

## PRESEJANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA

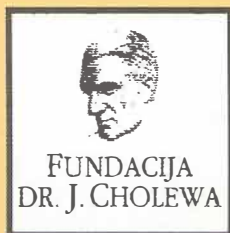
November 2006  
Vol. 40 Supplement 1  
Ljubljana

# INTRON<sup>®</sup> A

Interferon Alfa-2b, Recombinant  
for Injection

## INTRON<sup>®</sup> A IMA PREDNOST PRI ZDRAVLJENJU MELANOMA

Intron A 18 milijonov i.e., raztopina za injiciranje, vedodmerni peresnik Intron A 30 milijonov i.e., raztopina za injiciranje, vedodmerni peresnik Intron A 60 milijonov i.e., raztopina za injiciranje, vedodmerni peresnik Kakovostna in količinska sestava Vsak vložek zdravila Intron A raztopina 18 MIE za injiciranje, vedodmerni peresnik, vsebuje 15 milijonov i.e./ml (6 odmerkov po 3 milijoni i.e.) ali 32 odmerkov po 15 milijonov i.e. ali 32 odmerkov po 3 milijoni i.e. za skupno količino 48 milijonov i.e.) rekombinantnega interferona alfa-2b. Vsak vložek zdravila Intron A raztopina 30 MIE za injiciranje, vedodmerni peresnik, vsebuje 25 milijonov i.e./ml (6 odmerkov po 5 milijonov i.e.) ali 12 odmerkov po 25 milijonov i.e. za skupno količino 30 milijonov i.e.) rekombinantnega interferona alfa-2b. Vsak vložek zdravila Intron A raztopina 60 za injiciranje, vedodmerni peresnik, vsebuje 50 milijonov i.e./ml (6 odmerkov po 10 milijonov i.e.) ali 12 odmerkov po 5 milijonov i.e. za skupno količino 60 milijonov i.e.) rekombinantnega interferona alfa-2b. Semam poznostni snovi natrijev dihidrogenofosfat dihidrat, natrijev dihidrogenofosfat, dimetilni edetat, natrijev klorid, metakrezol, polisorbitol 80, voda za injiciranje q.s. Volumen raztopine, ki jo je mogoče injicirati s persnikom = 12 ml (v persniku je nekaj več raztopine, da zagotovimo, da ta persnik ali injicirni volumen ustrezno ustreza odmerku terapevtske indikacije). Kronični hepatitis B, Kronični hepatitis C, Difuzijska celična lezija: Kronična mielocitna levkemija, Multipli mielom, Folikularni limfom, Karcinoidni tumor, Maligni melanom: Odmerjanje in način uporabe: Vedodmerna zdravila so namenjena le za posamezne bolnike. Zdravljenje mora vsaki zdravnik z izkušnjami iz zdravljenja bolnikov bolezni. Maligni melanom: Za uvedbo terapije dajte bolniku interferon alfa-2b intravensko v odmerku 20 milijonov i.e./ml na dan 5 dni na teden vsak 2 tedna, izračunani odmerki interferona alfa-2b dodajte 0,9 % raztopini natrijevega klorida in ga dajte bolniku v 20-minutni infuziji. Za vzdrževno zdravljenje je priporočeni odmerki 10 milijonov i.e./ml, dan subkutano 3 dni na teden (vsak drugi dan) v času 48 tednov. Če se med zdravljenjem z interferonom alfa-2b pojavijo hudi neželeni dogodki, še posebej če število granulocitov pade na < 500/mm<sup>3</sup> ali če vrednost ALT/AST naraste na > 5-kratno zgornjo mejo normale, takoj prekinite zdravljenje, dokler se neželeni dogodki ne ubližajo. Zdravljenje z interferonom alfa-2b ponovno uvedite le v 50 % prejšnjega odmerka. Če je intoleranca tridovratna tudi po prilagoditvi odmerka ali če število granulocitov upade na < 250/mm<sup>3</sup> ali se vrednost ALT/AST zviša na > 5-kratno zgornjo mejo normale, prekinite terapijo z interferonom alfa-2b. Četudi optimalni (minimalni) odmerki za doseganje polnega kliničnega učinka ni znani, morate bolnike zdraviti s priporočeni odmerki, opaznim zmanjšanjem odmerka v primeru toksičnosti. Kontraindikacije: Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Anamneza: hude obstoječe srčne bolezni, npr. nekomplicirano kongestivno srčno popuščanje, nedavni miokardni infarkt, hude aritmije. Huda ledvična ali jetna insuficienca, vključno z insuficienco, ki nastane kot posledica metastaz, epilepsija in/ali moteno delovanje osrednjega živčevja. Kronični hepatitis B, kronični hepatitis C, difuzijska celična lezija: Bolniki, ki se zdravijo ali so se nedavno zdravili z imunosupresivi, razen kratkotrajne ukinitve kortikosteroidov, Avtoimnski hepatitis ali avtoimnska bolezen v pretekli anamnezi, imunosuprirani bolniki po transplantaciji. Obstoječa bolezen ščitnice, razen če jo je mogoče nadzirati s konvencionalno terapijo. Otroci in mladostniki: Obstoječa huda duševna bolezen ali huda duševna bolezen v pretekli anamnezi. Če posebej huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Za vse bolnike Redko so med terapijo z zdravilom Intron A opazili akutne preobčutljivostne reakcije na interferon alfa-2b (npr. urtikarijo, angioedem, bronhokonstrikcijo, anafilaktične reakcije). Če se takšna reakcija razvije, prekinite zdravljenje in uvedite ustrezno medikamentozno terapijo. Pri prvotnem izpuščaju ni potrebna prekinitev zdravljenja. Pri vrnitvi do hudih neželenih pojavov je lahko potrebna prilagoditev režima odmerjanja v nekaterih primerih pa tudi prekinitev terapije z zdravilom Intron A. Vse bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Intron A pojavijo motnje delovanja jeter, morate natančno spremljati in zdravljenje prekiniti, če se znaki in simptomi slabšajo. Med terapijo z zdravilom Intron A ali do dva dni po prenehanju terapije lahko nastopi hipotenzija zaradi katere je lahko potrebna podpora terapija. Pri bolnikih na terapiji z zdravilom Intron A morate vzdrževati ustrezno hidracijo, saj so pri nekaterih bolnikih opazili hipotenzijo zaradi izgube tekočine. V tem primeru je lahko potrebno nadomestjevanje tekočine. Četudi je zvišana telesna temperatura lahko povezana z gripoznim sindromom, ki je pogost med zdravljenjem z interferonom, morate najprej izključiti druge vzroke za trdovratno zvišanje telesne temperature. Zdravilo Intron A morate uporabljati previdno pri bolnikih z izstrupiranimi boleznimi in motnjami, npr. pri tistih s pljučno boleznijo v anamnezi (npr. kronična obstruktivna pljučna bolezen) ali sladkorno bolezen z nagnjenostjo k ketoacidozi. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s motnjami koagulacije (npr. trombofilitisom, pljučno embolijo) ali hudo mialozijo. Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, vključno s tistimi, ki so zdravili z zdravilom Intron A, so redko opazili pljučne infiltrate, pnevmonitis in pljučnico. Ni so odvisno vodili čeli do smrti bolnika. Etiologija teh motenj ni bila ugotovljena. O teh simptomih so poročali pogosteje pri sočasni uporabi kitajskega zeliščnega pripravka skopolitina in interferona alfa. Pri vseh bolnikih, ki doživijo zvišano telesno temperaturo, kašelj, dispnejo ali kašljne druge simptome dihal, morate opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. Če rentgenogram pokaže pljučne infiltrate ali znake motenosti pljučne funkcije, morate bolnika skrbno nadzorovati in po potrebi ukiniti interferon alfa. Četudi so o tem pojavu poročali pogosteje pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, zdravljenih z interferonom alfa, so ga opazili tudi pri tistih z malignimi boleznimi, zdravljenimi z interferonom alfa. Videti je, da pljučni neželeni pojavi minejo ob takojšnji ukinitvi interferona alfa in zdravljenju s kortikosteroidi. V redkih primerih so po zdravljenju z alfa interferonom poročali o česnih neželenih dogodkih, npr. krvavitvah v mrežnico, bombazu podobnih lisah in zamašitvi mrežnicne arterije ali vene. Pri vseh bolnikih je potreben oftalmološki pregled na začetku zdravljenja. Vsi bolniki, ki težijo o spremembah ostrine vida ali vidnega polja ali ki imajo druge oftalmološke simptome med zdravljenjem z zdravilom Intron A, morajo biti takoj poslani na celoten oftalmološki pregled. Med zdravljenjem z zdravilom Intron A priporočamo redne preglede vida, še posebej pri tistih z boleznimi, ki so lahko povezane z retinopatijo, npr. sladkorna bolezen ali hipertenzija. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo nove oftalmološke motnje ali se obstoječe poslabšajo, premisлите o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Intron A. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Kortikotične, hipnotične ali sedativne morate uporabljati previdno pri sočasni uporabi z zdravilom Intron A. Interakcij med zdravilom Intron A in drugimi zdravili še niso v celoti ovrednotili. Pri sočasni uporabi zdravila Intron A in drugih teofilinom ali metilxopantskih snoveh priporočamo previdnost. Interakciji lahko vplivajo na oksidativne presnovne procese, kar morate upoštevati med sočasno terapijo z zdravili, ki se presnovijo po tej poti, npr. s ksantinskih derivatoma teofilinom in aminofinilom. Neosnovnost in dnojenje Za interferon alfa-2b ni kliničnih podatkov o vplivu na nosečnost. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji: Bolnike počite, da bodo lahko med zdravljenjem z zdravilom Intron A utrujeni, zaspani ali zmedeni, zato je priporočljivo, da se izogibajo vožnji ali delu s stroji. Rok uporabnosti: 15 mesecev. Med uporabo je zdravilo kemično in fizikalno stabilno 27 dni pri temperaturi med 2 in 8 °C. Z mikrobiološkega stališča lahko zdravilo po odpraviu shranjujete največ 27 dni pri temperaturi med 2 in 8 °C. Za čas shranjevanja in druge pogoje shranjevanja med uporabo je odgovoren uporabnik. Posebna navodila za shranjevanje: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Imetnik dovoljenja za promet SP Europe 73, rue de Stalle-180 Bruxelles Belgija. Način in režim izdaje zdravila: Izdaja zdravila je le na recept. Datum priprave informacije: Maj 2006. Popolno informacije o tem zdravilu dobite na predstavitvi Schering-Plough za AG, Dunajška 22, 1000 Ljubljana, tel: 01 300 10 70, fax: 01 300 10 80.



## PRESEJANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA

*Za  
raziskovanje  
rakastih bolezni  
je treba veliko  
naporov,  
sposobnosti  
in sredstev*

*Uredniki:*

*Borut Štabuc*

*Nina Gale*

*Janz Žgajnar*

*Marjeta Terčelj*

*Gregor Mikuž*

*Marjetka Uršič Vrščaj*

*Boštjan Luzar*



# RADIOLOGY AND ONCOLOGY



Editorial office

**Radiology and Oncology**

*Institute of Oncology*

*Zaloška 2*

*SI-1000 Ljubljana*

*Slovenia*

*Phone: +386 1 5879 369*

*Phone/Fax: +386 1 5879 434*

*E-mail: gsertsa@onko-i.si*

*November 2006*

*Vol. 40 Supplement 1*

*Pages S1-S170*

*ISSN 1318-2099*

*UDC 616-006*

*CODEN: RONCEM*

**Aims and scope**

*Radiology and Oncology is a journal devoted to publication of original contributions in diagnostic and interventional radiology, computerized tomography, ultrasound, magnetic resonance, nuclear medicine, radiotherapy, clinical and experimental oncology, radiobiology, radiophysics and radiation protection.*

**Editor-in-Chief**

**Gregor Serša**

*Ljubljana, Slovenia*

**Editor-in-Chief Emeritus**

**Tomaž Benulič**

*Ljubljana, Slovenia*

**Executive Editor**

**Viljem Kovač**

*Ljubljana, Slovenia*

**Editor**

**Uroš Smrdel**

*Ljubljana, Slovenia*

**Editorial board**

**Marija Auersperg**

*Ljubljana, Slovenia*

**Nada Bešenski**

*Zagreb, Croatia*

**Karl H. Bohuslavizki**

*Hamburg, Germany*

**Haris Boko**

*Zagreb, Croatia*

**Nataša V. Budihna**

*Ljubljana, Slovenia*

**Marjan Budihna**

*Ljubljana, Slovenia*

**Malte Clausen**

*Hamburg, Germany*

**Christoph Clemm**

*München, Germany*

**Mario Corsi**

*Udine, Italy*

**Ljubomir Diankov**

*Sofia, Bulgaria*

**Christian Dittrich**

*Vienna, Austria*

**Ivan Drinković**

*Zagreb, Croatia*

**Gillian Duchesne**

*Melbourne, Australia*

**Valentin Fidler**

*Ljubljana, Slovenia*

**Béla Fornet**

*Budapest, Hungary*

**Tullio Giraldi**

*Trieste, Italy*

**Andrija Hebrang**

*Zagreb, Croatia*

**László Horváth**

*Pécs, Hungary*

**Berta Jereb**

*Ljubljana, Slovenia*

**Vladimir Jevtič**

*Ljubljana, Slovenia*

**H. Dieter Kogelnik**

*Salzburg, Austria*

**Jurij Lindtner**

*Ljubljana, Slovenia*

**Ivan Lovasić**

*Rijeka, Croatia*

**Marijan Lovrenčić**

*Zagreb, Croatia*

**Luka Milas**

*Houston, USA*

**Metka Milčinski**

*Ljubljana, Slovenia*

**Maja Osmak**

*Zagreb, Croatia*

**Branko Palčič**

*Vancouver, Canada*

**Jurica Papa**

*Zagreb, Croatia*

**Dušan Pavčnik**

*Portland, USA*

**Stojan Plesničar**

*Ljubljana, Slovenia*

**Ervin B. Podgoršak**

*Montreal, Canada*

**Jan C. Roos**

*Amsterdam, Netherlands*

**Slavko Šimunič**

*Zagreb, Croatia*

**Lojze Šmid**

*Ljubljana, Slovenia*

**Borut Štabuc**

*Ljubljana, Slovenia*

**Andrea Veronesi**

*Aviano, Italy*

**Āiva Zupančič**

*Ljubljana, Slovenia*

Publisher  
*Association of Radiology and Oncology*

Affiliated with  
*Slovenian Medical Association – Slovenian Association of Radiology, Nuclear Medicine Society,  
Slovenian Society for Radiotherapy and Oncology, and Slovenian Cancer Society  
Croatian Medical Association – Croatian Society of Radiology  
Societas Radiologorum Hungarorum  
Friuli-Venezia Giulia regional groups of S.I.R.M.  
(Italian Society of Medical Radiology)*

Copyright © Radiology and Oncology. All rights reserved.

Reader for English  
**Vida Kološa**

Key words  
**Eva Klemenčič**

Secretary  
**Mira Klemenčič**

Design  
**Monika Fink-Serša**

Printed by  
*Imprint d.o.o., Ljubljana, Slovenia*

*Published quarterly in 700 copies*

Beneficiary name: DRUŠTVO RADIOLOGIJE IN ONKOLOGIJE  
Zaloška cesta 2,  
1000 Ljubljana  
Slovenia

Beneficiary bank account number: SI56 02010-0090006751  
IBAN: SI56020100090006751

Our bank name: Nova Ljubljanska banka, d.d.,  
Ljubljana, Trg republike 2,  
1520 Ljubljana; Slovenia

SWIFT: LJBAS12X

*Subscription fee for institutions EUR 100 (20.000 SIT), individuals EUR 50 (5000 SIT)*

*The publication of this journal is subsidized by the Slovenian Research Agency.*

Indexed and abstracted by:  
BIOMEDICINA SLOVENICA  
CHEMICAL ABSTRACTS  
EMBASE / *Excerpta Medica*  
Sci Base  
Scopus

*This journal is printed on acid-free paper*

*Radiology and Oncology is available on the internet at: <http://www.onko-l.si/radioloncol>*

ISSN 1581-3207



## KAZALO

### UVODNIK

---

**Fundacija za raziskovanje raka »Fundacija docent dr. Josip Cholewa«**

*Štabuc B*

### RAK GLAVE IN VRATU

---

**Vloga histopatologa pri odkrivanju predstopenj in raka ustne votline, žrela in grla**

*Gale N*

S1

**Odkrivanje in zdravljenje predstopenj raka ter raka ustne votline in ustnega dela žrela**

*Dovšak D*

S9

**Odkrivanje in zdravljenje predstopenj in raka spodnjega žrela in grla**

*Fischinger J*

S19

### RAK DOJK

---

**Presejanje za raka dojke – kje smo danes**

*Primic Žakelj M, Krajc M, Maučec Zakotnik J*

S25

**Vloga in delovanje preventivnih/presejalnih centrov za dojke**

*Maučec Zakotnik J, Krajc M, Primic Žakelj M*

S31

**Vloga sekundarnega in terciarnega centra za bolezni dojke**

*Žgajnar J*

S45

### RAK PLJUČ

---

**Slikovna diagnostika pri zgodnjem odkrivanju pljučnega raka**

*Dolenšek M, Bavčar Vodovnik T*

S53

**Zgodnje odkrivanje pljučnega raka**

*Terčelj M*

S59

**Detection of early lung cancer lesions in surgical resections and in bronchial and transbronchial biopsies**

Odkrivanje zgodnjih oblik pljučnega raka v kirurških resektatih in bronhialnih in transbronhialnih biopsijah

*Rott T, Jerše M, Terčelj M, Eržen J*

S67

**Contributions of cytology examination and methods in lung cancer diagnostic**  
Doprinos citoloških preiskav in metod v diagnostiki raka  
*Jerše M, Terčelj M*

S77

## **RAK DEBELEGA ČREVESEA IN DANKE**

---

**Preprečevanje raka debelega črevesa in danke**  
*Skok P*

S87

**Presejanje za raka debelega črevesa in danke pri asimptomatski populaciji v starosti 50 do 69 let**  
*Novak Mlakar D, Maučec Zakotnik J*

S95

**Odkrivanje in preprečevanje zgodnjih oblik raka debelega črevesa in danke**  
*Štabuc B*

S107

## **RAK PROSTATE**

---

**Vloga patologa pri diagnostiki kacinoma prostate**  
*Ovčak Z*

S115

**New discoveries in prostate cancer pathogenesis**  
**Novosti pri patogenezi raka prostate**  
*Mikuž G*

S121

**Zgodnje odkrivanje, zdravljenje in spremljanje bolnikov z rakom prostate**  
*Ciril Oblak*

S127

## **RAK MATERNIČNEGA VRATU**

---

**Pomen humanih virusov papiloma pri odkrivanju in preprečevanju raka materničnega vratu - kje smo danes**  
*Uršič Vrščaj M, Bebar S, Možina A, Rakar S, Takač I, Stržinar V, Vakselj A*

S137

**Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA**  
*Primic Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M*

S143

**Pomen kakovosti pri delovanju citoloških laboratorijev za učinkovito presejanje**  
*Pogačnik A*

S149

## **RAK KOŽE**

---

**Klinična slika malignih tumorjev kože**  
*Bartenjev I*

S153

**Vloga dermoskopije v diagnostiki pigmentiranih sprememb kože**  
*Bartenjev I, Luzar B*

S159

**Vloga histopatologa pri odkrivanju malignih tumorjev kože**  
*Luzar B, Bartenjev I*

S163

Radiology and Oncology is covered in *Biomedicina Slovenica, Chemical Abstracts, EMBASE / Excerpta Medica, Sci Base and Scopus*



## Fundacija za raziskovanje raka »Fundacija docent dr. Josip Cholewa«

Raziskovanje je zahtevno, zapleteno in natančno intelektualno delo, ki poleg radovednosti, inovativnosti, vztrajnosti, znanja in izkušenosti zahteva tudi veliko denarja. Kdo naj omogoči zdravniku, da se bo posvetil raziskovanju, temu nesebičnemu in za človeštvo pomembnemu delu, in da se bo stalno izobraževal? V prvi vrsti mora za to skrbeti država, vendar teh sredstev ni nikoli dovolj. V zahodnih državah, od koder je prišlo prav v znanosti, še posebej v medicini, največ dognanj, pomagajo raziskovalcem skladi in fundacije, ki gmotno podpirajo njihovo znanstveno-raziskovalno delo in dodatno izobraževanje.

Za pomoč našim zdravnikom pri proučevanju, raziskovalnem delu in prenašanju novih diagnostičnih in terapevtskih metod s področja onkologije v našo sredino smo pred petnajstimi leti ustanovili Fundacijo docent dr. Josip Cholewa. Fundacija ne more in tudi nima namena tekmovati s podobnimi ustanovami, ki imajo na voljo številčnejši znanstveno-raziskovalni potencial in skoraj neomejena sredstva. Vendar želimo omogočiti in pomagati našim sposobnim zdravnikom in raziskovalcem, da bodo dopolnjevali znanje in lažje uresničevali svoje ideje ter s tem pomagali bolnikom in uveljavljali slovensko onkologijo v svetu.

Fundacijo smo imenovali po raziskovalcu in ustanovitelju Banovinskega inštituta za raziskovanje in zdravljenje novotvorb, kasnejšega Onkološkega inštituta v Ljubljani. Docent dr. Josip Cholewa je že leta 1920, kot primarij v brežiški bolnišnici, ustanovil laboratorij za proučevanje raka. Njegove raziskave so temeljile na še danes veljavnem multidisciplinarnem pristopu k preprečevanju, odkrivanju in zdravljenju raka, pri katerem sodelujejo zdravniki različnih specializacij.

V petnajstih letih obstoja fundacije, kot neprofitnega, neinstitucionalnega in nestrankarskega združenja posameznikov, ustanov in organizacij, smo za izobraževanje slovenskih zdravnikov, za raziskave na področju raka in za pomoč pri izdajah strokovnih publikacij porabili 92 milijonov tolarjev, ki so jih prispevale številne delovne organizacije in posamezniki.

Fundacija svoj prvi simpozij namenila preprečevanju in zgodnjemu odkrivanju najpogostejših oblik raka, kot so rak glave in vratu, rak dojke, rak pljuč, rak debelega črevesa in danke, rak materničnega vratu, rak prostate in rak kože. Zboleznost in umrljivost za rakom je kljub vse boljši diagnostiki in bolj uspešnemu zdravljenju mogoče pomembno zmanjšati le s preprečevanjem in zgodnjim odkrivanjem raka. Udeležence simpozija, zdravnike smo želeli seznaniti z najnovejšimi dognanji in pretehtanimi diagnostičnimi postopki, ki omogočajo najbolj smiselno preprečevanje in racionalno diagnostiko zgodnjih oblik raka na vseh treh zdravstvenih nivojih.

Člani Fundacije docent dr. Josip Cholewa smo počaščeni, da nam je revija *Radiology and Oncology*, s katero sodelujemo od ustanovitve, omogočila izdajo te posebne številke. Obenem se zahvaljujemo vsem uglednim predavateljem iz Univerzitetnega kliničnega centra, Medicinske fakultete, Onkološkega inštituta, Univeze v Innsbrucku in Zveze slovenskih društev za boj proti raku, ki so sodelovali v pripravi in izvedbi simpozija ter vsem, ki ste se ga udeležili.



## Vloga histopatologa pri odkrivanju predstopenj in raka ustne votline, žrela in grla

Nina Gale

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Slovenija

**Izhodišča.** Za spoznavo in opredelitev epiteljskih sprememb sluznice ustne votline, žrela in grla (UVŽG) je patohistološki pregled tkivnih vzorcev najpomembnejša in za sedaj najbolj zanesljiva diagnostična metoda. Patolog mora pri svojem delu odgovoriti predvsem na enostavno, a bistveno vprašanje, ali so spremembe benigne, rizične ali maligne. Za oceno intraepiteljskih sprememb na sluznici UVŽG nimamo enotne klasifikacije. Po Ljubljanski razdelitvi razorščamo spremembe epitelija v štiri skupine. Enostavna hiperplazija ter hiperplazija celic bazalne in parabazalne plasti sta benigni spremembi z majhno verjetnostjo prehoda v karcinom. Atipična hiperplazija ali rizični epitelij je ključna, potencialno maligna sprememba z nepredvidljivim biološkim potekom. V četrto skupino uvrščamo intraepiteljski karcinom. Posamezne rizične skupine so z natančno izdelanimi morfološkimi merili povezane z napovedjo razvoja bolezni in izbiro zdravljenja.

**Zaključki.** Rak v področju UVŽG spoznamo s histopatološkim pregledom majhnih tkivnih odščipov. Histološka diagnoza je v 90% običajen ploščatocelični rak. Po kirurškem zdravljenju mora patolog po pregledu operacijskega preparata v histopatološkem izvidu podati mesto nastanka tumorja, fenotip z diferenciacijo in gradusom raka, opisati mora resekcijske robove in dodati ali gre za primarni tumor, ponovitev bolezni ali za morebitni sekundarni tumor. Opredeliti mora število vseh pregledanih bezgavk, število bezgavk z zasevki v posameznih področjih in dodati morebitno ekstrakapsularno invazijo. Na podlagi vseh izvidov dopolni klinični TNM s histopatološkim »p«TNM. Vsi našeti parametri odločilno vplivajo na napoved razvoja bolezni.

*Ključne besede:* usta, novotvorbe – patologija; karcinom ploščatocelični; žrelo, novotvorbe – patologija; grlo, novotvorbe – patologija; predrakava stanja

### Uvod

Današnje vedenje o nastanku ploščatoceličnega karcinoma v zgornjem delu dihalne in prebavne poti kaže, da nastajajo

predstopenje in invazivna oblika raka kot dolgoleten večstopenjski proces. Pri tem procesu se v večvrstnem ploščatem epiteliju kopičijo genetske napake s posledičnimi fenotipičnimi spremembami, od enostavne hiperplazije do intraepiteljskega in invazivnega karcinoma. Patohistološki pregled tkivnih vzorcev ostaja še vedno najbolj zanesljiva preiskovalna metoda za spoznavo narave sprememb. Patolog mora pri svojem

Avtorjev naslov: prof. dr. Nina Gale, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; telefon: + 386 1 543 7102; fax: + 386 1 543 7104; e-pošta: nina.gale@mf.uni-lj.si

delu odgovoriti predvsem na enostavno, a bistveno vprašanje, ali so spremembe benigne, rizične ali maligne. Odgovor na to ni vselej enostaven. Za zanesljivo patohistološko diagnozo patolog potrebuje ob ustreznem tkivnem vzorcu tudi anamnestične in laboratorijske podatke, večsah izvide slikovnih preiskav ter natančen klinični opis spremembe. V nejasnih primerih je za pravilno oceno nujno potrebno tesno sodelovanje med kirurgom in/ali onkologom ter patologom.

### **Predstopnje raka ustne votline, žrela in grla**

Najpogostnejša sprememba na sluznici ustne votline in ustnega dela žrelu je bela lisa ali levkoplakija. Izraz levkoplakija po definiciji uporabljamo le v tistih primerih, ko predhodno izključimo vse druge oblike belih lis z znano etiologijo, kot so. nikotinski stomatitis, lihen planus, beli gobasti nevus, infekcija s kandido itd. Naravo levkoplakije, oziroma njeno rizično stopnjo, zanesljivo spoznamo le s histološkim pregledom tkiva, saj se pod zadebeljeno keratinsko plastjo lahko skrivajo vse spremembe epitelijske od navadne hiperplazije do invazivnega karcinoma. V levkoplakiji ustne in žrelne sluznice so visokorizične epitelijske spremembe redke, prav kot tudi maligna transformacija. Pri uporabi izraza levkoplakija je potrebno še posebej poudariti, da ima svoje mesto izključno v klinični oceni bele lise, s histološkim pregledom pa opredelimo stopnjo rizičnosti morfoloških sprememb. Če po odstranitvi znanih etioloških dejavnikov levkoplakija v 2-4 tednih ne izgine, je nujen odvzem tkivnih vzorcev z ustreznih mest za patohistološki pregled<sup>1</sup>.

Rdeča lisa ali eritroplakija je na sluznici ustne votline in ustnega dela žrela mnogo redkejša od levkoplakije. Barvo spremembe pripisujemo predvsem atrofičnemu epiteli-

ju brez poroženevanja in povečani vaskularizaciji subepitelijske strome. V spremembi pogosteje odkrijemo rizični epitelij, v 50% pa imajo bolniki z eritroplakijo na ustnem dnu že invazivno obliko raka<sup>1,2</sup>. Zato je po odkritju spremembe nujna takojšnja biopsija.

Predstopnje raka v grlu klinično opredelimo kot levkoplakija, kronični hiperplastični laringitis in redkeje kot eritroplakija. Spremembe se pojavljajo predvsem na glasilkah, redkeje na drugih mestih v grlu. V spodnjem delu žrela jih odkrijemo le izjemoma. V grlu se lahko pojavljajo difuzno na obeh glasilkah ali pa so zamejene le na del ene glasilke. Histološki pregled spremenjene sluznice je odločilen za spoznavo narave bolezni<sup>3</sup>.

### *Epidemiologija*

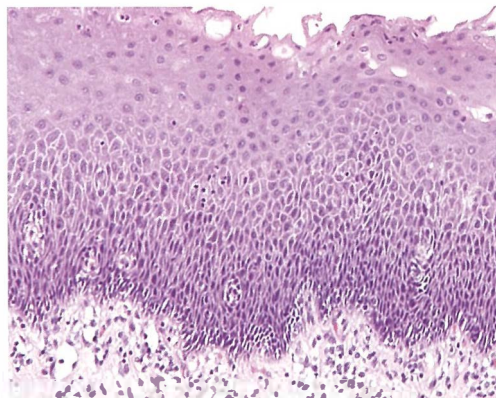
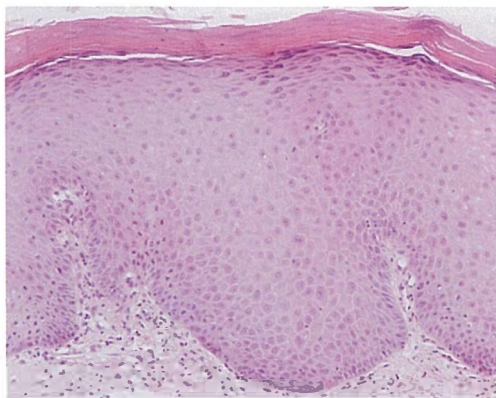
Študije o incidenci oralne levkoplakije so redke. Novejša nemška študija navaja podatek o prevalenci oralne levkoplakije pri moških v 2,3% in pri ženskah v 0,9%<sup>4</sup>. Pri starosti preko 70 let se pri moški populaciji dvigne prevalenca levkoplakije že na 8%.

Novejših epidemioloških podatkov o pojavljanju levkoplakije v grlu ali kroničnega laringitisa nimamo. V starejši retrogradni študiji so Bouquot in sodelavci v omejeni populaciji ugotovili pri keratozi, intraepitelijskem in invazivnem karcinomu v grlu letno incidenco 5,8, 0,4 in 3,3 na 100 000 prebivalcev<sup>5</sup>.

### *Etiologija*

Med etiološkimi dejavniki imata pri razvoju predstopenj in raka v ustni votlini, ustnem in spodnjem žrelu in grlu (UVŽG) najpomembnejšo vlogo tobak (kajenje, žvečenje, njuhanje) in prekomerno uživanje žganih pijač ter še posebej kombinacija obeh škodljivih dejavnikov. Med preostali rizičnimi faktorji so pomembni tudi





Sliki 1a in 1b. Enostavna hiperplazija in hiperplazija celic bazalne in parabazalne plasti - benigni spremembi.

številni škodljivi kemični in fizikalni dejavniki v industriji in na drugih delovnih mestih. Vloga mikroorganizmov, predvsem okužba s kandido in humanimi virusi papiloma (HPV) v karcinogenezi ni zanesljivo dokazana<sup>3,4,6</sup>. Izjema je le rak v področju nebnic, ki se vse bolj zanesljivo povezuje z okužbo s HPV, predvsem z genotipoma 16 in 18<sup>7</sup>. Pred pojavljanjem predstopenj in raka v ustni votlini naj bi imela pomembno zaščitno vlogo prehrana, ki vsebuje tiamin, niacin, antioksidante, kot so vitamini A, C, E in večje količine sadja in zelenjave<sup>4</sup>.

