnih dejavnikov, kar končno privede do nastanka raka ledvic (2).

Za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim in metastatskim rakom ledvic imamo trenutno na voljo zdravila iz skupine tirozinkinaznih inhibitorjev (sunitinib, sorafenib, pazopanib), zdravila iz skupine inhibitorjev mTOR (*mammalian target of rapamycin*) – torisel in everolimus – ter monoklonsko protitelo bevacizumab, ki ga uporabljamo v kombinaciji z interferonom alfa.

Tirozinkinazni inhibitorji so peroralna zdravila, ki zavirajo delovanje tirozinkinaznih receptorjev (VEGFR, PDGFR, TGF $\alpha$ ), pomnoženih na površini tumorskih celic. Zaviralci tirozinkinaze delujejo na tumor pretežno citostatsko, in sicer neposredno z zavoro celične rasti in razmnoževanja, in pa posredno z zaviranjem tumorske angiogeneze, kar je pri raku ledvic, ki je izrazito dobro ožiljen malignom, zelo pomemben tarčni mehanizem. Sunitinib in pazopanib sta indicirana v prvi liniji zdravljenja bolnikov z napredovalim rakom ledvic z dobro in srednje dobro prognozo, sorafenib pa v drugi liniji

po poprejšnjem imunomodulacijskem zdravljenju z IF $\alpha$  oziroma z IL-II. V izbranih primerih je sorafenib indiciran tudi kot alternativa v prvi liniji zdravljenja bolnikov z dobro in srednje dobro prognozo (3–6).

Naslednja skupina tarčnih zdravil za bolnike z napredujočim rakom ledvic so inhibitorji mTOR, znotrajcelični tirozinkinazni inhibitorji, ki delujejo na ravni prevajanja signalov tirozinkinaznih receptorjev s celične površine. Temsirolimus je indiciran v prvi liniji zdravljenja bolnikov s slabo prognozo, everolimus pa v drugi liniji po poprejšnjem zdravljenju s tirozinkinaznimi inhibitorji ali kombinacijo bevacizumaba in IF $\alpha$ . Zdravilo temsirolimus je na voljo le v parenteralni obliki, everolimus pa je peroralno zdravilo (7, 8).

Bevacizumab je še eno tarčno zdravilo iz skupine zaviralcev angiogeneze, ki je indicirano v prvi liniji sistemskega zdravljenja bolnikov z metastatskim rakom ledvic z dobro in srednje dobro prognozo. Gre za rekombinantno humanizirano protitelo, ki veže cirkulirajoči protein VEGF in s tem prepreči njegovo vezavo na receptorje (VEGFR), s tem pa v nadaljnjem zavre signalne celične poti, ki jih uravnava VEGF. Tudi to zdravilo je v parenteralni obliki, kombiniramo pa ga s podkožnimi injekcijami interferona alfa (3–6).

Zdravljenje napredujočega raka ledvic s tarčnimi zdravili, ki je praviloma kronično, pri večini bolnikov vsaj občasno povzroči tudi neželene učinke. Ti so resda večinoma blagi do zmerni, pogosteje prej neprijetni kot nevarni, občasno pa vseeno pomembno poslabšajo, v izjemno redkih primerih pa tudi ogrozijo življenje. Največkrat gre za poslabšanje splošnega počutja (utrujenost, nemoč, spremembe razpoloženja, motnje spanja), za motnje delovanja prebavil (spremembe okusa, ustna sluznica postane občutljiva, inapetenca, slabost, bruhanje, meteorizem, driske/zaprtje), za motnje delovanja krvožilnega sistema (arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, tromboembolični dogodki, pogostejše krvavitve), za spremembe na koži in na lasišču (kožni izpuščaji, suha/srbeča in občutljiva koža, hiperkeratoza, kožne diskoloracije, palmoplantarna dizestezijska), za hormonske (hipotireoza) in še nekatere druge motnje. Pogosto povzročijo tudi patološke laboratorijske izvide, kot so anemija, nevtropenija, trombocitopenija, hipofosfatemija, hiperurikemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, zvečane vrednosti amilaze in lipaze in še nekatere druge, ki pa v zdravljenju z inhibitorji tirozinkinaznih receptorjev pretežno nimajo večjega kliničnega pomena, so pa pogosto klinično pomembni v okviru zdravljenja z inhibitorji mTOR, kar večinoma terjajo tudi dodatno medikamentno ukrepanje (9).

Z naštetimi vrstami tarčnega zdravljenja, pogosto tudi z zaporednim tarčnim zdravljenjem, številnim bolnikom, ki bi bili pred ero tarčnih zdravil zdravljeni zgolj podporno, danes pomembno izboljšamo preživetje in jim kljub mnogim potencialnim neželenim učinkom zdravljenja zagotovimo tudi dobro življenje. Kljub vsemu pa optimalnega zdravila oziroma kombinacije ali zaporedja

zdravil za zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom ledvic še ni. Strokovna vprašanja, na katera še iščemo odgovore v aktualno potekajočih kliničnih raziskavah, so kako, v kakšnem zaporedju ali tudi v kakšnih kombinacijah čim bolj učinkovito uporabiti obstoječa in prihajajoča tarčna zdravila in pa kdaj začeti tarčno zdravljenje – kakšna je pri bolnikih s karcinomom ledvic vloga dopolnilnega tarčnega zdravljenja. Ker gre pri vseh oblikah sodobnega sistemskega zdravljenja bolnikov z napredovalim rakom ledvic za dolgotrajno zdravljenje (več mesecev do več let), sta posebnega pomena pri tem tudi obseg in stopnja izraženosti neželenih učinkov zdravljenja. Že sedaj v okviru obstoječega, relativno ozkega spektra tarčnih zdravil izbiramo vrsto zdravljenja, ki je kar najbolj prilagojeno bolniku. Upoštevamo stanje bolnikove maligne bolezni, bolnikove spremljajoče bolezni in jemanje drugih zdravil ter iz tega izhajajoče možne medikamentne interakcije ter pričakovane neželene učinke tarčnih zdravil. Predvidevamo, da bo mogoče že v bližnji prihodnosti z razvojem novih generacij tarčnih zdravil načelo bolniku prilagojenega zdravljenja še bistveno izpopolniti (10).

## LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo, 2010.
2. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma – molecular pathways and therapies. *N Engl J Med* 2007; 356 (2): 185–7.
3. Samlowski WE, Vogelzang NJ. Emerging drugs for the treatment of metastatic renal cancer. *Expert Opin Emerg Dr* 2007; 12 (4): 605–18.
4. Escudier B. Advanced renal cell carcinoma: Current and emerging management strategies. *Drugs* 2007; 67 (9): 1257–64.
5. Di Lorenzo G, Autorino R, Sternberg CN. Metastatic renal cell carcinoma: Recent advances in the targeted therapy era. *Eur Urol* 2009; 56 (6): 959–71.
6. Gore MA. Temsirolimus in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 9): ix87–8.
7. Motzer JR, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116 (18): 4256–65.
8. Schmidinger M, Zielinski CC. Novel agents for renal carcinoma require novel selection paradigms to optimise first-line therapy. *Cancer Treatment Rev* 2009; 35: 289–96.
9. Rini BJ. Metastatic renal cell carcinoma: Many treatment options, one patient. *Clin Oncol* 2009; 27: 3225–34.
10. Bellmunt J, Guix M. The medical management of metastatic renal cell carcinoma: Integrating new guidelines and recommendations. *BJU Int* 2009; 103 (5): 572–7.



## RAK MOD

*Breda Škrbinc*

### POVZETEK

Tumorji mod (germinalni tumorji) so sicer redka vrsta raka, vendar pa so med mlajšimi moškimi, starimi 20–40 let, najpogostejša vrsta raka. Njihova osnovna značilnost je dobra ozdravljivost tudi v napredovali, metastatski fazi bolezni, vendar le če sta diagnostika in zdravljenje v rokah strokovnjakov z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z rakom mod.

Zdravljenje lokalno omejene bolezni (klinični stadij I) je konservativno. Po orhidektomiji bolnikovo stanje večinoma sledimo s pogostimi rednimi kontrolnimi pregledi, s katerimi aktivno iščemo morebitno metastatsko bolezen, pooperacijsko dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo (KT), obsevanjem (RT) ali retroperitonealno limfadenektomijo (RPLND) pa uvedemo le redkim. Bolnike, pri katerih ob kontrolnih pregledih ugotovimo metastatsko bolezen (kamor v klinični praksi štejemo tudi lokoregionalno razširjeno bolezen z zasevki v retroperitonealnih bezgavkah), zdravimo po standardnih načelih zdravljenja bolnikov z metastatskim germinalnim tumorjem. Zdravljenje bolnikov z metastatsko boleznijo načrtujemo s pomočjo napovednih dejavnikov poteka bolezni – histološkega tipa primarnega tumorja (seminomi/neseminomski germinalni tumorji (NSGCT)), kliničnega stadija bolezni ter serumskih vrednosti tumorskih označevalcev bolezni alfa fetoproteina (AFP),  $\beta$ -horigonadotropina ( $\beta$ -HCG) in encima laktat-dehidrogenaze (LDH). Zdravljenje bolnikov z metastatskim germinalnim tumorjem praviloma začnemo s kombinirano KT, s katero pri bolnikih z manjšim obsegom metastatske bolezni lahko dosežemo ozdravitev, pri bolnikih z obsežnejšim metastatskim NSGCT pa zdravljenje pogosto nadaljujemo kirurško z odstranitvijo vseh zaostalih zasevkov.

### UVOD

Tumorji mod so redka vrsta raka, saj v populaciji odraslih obsegajo le 1–2 % primerov rakavih bolezni, vendar pa so pri mladih moških, starih 20–40 let, najpogostejša vrsta raka (1). Gre za maligno bolezen, ki je celo v napredovali, metastatski fazi potencialno dobro ozdravljiva.

Tumorji mod nastanejo iz multipotentnih zarodnih celic kličnega epitelijskega semenskih kanalčkov. Primarni tumor praviloma nastane v modih, v približno

10 % pa zunaj njih, v centralni osi telesa (retroperitonej, mediastinum, osrednje živčevje) (2).

Histološko tumorje mod delimo v dve osnovni skupini, in sicer v seminome in v neseminomske germinalne tumorje. Slednji se praviloma pojavljajo kot kombinacija več histoloških podtipov (embrionalni karcinom, tumor rumenjakeve vrečke, horiokarcinom, zreli/nezreli teratom), v 10–15 % pa tudi v kombinaciji s semonomom.

Seminomi se pretežno pojavljajo pri v povprečju 10 let starejših bolnikih kot NSGCT in jih pogosteje odkrijemo v zgodnejši nemetastatski fazi bolezni (le okrog 20 % primerov bolezni je ob diagnozi metastatskih). V zgodnji metastatski fazi praviloma zasevajo limfogeno v aksialne bezgavke (retroperitonealno in mediastinalno), redkeje pa se bolezen kaže s hematogenim zasevanjem v drobovje in skelet. Seminomi so zelo kemo- in radiosenzibilni. Po drugi strani pa ima približno polovica bolnikov z NSGCT že ob postavitvi diagnoze jasno metastatsko bolezen, poleg zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah imajo pogosto tudi hematogene pljučne zasevke. NSGCT praviloma niso radiosenzibilni, zreli teratom tudi ni kemosenzibilen, zato bolnike s to histološko različico bolezni zdravimo kirurško (3).

## DIAGNOSTIKA

Pri bolniku s tumorjem mod je osnovna preiskava ultrasonografija, ki s 95-odstotno zanesljivostjo potrdi klinično diagnozo (3, 6) V okvir osnovne diagnostike sodi tudi določitev serumske vrednosti za germinalne tumorje specifičnih tumorskih označevalcev alfafetoproteina (AFP),  $\beta$ -podenote horigonadotropina ( $\beta$ -HCG) in nespecifičnega tumorskega označevalca encima laktat-dehidrogenaze (LDH). V osnovno radiološko diagnostiko sodita še rentgenogram pljuč oziroma računalniška tomografija (CT) prsnega koša in trebuha. S temi preiskavami določimo razširjenost (klinični stadij) bolezni. Patohistološki tip določimo po operaciji primarnega tumorja (orhidektomija), ki je tudi v primeru metastatske bolezni praviloma vedno prvi terapevtski ukrep.

Na podlagi rezultatov diagnostične obravnave bolnike razvrstimo po kliničnih stadijih bolezni (tabela 1) ter po prognostičnih skupinah, s pomočjo katerih načrtujemo ustrezno, posamezniku prilagojeno zdravljenje (tabela 2) (6, 7).

Tabela 1. Razdelitev bolnikov z germinalnim tumorjem po kliničnih stadijih bolezni

<b>Stadij I</b>		Bolezen omejena na en testis ali oba testisa			
Stadij 0	pTis	N0	M0	S0	
Stadij I	pT1-4	N0	M0	Sx	
Stadij IA	pT1	N0	M0	S0	
Stadij IB	pT2	N0	M0	S0	
	pT3	N0	M0	S0	
	pT4	N0	M0	S0	
<b>Stadij II</b>		Bolezen omejena na lokoregionalne (retroperitonealne) bezgavke			
Stadij IS	kateri koli pT/Tx	N0	M0	S1-3	
Stadij II	kateri koli pT/Tx	N1-3	M0	Sx	
Stadij IIA	kateri koli pT/Tx	N1	M0	S0	
	kateri koli pT/Tx	N1	M0	S1	
Stadij IIB	kateri koli pT/Tx	N2	M0	S0	
	kateri koli pT/Tx	N2	M0	S1	
Stadij IIC	kateri koli pT/Tx	N3	M0	Sx	
	kateri koli pT/Tx	N3	M0	S0	
<b>Stadij III</b>		Metastatska bolezen			
Stadij III	kateri koli pT/Tx	kateri koli N	M1	S1	
Stadij IIIA	kateri koli pT/Tx	kateri koli N	M1a	S2	
	kateri koli pT/Tx	kateri koli N	M1a	S2	
Stadij IIIB	kateri koli pT/Tx		M0	S3	
	kateri koli pT/Tx	kateri koli N	M1a	S3	
Stadij IIIC	kateri koli pT/Tx	kateri koli N	M1b	kateri koli S	

Tis = neinvazivni karcinom (*carcinoma in situ*), Tx = ni ocene primarnega tumorja, M1a = zasevki v bezgavkah zunaj regionalnih in pljučni zasevki, M1b = zasevki zunaj regionalnih bezgavk in pljuč, S = vrednost tumorskih označevalcev, Sx = vrednosti tumorskih označevalcev neznane, S0 = normalne vrednosti tumorskih označevalcev, S1: LDH < 1,5 normalne vrednosti in  $\beta$ -HCG < 5000 mlu/ml in AFP < 1000 ng/ml, S2: LDH = 1,5- do 10-kratna normalna vrednost ali  $\beta$ -HCG = 5000 mlu/ml – 50 000 mlu/ml ali AFP = 1000 ng/ml – 10.000 ng/ml; S3: LDH > 10-kratna normalna vrednost ali  $\beta$ -HCG > 50.000 mlu/ml ali AFP > 10.000 ng/ml

Tabela 2. Razdelitev bolnikov z metastatskim germinalnim tumorjem po prognostičnih skupinah

Proгноza	Seminomi	Neseminomi
	90 % bolnikov	56 % bolnikov
	86-odstotno 5-letno preživetje	92-odstotno 5-letno preživetje
Dobra	primarni tumor na modih ali ekstrapodalno	primarni testikularni ali retroperitonealni tumor
	brez visceralnih zasevkov zunaj pljuč	brez visceralnih zasevkov zunaj pljuč
	normalne vrednosti AFP	AFP < 1000 ng/ml
	kakršen koli $\beta$ -HCG	$\beta$ -HCG < 5000 IU/l
	kakršen koli LDH	LDH < 1,5 x NV*
	10 % bolnikov	28 % bolnikov
	72-odstotno 5-letno preživetje	80-odstotno 5-letno preživetje
Srednje dobra	primarni tumor na modih ali ekstrapodalno	primarni testikularni ali retroperitonealni tumor
	visceralni zasevki zunaj pljuč	brez visceralnih zasevkov zunaj pljuč
	normalne vrednosti AFP	AFP > 1000 in < 10.000 ng/ml
	kakršen koli $\beta$ -HCG	$\beta$ -HCG > 5000 < 50.000 IU/l
	kakršen koli LDH	LDH > 1,5 x in < 10 x NV*
		16 % bolnikov
		48-odstotno 5-letno preživetje
Slaba	/	primarni testikularni ali retroperitonealni tumor
		brez visceralnih zasevkov zunaj pljuč
		AFP > 10.000 ng/ml
		$\beta$ -HCG > 50.000 IU/l
		LDH > 10 x NV*

\* NV = normalna vrednost

## ZDRAVLJENJE

Sodobno zdravljenje bolnikov z rakom mod zahteva multidisciplinarno obravnavo. Uspešno zdravljenje je vedno plod sodelovanja tima zdravnikov in drugih zdravstvenih sodelavcev več specialističnih usmeritev (6, 7).

### Zdravljenje bolnikov z germinalnim tumorjem kliničnega stadija I

Pri bolnikih z lokalno omejeno boleznijo (klinični stadij I) smo dolgoletno načelo neselektivnega dopolnilnega zdravljenja vseh bolnikov zamenjali z načelom aktivnega sledenja (*watch and wait*). Bolnike s seminomom kliničnega stadija I smo še pred nekaj leti zdravili z dopolnilno KT s citostatikom karboplatinom ali pa z dopolnilnim obsevanjem retroperitonealnih bezgavk, pri večini bolnikov z NSGCT pa smo opravili diagnostično-terapevtsko operacijo – selektivno retroperitonealno limfadenektomijo. Tako smo pri približno 30 % bolnikov z NSGCT odkrili mikrozasavke v retroperitonealnih bezgavkah in jih, da bi preprečili kasnejši pojav metastatske bolezni, zdravili še z dopolnilno KT. Precejšen delež bolnikov s stadijem bolezni I je bil po teh načelih zdravljen čezmerno. Ker gre za mlade moške s pričakovano dolgo življenjsko dobo in ker so vse vrste dopolnilnega zdravljenja pomenile tveganje za razvoj akutnih in kroničnih neželenih učinkov zdravljenja, je v sodobnem času takšno vsesplošno neselektivno dopolnilno zdravljenje bolnikov z lokalno omejeno boleznijo postalo nesprejemljivo.

V zdravljenju bolnikov s seminomom kliničnega stadija I se tako danes odločamo med tremi možnostmi obravnave. Na prvem mestu je aktivno sledenje. Gre za redne in pogoste kontrolne preglede, ki vključujejo klinični pregled, določitev serumskih vrednosti tumorskih označevalcev bolezni (AFP,  $\beta$ -HCG, LDH) in ustrezne radiološke preiskave (rentgenogram prsnih organov, ultrasonografija trebuha, računalniška tomografija trebuha  $\pm$  prsnega koša). Ob morebitnem pojavu metastatske bolezni bolnike zdravimo s kombinirano KT, v nekaterih primerih (klinični stadij IIA/IIB) lahko tudi z obsevanjem področja retroperitonealnih bezgavk. Taka obravnava bolnikov z lokalno omejenim germinalnim tumorjem je izvedljiva le ob ustrezni radiološki podpori (dostop do kakovostne slikovne diagnostike) in če imajo bolniki do takšne obravnave zrel in odgovoren odnos. Nedosledno aktivno sledenje sicer lahko privede do poslabšanja preživetja absolutno ozdravljivih bolnikov v zgodnjem stadiju bolezni. Če aktivno sledenje ni izvedljivo ali če bolniki želijo dopolnilno zdravljenje, bolnike s seminomom kliničnega stadija I lahko zdravimo s kratkotrajno dopolnilno KT s citostatikom karboplatinom, ali z dopolnilnim obsevanjem retroperitonealnih bezgavk; slednje smo na Ol Ljubljana sicer pri tovrstnih bolnikih opustili že pred dvema desetletjema, v mednarodnih okvirih pa še vedno velja za alternativno možnost dopolnilnega zdravljenja bolnikov s seminomom kliničnega stadija I (6–8).