#### Klinične značilnosti

Levkoplakije se pojavljajo predvsem pri bolnikih po 30. letu starosti in dosežejo vrh pri 50. letih. Razmerja med moškimi in ženskami so v različnih predelih sveta različna, od pogostejše obolevnosti pri moških do razmerja 1:1 v razvitem svetu<sup>8</sup>. Bele lise se pojavljajo na ustni sluznici kot posamezne lokalizirane spremembe, lahko so multiple in difuzne. Najpogosteje so vidne na lični in dlesnični sluznici, pojavljajo se tudi na jeziku, ustnem dnu in na ustnici. Po klinični sliki se levkoplakije delijo glede na strukturo površine in obliko spremembe v homogene (80%) in nehomogene (20%). Prehod v karcinom je pri homogeni obliki

opisan le v 5%<sup>9</sup>. Nehomogena levkoplakija, pri kateri je prehod v maligno obliko pogostejši, ima več oblik: nodularno in verukozno ter eritrolevkoplakijo.

Eritroplakija je redka, pojavlja se predvsem na ustnem dnu, zgornji in spodnji površini jezika ter retromolarno kot ostro zamejena lisa z žametno površino.

Levkoplakija na sluznici grla in kronični laringitis se pojavljata predvsem pri moških po 50. letu, razmerje med moškimi in ženskami je približno 10:1. Na sluznici glasik lahko opazimo ostro zamejene, neravne belkaste obloge, pogosto eksofitične. Pri kroničnem laringitisu je sluznica obeh glasilk navadno difuzno zadebeljena, neravna rdečkastorjava, lahko pa je delno ali v celoti obložena z belkastimi oblogami<sup>3,6,10-12</sup>.

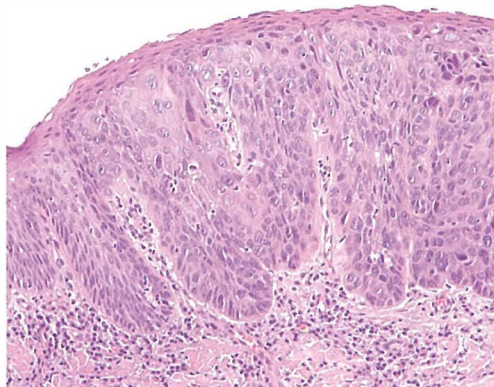
#### Patohistološka diagnostika

Za spoznavo in opredelitev epitelijskih sprememb sluznice UVŽG je patohistološki pregled tkivnih vzorcev najpomembnejša in za sedaj najbolj zanesljiva diagnostična metoda. Za oceno intraepitelijskih sprememb na sluznici UVŽG so v zadnji izdaji knjige Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) »Head and Neck Tumours« navedene tri različne klasifikacije, sistem displazije in sistem oralne intraepitelijske neoplazije ter

Ljubljanska klasifikacija<sup>12,13</sup>. Pri prvih dveh razvrstitvah posamezne skupine epitelijskih sprememb niso natančno opredeljene in povezane z napovedjo razvoja bolezni. Po Ljubljanski razdelitvi razvrščamo spremembe epitelijske v štiri skupine. Enostavna hiperplazija in hiperplazija celic bazalne in parabazalne plasti sta benigni spremembi z majhno verjetnostjo prehoda v karcinom (sliki 1a in 1b). Atipična hiperplazija ali rizični epitelij je ključna, potencialno maligna sprememba z nepredvidljivim biološkim potekom (slika 2). V posebno četrto skupino je uvrščen intraepitelijski karcinom (slika 3)<sup>3,6,10-12</sup>. Posamezne rizične skupine so z natančno izdelanimi morfološkimi merili povezane z napovedjo razvoja bolezni in izbiro zdravljenja. V vsem spektru epitelijskih sprememb je atipična hiperplazija ali rizični epitelij ključna morfološka sprememba za prehod v karcinom<sup>9,11</sup>. Najpomembnejša histološka merila, po katerih razvrščamo spremembe v posamezno rizično skupino, so: izguba stratifikacije epitelijske in polarizacije celic, hiperplazija celic bazalnega in parabazalnega sloja, jedrne in celične atipije, povečano število in velikost jedrc, spremenjeno razmerje med citoplazmo in jedrom, pojav in položaj mitoz, še posebej patoloških mitoz ter pojav diskeratotičnih in apoptotičnih celic<sup>12,13</sup>. Patolog mora skupaj s stopnjo rizičnosti epitelijskih sprememb opisati tudi, ali je sprememba odstranjena v celoti in kakšne so spremembe epitelijske v reznih ploskvah biopsije. Z izvidom usmerja kirurga v izbiro načina zdravljenja in slednja bolnikov.

### *Maligna transformacija*

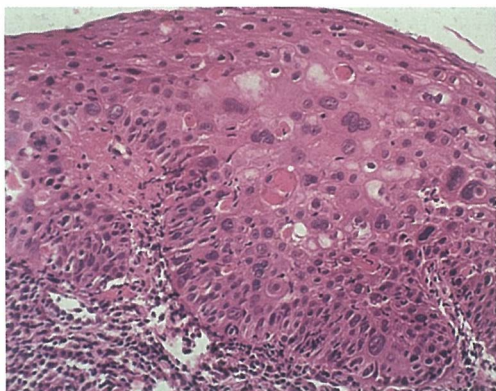
Maligna transformacija sprememb na sluznici UVŽG je tesno povezana z dolžino časovnega sledenja in stopnjo rizičnosti epitelijskih sprememb. Pojav atipične hiperplazije v levkoplakiji pomeni večjo verjetnost za razvoj karcinoma v ustni votlini,



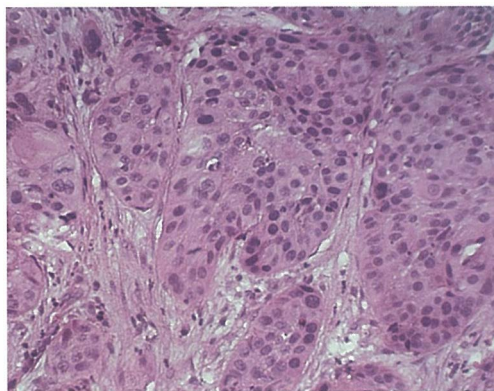
**Slika 2.** Atipična hiperplazija, rizični epitelij ali potencialno maligna sprememba z nepredvidljivim biološkim potekom.

kar je prikazal Cowen s sodelavci v prospektivni študiji s 165 bolniki z rizičnim epitelijem in maligno transformacijo v 16% ter s 1182 bolniki z benignimi epitelijskimi spremembami in maligno transformacijo v 1%. Bolnike so sledili od 45 do 65 mesecev<sup>14</sup>. Klinični dejavniki, ki ob histološki sliki rizičnega epitelijske povečujejo verjetnost prehoda levkoplakije v karcinom so: dolgotrajnost spremembe pri nekadilcih, lokalizacija na ustnem dnu in/ali jeziku, nehomogena oblika levkoplakije, infekcija s kandido in ženski spol.

Podobne rezultate imamo tudi pri spremljanju bolnikov s kroničnim laringitisom ali levkoplakijo na glasilkah več kot dve desetletji. Ugotovili smo, da so bolniki z atipično hiperplazijo izrazito rizična skupina s prehodom v karcinom v 11,6 %. Pri bolnikih s spremembami, ki jih Ljubljanska klasifikacija uvršča med benigne (enostavna hiperplazija in hiperplazija celic bazalne in parabazalne plasti), je v 16 letih le 0,9% teh sprememb prešlo v invazivno obliko raka. Ti rezultati potrjujejo vrednost izbranih histoloških kriterijev Ljubljanske klasifikacije ter upravičenost osrednje vloge rizičnega epitelijske v celotnem sklopu intraepitelijskih sprememb<sup>3,6,10-12</sup>.



Slika 3. Intraepitelijski rak.



Slika 4. Srednje diferenciran, invazivni ploščatocelični rak, gradus II.

### Napovedni dejavniki

Samo s klinično oceno in tradicionalnim svetlobnomikroskopskim pregledom ni mogoče z gotovostjo napovedati razvoja potencialno malignih sprememb sluznice UVŽG. Zato danes, predvsem v raziskovalni dejavnosti, vse pogosteje uporabljamo metode molekularne patologije, s katerimi je mogoče opredeliti genetske spremembe v posameznih celicah še pred pojavom fenotipičnih sprememb in tako morda bolj zanesljivo napovedati klinični potek epitelijskih sprememb. Številne raziskave na tem področju lahko delimo v tri vsebinske sklope:

- 1) iskanje napovednih dejavnikov v spremembah genoma, vključno z DNK pločidijo, kromosomskimi nepravilnostmi in spremembami beljakovinskih pridelkov onkogenov in tumorje zavirajočih genov.
- 2) pomen izražanja proliferacijskih kazalcev.
- 3) spremembe v kazalcih diferenciacije epitelijskega tkiva, vključno s spremembami v keratinskih genih in ogljikovih hidratih na površini epitelijskih celic.

Do danes še ne poznamo kazalca, ki bi zanesljivo napovedal maligno transformacijo. Raziskave kažejo, da so spremembe v DNK (aneuploidija) pomemben napovedni

dejavnik pri razvoju raka, enako izguba heterozigotnosti na kromosomih 3p in 9p in spremembe v keratinskih genih povezanih z diferenciacijo epitelijskega tkiva<sup>6,9</sup>.

### Rak ustne votline, žrela in grla

Ploščatocelični karcinom glave in vratu je šesti najpogostnejši rak v svetu. Med vsemi karcinomi odpade na to obliko raka 5% tumorjev, letna incidenca v svetu je 500 000 novo odkritih tumorjev. V Sloveniji je bil pri moških rak glave in vratu leta 2002 po pogostnosti na petem mestu s 7,6% med vsemi rakavimi boleznimi. V istem letu so v Sloveniji odkrili 187 novih bolnikov in 44 novih bolnic z rakom ustne votline in ustnega dela žrela ter 148 novih bolnikov in 15 novih bolnic z rakom spodnjega žrela in grla<sup>15</sup>.

V ustni votlini je rak najpogostnejši na ustnici, lateralnem robu jezika in na ustnem dnu, v ustnem delu žrela na bazi jezika in na nebnicah. V predelu grla prevladuje rak v Sloveniji v zgornjem, supraglotisnem delu, v nekaterih severnih državah Evrope in ZDA pa na glasilkah.

Makroskopsko se rak kaže kot infiltrativna, neostro zamejena tvorba, z razjedo na površini, ki ima neravne in podminirane



robove. Tumor lahko raste tudi eksofitično, kot polipodna ali resičasta neostro zamejena tvorba. Rak v področju UVŽG spoznamo s histopatološkim pregledom majhnih tkivnih odščipov. Histološko je rak v področju UVŽG v 90% običajen ploščatocelični, z ali brez poroževanja (slika 4). Po stopnji diferenciacije ga patolog oceni kot dobro, srednje in slabo diferencirani rak, po stopnji anaplazije (gradus) tumorskih celic pa v tri stopnje. Čim manj je tumor diferenciran in čim bolj so izraženi znaki anaplazije, bolj je tumor malignen.

V manj kot 10% se lahko pojavljajo v predelu UVŽG redke podvrste ploščatoceličnega raka, ki imajo zelo različen biološki potek in preživetje v primerjavi z običajno obliko ploščatoceličnega raka. Verukozni karcinom raste počasi, le izjemoma zaseva in ima boljšo napoved od običajnega ploščatoceličnega raka, enako tudi papilarni karcinom. Nasprotno pa imajo bazalodni, limfoepitelijski in adenoskvamozni karcinomi slabšo napoved od običajnega raka, pri teh oblikah so pogosti področni in oddaljeni zasevki. Pri adenoskvamoznem raku je 5-letno preživetje od 13-25%. Vretenastocelični in adenoidni- ploščatocelični rak imata podoben biološki potek in napoved kot običajna oblika ploščatoceličnega raka. Ostale oblike raka, predvsem žlezni in maligni mezenhimski tumorji so v predelu UVŽG redki<sup>6</sup>.

Ploščatocelični karcinom UVŽG se lahko širi v sosednje organe neposredno, lahko se širi z zasevanjem po limfi (zasevki v področnih in oddaljenih bezgavkah) in/ali krvi (oddaljeni zasevki), lahko se širi tudi ob žvicah (perinevralna invazija). Ploščatocelični karcinom UVŽG pogosto zaseva v področne bezgavke na vratu. Položaj in pogostnost zasevkov sta odvisna od mesta in velikosti primarnega tumorja. S serijskim pregledom vseh bezgavk in z dodatno uporabo imunohistokemičnih preiskav lahko povečamo senzitivnost histološke preiskave pri odkrivanju zasevkov v bezgavkah. Prisotnost zasevkov na

vratu je slab napovedni dejavnik in zmanjša 5-letno preživetje bolnikov za približno 50%. Širjenje raka preko vezivne kapsule bezgavk (ekstrakapsularna invazija) je še dodaten negativen napovedni dejavnik in vpliva na področno ponovitev bolezni.

Oddaljeni zasevki pri raku UVŽG se pojavljajo najpogosteje pod ključnico in so lahko hematogeni ali limfogeni. Oddaljeni limfogeni zasevki se pojavljajo v bezgavkah v medpljučju, pazduhah in dimljah. Hematogeno pa se rak širi predvsem v pljuča, jetra, kosti, kožo in možgane. Oddaljeni zasevki so znak poznega stadija bolezni in se pojavljajo pri 3-8,5% bolnikov z rakom UVŽG. Najpogostejši oddaljeni zasevki so pri raku spodnjega žrela in jezika. Bolniki z oddaljenimi zasevki preživijo povprečno od 4 do 7 mesecev. Za vse zasevke ploščatoceličnega raka UVŽG pa je značilno, da postanejo klinično zaznavni v prvih dveh letih po odkritju bolezni<sup>6</sup>.

Bolniki s ploščatoceličnim karcinomom UVŽG lahko zbolijo še za drugim primarnim rakom v tem področju, vendar na drugem mestu, kot je bil primarni tumor. Drugi primarni tumor je sočasen (sinhron), če se pojavi v šestih mesecih po odkritju prvega, in metahron, če je časovni interval daljši od šest mesecev. Prevalenca drugega primarnega tumorja pri bolnikih z rakom UVŽG je 9%. Nastanek novega primarnega tumorja je tesno povezan z nadaljevanjem kajenja in uživanja žganih pijač. Dolgoletno delovanje škodljivih dejavnikov vodi k povečani genetski okvari epitelijskih celic v vsem področju sluznice glave in vratu, kar imenujemo »*field cancerisation*«. Napoved pri drugem raku UVŽG, sinhronem ali metahronem, je slabša, kot pri prvem tumorju<sup>6</sup>.

#### *Vloga patologa pri oceni operacijskega preparata raka UVŽG in bezgavk na vratu*

Če je bolnik zdravljen kirurško, dobi patolog v oceno operacijski preparat s tumorjem in pogosto tudi z odstranjenimi bezgavkami



na vratu, eno- ali obojestransko. Patologov izvid bo odločilno vplival na izbiro morebitnega dodatnega zdravljenja in napoved razvoja bolezni. Ocena operacijskega preparata mora vsebovati natančno mesto tumorja v organu, velikost in največjo debelino tumorske rasti. V opisu moramo navesti, ali smo ugotovili primarni tumor ali pomovitev bolezni in ali je bil bolnik že prehodno zdravljene. Ob histološkem tipu tumorja mora biti navedena tudi stopnja diferenciranosti in gradus tumorja ter oblika invazivnega roba (infiltrativna ali ekspanzivna). Patolog mora pregledati tumor v celoti in ugotoviti ali je prisotna razrast tumorja ob živcih (perinevralna invazija), ali so vidne karcinomske celice v limfnih žilah (karcinomska limfangioza) in ali so tumorske celice tudi v krvnih žilah (blastomski trombi). Vsi ti parametri so za bolnika slabi napovedni dejavniki. Nadalje mora patolog opredeliti morebitno širjenje tumorja v druga tkiva, kot so hrustanec, kost, koža in opisati morebitno invazijo v drugi organ, n.pr. širjenje karcinoma spodnjega dela žrela v grlo. Zelo razširjeni karcinomi imajo v primerjavi z majhnimi in zamejenimi raki vsekakor slabo napoved. S histološkim pregledom mora patolog tudi opredeliti, ali raste rak iz enega žarišča ali pa je rast multicentrična. Izredno pomemben podatek za terapevta je, če je tumor izrezan v zdravo (R0) ali ne (R1). Radikalnost operacije patolog največkrat ocenjuje že z intraoperativno metodo »zaledenelega reza«.

Iz operacijskega preparata bezgavk na vratu mora patolog izolirati vse bezgavke, opredeliti njihovo lokalizacijo po področjih na vratu (najpogosteje so iz področij I-V.) in jih histološko pregledati. V patohistološkem izvidu mora opredeliti število vseh pregledanih bezgavk, število bezgavk z zasevki v posameznih področjih in dodati morebitno ekstrakapsularno invazijo. Opisati mora tudi prisotnost blastomskih trombov v žilju ob bezgavki.

V povzetku histopatološkega izvida mora patolog navesti mesto vznika in fenotip z diferenciacijo in gradusom tumorja, število in lokalizacijo zasevkov, morebitno ekstrakapsularno invazijo in opisati resekcijske robove tumorja, dodati mora, ali gre za primarni tumor, ponovitev bolezni ali za morebitni sekundarni tumor ter zaključiti izvid s histopatološkim »p«TNM. Vsi naštetih parametri odločilno vplivajo na napoved razvoja bolezni.

### Literatura

1. Suarez P, Batsakis JG, El-Naggar AK. Leukoplakia: still a gallimaufry or is progress being made? – A review. *Adv Anat Pathol* 1998; **5**: 137-55.
2. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special references to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21, 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med* 1996; **25**: 49-54.
3. Kambič V, Gale N. *Epithelial hyperplastic lesions of the larynx*. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 1-265.
4. Reichart PA. Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Invest* 2001; **5**: 207-13.
5. Bouquot JE, Kurland LT, Weiland LH. Laryngeal keratosis and carcinoma in the Rochester, MN, population. *Cancer Detect Prevent* 1991; **15**: 83-91.
6. Gale N, Zidar N. Benign and potentially malignant lesions of the squamous epithelium and squamous cell carcinoma. In: Cardesa A, Slootweg PJ, editors. *Pathology of the Head and Neck*. Berlin: Springer; 2006. p. 2-38.
7. Kansky AA, Poljak M, Seme K, Kocjan BJ, Gale N, Luzar B, et al. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal oral mucosa. *Acta Virol* 2003; **47**: 11-6.
8. van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeete LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol* 1997; **33**: 291-301.
9. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; **14**: 47-62.

10. Hellquist H, Cardesa A, Gale N, Kambič V, Michaels L. Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of the Working group on Epithelial Hyperplastic Laryngeal Lesions of the European Society of Pathology. *Histopathology* 1999; **34**: 226-33.
11. Gale N, Kambič V, Michaels L, Cardesa A, Hellquist H, Zidar N, et al. The Ljubljana classification: a practical strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. *Adv Anat Pathol* 2000; **7**: 240-51.
12. Gale N, Pilch BZ, Sidransky D, Westra WH, Califano J. Epithelial precursor lesions. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC; 2005. p. 140-3.
13. Gale N, Pilch BZ, Sidransky D, Westra WH, Califano J. Epithelial precursor lesions. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC; 2005. p. 177-9.
14. Cowan CG, Gregg TA, Napier SS, McKenna SM, Kee F. Potentially malignant oral lesions in northern Ireland: a 20-year population-based perspective of malignant transformation. *Oral Dis* 2001; **7**: 18-24.
15. *Incidenca raka v Sloveniji 2002*. Poročilo RR 44. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana – Register raka za Slovenijo; 2005.

# Odkrivanje in zdravljenje predstopenj raka ter raka ustne votline in ustnega dela žrela

David Dovšak

*Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Kirurška klinika,  
Klinični center, Ljubljana, Slovenija*

---

**Izhodišča.** Z alkoholom in tobakom povezan ploščatocelični karcinom zgornjega aerodigestivnega trakta predstavlja večino vseh malignih bolezni v področju glave in vratu. Je velik zdravstveni problem povsod po svetu. Namen zdravljenja malignih tumorjev ustne votline je v prvi vrsti popolna odstranitev rakavega tkiva in preprečitev ponovitve bolezni. Enako pomembna pa je rekonstrukcija, torej obnovitev oblike in funkcije. Potreben je skupinski pristop k zdravljenju bolnikov z rakom v ustni votlini. Če je le mogoče, uporabimo eno vrsto zdravljenja in običajno je to zdravljenje kirurško.

**Zaključki.** Preživetje bolnikov z rakom v ustni votlini se bo izboljšalo predvsem ob zgodnejšem zaznavanju rakavih sprememb in zdravljenju ter spremljanju potencialno malignih sprememb, kot so levkoplakije in eritroplakije. Levkoplakija je ena najpogostejših kroničnih sprememb v ustni votlini in prizadene okrog 3% populacije. Verjetnost maligne transformacije je relativno nizka, medtem ko je v skoraj 40% eritroplakičnih sprememb že prisoten invazivni ploščatocelični karcinom.

**Ključne besede:** usta, novotvorbe; levkoplakija; eritroplakija; novotvorba, stadij, TNM kasifikacija; rekonstrukcije

---

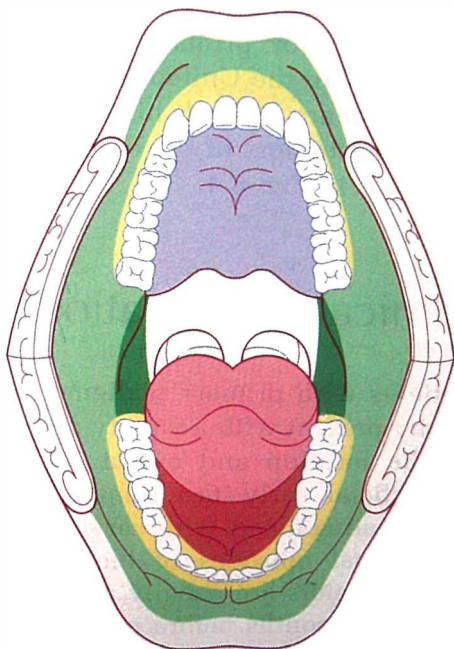
## Uvod

Rak ustne votline in ustnega dela žrela predstavlja približno 3% rakov, ki jih letno odkrijemo v Sloveniji in skoraj polovico rakov, ki se pojavijo v področju glave in vratu. Letno zbolijo v Sloveniji za rakom ustne votline in ustnega dela žrela približno 200 bolnikov<sup>1</sup>. V zadnjih desetletjih je bil dosežen precejšen napredek pri zdravljenju

karcinomov ustne votline. V kirurgiji so se razvile nove tehnike rekonstrukcije defektov, napredovalo je obsevalno zdravljenje in razumevanje biologije raka, pojavila so se nova zdravila. Petletno preživetje bolnikov z rakom v ustni votlini je okrog 55%. Še vedno dokaj slabo preživetje gre v veliki meri na račun poznega odkrivanja raka in pa na račun drugih bolezni, ki spremljajo bolnike z rakom<sup>2</sup>. Lokalno in regionalno danes po nekaterih ocenah ozdravimo tudi do 25% več bolnikov kot pred 30 leti.

*Ustna votlina* (Slika 1) se začne na meji med ustnično rdečino in kožnim delom ustnic in sega do sprednje površine spre-

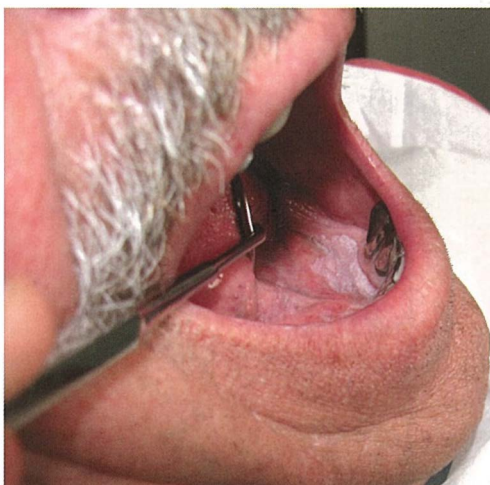
Avtorjev naslov: asist. David Dovšak, dr. med., Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Kirurška klinika, Klinični center, Zaloška 2, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; telefon: + 386 1 522 4235; fax: + 386 1 522 2495; e-pošta: david.dovsak@kclj.si



Slika 1. Ustna votlina.

dnjih nebnih lokov in cirkumvalatnih papil jezika. Ustni del žrela predstavljajo baza jezika z valekulama in ustno površino poklopca, nebni loži z nebnicama, zadnja stena žrela od višine mehkega neba do višine poklopca in ustna stran mehkega neba. Ustno votlino in ustni del žrela odeva ploščatocelični epitelij, vmes pa je precej drobnih žlez slinavk. V ustni votlini so dentoalveolarne strukture, ki podpirajo zobe v zgornji in spodnji čeljusti.

Primarni tumorji v ustni votlini tako lahko vzniknejo iz površinskega epitelija, iz malih žlez slinavk, iz submukoznih mehkih tkiv, iz dentalnega aparata, iz kosti ter iz nevrovaskularnih tkiv. V področju glave in vratu se epiteljski tumorji najpogosteje pojavljajo prav v ustni votlini. Med malignimi tumorji najdemo v več kot 90% sluznični ploščatocelični karcinom, ki je največkrat povezan s čezmernim uživanjem tobaka in alkohola. Z alkoholom in tobakom povezan ploščatocelični karcinom zgornjega aerodigestivne-



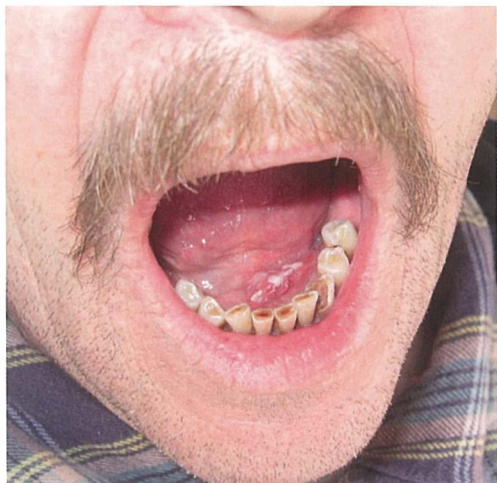
Slika 2. Levkoplakija ustnega dna.

ga trakta predstavlja večino vseh malignih bolezni v področju glave in vratu in je velik zdravstveni problem povsod po svetu<sup>3</sup>.

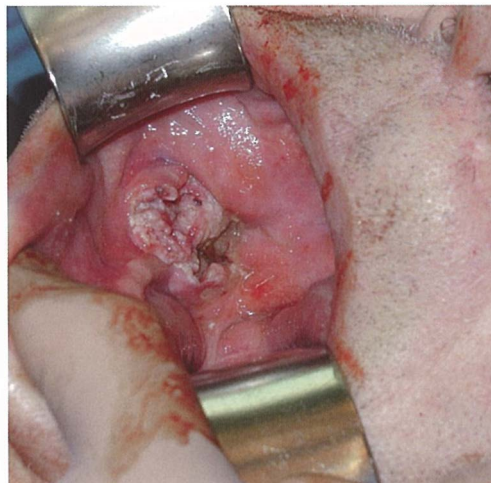
Moški obolevajo za rakom ustne votline in žrela dvakrat pogosteje kot ženske in večina bolnikov z rakom v predelu ustne votline in žrela je starejših od 50 let. V zadnjih letih tudi v Sloveniji opažamo naraščanje deleža tega raka pri ženskah in pri mlajših od 50 let.

### Predstopnje raka ustne votline in ustnega dela žrela

*Levkoplakija* (Slika 2) je klinični izraz za belkasto spremembo na sluznici. Po definiciji gre za spremembo, ki je ne moremo etiološko opredeliti, razen kadar gre za levkoplakije, ki so povezane z uživanjem tobaka. Več stanj, kot na primer lichen planus ali frikcijska keratoza, prepoznamo kot belkaste spremembe na sluznici in jih moramo izločiti, preden postavimo diagnozo levkoplakije. Histopatološka preiskava levkoplakične spremembe običajno pokaže hiperkeratozo nad epitelijem, ta pa lahko kaže različne stopnje hiperplazije in/ali displazije. Levkoplakije brez displastičnih



Slika 3. Začetni ploščatocelični karcinom ustnega dna.



Slika 4. Napredoval karcinom v predelu retromolarnega trigonuma. Klinično in patohistološko T4 N2bM0 karcinom.

sprememb se redko preobrazijo v raka, verjetnost maligne preobrazbe je okrog 5%. Levkoplakije, ki vzniknejo na več mestih, nehomogene levkoplakije in levkoplakije, ki povzročajo simptome (običajno pekoče bolečine) in trajajo dolgo, imajo večjo verjetnost, da se preobrazijo v raka (Slika 3).

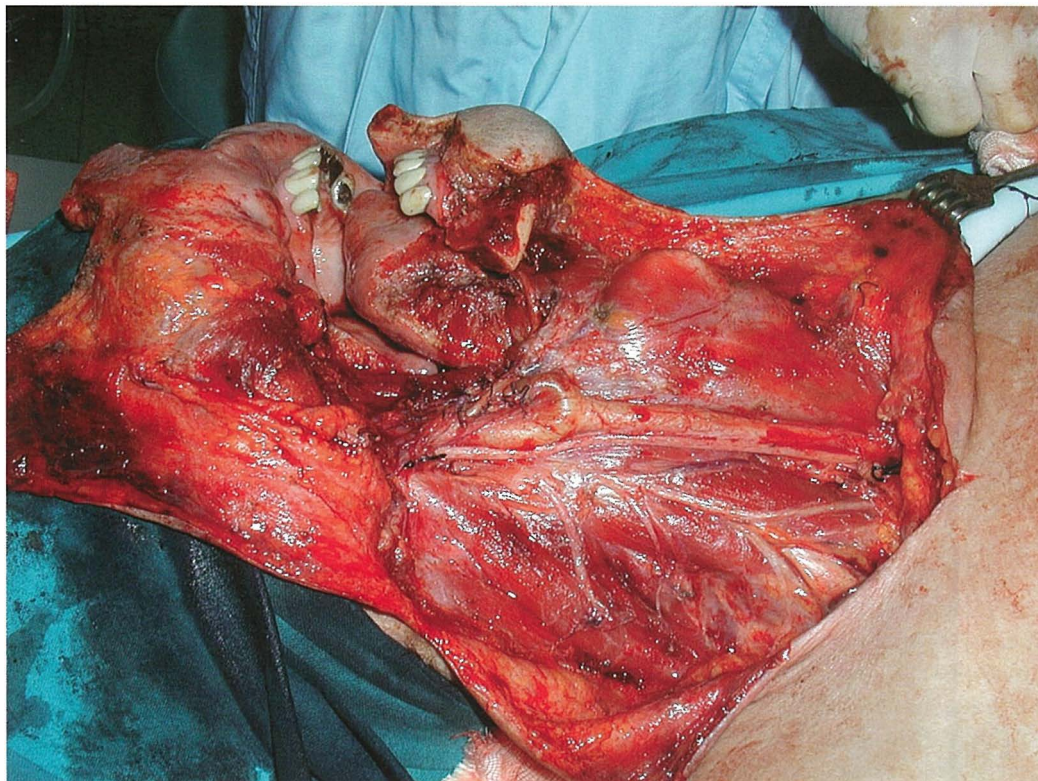
Pri *eritroplakičnih*, rdečih spremembah na sluznici je lahko v 30–40% rak prisoten že ob postavitvi diagnoze. Precej večjo verjetnost rakave preobrazbe ima tudi *proliferativna verukozna hiperplazija*, posebna oblika levkoplakije.

Tudi levkoplakija se podobno kot ploščatocelični karcinom pojavlja dvakrat pogosteje pri moških in verjetnost, da bo prišlo do maligne preobrazbe, je pri moških večja. Levkoplakija je najpogostejša kronična sprememba v ustni votlini, ki v našem geografskem prostoru prizadene okrog 3% populacije. Levkoplakije v ustih se lahko s časom spreminjajo. Posebnost levkoplakij je v tem, da dolgotrajna prisotnost levkoplakičnih sprememb ne kaže na neškodljivo naravo sprememb, ampak se s trajanjem levkoplakičnih sprememb večja verjetnost maligne preobrazbe. Starejša kot je levkoplakija, slabša je njena prognoza.

Pri vsakem pacientu z levkoplakično spremembo v ustni votlini moramo najprej izključiti stanja, ki se lahko kažejo z belkastimi spremembami v ustih. Pomembna sta natančna anamneza in pregled zgornjega aerodigestivnega trakta. Odločitev o vrsti zdravljenja levkoplakij je odvisna od klinične slike, dejavnikov tveganja in od histopatološke preiskave spremenjene sluznice. Pri večjih spremembah (več kot 4cm v premeru) običajno napravimo več incizijskih biopsij. Ker je tveganje za maligno preobrazbo levkoplakičnih sprememb relativno nizko, pri nas kirurško zdravimo samo nehomogene levkoplakije, levkoplakije, ki trajajo dolgo in kažejo displastične spremembe epitelijskih celic ter levkoplakije, ki povzročajo simptome.