Tudi za zdravljenje bolnikov z NSGCT kliničnega stadija I imamo danes na voljo tri vrste obravnave z enakovrednimi možnostmi ozdravitve. Najpogostejša je aktivno sledenje, ki poteka po povsem istih postopkih kot pri bolnikih s seminomom kliničnega stadija I. Druga možnost, za katero se občasno še vedno odločimo, zlasti če v primarnem tumorju ugotovimo pretežno teratomske komponente, je RPLND. Izjemoma bolnikom predlagamo tudi dopolnilno KT z dvema cikloma klasične kombinirane KT, ki pa je precej bolj obremenilna od dopolnilne KT s karboplatinom.

Ustrezno zdravljenje bolnikov s seminomom in tudi z NSGCT kliničnega stadija I je v vsakem primeru pogojeno z možnostmi in izkušnjami zdravstvene ustanove, v okviru tega pa naj bo vedno stvar pretehtane skupne odločitve bolnika in njegovega onkologa.

### **Zdravljenje bolnikov z metastatskim seminomom in NSGCT**

Zdravljenje bolnikov z metastatskim tumorjem mod se v zadnjih letih ni pomembno spremenilo, razlikuje se le v nadaljnjem zdravljenju bolnikov z metastatskim seminomom po zaključeni KT. Sicer pa tako bolnike z metastatskim seminomom kot tudi bolnike z metastatskim NSGCT praviloma zdravimo z sistemsko KT. Bolniki glede na napovedne dejavnike poteka bolezni (tabela 2) prejmejo 3 do 4 cikle kombinirane KT. Klasična je kombinacija cisplatina, etoposida in bleomicina, možne pa so tudi kombinacije nekaterih drugih citostatikov. Če s KT ne dosežemo normalizacije izhodiščno zvišanih serumskih vrednosti tumorskih označevalcev bolezni, sistemsko zdravljenje nadaljujemo z drugimi citostatskimi kombinacijami do normalizacije njihovih vrednosti. Ko jo dosežemo in ko tudi z radiološkimi preiskavami ne zasledimo več znakov metastatske bolezni, je zdravljenje končano. V nasprotnem primeru sistemskemu zdravljenju bolnikov z NSGCT praviloma sledi kirurška odstranitev vseh rezidualnih zasevkov in glede na njihov histološki izvid tudi odločitev o nadaljnjih ukrepih. Pri seminomih, ki so zelo kemosenzibilni, histološko v rezidualnem tkivu v več kot 70 % ugotovimo nekrozo in fibrozo, zato je za opredelitev vitalnosti rezidualnih zasevkov po končani KT pri bolnikih z metastatskim seminomom v sodobnem času indicirana preiskava FDG-PET/CT. Če je rezultat negativen, dokaj varno opustimo zahtevno operacijo rezidualnih zasevkov in bolnika vključimo v program aktivnega sledenja. Če pa je izvid FDG-PET/CT pozitiven, kar dokazuje še vitalno seminomsko tkivo, nadaljujemo aktivno zdravljenje (KT/RT/RPLND/kombinacija). Preiskava FDG-PET/CT za oceno rezidualnih zasevkov NSGCT ni primerna, zato je metoda izbire pri bolnikih z NSGCT in rezidualnimi zasevki po KT še vedno RPLND (6, 7).

## LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo, 2010.
2. Looijenga LH, Oosterhuis JW. Pathogenesis of testicular germ cell tumor. *Rev Reprod* 1999; 4: 90–100.
3. Pont J, Hörtl W. Keimzelltumoren des Mannes. Bremen: UNI MED Verlag, 2004.
4. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242–53.
5. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A report of the Second meeting of the European germ cell cancer consensus group (EGCCCG): Part I. *Eur Urol* 2008; 53: 478–96.
6. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A report of the Second meeting of the European germ cell cancer consensus group (EGCCCG): Part II. *Eur Urol* 2008; 53: 497–513.
7. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on testicular cancer. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU), 2009.

# RAK PROSTATE

*Bojan Štrus*

## UVOD

Karcinom prostate je postal eden glavnih problemov moške populacije v svetu. Približno 11 % moških z rakom v Evropi ima raka prostate in 9 % jih zaradi tega umre. Raziskave potrjujejo, da je tega raka v zahodnem svetu vse več, točen vzrok nastanka pa še ni znan. Dejstvo je, da se starostjo incidenca večja, stopnja malignosti pa upada.

Morda je prostatični specifični antigen krivec za več odkritega raka, ki sicer ne bi povzročal kliničnih znakov in zbolewnosti.

## NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Vsi dejavniki, ki prispevajo k razvoju raka na prostati, še niso poznani, nekaj pa so jih že odkrili. Dednost je vsekakor med njimi. Možnost nastanka se večja v prvem kolenu za 5–11-krat in pojavi se tudi približno 5–7 let prej kot pri drugi populaciji.

Raziskave potrjujejo, da okolje vpliva na razvoj raka prostate, zlasti na napredovanje latentnega v klinično agresivno obliko. Moški naj bi se izogibali živalskih maščob in destilatov alkohola. Frekvenca spolne aktivnosti in uživanje paradižnika z likopenom kot močnim antioksidantom menda delujeta protektivno. Ob tem naj bi uživali tudi majhne odmerke vitamina E, selena in izoflavonidov.

## ZGODNJA DETEKCIJA IN PRESEJANJE

Z odkritjem PSA je nastala možnost za zgodnje odkrivanje raka prostate. Starejšemu moškemu lahko slučajno odkrite nekolike višje vrednosti PSA povzročijo veliko skrbi, zdravniku pa dilemo, kako naj ukrepa. Morda je kar prav, da merjenje PSA ni določeno za vse moške v populaciji.

Z rektalnim digitalnim pregledom prostate lahko izključimo napredovalo bolezen, seveda pa ne moremo izključiti začetne oblike.



## DIAGNOZA

Preiskave za postavitev diagnoze obsegajo digitorektalni pregled prostate, pregled krvi na PSA in ultrazvočno vodeno biopsijo prostate s tanko iglo (debeline 18 G), s katero pridobimo stebričke tkiva prostate za histološko preiskavo. Preiskava poteka brez posebne predpriprave bolnika. Pozorni moramo seveda biti, da pacient nima motenj strjevanja krvi, ki bi onemogočale normalno hemostazo. Bolnik je 5 dni pod antibiotično zaščito.

Ker PSA ni specifičen za raka prostate, ampak ga izloča tudi normalna žleza, nimamo spodnje normalne vrednosti, ki ne bi bila patološka. To otežuje zdravnikovo odločitev za prvo in morebitne nadaljnje biopsije. Vedno je zato treba upoštevamo: velikost prostate, višino in hitrost naraščanja PSA, pregled prostate, starost in spremljajoče bolezni. Število odvzeti vzorcev je lahko različno, običajno deset (z vsake strani po pet). Terapija benignega zvečanja prostate z inhibitorji pet alfa reduktaze lahko zabriše pravo diagnozo in zniža vrednost PSA za polovico. Veliko moških namreč jemlje ta zdravila, res pa je, da raziskave potrjujejo, da ščitijo tudi pred rakom prostate za okoli 23 %.

## STADIJ BOLEZNI

Klasifikacija TNM razlikuje štiri stadije. T1 in T2 razlikujeta intrakapsularno fazo razvoja raka prostate od T3–T4, ki pomeni napredovanje bolezni skozi organ. To razliko, ki je ključnega pomena pri odločanju o smiselnosti kirurškega zdravljenja ali obsevanja, je mogoče prikazati z magnetnoresonanco preiskavo prostate.

Koliko je bolezen razširjena, preverimo še s scintigrafijo skeleta, ki pokaže ali ovrže metastaze.

Pri vrednosti PSA, večji od 20 ng/ml, je potrebna previdnost glede razlikovanja med stadijem T2 in T3. Digitorektalni pregled običajno podceni resnično razširjenost bolezni. Vedno upoštevamo tudi histološko oceno tumorja po Gleasonu, ki močno vpliva na specifično smrtnost kot posledico raka prostate.

## ZDRAVLJENJE

### ***Watchful waiting*** ali aktivno opazovanje

Opazovanje stanja izberemo na podlagi vseh bolnikovih okoliščin in tudi njegovih želja, še posebej ko bi z agresivnim zdravljenjem lahko naredili

več škode kot koristi. Uporabljamo ga v različnih stadijih bolezni, predvsem upoštevajoč bolnikovo pričakovano življenjsko dobo in pridružene bolezni.

Način in čas začetka zdravljenja skušamo odložiti, dokler rak klinično ne napreduje in postane agresiven.

## **Kirurško zdravljenje**

Zdravljenje z operacijo je namenjeno tistim, ki imajo bolezen omejeno na prostato (T2, PSA pod 20 ng/ml, Gleason 8 ali manj) in pričakovano desetletno preživetje. Operacija obsega radikalno odstranitev prostate, semenskih mešičkov in obojestransko obturatorno limfadenektomijo.

Načinov operacij in pristopov je več. Razlikujemo odprto, laparaskopsko in robotsko radikalno prostatektomijo z ohranitvijo kavernoznih živcev, potrebnih za normalno erekcijo, ali brez.

Za odprto metodo sta na voljo retropubični in perinealni pristop.

Ekstrakapsularna perforacija in zajetje seminalnih mešičkov pri T3 pomeni radikalno operacijo, vendar pozitiven kirurški rob, zato je potrebna dodatna obsevalna terapija (pri 40 %). Še vedno ni jasno, ali tako dosežemo daljšo remisijo kot le z obsevanjem.

Noadjuvatna hormonska terapija pred radikalno operacijo ne podaljša remisije in ne pomeni ozdravljenja. Urologi je ne dajemo, ker želimo zaradi boljše preglednosti operirati intaktno prostato.

Zapleti po radikalni prostatektomiji:

- perioperativna smrtnost 0,0–2,1 %
- huda krvavitev 1,0–11,5 %
- poškodba rektuma 0,0–5,4 %
- globoka venska tromboza 0,0–8,3 %
- pljučna embolija 0,8–7,7 %
- limfokela 1,0–3,0 %
- urinska fistula 0,3–15,4 %
- blaga stresna inkontinenca 4,0–50,0 %
- huda stresna inkontinenca 0,0–15,0 %
- erektilna motnja 29,0–100 %
- obstrukcija vratu mehurja 0,5–14,6 %
- obstrukcija sečevodov 0,0–0,7 %
- striktura sečnice 2,0–9,0 %

## Radikalno obsevanje prostate

Radikalno obsevanje pri lokaliziranem raku prostate ima enake rezultate glede ozdravljenja in preživetja kot kirurški poseg. Zaradi anatomskih različic prostate je glavni problem zamejtev organa za obsevanje. Pred posegom zato priporočamo 3D-CRT z IMRT ali brez.

Način obsevanja – tele- ali brahiradioterapijo – določi radioterapevt na podlagi možnost in bolnikovega stanja. Pri raku prostate, ki pacienta huje ogroža, običajno dajemo kratkotrajno antiandrogeno terapijo pred in med obsevanjem.

Transperinealna intersticijska brahiradioterapija s permanentnimi vsadki je priporočena pri stadiju cT1–T2a, pri vrednosti Gleason, manjši od 7, PSA pod 10 ng/ml, prostati, manjši od 50 ml, brez poprejšnje transuretralne operacije, ob dobrem pretoku urina in nizkem IPSS.

Obsevanje ležišča prostate takoj po radikalni operaciji v stadiju T3 N0 M0 podaljša čas do biokemičnega recidiva.

Vsekakor je vrednost PSA po radikalni operaciji okoli 0,2 ng/ml treba razumeti kot znak lokalne ponovitve bolezni in je čas za teleradioterapevtski ukrep.

Alternativo zdravljenje lokalnega raka prostate je še kriokirurgija in visoko fokusirani ultrazvok (HIFU).

Pozni zapleti obsevalne terapije so:

- cistitis s hematurijo ali brez nje,
- striktura sečnice,
- inkontinenca urina/blata,
- proktitis,
- kronična driska,
- obstrukcijski ileus,
- erektilna motnja,
- oteklina spodnjih okončin in genitalij.

## Hormonska terapija

Rak prostate je v večini primerov hormonsko odvisen in na odtegnitev moškega hormona testosterona običajno sprva tudi reagira. Nimamo še napovednega dejavnika, ki bi nam bil v pomoč pri razlikovanju agresivnega od neagresivnega raka prostate.

Način odtegnitve testosterona je različen.

Najpreprostejši, najcenejši in najbolj radikalen je kirurški poseg, ki mu strokovno rečemo bilateralna orhiektomia: odstranimo tkivo mod. Vsekakor

testosteron upade na kastracijsko raven; ostane ga le 5 %, ki ga izdeluje nadledvičnica.

S hormoni, ki posnemajo naravni gonadotropin, prekinemo produkcijo testosterona na ravni hipotalamo-hipofizne osi. To so agonisti LH-RH. Dajemo jih v obliki depojskih preparatov z injekcijami na nekaj mesecev. V bistvu povzročijo kemično kastracijo. Vprašanje je, če je seveda to tako učinkovito, kot je odstranitev mod.

Peroralni antiandrogeni so zdravila, ki s testosteronom tekmujejo za receptorje in na ta način napravijo apoptozo rakavih celic. Poznamo steroidne in nesteroidne antiandrogene. Steroidni so sintetični derivati hidroksiprogesterona in periferno blokirajo androgene receptorje. Prvi uporabljeni je bil ciproteron-acetat. Ima tudi centralni učinek na hipotalamo-hipofizno os.

Prvi nesteroidni antiandrogen je bil flutamid, ki je aktiven šele s svojim prenovkom. Pogosto ima povzroča diarejo in je tudi hepatotoksičen.

Bikalutamid v monoterapiji 50 ali 150 mg enkrat dnevno je precej pogosta terapija v današnjem času. Ima malo stranskih učinkov na psiho in na erektilno sposobnost, povzroča pa bolečnost in zvečanje prsnih žlez. Nekatere to tako moti, da ga nehajo jemati.

Kombinacijska terapija

- popolna antiandrogena blokada (peroralni antiandrogen skupaj z agonistom LH-RH),
- minimalna antiandrogena blokada (uporaba finasterida ali dutasterida, ki ga sicer uporabljamo pri benigno zvečani prostati),
- intermitentna antiandrogena blokada,
- dodajanje estrogenov,
- nehormonsko zdravljenje – kemoterapija (docetaksel).

Stranski učinki hormonske terapije so:

- *kastracije*: izguba libida, erektilne sposobnosti, vročinski valovi, ginekomastija, kopičenje maščob z izgubo mišične mase, anemija, osteoporozna, izguba kognitivnih sposobnosti;
- *estrogenov*: kardiovaskularna toksičnost, kongestivno srčno popuščanje, cerebrovaskularni dogodki, globoka venska tromboza, pljučna embolija;
- *antiandrogenov*: steroidni – izguba libida, erektilna disfunkcija, redko ginekomastija; pri nesteroidnih ginekomastija (v 70 %).

## **HORMONSKO NEODZIVNI RAK PROSTATE**

Definicija in razvrstitev hormonsko neodzivnega raka prostate (HRPC) sta še vedno predmet raziskav, saj gre očitno za več podvrsti biološkega poteka raka prostate. Z leti vsak rak prostate prej ali slej preide v to zvrst. Morda je pomembna visoka ekspresija gena bcl-2, ki pripomore k dezintegraciji mikrotubulov, in morda prav to sproži antiapoptotični učinek, da rakave celice podivjajo v razrasti.

Odgovor nestrpno pričakujemo, saj bo pripomogel k temu, da bomo lahko intenzivno zdravili le v tistih primerih, ko rak prostate pacienta hudo ogroža, druge primere pa predvsem opazovali.

Izkušnje in klinična praksa kažeta, da je načinov zdravljenja raka prostate veliko. Za nobenega ne moremo trditi ali ovreči, da je najboljši ali najslabši. K bolniku je treba pristopiti individualno in upoštevati njegove potrebe ter zdravnikove možnosti.

### **LITERATURA**

Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, 2007.

# RAK MATERNIČNEGA VRATU IN TELESA

*Marjetka Uršič-Vrščaj*

## UVOD

Najpogostejša raka maternice sta rak endometrija in rak materničnega vratu, ki vznikneta iz epitelija, ki prekriva maternično votlino oz. maternični vrat. Iz mišičnega dela maternice vzniknejo redki sarkomi, ki jih je manj kot 5 % vseh rakov maternice. Najpogostejši sarkomi so karcinosarkom, leiomyosarkom in endometrijski stromalni tumor.

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bil rak endometrija leta 2007 peti najpogostejši rak pri ženskah (5,3 %). Rak materničnega vratu je bil na 8. mestu z deležem 3,1 % vseh rakov pri ženskah (1). Rak endometrija in rak materničnega vratu se med seboj zelo razlikujeta, predvsem po starosti zbolevanja, nevarnostnih dejavnikih, načinih zdravljenja in tudi po možnostih preprečevanja zbolevanja.

Leta 2007 je bilo zapisanih 296 novih primerov raka endometrija; bolnice so bile večinoma starejše od 50 let. Istega leta je zaradi tega raka umrlo 45 žensk. Število bolnic z odkritim rakom endometrija se, podobno kot v ostalih razvitih državah, veča.

Z rakom materničnega vratu je bilo leta 2007 odkritih 153 bolnic, ki pa so bile večinoma mlajše od 50 let. V Sloveniji se število bolnic z rakom materničnega vratu, predvsem zaradi dobro organiziranega presejanja, iz leta v leto manjša. Leta 2007 je zaradi raka materničnega vratu umrlo 44 žensk (1).

## RAK MATERNIČNEGA TELESA

### Etiologija

Rak endometrija je predvsem bolezen žensk po menopavzi, starih 50–65 let. Najpomembnejši nevarnostni dejavniki so čezmerna telesna teža, sladkorna bolezen in zvišan krvni tlak. Dejavniki tveganja so lahko tudi estrogeni (brez progestagena ali le nizka raven v serumu), zdravljenje s tamoksifenom več kot 5 let, obsevanje predela medenice v preteklosti, rak dojke in/ali jajčnikov, nepolipozni rak debelega črevesa in rak endometrija pri krvnih sorodnicah. Visoke ravni estrogenov v serumu so lahko posledica čezmerne telesne teže, sindroma policističnih jajčnikov, pozne menopavze, tumorjev, ki tvorijo estrogene, disfunkcije jajčnikov in hormonskega nadomestnega zdravljenja brez

dodanih progestagenov (2, 3). Rak endometrija, povezan z družinsko obremenjenostjo, je redka bolezen. Po sedanjem znanju je tega raka približno 6 % (4).

## **Patologija**

Rak endometrija je, glede na patohistološko opredelitev, v več kot 80 % primerov adenokarcinom. Redkejše oblike so papilarno-serozni rak endometrija, svetlocelični rak, skvamozni, mucinozni itd. Adenokarcinom endometrija pogosto nastane iz hiperplazije endometrija. Rak endometrija se razrašča lokalno: v maternični vrat, skozi miometrij do seroze in v ostale organe v mali medenici. Lahko se širi tudi limfogeno ali hematogeno. Najhitreje se razrašča ali metastazirajo slabo diferencirani tumorji (3).

## **Katera so znamenja bolezn?**

Krvavitev iz maternice, več let po menopavzi, je najpogostejši in hkrati najpomembnejši znak. Zakaj najpomembnejši? Zato, ker se krvavitev pojavi zaradi poškodbe žilja endometrija že na začetku bolezn in je opazna, oza-veščene ženske – in teh je na srečo večina – pa hitro poiščejo pomoč pri ginekologu. Zato raka endometrija praviloma odkrijemo zgodaj, v začetni obliki in v zgodnjem stadiju bolezn, kar seveda omogoča tudi uspešnejše zdravljenje. Krvavitev iz maternice, predvsem nekaj let po menopavzi, je resno opozorilno znamenje; približno v tretjini primerov pri teh ženskah odkrijemo raka endometrija.

Krvalo obarvan izcedek iz maternice se lahko pojavi pred obilnejšo krvavitvijo in lahko traja tudi več tednov ali mesecev. Ne tako redko se še vedno zgodi, da ta simptom ženske prezrejo in ga povežejo z napornim delom ali z zakasnelo menstruacijo.

Test PAP ali bris materničnega vratu ni metoda za odkrivanje raka endometrija, saj karcinomske celice endometrija odkrijemo praviloma le v približno tretjini brisov pri bolnicah z večjim tumorjem. Seveda pa najdba atipičnih endometrijskih celic v brisu materničnega vratu zahteva takojšnje diagnostične posege za odkrivanje morebitnega raka endometrija, in to tudi pri ženskah, ki nimajo značilnih težav.

## **Postavitev diagnoze**

Diagnoza temelji na patohistološkem izvidu biopsije endometrija, ki ga pridobimo s histeroskopijo ali s klasično abrazijo. Za izključitev invazije v endocerviks je potrebna frakcionirana (deljena) abrazija, ki vključuje ločeno

abrazijo endometrija in endocerviksa. Preoperativne preiskave pri ženskah z začetnimi stadiji so: klinični pregled, rentgenogram pljuč in srca, ultrasonografija, pregled krvi in biokemične preiskave. Pri starejših bolnicah s še drugimi boleznimi so potrebne dodatne ciljne preiskave. Pri bolnicah, pri katerih je z ginekološkim pregledom, kliničnimi preiskavami ali laboratorijskimi izvidi podan sum na razširjeno bolezen, so potrebne dodatne preiskave, kot so cistoskopija, rektoskopija, računalniška tomografija (CT) ali magnetnoresonančno slikanje (MRI) (2).

### **Razširjenost (stadij) bolezni**

Stadij bolezni določamo kirurško, pri čemer je treba upoštevati predvsem patohistološko opredelitev tumorja, diferenciacijo, mikroskopsko širitev tumorja v globino maternice, v maternični vrat in metastaziranje v bližnje ali oddaljene organe. Razvrščanje karcinoma endometrija glede na razširjenost bolezni temelji na klasifikaciji FIGO (*Federation Internationale de Gynecologie et d' Obstetrique – FIGO*). Stadiji po klasifikaciji TNM so razvrščeni podobno. Poenostavljena klasifikacija FIGO razvršča raka endometrija v štiri stadije: prvi stadij pomeni, da je rak endometrija omejen na telo maternice, stadij II pomeni razširitev na maternični vrat, stadij III vključuje prizadetost organov medenice, stadij IV pa metastaziranje v oddaljene organe. Najnovejša klasifikacija, objavljena leta 2009, temelji na isti razdelitvi štirih stadijev, poenostavlja oz. združuje pa nekatere podstadije (5).

### **Prognoza**

Slabšo prognozo imajo bolnice, ki so starejše, z razširjeno boleznijo in s slabo diferenciranimi tumorji. Bolnice s stadijem I ali II preživijo pet let v 70–95 %, s stadijem III ali IV v 10–60 %. Pet let in več preživi več kot polovica vseh bolnic z rakom endometrija (2).

### **Zdravljenje**

Osnovni kirurški poseg je odstranitev maternice, obeh jajčnikov in zvečanih pelvičnih bezgavk oz. makroskopsko sumljivih sprememb v trebušni votlini. Ali je potrebna odstranitev pelvičnih in obaortnih bezgavk pri vseh bolnicah z rakom endometrija, še vedno ni povsem rešeno vprašanje. Pred kratkim objavljeni izsledki obsežne analize niso pokazale razlike v preživetju, ugotovljena pa je bila statistično značilna razlika glede pooperacijskih zapletov. Bolnice, pri katerih je bila, ne glede na razširjenost bolezni, izvršena pelvična in obaortna limfadenektomija, so imele pomembno več pooperacijskih zapletov kot bolnice v skupini brez limfadenektomije. Čeprav je bil osnovni



poseg pred leti laparotomija, pa v nekaterih primerih postaja vse bolj pomembna laparoskopsko izvedena operacija, predvsem pelvična limfadenektomija, ki je za bolnico pomembno manjša obremenitev kot pa laparotomija (2, 3, 6–9). Zavedati se je treba, da so bolnice z rakom endometrija največkrat starejše ženske, s številnimi spremljajočimi boleznimi.

Odločitev o zdravljenju temelji na predlogu multidisciplinarnega ginekološko-onkološkega konzilija. Izhodišče za vrsto priporočenega zdravljenja na Onkološkem inštitutu Ljubljana in Ginekološki kliniki v Ljubljani so revidirane smernice iz leta 2002, ki pa jih bo, glede na novosti zadnjih let, treba znova prenoviti. Priporočena kirurška določitev stadija omogoča načrt zdravljenja, ki temelji na številnih patohistoloških in prognostičnih dejavnikih (10).

### **Spremljanje stanja bolnic po zdravljenju**

Sledenje stanja bolnic je potrebno zaradi ugotavljanja uspešnosti primarnega zdravljenja, odkrivanja morebitnih zapletov zdravljenja ali obnovitve bolezni. Pri bolnicah brez simptomov opravimo prvi ginekološki pregled (vaginalni in rektalni) po dveh mesecih, prva tri leta opravljamo ginekološke preglede na vsake štiri mesece. Tri do pet let po zdravljenju priporočamo ginekološke preglede na šest mesecev in nato na eno leto. Test PAP ni del kontrolnih pregledov po zdravljenju endometrijskega karcinoma. Pri bolnicah s simptomi so potrebne dodatne preiskave, kot sta npr. ultrasonografija trebuha ali CT (10).

## **RAK MATERNIČNEGA VRATU**

### **Etiologija**

Ključni dejavnik za nastanek predrakavih sprememb in invazivnega raka materničnega vratu je dolgotrajna (perzistentna) okužba z onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (HPV). Najpogostejša onkogeni HPV sta genotipa HPV 16 in HPV 18. Odkrijemo ju pri 50–60 % hudih predrakavih sprememb (CIN 3) in pri več kot 70 % primerov raka materničnega vratu. Razvoj okužbe s HPV v dolgotrajno okužbo pogojuje dolgotrajna uporaba kontracepcijskih tablet, nekatere druge okužbe nožnice, obsežne okužbe s HPV in nekateri genotipi onkogenih HPV, pa tudi družinska obremenjenost z rakom materničnega vratu (11,12). Zdravil za okužbo s HPV ni, še najbolj učinkovit ukrep je odstranitev področja, pri katerem so se že začele predrakave spremembe, npr. konizacija v primeru CIN 2, 3.

## **Patologija**

Večina rakov materničnega vratu (80 %) je planocelularnih ali skvamoznih, približno 10 % je žleznih rakov ali adenokarcinomov. Ker adenokarcinom vznikne v materničnem kanalu, ga je težje odkriti. Prav tako je manj občutljiv za obsevanje in praviloma težje ozdravljiv kot planocelularni rak materničnega vratu (13).

## **Katera so znamenja bolezni?**

Predrakave spremembe in začetni rak materničnega vratu praviloma ne povzročajo težav, kar je pomembno predvsem pri ženskah, ki ne hodijo na redne ginekološke preglede in odvzeme brisov materničnega vratu (14). Ker nimajo ginekoloških težav, pridejo na pregled šele, ko se težave pojavijo, to pa je takrat, ko je rak materničnega vratu že razširjen in težje ozdravljiv. Najpogostejši znamenji sta krvav izcedek iz nožnice ali krvavitev – med menstruacijama, po spolnem odnosu ali po menopavzi. Kasni simptomi so odvisni predvsem od načina širjenja bolezni (proti sečilom ali danki). Pri infiltraciji parametrijev se lahko razvije edem ene ali obeh nog, zunanjskega spolovila in spodnjega dela trebuha. Bolečina je pri raku materničnega vratu dokaj kasen simptom. Kompresija živcev povzroči motnje in bolečine v področju presakralnega pleteža ter ishiadičnega in obturatornega živca. Pri širjenju karcinoma proti sečnemu mehurju nastajajo tenezmi, dizurije in hematurije, kasneje lahko tudi fistule. Podobni simptomi se pojavijo tudi pri prizadetosti rektuma. Hematurije in proktoragije spremlja slabokrvnost, hujšanje in splošno slabo počutje in oslabeledost.

## **Postavitev diagnoze**

Postavitev diagnoze temelji na patohistološki opredelitvi tumorja po odvzemu tkiva: z biopsijo, abrazijo ali po konizaciji (10, 13).

## **Razširjenost (stadij) bolezni**

Tudi določanje stadija raka materničnega vratu temelji na klasifikaciji FIGO. Napravi se z vaginalno-rektalnim ginekološkim pregledom, ki ga opravi najmanj dva preiskovalca (morda v splošni anesteziji). Pri napredovalih stadijih je treba opraviti tudi cistoskopijo, rektosigmoidoskopijo, kontrastno slikanje črevesja z barijem, intravensko pielografijo in rentgensko slikanje prsnega koša. Biopsija (po poprejšnji kolposkopiji) in histološka opredelitev tumorja sta obvezni preiskavi. Zaradi pomanjkljivosti zgolj kliničnega razvrščanja bolezni pri raku materničnega vratu in za pomoč pri odločanju za

zdravljenje, dobivajo vedno večjo veljavo preiskave, kot so CT, MRI in PET-CT. Klasifikacija FIGO upošteva anatomske razširjenosti bolezni, in ne kirurškega stadija, ter deli invazivnega raka materničnega vratu v štiri stadije: tumor, ki je omejen le na maternični vrat, kot stadij I. Invazivna rast v maternično telo ne spremeni stadija. V stadij II so razvrščeni karcinomi materničnega vratu, ki se širijo iz maternice, vendar ne do medenične stene in/ali se širijo v nožnico (zgornji dve tretjini). Ko se tumor širi do medenične stene in/ali povzroča hidronefrozo ali afunkcijo ledvice (ledvic), bolezen opredelimo kot stadij III. Stadij IV vključuje tumorje, ki se širijo iz male medenice in/ali rastejo infiltrativno v mehur in/ali rektum.

## Prognoza

Podobno kot pri ostalih ginekoloških rakih je tudi pri raku materničnega vratu odkritje bolezni v zgodnjem stadiju ključni dejavnik za čim boljše preživetje. Če bolezen odkrijemo v stadiju I, 5 let preživi več kot 80 % bolnic. Petletno obdobje preživi polovica bolnic s stadijem II, četrtnina bolnic s stadijem III in manj kot 5 % bolnic s stadijem IV (14–16).

## Zdravljenje

Osnovni metodi zdravljenja invazivnega raka materničnega vratu sta kirurški poseg ali radioterapija. Tudi pri tem raku dokončna odločitev o zdravljenju temelji na mnenju multidisciplinarnega ginekološko-onkološkega konzilija (10, 17). Z radioterapijo lahko zdravimo vse stadije skvamoznega raka materničnega vratu, primarno kirurško pa zdravimo le bolnice v stadijih I do IIA. Pri kirurškem zdravljenju raka materničnega vratu stadija IA upoštevamo priporočila, ki so jih izdelali na Ginekološki kliniki Ljubljana in ki temeljijo na točkovanju, upoštevajoč patomorfološka merila, kot so celični tip karcinoma, mitotična aktivnost, tip invazije, obrambna reakcija, invazija v žile in globina invazije. Glede na celokupno število točk je lahko priporočena konizacija, vaginalna ali abdominalna histerektomija (z vaginalno manšeto ali brez nje) oz. abdominalna histerektomija z limfadenektomijo (z vaginalno manšeto ali brez nje). Cilj sodobnega kirurškega zdravljenja zgodnjih stadijev raka materničnega vratu je ob optimalnem zdravljenju povzročiti čim manj škodljivih posledic za bolnico. Zato v posebnih primerih lahko maternico ohranimo (želja po rojevanju) in konizaciji pridružimo še limfadenektomijo. Najnovejši podatki raziskav kažejo, da je odstranitev materničnega vratu (trahaelektomija) in disekcija pelvičnih bezgavk pri izbranih bolnicah s stadijem IA2 in IB1 (manj kot 2 cm) dovolj učinkovito zdravljenje, ki omogoča uspešno zanositvev pri več kot 50 % bolnic. Odstranitev jajčnikov bolnicam, mlajšim od 45 let in z začetnim rakom materničnega vratu, ni potrebna, ker se metastaze

v jajčnikih pojavljajo le redko. Učinkovitost obsevanja dokazano zveča senzibilizacija s cisplatinom. Pri stadijih IIB do III je indicirano radikalno obsevanje po posebni shemi. Prav tako pri stadiju IVA. Pri redkih bolnicah je pri stadiju IVA mogoče za zdravljenje izbrati tudi pelvično eksenteracijo. Pri stadiju IVB je obsevanje blažilno, oddaljene metastaze pa obsevamo ali jih zdravimo s sistemskimi citostatiki. Radioterapija adenokarcinomov materničnega vratu je manj uspešna, zato je kirurški poseg, če je le izvedljiv, primarno zdravljenje. Napredovale stadije obsevamo enako kot skvamozni karcinom (13).

## Preventiva

Najstarejši in zaenkrat najuspešnejši način preprečevanja raka materničnega vratu je odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu (sekundarna preventiva). Že desetletja za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu uporabljamo presejanje z odvzemom brisa materničnega vratu in mikroskopski pregled odvzetega vzorca. Presejanje za raka materničnega vratu je najbolj uspešno z organiziranimi državnimi programi, ker predvsem omogočajo nadzor kakovosti in učinkovito izvajanje programa na vseh področjih, ki so za uspešno presejanje nujno potrebni. V Sloveniji smo državni program presejanja za raka materničnega vratu (DP ZORA) uvedli leta 2003 (16). Po podatkih Registra raka za Slovenijo se je število bolnic z rakom materničnega vratu zmanjšalo za skoraj 40 %.

V zadnjih letih se kaže možnost dodatnega preprečevanja raka materničnega vratu s preventivnim cepljenjem proti HPV. Kakšen bo vpliv cepljenja na zmanjševanje invazivnega raka materničnega vratu, bo mogoče oceniti čez 20 do 30 let (18).

## ZAKLJUČEK

Rak endometrija in materničnega vratu sta pomembni obliki ginekoloških rakov. Prvi, ker je najpogostejši med ginekološkimi raki, in drugi, ker ga lahko učinkovito preprečimo z ustreznimi preventivnimi metodami. Redni ginekološki pregledi po priporočilih, osveščenost žensk in ginekološki pregledi ob prvih znamenjih bolezni so pomembni pri vseh ginekoloških rakih, tudi pri raku endometrija in raku materničnega vratu.

## LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2010.
2. Baekeland MM & Castiglione M. Endometrial carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv29–31.

3. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Uterine neoplasms. V.I. 2010. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
4. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian. V.I. 2007. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
5. Pecottelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J gynecol Obstet* 2009; 105: 103–4.
6. The writing committee on behalf of the ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study. *Lancet* 2009; 373: 125–36.
7. Creasman WT, Mutch DE, Hertog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: Are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2009; 116: 293–4.
8. Seamon LG, Fowler JM. Lymphadenectomy for endometrial cancer: The controversy. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 6–8.
9. May K, Bryant A, Dickinson HO, Keheoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database syst rev* 2010. Jan 20; (1): CD007585.
10. Stržinar V, Baškovič M, Bebar S, et al. Ginekološki malignomi. Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in univerzitetni ginekološki kliniki. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku Ljubljana, 2002: 17.
11. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology* 2009; 384: 260–5.
12. Al-Daraji WI, Smith JHF. Infection and cervical neoplasia: Facts and fiction. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 48–64.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. V.I. 2010. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
14. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Onkološki inštitut Ljubljana. Epidemiologija in register raka. Register raka Republike Slovenije, 2009.
15. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. European Communities. Belgium.
16. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
17. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo. Slovensko zdravniško društvo Ljubljana, 2007.
18. Stanley M. Human Papillomaviruse vaccines versus cervical cancer screening. *Clin Oncol* 2008; 20: 388–94.

## RAK JAJČNIKOV

*Vida Stržinar*

Rak jajčnikov (r.j.) je med ginekološkimi raki najbolj malign, saj za njim umreta skoraj dve tretjini zbolelih. V teku življenja zboli 1–2 % žensk. Zadnjih nekaj let je incidenca v Sloveniji okrog 18/100.000 žensk. Vrh zbolelosti je okrog 60. leta starosti; pred 40. letom zboli le 10–15 % bolnic (1). Po zadnjih podatkih EUROCARE je petletno preživetje v Sloveniji in Evropi 40-odstotno.

Vzrok tako visoki smrtnosti je kasno odkritje bolezni in neučinkovito zdravljenje pri razširjeni bolezni. Dobre možnosti za ozdravitev so v zgodnjih operabilnih stadijih (90 %), vendar je bolnic z majhnim r.j. le ena četrtnina. Bolezen namreč na začetku poteka skoraj neopazno. Bolečine v trebuhu, tiščanje, napetost so neznaki simptomi, ki jih ženske navadno pripišejo prebavnim motnjam. Kasneje se naglo večja obseg trebuha, ker se pojavi ascites ali velika tumorska masa. Takrat je bolezen že v napredovalem stadiju in ozdravljiva le pri 20–25 % bolnic.

Žal za zgodnje odkrivanje r.j. nimamo učinkovite metode. Redni ginekološki pregledi ne pomagajo.

### DIAGNOSTIKA IN ZAMEJEVANJE, PROGNOŠTIČNI DEJAVNIKI

Pri ginekološkem pregledu z bimanualno palpacijo in vaginalno ultrasonografijo ugotovimo tumorsko maso v medenici, pri napredovalem r.j. običajno še ascites in/ali tumefakte v trebušni votlini. Pogosto jajčniki niso zelo zvečani in je večina tumorske mase v zgornjem delu trebuha. Posebna oblika je t.i. primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC), ki je histološko in po klinični sliki in odzivnosti na zdravljenje povsem podoben r.j., le da je razširjen po peritoneju in sluznici, ne zajema pa strome jajčnikov.

Z ultrasonografijo trebuha, računalniško tomografijo (CT) in magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) prikažemo razširjenost bolezni in načrtujemo zdravljenje. Obvezno je rentgensko slikanje pljuč, ker je najpogostejše oddaljeno zasevanje v plevro.

Če je ascites, trebuh punktiramo, da organe v njem razbremenimo tlaka in da lahko napravimo citološko preiskavo. Prav tako obvezno odstranimo plevralni izliv, obvezna je citooška preiskava.

Pri razširjenem r.j. je praviloma zvišana vrednost tumorskega označevalca Ca 125; vrednost spremljamo, s tem pa učinkovitost zdravljenja. Pogosto so zvišane tudi vrednosti CEA, Ca 15-3, redkeje Ca19-9.