Levkoplakije po natančni histološki opredelitvi odstranjujemo z laserjem<sup>4</sup>. Rakavih sprememb ne zdravimo z laserjem in vse paciente z levkoplakijami redno spremljamo. Pri tistih z več dejavniki tveganja tudi ponavljamo biopsije levkoplakičnih sprememb. Približno 40% levkoplakij se ponovi in te zdravimo ponovno. Po večkratnem laserskem zdravljenju pacientov z





Slika 5. Operativno zdravljenje napredovalnega karcinoma v predelu retromolarnega trigonuma. Napravljena je bila razširjena radikalna disekcija vratu in ekscizija tumorja s segmentno mandibulektomijo, delno glosektomijo in delno ekscizijo mehkega neba in tuberja maksile.

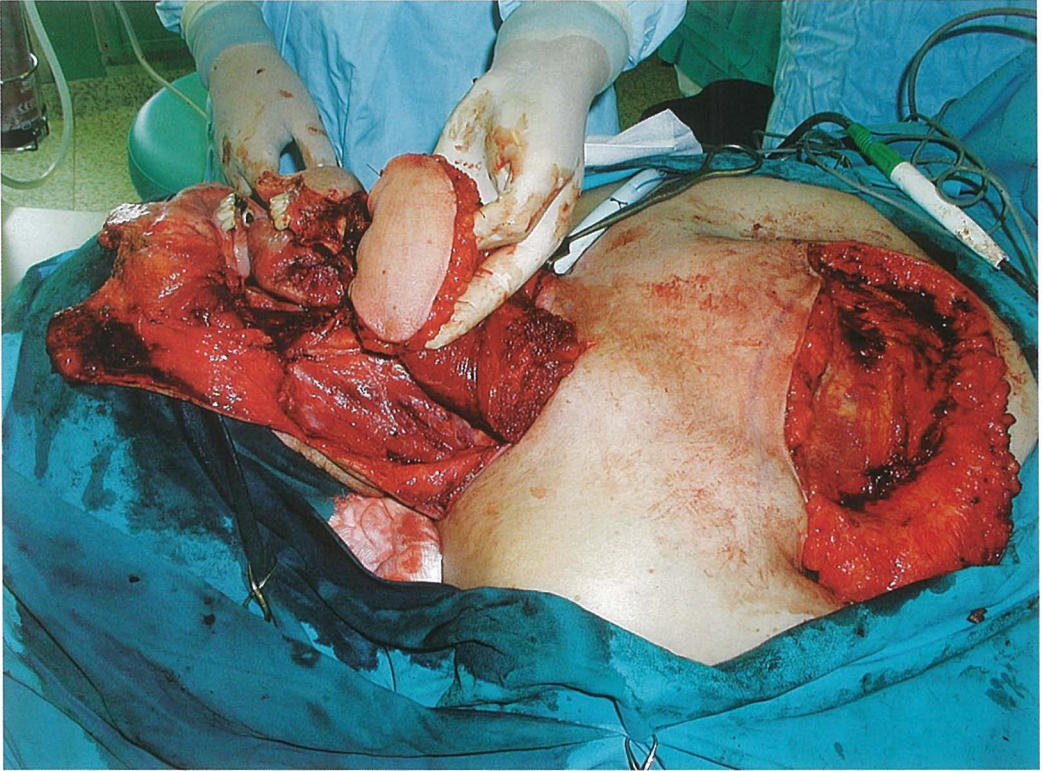
levkoplakijami (običajno 2–3) ima po naših izkušnjah 60% pacientov ustno sluznico brez sumljivih sprememb, 30% pacientov ima na sluznici spremembe, ki pa niso tako izražene, da bi se spet odločili za zdravljenje, pri okrog 10% pacientov levkoplakične spremembe vztrajajo in pri teh običajno pride do maligne preobrazbe<sup>4</sup>.

Pri pacientih v Sloveniji verjetno večina rakov v ustni votlini vznikne brez predhodnih levkoplakičnih sprememb, res pa je, da so pri pacietnih, kjer je karcinom v ustih že jasno izražen, prisotna še področja levkoplakičnih sprememb na sluznici ustne votline v skoraj 60%. Na žalost večina pacientov z rakom v ustni votlini in v predelu ustnega dela žrela pride do specialista, ko je bolezen že napredovala bodisi lokalno

ali pa so že prisotne metastaze na vratu. Zdravniki in zobozdravniki morajo torej poznati spremembe v ustih, saj gre za organ, ki je odlično dostopen pregledu in natančen pregled ustne votline in ustnega dela žrela mora biti sestavni del vsakega pregleda pri zdravniku ali zobozdravniku, še posebej, kadar gre za tvegano populacijo (uživanje tobaka in alkohola, starejši od 50 let).

#### Rak ustne votline in ustnega dela žrela

Bolniki z rakom v ustni votlini največkrat obiščejo zdravnika ali zobozdravnika zaradi težjega požiranja, težav pri nošenju protez, slabega zadaha, krvavega sputuma



**Slika 6.** Rekonstrukcija po obsežni operaciji napredovelega karcinoma v predelu retromolarnega trignonuma. Rekonstrukcija je napravljena s pektoralnim kožnomišičnim režnjem.

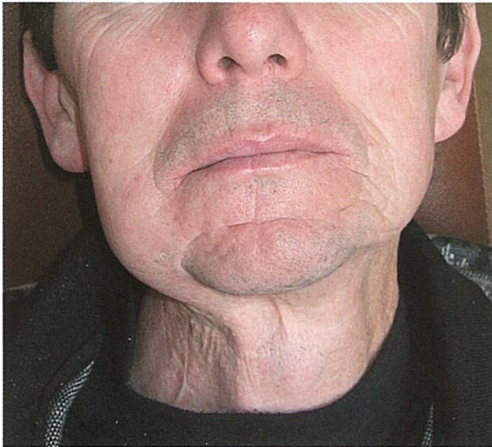
in bolečin. Tumorji v zgodnji fazi se največkrat kažejo kot rdečkasta ali belkasta sprememba na sluznici, kot razjeda, ki traja več tednov ali mesecev, se ne zaceli in večkrat zakrvavi. V začetku ti tumorji ne bolijo, v napredovali fazi pa je bolečina navadno precej izražena<sup>5</sup>. Žal se še vedno večina rakov v ustni votlini odkrije šele v napredovali fazi in, kot omenjeno, bolniki redko poiščejo pomoč zdravnika ali zobozdravnika zaradi asimptomatskih sprememb v ustni votlini.

Obravnavanje bolnika s sumljivo spremembo v ustni votlini se začne z natančno anamnezo in statusom. Potrebno je natančno pregledati in pretipati celotno glavo in vrat. Od slikovnih preiskav vedno napravimo ortopantomografski posnetek čeljusti, rentgenski posnetek pljuč v dveh projekcijah

ter ultrazvok vratu in trebuha, od laboratorijskih preiskav pa temeljne krvne in biokemične preiskave, teste koagulacije in jetrne teste. Pojavljanje oddaljenih metastaz ob ugotovitvi ploščatoceličnega karcinoma v ustni votlini je redko in ob odsotnosti specifičnih simptomov omenjene preiskave navadno zadostujejo<sup>6</sup>.

Že ob prvem pregledu bolnika s klinično sliko karcinoma v ustni votlini napravimo incizijsko biopsijo sumljive spremembe. Ko imamo karcinom histološko potrjen, bolnika pregledamo še v splošni anesteziji - endoskopsko in direktskopsko pregledamo zgornje dihalne in prebavne poti in natančno pretipamo predel ustne votline. Določimo zobe, ki jih je potrebno izdreti. Natančen pregled velikokrat ambulantno ni mogoč, potrebno pa je tudi izključiti





Slika 7. Bolnik (predstavljen na slikah 4-6) dve leti po operaciji.

možnost drugega karcinoma v omenjenem področju<sup>5</sup>. Po vseh preiskavah je potrebno določiti klinični stadij tumorja po sistemu TNM<sup>6,7</sup> (Tabela 1).

Namen zdravljenja malignih tumorjev ustne votline je v prvi vrsti popolna odstranitev rakavega tkiva, enako pomembna pa je rekonstrukcija, torej obnovitev oblike in funkcije. Pri zdravljenju karcinoma ustne votline in nasploh v predelu glave in vratu v svetu še vedno ni enotnih meril in protokolov<sup>8</sup>. Manjše karcinome, T1 in T2, lahko dokaj enakovredno pozdravimo bodisi z operacijo bodisi z obsevanjem, zaželeno pa je uporabiti eno vrsto zdravljenja. Ko je končni rezultat zdravljenja (preživetje brez raka) primerljiv ob kirurškem ali obsevalnem zdravljenju, je pri odločanju o vrsti zdravljenja potrebno upoštevati več dejavnikov: tumor, bolnika in terapevta, pa tudi morebitne zaplete, ceno in sodelovanje bolnika. Prednosti kirurškega zdravljenja so: preparat je mogoče v celoti patohistološko ovrednotiti, rehabilitacija bolnikov je hitra, samo zdravljenje ne predstavlja velikega stroška in dolgoročne posledice so majhne v primerjavi z obsevalnim zdravljenjem (npr. osteoradionekroza). Ob izbiri dobre rekonstrukcijske metode, sta funkcija in

**Tabela 1.** TNM klasifikacija karcinomov v ustni votlini glede na American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>6</sup> in Union Internationale Contre le Cancer (UICC)<sup>7</sup>

---

T1:	tumor < 2 cm
T2:	tumor > 2cm, < 4cm
T3:	tumor > 4 cm
T4:	tumor, ki se širi v sosednja tkiva (kost, mišice...)

---

Nx:	prizadetost vratnih bezgavk ni znana
N0:	brez metastaz v vratnih bezgavkah
N1:	ena metastaza, manjša od 3 cm
N2a:	ena metastaza, velikosti med 3 in 6 cm
N2b:	več metastaz, manjših od 6 cm na isti strani kot tumor
N2c:	metastaze, manjše od 6 cm, na obeh straneh vratu ali na drugi strani kot tumor
N3:	metastaza, večja od 6 cm

---

Mx:	prisotnost oddaljenih metastaz neznan
M0:	brez oddaljenih metastaz
M1:	prisotne oddaljene metastaze

---

estetika zelo malo okrnjeni (Slike 4-7).

Danes se vse bolj postavlja v ospredje kakovost življenja bolnikov, ki pa je lahko pri bolnikih s karcinomom ustne votline precej neopredeljen pojem, vsekakor pa je bolnik najbolj mutiliran ob lokalno in regionalno nepozdravljenem raku<sup>9</sup>.

Pri načrtovanju zdravljenja moramo upoštevati tudi možnost razvoja novega tumorja. Verjetnost, da bodo bolniki, ki so že imeli karcinom v predelu zgornjega aerodigestivnega trakta, dobili nov primarni karcinom, narašča vsako leto za približno 3–4%. Pri resekciji tumorjev skušamo ohraniti čim več vitalnih anatomskih struktur ob ohranjanju njihove funkcije, seveda pa ne na račun nezadostne resekcije. Absolutnih omejitev



glede resekcije v ustni votlini ni, vendar pa je popolna odstranitev tumorja vprašljiva, kadar tumor zajema lobanjsko bazo, vratno hrbtenico ali pa obsežno vrašča v kožo. Širjenje in rast tumorjev sta v veliki meri odvisna od anatomskih značilnosti posameznih delov ustne votline.

Vsak bolnik z rakom v ustni votlini je pred pričetkom zdravljenja predstavljen na maksilofacialno-onkološkem konziliju in, če je le mogoče, se odločimo za eno vrsto zdravljenja. Pri napredovalih tumorjih pa sta za učinkovito obvladovanje bolezni potrebni tako kirurško kot obsevalno zdravljenje, včasih tudi v kombinaciji s kemoterapijo (karcinomi T3 in T4, prisotnost več metastaz na vratu, preboj metastaz preko kapsule bezgavk)<sup>10,11</sup>.

Ko se odločimo, da bomo bolnika s karcinomom v ustni votlini operirali, moramo predvideti kirurški pristop, obseg resekcije, način rekonstrukcije in potrebo po traheotomiji.

Ali bomo napravili traheotomijo ali ne, je odvisno od tumorja (velikost, lega), od bolnikovega splošnega stanja, od načina rekonstrukcije in od kirurškega pristopa in obsega resekcije.

Vedno izberemo takšen kirurški pristop, ki nam omogoča dobro preglednost in možnost resekcije tumorja z zdravimi kirurškimi robovi, ob tem pa čim manj prizadene bolnika. Manjše tumorje v sprednjem delu ustne votline lahko izrežemo skozi usta, pri večjih tumorjih in tistih, ki ležijo bolj v zadnjem delu ustne votline, uporabimo za dostop spodnji ali zgornji lični reženj. Odličen dostop do tumorjev, ki ne potrebujejo resekcije spodnje čeljusti in ležijo v zadnjem delu ustne votline, dobimo z mandibulotomijo – spodnjo čeljust po resekciji tumorja in rekonstrukciji spet učvrstimo z osteosintetskim materialom.

Kirurški pristop je odvisen tudi od potrebe po disekciji vratnih bezgavk. Na vratu ločimo več regij bezgavk. Regijo I predsta-

vljajo submentalne in submandibularne bezgavke. Jugularna veriga bezgavk pod sternokleidomastoidno mišico je razdeljena na tretjine – regije II, III in IV. Regijo V predstavlja zadnji vratni trikotnik, regijo VI pa pretrahealne bezgavke. Najpomembnejši prognostični dejavnik pri bolnikih z rakom v ustni votlini je prisotnost regionalnih metastaz na vratu – ta namreč prepolovi preživetje bolnikov. Stadij tumorja po sistemu TNM je torej ključnega pomena pri načrtovanju kirurškega zdravljenja<sup>12</sup>. Večino metastaz na vratu operiramo in pooperacijsko obsevamo, če je to indicirano (multiple metastaze, ekstrakapsularno širjenje).

Po obsegu ločimo naslednje disekcije vratu:

- *radikalna* (odstranimo maščevje z bezgavkami iz regij I do V, od nelimfatičnih struktur pa sternokleidomastoidno mišico, akcesorni živec in notranjo jugularno veno)
- *modificirana* (odstranimo maščevje z bezgavkami iz regij I do V, ohranimo pa nekatere nelimfatične strukture)
- *selektivna* (odstranimo maščevje z bezgavkami iz določenih regij na vratu)
- *razširjena radikalna* (odstranimo še dodatne limfatične in/ali nelimfatične strukture)

Glede na čas disekcije na vratu ločimo kurativne disekcije (ob klinični prisotnosti vratnih metastaz) in elektivne disekcije (ob klinično nezaznavnih metastazah na vratu). Odločitev o tem, ali operirati klinično negativen vrat ali ne, je odvisna predvsem od stadija tumorja in njegovega mesta v ustni votlini, od izbranega pristopa, seveda pa tudi od stanja bolnika (splošno stanje, možnost spremljanja) in od operaterja. Odločitev o disekciji vratu pri bolnikih, ki imajo karcinom v ustni votlini v začetnem stadiju in so klinično brez metastaz, je še zmeraj dokaj subjektivna in v zadnjem času se načelo biopsije varovalne bezgavke uveljavlja tudi pri karcinomih

ustne votline<sup>13</sup>. Na ta način se bo morda v prihodnosti lažje odločiti, kdaj operirati vrat pri bolnikih z manjšimi tumorji in brez klinično zaznavnih metastaz na vratu.

Pri kirurškem zdravljenju malignih tumorjev ustne votline nujno pride do znatnih izgub tkiva, kar ima za posledico tudi bolj ali manj prizadete temeljne funkcije – prehrano in govor, a pogosto tudi estetski videz. Kot je število ozdravljenih bolnikov merilo uspešnosti resekcij tumorjev, tako sta estetika in funkcija merilo uspešnosti rekonstrukcije. Rekonstrukcija velikih defektov po resekciji tumorjev glave in vratu je v preteklih treh desetletjih doživela številne spremembe. Rekonstrukcija ustne votline je danes sestavni del vsake onkološke resekcije. Na voljo so nam številne metode, pri čemer tiste najbolj zapletene niso nujno najboljše za bolnika. Veliko možnosti izbora nam omogoča individualni izbor za vsakega bolnika posebej. Danes z režnji ne le zapiramo defekte in omogočamo normalno funkcijo, ampak izboljšujemo tudi estetski videz bolnika. Čeprav so najbolj privlačni in pogosto najboljši prosti mikrovaskularni režnji, imajo pektoralni mišično-kožni, deltopektoralni kožni in jezični med lokalnimi osnimi režnji še vedno jasno mesto pri rekonstrukciji glave in vratu.

Če pride do ponovitve bolezni, se ta v 90% pojavi v prvih dveh letih po zdravljenju. Z leti narašča verjetnost nastanka novega primarnega karcinoma v predelu zgornjih prebavnih in dihalnih poti, tako da sta redno spremljanje bolnikov in njihovo natančno pregledovanje bistvenega pomena.

Z dobro kirurško tehniko in z dobro operacijsko oskrbo bolnikov lahko izboljšamo rezultate preživetja bolnikov z rakom v ustni votlini. Z dobrimi rekonstrukcijskimi tehnikami omogočimo bolnikom boljše kakovost življenja. Še največ pa lahko storimo za izboljšanje preživetja bolnikov z zgo-

dnejšim odkrivanjem rakavih sprememb, za kar pa so odgovorni predvsem zdravniki in zobozdravniki na primarnem nivoju.

## Literatura

1. *Incidenca raka v Sloveniji 2002*. Poročilo RR 44. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana – Register raka za Slovenijo; 2005.
2. Pompe Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1983-1997*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
3. Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG. *Oral Cancer*. London: Martin Dunitz; 2003.
4. Dovšak D, Vesnaver V. Treatment of oral leukoplakias and vascular malformations with laser. In: Simunovic Z, editor. *Millennium laser book edition: Lasers in medicine and dentistry III*; 2003.
5. Myers EN, Suen JY. *Cancer of the head and neck*. 3rd ed. London: W.B. Saunders; 1996.
6. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6th edition. New York; 2002.
7. International Union Against Cancer. *TNM Classification of malignant tumours*. 6th edition. Dobin LH, Wittekind Ch, editors. New York: Wiley-Liss; 2002.
8. Collins SL. Controversies in multimodality therapy for head and neck cancer: Clinical and biologic perspectives. In: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, editors. *Comprehensive management of head and neck tumors*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999.
9. Schepers RH, Slagter AP, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Merks MA. Effect of postoperative radiotherapy on the functional result of implants placed during ablative surgery for oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006; **35**: 803-8.
10. Zakotnik B, Šmid L, Budihna M, Lesničar H, Šoba E, Furlan L, et al. Concomitant radiotherapy and mitomycin C With bleomycin in inoperable head and neck cancer. *Radiol Oncol* 1997; **31**: 173-80.
11. Hehr T, Classen J, Welz S, Ganswindt U, Scheithauer H, Koitschev A, et al. Hyperfractionated, accelerated chemoradiation with concurrent mitomycin-C and cisplatin in locally advanced head and neck cancer, a phase I/II study. *Radiother Oncol* 2006; **80**: 33-8.

12. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, et al. Surgical outcome of T4a and resected T4b oral cavity cancer. *Cancer* 2006; **107**: 337-44.
13. Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 2006; *112*(2 Suppl 109): 1-15.



## Odkrivanje in zdravljenje predstopenj in raka spodnjega žrela in grla

Janez Fischinger

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Klinični center, Ljubljana, Slovenija

**Izhodišča.** Za pregled žrela in grla razvijajo vse boljše pripomočke, ki pa vsem zdravnikom niso dostopni. Ker narašča število bolnikov z rakom žrela in grla in ker mnogi prihajajo že z razširjeno boleznijo, je nujno, da so bolniki s težavami v žrelu in grlu čim prej pregledani vsaj z osnovnimi pripomočki. Podan je opis metod zdravljenja predstopenj in raka spodnjega žrela in grla, ki jih trenutno uporabljamo.

**Zaključki.** Boljše preživetje in manjšo invalidnost zdravljenih bi dosegli predvsem z zgodnejšo diagnozo bolezni. Presejanje, četudi samo rizičnih skupin, zaenkrat ni izvedljivo. Smiselno je povečati več truda in sredstev v prosvetljevanje prebivalstva.

**Ključne besede:** žrelo, novotvorbe – diagnostika – zdravljenje; grlo, novotvorbe – diagnostika – zdravljenje; predrakava stanja

### Uvod

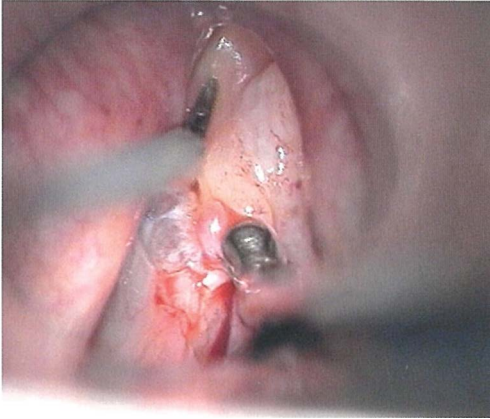
Kljub napredku pri odkrivanju in zdravljenju predstopenj in raka v področju glave in vratu z rezultati še ne moremo biti zadovoljni. Zlasti velja to za področje spodnjega žrela. Namen članka je, da bi zdravnike, ki se sicer ožje ne ukvarjajo z diagnostiko in zdravljenjem raka v zgornjih dihalnih in prebavnih poteh, na kratko informirali o zdajšnjem stanju obravnave teh bolezni in smiselnih ukrepov, ko nanje posumimo.

Ker sta kirurška in obsevalna tehnika že precej izpopolnjeni, bi dosegli boljše

rezultate, če bi bila sum na diagnozo raka in sama diagnoza raka prej postavljeni. Spodnji del žrela in grla sta področji, ki ju brez nekaj ročne spretnosti in pripomočkov ne moremo pregledati, nikakor tudi ne iztipati. Dobra anamneza je še vedno pomemben in prvi člen v verigi odkrivanja in zdravljenja predstopenj in raka žrela in grla. Pri nas malo izbranih oziroma družinskih zdravnikov indirektno, z zrcalcem pregleduje žrelo in grlo<sup>1</sup>. Zgodnejše odkrivanje sprememb sluznice, ki so lahko predstopnje raka, bi zmanjšalo število tistih, ki so po zdravljenju že razširjenega raka invalidi ali boleznijo celo podležejo.

V svetu rak žrela in grla ter njuno regionalno širjenje še vedno zdravijo različno. Tudi poročila o stopnji uspeha pri zdravljenju se precej razlikujejo. Enako velja za obravnavo predstopenj raka. Povsem toga

Avtorjev naslov: doc. dr. Janez Fischinger, dr. med., dr. dent. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Klinični center Ljubljana, Zaloška 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: + 386 1 522 4138; fax: + 386 1 522 4815; e-pošta: janez.fischinger@guest.arnes.si



**Slika 1a.** Ekscizijska biopsija spremenjene sluznice glasilke po predhodnem injiciranju fiziološke raztopine v subepitelialno tkivo.



**Slika 1b.** Shema ekscizijske biopsije.

obrnava bolnika po protokolu se ne zdi smiselna, a vendar je dobro, da se držimo pri diagnosticiranju in zdravljenju vsaj tistih smernic, pri katerih ni dvoma.

### Predstopnje raka spodnjega žrela in grla

Ugotavljanje in pravilna obravnava sprememb sluznice žrela in grla, v kateri so lahko za nastanek raka visoko rizične spremembe, sta izrednega pomena. Spremembe epitelijskega žrela in grla, za katere je značilna hiperplazija z bolj ali manj izraženimi strukturnimi in celičnimi nepravilnostmi, imenujemo epiteljske hiperplastične lezije. Sluznica žrela in grla se lahko spremeni zaradi vrste vzrokov. Med najpomembnejše vzroke sodita kajenje in pretirano uživanje alkoholnih pijač. Vlogo imajo tudi fizikalne in kemične škodljivosti, napačna prehrana, genetske spremembe, hormonalne motnje in vnetja zgornjih dihal.

Spremembe sluznice se v grlu kažejo kot zadebeljena, rdečkasta sluznica, lahko z erozijami in belkastimi oblogami (kronični hiperplastični laringitis), kot belkaste ploščate ali neravne zadebelitve (levkoplakija), redko kot rdečkasta, gladka področja (eritroplakije). Lahko je prisotna le ena

sprememba, lahko kombinacija dveh ali vseh treh. V njih se razvija za nastanek raka rizični epitel (atipične hiperplazije t.i. prekanceroza), ki je uvrščen v tretjo skupino Ljubljanske klasifikacije<sup>2</sup>. V prvi in drugi skupni, enostavni in abnormni hiperplaziji, rak le izjemoma vznikne.

Levkoplakija sluznice spodnjega žrela je zelo redka, eritroplakije še nismo ugotovili.

Hiperplastični kronični laringitis, levkoplakijo in eritroplakijo odkrijemo že z zrcalcem pri pregledu grla in spodnjega žrela. Bolniki pridejo k zdravniku zaradi nejasnih, dalj časa trajajočih težav. Če je spremenjena sluznica glasilk, so hripavi.

Ker vemo, da se v levkoplakiji, eritroplakiji in v kronično vnetem epitelu grla pojavlja atipična hiperplazija z možnostjo prehoda v karcinom, poskušamo, če gre za zamejene spremembe, sluznico ekscidirati. Pri večjih površinah bi ekscizija povzročila mutilacijo, zato napravimo biopsijo iz najbolj spremenjenih predelov.

Podatki o odstotku prehoda sprememb epitelijskega žrela in grla v raka so različni. Pri dolgoletnem spremljanju bolnikov s kroničnim laringitisom ali levkoplakijo glasilk je bilo ugotovljeno, da se je pri tistih, ki so imeli rizičen epitel, v 11,6% razvil rak<sup>3</sup>.

Če ugotovimo spremenjen epitel glasilke, naredimo mikrolaringoskopijo, če je sprememba zamejena, naredimo ekscizijsko biopsijo, če so spremembe bolj difuzne, pa odstranimo ves epitelij glasilke (dekortikacija, «striping»). Za lažjo ekscizijo sluznice je Kambič prvi uporabil metodo submukozne infuzije fiziološke raztopine<sup>4</sup> (Slika 1a, Slika 1b).

Kadar je v odstranjeni sluznici ugotovljen rizični epitel, mora biti bolnik naročen na pogostejše redne kontrole. Pri nas se take bolnike napoti na kontrolne preglede v otorinolaringološko-onkološko ambulanto.

Pomembno je, da skušamo pri bolniku doseči prenehanje vpliva vseh možnih škodljivosti.

Četrta stopnja epiteljskih sprememb po Ljubljanski klasifikaciji je intraepiteljski karcinom (*carcinoma in situ*). Ta stopnja kaže znake karcinoma, kot so popolna destrukcija epitelija, izguba stratifikacije in celične diferenciacije in številne patološke mitoze, ni pa invazije v bazalno membrano. Incidenca intraepiteljskega karcinoma je veliko nižja kot invazivnega karcinoma. Pri nas zdravimo intraepiteljski karcinom z obsevanjem, ponekod se odločajo za lokalno ekscizijo ali celo za hordektomijo, odstranitev glasilke. Ne glede na metodo so bolniki ozdravljeni v več kot 90%.

### Rak spodnjega žrela in grla

Iz podatkov Registra raka za Slovenijo lahko razberemo, da je število bolnikov z rakom grla v zadnjih 20 letih relativno stabilno, število bolnikov z rakom spodnjega žrela narašča. V obdobju 1983-1992 je bilo 1058 bolnikov z rakom grla in 380 bolnikov z rakom spodnjega žrela, v naslednjem desetletju sta števili 1061 in 480. Razmerje moški : ženske je za obe vrsti raka nekaj več kot 10 : 1. Vzročni dejavniki so enaki kot za nastanek predstopenja raka.

### Rak spodnjega žrela

Najpogosteje nastane rak v piriformnem sinusu, redkeje na zadnji steni žrela in v postkrikoidnem področju. Znaki v začetnem stadiju so neznačilni, podobni kot pri kroničnem vnetju žrela. Pogosto bolnik nima nobenih težav, opazi le oteklino na vratu. Pri napredovalem tumorju pride do bolečin, tudi otalgije, težav pri požiranju solidne hrane, krvavkastega izpljunka, zadaha, lahko do hripavosti in dušenja. Bolnik hujša.

Kadar bolnik več tednov navaja stalne in enake težave kot pri faringitisu, še zlasti, če jih je več na eni strani, je potreben pregled vsega žrela in grla z zrcalcem ali rigidnim 90 teleskopom oziroma upogljivim optičnim inštrumentom. Če bolnika tako ni mogoče pregledati, naredimo endoskopsko preiskavo v splošni anesteziji. Kadar ugotovimo tumor, vzamemo vzorec, ocenimo razširitev tumorja in pregledamo še grlo, požiralnik, trahejo in bronhe, da ne bi spregledali morebitnega drugega tumorja.

Pred pričetkom zdravljenja je potrebno opraviti še pregled trebuha z ultrazvokom. Bolnik je predstavljen na otorinolaringološko-onkološkem konziliju, kjer določimo način zdravljenja.

Obsevanje tumorja spodnjega žrela predlagamo le pri zelo majhnih tumorjih brez kliničnih znakov zasevkov na vratu. Običajno zdravimo bolnike s tumorji hipofarinska najprej kirurško z ekscizijo tumorja in eno od vrst disekcij vratnih bezgavk. Da bi lahko zmanjšali obseg odstranitve vratnih bezgavk, smo začeli proučevati zaščitno bezgavko (*sentinel nožde*) pri rakih žrela<sup>5</sup>. Za kirurško odstranitev tumorja spodnjega žrela je potrebno napraviti eno od tipov faringotomij, običajno lateralno, in »zaledeneli rez« med operacijo za dokaz o popolni odstranitvi tumorja.

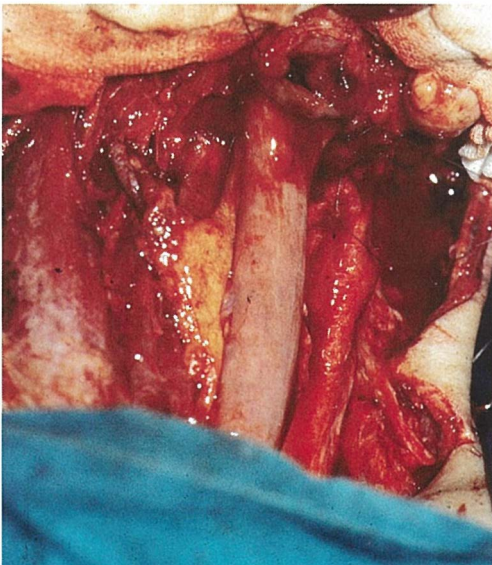
Neredko se tumor hipofarinksa širi še na grlo in ga moramo delno, običajno pa v celoti odstraniti.

Glede na histološki izvid odstranjenega tkiva v žrelu in na vratu se odločimo, če je potrebno, še za dodatno zdravljenje z obsevanjem.

Pri napredovalih tumorjih spodnjega žrela, pri zasevkih v vrat, mikroskopsko dokazani nepopolni eksciziji tumorja (R1) in drugih histološko dokazanih slabih napovednih dejavnikov, kot so rast tumorja ob živcu ali skozi kapsulo bezgavk, metastaziranja v bezgavke nizko na vratu (regija IV in V), blastomski trombi v žile na vratu, prejme bolnik radiokemoterapijo. Za kemoterapijo mora bolnik izpolnjevati določene zdravstvene kriterije.

Kadar tumor zajema večino žrelne stene in je ta pri operaciji odstranjena, naredimo rekonstrukcijo, običajno s prostim režnjem tankega črevesa (2). Za tako rekonstrukcijo je potrebno sodelovanje kirurgov različnih strok.

V splošnem dosežemo že pri zdravljenju v zgodnjih stadijih raka spodnjega žrela relativno majhen delež 5-letnega preživetja (približno 50%). Zato je potrebno pri odlo-



**Slika 2.** Bolniku je po odstranitvi vsega obsega žrela ter grla narejena rekonstrukcija s prostim režnjem tankega črevesa.