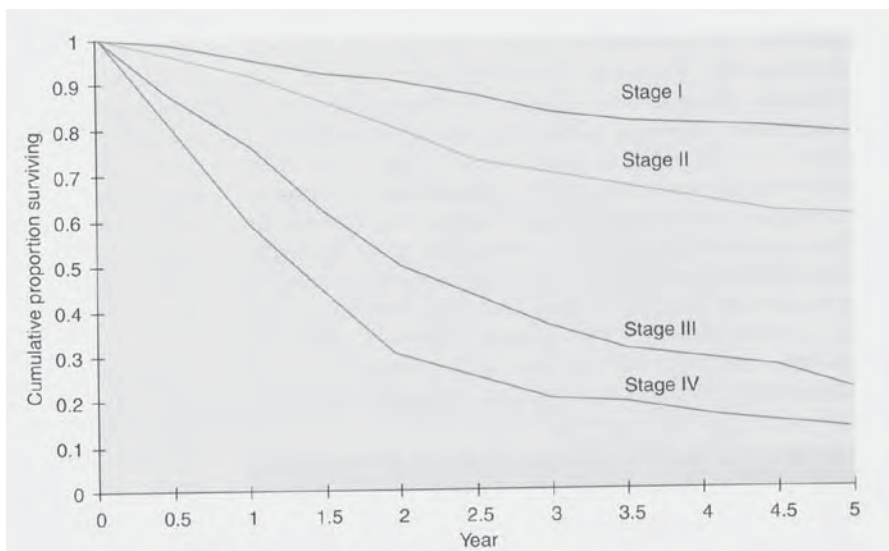
Vrednost Ca 125 je v začetku, ko je rak omejen na jajčnik, višja le pri 20 % zbolelih in zato na žalost ni v pomoč pri zgodnjem odkrivanju r.j. (2). Poleg tega je vrednost v reproduktivnem obdobju občasno tudi fiziološko zvišana, tako da odvzem krvi za Ca 125 lahko pri asimptomatskih zdravih ženskah povzroči nepotrebno paniko. Vrednost Ca 125 je zvišana tudi pri boleznih jeter, nekaterih drugih metastatskih rakih in praviloma pri ascitesu, ne glede na njegov vzrok.

Brez vpogleda v trebušno votlino in biopsije tumorja ne moremo postaviti diagnoze. Zato je zamejevanje (*staging*) r.j. samo kirurško. Uporabljamo klasifikacijo FIGO (3).

### Stadiji bolezni

Stadij I	rak je omejen na jajčnike
Ia	zajet je en jajčnik
Ib	zajeta sta oba jajčnika
Ic	zajet je en jajčnik ali oba, vendar tumor prerašča površino jajčnikov in/ali je v trebuhu ascites ali ruptura kapsule.
Stadij II	rak je omejen na medenico
IIa	omejen na rodila (razširjen na jajcevoda ali maternico)
IIb	zajema druge strukture v medenici
IIc	kot st. IIa in IIb, a preraščanje površine jajčnikov in/ali pozitivna citologija izpirka iz Douglasove vreče ali ascites ali ruptura kapsule.
Stadij III	rak je razširjen po trebušni votlini
IIIa	tumorska masa je v medenici, v višjem predelu trebušne votline so mikroskopski zasevki na peritoneju
-IIIb	isto kot IIIa, le da so zasevki vidni, a manjši od 2 cm
-IIIc	isto kot IIIb, zasevki pa so večji od 2 cm in/ali ima metastaze v retroperitonealnih in/ali ingvinalnih bezgavkah.
Stadij IV	rak ima oddaljene metastaze

Plevralni izliv: maligne celice morajo biti citološko potrjene. Stadij bolezni je najpomembnejši prognostični dejavnik (slika 1) (3).



Slika 1.

## Histologija

Glede na izvor malignih celic raka jajčnikov razlikujemo tri vrste:

- epitelijski,
- stromalni in
- germinalni rak jajčnikov.

Najpogostejši je epitelijski r.j., ostala dva sta redka in je njun delež manj kot 10-odstoten, klinična slika in zdravljenje drugačno.

Najpogostejši epitelijski tipi r.j. so:

- papilarni serozni adenokarcinom,
- endometrioidni adenokarcinom,
- mucinozni adenokarcinom,
- svetlocelični (*clear cell*) adenokarcinom,
- nediferencirani adenokarcinom,
- mešani tip.

Prognoza je najugodnejša pri mucinoznem tipu, ker se pojavi praviloma kot tumorska masa v medenici in se redkeje razširja v zgornji del trebuha (nižji stadij).



Na prognozo bolj kot histološki tip vpliva diferenciacija tumorja, ki praviloma pomeni biološki maligni potencial. Bolnice s slabo diferenciranimi tumorji (stopnja 3) imajo ne glede na histološki tip slabše preživetje.

Poleg stadija bolezni je najpomembnejši prognostični dejavnik radikalnost kirurškega posega. Če ni mogoča resekcija vseh tumorskih mas, je prognoza za preživetje slaba.

Eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov je tudi stanje zmogljivosti, t.i. *performans status*, ki ga ocenjujemo po raznih lestvicah. Dobro stanje zmogljivosti pomeni, da je bolnica sposobna opravljati vsa dela. Ker je zdravljenje r.j. maksimalno obremenjujoče, je pogoj, da bolnico sploh lahko zdravimo, njena dobra kondicija.

Starost je zelo pomembna in boljše preživetje imajo mlajše bolnice – po 70. letu starosti je preživetje pod 20 % tudi zato, ker je obseg možnega zdravljenja manjši kot pri mlajših. Starejše bolnice imajo praviloma slabše stanje zmogljivosti, oslavljen imunski sistem.

Neraziskana velika neznanka, ki najpomembneje vpliva na prognozo, pa je biološki maligni potencial tumorja. Ta odloča, kako se tumor širi, metastazira ali ne in kako se odziva na terapijo (kemosenzitivnost), se po zdravljenju ponovi ali ne. Če razširjeni tumor ne reagira na sistemsko zdravljenje, je smrt neizbežna. Tudi vsaka ponovitev bolezni je neozdravljiva.

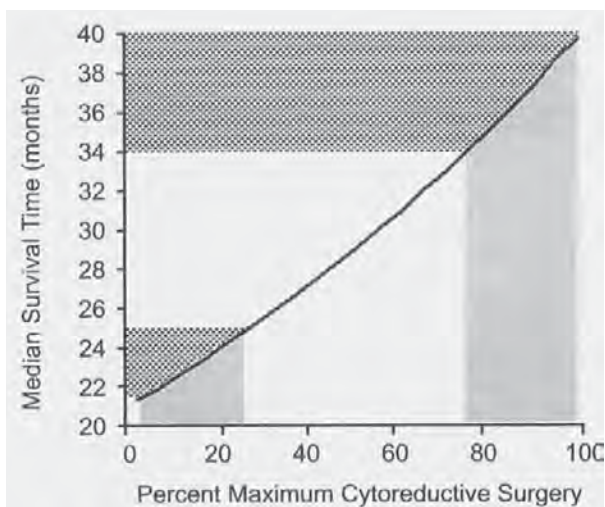
## ZDRAVLJENJE

Kirurški poseg z odstranitvijo vseh tumorskih mas (citoreduktivna kirurgija, v anglosaksonski literaturi imenovana *debulking*) je pogoj za ozdravitev. Kirurgija r.j. spada med najzahtevnejše in bolnice z razširjeno boleznijo sodijo v specializirane centre, kjer so sposobni kirurgi in odlična predoperacijska diagnostika in priprava na operacijo ter vrhunška pooperacijska intenzivna nega.

Standardna operacija je histerektomija z adneksi, apendektomija in omentektomija. Če je stadij začetni, je treba narediti številne biopsije in izpirke zaradi zamejevanja. Od standardne operacije odstopamo samo pri mladih bolnicah, ki želijo še zanositi, a le če se prepričamo, da gre za stadij Ia (natančno zamejevanje). Takrat pustimo maternico in preostale zdrave adneксе na mestu.

Pri operaciji bolnic z razširjenim rakom kirurg oceni in natančno opiše vse tumorske mase v trebuhu (pozicijo in velikost) in odstrani vse tumorje iz trebušne votline in retroperitoneja (metastaze v bezgavkah). Samo v nekaterih centrih odstranjujejo tudi prizadeti peritonej (peritonektomija), resek-

cija prizadetega črevesa pa je standardni postopek. Preživetje bolnic je neposredno odvisno od radikalnosti operacije oziroma velikosti ostanka (slika 2 in 3) (3–6).



Slika 2.

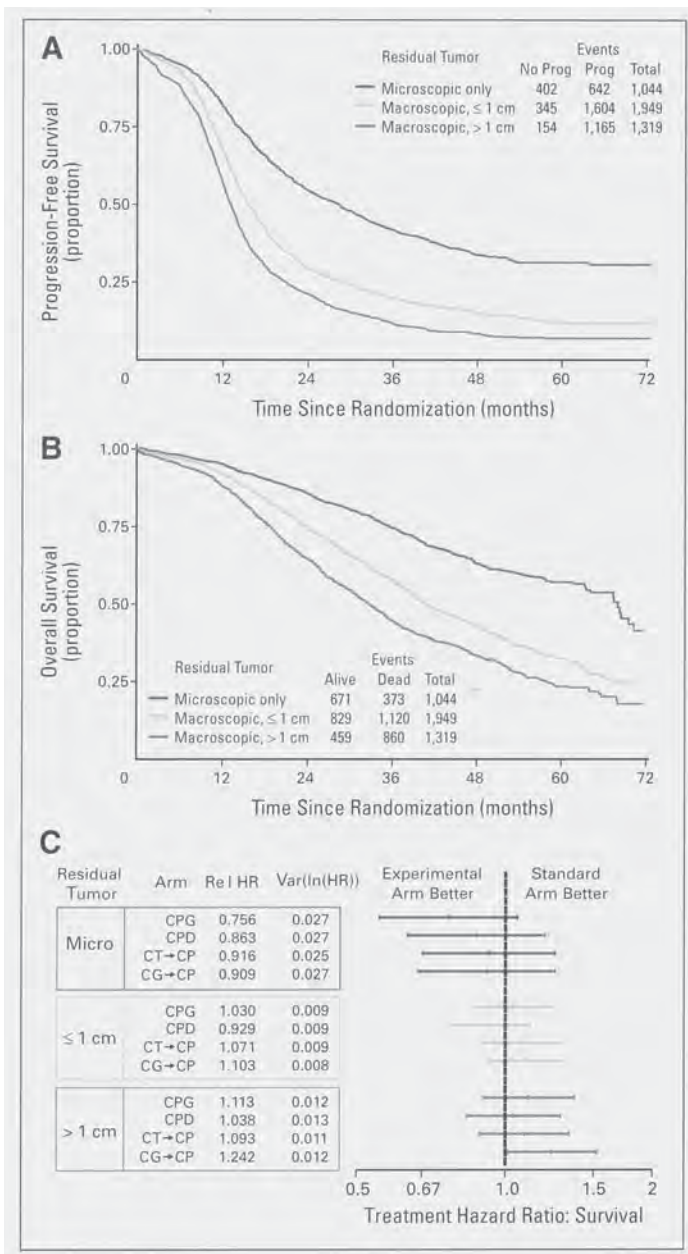
Optimalni ostanek je 0 cm, suboptimalni je do 1 cm, vse kar je več, je nezadostno.

Tako radikalna kirurgija ni mogoča pri vseh bolnicah z razširjenim rakom. Prvi pogoj je dobra kondicija bolnice, nato sledi ocena operabilnosti.

Kljub slikovnim preiskavam šele pogled v trebušno votlino pove, ali je možna optimalna citoredukcija, zato pri vprašljivi operabilnosti vedno naredimo diagnostično laparoskopijo (tudi minimalno laparotomijo) in nadaljujemo z laparotomijo.

Če ocenimo, da optimalna resekcija ni možna ali je preveč tvegana (mejno operabilni tumorji, slabo stanje zmogljivosti), naredimo le biopsije, od operacije odstopimo in bolnica bo začela zdravljenje s kemoterapijo (3, 7). Postopek imenujemo neoadjuvantna kemoterapija (KT) in po nekaj ciklih KT s preparati platine sledi t.i. sekundarni *debulking*, operacija, ki mora biti citoreduktivna (brez ostanka), sicer nima smisla. Bolnica po operaciji znova dajemo KT.

Študije EORTC in GOG kažejo, da je preživetje enako kot s primarno kirurgijo, zapletov je bistveno manj, ker je tumorjev manj in so manjši, zato je večji tudi delež optimalne citoredukcije.

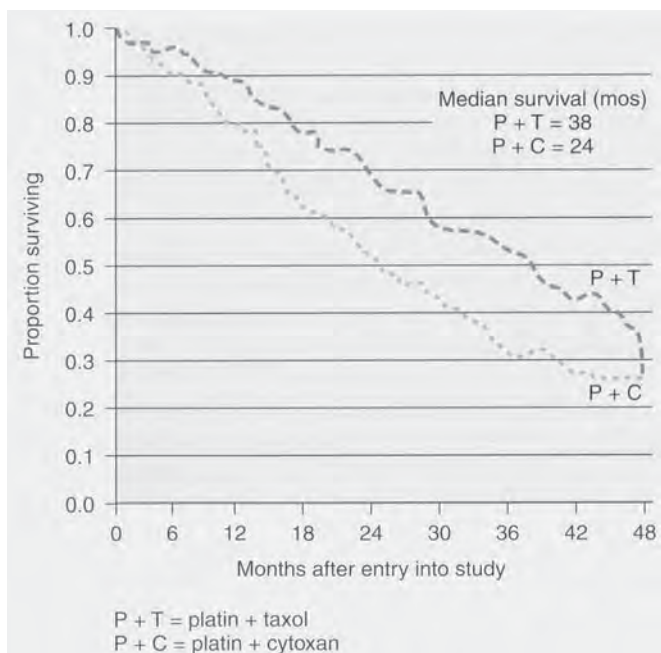


Slika 3.

Standardni postopek ostaja radikalna primarna citoreduktivna kirurgija in nato adjuvantna KT, sekundarni *debulking* priporočajo za stadije IIIc in IV. Prednost sekundarnega debulkinga je tudi ta, da ocenimo učinek KT (zmanjšanje tumorjev spremljamo klinično in s padanjem vrednosti Ca 125) in je bolnicam s kemorezistentnim tumorjem prihranjena operacijska travma. Če je tumor rezistenten na KT, sta primarna in sekundarna kirurgija brez smisla.

Kirurgija je torej ključni del zdravljenja raka jajčnikov, vendar je zadostna le pri stadiju Ia in Ib. Bolj razširjeno bolezen moramo dodatno zdraviti s sistemsko kemoterapijo.

Najučinkovitejši citostatiki za zdravljenje raka jajčnikov so preparati platine. Ti so v osemdesetih letih prejšnjega stoletja pomenili pomembno novost in revolucionarno izboljšanje preživetja. Standardna kemoterapija je kombinacija dveh citostatikov; v devetdesetih letih so preparatom platine dodali paklitaksel, ki je zamenjal ciklofosamid. Že več kot desetletje je standard karboplatin in paklitaksel (slika 4) (3).



Slika 4.

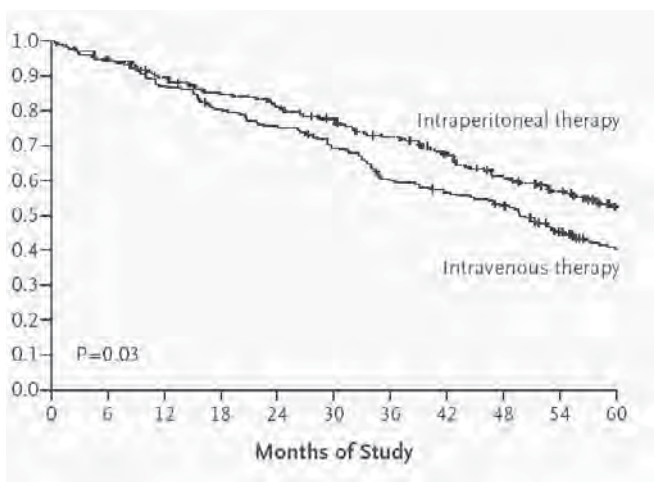
Bolnice dobivajo citostatike ambulantno vsak tretji teden. Običajno zadošča 6 ciklusov KT.

Učinek KT ocenjujemo s trajanjem prostega intervala (do ponovitve bolezni) in z dolžino preživetja v mesecih. Odziv na KT (*response rate*) je pozitiven pri 80 % bolnic, ki imajo ostanek raka po operaciji, popolnoma izginejo tumorji pri polovici. Na žalost je petletno preživetje kljub temu slabo, okrog 20-odstotno, zaradi recidivov in pojava rezistence na KT.

Po optimalni kirurgiji brez ostanka in adjuvantni KT je petletno preživetje 60–70-odstotno (različne študije).

Kombinacija KT je toksična za kostni mozeg in ledvice in zato je potreben skrben nadzor. Pojavljajo se tudi alergije, vendar velika večina bolnic KT dobro prenaša. Zelo neprijetna, kar dolgotrajna posledica KT, je okvara senzibilitete na akrah.

Da bi izboljšali preživetje, preskušajo številne nove kombinacije citostatikov (3, 6) in biološka zdravila ter možne nove poti aplikacije že preskušeno uspešnih citostatikov. Obeta biološko zdravilo bevacizumab (zaviralec angiogeneze, agens anti-VEGF) in je v fazi preskušanja (8), kot način zdravljenja pa se uveljavlja intraperitonealna aplikacija citostatikov – najpogosteje cisplatina (9, 10), hipertermija (aplikacija pregretega citostatika v trebušno votlino, neposredno po citoreduktivni operaciji – HIPEC) (11). Vsa ta nova zdravila in načini zdravljenja imajo omejeno uporabnost zaradi preveč škodljivih stranskih pojavov in ne sodijo v standardno zdravljenje (slika 5).



Slika 5.

## **PONOVITEV BOLEZNI ALI RECIDIV, RELAPS**

Po zaključku zdravljenja stanje bolnic kontroliramo v določenih časovnih intervalih z ginekološkim pregledom in merjenjem Ca 125. Praviloma vrednost Ca 125 naraste, preden se pojavijo simptomi ponovitve bolezni.

Čim višji je bil stadij bolezni, čim slabša je bil diferencijacija raka in čim večji velik ostanek bolezni, tem prej se bolezen ponovi. Vemo, da je relaps neozdravljiv, vendar lahko v mnogih primerih podaljšamo življenje ali olajšamo konec življenja.

Če je prosti interval (čas od zaključka zdravljenja do ponovitve) daljši od enega leta in je bila KT s preparati platine uspešna, lahko ponovno pričakujemo odziv na ta citostatik in dosežemo krajšo remisijo. Najdaljšo remisijo dosežemo, če je možno recidivni tumor v celoti odstraniti in ni rezistence na citostatike (12).

Če se bolezen ponovi zelo hitro ali začne tumor spet rasti že med samo KT, gre za rezistentno bolezen in od citostatikov ni pričakovati nove remisije. Takrat je najpomembnejša kvaliteta življenja, ki bolnici še ostane. Zdravimo in lajšamo simptome bolezni z analgetiki, antidepresivi.

Če se nabira ascites ali plevralni izliv, so potrebne izpraznitvene punkcije. Citostatike damo, če pričakujemo, da bodo zavrli potek bolezni in olajšali simptome.

Zelo pogost zaplet je ileus, ki nastane zaradi številnih tumorjev v trebuhu, ki preprečijo prehajanje črevesne vsebine. Ker gre praviloma za visoki ileus na veliko mestih, derivacija blata ni mogoča. Bolnici pomagamo z nazogastrično sondo in infuzijami, analgetiki. Najprimernejši so morfinski v kombinaciji z drugimi.

Ko se bliža konec življenja, je poleg nege in zdravlil zelo pomembna psihična podpora in pomoč svojcem. Zato so ustanovljeni timi za blažilno (paliativno) oskrbo, kjer poleg zdravnikov delujejo za to področje izobraženi medicinski tehniki, socialni delavci, psiholog. Tim pomaga pri organizaciji oskrbe na domu in je stalna zveza med bolnišnico in bolnico ter svojci.

## **ZAKLJUČKI**

Rak jajčnikov ima med vsemi ginekološkimi raki največjo smrtnost. Tri četrte bolnic ima ob odkritju bolezni visok stadij (III in IV). Nimamo učinkovitega presejanja. Zdravljenje je uspešno samo v zgodnjih stadijih s kirurgijo in kemoterapijo. Pri bolnicah z napredovalim rakom je najpomembnejši prognostični dejavnik radikalna kirurgija. Optimalna je operacija brez makroskopskega ostanka bolezni, suboptimalni ostanek je 1 cm.

Standardno zdravljenje je primarna citoreduktivna operacija in adjuvantna kemoterapija. Če ni mogoča optimalna citoredukcija, začnemo zdravljenje s kemoterapijo in nato sledi operacija, ki mora biti citoreduktivna.

Kljub visoki kemosenzitivnosti (80 %) se rak ponovi pri 80 % bolnic z napredujočim rakom. Nimamo učinkovite sistemske terapije. Standardna shema kemoterapije je kombinacija karboplatin plus paklitaksel.

Če se bolezen ponovi, ni ozdravitve. V tej fazi je za bolnico in njene bližnje zelo pomembna pomoč skupine za blažilno oskrbo.

## LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije, 2009.
2. Jacobs I, et al. Screening for ovarian cancer. A pilot randomized control trial. *Lancet* 1999; 353: 120.
3. Copeland IJ. Epithelial ovarian cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 313–67.
4. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomised phase 3 multicenter trials: by Arbeitsgemeinschaft Gynekologische Onkologie Studien-gruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'ovaire (GINECO).
5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–59.
6. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS: Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced stage ovarian cancer; A phase III trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol* 2009; 27, 1419–25
7. Vergote I, Amant F, Van Gorp T, Neven P, Berteloot P. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Oncology* 2005; 19; 1615–22.
8. Burgar RA, Sill M, Monk B et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecology Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 156–71.
9. Vergote I, Amant F, Leunen K, et al. Intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer: The con view. *Oncologist* 2008; 13: 410–14.
10. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
11. Roviello F, Pinto E, Corso G, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102: 256–63.
12. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *ANN Surg Oncol* 2006; 13: 1702–10.

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV

*Olga Cerar*

V obdobju 2001–2005 je bilo v Sloveniji več kot 80 % primerov raka jajčnikov obravnavano tudi s sistemskim zdravljenjem. In čeprav je rak jajčnikov tretji najpogostejši ginekološki rak, je med njimi žal še vedno na prvem mestu po umrljivosti (1).

Podatki iz sveta in tudi naši objavljeni podatki kažejo, da se relativno preživetje bolnic z rakom jajčnika vendarle boljša: v zadnjih 15 letih se je 5-letno relativno preživetje popravilo za 10 %, k čemur je poleg boljše kirurgije vsekakor prispevalo tudi sistemsko zdravljenje, predvsem uvedba taksanov v multimodalno zdravljenje raka jajčnikov (2).

Po danes veljavnih smernicah za zdravljenje epiteljskega raka jajčnikov v Sloveniji in razvitem svetu le malo bolnic s stadijem FIGO I.A in B (dobro diferencirani epiteljski tumorji) ne potrebuje sistemskega zdravljenja, vse ostale pa naj bi po optimalnem kirurškem zdravljenju prejemale tudi sistemske citostatike.

Kljub opaznemu napredku pa seveda z rezultati zdravljenja raka jajčnikov nismo zadovoljni. Mediana preživetja – samo 3 leta, srednji čas do ponovitve bolezni – 15 mesecev, od nas zahtevata, da poskušamo z novimi spoznanji – izboljšano kirurgijo, boljšo kemoterapijo in uporabo novih zdravil v zdravljenju – rezultate izboljšati. Ocenjujemo, da smo na dobri poti, saj približno 30 % naših bolnic že zdaj preživi več kot 10 let, kar je že mera za dolgo preživetje.

Za prvo zdravljenje raka jajčnikov še vedno velja »zlati« standard: po operaciji kombinacija dveh citostatikov – preparati platine in taksani, najpogosteje paklitaksel + karboplatin.

Leta 2008 so bili objavljeni izsledki raziskave EORTC po protokolu 55971. Potrdili so, da je pri inoperabilnih rakah jajčnikov smiselno najprej sistemsko zdravljenje in nato operacija (kar je bila tudi naša praksa), saj se tako zagotovijo optimalni kirurški rezultati, zmanjša pooperacijska morbiditeta in izboljša življenje teh bolnic (4).

V svetu so poskušali že na več načinov izboljšati rezultate zdravljenja. Med drugim so standardnemu dvojčku dodali tretji citostatik, vendar kombinacije treh niso dosegale boljših rezultatov kot tako imenovani »zlati« standard paklitaksel in karboplatin (5).



Nekatere raziskave so nakazovale, da je mogoče po zaključenem pooperacijskem sistemskem zdravljenju smiselno še vzdrževalno zdravljenje, ker naj bi le-to podaljšalo čas do ponovitve bolezni. Vendar rezultatov ni bilo mogoče ponoviti, vzdrževalno zdravljenje pa je povezano tudi s precej stranskimi učinki (6).

V zadnjem času preučujejo kemoterapijo (KT) večje intenzitete. V neki japonski raziskavi so dajali standardne citostatike, vendar v krajših intervalih; dosegli so boljše rezultate kot s standardnim dvojčkom paklitaksel + karboplatin. Raziskavo ponavljajo v Ameriki in Evropi, na rezultate še čakamo (7).

Že dolgo časa vemo, da je pri raku jajčnikov smiselno dajati sistemska zdravila v trebušno votlino, saj preparati platine prehajajo 1–3 mm skozi oboleli peritonej. Doslej pa še nismo odkrili primernega načina dajanja citostatikov. Pred dvema letoma objavljena študija na ASCO o pooperacijskem zdravljenju raka jajčnikov s sistemsko terapijo intravensko in intraperitonealno je pokazala, da se lahko na ta način doseže bistveno podaljšanje preživetja. Žal pa je intraperitonealno KT zaključilo le 60 % bolnic. Še vedno je zelo veliko težav z aplikacijo zdravila – predvsem še ni odgovorov na vprašanja o najboljšem načinu, času dajanja, lokaciji katetrov, ki se uporabljajo za taka zdravljenja....(8).

Na letošnjem sestanku ASCO so predstavili prvo raziskavo, ki je pokazala dobrobit v primarnem zdravljenju raka jajčnikov z dodatkom tarčnega zdravila bevacizumab. To je že znano tarčno zdravilo in preprečuje angiogenezo – tvorbo patološkega ožilja. Uporabljamo ga že za zdravljenje raka prebavil, raka dojk, objavljeni so tudi rezultati zdravljenja žleznih rakov pljuč (9).

Zdravilo je v fazi registracije v ZDA, v Evropi pa čakamo na rezultate druge evropske študije, katere rezultati bodo objavljeni na letošnjem kongresu ESMO v začetku oktobra v Milanu.

Veliko bolnic z rakom jajčnikov bo doživelo ponovitev bolezni, ki je neozdravljiva. Vendar je rak jajčnikov še vedno bolezen, ki je zelo občutljiva na citostatike. Po tem sodi med izjeme v solidnih tumorjih. Pogosto ga je celo mogoče zdraviti z istimi citostatiki, kot smo jih uporabili v primarnem zdravljenju.

Recidive raka jajčnikov razvrščamo po času do ponovitve bolezni v *refraktarne*, ko bolezen napreduje že med prvim zdravljenjem oz. tik po njem. Druga skupina so *rezistentne oblike*; bolezen se ponovi manj kot 6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju. Tretja skupina so primeri, ko se bolezen ponovi po več kot 6 mesecih od zaključenega zdravljenja, četrta pa je *zelo senzibilna skupina*, ko se bolezen ponovi 12 in več mesecev po zaključenem zdravljenju. Izbira ponovnega sistemskega zdravljenja je odvisna od uvrstitve primera v eno od teh skupin.

Za rezistentne oblike najpogosteje uporabljamo liposomski doksorubicin, med novejšimi citostatiki tudi topotecan, gemcitabin oz. starješi etopozid. Pri senzitivnih oblikah danes v prvem zdravljenju najpogosteje uporabljamo dvojček liposomski doksorubicin in karboplatin, kar je kot ugodno kombinacijo potrdila tudi raziskava CALYSO (10).

Pri izbiri zdravljenja recidivnega raka jajčnikov se moramo vedno zavedati svojih ciljev: predvsem zmanjšati simptome ponovitve bolezni, izboljšati kakovost preostalega življenja bolnice, podaljšati čas do kliničnega napredovanja, izboljšati preživetje in na koncu doseči objektivni odziv.

Pri odločitvi o zdravljenju recidivnega raka jajčnikov tako upoštevamo poleg že omenjene občutljivosti bolezni na preparate platine še stranske učinke poprejšnjega zdravljenja, stranske učinke predvidene sistemske terapije, seveda pa tudi želje bolnic. Vedno se za način zdravljenja in ukrepe ob napredovanju bolezni odločimo po dogovoru z bolnico.

## LITERATURA

1. Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2009.
2. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuard G, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Suppl 2): 144–8.
3. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian. V.1. 2007. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
4. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Sardi JE, Ehlen T, et al. EORTC-GCG/NCIC - CTG randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIC-IV ovarian, Fallopian tube and peritoneal cancer. Planery presentation at the 12th Biennial meeting International Gynecological Cancer Society IGCS, Bangkok, Thailand, 2008 Oct 25–28 (abstract). <http://www.multiwebcast.com/igcs/2008/12th/2717/ignace.b.vergote.eortc-gcg.ncic-ctg.randomised.trial.comparing.primary.html>
5. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: A phase III trial of the Gynecologic cancer intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419–25.
6. Vasey PA. Ovarian cancer: Front-line standard treatment in 2008. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 7): vii61–6.
7. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every weeks for advanced ovarian cancer: A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331–8.
8. Vermorken JB. Intraperitoneal chemotherapy in advanced ovarian cancer: Recognition at last. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 10): 241–6.
9. Martin L, Schilder R. Novel approaches in advancing the treatment of epithelial ovarian cancer: The role of angiogenesis inhibition. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2894–901.
10. Vermorken JB. Second-line randomized trials in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 (Suppl 1): 59–66.

# POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKOV SEČIL

*Andrej Kmetec*

## UVOD

Zdravljenje rakov sečil postaja z uvedbo novih zdravil in spoznanj na tem področju vse bolj kompleksno in interdisciplinarno in zahteva tesno sodelovanje med urologi, onkološkimi internisti in radioterapevti. Pozablja pa se pogosto na bolnike, ki se po končanem zdravljenju morajo soočiti s fizičnimi in psihičnimi posledicami ter poslabšanjem kvalitete življenja. V veliki meri je zdravljenje rakov sečil še vedno v osnovi kirurško, zato mora operater poznati, predvideti in svetovati bolniku ter ga opozoriti na morebitne posledice, ki lahko nastopijo po končanem zdravljenju.

## RAK LEDVIC

Med ledvičnimi tumorji, ki jih najdemo z ultrazvočno in računalniškotomografsko (CT) preiskavo, je sicer 80–85 % ledvičnega raka, čeprav tudi nekateri tumorji, ki so manj maligni zrastejo lahko v veliko tumorsko gmoto (1). Ledvični rak ni enotna bolezen, poleg ledvičnega adenokarcinoma lahko zraste tudi urotelijski rak v večjo tumorsko gmoto. Zato je za izbiro vrste zdravljenja in napoved izida boleznin poleg standardnih slikovnih preiskav priporočljivo opraviti tudi biopsijo tumorja. Poleg ultrazvočno (UZ) vodene se uveljavlja tudi CT-vodena biopsija. Ledvični tumorji so namreč eni zadnjih tumorjev, kjer se odločamo za zdravljenje večinoma na osnovi slikovnih preiskav (2). Izid boleznin in kasne posledice zdravljenja so v veliki meri odvisne od prognostičnih dejavnikov, ti pa so anatomske (klasifikacija TNM, zajete bezgavke ali nadledvičnica), histološke (histološki tip tumorja, stadij) in klinične (stanje zmogljivosti, kaheksija) ter molekulske označevalci (3). Med molekulske označevalce, ki bi lahko napovedovali izid boleznin in tudi pozne posledice zdravljenja, sta predvsem karboanhidraza IX in skupina proteinov VHF. S pomočjo vseh teh dejavnikov bi lahko napovedali in izbrali najustreznejši način zdravljenja (4). Na osnovi preiskav se odločamo lahko za kirurško zdravljenje, kot so radikalna nefrektomija, delna nefrektomija, ali le za arterijsko embolizacijo tumorske mase, radiofrekvenčno ablacijo tumorja, tarčno zdravljenje, lahko pa tudi le za nadzorovano opazovanje. Pred kirurškim posegom je treba vedno oceniti delovanje druge ledvice, da se lažje odločimo za vrsto kirurškega posega (5).

Med kirurškimi poznimi posledicami so predvsem ponovitev bolezni v bezgavkah na mestu odstranitve, bolečine v hrbtenici in patološki zlomi zaradi kostnih zasevkov. Po delni nefrektomiji pride lahko zaradi poškodbe ledvičnih žil do motnje prekrvitve in poznejšega odmrtja preostalega dela ledvice. Na mestu kirurškega reza lahko nastane kila, izboklina moti bolnika in ga bega, ker se boji ponovitve bolezni. Druge posledice so predvsem zmerna do huda ledvična odpoved z elektrolitskimi motnjami, kot je lahko zvišana raven K<sup>+</sup>, arterijska hipertenzija, kronična anemija in hujšanje.

Če se odločimo le za embolizacijo tumorske mase, lahko pride po nekaj tednih ali mesecih zaradi nepopolnega odmrtja tumorja ponovno do njegove rasti in krvavitve iz sečil. Neredko se pokažejo pri teh bolnikih po zdravljenju nepojasnjene bolečine, kljub temu da ne odkrijemo ponovitve bolezni. Nekontrolirano jemljejo nesteroidne analgetike, ki še dodatno poslabšajo ledvično delovanje in s stranskimi učinki ogrožajo zdravje.

Pozne posledice tarčnega zdravljenja razsejanega raka ledvic so predvsem utrujenost, hipertenzija, tekoče blato, mukozitis, trombembolije, zavora kostnega mozga in tako imenovani *hand-foot syndrome*, ki se kaže kot pordelost, otekline in mehurčki na dlaneh rok in stopal (6).

Zelo pomemben je reden nadzor stanja bolnikov po protokolu, ki priporoča pregled in laboratorijske preiskave na pol leta, redno naslednjih pet let, vsakega pol leta rentgenogram pljuč in enkrat letno CT. Glede na prognozične dejavnike in s tem ogroženost bolnika za lokalno ponovitev ali razsoj bolezni pa je potrebna ultrazvočna ali CT-preiskava na pol leta (7).

## **RAK SEČNEGA MEHURJA**

Pri več kot 70 % bolnikov z rakavimi izrastki v mehurju gre za mišično neinvazivne oblike z velikim ali majhnim malignim potencialom. Za vse oblike je značilno, da se v petih letih ponovijo v 50–70 % in v manjšem deležu tudi napredujejo v mišično invazivno obliko (8). Začetno zdravljenje je transuretralna resekcija (TUR), ki je lahko le diagnostična ali pa tudi terapevtska, če je možna popolna resekcija tumorja mehurja.

Če se tumor v sečnem mehurju pogosto ponavlja, ima bolnik stalne bolj ali manj pogoste krvavitve in težave z uriniranjem, ki se kažejo kot znaki draženja mehurja. Potrebne so pogoste preiskave, zlasti cistoskopija (vsak 3. mesec) in zaporedne operacije TUR. Kakovost življenja se mu tako bistveno poslabša. Pogostejše TUR povzročajo na sluznici mehurja brazgotine, vezivno tkivo poslabša raztegljivost sečnega mehurja in zmanjša njegovo prostornino, kar povzroči dodatne motnje uriniranja. Pri ponovnih in pogostejših operacijah se lahko tudi zgodi, da se pri TUR predre stena mehurja, ker

se njegova debelina stanjša in je neelastična. Predrtje stene lahko pomeni razsoj in slabši izid bolezni, zato je treba zaplet čim prej ugotoviti in z odprto kirurško metodo zašiti steno sečnega mehurja.

Zaradi zmanjšanja možnosti ponovitve bolezni in v terapevtske namene dajemo v sečni mehur zdravila, kot je citostatik mitomicin in BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*). BCG je inaktivirana, vendar živa oblika *Mycobacterium tuberculosis*, zato lahko pride do zapletov in posledic, zlasti če se ne držimo strogo navodil (začetek zdravljenja vsaj 2 tedna po TUR, brez okužbe sečil ali povišane temperature). Pri 1 % bolnikov se pojavi med zdravljenjem z BCG ali po njem visoka temperatura, sepsa, pulmonitis, pljučni granulomi in hepatitis. Gre za sistemsko razširitev mikobakterij in delno tudi za imunsko reakcijo bolnika, ki jo sprožijo citokini (9). V takih primerih je potrebno zdravljenje s tuberkulozistiki. Bolnik pa se mora tudi strogo držati navodil ravnanja z izločkom, sicer lahko okuži tudi svojce.

Radikalna cistektomija je običajen način zdravljenja mišično invazivnega raka sečnega mehurja in tudi pri nekaterih bolnikih z mišično neinvazivnim rakom visoke stopnje malignosti, bodisi kot začetno zdravljenje ali po ponovitvi bolezni zaradi neuspešnega zdravljenja z ohranitvijo mehurja (11). Ker gre za zahteven kirurški poseg, ki zajame spodnji del sečil, bezgavke in črevesje, so zgodni in pozni zapleti pogostejši, med 19 in 64 %, s tem pa so povezane tudi pozne posledice zdravljenja (12). V veliki meri so posledice odvisne tudi od vrste izpeljave seča, kot so: izolirana vijuga črevesja z urostomo in vrečko, kontinenten rezervoar iz črevesja ali ortotopni mehur.

Zgodnje posledice kirurškega posega so dobro znane, to so uhajanje seča iz povezav sečevodov s črevesno vijugo ali puščanje povezav na črevesju. Kasneje se pojavi lahko zapora črevesja z ileusom zaradi prirastlin v trebušni votlini. V zgodnjem ali poznejšem obdobju okrevanja se pojavi v 8 % globoka venska tromboza in pljučna embolija zlasti, če nima bolnik dolgotrajne protitrombotične zaščite. V enakem deležu se pojavlja tudi večja limfokela, ki jo je včasih treba kirurško izprazniti (13–15).

Pozne posledice zdravljenja se kažejo predvsem kot zožitve sečevodov na povezavah s črevesjem, kar ima za posledico hidronefrozo in ledvično odpoved. Stanje rešimo z vstavitvijo nefrostome in notranjih opornic, z balonsko razširitvijo ali operacijo. Pri rekonstrukciji mehurja s črevesjem se v 15 % naredijo kamni, zlasti v rezervoarju, izoblikovanem iz črevesja. Vzrok je zastoj seča, kronična okužba in alkalizacija seča, včasih tudi tujki, zastali sluz in večje izločanje fosfatov, sulfatov in magnezija ob zmanjšanem izločanju citratov (16).

Presnovne motnje se pokažejo predvsem tam, kjer je seč v stiku z večjo površino črevesne sluznice. Hiperkloremična presnovna acidoza nastane zaradi čezmerne absorpcije klorovih in amonijevih ionov, predvsem pri

rekonstrukciji z debelim črevesom (v 15 %), redkeje s tankim črevesom – ileumom. Popravimo jo z dodajanjem bikarbonatov, navadno s sodo bikarbono, ki pa povzroča slabšo prebavo in meteorizem (17). Hipokaliemija se pojavi zlasti v povezavi z ledvično odpovedjo in večjim izločanjem kalija skozi črevo. Hipokalcemija je posledica acidoze, ki se kompenzira z izmenjavo vodikovih in kalcijevih ionov v kosteh. Kalcij se izplavlja iz kosti, ledvice pa nimajo sposobnosti resorbirati kalcij. Nastane osteoporoza, ki se kaže s posedanjem vretenc in patološkimi zlomi kosti.