čitvi o vrsti zdravljenja zelo napredovalega raka z zelo slabo napovedjo razmisliti o kvaliteti preostalega bolnikovega življenja. Če skušamo tak tumor ozdraviti z obsežno operacijo, navadno oslabelega bolnika dodatno obremenimo z izčrpujočo, obsežno rekonstrukcijo<sup>6</sup>.

### Rak grla

Pri nas nekoliko prevladuje rak v zgornjem, supraglotičnem predelu, ne dosti manj je raka glasilk, subglotično se pojavlja redko. Pri napredovalem raku so lahko zajete vse tri etaže grla.

Hripavost je značilen znak pri raku glasilk, sicer so znaki raka neznačilni, tako kot pri raku spodnjega žrela. Enaki so tudi vzroki za nastanek.

Bolezen spoznamo običajno že pri posrednem pregledu z zrcalcem. Slaba pomičnost ene strani grla je znak globokega vraščanja tumorja. Vzorec vzamemo pri neposrednem pregledu z mikroskopom. Zaradi možnega sinhronega drugega primarnega malignoma v otorinolaringološkem področju je prav, da naredimo še panendoskopijo. Po ugotovljeni histopatološki diagnozi je bolnik predstavljen na otorinolaringološko-onkološkem konziliju, kjer mu pojasnijo naravo bolezni in predlagajo najprimernejše zdravljenje. Upoštevati moramo odločitev bolnika. Za majhen karcinom glasilke sta enako uspešna operativna odstranitev glasilke –hordektomija (klasična ali z laserjem) ali obsevanje, odločamo se glede na ostale okoliščine kot so poklic, starost, želja bolnika. Pri nas laserja za zdravljenje raka ne uporabljamo, ker menimo, da patolog rezo ploskev težje preverja.

Pri drugih lokalizacijah raka grla se odločamo prvenstveno za kirurško zdravljenje. Raka supraglotisnega predela zdravimo s horizontalno, supraglotisno hemilaringektomijo.

Kadar rak zajema sprednjo komisuro grla in je proces le na eni strani grla, gibljivi-



vost glasilke pa je še ohranjena, naredimo vertikalno hemilaringektomijo.

Pri bolj razširjenih rakah grla pride, je redko primeren poseg tričetrtinska in subtotalna laringektomija, sicer pa odstranitev vsega grla, laringektomija.

Razen pri operacijah glasilk naredimo vedno še eno od vrst odstranitve bezgavk na vratu, bodisi profilaktično odstranitev (pri klinično nezaznavnih zasevkih) do radikalne odstranitve zasevkov na vratu, ko odstranimo še mišico obračalko, notranjo jugularno veno in akcesorni živec. Po operaciji raka in odstranitvi zasevkov bolnike običajno še obsevamo.

Petletno preživetje po operaciji ali kombinaciji operacije z obsevanjem je za raka supraglotisa T1-2 80%, za T3-4 pa 50-60%, za subglotis < 40%, pri glotičnem T1No > 90% in pri T2No 70-80%, za T3 je 60-70% in pri obsegu T4 < 40%. Prisotnost regionalnih zasevkov te odstotke močno niža<sup>7</sup>.

Pri razširjenih rakah, pri makroskopsko nepopolni eksciziji raka (R1) in drugih že navedenih slabih prognostičnih znakih bolniki prejmejo radiokemoterapijo.

Pri zdravljenju predstopenj in raka spodnjega žrela in grla je pomembna tudi rehabilitacija. Še posebej to velja za govorno rehabilitacijo po odstranitvi grla, največ vstavljamo govorno protezo. Zaradi posledic operacije in obsevanja na vratu je nujna fizioterapija. Opažamo, da si bolnik, še zlasti laringektomirani, najbolje opomorejo v obmorskem klimatskem zdravilišču. Pri rehabilitaciji morajo sodelovati vsi: izbrani oziroma družinski zdravnik, operater, otorinolaringolog-foniater, radio(kemo)terapevt, fizioterapevt, medicinska sestra, socialni delavec, svojci in pacient. Vsi moramo vplivati na bolnika, da opusti škodljive razvade in se izogiba tudi vsem drugim za ponovni nastanek raka nevarnim škodljivostim.

Bolnikom, ki se ne uspejo naučiti ezofagalnega govora, vstavimo govorno protezo.

## Zaključki

Kljub novim in izboljšanim tehničnim pripomočkom za diagnozo in zdravljenje tumorjev z rezultati še vedno ne moremo biti zadovoljni. Da bi bilo čim manj mutilirajočih zdravljenj napredovalega raka in da bi izgubili manj bolnikov, smo tudi pri nas naredili poskus presejanja (*screening*), ki žal ni izpolnil naših pričakovanj<sup>8</sup>. Potrebno bi bilo postaviti okvirne enotne smernice pri obravnavi bolnika z za raka sumljivimi znaki: npr. komu napatiti bolnika s sumljivo oteklino na vratu. Zdi se, da bi veliko dosegli, če bi se bolj potrudili pri prosvetljevanju prebivalstva o nevarnostih za nastanek raka in njegovih zgodnjih znakih. Vendar velik del rizične populacije ni sprejemljiv za izobraževanje (edukacijo). Pri kasni spoznavi in začetku raka smo vsi udeleženi: bolnik, ki na znake bolezni ne reagira (*patient delay*) in osebni zdravnik, ki včasih pozno pomisli na resno bolezen ali je ne spozna (*doctors delay*), ter otorinolaringolog. Razmisliti bi veljalo tudi o boljši tehnični opremljenosti in morda o ponovni osvojitvi tehnike indirektnega pregleda žrela in grla.

## Literatura

1. Mlačak B, Fischinger J. The role of general practitioner in the detection of epithelial hyperplastic lesions and carcinoma of the larynx. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; **Suppl 527**: 152-4.
2. Gale N, Pilch BZ, Sidransky D, Westra WH, Califano J. Epithelial precursor lesions. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: International agency for research on cancer (IARC); 2005; p. 140-3.
3. Kambič V, Gale N. *Epithelial hyperplastic lesions of the larynx*. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 1-265.
4. Zeitels SM. Premalignant epithelium and microinvasive cancer of the vocal fold: The evolution of phonomicrosurgical management. *Laryngoscope* 1995; **105(Suppl 67)**: 1-51.

5. Čizmarevič B. Pomen zaščitne bezgavke za izbiro zdravljenja raka ustne votline in srednjega dela žrela. Doktorska disertacija. Ljubljana; 2006. p. 1-89.
6. Žargi M, Fajdiga I, Župevc A, Šmid L. Dileme pri zdravljenju napredovalega raka spodnjega dela žrela. *Med Razgl* 2004; **43**(Suppl 3): 125-8.
7. Becker W, Naumann HH, Pfaltz CR. *Ear nose and throat diseases*. New York: Thieme; 1994. p. 1-538.
8. Fischinger J, Mlačak B. The usefulness of screening in the early detection of laryngeal cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; **Suppl 527**: 150-1.

## Presejanje za raka dojk – kje smo danes

Maja Primic Žakelj<sup>1</sup>, Mateja Krajc<sup>1</sup>, Jožica Maučec Zakotnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, <sup>2</sup>Program CINDI, Zdravstveni dom Ljubljana, Slovenija

---

**Izhodišča.** Za rakom dojke zbolijo letno na svetu okoli milijon žensk, več v razvitih kot nerazvitih državah. Tudi v Sloveniji je rak dojke najpogostejši rak žensk in predstavlja približno petino vseh rakov pri ženskah. Glede na to, da primarna preventiva pri raku dojk ni najuspešnejša, so na področju javnega zdravja veliki naporji usmerjeni v sekundarno preventivo, ki pomeni čim prej odkrivanje raka ali njegovih predstopenj. V sekundarno preventivo sodi tudi presejanje, pregledovanje žensk z mamografijo, da bi med tistimi, ki so brez kliničnih težav, odkrili tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka. Strokovnjaki Mednarodne agencije za raziskovanje raka trdijo, da je dovolj dokazov, da presejanje žensk z mamografijo zmanjša umrljivost za rakom dojk za približno 25% pri ženskah, starejših od 50 let, manj pa pri mlajših.

Številne raziskave so pokazale, da se prednosti presejanja lahko pokažejo le, če je pri vseh postopkih zagotovljena primerna kakovost, od usposobljenosti radiologov do tehnične kakovosti aparatov. V organiziranih presejalnih programih imajo za vse postopke stroga merila kakovosti. Evropska komisija je na osnovi izkušenj iz presejalnih programov leta 2006 že četrtič dopolnila Evropska priporočila za zagotavljanje kakovosti pri mamografskem presejanju, saj prednosti lahko odtehtajo morebitne nezaželene pomanjkljivosti le v primeru, če ta priporočila res upoštevamo.

**Zaključki.** V Sloveniji preventivne mamografske preglede opravljajo v številnih ambulantah za bolezni dojk, že vrsto let pa si prizadevamo presejanje za raka dojk urediti kot organiziran preprogram. Zmanjšanje bremena raka dojk lahko pričakujemo le s skupnimi naporji, usmerjenimi v primarno preventivo, presejanje in zgodnje odkrivanje, pa tudi v kakovostno diagnostiko in zdravljenje te bolezni.

*Ključne besede:* dojka, novotvorbe – diagnostika; mamografija; presejanje; zagotavljanje in nadziranje kakovosti

---

### Uvod

Za rakom dojke zbolijo letno na svetu okoli milijon žensk, več v razvitih kot nerazvi-

tih državah<sup>1</sup>. Tudi v Sloveniji je rak dojke najpogostejši rak žensk in predstavlja približno petino vseh rakov med njimi. Po zadnjih podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2003 pri nas za rakom dojk zbolelo 1083 žensk, 76 odstotkov po 50. letu starosti<sup>2</sup>. Pričakujemo, da se bo v prihodnjih desetih letih incidenca še večala. Čeprav se je preživetje bolnic izboljšalo (80% 5-letno

Avtorjev naslov: izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr.med., Epidemiologija in register raka, vodja, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: + 386 1 5879 563; faks: + 386 1 5879 400; e-pošta: mzakelj@onko-i.si

relativno preživetje bolnic z rakom, odkritim v letih 1998-2002), ostaja rak dojk pri ženskah na prvem mestu med vzroki smrti zaradi raka<sup>2</sup>. Med dokazane nevarnostne dejavnike sodijo poleg spola in starosti še poprejšnji rak dojk, nekatere benigne bolezni dojk, družinska obremenitev, ionizirajoče sevanje, nekateri reproduktivni dejavniki in debelost. Za številne druge pa še ni dokončnega soglasja glede vprašanja, ali so povezave, ki so jih našli v nekaterih epidemioloških raziskavah, res vzročne<sup>3</sup>.

Reproduktivnim nevarnostnim dejavnikom raka dojke se je težko ali nemogoče izogniti, k preprečevanju raka dojke pa lahko pripomorejo vzdrževanje normalne telesne teže, predvsem po menopavzi, pravilna prehrana, telesna dejavnost in zmernost pri pitju alkoholnih pijač.

Glede na to, da primarna preventiva pri raku dojk ni najuspešnejša, so na področju javnega zdravja veliki naporji usmerjeni v sekundarno preventivo, ki pomeni čim prejšnje odkrivanje raka ali njegovih predstopenj.

### **Sekundarna preventiva raka dojk – zgodnje odkrivanje in presejanja**

Sekundarna preventiva raka pomeni čim prejšnje odkrivanje raka ali njegovih predstopenj. Za zgodnjo diagnozo raka dojk priporočajo samopregledovanje in klinični pregled dojk. Ti preiskavi lahko, seveda, odkrijeta le spremembe, ki so že postale tipne.

V sekundarno preventivo sodi tudi *presejanje*, pregledovanje žensk z mamografijo, da bi med tistimi, ki so brez kliničnih težav, odkrili tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka. V angleščini za tak način odkrivanja raka uporabljajo izraz "screening", v slovenščini pa se uveljavlja prevod presejanje, saj nam take preiskave kot s sitom izmed navidezno zdravih izločijo tiste, ki bi

lahko bile bolne. V bistvu gre za preventivne preglede. Nobena od presejalnih preiskav ne da končne diagnoze; presejalna preiskava samo odkriva tiste, pri katerih so smiselne in potrebne še dodatne, diagnostične preiskave. Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti med redno pregledovanimi ženskami<sup>4</sup>.

Presejanje lahko poteka »oportunistično«, po nasvetu zdravnikov ali na pobudo žensk ali pa kot množično, organizirano presejanje, kjer vse ženske v določeni starostni skupini s pisnimi vabili povabijo na preventivni (= presejalni) pregled. Slaba stran individualnega presejanja je, da je največkrat tako pregledan le manjši, zdravstveno bolj osveščeni del žensk. Njegov učinek v zdravju prebivalstva nasploh je zato majhen.

Organizirano uporabo presejalnih preiskav v večjih skupinah prebivalstva imenujemo populacijsko presejanje. Učinek presejanja se s populacijskega vidika lahko pokaže samo, če je redno pregledovan zadosten delež ciljnega prebivalstva (najmanj 70%), zato je pričakovati, da ima organizirano presejanje večji javnozdravstveni pomen kot oportunistično, še zlasti, če ga spremlja primeren nadzor kakovosti.

Ker je množično presejanje povezano s stroški, ki bremenijo že tako omejena sredstva, namenjena zdravstvenemu varstvu, je pred uvajanjem presejanja potrebno zbrati dovolj dokazov, da je presejanje učinkovito, med izvajanjem programov pa je potrebno sproti spremljati njihovo uspešnost. Najzanesljivejši podatki o učinkovitosti presejanja so iz randomiziranih študij.

### **Presejanje z mamografijo: skupni izsledki randomiziranih študij in izsledki med ženskami, starimi 50 let in več**

Prva randomizirana študija, v kateri se je izkazalo, da mamografija in klinični pre-

gled dojk zmanjšata umrljivost, je bil presejalni projekt med zavarovankami na širšem območju New Yorka (*Heath Insurance Plan - HIP Breast Cancer Screening Project*), ki se je začel leta 1963<sup>5</sup>. Sledilo je sedem randomiziranih študij presejanja z mamografijo z dodatnim kliničnim pregledom dojk ali brez njega na Švedskem, Škotskem in v Kanadi<sup>5</sup>. V metaanalizi vseh študij, objavljeni leta 1995<sup>6</sup>, je bila skupna ocena relativnega tveganja smrti 0,79 (95% i.z. 0,71-0,87). Pri ženskah, starih 50-74 let, je bilo relativno tveganje 0,77 (95% i.z. 0,69-0,87). Pri mlajših ženskah, starih 40-49 let, se mamografija ni izkazala za učinkovito; relativno tveganje smrti za rakom dojk je bilo 0,92 (95% i.z. 0,75-1,13), po 10-12 letih sledenja se je zmanjšalo na 0,83 (95% i.z. 0,65-1,06). Veliko prahu sta leta 2000 in 2001 dvignila Gotzche in Olsen, ki sta ponovila metaanalizo vseh randomiziranih študij. Prišla sta do zaključka, da je pri petih študijah toliko metodoloških napak, da jih v metaanalizo ni mogoče vključiti, v treh preostalih pa se zaščitni vpliv mamografije ni pokazal<sup>7,8</sup>.

Sledila so pojasnila prizadetih raziskovalcev. Marca 2002 pa se je v Mednarodni agenciji za raziskovanje raka v Lyonu (IARC) zbrala skupina strokovnjakov, ki je pregledala najnovejše podatke randomiziranih študij in jih ocenila po sprejetih merilih. Izsledke so objavili tudi v posebni publikaciji<sup>5</sup>. Zaključili so, da je dovolj dokazov, da presejanje žensk z mamografijo, starih 50-69 let, zmanjša umrljivost za rakom dojk za približno 25%. Za klinični pregled dojk menijo, da ni dovolj dokazov, da bi bodisi sam ali skupaj z mamografijo prispeval k zmanjšanju umrljivosti za rakom dojk. Prav tako ni dovolj dokazov, da samopregledovanje dojk zmanjša umrljivost za tem rakom<sup>5</sup>. Rutinsko populacijsko presejanje žensk z mamografijo, starih 50-69 let, priporočajo v Evropski zvezi od leta 1999<sup>9</sup>.

### **Presejanje z mamografijo med ženskami, stariimi 40-49 let in starejšimi od 70 let**

O tem, kolikšna je učinkovitost presejanja pri ženskah med 40. in 50. letom starosti, že dolgo tečejo številne razprave. Raziskave so pokazale, da je zmanjšanje umrljivosti med njimi manjše in da se pokaže šele 10 ali več let po začetku presejanja<sup>10</sup>. Strokovnjaki IARC so zaključili, da so dokazi o učinkovitosti presejanja v tej starostni skupini omejeni, zmanjšanje umrljivosti, če sploh je realno, pa je manjše, 19% ali manj<sup>5</sup>. V Evropski zvezi presejanja vsem ženskam, starih 40-49 let, ne priporočajo<sup>9</sup>. Priporočila raznih strokovnih in laičnih združenj v ZDA in Kanadi so različna; vsa priporočajo presejanje po 50. letu starosti, nekatera pa že po 40. letu<sup>11</sup>. Ker je v randomiziranih študijah sodelovalo premalo žensk, starih več kot 70 let, zaenkrat ni dovolj dokazov o tem, kolikšno je zmanjšanje umrljivosti za rakom dojk med njimi, zato na tej osnovi ni mogoče sprejeti trdnih zaključkov. V ZDA menijo, naj ženske, ki imajo še vsaj 10 let pričakovanega življenja, nadaljujejo z mamografskimi pregledi<sup>11</sup>.

### **Vpliv intervala med pregledi na učinkovitost presejanja**

V večini randomiziranih študij, na osnovi katerih sklepamo o učinkovitosti presejanja, so ženske pregledovali vsako drugo leto. Čeprav optimalni interval še ni določen, večina smernic priporoča redno pregledovanje žensk po 50. letu starosti na dve leti; v Angliji jih v v okviru državnega programa na prevetivni mamografski pregled vabijo na tri leta<sup>5</sup>. Če je presejanje na voljo tudi ženskam med 40. in 50. letom, pa naj bi bili pregledi pogostejši, na 12-18 mesecev<sup>9</sup>.

## Pomanjkljivosti presejanja

Presejanje ima poleg številnih prednosti tudi pomembne pomanjkljivosti, med katere sodijo morebitne posledice ionizirajočega sevanja zaradi številnih pregledov, napačno pozitivni in napačno negativni izvidi.

### *Ionizirajoče sevanje*

Čeprav se zaenkrat ni izkazalo, da bi katera ženska dobila raka dojk zaradi sevanja tudi po številnih mamografskih pregledih in to v preteklosti, ko so bili žlezni odmerki še višji kot današnji, pa ta možnost vseeno ni izključena. Na osnovi ocen iz petega poročila o bioloških ocenah ionizirajočega sevanja (BEIR V) so izračunali, da bi imela redna letna mamografija 100.000 žensk, ki prično s pregledi pri štiridesetih in jih opravljajo enkrat letno deset let (ob žleznem odmerku 4 mGy in obojestranski preiskavi v dveh projekcijah), za posledico do osem smrti zaradi raka dojk<sup>12</sup>.

### *Napačno pozitivni mamogrami*

Večina žensk, ki prihajajo na mamografijo, nima raka dojk, zato je lažen preplah zaradi napačno pozitivnega izvida zanjo posebna psihična obremenitev. V ZDA je pozitivnih 11% presejalnih mamogramov, raka dojk pa odkrijejo pri 0,3% žensk s takim izvidom; tako ima ob vsaki mamografiji ženska 10,3% možnost za napačno pozitivni izvid. Ker ženske prihajajo na mamografije večkrat, se s časom ta verjetnost povečuje<sup>11</sup>. V eni od ameriških raziskav so ugotovili, da je verjetnost napačno pozitivnega izvida po 10 pregledih 49-odstotna<sup>13</sup>.

### *Napačno negativni mamogrami*

Kot vsaka druga presejalna preiskava tudi mamografija ni absolutno zanesljiva. Po nekaterih ocenah se znajde med bolnica-

mi z rakom dojk kar 10-15% žensk vseh starosti, ki so jim manj kot leto poprej ob mamografiji zagotovili, da nimajo raka. Le nekatere od njih so žrtve hitro potekajoče oblike bolezni, ki je res nastala po preiskavi, večina pa je že ob preiskavi imela tumor, vendar takega, da ga ni bilo mogoče videti na rentgenski sliki, posebej če je dojka še gosta in zato manj pregledna. Za pravičen rezultat sta seveda pomembni tudi radiološka izkušnost in tehnična kakovost slike. Pri mlajših ženskah so dojke zaradi vpliva spolnih hormonov gostejše in manj pregledne, zato 10-25% sprememb ni vidnih na rentgenski sliki<sup>14</sup>.

## Zagotavljanje kakovosti pri presejanju

Številne raziskave so pokazale, da se prednosti presejanja lahko pokažejo le, če je pri vseh postopkih zagotovljena primerna kakovost, od usposobljenosti radiologov do tehnične kakovosti aparatur<sup>15</sup>. V organiziranih presejalnih programih imajo za vse postopke postavljena stroga merila kakovosti. Evropska komisija je na osnovi izkušenj iz presejalnih programov leta 2006 že četrtič dopolnila Evropska priporočila za zagotavljanje kakovosti pri mamografskem presejanju, saj prednosti lahko odtehtajo morebitne nezaželene pomanjkljivosti le v primeru, če se ta priporočila res upoštevajo<sup>15</sup>.

## Diagnostika in zdravljenje pri presejanju odkritih sprememb

Ne glede na to, kako so organizirani preventivni (= presejalni) pregledi za odkrivanje raka dojk, jim morata slediti čim hitrejša diagnostična razjasnitev morebitnih sumljivih sprememb ter ustrezno in kakovostno zdravljenje v za to posebej usposobljenih, specializiranih enotah.

Strokovnjaki Evropskega senološkega združenja (EUSOMA) so izdelali merila, ki naj jih izpolnjujejo te enote<sup>16</sup>.

### Stanje na področju zgodnjega odkrivanja raka dojk v Sloveniji

Že od sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja, odkar se je začela mamografija tudi pri nas uveljavljati kot preventivni pregled, si stroka prizadeva urediti to področje tako po kakovosti, kot tudi večji dostopnosti. Tako so bile že leta 2001 pripravljene strokovne smernice za preventivne preglede dojk v Sloveniji<sup>17</sup>. Poleg tega, katere skupine žensk naj bi pregledovali, so določale tudi standarde glede opreme, kadrov in nadzora kakovosti dela ambulant za boleznj dojk.

Priporočila o tem, katere ženske sodijo v preventivni program, so bile leta 2002 objavljene v Navodilih o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni<sup>18</sup>. Po teh Navodilih naj bi ginekologi na primarni ravni v okviru zgodnjega odkrivanja raka dojk opravili pri ženskah med 20. in 50. letom starosti klinični pregled dojk enkrat na tri leta. Vloga kliničnega pregleda pri zgodnjem odkrivanju raka dojk je s strokovnega vidika vprašljiva; trenutno ni dokazov o učinkovitosti te metode pri presejanju<sup>5</sup>. Po 50. letu starosti naj bi se pregledi, skupaj z mamografijo, izvajali vsaki dve leti v centrih za dojke na primarni ravni<sup>18</sup>. Navodila opredeljujejo tudi ukrepe pri ženskah z večjim tveganjem za rak dojk. Kljub navodilom praksa kaže, da jih napotni zdravniki ne upoštevajo in da na preventivne mamografije prihajajo predvsem mlajše ženske, mnogokrat prepogosto.

V preventivne centre za dojke naj bi se preoblikovale sedanje ambulate za boleznj dojk, kjer trenutno opravljajo preventivne, pa tudi diagnostične mamografije pri

ženskah, ki so tja napotene zaradi tipnih sprememb. Ker naj bi preventivni centri delovali v skladu z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v mamografskem presejanju<sup>15</sup>, je delovna skupina Ministrstva za zdravje pripravila pogoje in organizacijski model preventivnih in diagnostičnih centrov. V oktobru 2004 je bil objavljen Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati primarni centri za dojke<sup>19</sup>. Pravilnik opredeljuje prostorske in kadrovske zahteve, predpisuje primerno opremo in nadzor, in sledi zahtevam Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v mamografskem presejanju<sup>15</sup>. Čeprav so navodila in standardi za delo ambulant za dojke jasni, zaenkrat še ni določeno, koliko obstoječih ambulant izpolnjuje te zahteve.

Za organiziran presejalni program je potreben informacijski sistem, ki omogoča spremljati kazalnike uspešnosti in učinkovitosti programa, pa tudi tiste, ki kažejo kakovost postopkov, od diagnostike do zdravljenja. Tak sistem pripravljamo na Onkološkem inštitutu in ga bomo preverili v pilotnem projektu, kjer bomo testirali tudi pripravljen presejalni model, od pošiljanj osebnih vabil do dvojnega odčitavanja mamogramov in povezave preventivnega centra z diagnostičnim. Pilotni projekt se bo pričel v začetku leta 2007, na preventivni pregled pa bo povabljenih približno 4000 žensk, starih 50-69 let, s stalnim prebivališčem v občinah iz okolice Mestne občine Ljubljana. V projektu bosta sodelovala Zdravstveni dom Ljubljana in Onkološki inštitut.

### Zaključki

Presejanje za raka dojk je javnozdravstveni ukrep, za katerega je potrebna strokovna in politična podpora. V Sloveniji imamo že več let jasna navodila in standarde za delo ambulant za dojke. V prihodnje se bomo

morali odločiti, kakšen model presejanja želimo. Če bo zaživel organiziran program, bo potrebno poskrbeti, da bodo natančno opredeljeni normativi in standardi zaživeli tudi v praksi.

Zmanjšanje bremena raka dojk lahko pričakujemo le s skupnimi napor, usmerjenimi v primarno preventivo in zgodnje odkrivanje, pa tudi kakovostno diagnostiko in zdravljenje te bolezni.

### Literatura

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2002. *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
2. *Incidenca raka v Sloveniji* 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo; 2006.
3. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; **2**: 133-40.
4. Smith RA. Screening fundamentals. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; **22**: 15-9.
5. Breast cancer screening. *IARC handbooks on cancer prevention* 2002; **7**: 179-81.
6. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; **273**: 149-54.
7. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer justifiable? *Lancet* 2000; **355**: 129-34.
8. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; **358**: 1340-2.
9. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 1473-8.
10. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years. Comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; **22**: 79-86.
11. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1672-80.
12. Feig SA, Hendrick E. Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; **22**: 119-24.
13. Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *New Engl J Med* 1998; **338**: 1089-96.
14. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health consensus Development conference statement: breast cancer screening for women ages 40-49, January 21-23, 1997. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**: 1015-26.
15. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, et al, editors. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth edition. Luxembourg: European Commission. Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
16. Eusoma. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 2288-93.
17. Jančar B, Primic Žakelj M, Novak Ž, Zdešar U, Pirc S. Stokovne smernice za preventivne preglede dojk v Sloveniji. (Dopolnjeno s pripombami Razširjenega strokovnega kolegija za onkologijo v juniju 2001). Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2001. p. 1-21.
18. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ljubljana 2002. *Uradni list RS*, št. 33-1391/2002: 1-11.
19. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati primarni centri za dojke. Ljubljana 2004. *Uradni list RS*, št. 110/2004:13131-5ž.



## Vloga in delovanje preventivnih/presejalnih centrov za dojke

Jožica Maučec Zakotnik<sup>1</sup>, Mateja Krajc<sup>2</sup>, Maja Primic Žakelj<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zdravstveni dom Ljubljana, Preventivna enota CINDI Slovenija,<sup>2</sup>  
Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

---

**Izhodišča.** Rak dojke je najbolj pogost rak pri ženskah in je na prvem mestu umrljivosti zaradi raka pri ženskah v Evropi. Demografski trendi kažejo stalno povečevanje tega pomembnega javnozdravstvenega problema. Organizirano zgodnje odkrivanje raka dojk s pomočjo presejanja, učinkoviti diagnostični postopki in optimalno zdravljenje lahko zmanjšajo trenutno stopnjo umrljivosti za rakom dojk in breme te bolezni v populaciji.

Kakovostno organiziran program presejanja je bistvenega pomena za zgodnje odkrivanja raka dojk in zmanjšanje umrljivosti zaradi te bolezni. Ključni elementi kakovostnega presejalnega programa za raka dojk so ustrezna izobraženost in strokovna usposobljenost kadra, predvsem radiologov in rentgenskih inženirjev kot tudi ostalega kadra, vključenega v nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje. Kakovosten in učinkovit presejalni program zahteva dvojno odčitavanje mamografskih slik, interdisciplinarno sodelovanje, ustrezno tehnično kakovost mamografskih aparatov, vzpostavitev ustreznega informacijskega sistema ter določitev, spremljanje in preverjanje kazalcev kakovosti programa. Potrebno je tudi določiti ciljno populacijo žensk, ki bodo organizirano in sistematično vabljene na presejalno mamografijo ter med to populacijo z ustreznimi metodami doseči zadovoljivo odzivnost v programu. Osnovna organizacijska in funkcionalna enota presejalnega programa za presejanje za raka dojk je presejalni/preventivni center za dojke, ki je strokovno in organizacijsko tesno povezan z diagnostično terapevtskim centrom (sekundarni center ali breast unit).

**Zaključki.** V Sloveniji bomo v letu 2007 začeli s pilotnim projektom, ki bo preveril ustreznost vseh elementov prihodnjega organiziranega državnega programa presejanja za raka dojk. Na osnovi izkušenj pilotske raziskave in na osnovi evropskih smernic za vzpostavitev kakovostnega programa presejanja in diagnostike raka dojk, bo v Sloveniji v nekaj letih vzpostavljen kakovostni organiziran program presejanja za raka dojk na državni ravni, v katerega bodo vabljene ženske na presejalno mamografijo med 50. in 69. letom starosti vsaki dve leti.

*Ključne besede:* dojka, novotvorba – preprečevanje in nadzor; presejanje; preventivni center za dojke

---

### Uvod

Avtorjev naslov: Jožica Maučec Zakotnik, dr.med.,  
Zdravstveni dom Ljubljana, Preventivna enota CINDI  
Slovenija, Ulica stare pravde 2, 1000 Ljubljana,  
Slovenija; telefon: + 386 1 290 7360; faks: + 386 1 230  
7364; e-pošta: jozica.zakotnik@siol.net

Rak dojke je najbolj pogost rak pri ženskah in je na prvem mestu umrljivosti zaradi raka pri ženskah v Evropi. Demografski trendi kažejo stalno povečevanje tega po-

membnega javnozdravstvenega problema. Organizirano in sistematično zgodnje odkrivanje s pomočjo presejanja, učinkoviti diagnostični postopki in optimalno zdravljenje lahko zmanjšajo trenutno stopnjo umrljivosti za rakom dojk in breme te bolezni v populaciji.

Trenutno uveljavljeno oportunistično presejanje, brez organiziranega vabljenja žensk na preventivno mamografijo v optimalnem časovnem razmaku in brez nadzora kakovosti, ne daje ustreznih rezultatov, kar se kaže v osnovnih epidemioloških kazalcih: deležu bolezni, odkrite v omejenem stadiju, preživetju bolnic in umrljivosti za rakom dojk. Posledica oportunističnega presejanja je premajhen delež pregledanih žensk v ciljni populaciji, kjer je učinek presejalne mamografije največji (starost 50-69 let), zdravstveno službo pa istočasno čezmerno obremenjuje prepogosto pregledovanje največkrat premladih žensk.

Po podatkih Registra raka za Slovenijo predstavlja rak dojk približno petino vseh rakov pri ženskah. Že od leta 1968 je najpogostejši ženski rak. Povprečna groba incidenčna stopnja se je povečala od 27,4/100.000 žensk v obdobju 1961-65 na 70,9/100.000 v obdobju 1991-95 in 89,2/100.000 v obdobju 1996-2000. Leta 2003 je zbolelo za rakom dojk 1083 žensk (106,2/100.000), 76 % po 50. letu starosti. Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se povečuje, čeprav ne v tolikšni meri, kot bi pričakovali. Tako je bilo leta 1985 v omejenem stadiju odkritih 36 % primerov, leta 2003 pa 50 %. Število primerov, odkritih v stadiju in situ, je še majhno, leta 2003 jih je bilo 84. Ti podatki kažejo, da sedanje neorganizirano, oportunistično presejanje na populacijski ravni nima zadovoljivega učinka. Prav to pozno odkrivanje bolezni ima za posledico slabše preživetje naših bolnic v primerjavi z drugimi evropskimi državami, kar je pokazala tudi študija EURO-CARE-3.

Kakovostno organiziran program presejanja je bistvenega pomena za zgodnje odkrivanje raka dojk in zmanjšanje umrljivosti. Ključni elementi kakovostnega presejalnega programa za raka dojk so ustrezna izobraženost in strokovna usposobljenost kadra, predvsem radiologov in rentgenskih inženirjev kot tudi ostalega kadra, vključnega v nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje, zagotavljanje dvojnega odčitavanja mamografskih slik, interdisciplinarno sodelovanje, ustrezna tehnična kakovost mamografskih aparatov, vzpostavitev ustreznega informacijskega sistema ter določitev in spremljanje in preverjanje kazalcev kakovosti programa. Poleg vsega omenjenega pa je potrebno določiti ciljno populacijo žensk, ki bodo organizirano in sistematično vabljene na presejalno mamografijo, ter med to populacijo s kompleksnimi metodami doseči ustrezno odzivnost.

Uredniki četrte izdaje evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti presejanja in diagnostike raka dojk<sup>1</sup> so usmerjeni predvsem v presejanje. Hkrati podpirajo s smernicami razvoj celotne obravnave raka dojk, tako visoko kakovostnih in učinkovitih diagnostičnih centrov kot tudi specializiranih klinik za zdravljenje raka dojk. S strokovnimi smernicami podpirajo avtorji in uredniki evropskih smernic resolucijo evropskega parlamenta<sup>2</sup>, ki nagovarja države članice Evropske unije, naj bo obvladovanje raka dojk ena glavnih prioritet njihovih zdravstvenih politik in naj razvijejo in uvedejo učinkovito strategijo za izboljšanje presejanja, diagnostike in zdravljenja raka dojk.

Glavni cilj presejalnega programa za raka dojk je s pomočjo zgodnjega odkrivanja zmanjšati umrljivost za rakom dojk. Program presejanja mora biti ločen od diagnostične obravnave žensk, ki vstopajo v zdravstveni sistem z že obstoječimi spremembami v dojkah ali težavami, povezanimi z dojkami.

### **Evropski strokovno-politični okvir presejalnih programov za raka in osnovna načela presejanja za raka dojk**

Junija 2003 je Evropski parlament zahteval vzpostavitev programa, ki bo vodil v 25% zmanjšanje stopnje umrljivosti za rakom dojk v Evropski uniji in zmanjšanje razlik med stopnjami umrljivosti na 5% med državami članicami<sup>2</sup>. Za doseg te ciljev se priporoča izvedba populacijskih presejalnih programov, ki imajo za prednostno nalogo zagotavljanje kakovosti. Evropski parlament poudarja pomembnost zagotavljanja standardov kakovosti v vseh delih programa, med ostalimi tudi stalno izobraževanje in preverjanje strokovnosti kadrov vključenih v program in vzpostavitev specializiranih centrov za obravnavo sprememb v dojkah, ki so bile odkrite tako v okviru presejalnih programov ali izven njih. V vsaj 22 državah so kot rezultat randomiziranih študij v zadnjih dvajsetih letih uvedli regijske in nacionalne populacijske presejalne programe<sup>3</sup>.

Kot odziv na zahtevo Evropskega parlamenta je strokovna delovna skupina v okviru mednarodne agencije za raziskave raka (IARC) pregledala dokaze in potrdila, da bi morala biti v okviru javnozdravstvene politike omogočena presejalna mamografija vsem ženskam med 50 in 69 letom starosti vsaki dve leti (*IARC working group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies 2002*). Na osnovi priporočil, podprtih z dokazi, je Evropski svet ministrov z dne 2. decembra 2003 sprejel priporočila za področje presejanje za raka<sup>4</sup>, v katera so vključena priporočila za presejanje raka materničnega vratu, raka dojk ter raka debelega črevesa in danke. Sopodpisnik omenjenih priporočil je tudi minister za zdravje Republike Slovenije. Priporočila Sveta ministrov Evropske unije (EU) priporočajo implementacijo sistematičnih, organiziranih presejalnih programov, skladnih z evropskimi smernicami dobrih praks in po-

zivajo države, da za to zagotovijo finančne in človeške zmogljivosti. Priporočila navajajo potrebo po vzpostavitvi centraliziranega sistema zbiranja in upravljanja podatkovnih zbirk, povezanih s presejalnimi programi, ki omogočajo sistematično vabljenje ciljne populacije v presejalne programe in spremljanje kakovosti ter izidov presejalnih programov. Pri tem je potrebno upoštevati standarde Evropske mreže registrov raka. Visoko prioriteto postavljajo Priporočila tudi ustreznemu izobraževanju strokovnjakov, vključenih v presejalne programe. Omogočanje enake dostopnosti vsem, ki so upravičeni do presejalnih programov, je pomemben element Priporočil Sveta ministrov EU. V organizirane presejalne programe naj se vključijo le tiste presejalne metode, ki so preizkušene v randomiziranih študijah. Priporočila Sveta ministrov spodbujajo države članice EU k sodelovanju in izmenjavi izkušenj. Države članice bodo poročale o napredku glede vzpostavitve presejalnih programov v začetku leta 2008, ko bo Slovenija predsedovala EU.

Presejanje za raka dojk je obsežna interdisciplinarna obveza, ki temelji na težnji zmanjšanja umrljivosti, ne da bi pretirano vznemirjali pregledovano populacijo žensk. Zahteva izobražene in izkušene kadre, ki uporabljajo najnovejšo in specializirano opremo. V presejanje je običajno vključena zdrava, asimptomatska populacija, kar zahteva predstavitev točnih informacij v primerni in nepristranski obliki, da zagotovimo možnost prostovoljne vključitve žensk v program.

Zaenkrat ostaja mamografija metoda izbora za populacijsko presejanje za raka dojk<sup>5,6</sup>. Za zagotovitev kar največjih koristi programa je potrebno pozorno spremljati kakovost vseh elementov programa, tako izvedbe in interpretacije mamografij, zagotavljanja ustrezne senzitivnosti in specifičnosti le teh, kot tudi vpliv programa na zmanjšanje umrljivosti zaradi raka dojk.

Celoten sistem obravnave žensk, tako v okviru presejalnih centrov/enot, kot tudi v enotah za nadaljnje diagnostične obravnave in zdravljenje, mora delovati na osnovi dogovorjenih kliničnih poti in algoritmov za zagotavljanje kakovosti. Le ti morajo biti pripravljene na osnovi nacionalnih ali evropskih smernic, ki vključujejo priznane klinične standarde in objavljene smernice. Zaradi primerljivosti programov ne sme prihajati do bistvenih razlik med presejalnimi in diagnostičnimi enotami. Za presejalne in diagnostične enote je potreben močan in zanesljiv sistem akreditiranja, da lahko ženske in ostali uporabniki zdravstvenih uslug identificirajo tiste, ki ustrezajo zadovoljivim standardom kakovosti. Akreditacija je lahko dodeljena le centrom, ki zaposlujejo zadovoljivo izobražene in izkušene delavce. Strokovnjaki, vključeni v program presejanja, morajo imeti ustrezne profesionalne kvalifikacije, kot je zahtevano v posamezni državi članici, opraviti morajo specialistično usposabljanje, udeleževati se morajo dodatnih izobraževanj, sodelovati morajo z izvajalci zunanje analize kakovosti ter imeti vse potrebne certifikate in pristojnosti.

Vse enote, ki so vključene v presejanje, tako diagnostične kot terapevtske, morajo zagotavljati primerno multidisciplinarno delo v timu, ki vključuje delo medicinske sestre, radiološkega inženirja in zdravnikov različnih specialnosti: radiologa, patologa, kirurga, internista, radioterapevta. Vsaka ženska, ki potrebuje operacijo dojke ali katero koli drugo zdravljenje, mora biti obravnavana na konzilijih v okviru multidisciplinarnih timov pred in po operaciji.

Presejalni/preventivni center za dojke je osnovna organizacijska in presejalna enota v organiziranem presejalnem programu ter je strokovno in funkcionalno tesno povezana s sekundarnim centrom za dojke (centrom za diagnostiko in zdravljenje). Presejalni center za dojke ženskam nudi presejalno mamografijo z dvojnim odčita-

vanjem. Dvojno odčitavanje je v presejanju zelo priporočljivo, saj zveča senzitivnost presejalnega testa za 5 - 15%, odvisno od usposobljenosti in izkušenosti radiologa. Dvojno odčitavanje mora potekati neodvisno. Radiolog, ki izvaja drugo odčitavanje, mora biti izkušen v mamografskem odčitavanju in v vseh metodah nadaljnje diagnostike. V primeru neuskkljenosti mnenj med dvema radiologoma predlagamo konsenz ali arbitražo tretjega radiologa. Pripravljene morajo biti protokoli za napotitev žensk na nadaljnjo obravnavo v diagnostične enote ali specializirane klinike, če je to potrebno.

Vsaka presejalna enota mora imeti imenovanega vodjo enote, radiologa, ki je odgovoren za celotno storitev, s pooblastili za izključitev vseh motečih elementov za zagotavljanje standardov in dobrih rezultatov. Klinično osebje, ki dela v okviru presejalnega programa, mora imeti osnovno znanje o principih presejanja, diagnostike in zdravljenja raka dojke. V okviru priznanega izobraževalnega centra se morajo udeležiti izobraževanja, ki ima tako akademske kot klinične vsebine. Za poudarek pomembnosti multidisciplinarnega pristopa in komuniciranja med strokovnjaki različnih specialnosti, morajo biti omogočena izobraževanja tako v posamezni disciplini, kot tudi multidisciplinarno.

Osrednjo vlogo pri presejanju ima ženska. Kakršna koli komunikacija z njo mora potekati brez povzročanja posredne ali neposredne škode. Pomembno je soočenje ženske s koristmi in tveganji presejanja. Informacije, ki jih ženska prejme, morajo biti uravnotežene, iskrene, primerne, podprte z medicinskimi dokazi, dosegljive, spoštljive in prirejene individualnim potrebam, kjer je to mogoče. Pomembno je izobraziti, usposobiti in motivirati splošne/družinske zdravnike, ginekologe in ostale zdravstvene uslužbenke, da lahko pomagajo ženskam pri odločitvi za sodelovanje v presejalnem programu.

### Zagotavljanje kakovosti preventivnih centrov/presejalnih enot za dojke, postopek in pogoji za akreditacijo programa presejalne enote

Vsako leto vsaj deset milijonov žensk v državah članicah Evropske unije opravi mamografijo. Uporaba neustrezne opreme in nezadostno izurjeno osebje bi vse prednosti, ki jih ponuja presejanje, izničila. Prav zato so potrebni ukrepi preverjanja ustreznosti opreme in znanja osebja za optimizacijo dela in zagotavljanje visoko kakovostnih storitev. Izkazalo se je, da so prav izobraževanja v učnih centrih za presejanje ključnega pomena. Težko je namreč doseči učinkovitost presejanja v enotah, kjer opravljajo pretežno diagnostične mamografije in oportunistično presejanje.

Prav zato je bil izdelan Evropski program za prostovoljne akreditacije visoko kvalitnih presejalnih in diagnostičnih centrov za raka dojk. Certifikat centru potrjuje ustreznost opreme in znanje osebja, ki so v skladu z zahtevami Evropskih smernic.

Pomembno je, da center akreditacijo lahko tudi izgubi, če ne sledi zahtevanim smernicam standardov. V vsakem primeru pa je priporočljiva ponovna akreditacija na vsakih pet let.

#### Kriteriji za akreditacijo presejalnih enot/centrov

Kriteriji za akreditacijo presejalnega programa so povzeti po evropskih smernicah za zagotavljanje kakovosti programov presejanja in diagnostike raka dojk<sup>1</sup> ter so osnova organiziranja in delovanja vsakega kakovostnega državnega programa presejanja za raka dojk. Uspešnost in učinkovitost celotnega presejalnega programa je odvisna od kakovosti vseh spodaj opisanih elementov programa. Vzpostavljanje kakovostnega presejalnega programa zahteva vzpostavitev

kakovosti tudi v postopkih diagnostike in zdravljenja raka dojk, zato lahko ženske in tudi država ter zdravstvena politika veliko pridobijo zaradi učinkovitosti zdravstvenega sistema in ugodnih izidov zgodnje diagnostike in zdravljenja raka dojk. Evropski centri za akreditacijo izvajajo postopke akreditacije za države članice Evropske unije, državam samim pa lahko kriteriji za akreditacijo, oblikovani na osnovi evropskih smernic, služijo kot osnova pri vzpostavljanju mreže presejalnih centrov in akreditacijskih postopkih ali dajanju dovoljenj za delo presejalnih centrov znotraj državnega programa.

Poleg fizikalno-tehničnih in strokovnih standardov, ki so potrebni za visoko kvalitno slikanje dojk, je potrebno nazorno prikazati ustrezno raven dobre organiziranosti populacijskega presejanja z mamografijo ter zadostiti obvezujočim kriterijem za izvedbo uspešnega presejanja. Protokol akreditacije programa presejalne enote zahteva tudi, da diagnostični center, s katerim sodeluje, izpolnjuje obvezujoče kriterije za delovanje. Za izvedbo programa presejanja v presejalnem centru morajo biti v tej enoti izpolnjeni sledeči osnovni kriteriji:

- a) *Splošni*
  - Narediti mora vsaj 5000 mamografij letno.
  - Zajeti mora področje, kjer živi vsaj 20.000 žensk, ki ustreza presejalnim pogojem (50 – 69 let).
  - Naredil je vsaj dva cela presejalna kroga.
  - Zagotoviti mora imenovanje programskega direktorja s polno odgovornostjo za izvedbo programa.
- b) *Shema vabljenja*
  - Izvajati mora sistem individualnega vabljenja žensk na presejanje in ponovnega vabljenja žensk, ki so se presejanja že udeležile, ter izvajati promocijske kampanje.

- c) *Fizikalno-tehnična kontrola kakovosti*
- Imeti mora centraliziran sistem fizikalno-tehnične kontrole kakovosti.
  - Izpolnjevati mora vse fizikalno tehnične kriterije, ki so opisane v Evropskih smernicah in hkrati zagotavljati primerne tehnične in strokovne kontrole.
  - Imeti mora primerno in zadostno opremo za presejalne mamografije ter mora zagotavljati vso potrebno opremo za nadaljnje preiskave v okviru nadaljnje obravnave in vmesne mamografije pri spremembah, ki potrebujejo nadaljnjo obravnavo.
  - Imeti mora primerne pogoje za pregledovanje slik, vključno z roloskopom za odčitavanje več filmov hkrati za več radiologov.
- d) *Radiološki inženirji*
- Radiološki inženirji morajo opraviti vsaj 40 ur usmerjenega strokovnega izobraževanja iz tehnik presejalne mamografije ter morajo redno prisostvovati sistemu zunanje kontrole kakovosti ter se udeleževati radioloških tečajev.
- e) *Radiologi*
- V centrih morajo biti zaposleni usposobljeni radiologi, ki so opravili vsaj 60 ur usmerjenega izobraževanja iz presejalnih mamografij.
  - Izvajajo dvojno odčitavanje, ki ga opravlja en ali več polno usposobljenih in izkušenih radiologov, vsak odčita vsaj 5000 mamografij letno.
  - Drugi odčitovalec mora biti iz enote, ki odčituje tudi mamografije za diagnostično obravnavo ter jih ocenjuje tudi z vidika tehnične kakovosti. Radiologi so tisti, ko odgovarjajo za tehnično ustreznost slike ter zagotovijo, da se slikanje ponavlja, dokler slika ne zadošča kakovosti za odčitavanje.
  - Opazujejo vse kriterije kakovosti slike, ki jo pripravijo radiološki inženirji.
- f) *Napotitev na nadaljnjo obravnavo, diagnostika in povratna informacija*
- Center mora hraniti vse izvide presejalnih mamografij, ostalih mamografij in izvide nadaljnje obravnave ter vmesne mamografije ter vso povezano dokumentacijo.
  - Imeti mora odobren protokol za napotitev žensk, ki so jim ob presejanju odkrili spremembe, v center za diagnostiko.
  - Vsemu osebju, ki je vključeno v program presejanja, mora biti omogočena povratna informacija o nadaljnji obravnavi žensk.
- g) *Podpora patologov*
- Center mora biti povezan s specializiranim cito-histopatološkim oddelkom.
- h) *Multidisciplinarne aktivnosti*
- Uslužbenci v centru se morajo udeleževati multidisciplinarnih sestankov.
- i) *Identifikacija in nadzor intervalnih rakov in rakov odkritih ob presejanju*
- Center mora imeti mehanizem za identifikacijo in nadzor intervalnih rakov in rakov odkritih ob presejanju. Pregled intervalnih rakov bo vključen v nadzorni obisk (*certification visit*).
- j) *Podpora epidemiologije*
- Center mora zagotoviti podporo epidemiologije, predvsem organizacijsko, implementacijsko in v smislu evalvacije programa.
  - Zagotoviti mora zbiranje in spremljanje podatkov v skladu z Evropskimi smernicami.
  - Mora letno ocenjevati in poročati o delu presejalnega programa.

### Vrednotenje in ocena kakovosti programa presejanja

Eden osnovnih elementov kakovostnega presejalnega programa je določitev in spremljanje kazalcev izvajanja programa in učinkovitosti programa. Kazalce izvajanja programa uporabljamo za sprotno vrednotenje kakovosti programa. Za oceno učinkovitosti programa potrebujemo dolgoročno spremljanje ciljne populacije in kazalcev učinka programa. Na splošno je potrebno ločevati med kratkoročnimi in dolgoročnimi kazalci kakovosti delovanja programa presejanja.

Kratkoročni kazalci kakovosti odražajo vrsto aktivnosti v presejalnem programu in njihovo kakovost. Nabor kazalcev aktivnosti programa je obsežen, prikazani so najpomembnejši z vidika epidemiološkega spremljanja. Kratkoročni kazalci za vrednotenje kakovosti delovanja programa so:

- zajetje ciljne populacije (po vabilih, po pregledih)
- stopnja udeležbe ciljne populacije
- stopnja ponovnega vabljenja zaradi tehnično slabe mamografije
- stopnja dodatnih slikanj, ki jih opravimo po presejalni mamografiji (izključena so ponovna slikanja zaradi tehničnih vzrokov)
- stopnja ponovnega vabljenja: delež žensk, ki jih kličemo na ponovno slikanje zaradi nadaljne obravnave, glede na vse slikane ženske
- stopnja nadaljne obravnave: delež žensk, ki so opravile nadaljno obravnavo (ne glede na to ali gre za obravnavo po presejanju ali po ponovnem slikanju)
- stopnja invazivnih diagnostičnih preiskav (citologija, debelo igelna biopsija, diagnostična operacija)
- delež malignih lezij z diagnozo raka pred zdravljenjem
- delež ultrazvočno (ali drugače) vodenih citoloških postopkov, ki so dale napačno negativne rezultate

- delež UZ (ali drugače) vodenih debelo igelnih biopsij z napačno negativnim rezultatom
- pozitivna napovedna vrednost (PNV) za presejalno mamografijo, PNV za ponovno slikanje, citologijo in biopsijo
- razmerje med benignimi : malignimi biopsijami
- specifičnost
- izvedeni kirurški postopki
- čas med presejalno mamografijo in poslanim izvidom
- čas med presejalno mamografijo in prvim dnevom nadaljne obravnave
- čas med presejalno mamografijo in zadnjo obravnavo (kirurški poseg)
- delež žensk, ki so bile klicane na naslednji krog (v roku dveh let +/- 2 meseca)
- delež žensk, ki so bile klicane na naslednji krog čez 2 leti in 6 mesecev

V Tabeli 1 so prikazane želene in sprejemljive vrednosti kazalcev kakovosti izvajanja presejalnega programa za rak dojke, povzete po Evropskih smernicah<sup>1</sup>. Cilj presejalnega programa za rak dojke je seveda ta, da dosežemo želene vrednosti.

Na *dolgoročni* cilj presejalnega programa, to je zmanjšanje umrljivosti zaradi raka dojke, moramo čakati daljši čas. Za sledenje vpliva presejanja na umrljivost je potrebno ciljno populacijo žensk spremljati daljše obdobje, aktivno iskati in beležiti podatke o vitalnem statusu in intervalu brez bolezni ter povezati register presejalnega programa z drugimi datotekami, kot je register raka, patološki izvidi, podatki o smrtih.

S primerjavo števila opazovanih in pričakovanih rakov dojke lahko s pomočjo matematičnih modelov izračunamo približke potencialnega vpliva presejalnega programa na zmanjšanje umrljivosti za raka dojke.

Ker je potrebno čakati na učinek zmanjšanja umrljivosti za rakom dojke (RD) daljši čas, uporabljajo za spremljanje učinkov presejanja *nadomestne kazalce* in sledenje nji-

**Tabela 1.** Vrednosti kazalcev kakovosti izvajanja presejalnega programa za raka dojk glede na sprejemljive in zelene vrednosti skladno z evropskimi standardi

KAZALEC KAKOVOSTI	SPREJEMLJIVA VREDNOST	ŽELENA VREDNOST	VREDNOST V PROGRAMU 50-69
Stopnja udeležbe ciljne populacije	> 70%	> 75%	
Stopnja ponovnega vabljenja zaradi tehnično slabe mamografije	< 3%	< 1%	
Stopnja ponovnega vabljenja: – prvi krog – naslednji pravočasen krog	< 7% < 5%	< 5% < 3%	
Stopnja dodatnih slikanj, ki jih opravimo po presejalni mamografiji (izključena ponovna slikanja zaradi tehničnih vzrokov)	< 5%	< 3%	
Razmerje med benignimi: malignimi biopsijami	≤1:2	≤1:4	
Delež žensk, ki so bile klicane na naslednji krog v roku dveh let (+/- 2 meseca)	> 95%	100%	
delež žensk, ki so bile klicane na naslednji krog v roku 30 mesecev	> 98%	100%	

hovich sprememb v časovnem intervalu. Za napoved zmanjšanja umrljivosti uporabljajo različne kazalce, kot na primer:

- stopnja intervalnih rakov
- stopnja odkritih RD: število odkritih rakov dojk na tisoč presejalnih mamografij
- stadij ob diagnozi RD, ki je bil odkrit pri presejanju
- delež RD ≤ 10mm
- delež invazivnih RD, odkritih pri presejanju
- delež RD, odkritih pri presejanju z metastazami v bezgavke

#### **Trenutno stanje presejanja za raka dojk v Sloveniji**

Trenutno v Sloveniji poteka neorganizirano presejanje za raka dojk, hkrati ob diagnostič-

ni obravnavi žensk, ki vstopajo v zdravstveni sistem z napotnico družinskih zdravnikov ali ginekologov zaradi določenih težav ali sprememb v dojkah. Obstoječi sistem porablja finančna sredstva za približno 80 000 mamografskih obravnav, ob tem pa ne vemo, koliko od opravljenih mamografij je preventivnih. Prav tako ne vemo, katere starostne skupine so ženske, ki se odeležujejo preventivnih mamografij in kako pogosto pri njih opravljajo preventivne mamografije. Na osnovi izračunov bi bilo v okviru organiziranega presejalnega programa za raka dojk za ženske med 50. in 69. letom starosti na dve leti potrebno letno opraviti približno 100 000 mamografij. Poleg sredstev, ki so že v zdravstvenem sistemu za mamografske preiskave, porabljamo dodatna sredstva za klinične preglede dojk, tako v ambulantah za dojke kot tudi



pri ginekologih na primarni ravni. Ti naj bi po Navodilih o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni<sup>7</sup> v okviru zgodnjega odkrivanja raka dojke opravili pri ženskah med 20. in 50. letom starosti klinični pregled dojke enkrat na tri leta, čeprav je vloga kliničnega pregleda pri zgodnjem odkrivanju raka dojke s strokovnega vidika vprašljiva. Trenutno ni dokazov o učinkovitosti te metode pri presejanju<sup>5</sup>. Epidemiološki podatki glede deleža zgodaj odkritih rakov dojke, preživetja bolnic z rakom dojke in umrljivosti zaradi raka dojke kažejo, da je tak sistem organizacijsko in kakovostno povsem neustrezen in neučinkovit.

### **Vloga in delovanje preventivnih/ presejalnih centrov za dojke v Sloveniji in Državni program organiziranega presejanja za raka dojke (DORA)**

V Sloveniji uvajamo državni program organiziranega presejanja za raka dojke (program DORA), ki bo vseboval vse elemente kakovosti programa, povzetega po evropskih smernicah. Delovna skupina Ministrstva za zdravje je pripravila vsebinski predlog pogojev prihodnjih primarnih/presejalnih/preventivnih centrov za dojke (PCD) ter organizacijski model prihodnje organiziranosti centrov. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati PCD<sup>9</sup>, daje zakonsko osnovo za spremenjeno organizacijo dela v sedanjih ambulantah za dojke. Pravilnik je izdelan na podlagi Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v mamografskem presejanju<sup>1</sup>.

Prestrukturiranje sedanjih ambulant za dojke in mamografskih centrov je potrebno usmeriti tako, da se vzpostavijo presejalni/preventivni centri za dojke, ki bodo ustrezali vsem kriterijem kakovosti presejalnega programa, vključenim v evropske smernice<sup>1</sup>. Presejalni centri za dojke bodo

ustrezno organizacijsko in strokovno povezani z diagnostično-terapevtskimi centri (sekundarnimi centri ali *breast units*), ki morajo prav tako ustrezati vsem kriterijem kakovosti po evropskih smernicah.

Ministrstvo za zdravje mora določiti mrežo presejalnih/preventivnih centrov in diagnostično-terapevtskih sekundarnih centrov za dojke na podlagi kriterijev iz pravilnikov ministrstva za zdravje in evropskih smernic. Določitev mreže centrov je pomembna zaradi priprav na implementacijo državnega programa za presejanje za raka dojke. Ključni element priprave je vzpostavitev ustreznega informacijskega sistema, ki bo omogočal ustrezno beleženje storitev preventivne mamografije, spremljanje kazalcev kakovosti programa in izobraževanje kadra, ki bo vključen v državni presejalni program. Vsekakor bodo tako presejalni kot tudi sekundarni centri morali v določenem času doseči največje standarde kakovosti, ki bodo omogočali pridobitev akreditacije (ali njeno izgubo, v primeru upada kakovosti).

Zaradi velikega števila žensk s težavami z dojkami, je smiselno organizirati ambulate za bolezni dojke, ki bi izvajale ustrezno diagnostično (in diferencialno diagnostično) obravnavo simptomatskih žensk, ki jih napotujejo družinski zdravniki in ginekologi. Ambulate za bolezni dojke morajo prav tako delovati po standardih kakovosti evropskih smernic in morajo biti pod strokovnim nadzorom sekundarnega centra. V ambulantah za bolezni dojke je potrebno opraviti osnovno diagnostiko pri ženskah, ki so napotene zaradi težav ali sprememb v dojkah. Za kompleksnejšo diagnostiko je potrebno ženske usmeriti v sekundarne centre za dojke.

V presejalnih/preventivnih centrih se bodo opravljale presejalne/preventivne mamografije za zdrave ženske od 50 – 69 leta starosti na vsaki dve leti. Presejalni program mora imeti samostojno financiranje. Delo presejalnega centra in centra za

bolezni dojk mora biti strogo ločeno. Je pa seveda smiselno združiti tako tehnične kot človeške zmogljivosti tam, kjer bosta oba centra prostorsko na istem mestu, vendar mora potekati delo ločeno po dnevih ali času dneva. Ločeno moramo spremljati tudi kazalce izvajanja programa in kazalce kakovosti obeh programov. Ženske bo na preventivno mamografijo vabil državni center za presejanje za raka dojk – center DORA. V presejalnem centru bodo zaposleni administrator, medicinska sestra, radiološki inženir in radiolog. Odgovorni vodja presejalnega centra je radiolog. Mamografsko sliko, ki jo naredi radiološki inženir, najprej odčita radiolog v presejalnem centru, dvojno odčitavanje pa neodvisno izvede radiolog iz sekundarnega centra. Za izvide slik, kjer med obema radiologoma ni konsenza, je potreben posvet (konzilij) med obema radiologoma. Presejalni center bo izvajal tudi neinvazivno dodatno diagnostiko (dodatne mamografske projekcije in ultrazvok) za ženske, kjer je potrebna dodatna diagnostika. Invazivno diagnostiko netipnih lezij bodo izvajali v sekundarnem centru.

Zamude v kateremkoli delu presejalnega ali diagnostično terapevtskega procesa lahko povzročijo zaskrbljenost žensk, ki so v postopku obravnave. Pri vsakem delu presejalnega programa, kjer lahko nastane zamuda, morajo biti postavljeni roki (v delovnih dneh).

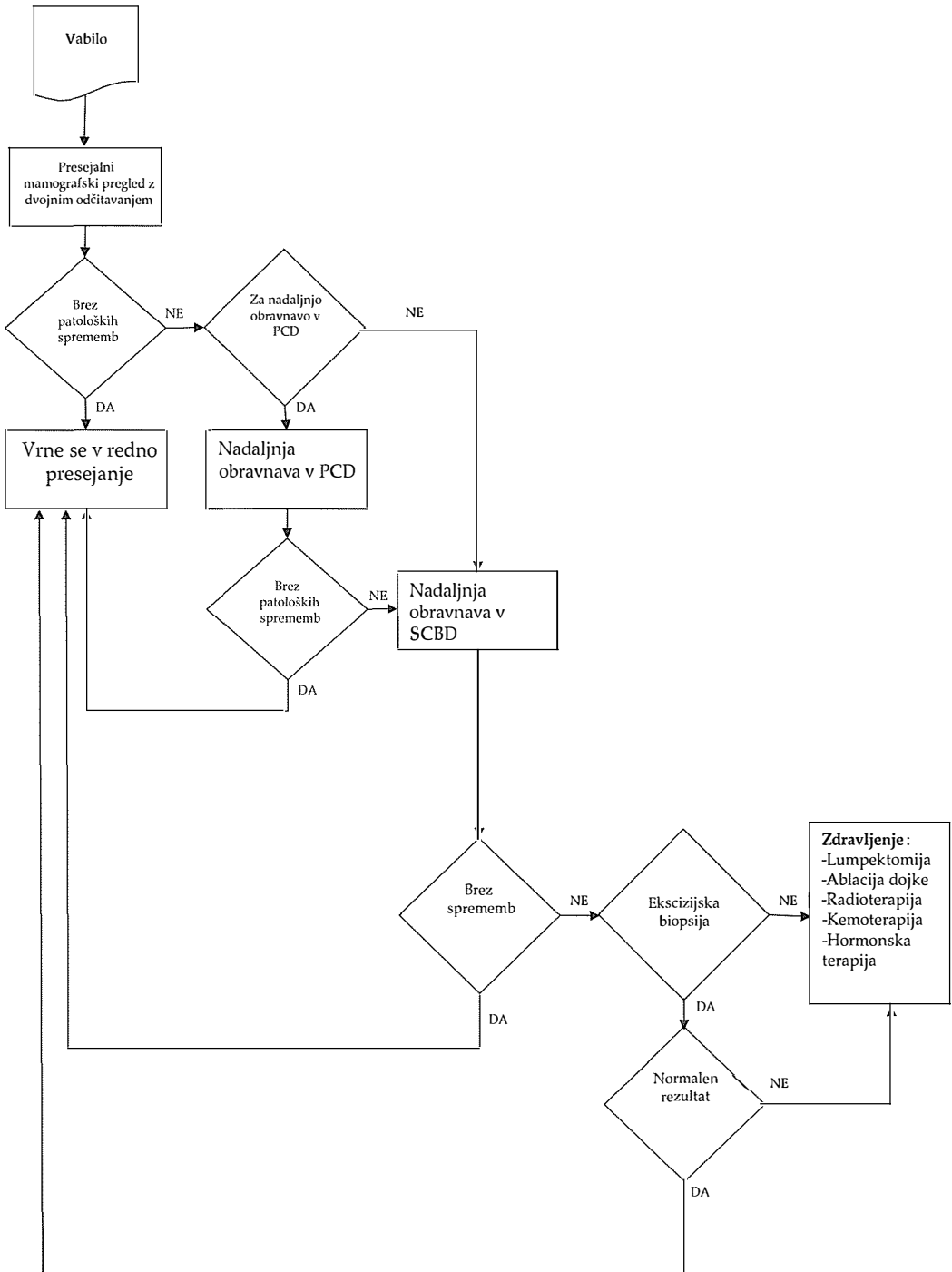
Najdaljši še dopusten časovni zamik pri posameznih postopkih v presejalnem programu je definiran v evropskih smernicah in predstavlja del kazalcev kakovosti izvajanja programa. Ti časovni zamiki so vključeni tudi v slovenske smernice presejalnega programa za raka dojk. Časovni zamiki pri presejalnem programu za raka dojk, povzeti po evropskih smernicah:

- a) Časovni zamik med mamografijo in rezultatom mamografije:
  - Največji dovoljeni zamik < 10 delovnih dni

- Optimalni standard po evropskih smernicah < 5 delovnih dni
- b) Časovni zamik med presejalnim slikanjem in nadaljnjo obravnavo:
  - Največji dovoljeni razmik < 10 delovnih dni
  - Optimalni standard po evropskih smernicah < 5 delovnih dni
- c) Časovni zamik med nadaljnjo obravnavo in rezultati:
  - Največji dovoljeni razmik < 5 delovnih dni
  - Optimalni standard po evropskih smernicah < 5 delovnih dni
- d) Časovni zamik med odločitvijo za operativno zdravljenje in datumom operacije:
  - Največji dovoljeni razmik < 15 delovnih dni, idealno < 10 delovnih dni
  - Optimalni standard po evropskih smernicah < 15 delovnih dni, idealno < 10 delovnih dni
- e) Časovni zamik med presejalnim slikanjem in ponovitvijo slikanja zaradi tehničnih vzrokov:
  - Največji dovoljeni razmik < 10 delovnih dni

#### **Pilotni projekt za vzpostavitev državnega programa DORA**

Pripravljen je bil predlog za izvedbo pilotnega projekta organiziranega presejanja za raka dojk, ki ga je potrdil Zdravstveni svet pri Ministrstvu za zdravje aprila 2003. Pilotni projekt bo vzpostavil in preveril vse elemente organiziranega programa presejanje za raka dojk in postavil osnove za vzpostavitev Državnega programa. V pilotski raziskavi bomo preverili tudi povezavo in sodelovanje med presejalnimi/preventiv-



Slika 1. Osnovni algoritem odločanja – povezava presejalnih/preventivnih centrov in diagnostično terapevtskih centrov / sekundarnih centrov za bolezni dojk.

nimi in sekundarnim centrom za dojke. Algoritem odločanja med centri je prikazan na Sliki 1. V pilotni projekt bosta vključena Zdravstveni dom Ljubljana kot PCD ter Onkološki inštitut kot PCD in diagnostično-terapevtski center na sekundarni ravni. Vabili bomo ženske med 50. in 69. letom starosti. V naboru za pilotsko raziskavo je vključenih 3828 žensk iz občin ljubljanske regije.