Pri obsežni resekciji ileuma, ki je daljša kot 60 cm, je motena resorpcija žolčnih kislin, ki se na tem delu ileuma ponovno resorbirajo. Jetra ne morejo s sintezo dohiteti izgube žolčnih kislin, zato se pojavi motnja v resorpciji maščob; pojavita se tekoče svetlo blato in steatoreja. Izguba končnega dela ileuma, ki je daljša kot 60 cm, povzroči tudi motnjo v resorpciji vitamina B12, ki se sicer izloča iz jeter in se tudi v tem delu ileuma resorbira. Telesne zaloge vitamina B12 sicer zadostujejo za tri do šest let, zato se posledice pomanjkanja pokažejo pozno kot periferna nevropatija, atrofija optičnega živca, demenca in degenerativne spremembe hrbtenjače. Zaradi izločitve dela ileuma iz prebavnega sistema je motena presnova maščob, raven serumskega holesterola se zniža, naraščajo pa trigliceridi, in sicer glede na dolžino izločenega ileuma (18).

## RAK PROSTATE

Rak prostate je navadno dolgotrajna, kronična bolezen, kar pomeni, da živijo moški s to boleznijo lahko kar precej let, zato tako zgodnje, predvsem pa pozne posledice zdravljenja zelo pomembno vplivajo na kakovost življenja. Možnih je več načinov zdravljenja. Pri lokaliziranem raku je najpogostejša oblika zdravljenja radikalna prostatektomija ali obsevanje. Pri napredovali obliki pa hormonsko zdravljenje, s katerim znižamo androgene v krvi ali preprečimo njihovo delovanje na tkivo prostate. Z naraščanjem števila bolnikov, predvsem pa možne ponovitve bolezni tudi po več letih, je treba stanje bolnikov redno nadzorovati, spoznati pozne posledice zdravljenja in jim zboljšati kakovost življenja.

**Kirurške posledice radikalne prostatektomije.** Med samo operacijo se lahko poškodujejo tkivne strukture v okolici, kar povzroči težje ali lažje pozne posledice. V 0,5–1,4 % pride do poškodbe obturatornega živca, ki se po operaciji kaže kot nezmožnost pritegnitve (addukcije) noge na strani poškodbe. Če se opazi poškodba že med operacijo, se živec lahko zašije, da se počasi regenerira. V 0,3–3,8 % je termično ali mehanično poškodovan rektum; pozneje lahko nastane fistula, to je povezava med debelim črevesom in mehurjem, tako d seč izteka z blatom. Lahko se naredi tudi

ognojek ali pojavi nenadno septično stanj (19, 20). V 0,5–17,5 % nastane kot pozna posledica operacije zožitve na mestu povezave med mehurjem in sečnico, kar povzroči motnje v odtekanju seča in tudi popolno zaporo seča. Vzroki nastanka zožitve so iztekanje seča na mestu povezave, krvavitev, okužba in poprejšnje operacije zaradi benignega povečanja prostate (21).

Najpogostejši pozni posledici radikalne operacije prostate sta uhajanje seča in motnje erekcije. Analiza je pokazala, da je več vzrokov za pojav in vrsto uhajanja seča po operaciji. Tako je pomembna starost, ohranitev funkcionalne dolžine sečnice, ohranitev živčno-žilnega snopa, ohranitev vratu mehurja, povezava med mehurjem in sečnico in tudi prejšnja TUR prostate (22, 23). Uhajanje seča deluje na bolnika pogosto depresivno, saj je neprijetno nositi plenice ali druge pripomočke, vendar se lahko stanje izboljša tudi po 1 do 2 letih, zato je priporočljivo počakati z različnimi kirurškimi posegi vsaj eno leto po operaciji (24). Pred dodatnimi posegi ali zdravljenjem je treba opraviti še razne diagnostične preiskave, kot so cistoskopija in urodinamske preiskave, s katerimi ugotovimo stopnjo in vrsto uhajanja seča.

Motnje erekcije nastanejo predvsem zaradi neustrezne kirurške tehnike in poškodbe živčno-žilnega snopa, vendar je ohranitev potence odvisna tudi od stadija in razširjenosti raka, starosti bolnika in težav z erekcijo, ki jih je imel bolnik že pred operacijo. Erekcija se postopoma zboljša ali povrne tudi po enem letu in pol (25, 26). Vendar lahko se v tem času lahko zaradi slabše prekrvljenosti brecilnih teles začne razraščati vezivo, raztegljivost mišic v brecilih se poslabša; slednje lahko preprečimo z zgodnjo uporabo, že mesec dni po operaciji, zaviralcev fosfodiesteraze 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) (27). Kasneje, če se erekcija ne povrne, so možni še drugi načini zdravljenja, včasih je potrebna tudi vstavev penilne proteze.

**Posledice obsevalnega zdravljenja.** Pri zunanjem obsevanju prostate je lahko, zlasti če gre za lokalno napredovalo obliko raka, zajeto tudi sosednje tkivo, zlasti vrat mehurja, debelo črevo in tudi živčno-žilni snop. Težave se prvih nekaj tednov kažejo le kot čezmerno aktiven sečni mehur, po mesecih ali letih pa se razvije radiacijski cistitis, ki se kaže kot občasne lažje ali težje krvavitve z znaki draženja. Po nekaj letih opazimo tudi skrčenje mehurja, njegova prostornina se postopoma zmanjša. Podobne težave se pojavijo tudi na debelem črevesju (radiacijski proktitis) (28). Težave z erekcijo nastopijo postopoma in počasneje, z meseci ali leti po obsevanju se le še večajo.

Pri intersticijskem obsevanju gre za vnos raznih radioaktivnih snovi v prostato. Težave zaradi radiacijskega cistitisa in proktitisa so manjše, izrazite so predvsem prvih 60 dni, po nekaj mesecih se umirijo. Urorektalna fistula, kot resna posledica intersticijskega obsevanja, lahko nastane pri 1 % bolnikov



(29). Tudi izguba erekcije, podobno kot pri zunanjem obsevanju, je postopna, povprečno se pojavi po šestih mesecih (30).

**Posledice hormonskega zdravljenja.** Hormonsko zdravljenje uvedemo ob ponoviti bolezni po začetnem zdravljenju ali pri razširjenem raku prostate. V obeh primerih je zdravljenje navadno dosmrtno. Namen zdravljenja je znižati koncentracijo testosterona v krvi s kemično kastracijo z LHRH-agonisti ali s kirurško kastracijo. Pozni znaki zdravljenja so posledica pomanjkanja testosterona in se kažejo kot vročinski valovi, slabokrvnost, splošna utrujenost, ginekomastija, osteoporozna, ledvična odpoved, srčna odpoved in tudi motnja erekcije (31, 32). Že po šestih mesecih zdravljenja se pokažejo znaki osteoporoze, zveča se zlasti nevarnost za patološke zlome kosti (33). Poleg večjega vnosa kalcija in vitamina D naj bi tudi nekateri bisfosfonati delovali preventivno, zlasti pri bolnikih, ki se dolgo zdravijo z LH-RH-agonisti in preprečevali izgubo kostne gostote (34). Zaradi znižanja testosterona se pojavijo tudi spremembe v presnovi maščob, zviša se raven celokupnega holesterola in trigliceridov, koncentracija inzulina v serumu se lahko zviša za 26 %, občutljivost na inzulin pa zmanjša (35). Poleg sladkorne bolezni je predvsem srčno žilna bolezen pogosto glavni vzrok smrti (36). Dolgotrajno znižanje vrednosti testosterona povzroči tudi kognitivne motnje, pešanje spomina, depresijo in pospeši nastanek demence. Pri bolniku se v polni meri razvije metabolni sindrom, značilen za sekundarni hipogonadizem.

Zdravljenje le z **antiandrogeni** kot monoterapijo ima tudi določene **pozne posledice**, ki se kažejo predvsem kot boleča ginekomastija, hepatotoksičnost, pri steroidnih antiandrogenih tudi izguba libida, motnje vida, globoka venska tromboza in srčno popuščanje, lahko pa tudi driske in splošno utrujenost (37).

## RAK MOD

Rak mod obsega le 2 % primerov raka pri moških, vendar je najpogostejša oblika raka pri moških, starih 20–40 let (38, 39). Ker je ozdravljenje med 90 % in 95 % in imajo bolniki dobro preživetje, je razumljivo, da si želijo pridobiti in ohraniti kakovost življenja kot pred zdravljenjem (40, 41). Osnovno zdravljenje je kirurška odstranitev rakastega moda, namesto njega pa vstavimo v mošnjo, predvsem zaradi psiholoških in lepotnih razlogov, umetno silikonsko protezo. V poznejšem obdobju le redko nastane okužba ali zavnitve tujka v mošnji. Dodatno zdravljenje je lahko le nadzorovanje bolnikovega stanja, kemoterapija in pri ostankih zasevkov še retroperitonealna limfadenektomija. Pozne posledice zdravljenja povzročata predvsem citostatska kemoterapija in limfadenektomija oziroma kombinacija obeh vrst zdravljenja.



**Pozne posledice citostatske kemoterapije.** Glede tveganja za koronarno srčno bolezen in toksičnost citostatikov, zlasti cisplatina na srce, so mnenja še deljena. Skupina raziskovalcev je objavila raziskavo, ki je opazovala 2.512 preiskovancev povprečno 18,5 let in ugotovila, da je v 25 letih tveganje za nastanek srčnožilne bolezni 16,5-odstotno, podobno, v 15,7 % pa so ugotovili tudi tveganje za nastanek drugega raka v telesu (42). Drugi raziskovalci teh izsledkov na manjšem vzorcu bolnikov in v krajšem času opazovanja niso mogli potrditi (43). Vsekakor pa še ni povsem jasno, ali lahko kemoterapija s cisplatinom neposredno ali posredno okvari žilni endotelij in pospeši razvoj ateroskleroze (44). Ker so našli sledi platina v plazmi tudi po 20 letih, bi lahko kronično deloval na žilni endotelij in ga postopoma okvaril. Pri 10–30 % ozdravljenih z rakom moda so našli tudi znižane vrednosti testosterona ter povezavo z metabolnim sindromom (dislipidemija, zvečan indeks telesne mase, zvišan tlak, na inzulin odporni diabetes) (45). Pri 37 % ozdravljenih se pokaže Raynaudova bolezen, to je zoženje žil na rokah, ki je predvsem posledica citostatika bleomicina, verjetno pa dodatno sproži bolezen še sinergistično delovanje cisplatina in drugih citostatikov (47). Pozna posledica je tudi motena spermatogeneza in zmanjšana oploditvena sposobnost. Treba pa je vedeti, da so že ob postavitvi diagnoze ugotovili skoraj pri polovici bolnikov moteno spermatogenezo, oziroma, da je dvajsetkrat večja verjetnost pojava raka na modih pri moških z moteno spermatogenezo (48). Neposredno po končanem zdravljenju s kemoterapijo se pri večini moških pojavi azoospermija. Spermatogeneza se popravi pri 50 % moških v približno dveh letih, pri 80 % pa v petih (48). Vsekakor pa je tudi v poznejših letih zmanjšana oploditvena sposobnost, saj je pri tistih, ki so si želeli potomstvo, uspela oploditev po naravni poti le pri 65 % (49). Če je po končani kemoterapiji potrebna še limfadenektomija, pa se oploditvena sposobnost zmanjša še za polovico (49, 50).

Pri ozdravljenih bolnikih se pojavijo še pozni nevro- in ototoksični znaki. Čutijo parestezije, senzorične motnje na udih, motnje položaja in občutke vibracije. Težave ima lahko 20–60 % bolnikov še 6 ali več let po koncu zdravljenja (50).

Cisplatin je nefrotoksičen citostatik, vendar se lahko pojavi ne samo zgodnja, temveč tudi pozna ledvična odpoved pri 20–30 % ozdravelih moških, ledvična glomerularna filtracija pa se jim lahko zmanjša za 20–30 % kljub obilni hidraciji (51).

**Pozne posledice retroperitonealne limfadenektomije (RPL).** Po koncu ciklusa kemoterapije neseminomskega germinalnega tumorja testisa ostane lahko še preostanek zasevka v retroperitoneju. Če je večji od 1–1,5 cm je verjetno, da gre v 50 % za teratom ali v 10–20 % za živo rakasto tkivo (52). V takih primerih je potrebna še RPL, ker je možnost, da se bolezen ponovi, če gre za nekrozo tkiva manj kot 5-odstotna, pri teratomu pa med 7 in

14 % (52). Če je namreč preostanek tkiva še živo rakasto tkivo, se bolezen ponovi v 48–100 % (53). Ker gre za mlade bolnike, ki imajo dobro preživetje, je bistvenega pomena ohranitev ejakulacije. Suha ejakulacija ali retrogradna ejakulacija je bila glavna težava pri obojestranski popolni RPL zaradi poškodbe simpatičnih živcev, ki vstopajo v zgornji hipogastrični pleksus (54). Po enostranski, omejeni RPL je možno ohraniti ejakulacijo v 80 %. Po selektivni RPL (*nerve-sparing*) z ohranitvijo živcev hipogastričnega pleksusa in spodnjega mezenteričnega gangliona ter živcev nasprotne strani pa je antegradna ejakulacija lahko ohranjena v več kot 90 % (55). To je še posebej pomembno, ker se po operaciji zmanjša tudi količina izločene sperme skoraj za polovico (56). Obstaja pa pri tem načinu operacije nekoliko večja možnost ponovitve bolezni v retroperitoneju, zato je potreben reden nadzor in redno spremljanje bolnikovega stanja več let (56, 57). Če že pride do retrogradne ejakulacije, lahko pomagamo s simpatikomimetiki, kot so fenilpropanolamin, psevdoefedrin, efedrinsulfat ali imipramin. Uspeh tega zdravljenja je lahko tudi do 40-odstoten (56). Sicer pa danes vsi bolniki pred začetkom kemoterapije oddajo svojo spermatozoid v zamrznitev, da si ohranijo možnost kasnejše umetne ploditve.

## ZAKLJUČEK

Zdravljenje raka je vedno dvorezen meč, z zdravljenjem vedno nekaj pridobimo v smislu ozdravljenja ali izboljšanja preživetja, vendar se po daljšem času pokažejo neželene posledice, ki lahko poslabšajo kakovost življenja. Zato moramo načrtovanje zdravljenja dobro pretehtati, se pogovoriti z bolnikom in ga opozoriti na dobre in možne slabe strani, ki ga čakajo po končanem zdravljenju.

## LITERATURA

1. Jamal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistic 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106–30.
2. Lechevallier E. Core biopsy of solid renal masses under CT guidance. *Eur Urol* 2007; 6: Suppl 8: 540–3.
3. Lam JS, Shvarts G, Leppert JT, Figlin R, Abeldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: New frontiers in staging, prognostication and target molecular therapy. *J Urol* 2005; 173: 1853–62.
4. Beldegrun AS. Renal cell carcinoma: Prognostic factors and patient selection. *Eur Urol* 2007; 6 (Suppl 7): 499–504.
5. Kejci KG, Blute MI, Cheville JC et al. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma: Clinicopathological features predictive of patient outcome. *Urology* 2003; 62: 641–6.
6. Widakowich C, Castro G, Azambuja D, Phuong Dinh P, Awada A. Review: Side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *The Oncologist* 2007; 12: 1443–55.
7. Montie JE. Follow-up after partial or total nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 589–92.

8. Whelan P. The treatment of non-muscle-invasive bladder cancer with intravesical chemotherapy and immunotherapy. *Eur Urol* 2007; 6 (Suppl 8): 569–71.
9. Mooren FC, Lerch MM, Ullerich H, Bürger H, Domschke W. Systemic granulomatous disease after intravesical BCG instillation. *Br Med J* 2000; 320: 219.
10. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147: 596–600.
11. Babjuk M, Oesterlinck W, Sylvester R, Kaasinen R, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on muscle-non-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 54: 303–14.
12. Shabsigh A, Korets R, vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009; 55: 164–76.
13. Liedberg F. Early complications and morbidity of radical cystectomy. *Eur Urol* 2010; 8 (Suppl1): 25–30.
14. Novara G, De Marco V, Aragona M, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol* 2009; 182: 914–21.
15. Knapp MM, Lundbeck F, Overgaard J. Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 153–60.
16. Terai A, Arai Y, Kawakita M, et al. Effect of urinary intestinal diversion on urinary risk factors for urolithiasis. *J Urol* 1995; 153: 37–41.
17. Davidsson T, Akerlund S, Forsell-Aronsson E, et al. Absorption of sodium and chloride in continent reservoirs for urine: comparison of ileal and colonic reservoirs. *J Urol* 1994; 151: 335–7.
18. McDougal WS. Metabolic complications of urinary intestinal diversion. *J Urol* 1992; 147: 1199–208.
19. Sterbis JR, Brassell SA, McLeod DG. Perioperative complications of radical retropubic prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer* 2005; 4: 160–6.
20. Schraudenbach P, Bermejo CE. Management of the complications of radical prostatectomy. *Curr Urol Rep* 2007; 8: 197–202.
21. Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA. Incontinence and vesical neck strictures following radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1995; 45: 1000–6.
22. Konety BR, Sadetsky N, Carroll PR. Recovery of urinary continence following radical prostatectomy: The impact of prostate volume – analysis of data from the CAPSURE Database. *J Urol* 2007; 177: 1423–5.
23. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004; 172: 2227–31.
24. Klingler HC, Marberger M. Incontinence after radical prostatectomy: Surgical treatment options. *Curr Opin Urol* 2006; 16: 60–4.
25. Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007; 177: 1632–5.
26. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55: 58–61.
27. Mulhall JP, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med* 2004; 1 (Suppl): 86.
28. Crook J, Esche B, Futter N. Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: The patient's perspective. *Urology* 1996; 47: 387–94.
29. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, et al. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 59–67.

30. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 437–44.
31. Miyamoto H, Messing EM, Chang C. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: current status and future perspectives. *Prostate* 2004; 61 (4): 332–53.
32. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294: 238–44.
33. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 136–9.
34. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 2008–12.
35. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1305–8.
36. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007; 110: 1493–500.
37. Fourcade RO, McLeod D. Tolerability of antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *UroOncol* 2004; 4: 5–13.
38. Hughe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: A review. *J Urol* 2003; 170: 5–11.
39. Incidenca raka v Sloveniji 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut – register raka za Slovenijo, 2007.
40. Škrbinc B. Germinalni tumorji. Sodobno zdravljenje bolnikov z rakom mod. *Onkologija* 2009; 12 (2): 114–6.
41. Efsthathiou E, Logothetis C. Review of late complications of treatment and late relaps in testicular cancer. *J National Compr Canc Network*. 2006; 4 (10): 1059–70.
42. Van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 467–75.
43. Palmer SC, Carver J, Jacobs L, et al. Assessment of coronary heart disease risk in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 239s.
44. Nuver J, Smit AJ, Sleijffer DT, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in longterm survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 701–6.
45. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 2000; 355: 1075–6.
46. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3718–25.
47. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, et al. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2229–38.
48. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen at analysis. *J Urol* 2005; 174: 1819–22.
49. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1580–8.
50. Hansen SW, Helweg-Larsen S, Trojaborg W. Long-term neurotoxicity in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1457–61.
51. Fossa SD, Aass N, Winderen M, et al. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2002; 13: 222–8.

52. Albers P, Weissenbach L, Krege S, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective trial of the German Testicular cancer Study Group. *J Urol* 2004; 171: 1835–8.
53. Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al. Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1294–9.
54. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Complications of primary retroperitoneal lymphnode dissection. *J Urol* 1994; 152: 424–7.
55. Jewett MA: Nerve-sparing technique for retroperitoneal lymphadenectomy in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 449–56.
56. Jacobsen KD, Ous S, Wæhre H, Trasti H, Stenwig AE, Lien HH, et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *B J Cancer* 1999; 80 (1/2): 249–55.
57. Hendry WF, A'Hern RP, Hetherington JW, Peckham MJ, Dearnaley DP, Horwich A. Para-aortic lymphadenectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumours: Prognostic value and therapeutic benefit. *Br J Urol* 1993; 71: 208–13.

# POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKOV RODIL

*Sonja Bebar*

## UVOD

Pri zdravljenju rakavih bolezni skušamo doseči maksimalno učinkovitost z minimalnimi stranskimi učinki. Kljub temu se določenemu številu zapletov ne da izogniti. Pregledali bomo možne pozne posledice zdravljenja po kemoterapiji, radioterapiji in kirurgiji. Meja med zgodnjimi in poznimi posledicami zdravljenja ni natančno definirana. Kot pozne posledice zdravljenja opredelimo tiste, ki postanejo klinično evidentne več kot nekaj mesecev po začetku terapije.

## POZNE POSLEDICE KEMOTERAPIJE

### Mielodisplastični sindrom in akutna nelimfocitna anemija

Zaplet je bil opisan pred več desetletji pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki so bile zdravljene z alkilirajočimi agensi (1). Danes je jasno dokumentirano, da je tveganje za nastanek akutne nelimfocitne anemije pri takih bolnicah desetkrat večje, najpogosteje se bolezen razvije 4 do 5 let po citostatskem zdravljenju, tveganje za nastanek sekundarne levkemije izzveni 8 let po zaključeni kemoterapiji. Preživetje se meri v mesecih, terapija pa je neučinkovita.

Ker je večina poročil o pojavu sekundarne levkemije po zdravljenju z alkilirajočimi agensi iz ere pred cisplatinom, ostaja povezava med cisplatinom in levkemijo slabo raziskana. Po navedbah nekaterih avtorjev naj bi bilo tveganje za nastanek levkemije po zdravljenju s cisplatinom štirikrat večje. Potrebno je poudariti, da je imela večina bolnic poleg cisplatina v eri pred paklitakselom v shemi zdravljenja tudi alkilirajoči agens, najpogosteje ciklofosamid, ki je znan kot levkemogen.

### Kardiotoksičnost

Doksorubicin, ki se uporablja pri zdravljenju ginekoloških rakov, je dokazano kardiotoksičen. Incidenca subklinično ali klinično izraženih simptomov je premo sorazmerno odvisna od kumulativne doze apliciranega doksorubicina (2). Če le-ta preseže  $550 \text{ mg/m}^2$ , se motnje v delovanju srca pojavijo v 1–10 %. Težave so pogostejše pri ljudeh z anamnezo arterijske hipertenzije, po obsevanju mediastinuma ali pri starejših od 70 let.

## **Pulmonalna toksičnost**

Bleomicin, ki spada v skupino protitumorskih antibiotikov, se pogosto uporablja. Njegov zelo resen stranski učinek je subakutni in kronični intersticijski pnevmonitis. Ta vnetni proces lahko privede do pljučne fibroze, motenj dihanja in smrti (3). Pred pojavom fibroze bolnik običajno toži o dispneji in kašlju. Faktorji tveganja, ki povečajo toksično delovanje bleomicina na pljuča so starost nad 70 let, poprejšnja kronična obstruktivna pljučna bolezen, visoke doze bleomicina, aplikacija v bolusu in predhodno obsevanje prsnega koša. Pri kumulativni dozi bleomicina nad  $450 \text{ mg/m}^2$ , se toksični učinki na pljučih pojavijo v 10 %.

## **Nevrotoksičnost**

Eden najpomembnejših citostatikov pri zdravljenju ginekoloških rakov je cisplatin. Nevrotoksičnost se kaže kot periferna senzorična nevropatija, ototoksičnost, okvare retine in avtonomna disfunkcija (4).

V literaturi najdemo podatke, da se nevropatije pojavljajo v 15 %, če je kumulativna doza cisplatina pod  $300 \text{ mg/m}^2$ , če to dozo preseže, pa kar v 85 %. Karboplatin povzroča manj perifernih nevropatij, v kombinaciji s paklitakselom pa se te pojavljajo pogosteje.

Opisani stranski učinek cisplatina nastane zaradi okvare perifernega senzoričnega nitja in se kaže kot odrevenelost, mravljinčenje in parastezije, ki zajamejo stopala, noge, roke in ramena. Simptomi se običajno pojavijo na dlaneh in stopalih in se širijo proksimalno. Slabijo tudi refleksi. Bolniki imajo težave pri hoji in pri izvajanju natančnih gibov. Po končani kemoterapiji navadno opisane težave počasi slabijo, popolnoma izginejo redko.

## **Ledvična insuficienca**

Cisplatin običajno povzroči prehodno okvaro ledvic, ireverzibilne okvare so redke. Poškoduje ledvične tubule. Toksični učinek preprečujemo z zadostno hidracijo z obilnimi diurezami. Pojavi se lahko hipomagnezemija (5).

## **Neploidnost in mutagenost**

Pojav amenoreje med kemoterapijo je odvisen od bolničine starosti in od vrste apliciranega citostatika. Pri mlajših se pojavi kasneje in pri višji kumulativni dozi citostatika, pogosteje ohranijo fertilitnost (6). Podatki o tem so v literaturi redki. Spontanih abortusov menda ni nič več, citostatiki pa ne povzročajo okvar ploda ali kvarijo njegovih intelektualnih sposobnosti.

Izjema so antimetaboliti, metotreksat v zgodnji nosečnosti povzročata okvare ploda.

## **POZNE POSLEDICE RADIOTERAPIJE**

Kot primarna metoda zdravljenja se pogosto uporablja pri raku vratu maternice, zunanlega spolovila in nožnice. Neredko se ob tem doda kemoterapija, govorimo o kemoradioterapiji (7).

Kljub novim metodam obsevanja ta prizadene tudi normalna tkiva in povzroči zgodnje in pozne posledice zdravljenja. Akutne se pojavijo pri približno 2000 Cgy in z naraščajočo dozo postanejo izrazitejše. Izginejo 4 do 6 tednov po končanem obsevanju. Pozne posledice nastopijo mesec dni po zaključenem zdravljenju in lahko ostanejo dosmrtno. Pokažejo se na koži, urinarnem, gastrointestinalnem in reproduktivnem traktu. Odvisne so od frakcionacije doz, razporeditve obsevalnih polj, skupne doze, obsevanega volumna tkiva in občutljivosti tkiv. Pozne posledice obsevanja nastanejo zaradi progresivnega obliterantnega endarteritisa, kar vodi do zmanjšane prekrvitve tkiv, hipoksije in brazgotinjenja (8). Dodatne poškodbe tkiv zaradi kirurških posegov, biopsije ali ponovitve raka se slabo celijo, nastajajo ulceracije, fistule ali nekroza.

### **Skelet**

Zaradi mikrovaskularne obliteracije, ki podre ravnotežje med osteoblasti in osteoklasti, postanejo medenične kosti krhke. Zveča se nevarnost zlomov, celo nekroze kosti, prizadet je kostni mozeg.

Incidenca asimptomatskih zlomov medeničnih kosti ali stegenice je po obsevanju ginekoloških rakov med 34 in 89 %, simptomatskih zlomov je 13 %; simptom je navadno bolečina. Bolj ogrožene so postmenopavzne ženske z nizko ravno estrogena in preeksistentno osteoporozo. Pri takih je potrebno zdravljenje z estrogeni, kalcijem in bisfosfonati (9).

### **Prebavila**

Približno polovica okvar tankega črevesa se pokaže v prvem letu po zaključenem obsevanju, tri četrtine pa v prvih dveh letih. Simptomi so pogostejši pri bolnikih, ki so bili prej operirani. Začetne težave pogostejšega iztrebljanja blažimo konservativno z dietnim načinom hranjenja, antidaroiiki inolestiraminom.



Ko okvara stene tankega črevesa napreduje, nastaja fibroza, kar lahko vodi do strikture in delne ali popolne obstrukcije. Abdominalne bolečine postanejo močnejše, pojavijo se krči, diareja in bruhanje, telesna teža pada. Težave so navadno sprva občasne, kasneje trajne. Potrebna je kirurška intervencija, pri kateri navadno najdemo med seboj zrasle vijuge črevesa v delu medenice, ki je bil obsevan. Črevo je razširjeno, stena pa zadebeljena, edematozna in fibrotična, nastane lahko fistula ali perforacija. Primarni kirurški rešitvi sta resekcija obstruiranih vijug črevesa z reanastomozo ali obvod. Boljša rešitev je prva, pri tem pazimo da reanastomoziramo dele črevesa, ki niso bili obsevani, prekrvitev mora biti dobra, črevo ne sme biti pod tenzijo (10).

Obsevalne poškodbe rektuma nastanejo najpogosteje po zdravljenju raka na vratu maternice. Doza na rektum je tu višja, saj teleradioterapijo kombiniramo z brahiradioterapijo. Poškodbe se lahko manifestirajo kot proktitis, striktura ali fistula. Simptomi radiacijskega proktitisa se pokažejo mesece ali leta po obsevanju z diarejo, ki jo lahko spremlja krvavitev iz črevesa in krčevite bolečine v trebuhu. Poškodba se najpogosteje pojavi na sprednji steni rektuma, ki prejme zaradi brahiterapije najvišjo obsevalno dozo. Sluznica je lahko zadebeljena, atrofična, pojavijo se ulceracije. Konservativni pristop k zdravljenju obsega primerno dieto, antiholinergike, mehčalce blata ali steroidne klizme. V primeru hujše krvavitve iz črevesja je včasih treba narediti celo kolostomo.

Radiacijski proktitis in laceracije ali ulkusi lahko napredujejo v rektovaginalno fistulo, kar zahteva kirurško intervencijo, narediti je treba kolostomo. Fistula se zelo redko sama zapre, potrebno je kirurško kritje defekta s tkivom, ki je dobro prekrvljeno.

Striktura ali obstrukcija rektosigmoidnega kolona navadno nastane v 24 mesecih po končanem obsevanju. Potrebna je kirurška resekcija prizadete delu črevesa z anastomozo, pri obsežni okvari črevesa pa celo kolostoma (11).

## **Sečila**

Kronični radiacijski cistitis se kaže s pogostimi mikcijami, suprapubičnimi bolečinami in hematurijo. Potrebno je izključiti infekt, ki pogosto prizadene z obsevanjem poškodovano sluznico mehurja. Zdravljenje zajema vnos večjih količin tekočine, antibiotike v primeru infekta in izpiranje mehurja pri hematuriji.

Vezikulovaginalna fistula nastane po intenzivnem obsevanju, zlasti če je dodana brahiradioterapija. Pri zapiranju le-te uporabimo zdravo, dobro prekrvljeno tkivo (12).

## **Limfni sistem**

Kirurški poseg ali obsevanje, predvsem pa kombinacija obojega v področju medenice ali dimelj lahko povzroči limfni edem nog. Pojavlja se v 11 do 18 % in je pogostejši po zdravljenju raka zunanlega spolovila z ingvinofemoralno limfadenektomijo in pooperacijskim obsevanjem. Lahko je enostranski ali obojestranski, edemi so lahko blagi, vtisljivi ali hujši, čvrsti z nevarnostjo celulitisa. Primerni ukrepi so nošenje kompresijskih nogavic, masaža, počitek z dvignjenimi nogami in skrbna higiena kože in nohtov v izogib infektom (13).

## **POZNE POSLEDICE OPERACIJ**

Zapleti kirurških posegov nastajajo skoraj izključno med operacijami in takoj po njih. Največ poznih zapletov nastane pri oblikovanju stome; najpogostejše so prolaps, nekroza, retrakcija, hernija, stenoza in puščanje črevesne vsebine ob stomi. Razvijejo se v prvih 5 letih po kirurškem posegu.

Zelo pomembno je mesto, na katerem naredimo stomo. Z izbiro pravega mesta preprečimo iztekanje črevesne vsebine ob njej, kar povzroča poškodbo kože, ne nazadnje pacientu olajša pravilno nego stome.

Prolaps stome nastane običajno kmalu po operaciji. Večinoma je funkcionalno nepomemben, lahko pa privede do inkarceracije ali celo strangulacije.

Retrakcija stome navadno nastane kmalu po kirurškem posegu, lahko pa mnogo kasneje pri bolnikih, ki pridobijo telesno težo.

Peristomalne hernije nastanejo pri 2–35 % pri kolostomah in 2–25 % pri ileostomah v prvih dveh letih po operaciji. Pogostejše so pri bolnikih, ki že imajo abdominalne hernije, so debeli, starejši, slabo prehranjeni, prejemajo steroide ali imajo aktivno vnetje. Majhnih, klinično nepomembnih stomalnih hernij ne popravljamo, večje oziroma simptomatske pa zahtevajo kirurško korekcijo. Tudi vse ostale prej naštete zaplete rešujemo kirurško (14).

Malabsorbcija pomeni nezadostno resorbcijo črevesne vsebine. Lahko je primarna oziroma kongenitalna ali sekundarna oziroma pridobljena, posledica kirurškega posega. Tanko črevo ima nenadomestljive absorptivne sposobnosti. Pri odrasli ženski je dolgo 600 do 675 cm, približno 40 % od tega je jejunum. Če je ostalo črevo zdravo, lahko brez večje škode odstranimo polovico tankega črevesa. Resen deficit v prehrani nastane, če je po kirurškem posegu tanko črevo dolgo le 150–200 cm. Bolniki s sindromom tankega črevesa trpijo za dehidracijo, diarejo, elektrolitskimi motnjami in

nezadostno prehranjenostjo. Kompenzatorno nastane hipertrofija sluznice in stene črevesa, dilatacija, daljšanje črevesa. Ti procesi se začno takoj po operaciji in resekciji črevesa in se v polni meri razvijejo 12–24 mesecev kasneje. Potrebna je uvedba parenteralne prehrane, ki je delna ali celo popolna (15).

V 2–3 % proksimalnih rektalnih anastomoz pride do strikture. Striktore tankega črevesa zahtevajo kirurško korekcijo, strikture na kolonu rešujemo z endoskopsko dilatacijo.

Kirurgija ima svoje pomembno mesto pri reševanju postiradiacijskih zapletov. Več jih je po obsevanju raka na vratu maternice zaradi večje obsevalne doze, manj jih nastane po obsevanju raka telesa maternice. Navadno se razvijejo v prvih dveh letih po končanem obsevanju, lahko pa tudi kasneje. Takih zapletov je menda 5–7 %.

Običajno so prizadeta prebavila v predelu medenice, ki je obsevana. Najpogosteje se pojavijo posledice obsevanja na ileumu, ki je bolj radiosenzitiven od kolona. Odločitev o kirurškem reševanju zapletov nikoli ni lahka, zanj se navadno odločimo pri resni simptomatiki, ki ni rešljiva s konservativnimi ukrepi ali pri življenje ogrožajočih zapletih. Najpogostejši indikaciji za kirurški poseg sta obstrukcija črevesa ali intestinalna fistula oziroma perforacija. Vedno je treba imeti v mislih, da je razlog za težave lahko ponovitev bolezni.

Vedno je potrebna skrbna predoperacijska priprava, z diagnostičnimi preiskavami skušamo določiti razlog zapleta. Pri samem kirurškem posegu moramo natančno pregledati celo trebušno votlino. Adhezije razrešujemo zelo počasi in skrbno, saj je črevo po obsevanju spremenjeno in prej pride do laceracij ali raztrganin, pogosteje tudi poškodujemo sosednje strukture, predvsem sečevoda ali sečni mehur, rektosigmoidni kolon ali velike žile. Kadar so vijuge ileuma tesno zrasle med seboj, je tak konvolut črevesa bolje resecirati in narediti anastomozo, lahko pa tudi obvod (10).

Postiradiacijske poškodbe širokega črevesa nastanejo na rektosigmoidnem kolonu kot proktitis, ulceracije, striktura, perforacija s posledičnim abscesom ali rektovaginalna fistula. Najboljša rešitev je resekcija prizadetega dela črevesa z anastomozo in kolostomo, ki jo zapremo po nekaj mesecih. To seveda velja takrat, ko v medenici ni znakov infekta.

Fistulacija debelega črevesa najpogosteje nastane med rektumom in nožnico, in sicer zaradi postiradiacijske nekroze stene črevesa, lahko pa tudi kot posledica ponovitve bolezni. Če gre za recidiv, je ustrezna rešitev kolostoma, nato razmislimo o zdravljenju recidivne bolezni. Če ne gre za ponovitev bolezni, naredimo kolostomo, nato poskušamo fistulo zapreti. Pri tem moramo uporabiti tkivo, ki je dobro ožiljeno. Najenostavnejša rešitev je

presaditev bulbokavernoznega režnja iz velikih labij, presajajo pa tudi režnje iz mišice *gracilis* ali *rectus* (11).

Poškodbe mehurja ali sečevodov se pokažejo eno leto do tri leta po zaključenem obsevanju raka na vratu maternice. So redkejše, ker so ta tkiva bolj radiorezistentna. Zaradi boljših tehnik obsevanja prihaja do strikture sečevodov redkeje kot nekdanj, pogosto so asimptomatske in unilateralne. Najpogostejše mesto nastanka strikture je 4–6 cm nad ureterovaginalnim stikom, kjer le ta prehaja skozi parametrij. S preiskavami moramo izključiti ponovitev bolezni. Pri infekcijah uvedemo antibiotično terapijo, s perkutano nefrostomo razbremenimo hidronefrotično ledvico in ohranimo njeno funkcijo. Po sanaciji infekta poskušamo strikturo razširiti z namestitvijo intraureteralnega stenta, kar pa je zaradi fibroze pogosto nemogoče.

Kirurško lahko poskušamo osvoboditi ureter iz fibroznih parametrijev. Ta način kirurškega reševanja problema je le redko uspešen. Uspešnejša je ureteroneocistostomija, pri kateri odstranimo zoženi del sečevoda in nato zdravi del reimplantiramo v mehur.

Posledice obsevanja se na mehurju kažejo kot cistitis, hematurija, kontraktura, redkeje kot nekroza ali fistula. Ta najpogosteje nastane med sprednjo vaginalno steno in zadnjo steno sečnega mehurja. Incidenca fistul je odvisna od stadija bolezni, bolnice z napredovalo boleznijo so z njimi bolj ogrožene. Zaradi fibroze, slabe motilitete tkiv in slabše prekrvljenosti obsevanega tkiva je reparacija fistul pogosto neuspešna. Možna je tudi kolpoplekiza. Uspešnejše je zapreti fistulo z režnjem dobro prekrvljenega tkiva (m. *gracilis*, bulbokavernozno tkivo, omentum). Pogosto je potrebna deviacija urina oziroma odstranitev prizadetega, nefunkcionalnega organa z neoveziko, ki jo naredijo iz ileuma, cekuma ali kolona (16).

## ZAKLJUČEK

Namen vsake terapije je končna ozdravitev brez posledic. Na žalost ima vsaka terapija tudi svoje stranske učinke, ki jih je treba odpraviti ali vsaj ublažiti. V prispevku so naštetni možni zapleti posameznih vrst zdravljenja. Nekateri so pogostejši, drugi redkejši. Vedno gre za kompleksno dogajanje, nujen je individualni pristop pri reševanju problemov.

## LITERATURA

1. Holland JC. Principles of psycho-oncology. In: Holland JC, Frei E, editors. Cancer medicine. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 1327–43.
2. Kaldor JM, Day NE, Petterson F et al. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. N Eng J Med 1990; 322: 1.