### Zaključki

Organizirano presejanje za raka dojk predstavlja enega od najučinkovitejših sekundarno preventivnih ukrepov. Evropski Svet ministrov je decembra 2003 priporočil državam članicam razvoj in implementacijo treh učinkovitih presejalnih programov, ki temeljijo na dokazih. To so program za presejanje raka materničnega vratu, raka dojk ter raka debelega črevesa in danke. Učinkovitost vseh treh presejalnih programov temelji na izgradnji in zagotavljanju kakovosti celotnega zdravstvenega sistema ter vseh aktivnosti in postopkov, vključenih v program presejanja, diagnostike in zdravljenja odkritih sprememb v posameznem presejalnem programu. Za področje presejanja za raka dojk je na ravni evropske komisije pripravljena že četrta izdaja Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti presejanja in diagnostike raka dojk, ki omogočajo državam članicam izgradnjo kakovostnega in učinkovitega sistema presejanja in diagnostike na področju raka dojk.

Za Slovenijo je vzpostavitev in implementacija organiziranih kakovostnih presejalnih programov velik izziv. Koristi bodo imeli tako bolniki kot tudi država in zdravstveni sistem predvsem zaradi boljših izidov zdravljenja in zmanjšanja umrljivosti zaradi raka ter zmanjšanja stroškov zdravljenja. Implementacija kakovostnih presejalnih programov pa istočasno omogoča

izboljšanje kakovosti in zvečanje učinkovitosti celotnega zdravstvenega sistema, saj zahteva zagotavljanje kakovosti v vseh elementih presejanja, diagnostike in zdravljenja. Na področju presejanja in zgodnjega odkrivanja raka dojk trenutno v Sloveniji porabljamo že veliko finančnih sredstev, ki pa ne zagotavljajo kakovosti in učinkovitosti dela. To kažejo neugodni epidemiološki podatki na področju raka dojk in tudi pomanjkanje podatkov, kateri postopki so financirani. Prestrukturiranje obstoječega sistema oportunističnega presejanja za raka dojk v Sloveniji v smislu vzpostavitve organiziranega presejanja ter razvoja presejalnih/preventivnih centrov za dojke in ustreznih sekundarnih centrov za diagnostiko in zdravljenje v skladu z evropskimi smernicami, bo omogočilo učinkovitost dela na področju zgodnjega odkrivanja in ustrezne obravnave raka dojk ter zmanjšanje umrljivosti zaradi te bolezni.

## Literatura

- 1 Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, et al, editors. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth edition. Luxembourg: European Commission. Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
- 2 European Parliament Resolution. «Breast Cancer in the European Union». OJ C 68 E (18.03.2004). p. 611.
- 3 Shapiro S, Coleman EA, Broeders M, Codd M, de Koning H, Fracheboud J, et al. For the international Breast Screening Network, and the European Network of Pilot Projects for Breast Cancer Screening. Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. *Int J Epidemiol* 1998; **27**: 735-42.
- 4 Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC) OJ L 327/34-38.
- 5 Breast cancer screening. *IARC handbooks on cancer prevention* 2002; **7**: 179-81.
- 6 Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 1473-8.
- 7 Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ljubljana 2002. *Uradni list RS*, št. 33-1391/2002: 1-11.
- 8 Jančar B, Primic Žakelj M, Novak Ž, Zdešar U, Pirc S. Strokovne smernice za preventivne preglede dojk v Sloveniji. (Dopolnjeno s pripombami Razširjenega strokovnega kolegija za onkologijo v juniju 2001). Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2001. p. 1-21.
- 9 Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati primarni centri za dojke. Ljubljana 2004. *Uradni list RS*, št. 110/2004:13131-5.



# Vloga sekundarnega in terciarnega centra za boleznij dojkk

Janez Źgajnar

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

---

**Izhodišča.** Bolnice z rakom dojkk v Sloveniji trenutno nimajo vselej dostopa do primernega zdravljenja. Nujne so organizacijske spremembe, ki bodo to pravico zagotovile. Rešitev je v uvedbi akreditiranih bolnišnic (sekundarnih centrov) za zdravljenje raka dojkk, ki bodo zagotavljale oskrbo skladno z evropskimi zahtevami. Med najpomembnejše zahteve sodi zadostno število novih bolnic za rakom dojkk letno na sekundarni center (vsaj 150) in zahteve po izobrazbi osebja. Delo sekundarnih centrov bo organizacijsko in informacijsko povezoval terciarni center (Onkološki inštitut Ljubljana), ki bo hkrati skupaj z pristojnimi strokovnimi združenji skrbel tudi za izobraževanje.

**Zaključki.** Predlagana organizacijska shema, enoten informacijski sistem, zahtevano število bolnic na sekundarni center, zahtevana izobrazba osebja, sprotna kontrola kakovosti in dosledno upoštevanje evropskih zahtev zagotavljajo vrhunsko zdravljenje raka dojkk vsem bolnicam v Sloveniji.

*Ključne besede:* dojka, boleznij, novotvorbe – diagnostika – zdravljenje; zdravstvene službe – organizacija

---

## Uvod

Uspehi zdravljenja boleznij dojkk, predvsem raka dojkk, v Sloveniji niso na želeni ravni. Razlogov za omenjeno stanje je več, med njimi izstopajo predvsem nezadovoljivo odkrivanje zgodnjih stadijev boleznij ter neenaka dostopnost pravočasnega in najboljšega zdravljenja vsem bolnicam. Diagnostiko in zdravljenjem bolnic izvajajo inštitucije in osebja, ki se močno razlikujejo po stopnji opremljenosti, znanju in obsegu dela. To so razlogi, ki zahtevajo organizacijske spremembe, ki bi vsem bolnicam zagotovile

enako dobro zdravljenje. Zato v Sloveniji nastaja nova hierarhično urejena organiziranost oskrbe bolnic z boleznimi dojkk. Preventivni centri za dojke (PCD) bodo opravljali presejanje in osnovno diagnostiko boleznij dojkk, zahtevnejša diagnostika in zdravljenje pa bo potekala v t.i. sekundarnih centrih za boleznij dojkk (SCBD), terciarni center pa naj bi skrbel za informacijsko podporo, izobraževanje in za sprotno posodabljanje strokovnih smernic.

V začetku leta 2006 je Ministrstvo za zdravje (MZ) imenovalo skupino strokovnjakov, ki naj bi pripravili strokovne zahteve za sekundarne in terciarne centre, na podlagi katerih bo MZ izdelalo ustrezne pravilnike, po katerih bo nato potekala akreditacija ustanov za zdravljenje boleznij dojkk. Skupina je za osnovo svojega dela

izbrala evropske standarde za to področje<sup>1,2</sup> in je do konca junija že dokončala delo na Zahtevah za SCBD (celotno besedilo je v prilogi).

### Sekundarni centri za boleznij dojkb

Kot je razvidno iz Zahtev SCBD, so to bolnišnice, v katerih v tesni povezavi s PCD, poteka nadaljevanje diagnostičnega postopka in večina zdravljenja boleznij dojkb. Eden od pomembnih ciljev načrtovanih sprememb je zagotoviti, da so vsi postopki v verigi opravljeni na vsakem nivoju vrhunsko in jih ni več potrebno ponavljati. To omogoča ob informacijski podpori hitre diagnostične in terapevstke postopke, standardizirane izvide, nižje stroške in kontrolo kvalitete dela. V sekundarnih centrih bodo opravljali vso invazivno diagnostiko (razen citoloških punkcij, ki jih lahko opravijo tudi v PCD), radiološko obdelavo netipnih lezij, kirurško zdravljenje ter večino systemskega zdravljenja. Kot je razvidno iz Zahtev, je izjemno pomembna multidisciplinarnost dela v SCBD, o čemer pričajo konziliji, ki so pogoj za delo SCBD.

V večini SCBD ne bo radioterapije.

SCBD bo tesno funkcionalno povezan s PCD. Predvidevamo, da bo vsak SCBD deloma opravljal tudi funkcijo PCD, predvsem v izobraževalne namene. Po končanem zdravljenju načrtujemo tudi vračanje izbranih bolnic v nadzor (*follow-up*) v PCD.

SCBD bo tesno povezan tudi z terciarnim centrom – Onkološkim inštitutom Ljubljana – tako pri zahtevnejših zdravljenjih kot informacijsko.

### Terciarni center

V času oddaje pričujočega prispevka delo na smernicah za terciarne centre še ni končano. Načrtujemo, da bo vlogo terci-

arnega centra opravljal Onkološki inštitut Ljubljana (OI). OI bo obenem opravljal vse funkcije SCBD ter PCD. Ob rutinskem zdravljenju bo na OI potekalo tudi zahtevnejše systemsko zdravljenje, obsevanje in nekatere specialne dejavnosti kot npr. genetsko svetovanje. OI kot terciarni center bo sedež informacijskega sistema. OI bo (v sodelovanju s SCBD ter pristojnimi strokovnimi združenji - sekcijami) vodil in organiziral izobraževanje osebja ter skrbel za posodabljanje strokovnih smernic.

Pričakujemo tudi aktivno sodelovanje med SCBD in OI pri kliničnih raziskavah.

### Zaključki

Marsikaj od zahtevanega v Sloveniji že imamo, pa morda ni prav uporabljeno ali pa deluje razdrobljeno. Še najlažje bo kupiti manjkajočo opremo. Mnogo težje bo zagotoviti primerno izobraženo osebje, kar je pereče predvsem pri pomanjkanju izobraženih radiologov. Nekaterih profilov, kot je medicinska sestra, ki je posebno izobražena o bolnicah z rakom dojkb – *breast cancer nurse* – pri nas sploh še ni in bo programe izobraževanj potrebno še pripraviti. Prav tako bo nujno formalizirati nekatera druga specialna znanja, ki bodo pogoj za opravljanje določene dejavnosti v okviru obravnave boleznij dojkb.

Člani skupine, ki pripravlja zahteve za SCBD in terciarni center, smo prepričani, da predlagana organizacijska shema obeta boljše zdravljenje bolnic z boleznimi dojkb.



## priloga

# Zahteve za sekundarne centre za boleznj dojk

## Splošni del

Pričujoče zahteve za sekundarne centre za boleznj dojk (SCBD) temeljijo na evropskih smernicah, ki so bile sprejete z namenom zagotoviti vsem ženskam v Evropi enako zdravljenje raka dojk<sup>1,2</sup>. Namen evropskih smernic je zagotoviti vsem ženskam zdravljenje v specializiranih ustanovah, določiti standarde specializiranih ustanov in omogočiti akreditacijo in nadzor teh ustanov.

Zahtevano kakovost zdravljenja omogočajo obseg dela, oprema in izobrazba ter izkušnost kadra. Vse naštete postavke so v zahtevah natančno opredeljene.

## Obseg dela

SCBD mora zdraviti letno vsaj 150 novih bolnikov z rakom dojk vseh stadijev. Bolniki, ki so že začeli zdravljenje v drugi ustanovi, ne štejejo. Zahtevano minimalno število zagotavlja ustrezno izkušnost kadra v ustanovah in omogoča racionalno uporabo kadra in opreme.

## Organiziranost SCBD

Vsak SCBD mora zagotavljati naštete kadre in dejavnosti:

### 1. Kadri in dejavnosti

#### a. Jedro tima

Našteti kadri, ki so člani jedra tima, morajo biti posebej izobraženi za obravnavo boleznj dojk. Člani jedra tima so: kirurg, radiolog, patolog/citopatolog, internist onkolog, radio-terapevt onkolog, specialist s področja

nuklearne medicine, radiološki inženir, posebej usposobljena medicinska sestra, osebje za delo s podatki, osebje za nadzor kvalitete dela.

#### b. Pridruženi člani tima in dejavnosti

Psiholog ali psihiater za zagotavljanje psihološke podpore, rekonstruktivni kirurg, osebje za paliativno oskrbo, protetiko in fizioterapijo.

### 2. Povezava s PCBD

a. SCBD so tesno funkcionalno povezani s primarnim centrom za boleznj dojk (PCBD).

b. SCBD nadzoruje PCBD.

c. Bolnice napotene iz PCBD, morajo dobiti datum za prvi obisk SCBD v najkasneje 10 delovnih dneh po napotitvi.

### 3. Časovne zahteve

a. Diagnostična obdelava v SCBD mora biti opravljena v 10 delovnih dneh.

b. Bolnicam, pri katerih je izvid citološke ali histološke biopsije pokazal raka dojk, mora zdravnik, ki bo prvi zdravil bolnico, sporočiti izvid najkasneje v 5 delovnih dneh. Izvid naj zdravnik sporoči osebno.

### 4. Konziliji

Vsak SCBD mora imeti naslednje konzilije:

a. Multidisciplinarni konzilij za določanje multimodalnega zdravljenja.

Na konziliju mora biti navzoči: kirurg, internist onkolog, radio-terapevt in patolog.

b. Multidisciplinarni konzilij za obravnavo netipnih lezij po končani diagnostiki pred in/ali po kirurškem zdravljenju.

Na konziliju morajo biti navzoči: kirurg, radiolog in patolog/citopatolog.

c. Konzilij za rekonstrukcije.

Na konziliju morata biti navzoča: kirurg in rekonstruktivni kirurg.

## Kirurgija

### 1. Kadri

a. Diagnostične in terapevtske operacije opravlja posebej za operacije dojk usposobljen (*breast surgeon*) specialist kirurg splošne kirurgije ali specialist ginekolog. Za posebej usposobljenega se šteje kirurg, ki ima opravljeno izobraževanje v Sloveniji ali v tujini po programu, ki ga potrdi OI kot pooblaščen terciarni center.

b. Vsak kirurg mora letno operirati najmanj 50 bolnic z novo diagnosticiranim rakom dojke.

c. Vsak kirurg mora opravljati vsaj 1x tedensko ambulantno za dojke.

d. Vsak kirurg mora tedensko delovati na področju raka dojk (operacije, ambulante, multidisciplinarni konziliji) najmanj 28 ur.

e. SCBD mora imeti najmanj dva kirurga, ki ustrezata tem pogojem.

### 2. Oprema

a. Prostor in oprema za opravljanje kirurške dejavnosti.

b. Prenosne sonde za radioizotopsko vodene operacije

## Citopatologija

### 1. Kadri

a. SCBD naj ima vsaj enega specialista citopatologa, ki letno opravi/pregleda vsaj 500 aspiracijskih biopsij s tanko iglo (ABTI) dojk.

b. Citopatolog v SCBD je lahko specialist patolog, ki se je v času specializacije iz

patologije ali po njej poglobljeno izobraževal na področju patologije dojke v Sloveniji ali v tujini po programu, ki ga potrdi Onkološki inštitut (OI) kot pooblaščen terciarni center. V tem času mora opraviti vsaj 200 ABTI dojk, prvih 50 pod kontrolo patologa/citopatologa. Ob koncu usposabljanja ne sme imeti več kot 25% neuporabnih vzorcev.

c. Citopatolog obnavlja znanje s področja patologije dojk najmanj vsaka 3 leta.

d. Citopatolog sodeluje v delu multidisciplinarnih konzilijev za obravnavo netipnih lezij po končani diagnostiki pred in/ali po kirurškem zdravljenju.

### 2. Oprema

a. Standardna oprema za citopatološki laboratorij (oprema za izvajanje citopatoloških barvanj, centrifuga, citocentrifuga, mikroskop, omare za shranjevanje citopatoloških preparatov).

b. Laboratorij naj ima opremo za izvajanje imunocitokemijskih barvanj, oziroma mora zagotoviti izvajanje imunocitokemijskih barvanj za določevanje statusa hormonskih receptorjev v zunanjem laboratoriju. Laboratorij, ki izvaja imunocitokemijska barvanja, mora biti vključen v program za zunanjo kontrolo kvalitete rezultatov teh preiskav.

## Patologija

### 1. Kadri

a. Patolog

V SCBD mora specialist patolog pregledati in biti odgovoren za obravnavo vsaj 150 primerov raka dojke. Oddelek za patologijo v SCBD naj letno obravnava vsaj 500 biopsij iz področja patologije dojke.

i. Patolog v SCBD je lahko specialist patolog, ki se je v času specializacije iz patologije ali po njej poglobljeno izo-

braževal na področju patologije dojke v Sloveniji ali v tujini po programu, ki ga potrdi OI kot pooblaščen terciarni center na tečajih. V tem času mora pregledati vsaj 300 biopsij dojk pod kontrolo patologa.

- ii. Oddelek za patologijo v SCBD mora zagotoviti določanje statusa hormonskih receptorjev in Her-2 ter FISH preiskave za določanje pomnožitve gena Her-2. Laboratorij, ki izvaja imunohistokemijska barvanja in FISH, mora biti vključen v program za zunanjo kontrolo kvalitete rezultatov teh preiskav in letno mora opraviti vsaj 300 imunohistokemijskih preiskav določanja statusa hormonskih receptorjev in 300 imunohistokemijskih preiskav ter 150 FISH preiskav za določanje statusa Her-2.
- iii. Patolog obnavlja znanje na področju patologije dojke najmanj vsaka 3 leta.
- iv. Patolog sodeluje v delu konzilijev pri multidisciplinarni obravnavi primerov biopsij netipnih lezij v dojki in v konziliju za določanje multimodalnega zdravljenja.

## 2. Oprema

- a. Standardna oprema za histopatološki laboratorij (oprema za makroskopsko disekcijo, tkivni procesor, aparat za vklop tkiva, mikrotom, hladna plošča, vodna kopel za narezovanje, oprema za izvajanje histoloških barvanj, mikroskop, omare za arhiviranje parafinskih blokov in histoloških preparatov).
- b. Oprema za izvajanje imunohistokemijskih barvanj ali laboratorij mora zagotoviti izvajanje imunohistokemijskega barvanja za določanje statusa hormonskih receptorjev in Her-2 ter FISH preiskave za določanje pomnožitve gena Her-2 v zunanjem laboratoriju, ki mora biti vključen v program za zunanjo kontrolo kvalitete rezultatov teh preiskav.

- c. Faksitron ali podoben aparat za rentgensko slikanje vzorcev po kirurški eksciziji netipnih lezij dojk ali igelni biopsiji.

## Radiologija

### 1. Kadri

- a. Radiologij
  - Zdravnik specialist radiologije - nadzorni radiolog v SCBD, mora biti posebej usposobljen za mamografsko in ultrazvočno diagnostiko sprememb na dojkah, ter mora obvladati ultrazvočno vodene in rtg vodene stereotaktične punkcije s tanko in debelo iglo ter lokalizacije netipnih lezij – obvezno mora vse našteje dejavnosti opravljati vsak teden.
- i. Opravljen mora imeti vsaj en tečaj pred ionizirajočim sevanjem v zadnjih petih letih.
- ii. SCBD mora imeti najmanj 2 nadzorna radiologa usposobljena za zgoraj našteje dejavnosti za 150 novo odkritih karcinomov letno.
- iii. Letno mora vsak nadzorni radiolog pregledati najmanj 5000 mamografij.
- iv. Znanje mora obnavljati vsako leto na tečajih v Sloveniji ali v tujini namenjenih izključno diagnostiki bolezni dojk.
- v. Zaželeno je, ni pa nujno, da vsak nadzorni radiolog sodeluje tudi v presejanju kot drugi odčitovalec.
- vi. Vsak nadzorni radiolog mora redno sodelovati v multidisciplinarnih konzilijih in diagnostičnih ambulantah za obdelavo tipnih in netipnih lezij poslanih iz PCBD (najmanj enkrat tedensko).
- vii. Nadzorni radiolog mora imeti opravljeno osnovno šolanje kot je opredeljeno v pravilniku za primarne centre (IV., člen 7, točka 2), ter mora opravljati vso mamografsko in ultrazvočno neinvazivno in invazivno diagnostiko bolezni dojk na SCBD vsak teden vsaj 2 leti.

- b. Radiološki inženirji  
Radiološki inženir VII. stopnje izobrazbe je usposobljen za samostojno delo na področju mamografske diagnostike in nadzora kakovosti radiološke opreme, če izpolnjuje naslednje pogoje:
- i. Je opravil podiplomsko izobraževanje po programu, iz katerega je razvidno, da je pod nadzorom radiološkega inženirja opravil vsaj 3000 osnovnih mamografij, 500 dodatnih mamografskih obdelav ter sodeloval pri 50 tan-koigelnih biopsijah, kar potrди OI.
  - ii. Znanje obnavlja vsake 4 leta na tečajih organiziranih na OI ali drugih referen-čnih centrih.
2. Oprema
- Radiološka oprema*
- a. Analogni mamografski aparat.
    - i. Rentgenska naprava mora biti name-njena zgolj mamografiji; v celoti mora biti prilagojena tej vrsti preiskave.
    - ii. Generator visoke napetosti mora biti visokofrekvenčen in mora omogočati ekspozicije v trajanju vsaj do 3s.
    - iii. Kombinacija anode in filtra mora biti izbrana tako, da je rentgenski spekter, ki ga proizvede, primeren za mamografijo.
    - iv. Efektivna velikost večjega gorišča mora biti 0,3 mm ali manj, manjšega gorišča pa 0,15 mm ali manj.
    - v. Naprava mora omogočati slikanje na mamografske kasete dimenzij 18 x 24 cm in 24 x 30 cm.
    - vi. Naprava mora omogočati vsaj eno slikanje s povečavo v območju od 1,4 do 2 krat.
    - vii. Naprava mora biti opremljena s sis-temom za avtomatsko kontrolo traja-nja ekspozicije (v nadaljnjem besedilu AEC) in po možnosti tudi s sistemom za avtomatsko izbiro tehnike slikanja.
    - viii. Merilne celice sistema AEC mora biti mogoče premikati, pri čemer mo-  
ra biti lega celice jasno označena na vstopni površini slikane dojke.
  - ix. Naprava mora biti opremljena s pre-mično radiografsko rešetko za vse dimenzije mamografskih kaset.
  - x. Naprava mora biti opremljena s kom-presijsko napravo, ki omogoča kom-presijo do največ 200 N. Kompresijo mora biti mogoče upravljati brez upo-rabe rok (kompresijsko ploščo mora poganjati motor, ki ga upravljamo s stopalkami na tleh).
  - xi. Na voljo morajo biti kompresijske plošče za vse dimenzije mamografskih kaset.
- b. Druga mamografska oprema.
- i. Vsaka mamografska diagnostika mora biti opremljena z 6 radiografskimi kasetami z mamografsko ojačevalno folijo za kasete dimenzij 18 x 24 cm in z najmanj 4 radiografskimi kasetami z mamografsko ojačevalno folijo za kasete dimenzij 24 x 30 cm.
  - ii. Spektralna občutljivost filmov se mora ujemati s svetlobo, ki jo oddajajo oja-čevalne folije.
  - iii. Naprava za razvijanje mamografskih filmov mora biti prilagojena (tempera-tura in čas procesiranja ter uporabljene kemikalije) razvijanju mamograf-skih filmov, ki se uporabljajo.
  - iv. Negatoskop za analizo mamografskih filmov mora zagotavljati svetlost povr-šine najmanj 3000 cd/m<sup>2</sup> in mora biti opremljen s sistemom za omejevanje svetlobnega polja na velikost mamo-grafskega filma.
  - v. Vsaj 1 roloskop z enakimi zahtevami kot negatoskop.
- c. Oprema za preverjanje kakovosti pri klasičnih mamografskih aparatih.
- i. Naprava za standardno osvetljevanje filmov (senzitometer).
  - ii. Merilnik počrnitve filmov (denzito-meter).

- iii. Fantom za preverjanje povprečne po-  
črnitve mamografskih filmov in delo-  
vanje sistema AEC.
- d. Posebej še zahteve za digitalni mamografski aparat in preverjanje kakovosti (pripravi ZVD)
- e. Ultrazvok
  - i. Aparat mora biti visoko kakovosten z Dopplerjem in možnostjo uporabe ultrazvočnih kontrastnih sredstev.
  - ii. Obvezna je multifrekvenčna linearna UZ sonda s frekvenco več kot 7,5 MHz (vsaj 10 MHz ali več) ter vidnim poljem širine najmanj 4 cm.
- f. Rentgenski aparat za sedeče ali ležeče stereotaktično vodene aspiracijske biopsije s tanko iglo, debeloigelne in vakumske debeloigelne biopsije ter lokalizacije netipnih lezij.
- g. Faksitron ali podoben aparat za rentgensko slikanje vzorcev po kirurški eksciziji netipnih lezij dojk ali igelni biopsiji.
- h. Naprava (pištola) za debeloigelne in vakumske debeloigelne biopsije.
- i. Aparat za magnetno resonanco s tuljavo za dojke; če naprave nima mora zagotavljati preiskavo z magnetno resonanco v drugi ustanovi.

### Nuklearna medicina

#### 1. Kadri

- a. Za limfoscintigrafijo z določitvijo prvih drenažnih bezgavk, lokalizacijo netipnih lezij in scintigrafijo skeleta mora SCBD imeti oddelek ali enoto za nuklearno medicino z usposobljenim celotnim osebjem za izvajanje nuklearnomedicinskih preiskav ter dovolje-

njem za izvajanje sevalne dejavnosti in uporabo odprtih virov sevanja.

#### 2. Oprema

- a. Kamera gama s pripadajočo programsko opremo, ki mora ustrezati NEMA/QC standardom in omogoča izvajanje limfoscintigrafije in scintigrafije skeleta.
- b. Prostori s pripadajočo ustrezno opremo za pripravo radiofarmakov, ki so v skladu s predpisom o ionizirajočih sevanjih ter z načeli dobre proizvodnje prakse za proizvodnjo radiofarmacevtskih izdelkov.

### Sistemsko zdravljenje

#### 1. Kadri

- a. Specialist internist/internist onkolog, ki je posebej usposobljen za sistemsko zdravljenja raka dojk po programu v Sloveniji ali v tujini, ki ga potrdi OI kot pooblaščen terciarni center.
- b. Specialist internist/internist onkolog indicira in organizira sistemsko zdravljenje.
- c. Specialist internist/internist onkolog izvaja vse citotoksično in tarčno zdravljenje raka dojk.
- d. Vsak specialist internist/internist onkolog mora letno sistemsko zdraviti najmanj 50 bolnikov z novo odkritim rakom dojk.
- e. Vsak SCBD mora imeti najmanj 2 specialista internista/internista onkologa, ki ustrezata pogojem iz tega pravilnika.
- f. Vsak specialist internist/internist onkolog sodeluje pri delu multidisciplinarnega konzilija za določanje multimodalnega zdravljenja.

#### 2. Oprema

- a. Citotoksično in tarčno zdravljenje poteka v za to primernih prostorih, ki

ustrezajo standardom za izvajanje kemoterapije in ob pomoči posebej za to delo usposobljenega kadra.

### Medicinska sestra

#### 1. Kadri

*Medicinske sestre posebej usposobljene za zdravstveno nego raka dojk (breast cancer nurse).*

- a. SCBD mora imeti za vodenje zdravstvene nege bolnikov z rakom dojk v času diagnostike, zdravljenja, rehabilitacije, spremljanja po zaključnem zdravljenju in paliativne oskrbe eno posebej usposobljeno medicinsko sestro za zdravstveno nego raka dojk (*breast cancer nurse*) na 75 novih bolnikov z rakom dojk.
- b. Za medicinske sestre posebej usposobljene za zdravstveno nego raka dojk štejemo medicinske sestre, ki imajo opravljeno podiplomsko izobraževanje v Sloveniji ali tujini s področja zdravstvene nege raka dojk po programu, ki ga potrdi OI kot pooblaščen terciarni center.
- c. Medicinska sestra posebej usposobljena za zdravstveno nego raka dojk mora obnavljati znanja na področju zdravstvene nege raka dojk najmanj vsaka 3 leta .
- d. Medicinska sestra posebej usposobljena za zdravstveno nego raka dojk po potrebi sodeluje s konziliji za zdravljenje raka dojk.

### Literatura

1. The requirements of a specialist breast units. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 2288-93.
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, et al, editors. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth edition. Luxembourg: European Commission. Office for Official Publications of the European Communities; 2006.

## Slikovna diagnostika pri zgodnjem odkrivanju pljučnega raka

Marija Dolensek in Tanja Bavčar Vodovnik

Klinični inštitut za radiologijo, Klinični center, Ljubljana, Slovenija

---

**Izhodišča.** V prispevku obravnavamo slikovne diagnostične metode, ki jih uporabljamo pri odkrivanju pljučnega raka. Razpravljamo o možnostih zgodnje diagnostike pljučnega raka, o radiološkem spremljanju potencialno malignih majhnih okroglih zgostitev in o problematiki presejanja pljučnega raka s slikovnimi diagnostičnimi metodami.

**Zaključki.** Kljub temu, da se do sedaj presejanje pljučnega raka s slikovnimi diagnostičnimi metodami ni izkazalo za dovolj uspešno rutinsko metodo, je potrebno težiti, da bi v skladu s sedanjimi smernicami in z dostopnimi preiskovalnimi metodami odkrili čim več pljučnega raka v zgodnjem stadiju, kar bi v prihodnosti lahko zmanjšalo tudi smrtnost zaradi te hude bolezni. V svetu potekajo številne študije o učinkovitosti presajanja pljučnega raka in bodo morda postregle z novimi dognanji.

*Ključne besede:* pljuča, novotvorbe – diagnostika; diagnostka, slikovna; zgodnje odkrivanje, presejanje

---

### Uvod

Pljučni rak je po incidenci in po umrljivosti med vsemi rakavimi obolenji na prvem mestu. Prognoza bolezni je za večino bolnikov neugodna, relativno petletno preživetje je le okrog 10%<sup>1</sup>. Večina bolnikov ima ob postavitvi diagnoze že napredovali stadij bolezni in jih z danes znanimi načini zdravljenja ni mogoče ozdraviti. Le bolniki z zgodnjim stadijem lahko ozdravijo, zato želimo odkriti čim več zgodnjih oblik.

Od slikovnih diagnostičnih metod za odkrivanje pljučnega raka uporabljamo rentgenogram prsnih organov in računalniško tomografijo (CT), kot dodatno metodo še

pozitronsko emisijsko tomografijo v kombinaciji s CT (PET-CT), ki v Sloveniji še ni dostopna.

### Slikovne diagnostične metode

Prva in osnovna slikovna diagnostična metoda prsnih organov pri vseh pljučnih obolenjih je *rentgenogram prsnih organov* stoje v dveh projekcijah. Včasih dodatno opravimo še slikanje v polstranskih projekcijah in v lordozi ter slikanje z označitvijo mamil ali kožnih znamenj. Ne glede na to, kakšna je indikacija za slikanje, mora biti preiskovalec vedno pozoren na spremembe, sumljive za prisotnost pljučnega raka. Senzitivnost in specifičnost metode sta razmeroma nizki. Večjo zanesljivost pri oceni dosežemo s tehnično optimalnim slikanjem, s primerja-

vo s starimi rentgenogrami in s kontrolnimi slikanji.

Normalen rentgenogram prsnih organov ne izključuje diagnoze pljučnega raka, pogoste so tudi lažno negativne ocene. V študiji<sup>2</sup>, kjer so pregledali 396 rentgenogramov prsnih organov pacientov z dokazanim pljučnim rakom, je bilo pri prvi oceni spregledanih kar 20% rakavih okroglih zgostitev, ki so bile pri retrospektivnem ponovnem pregledu vidne. Njihov povprečni premer je znašal 1,6 cm. Najpogosteje so bile spregledane zaradi prekrivanja z normalnimi strukturami (rebra, hilus, žilje), pogosteje so bile spregledane neostro razmejene zgostitve. Na rentgenogramu prsnih organov so pogosto slabo vidni ali nevidni centralni tumorji, ki ne povzročajo atelektaze, velikokrat so vidni šele, ko so že precej veliki. Za odkrivanje zgodnjih oblik raka, ki vznikne v centralnih bronhih, je rentgenogram prsnih organov zelo nizko senzitivna metoda.

Naslednja slikovna diagnostična metoda je računalniška tomografija prsnega koša (CT). Za presejanje pljučnega raka bi uporabili tehniko spiralne nizkodozne CT preiskave. Pri diagnostični preiskavi opravimo CT slikanje po protokolu, odvisnem od napotne diagnoze, od narave sprememb, ki so vidne na rentgenogramu prsnih organov, in od starosti bolnika. Ocena celotnega volumna pljuč je mogoča pri vseh spiralnih tehnikah slikanja, ne pa tudi pri sekvenčni tehniki slikanja pljuč visoke ločljivosti, ko pregledujemo drobne (1mm) rezine pljuč s presledki (običajno 10mm). Ob kontrolah lahko uporabimo nizkodozno preiskavo, ki jo omejimo samo na področje predhodno odkrite okrogle zgostitve. Zaradi odsotnosti prekrivanja struktur je povsem jasno, da je senzitivnost CT preiskave pri odkrivanju pljučnega raka mnogo višja od senzitivnosti rentgenograma prsnih organov.

*Pozitronska emisijska tomografija (PET) v kombinaciji s CT (PET-CT)* je pomembna

metoda predvsem pri diagnostiki razširjenosti rakave bolezni, pripomore pa lahko tudi pri diagnostiki solitarne okrogle zgostitve v pljučih. PET-CT omogoča hkratno oceno metabolične aktivnosti spremembe in njenega videza. To pripomore k bolj zanesljivemu razlikovanju med benignimi in potencialno malignimi spremembami, z naslednjimi zadržki: zgostitev mora biti velika vsaj 6-7 mm<sup>3</sup>, obstajajo tako lažno pozitivni (predvsem vnetne spremembe) kot tudi lažno negativni rezultati (bronhioloalveolarni karcinom, karcinoid)<sup>4</sup>.

### **Zgodnje odkrivanje pljučnega raka s slikovnimi diagnostičnimi metodami**

V vsakdanji praksi se v Sloveniji pri slikovni diagnostiki prsnih organov srečujemo z možnostjo zgodnjega odkrivanja pljučnega raka pri preiskovancih, ki že imajo katerega od simptomov, sumljivih za pljučni rak, in pri preiskovancih, ki prihajajo na preiskave zaradi različnih drugih vzrokov. Če odkrijemo spremembo, ki je sumljiva za pljučni rak, je potrebna nadaljnja diagnostika.

Problematična je obravnava majhnih solitarnih okroglih zgostitev, za katere, posebej manjše od 1 cm, radiologi pogosto uporabljamo izraz *noduli*. Solitarna okrogla zgostitev je po definiciji okrogla ali ovalna zgostitev, manjša od 3 cm, ki je obkrožena s pljučnim parenhimom in ni povezana s povečanimi bezgavkami, atelektazo ali pljučnico<sup>5</sup>. Ko odkrijemo spremembo, običajno je to majhen nekalciniran nodul, ki je potencialno lahko maligna, velika večine teh sprememb pa je benignih, se moramo odločiti za najbolj racionalno obravnavo, ki je odvisna predvsem od velikosti spremembe in od stopnje tveganja za pljučnega raka pri posameznem bolniku.

Zanesljivi znaki, da je okrogla zgostitev v pljučih benigna, so prisotnost kalcinacij benignega tipa (centralni kalciniran nodus,



kalcinacije tipa »pokovke«, laminarne in difuzne kalcinacije), jasni vključki maščevja, jasna odsotnost rasti v dobi dveh let ali zelo hitra rast<sup>6</sup> (večini malignih tumorjev se volumen podvoji med 1 in 18 mesecev, čemur ustreza porast premera nodula za 26%<sup>7</sup>). Vse druge spremembe so potencialno lahko maligne in zahtevajo nadaljnjo obravnavo, odvisno od posameznega primera (biopsija, PET-CT, resekcija, spremljanje).

Spremembe, vidne pri slikovnih diagnostičnih preiskavah, sumljive za pljučni rak, ki zahtevajo takojšnjo obravnavo, so naslednje:<sup>7-9</sup>

- 1) lobulirane konture in spikuliran rob zgotitve;
- 2) zgotitev, večja kot 2 cm;
- 3) zgotitev, ki raste (v primerjavi z dostopnimi starejšimi radiološkimi preiskavami);
- 4) zgotitev, v katero vodi bronh;
- 5) kavirana zgotitev, ki ima debelo oz. neenakomerno debelo steno;
- 6) zgotitev s perifernimi, pikčastimi ali nežnimi kalcinacijami;
- 7) zapora centralnega bronha z atelektazo;
- 8) povečane hilarne in/ali mediastinalne bezgavke ali difuzna infiltracija mediastinuma;
- 9) obarvanje okrogle zgotitve s kontrastnim sredstvom pri dinamični kontrastni CT preiskavi<sup>10</sup> za več kot 30 Haunsfieldovih enot.

### **Obravnava majhnih okroglih zgotitev (nodulov)**

Pred široko uvedbo računalniške tomografije je vsaka nekalcinirana okrogla zgotitev, vidna na rentgenogramu prsnih organov, veljala za potencialno maligno, razen če je bila jasno vidna stabilnost spremembe v dobi 2 let<sup>11</sup>. Da nekalcinirano okroglo zgotitev vidimo na rentgenogramu prsnih

organov, mora ta biti večja vsaj od 5 mm, običajno večja od 9 mm<sup>12</sup>. Če ne obstajajo stare slike za primerjavo, je odločitev o rentgenskem spremljanju ali o takojšnji CT preiskavi ali/in dodatni invazivni diagnostiki (citohistološka verifikacija) navadno odvisna od velikosti in videza okrogle zgotitve, individualnega tveganja in starosti bolnika ter pridruženih bolezni. Sprejeta je v dogovoru med lečečim zdravnikom in radiologom.

Od uvedbe spiralnega CT v zgodnjih 90-ih letih, še posebej pa po uvedbi večrezinskega računalniškega tomografa (MDCT) v poznih 90-ih letih, rutinsko odkrivamo drobne, že 1-2 mm velike nodule.

Dejstvo je, da pri velikem deležu kadilcev odkrijemo drobne nodule, večina od njih je manjša od 7 mm<sup>13</sup>. Klinični pomen teh je bistveno manjši, kot pri tistih, ki so že vidni na rentgenogramu prsnih organov, velika večina je benignih<sup>14,15</sup>.

Trenutno so za praktično klinično uporabo naj sodobnejša priporočila Fleischnerjevega združenja za obravnavo majhnih okroglih zgotitev (nodulov), ki jih odkrijemo pri rutinski CT preiskavi (Tabela 1)<sup>16</sup>. Priporočila upoštevajo velikost nodula (premer v mm) ter razvrstitev preiskovancev v skupini z nizkim in visokim tveganjem. V skupino z visokim tveganjem spadajo: kadilci in bivši kadilci, pljučni rak pri sorodniku prve linije, izpostavljenost azbestu, uranu in radonu. Nesolidni noduli (videza mlečnega stekla) ali delno solidni noduli zahtevajo daljše obdobje spremljanja za izključitev indolentnega karcinoma. V ta priporočila ni vključena obravnavo bolnikov z znanim malignim obolenjem, ki lahko zaseva v pljuča (v tem primeru se kontrola ali invazivni diagnostični postopki lahko opravijo prej); mladih bolnikov pod 35 let (v tem primeru se lahko odločimo le za en kontrolni nizkodozni CT čez 6 - 12 mesecev); bolnikov s febrilnim stanjem (nevtropenični febrilni bolniki).

**Tabela 1.** Priporočila za spremljanje in obravnavo nodulov, manjših kot 8 mm, ki jih naključno odkrijemo pri CT preiskavi prsnih organov

VELIKOST NODULA (mm)	BOLNIKI Z NIZKIM TVEGANJEM	BOLNIKI Z VISOKIM TVEGANJEM
≤4	spremljanje ni potrebno	CT čez 12 mes., če ni dinamike, konec spremljanja
>4-6	CT čez 12 mes., če ni dinamike, konec spremljanja	CT čez 6-12 mes., če ni dinamike, še ena kontrola čez 18-24 mes.
> 6 - 8	CT čez 6-12 mes., če ni dinamike, še ena kontrola čez 18-24 mes.	CT čez 3-6 mes., če ni dinamike, še kontrola čez 9-12 mes. in nato čez 24 mes.
>8	CT čez približno 3, 9 in 24 mes. ali dinamična kontrastna CT preiskava ali PET-CT in/ali biopsija	

### Presejanje pljučnega raka s slikovnimi diagnostičnimi metodami

Dejstvo, da imajo bolniki z majhnih pljučnim rakom brez oddaljenih metastaz v primerjavi z bolniki z bolj napredovalo boleznijo relativno visoko 5-letno preživetje (okrog 70%) in da ima samo 15-20% novih bolnikov ob postavitvi diagnoze bolezni v prvem stadiju, opravičuje veliko potrebo po presejalni metodi za odkrivanje zgodnje oblike pljučnega raka<sup>17</sup>.

Do sedaj velja, da sistematično zgodnje odkrivanje (presejanje) pljučnega raka pri asimptomatskih ljudeh ni upravičeno, niti pri skupinah z visokim tveganjem. Z do sedaj uporabljanimi metodami presejanja skupin s povečanim tveganjem za pljučnega raka so dosegali zgodnejšo diagnozo raka v nižjem stadiju, višji odstotek operabilnosti in daljše relativno 5-letno preživetje, ne pa tudi zmanjšane smrtnosti<sup>18</sup>. Danes tako nikjer v svetu ne poteka sistematično presejanje populacije za odkrivanje pljučnega raka. Presejanje s slikovnimi diagnostičnimi metodami je še vedno na nivoju študij<sup>19-23</sup>. Problemi presejanja so predvsem veliko število lažno pozitivnih najdb, pa tudi mo-

žnost čezmerne diagnostike, nepotrebni kirurški posegi, stroški, stopnja obsevanja pri ponavljajočih preiskavah in nenazadnje tudi strah pri preiskovancih z lažno pozitivnimi najdbami<sup>20,21,23,24</sup>.

V prospektivno študijo Ameriškega nacionalnega inštituta za rakaste bolezni in Mayo klinike<sup>21</sup> so vključili 1520 asimptomatskih kadilcev s kadilskim indeksom nad 20, starejših od 50 let. Opravili so pet presejalnih nizkodoznih CT preiskav v petih letih. V tem času so odkrili 3356 nakalciniranih okroglih zgostitev (nodulov) pri 1118 (74%) preiskovancev. 61 % nodulov je bilo manjših kot 4 mm, 31% 4 – 7 mm, 8% 8 – 20 mm in manj ko 1% nodulov je bilo večjih kot 20 mm. 780 (51%) preiskovancev je imelo vsaj en nodul pri prvi preiskavi, pri naslednjih preiskavah so odkrili 874 novih nodulov in 863 takih, ki so bili spregledani pri predhodnih preiskavah. Odkrili so 68 pljučnih rakov (4% od 1520 preiskovancev, 2% od 3356 vozličev) pri 66 preiskovancih. Delež benignih sprememb (stabilno stanje pri spremljanju ali histološko dokazana benignost) je bil od 92,4% (za nodule > 4mm) do 96% (za vse nodule). 69% preiskovancev je imelo vsaj eno lažno pozitivno spremembo. Preliminarni rezultati

študije niso potrdili hipoteze, da bo presejanje zmanjšalo mortaliteto zaradi pljučnega raka. Veliko število benignih sprememb in čezmerna diagnostika lahko povzročijo celo več škode kot koristi.

### Zaključki

Kljub temu, da se do sedaj presejanje pljučnega raka s slikovnimi diagnostičnimi metodami ni izkazalo za dovolj uspešno rutinsko metodo, je potrebno težiti, da bi v skladu s sedanjimi smernicami in z dostopnimi preiskovalnimi metodami odkrili čim več pljučnega raka v zgodnjem stadiju, kar bi v prihodnosti lahko zmanjšalo tudi smrtnost zaradi te hude bolezni. V svetu potekajo številne študije o učinkovitosti presajanja pljučnega raka in bodo morda postregle z novimi dognanji.

### Literatura

- Zwitter M, editor. *Smernice za diagnostiko in zdravljenje bolnikov z rakom pljuč*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2006. In press.
- Quekel LG, Kessels AG, Goei R, van Engelshoven JM. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. *Chest* 1999; **115**: 720-4.
- Lobrano MB. Partnerships in oncology and radiology: the role of radiology in the detection, staging, and follow-up of lung cancer. *Oncologist* 2006; **11**: 774-9.
- Shim SS, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Chung MJ, Lee EJ. Focal parenchymal lung lesions showing a potential of false-positive and false-negative interpretations on integrated PET/CT. *AJR* 2006; **186**: 639-48.
- Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1993; **68**: 378-85.
- McLoud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. In: Von Schulthess GK, Zollhofer CL. *Diseases of the heart and chest, including breast*. 35th International Diagnostic Course in Davos 2003. London: Springer; 2003. p. 7-14.
- Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology* 2006; **239**: 34-9.
- Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams H, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part 1. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; **20**: 43-58.
- Hansell DM, Armstrong P, Lynch DA, McAdams H. Neoplasms of the lung, airways and pleura. In: *Imaging of disease of the chest*. Amsterdam: Elsevier, Mosby; 2005.
- Yi CA, Lee KS, Kim EA, Han J, Kim H, Kwon OJ, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Radiology* 2004; **233**: 191-9.
- Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2535-42.
- Kundell HL. Predictive value and threshold detectability of lung tumors. *Radiology* 1981; **139**: 25-9.
- Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 849-55.
- Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2003; **41(Suppl 2)**: S40.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McLauley DI, McGinness G, Libby DM, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004; **231**: 164-8.
- MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner society. *Radiology* 2005; **237**: 395-400.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: a summary of the findings on baseline screening. *Oncologist* 2001; **6**: 147-52.
- Debeljak A. Zgodnja diagnostika zčetnih oblik pljučnega raka. *Zdrav Vestn* 2005; **74**: 717-20.
- Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer: a review of the current literature. *Chest* 2003; **123**: 72-82.

20. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Mudthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003; **226**: 756-61.
21. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Mudthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et.al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; **235**: 259-65.
22. Henschke CI, Shaham D, Yankelevitz DF, Altorki NK. CT screening for lung cancer: past and on-going studies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **17**: 99-106.
23. Ganti AK, Mulshine JL. Lung cancer screening. *Oncologist* 2006; **11**: 481-7.
24. Mulshine JL, Sullivan DC. Lung cancer screening. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2714-20.

## Zgodnje odkrivanje pljučnega raka

Marjeta Terčelj

Center za pljučne bolezni in alergije, SPS Interne klinike, Klinični center, Ljubljana, Slovenija

---

**Izhodišča.** Pljučni rak je najpogostejši rak pri moških in v zadnjem času močno narašča pri ženskah. Etiološko je povezan predvsem s kajenjem, kronično obstruktivno pljučno boleznijo in azbestnimi vlakni z latentno dobo tudi do 20 let. Uspehi zdravljenja niso zadovoljivi. Pet let po diagnozi preživi le približno 10% bolnikov, Zaenkrat je edino dokončno zdravljenje kirurško.

Preživetje je tesno povezano s stadijem bolezni. Žal ga v zgodnjem, še ozdravljivem stadiju redko odkrijemo, ker takrat večinoma ne povzroča simptomatike.

**Zaključki.** Možnost za boljše preživetje je v boljši diagnostiki, ki bi odkrila več tumorjev v zgodnjih stadijih, morda že v stadiju prekanceroze. Uvajamo nove metode: spiralni CT, kvantitativna citologija izkašljaja, izboljšane endoskopske metode – fluorescentna in spektralna bronhoskopija ter preiskave prirojene dovzetnosti.

*Ključne besede:* pljučna novotvorba – preživetje; simptomi in znaki bolezni; zgodnje odkrivanje

---

### Epidemiologija

Pojavnost pljučnega raka pri moških je v razvitih državah naraščala do devetdesetih let in je takrat znašala več kot 90/100.000 moških, na Škotskem celo 130/100.000 moških. Kasneje je pojavnost pri moških zelo upadla. Pri ženskah se pojavnost pljučnega raka še vedno večja<sup>1,2</sup>. V Združenih državah je sedaj pljučni rak pri ženskah najpogostejši vzrok smrti<sup>3</sup>.

V Sloveniji se je pojavnost pljučnega raka pri moških večala do leta 1995, nato je pojavnost padala in je leta 1998 bila

82/100.000 moških (19% vsega raka pri moških). Pri ženskah se pojavnost stalno večja, leta 1998 je bila 19/100.000, pljučni rak je pomenil 5% vsega raka. Razmerje moški proti ženskam je bilo 4 : 1<sup>4</sup>.

5-letno preživetje bolnikov s pljučnim rakom v stadiju IA in IB je 60–75%<sup>5</sup>. Na žalost pa ima skoraj polovica bolnikov ob odkritju pljučnega raka že oddaljene metastaze, zato je povprečno 5-letno preživetje bolnikov s pljučnim rakom samo okoli 10-15%<sup>3-5</sup>. V Sloveniji je bilo povprečno 5-letno preživetje pri moških 8%, pri ženskah pa 10%<sup>6</sup>.

### Etiopatogeneza

Avtorjev naslov: dr. Marjeta Terčelj, dr. med., Center za pljučne bolezni in alergije, SPS Interne klinike, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: + 386 1 522 2826; fax: + 386 1 522 2347; e-pošta: marjeta.tercelj@kclj.si

Kancerogeneza je motnja celičnega ciklusa in je posledica več molekularnih sprememb na recesivnih in dominantnih genih, ki so

vpleteni v uravnavanje rasti, delitve, diferenciacije in umiranja celic. Pomembna je presnova kancerogenov, njihova odstranitev ali pretvorba v dejavno obliko<sup>7,8</sup>.

Prekancerozne spremembe bronhialne sluznice nastajajo lahko multifokalno (vpliv kancerogenov na več predelov v pljučih), zato se iz njih lahko razvijejo sinhroni (ob istem času) ali metahroni (ob različnem času) pljučni tumorji (2 ali več)<sup>8</sup>.

Kajenje je najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek raka pljuč. Pljučni rak se razvije pri 10-20% kadilcev<sup>3</sup>. Drugi dejavniki tveganja za razvoj raka pljuč so: onesnažen zrak, azbestni prah, izpostavljenost arzenu, radioaktivnemu sevanju, radonu, policikličnim ogljikovodikom, vinilkloridu, kromu, niklju, beriliju, kadmiju, svincu, stranski produkti pri proizvodnji aluminija, uplinjanju premoga, proizvodnji koksa, topljenju železa in jekla, pri delu z močnimi anorganskimi kislinami in izpostavljenost kremenčevemu prahu. Po nekaterih podatkih naj bi bil pljučni rak pogostejši pri ljudeh, ki jedo veliko živalske maščobe, pri ženskah s kratkimi menstruacijskimi cikli, po nekaterih prebolelih virusnih okužbah.

Pljučni rak je pogostejši pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi z žariščnim ali razširjenim brazgotinjenjem pljuč, kot na primer kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), pljučne fibroze, in pri tistih, ki so bili že uspešno operirani zaradi pljučnega raka ter pri bolnikih z rakom zgornjih dihal<sup>4,9</sup>.

### Dejavniki tveganja

Epidemiološke študije so pokazale, da je pljučni rak pogostejši v nekaterih družinah, ki naj bi bile genetsko predisponirane za raka ali za navado kajenja. Več kot 90% moških bolnikov in 70% žensk s pljučnim rakom kadi. V primerjavi z nekadilcem je pri kadilcu verjetnost za nastanek raka

sedemkrat večja. Tudi pri pasivnem kadilcu je tveganje 1 do 2 krat večje kot pri osebah, ki niso izpostavljene cigaretnemu dimu. Določen vpliv ima tudi onesnaženost zraka. Pljučni rak je ena 1 do 2 krat pogostejši v velikih mestih ali v krajih z zelo onesnaženim zrakom. Delavci, ki delajo z azbestom in nekaterimi drugimi kancerogeni (premogov katran, saje, arzen, krom, niklove spojine) v industriji azbesta, v industriji izolacijskega materiala, v ladjedelnicah in v rudnikih imajo povečano tveganje pljučnega raka.

### Klasifikacija

Pljučni rak v grobem delimo na drobno-celičnega (15-25%) in na nedrobnocelične rake (75-85%) ter redke vse ostale (2-3%). Drobnocelični rak je znan po hitri rasti z zelo zgodnjimi zasevki po telesu. Nedrobnocelični raki so: epidermoidni karcinom ali ploščatocelični rak, adenokarcinom ali žlezni rak in makrocelularni karcinom ali velikocelični rak. Klasifikacija tumorjev glede na celični tip je včasih težka, ker so tumorji pogosto mešani. Ker se drobnocelični in nedrobnocelični zelo različno obnašajo, je zdravljenje različno. Prve zdravimo predvsem s kemoterapijo, druge, ki dalj časa ostajajo lokalizirani, pa kirurško. Ostali, manj pogosti tumorji v pljučih so še: karcinoid, limfom, adenom, bronhioloalveolarni karcinom, ki je oblika žleznega raka, hamartom, sarkom in ne nazadnje metastaze primarnih tumorjev od drugod.

### Simptomi in znaki pljučnega raka

Klinične težave in znaki pljučnega raka so različni. V približno 5-15% je začetni znak le sprememba na radiografskih posnetkih, čeprav je lahko bolezen že tako napredovala, da kirurško zdravljenje, ki daje edino možnost ozdravitve, ni več mogoče. Simptomi

in klinične težave so ponavadi posledica zapore dihalnih poti, prodora v prsno steno, v pleuralni prostor, v mediastinum ali pa se kažejo s sistemskimi reakcijami kot so hujšanje, slabosti, otekanje v noge, betičasti prsti. Bolniki pridejo k zdravniku največkrat zaradi teh simptomov. Lokalni simptomi so različni, imajo določeno klinično sliko, vendar nikoli niso diagnostični.

### *Kašelj*

Kašelj je najpogostejši simptom pljučnega raka. Ker pa je tudi znak mnogih drugih bolezenskih stanj, ga kot prvo manifestacijo pljučnega raka kar pogosto spregledamo. To se dogaja posebno pri kadilcih, ker imajo le-ti velikokrat kronični kadilski bronhitis s kašljem. Tistim, ki imajo vztrajen kašelj ali spremenjen karakter kašlja, so kadilci ter stari nad 40 let, naj bi naredili radiogram prsnih organov zaradi suma na pljučni rak. Sprememba kašlja, lahko spremljana tudi s piskanjem pri vdihu ali celo stridorjem, je pogosto znak nastanka pljučnega raka. Pri 70% centralnega pljučnega raka bolezen povzroči motnjo drenaže sluzi. S tem povzroči infekcijo, ki lahko tudi spremeni karakter kašlja. Če se akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa ne izboljša v dveh tednih, moramo sumiti na pljučni rak. Obilne količine izpljunka lahko pomenijo nastanek bronhioloalveolarnega karcinoma.

### *Hemoptiza*

Hemoptiza je krvav izkašljaj in je kot prvi in včasih edini znak pljučnega raka v 5% obolelih ter kot eden od začetnih znakov raka tudi do 50%. Hemoptize so redko obilne. Ponavadi so le sledi sveže krvi, pomešane v izkašljaju. Bolnik pove, da ob jutranjem kašlju opazi sledi sveže krvi več dni zaporedoma. V takem primeru naredimo radiogram prsnih organov in če pokaže sumljive spremembe, bolnika pregledujemo naprej. Tudi

če radiogram ne odkrije vzroka hemoptize in je bolnik star več kot 40 let, kadilec, mu naredimo CT (računalniška tomografija) zaradi suma na pljučnega raka.

### *Dispneja*

Dispneja je občutek težjega dihanja in je prisotna že zgodaj, celo v 60% obolelih. Pogosteje se pojavi s kašljem in z izkašljajem. Rast tumorja v velikih dihalnih poteh lahko povzroči delno ali popolno zaporo bronhija in takrat ob dihanju slišimo piskanje, ki se včasih zazna celo brez stetoskopa. Kadar se dispneja hitro poslabša, lahko to pomeni širitev bolezni v pleuralni prostor, perikard, mediastinum.

### *Bolečina*

Rast tumorja v rebra ali v vretenca povzroči bolečino. Tipična za tumor je stalna, enakomerna bolečina. Bolečina v ramenu s sevanjem v roko je posledica širjenja tumorja v brahialni pletež in v reberno-vretenčni predel spodnjega dela vratu in zgornjega dela trupa, kar imenujemo Pancoast-ov tumor. Operiramo ga v primeru uspešnega predoperativnega zdravljenja, če pa že vrašča v brahialni pletež, je praviloma neoperabilen. Simptome se kar pogosto zamenjajo z bolečinami zaradi artritisa ali spondilozo vratne hrbtenice.

### *Piskanje, struganje*

Slišno je pri približno 10% pacientov, in to ponavadi kot piskanje na eni strani prsnega koša pri vdihu. Kadar je tumor bolj v centralnih dihalnih poteh, je slišen stridor.

### *Motnje pri požiranju*

Kadar se tumor širi neposredno v mediastinum ali pa zaseva v mediastinalne bezgavke, tudi lahko povzroči pritisk na požiralnik in bolnik ima težave pri požiranju.

## Širitev tumorja

### Širitev tumorja v prsnem košu

Širitev bolezni lahko povzroči značilne težave. Invazija v zadnje vratno in prvo torakalno vretence povzroči pritisk na živec, kar se imenuje *Hornerjev sindrom*. Bolnik ima težave, kot so: ptoza veke (povešena veka), mioza (ozka zenica), izguba potenja kože na tisti strani. *Hripavost* je posledica širjenja v levi povratni živec. Pojavlja se v 18%, pomeni pa, da se pljučnega raka ne da operirati. *Pancoast tumor* je tumor v zgornjem delu prsnega koša. Tumor vrašča v osmi vratni in prvi, drugi torakalni živec. Bolnik ima bolečino v rami, na radiogramu je včasih viden zasevek v prvo in drugo rebro. Značilna zanj je stalna bolečina, včasih tudi Hornerjev sindrom, atrofija mišic rok. Že v začetku teh težav je tak tumor ponavadi neoperabilen.

*Sindrom gornje votle vene* je posledica zapore vene s tumorjem ali metastatsko povečanimi bezgavkami pa tudi zaradi tromboze ali pa razpoke in poškodbe stene vene. To se navadno zgodi ob širjenju tumorja desno ob sapnici v limfne žleze. Ker ima lahko bolnik zelo izrazite simptome in znake bolezni, je potrebno čim hitrejšo zdravljenje – z obsevanjem, včasih tudi s kemoterapijo. Za operacijo je v takem stanju že prepozno.

Zasevki v srčno mišico so zelo redki, v osrčnik pa kar pogosti in povzročijo *nabiranje tekočine v osrčnik*. Zasevki so pogosti v katekoliki kost. Prizadetost *nervus frenikusa* lahko povzroči parezo diafragme. Nastane tudi spontani *pneumotoraks*, vendar zelo redko.

### Širitev tumorja zunaj prsnega koša

Tudi do ena tretjina bolnikov ima simptome oddaljenih zasevkov kot prvi znak pljučnega raka. Ob smrti pa jih ima več kot v 50% pri ploščastoceličnem raku, 80% bolnikov z žleznim rakom, več kot

95% bolnikov z drobnoceličnim rakom. Zasevki v centralni živčni sistem se kažejo z nevrološkimi izpadi, bolniki so lahko tudi psihično spremenjeni. Ugotovijo jih pri 10% bolnikov, v 50% šele po smrti. Od 15-30% bolnikov ima zasevke v supraklavikularne bezgavke. Zasevki v kosti so pri drobnoceličnem raku zelo pogosti že med diagnostiko. Tudi druge vrste pljučnega raka zasevajo v kosti; izvzeta ni nobena kost. Bolečine v kosteh ima 20% vseh bolnikov že ob ugotavljanju bolezni. Jetrni zasevki so pogosti. Navadno so asimptomatski in se ne prikažejo niti v laboratorijskih testih. Pogosto so prizadete nadledvična loža in bezgavke ob aorti.

## Paraneoplastični sindrom

Paraneoplastični sindrom je pri nekaterih bolnikih prvi simptom nastanka bolezni. Splošni simptom so hujšanje, anoreksija, izguba telesne teže tudi za 30%, povišana telesna temperatura. Pljučni karcinomi so hormonsko aktivni tudi pri 15% bolnikov. Nekateri produkti povzročajo številne paraneoplastične sindrome: sindrom neustreznega izločanja hormona ADH, ki povzroči hiponatrijemijo in poliurijo; prekomerno izločanje ACTH hormona, nastane Cushing sindrom; izločanje paratireoidnemu hormonu podobnega peptida, ki povzroči hiperkalcemijo; ginekomastija; hipertireoidizem; betičasti prsti; motnje v koagulaciji krvi – migrajoče flebotromboze (Trousseau sindrom) in pljučni embolizmi; kožne spremembe; ledvična prizadetost kot je nefrotski sindrom ali glomerulonefritis.

## Diagnostične preiskave

Klinična slika in težave, ki jih ima bolnik, se kažejo v različnih oblikah. Pomemben je prvi stik bolnika z zdravstvenim osebjem,



ki njegove težave razpozna dovolj zgodaj in tako ne zamudi še možne ozdravitve. Na voljo je mnogo diagnostičnih preiskav. Izbira metod je različna, glede na mesto tumorja v pljučih, razpoložljivost diagnostičnih metod in na bolnikovo soglašanje z zaporedjem preiskav. Cilj preiskav je dvojen: potrditi klinični sum in oceniti razširjenost bolezni.

#### *Rentgenogram prsnih organov*

Kadar bolnik že ima klinične težave, tumor praviloma vidimo na radiogramu. Vidimo ga kot zgostitev, lahko okroglo lezijo ali nodul, če povzroči kolaps dela pljuč dvignjeno prepono, ob regionalni razširitvi pleuralni izliv in povečane mediastinalne bezgavke.

#### *Računalniška tomografija (CT)*

To je neinvazivna rentgenska diagnostična metoda za oceno stanja in položaja tumorja v prsnem košu ter predvsem za oceno prizadetosti bezgavk v mediastinumu in oceno širjenja tumorja neposredno v strukture mediastinuma: perikard, žile, aorto, požiralnik.

#### *Magnetna resonanca (MR)*

Je novejša metoda, ki jo zaenkrat redkeje uporabljamo v diagnostiki pljučnega raka. Dobro pokaže mehke dele in žile, zato je včasih nujno potrebna za predoperativno oceno vraščanja tumorja v velike žile.

#### *Endoskopska preiskava pljuč*

Bronhoskopija je invazivna metoda. Zdravnik pregleda dihalne poti, odvzame material za določitev vrste pljučnega raka in oceni lokalno operabilnost tumorja.

#### *Perkutana igelna aspiracijska biopsija*

Pri manjših ali perifernih lezijah zdravnik odvzame material za preiskavo z iglo skozi

pršno steno – če je bila endoskopija neuspešna.

#### *Mediastinoskopija*

Zaradi uspešne endoskopske tranbronhialne punkcije mediastinalnih bezgavk jo vedno manj uporabljamo. Je pomembna metoda za oceno razširjenosti tumorja in oceno operabilnosti.

#### *Ultrazvok prsne stene*

Je uporaben za prikaz pleuralnega izliva in za spremembe, ki so v tesnem stiku s pršno steno.