3. Von Hoff DD, Layard MW, Bosa P. Risk factors for doxorubicin – induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710.
4. Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin. a new antineoplastic agent. *Cancer* 1973; 31: 903.
5. Cersosima RJ. Cisplatin neurotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1989; 16: 195.
6. Blachley JD, Hill JB. Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann Inter Med* 1981; 85: 628.
7. Gradishar WJ, Schilsky RI. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Semin Oncol* 1989; 16: 425.
8. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer: Concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1198–200.
9. DeNaeyer B, De Meerleer G, Braems S et al. Collagen vascular diseases and radiation therapy: A critical review. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 1999; 44: 975–80.
10. Ikushima H, Osaki K, Furutani S et al. Pelvic bone complications following radiation therapy of gynecologic malignancies: clinical evaluation of radiation-induced pelvic insufficiency fractures. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1100–9.
11. Levenback C, Lukas K, Morris M et al. Management of small bowel perforation and necrosis following radiotherapy for gynecologic cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 162–71.
12. Donner CS. Pathophysiology and therapy of chronic radiation-induced injury to the colon. *Dig Dis Sci* 1998. 16: 253–65.
13. Gellrich J, Hakenberg OW, Oehlschlager S et al. Manifestation, latency and management of late urological complications after curative radiotherapy for cervical carcinoma. *Oncologie* 2003; 26: 334–46.
14. Ryan M, Stainton MC, Yslytor EK, et al. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynecological cancer. *Aust N J Obstet Gynecol* 2003; 43: 148–59.
15. Angood PB, Gingalewski CA, Anderson DK. Surgical complications. In: Townsend CM, editor. *Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice*. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 215–9.
16. Riley SA, Marsh MN. Maldigestion and malabsorption. In: Felman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MV, editors. *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1501–16.
17. Mutch DG, Yashar C, Markman M, Rubin SC. Management of complications of gynecologic cancer treatment. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, editors. *Principles and practice of gynecologic oncology*. 5th ed. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 965–82.

# PSIHOLOŠKE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKOV SEČIL IN RODIL

*Slavko Zihert*

## UVOD

V zadnjih 30 letih se je začelo posvečati vedno več pozornosti duševnim posledicam raka. Tako je prišlo do nove subspecialnosti, psihoonkologije (1). Psihoonkologija se ukvarja z duševnim odzivom človeka, ki je zbolel za rakom. V grobem lahko delimo ta duševni odziv na normalnega (običajnega) in tistega, za katerega je značilna psihiatrična komorbidnost.

Večina pacientov se ob spoznanju, da so zboleli za rakom, odzove s tako imenovanim normalnim duševnim odzivom. Nekateri pa se odzovejo s pravo duševno in vedenjsko motnjo (psihiatrična komorbidnost), kakršne so: depresija, anksioznost in včasih celo delirij (2). Psihoonkologija se ukvarja tudi z odzivom pacientove družine na spoznanje, da je njihov človek zbolel za rakom, pa tudi s psihološkimi, vedenjskimi in družbenimi dejavniki, ki povzročajo tveganje raka, pa dejavniki, ki omogočajo čim zgodnejše odkrivanje raka in preživetje.

V tem prispevku bo govor o duševnem odzivanju človeka, ki je zbolel za rakom in duševnih posledicah zdravljenja raka. Najprej bo govor o takem odzivu ne glede na lokacijo raka, zatem pa še o posebnostih odziva človeka, ki je zbolel za rakom sečil in rodil.

Spoznanje, da je zbolel za rakom, močno vpliva na pacientovo duševnost. To velja – kljub osveščanju po sredstvih obveščanja, da rak ni nujno pogubna diagnoza – za vse vrste raka. V primeru raka na sečilih in rodilih so posledice spoznanja, da ima raka, poleg splošnih duševnih, še posebne. Gre namreč za raka v področju, ki je tako ali drugače povezano s spolnostjo. Že sama diagnoza lahko globoko zareže v duševnost pacienta, potem pa še zdravljenje s svojimi stranskimi učinki lahko močno vpliva na pacientov odnos do samega sebe. Odziv pa je tudi odvisen od osebnosti takega pacienta. Pomembna je predvsem človekova premorbidna kognitivna in čustvena opremljenost za spopadanje z vsakdanjimi in izrednimi obremenitvami iz okolja, oziroma z obremenjujočimi življenjskimi dogodki.

## NORMALNI DUŠEVNI ODZIV NA SPOZNAVANJE O DIAGNOZI RAK

Večina ljudi se ob spoznanju, da so zboleli za rakom, odzove podobno. Ta odziv praviloma poteka v treh fazah (3).

Začetna faza je zanikanje, sledi faza zmedenosti, nemira in tretja faza – prilagoditev. Ta odziv lahko primerjamo s tistim, ko kdo preživi kakšno katastrofo, kakršna je na primer izguba svojca. Zato lahko ta – sicer običajni – duševni odziv imenujemo tudi kar prilagoditev na motnjo. Pri tem naj izraz ne zavaja, čeprav se imenuje motnja, pa je to vendarle zelo pogost odziv na kakšno hudo spremembo v življenju, ko se mora človek na tako spremembo z vsemi svojimi duševnimi sposobnostmi prilagoditi.

Za **fazo zanikanja** je značilno, da pacient ne more verjeti, da je diagnoza pravilna. V hudem strahu pred pravilnostjo diagnoze, ki za večino ljudi pomeni nekakšno smrtno obsodbo, si tak človek zgradi obrambni duševni »zid« in se prepričuje o zelo verjetni napačnosti diagnoze.

Začetnemu zanikanju sledi **faza nemira**, ko se pacient sprašuje, ali je to, kar se mu dogaja, sploh mogoče. Za to fazo je značilna anksioznost (tesnoba, strah), ko se mu vsiljujejo misli o smrti. Razpoloženje je depresivno, postane razdražljiv, ne more se osredotočiti na običajno delo in opravke, izgubi apetit in spati ne more. Ob tem se mu lahko spremeni samopodoba, to je izgubi zaupanje vase. Samospoštovanje, ki je tako pomembno za človekovo delovanje, se zmanjša. Tako razpoloženje seveda vpliva na medsebojne odnose v družini, na neki način postane diagnoza rak ne samo problem pacienta samega, ampak tudi družinski problem.

Po nekaj tednih (lahko pa tudi manj, odvisno pač od osebnosti pacienta) se začne tretja faza. Pacient se **sprizani z diagnozo**, začne razmišljati bolj pozitivno. V upanju, da bo zdravljenje uspešno, se tudi začne podrobneje zanimati za način zdravljenja. V tej tretji fazi je zelo pomembno, kakšna osebnost je pacient. V bistvu je pomembno, kakšen osebnostni način spopadanja s različnimi stresorji je v življenju dotlej razvil. Pomembno je torej, ali se pacient odziva na obremenitve v življenju s spopadanjem s težavami v življenju (stresni odziv »boj«), ali z umikom (stresni odziv »beg«), ali pa preprosto v soočenju s težavami ne stori nič od tega (stresni odziv »otrnjenje«) (4).

## ODZIV Z DUŠEVNO IN VEDENJSKO MOTNJO (PSIHIATRIČNA KOMORBIDNOST)

Nekateri ljudje se ob spoznanju, da so zboleli za rakom, odzovejo s pravo duševno motnjo (govorimo o psihiatrični komorbidnosti). To je pač odvisno od premorbidne osebnosti takega človeka, pa tudi od njegovega osebnost-

nega načina odzivanja na življenjske obremenitve (morda se je že ob manjših obremenitvah v življenju odzval s kakšno duševno motnjo). V prvi vrsti gre za depresivno motnjo, pa tudi za kakšno od anksioznostnih motenj.

## **Depresivne motnje**

Odziv človeka na spoznanje, da je zbolel za rakom, z depresivnim razpoloženjem, lahko opazujemo v razponu od običajne depresivnosti v drugi fazi »normalnega« odziva na izgubo zdravja, preko odziva, ki ima že značaj prilagoditvene motnje, pa vse do povsem izraženih simptomov srednje in hude depresivne motnje.

Povsem izražena depresivna motnja ima tele znake (5):

- potrtost, ki je najhujša zjutraj,
- zmanjšanje življenjske energije,
- upad vsakdanjih dejavnosti,
- zmanjšana sposobnost uživanja (anhedonija) in upad miselnega osredotočenja (koncentracije),
- utrujenost že ob manjših naporih,
- nespečnost (značilno je zgodnje prebujanje – okrog 2. ali 3. ure – nato ne more zaspati),
- izguba apetita,
- upad samospoštovanja, občutki krivde,
- izguba interesov,
- psihomotorična upočasjenost,
- izguba spolnega poželenja (libida),
- samomorilne misli.

## **Anksiozne motnje**

Enako kot pri odzivu z depresivno motnjo lahko tudi pri odzivu z anksiozno motnjo opazujemo razpon od »normalne« tesnobe, zaskrbljenosti, prek odziva s prilagoditveno motnjo vse do generalizirane anksiozne motnje. Ta se kaže z naslednjimi simptomi (5):

- tesnoba, bojazen, ki ni vezana na kakšno zunanjo okoliščino, marveč je »prosto lebdeča«. To je nejasen strah, da se bo nekaj neprijetnega zgodilo,
- nenehna živčnost,
- tremor,
- mišična napetost,
- potenje



- vrtoglavost in omotica,
- palpitacije,
- epigastrično neugodje.

Ne glede na to, ali se odzove normalno ali z motnjo, pa lahko rečemo, da se večina vendarle odzove s tako imenovano prilagoditveno motnjo.

### **Prilagoditvena motnja**

Prilagoditvena motnja je stanje čustvene stiske, ki človeka ovira pri vsakdanjih dejavnostih in v medosebnih odnosih. Motnja se po definiciji pojavi v obdobju prilagajanja na pomembno spremembo v življenju ali na kakšen obremenjujoč dogodek. Tak obremenjujoči dogodek (stresor) je lahko tudi spoznanje, da je človek zbolel za hudo boleznijo (kakršna je rak), ki mu dejansko spremeni življenje. Znaki prilagoditvene motnje so (5):

- depresivno razpoloženje,
- tesnoba in zaskrbljenost,
- občutek nesposobnosti za opravljanje vsakdanjih dejavnosti.

Doslej opisani normalni odzivi ali odzivi z duševno motnjo veljajo za vse paciente, ne glede na vrsto raka. Lahko pa posamična vrsta raka povzroča še poseben odziv (na primer rak trebušne slinavke pogosto povzroči hudo depresijo). Ob teh splošnih odzivih na spoznanje o diagnozi rak, pa rak na sečilih in rodilih prinaša še posebne, za tovrstne rake značilne odzive.

### **ZA RAKA NA SEČILIH IN RODILIH SPECIFIČNI DUŠEVNI ODZIVI**

Sečila in rodila so tako ali drugače povezana s človekovim doživljanjem lastne spolnosti. Spolnost pa je za večino ljudi pomemben del njihovega življenja. V tem primeru je prizadeta človekova spolna identiteta, ki se s spoznanjem, da je zbolel za rakom sečil ali rodil močno omaje. Ta posebni duševni odziv na spoznanje, da je človek zbolel za rakom rodil ali sečil, se lahko kaže z naslednjimi znaki:

### **Omajano samospoštovanje**

Hudo je omajano človekovo samospoštovanje v tistem delu, ko samospoštovanje odseva človekov odnos do spolnosti in rodnosti. Spoznanje ženske, da se je rak usidral v njena rodila, jo prizadene v njenem ženskem bistvu. Njena spolna identiteta je vsekakor vezana tudi na rodila, tudi pri ženski, ki ni več v rodni dobi. Če je še spolno dejavna, jo muči vprašanje, kako bosta spremenjeno hormonsko stanje in pa zdravljenje prizadela

njeno spolnost. Predvsem pa jo muči vprašanje, ali bo po zdravljenju »sploh še ženska«.

Pri moškem se pojavljajo smiselno enaka vprašanja. Na primer: rak prostate je dejansko, predvsem pa v razmišljanju moških, povezan s spolno dejavnostjo. Tako se moški ob diagnozi rak sečil sprašuje, ali bo sploh še lahko imel spolne odnose. Posledica je spet hudo omajano njegovo samospoštovanje. Muči se neprestano s vprašanjem, ali bo po zdravljenju »sploh še moški«.

## **Spremenjen partnerski odnos**

Spremenjen odnos pacienta z rakom sečil ali rodil do svoje spolne identitete posledično lahko zareže v njegov odnos do partnerja. Spolnost in vsakršna težava v spolnosti sta namreč stvar obeh. Težava je tudi, da se marsikateri človek ne zmore odkrito pogovarjati o spolnosti s partnerjem. Še težje se pa o svoji spolnosti pogovarja človek, ki se mu je zaradi bolezni omajala spolna samozavest in ga mučijo strahovi, kaj bo z njeno ženskostjo ali njegovo moškostjo. Strah je pa itak čustvo, ki izrazito razdiralno vpliva na spolnost obeh partnerjev (čeprav je v tem primeru strah predvsem pacienta) (6).

## **POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA SEČIL IN RODIL**

Operacija lahko dodatno razdiralno vpliva na človekovo spolno identiteto. Spoznanje, da so ji bila kirurško odstranjena rodila, manjša pacientkino samozavest in samospoštovanje. Ta odziv je lahko hujši pri tisti ženski, ki je še v rodnem obdobju, ne glede na to, ali si še želi imeti otroka. Občutek jo tedaj preveva, kot da ni več prava ženska. To jo lahko spet pahne v depresijo ali pa vsaj (skoraj vedno) v prilagoditveno motnjo. Odstranitev rodil lahko – ob vseh negativnih občutkih do sebe in do svoje spolnosti – vpliva tudi na konkretno spolno življenje take pacientke, torej tudi na njen partnerski odnos.

Enake posledice ima lahko operacija sečil pri obeh spolih.

Kemoterapija lahko s svojimi stranskimi učinki spet močno slabša počutje pacienta. Lahko povzroči utrujenost, navzejo, izgubo apetita in bolečine, kar vse vpliva na razpoloženje takega pacienta in na njegovo zanimanje za spolnost. Med samo kemoterapijo tako marsikdo postane ponovno depresiven, sprašuje se, ali bo zdravljenje sploh uspešno. Zaradi izgube telesne teže ga muči strah, da rak še ni odstranjen. Hujšanje tako pripisuje raku in ne izgubi apetita zaradi kemoterapije. Vse te težave ob kemoterapiji in dvomi o izidu zdravljenja še dodatno omajajo že itak omajano samospoštovanje takega pacienta.

## POMOČ PSIHIATRA ALI PSIHOONKOLOGA

Psihiater lahko pomaga hudo depresivnemu ali anksioznemu pacientu (ali tistemu, ki ima izražene znake prilagoditvene motnje) tako, da najprej z njim vzpostavi zaupen in terapevtski odnos.

Zatem uporabi program z dokazi podprtega zdravljenja depresivnega pacienta, kakršnega priporoča Svetovno psihiatrično združenje (7) in ga prakticirajo v sodobnih psihiatričnih ambulantah.

Program je prilagojen posamičnemu pacientu, v njem po možnosti enakovredno sodeluje najbližji pacientov svojec, v večini primerov partner. V programu zdravljenja sta torej pacient in njegov svojec subjekta zdravljenja (in ne objekta), ki v njem dejavno sodelujeta.

V programu zdravljenja depresivnega pacienta imajo svoje mesto: antidepresivna zdravila in kakšna z dokazi podprta psihoterapevtska metoda. V večini programov se je po raziskovalnih podatkih pokazala kot najbolj učinkovita kognitivna vedenjska terapija (KBT) (8). S pomočjo KBT se lahko spremeni pacientov odnos do samega sebe (izboljša samospoštovanje). Pacient pa se – ob tem ko s pomočjo antidepresiva postaja evtimičen in samozavesten – s KBT usposobi za čim bolj dejavno spopadanje s spremenjenim življenjem zaradi zdravljenja raka.

## ZAKLJUČKI

Človekov odziv na spoznanje, da je zbolel za rakom, se kaže v treh fazah. Najprej se odzove z zanikanjem, češ, saj to ni res, saj so se zmotili pri diagnozi. Sledi faza zmedenosti in nemira, ko se pacient sprašuje, ali je sploh mogoče, da se je to njemu zgodilo. Preveva ga strah pred smrtjo, saj v mislih večine ljudi pomeni rak vendarle smrt. Razpoloženje se temu človeku prevesi v depresivnost, ki lahko postane huda. V tretji fazi se človek nekako sprijazni z diagnozo rak in se začne bolj ali manj dejavno ukvarjati z zdravljenjem in upanjem na ozdravitev.

Tako poteka duševni odziv večine ljudi, ki so izvedeli, da imajo raka, ne glede na vrsto raka. Na spoznanje o raku sečil in rodil se ob splošnem opisanem odzivu še dodatno odzove pacient s spremenjenim doživljanjem svoje spolne identitete. Mučijo ga strahovi, ali je sploh še ženska (ali moški). Dodatno razdiralno lahko vpliva na spolno identiteto še zdravljenje raka. Ker je pa spolnost dogajanje med dvema, je samo po sebi umevno, da se posledice raka na rodilih in sečilih dogajajo tudi v partnerskem odnosu. Pacient (in njegov partner) lahko dobita pomoč psihiatra ali psihoonkologa. V bistvu gre za z dokazi podprt program zdravljenja depresivnega pacienta.

## LITERATURA

1. Holland JC. Principles of psycho-oncology. In: Holland JC, Frei E, editors. *Cancer medicine*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 1327–43.
2. Rouhani M, Holland JC. Psychiatric aspects of cancer. In: Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Andreasen N, editors. *New Oxford textbook of psychiatry*. New York: Oxford University Press, 2000: 1178–85.
3. Massie MJ, Holland JC. Overview of normal reactions nad prevalence of psychiatric disorder. In: Holland JC, Rowland JH, editors: *Handbook of psycho-oncology: Psychosocial care of cancer patients*. New York: Oxford University Press, 1989: 273–82.
4. Folkow B. Evolutionary aspects of stress. In: Arnetz BB, Ekman R, editors. *Stress in health and disease*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 20–45.
5. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva; World Health Organization.
6. Zihel S. Učinki antidepressivov na spolnost. *Viceversa* 2002; 35: 16–29.
7. McIntyre JS. Depression: The evidence what works and what doesn't. In: Maj M, Sartorius N, editors. *Depressive disorders. WPA series Evidence and experience in psychiatry*. Chichester: John Wiley & Sons, 2002: 219–21.
8. Blackburn IM, Davidson K. Cognitive therapy techniques for depression and anxiety. In: Blackburn IM, Davidson K: *Cognitive therapy for depression & anxiety. A practitioner's guide*. Blackwell Science, 1995: 62–95.

## SEZNAM AVTORJEV (abecedno)

Sonja Bebar, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Olga Cerar, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Prof. dr. Andrej Kmetec, dr. med.  
Klinični oddelek za urologijo  
Kirurška klinika  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

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

Prim. dr. Sedmak Boris, dr. med., svetnik  
Klinični oddelek za urologijo  
Kirurška klinika  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Vida Stržinar, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Dr. Breda Škrbinc, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.  
Klinični oddelek za gastroenterologijo  
Interna klinika  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Asist. Bojan Štrus, dr. med.  
Klinični oddelek za urologijo  
Kirurška klinika  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Izr. prof. dr. Marjetka Uršič-Vrščaj, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Vesna Zadnik, dr. med.  
Epidemiologija in register raka  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Izred. prof. dr. Slavko Zihertl, dr. med., višji svet.  
Psihiatrična klinika Ljubljana  
Katedra za psihiatrijo MF  
Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana

**XVIII. seminar “In memoriam dr. Dušana Reje” so finančno podprli:**

ASTRAZENECA UK LIMITED  
BAYER SCHERING PHARMA  
FUNDACIJA “DOC. DR. J. CHOLEWA“  
GSK D. O. O.  
GSK ONCOLOGY  
LEK D. D. LJUBLJANA  
MERCK SERONO  
NOVARTIS ONCOLOGY  
PFIZER LUXEMBOURG SARL  
ROCHE FARMACEVTSKA DRUŽBA D. O. O.  
SANOFI-AVENTIS D. O. O.  
SCHERING-PLOUGH CE AG