#### *Endoluminalni ultrazvok*

Je zlasti koristen kot pomoč pri transbronhialnih punkcijah tumorja in bezgavk.

#### *Pleuralna biopsija*

Primarni in metastatični pljučni tumorji se pogosto širijo v pleuralni prostor, kar povzroči nastanek pleuralnega izliva. Ko ugotovimo zasevke po plevri, tumor ni več operabilen.

#### *Določitev stadija bolezni po klasifikaciji TNM*

Mednarodno klasifikacijo »TNM staging sistem« (T – tumor, N – bezgavke, M – metastaze) uporabljamo za oceno stadija razširjenosti bolezni. Skušamo odgovoriti na več vprašanj: ali so prizadete strukture v prsni steni, ali tumor vrašča v mediastinum, ali so prizadete bezgavke v mediastinumu, ali ima bolnik oddaljene zasevke. Šele na podlagi ocene razširjenosti tumorja se odločimo za način zdravljenja bolezni. Po tej klasifikaciji določimo stadij, ta pa omogoča, da izberemo način zdravljenja in ovrednotimo uspešnost zdravljenja glede na razširjenost bolezni.

## Zgodnje odkrivanje

Če odkrijemo pljučnega raka v začetnem stadiju, je zdravljenje učinkovitejše in preživetje boljše. Možnost, da zmanjšamo smrtnost zaradi pljučnega raka je, da ugotovimo bolezen v zgodnjem stadiju ali še preden se v obdobju kancerogeneze razvije invazivna oblika raka. Raziskovalci že dolgo iščejo metode za odkrivanje pre-neoplastičnih sprememb bronhialne sluznice in začetnih oblik raka ter načine za preprečitev nastanka raka in zdravljenje začetnih oblik<sup>10</sup>.

Že dolgo poskušajo pripraviti primeren presejalni test za odkrivanje pljučnega raka pri ogroženem delu prebivalstva: pri kadilcih cigaret starejši od 40 let, delavcih, izpostavljenih karcinogenom iz okolja, bolnikih po prebolelem pljučnem raku ali raku zgornjih dihalnih poti ali prebavil. Učinkovit presejalni test mora koristiti posamezniku z boleznijo v smislu podaljšanja življenjske dobe, zato mora odkriti bolezen v zgodnjem stadiju, ko je ta bolje ozdravljiva. Presejalni test ne sme biti nevaren ali boleč ter ne sme imeti veliko lažno pozitivnih rezultatov, ki bi posameznika preplašili ali pa bi imeli za posledico številne invazivne preiskave.

## Starejše presejalne metode

V preteklosti so kot možna presejalna testa uporabljali *rentgensko slikanje prsnih organov* (rtg) in *citološke preglede izkašljaja*. Napravljenih je bilo več randomiziranih prospektivnih raziskave, v katerih so primerjali skupino preiskovancev z rednimi rtg slikanjem prsnih organov ter citološkimi pregledi izkašljaja s kontrolno skupino brez omenjenih preiskav<sup>11-13</sup>. Med obema skupinama ni bilo razlik glede na umrljivost<sup>14</sup>.

Ob ponovnih analizah so ugotovili, da je preživetje presejane skupine vendarle večje, če se namesto umrljivosti (število smrti zaradi pljučnega raka/celotno števi-

lo preiskovancev) upošteva razmerje med številom smrti zaradi pljučnega raka in številom preiskovancev s pljučnim rakom. Kar pomeni, da so v nepresejani skupini bolj umirali zaradi drugih vzrokov.

Citološki pregled izkašljaja po klasični metodi se kot samostojni presejalni test prav tako ni izkazal. Klasična citologija je metoda, ki temelji na iskanju malignih celic v izkašljaju. S citologijo izkašljaja so odkrili raka le v 23%, ko je bil pljučni rak v kasnem stadiju. V primeru zgodnjih oblik raka ali *carcinoma in situ* je občutljivost metode 15-20%, če gre za centralno obliko, in le 3-5%, če gre za periferno obliko pljučnega raka<sup>15,16</sup>.

Citologija izkašljaja in rtg pljuč se tako kot presejalni metodi nista uveljavili. Odkrili sta premalo zgodnjih primerov pljučnega raka in kljub ogromnim vložnim sredstvom nista v končni fazi znižali smrtnosti<sup>17</sup>.

## Novejše presejalne metode

Spiralni CT je občutljivejši kot RTG prsnih organov pri odkrivanju pljučnega raka, predvsem pri manjših lezijah od 1 cm in je primeren za spremljanje bolnika<sup>18</sup>. Vendar je le 20% naključno odkritih tumorjev uvrščenih v stadij I<sup>19</sup>. Za oceno CT-ja kot presejalnega testa so potrebne večje randomizirane raziskave<sup>20</sup>. Zaenkrat sta glavni oviri nizka specifičnost, ki vodi v številne invazivne posege, ter cena in dostopnost.

### Fluorescenčna bronhoskopija

Klasična bronhoskopija z belo svetlobo ugotovi karcinom *in situ* in mikroinvazivni rak le v majhnem odstotku bolnikov. Za izboljšanje občutljivosti bronhoskopije z belo svetlobo so razvili novo metodo – fluorescenčno bronhoskopijo (*Lung Imaging Fluorescence Endoscope – LIFE*). Ugotovili so namreč, da spremenjena bronhialna sluznica manj fluorescira kot zdrava, če je obsevana z modro

svetlobo, ki jo seva helij-kadmijev laser. Displastične spremembe zasvetijo v rjavordeči, zdrava sluznica pa v zeleni barvi<sup>21,22</sup>. Omenjena metoda je za odkritje displastičnih sprememb v sluznici 2,8 do 6,3-krat občutljivejša kot klasična bronhoskopija<sup>23</sup>. Uporabljamo jo tudi preoperativno za ugotovitev endobronhialnega širjenja raka ter eventualnih sinhronih tumorjev.

## Novejše preiskave izkašljaja

### *Imunocitokemične preiskave izkašljaja*

Temeljijo na odkrivanju glikolipidnih, beljakovinskih antigenov, sekretornih proteinov, encimov, ki se pojavijo v izkašljaju preden se razvije pljučni rak<sup>23</sup>.

Tudi iz izdihanega zraka skušajo najti biomarkerje, ki bi napovedali začetek pljučnega raka. Znani so že prvi začetni rezultati s senzitivnostjo do 90% in specifičnostjo do 83%, kar pa je še premalo za dober presejalni test<sup>24</sup>.

### *Kvantitativna slikovna citometrija izkašljaja*

To je morfološka metoda preučevanja celičnih jeder. Temelji na meritvah jedrnih značilik več 1.000 celičnih jeder sicer »normalnih« nemalignih celic, ki jih dobimo iz izkašljaja preiskovanca s suspektnim pljučnim rakom. Pri vsakem celičnem jedru računalnik prepozna okoli 140 jedrnih značilik, ki se delijo v tri skupine teksturne, fotometrične in morfološke. Računalnik na osnovi algoritmov oceni verjetnost, da ima bolnik pljučnega raka. Analizira minimalne jedrne spremembe, ki sicer s prostim očesom niso vidne in jih imenujemo malignomu podobne jedrne spremembe (angl. *Malignancy Associated Changes MAC*)<sup>25</sup>. To je zelo pomembno, saj najdemo raka ste celice v izkašljaju pri ploščatoceličnem raku le v 15%, pri žlezem raku pa le v

2-3%. Metoda ni diagnostična, lahko pa nam pri okoli dveh tretjinah oseb napove sum na prisotnost pljučnega raka, ko je ta še v zgodnjem razvojnem stadiju zaradi že omenjenih jedrnih sprememb v vizualno normalnih celicah.

### *Označevalci prirojene dovzetnosti*

Molekularne spremembe se pojavijo pred morfološki spremembami na bronhialni sluznici. Zato iščejo označevalce prirojene dovzetnosti za nastanek raka ter sposobnosti zavore ali pospešitve delovanja karcinogenov. Poznamo več skupin označevalcev. Imunocitokemični označevalci odkrivajo patološke proteine (označevalci proliferacije, apoptoze, diferenciacije itd.). Preostale skupine so označevalci genske nestabilnosti (aneuploidija, pomnoževanje genov itd.), označevalci epigenetskih sprememb (npr. patološka metilacija) in genske mutacije<sup>26</sup>.

## Zaključki

Pljučni rak je v tem času eden najpogostejših rakov pri človeku; bolniki imajo zelo slabo preživetje. Zmanjševanje smrtnosti je odvisno od preventive, zgodnje diagnostike in izboljšanja zdravljenja. Prvi ukrep preventive je opustitev kajenja, izogibanje onkogenim substancam in zdrav način prehranjevanja. Zgodnja diagnostika se začne že pri tistih, ki so izpostavljeni tem škodljivim vplivom in ob prvem stiku z družinskim zdravnikom.

Dosedanje metode za zgodnje odkrivanje pljučnega raka niso bile uspešne. Fluorescentna bronhoskopija – LIFE in kvantitativna citologija imata potencial zlasti združeni. Podobno tudi spiralni CT skupaj z biopsijo. Zagotovo vemo, da je nujen ustrezen presejalni test za zgodnje odkrivanje pljučnega raka, vendar ga za sedaj še nimamo. Označevalci prirojene

dovzetnosti se še niso izkazali kot uporabni za presejalno testiranje.

### Literatura

- Ost D, Shah R, Fein D, Fein M. To screen or not to screen. *Chest* 2003; **123**: 1788-91.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; **52**: 23-47.
- Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD; American College of Chest Physicians. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; **123(1 Suppl)**: 89S-96S.
- Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Pompe-Kirn V, Rott T, Osolnik K, et al. Smernice za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. *Zdrav Vestn* 2001; **70**: 751-70.
- Silvestri G, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. The Guidelines. *Chest* 2003; **123(1 Suppl)**: 147S-56S.
- Incidenca raka v Sloveniji* 1998. Poročilo RR št. 40. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo; 2001.
- Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed M. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. *Chest* 1992; **101**: 1013-8.
- Rom WN, Hay JG, Lee TC, Jiang Y, Tchou-Wong KM. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**: 1355-67.
- Rott T. Epidemiologija, etiopatogeneza in histološka klasifikacija pljučnih tumorjev. *Med Razgl* 2002; **41**: 289-312.
- Lam S, Lam B, Petty T. Early detection for lung cancer. *Can Fam Physician* 2001; **47**: 537-44.
- Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. *Chest* 2003; **123(1 Suppl)**: 97S-104S.
- Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini N. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan Kettering study. *Am Rev Respir Dis* 1984; **130**: 555-60.
- Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins study. *Chest* 1986; **57**: 44-53. *Radiol Oncol* 2006; **40(Suppl 1)**: S59-S66.
- Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer. *Chest* 2003; **123(1 Suppl)**: 72S-82S.
- Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor W, Miller W, Muhm J, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung project. *Cancer* 1991; **67**: 1155-64.
- Raab SS, Hornberger J, Raffin T. The importance of sputum cytology in the diagnosis of lung cancer: a cost effectiveness study. *Chest* 1997; **112**: 937-45.
- Kubik A, Polak J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; **57**: 2427-37.
- Frost J, Ball WC, Levin M, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins Study. *Am Rev Respir Dis* 1984; **130**: 549-54.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; **354**: 99-105.
- Feinstein MB, Bach PB. Epidemiology of lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2000; **10**: 653-61.
- Lam S, MacAulay C, Hung J, LeRiche J, Profio AD, Palcic B. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscopy (LIFE) device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; **105**: 1035-40.
- Häubinger K, Stanzel F, Huber RM, Pichler J, Stepp H. Autofluorescence detection of bronchial tumors with D-light/AF. *Diagn Therap Endosc* 1999; **5**: 105-12.
- Goldberg M, Unger M. Lung cancer. Diagnostic tools. *Chest Surg Clin N Am* 2000; **10**: 763-79.
- Phillips M, Cataneo RN, Cummin A, Gagliardi AJ, Gleeson K, Greenberg J, et al. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. *Chest* 2003; **123**: 2115-23.
- Palcic B, Garner DM, MacAulay CE, Maticic J, Anderson G. Use of the Cyto-Savant in quantitative cytology. *Acta Cytol* 1996; **40**: 67-72.
- Thomas RK, Weir B, Meyerson M. Genomic approaches to lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 4384-491.

## Detection of early lung cancer lesions in surgical resections and in bronchial and transbronchial biopsies

### Odkrivanje zgodnjih oblik pljučnega raka v kirurških resektatih in bronhialnih in transbronhialnih biopsijah

Tomaz Rott<sup>1</sup>, Maja Jerše<sup>1</sup>, Marjeta Terčelj<sup>2</sup>, Janez Eržen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pathology, Medical Faculty, University of Ljubljana, <sup>2</sup>Centre of Pulmonary Diseases and Allergy, and <sup>3</sup>Clinical Department of Thoracic Surgery, Clinical Centre Ljubljana, Slovenia

---

**Background.** Overall bad prognosis of lung cancer is mostly due to too late detection of early lung cancer, which may be treated with good success. Therefore, different diagnostic methods are developing for more efficient detection of early lung cancer: besides modern radiological, bronchoscopic methods with additional fluorescence techniques, quantitative cytological investigations, also histological and molecular investigations are included. Histology may reveal early preinvasive lung cancer lesions, associated early during multistep lung carcinogenesis with molecular genetic changes.

**Patients and methods.** Preinvasive epithelial lung cancer lesions we searched in two groups of patients. In the first group of 316 patients from the period March 2003 – August 2006, 498 bronchial and transbronchial biopsies were examined for squamous metaplasia and dysplasia, carcinoma in situ, and invasive tumours. In the second group of 238 patients from the period January 2004 – August 2006, resected primary lung tumours were analysed for preinvasive and invasive neuroendocrine tumours and atypical adenomatous hyperplasia.

**Results.** The most frequent changes in bronchial and transbronchial biopsies were squamous metaplasia (46.5%), simple or goblet cell hyperplasia of the bronchial epithelium (44.3%), malignant tumours (20.66%) and squamous dysplasia (16.1%), but rare carcinoma in situ (0.63%).

Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia was found in 15 (6.3%) cases in the vicinity of 238 resected lung cancer specimens, carcinoid in 12 patients (5%), and mostly combined large cell neuroendocrine cancer in 21 patients (8.8%). Atypical adenomatous hyperplasia was found in 2 patients.

**Conclusions.** Classical histological analysis should be focused on detection of early preinvasive epithelial lung cancer lesions. Additional available molecular investigations may reveal gradual genetic changes characteristic for a series of the preinvasive epithelial histological changes. More systematically oriented sampling of lung resections could increase the incidence of the lesions, arising from pulmonary neuroendocrine cells, and especially the incidence of atypical adenomatous hyperplasia.

**Key words:** lung neoplasms – pathology; metaplasia; hyperplasia; carcinoma in situ; biopsy; preinvasive epithelial lesions; light-microscopy

---

**Izhodišča.** V celoti slaba napoved preživetja pljučnega raka je v večji meri posledica poznega odkrivanja te bolezni, saj le zgodnje oblike lahko uspešno zdravimo. Zato danes razvijamo različne diagnostične metode, s katerimi bi lahko uspešneje odkrivali zgodnje oblike pljučnega raka: Poleg modernih radioloških, novejših bronhoskopskih z dodatnimi fluorescenčnimi metodami, kvantitativnih citoloških preiskav tudi histološke in molekularne. Histologija lahko odkrije preinvazivne oblike pljučnega raka, ki jih že zgodaj na določenih stopnjah kancerogeneze spremljajo določene molekularne oziroma genetske spremembe.

**Bolniki in metode.** Predinvazivne epitelne oblike pljučnega raka so iskali pri dveh skupinah bolnikov. V prvi skupini 316 bolnikov iz obdobja od marca 2003 do avgusta 2006 so v 498 bronhialnih in transbronhialnih biopsijah iskali predvsem ploščatocelično metaplazijo in displazijo, carcinoma *in situ* in invazivne tumorje. V drugi skupini 238 bolnikov iz obdobja od januarja 2004 do avgusta 2006, ki so jim kirurško odstranili primarne pljučne tumorje, pa so iskali predvsem preinvazivne in invazivne neuroendokrine tumorje in atipično adenomatozno hiperplazijo.

**Rezultati.** Najpogostejše spremembe v bronhialnih in transbronhialnih biopsijah so bile ploščatocelična metaplazija (46,5%), enostavna ali mukocelularna hiperplazija bronhialnega epitelija (44,3%), maligni tumorji (20,66%) in displazija (16,1%), redko je bil odkrit carcinoma *in situ* (0,63%).

V pljučnih resektatih je bila difuzna idiopatska hiperplazija pljučnih neuroendokrinih celic odkrita pri 15 (6,3%), karcinoid pri 12 (5%) in pretežno kombinirani velikocelični neuroendokrini karcinom pri 21 bolnikih (8,8%). Atipična adenomatozna hiperplazija je bila prisotna pri 2 bolnikih.

**Zaključki.** Klasični histološki pregled mora biti osredotočen na odkrivanje zgodnjih preinvazivnih epitelnih oblik pljučnega raka. Dodatne razpoložljive molekularne preiskave pa lahko odkrivajo postopne genetske spremembe, ki so značilne za postopne preinvazivne histološke spremembe v epiteliju. Bolj usmerjeno vzorčenje resektatov bi verjetno povečalo incidenco patoloških sprememb, ki izvirajo iz neuroendokrinih celic, predvsem pa incidenco atipične adenomatozne hiperplazije.

**Ključne besede:** pljuča novotvorbe – patologija; metaplazija; hiperplazija; karcinom *in situ*; biopsija; preinvazivne epitelne spremembe; svetlobna mikroskopija

## Introduction

Lung cancer is the most important cancer in men and one of the most frequent also in women. Among all the patients with cancer, it is the leading cause of death, and it exceeds the sum of deaths due to cancer of breast, colon, and prostate.<sup>1</sup> The survival rate is still very poor, mostly because of too late detection of the cancer in advanced stages, in more than two thirds of cases. But on the other hand, Stage I patients may have a 5-year survival approaching 70%.<sup>1,2</sup>

Therefore, the extreme effort is dedicated to its early detection by more complicated radiological, bronchoscopical, cytological, and molecular investigations. And finally, the classical histological analysis of diagnostic specimens and surgical resections should concentrate on the detection of precancerous preinvasive epithelial lesions, defined also by the last WHO classification of the lung tumours: squamous dysplasia, carcinoma *in situ*, diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, and atypical adenomatous hyperplasia.<sup>3</sup> Therefore, the aim of the study was to find out the incidence of preinvasive lesions in our routine diagnostic bronchial and transbronchial biopsies and in surgical specimens.

Correspondence to: Prof. Tomaž Rott, MD, PhD, Institute of pathology, Faculty of Medicine, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Phone: + 386 1 543 7100; Fax: + 386 1 543 7101; E-mail: tomaz1945@yahoo.com

**Table 1.** Histological findings in 316 patients with 498 bronchial and transbronchial specimens

Histological finding	Number of patients	Number of specimens
EPITHELIAL HYPERPLASIA	140 (44.3%)	191 (38.3%)
SIMPLE HYPERPLASIA	87 (27.5%)	101 (20.3%)
GOBLET CELL HYPERPLASIA	73 (23.1%)	90 (18%)
SQUAMOUS METAPLASIA	147 (46.5%)	188 (37.7%)
ANGIOGENIC SQUAMOUS DYSPLASIA (MICROPAPILLOMATOSIS)	3 (0.95%)	3 (0.6%)
BRONCHIAL EPITHELIAL DYSPLASIA	51 (16.1%)	59 (11.8%)
CARCINOMA <i>IN SITU</i>	2 (0.63%)	3 (0.6%)
BENIGN TUMOURS	4 (1.26%)	4 (0.8%)
INVASIVE CARCINOMAS	66 (20.88%)	78 (15.7%)
SQUAMOUS CARCINOMA	16	
ADENOCARCINOMA	16	
LARGE CELL CARCINOMA	15	
SMALL CELL CARCINOMA	12	
CARCINOID	1	
NOT SPECIFIED	1	
SUSPECTED MALIGNANCY	5	
NOT DIAGNOSTIC TISSUE	32 (10.12%)	38 (7.6%)

### Patients and methods

There were 498 bronchial and transbronchial biopsies performed in 316 patients. The biopsies represent a part of random diagnostic biopsies from the period March 2003 – August 2006. The patients demonstrated various mostly not specific symptoms and signs of lung involvement because of some not yet determined pathological process. Standard routine stains of the histological slices included haematoxylin and eosin, van Gieson-Weigert staining for elastin and collagen, alcian blue staining for eventual mucinogenesis and Perls' staining to demonstrate haemosiderin deposition. The specimens were thoroughly examined for changes especially in the bronchial epithelium and in associated lung tissue.

Moreover, 238 patients with primary

lung tumours, from the period January 2004–August 2006, are included in the study. They were treated surgically with lobectomy, bilobectomy or even pneumectomy together with the resection of regional lymph-nodes. Resected lobes or lungs with pulmonary tumour were sampled for the further histological examination. Besides routine hematoxylin and eosin stain, combined van Gieson-Weigert staining, alcian blue staining, some additional immunohistological stainings were employed. In all cases, marker for chromogranin A was used to demonstrate eventual neuroendocrine component of the tumour, including hyperplasia of neuroendocrine cells in the bronchial walls in the vicinity of the tumours.

In majority of cases, thyroid transcription factor 1 (TTF-1) was used to confirm



**Figure 1.** Simple epithelial hyperplasia with pseudostratification, haematoxylin and eosin.



**Figure 2.** Combined superficial goblet cell hyperplasia and deep early squamous metaplasia, alcian blue.

most probable pulmonary origin of adenocarcinomas. In some cases, other additional immune-histological methods were used.

**Results**

*Bronchial and transbronchial biopsies*

Bronchial and transbronchial biopsies displayed a wide spectrum of histological changes in bronchial epithelium presented in Table 1. Individual changes may occur simultaneously, especially if the tissue specimen is abundant; in such cases, simple epithelial hyperplasia (with pseudostratification) is associated with goblet cell hyper-

plasia, focal squamous metaplasia and even squamous dysplasia.

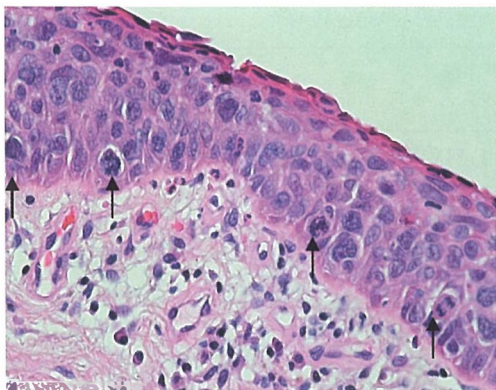
*Insufficient or inappropriate specimens* presented mostly bronchial fibrous tissue with inflammatory changes, without any epithelium. Dilated mucous glands and ducts are the changes suggesting chronic catarrhal bronchitis. In the lung, there is only focal fibrosis or not specific inflammatory changes, without any bronchiolar or alveolar epithelium. Such unsatisfactory biopsies occurred in 32 patients, with mostly only one tissue specimen.

*Epithelial hyperplasia* was presented by focal or diffuse *simple hyperplasia* (Figure 1), or by focal or diffuse *goblet cell hyperplasia*.

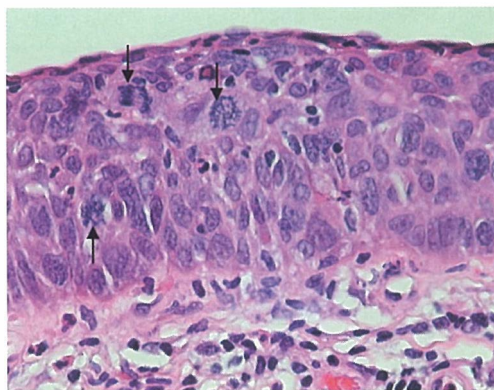
**Table 2.** Interrelations between simple epithelial hyperplasia, squamous metaplasia and 59 cases of dysplasia.

	DIFFUSE SQUAMOUS METAPLASIA	FOCAL SQUAMOUS METAPLASIA	DIFFUSE SIMPLE HYPERPLASIA	OTHER ASSOCIATED LESIONS WITH DYSPLASIA
DYSPLASIA I	26 patients	11 patients	2 patients	2 (1 fibrosis and 1 adenocarcinoma)
DYSPLASIA II	6 patients	8 patients	1 patient	1 bronchial fibrosis
DYSPLASIA III	0	1 patient	0	1 carcinoma <i>in situ</i>





**Figure 3.** Moderate squamous dysplasia with numerous mitoses in the lower part of the epithelium, haematoxylin and eosin.



**Figure 4.** High-grade squamous metaplasia with mitoses in the upper and lower thirds of epithelium, haematoxylin and eosin.

In many cases, the latter may cover underlying *early squamous hyperplasia* represented by cells with obvious intercellular bridges (Figure 2). *Developed squamous metaplasia* affects the whole width of epithelium, and may be focal or diffuse, with hyperplastic or also with atrophic epithelium.

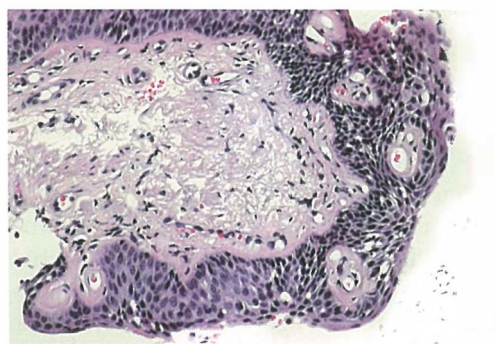
*Dysplastic changes* are mostly associated with developed focal or diffuse squamous metaplasia, but only in rare cases with simple epithelial hyperplasia (Figures 3, 4). They may be found in the vicinity of an intraepithelial or invasive carcinoma (Table 2).

A special form of relatively rare but unfavourable preinvasive dysplastic lesions is

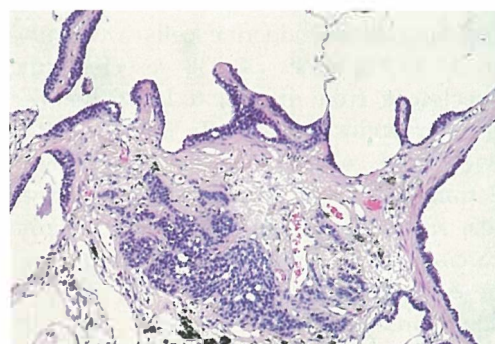
*angiogenic squamous dysplasia*, with characteristic vascular budding into epithelium, previously reported as micropapillomatosis (Figure 5).

*Benign tumours* included 2 bronchial squamous papillomas, endobronchial hamartoma and submucous leiomyoma.

The relative incidence of *malignant tumours* is such as expected, with predominance of squamous and adenocarcinoma, followed by small cell carcinoma. A relatively high incidence of large cell carcinoma is mostly due to insufficient and also damaged tumorous tissue. Suspected malignancies were characterized by keratin masses



**Figure 5.** Angiogenic squamous dysplasia "micropapillomatosis" with vascular budding in the epithelium, haematoxylin and eosin.



**Figure 6.** Discrete unrecognizable diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia in the epithelium and tumorlet, haematoxylin and eosin.

Table 3. Neuroendocrine (NE) lesions among 238 surgically resected lung specimens

Lesion	Number of patients and %
DIFFUSE IDIOPATHIC PULMONARY NE CELL HYPERPLASIA (DIPNEH)	15 (6.3%)
ASSOCIATED LESIONS	
DIPNEH + TUMORLET + CARCINOID	1
DIPNEH + TUMORLET + CARCINOID + BRONCHIOLO-ALVEOLAR ADENOCARCINOMA	1
DIPNEH + CARCINOID	2
DIPNEH + LARGE CELL NE CARCINOMA + PLEOMORPHIC CARCINOMA	1
DIPNEH + ADENOCARCINOMA	6
DIPNEH + SQUAMOUS CELL CARCINOMA (1 BIFOCAL)	3
DIPNEH + COMBINED ADENO-SQUAMOUS CARCINOMA	1
CARCINOID	12 (5%)
LARGE CELL NE CARCINOMA	21 (8.8%)
COMBINED LARGE CELL NE CARCINOMA	14 (5.9%)

without vital tissue, or by small nests of tumorous tissue, or by abundant necrotic masses with solitary cancer cells.

#### *Surgical resections*

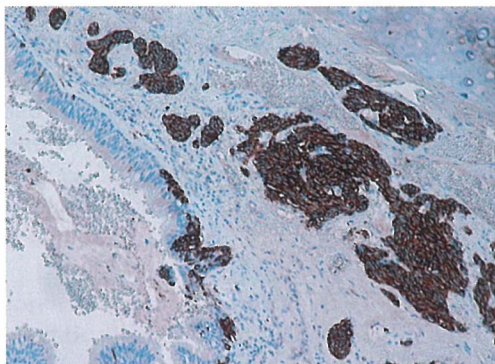
Neuroendocrine lesions in surgical specimens are demonstrated in Table 3.

*Diffuse idiopathic atypical hyperplasia* of the lung neuroendocrine cells was found in 15 (6.3%) cases of 238 resected lung specimens, from discrete to larger nodules of neuroendocrine cells. It was associated with various neuroendocrine tumours, with 2 tumorlets (Figures 6, 7) with 3 carcinoids, and with 1 large cell neuroendocrine carcinoma, but also with not-neuroendocrine tumours, 6 adenocarcinomas (47%), 3 squamous carcinomas (one of them bifocal), and 1 combined adenosquamous carcinoma (which demanded pulmonary resections).

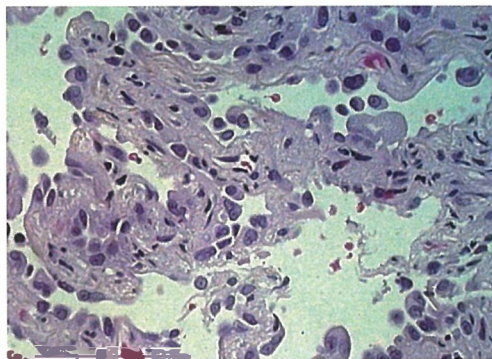
*Carcinoid* was found in 12 of 238 patients (5%).

*Carcinomas with neuroendocrine component* (in 2-100% of all tumour cells) were found in 21 of 238 patients (8.8%), out of them, there were 14 cases of combined large cell neuroendocrine cancer (with elements of squamous cell carcinoma or adenocarcinoma).

Only in 2 patients of 238 lung resections, *atypical alveolar hyperplasia* leading to peripheral adenocarcinoma was found at the periphery of papillary adenocarcinomas (Figure 8). Reactive cuboid metaplasia (pneumocyte II hyperplasia) may be found around almost all inflammatory and malignant neoplastic lesions, irrespective of carcinoma type. Cuboid metaplasia, together with endogenous lipid pneumonia, suggest tissue destruction, usually found in malignant tumours or necrotic inflammatory granulomatous lesions.



**Figure 7.** Small nests of hyperplastic epithelial neuroendocrine cells, presenting early diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, and nests of tumorlet in bronchial wall, chromogranin A.



**Figure 8.** Atypical adenomatous hyperplasia, haematoxylin and eosin.

### Discussion

The extreme effort is dedicated to an early detection of preinvasive or microinvasive lung cancer lesions by more complicated radiological examinations (e.g. low-dose spiral computer tomography),<sup>4</sup> autofluorescence bronchoscopy,<sup>5</sup> fluorescence bronchoscopy with the additional spectral analysis,<sup>6,7</sup> quantitative cytology<sup>8,9</sup> and molecular investigations.<sup>10,11</sup> And finally, also a classical histological analysis of diagnostic specimens and surgical resections should concentrate on the detection of precancerous preinvasive epithelial lesions, defined also by the last WHO classification of the lung tumours and mentioned in the introduction.<sup>3</sup>

Squamous metaplasia, dysplasia and intraepithelial cancer, leading to invasive squamous carcinoma, to large cell carcinoma, and to at least a great part of cases with pleomorphic cancer, are relatively frequent in patients with higher risk for the development of cancer (such as are also long-term smokers aged over 50 years).

Less frequent is diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cells hyperplasia, leading to neuroendocrine tumours, such as are tumorlet, typical and atypical car-

cinoid, and probably to a part of large cell neuroendocrine carcinomas.

There is not always a sharp demarcation between reactive cuboid metaplasia and atypical adenomatous hyperplasia, therefore, the incidence of the latter is in a relative wide range.

Carcinogenesis of the lung cancer is a gradual multi-step process at both phenotypic and genetic levels, similar to those found in other organic systems. Histologic (phenotypic) preinvasive bronchial lesions are usually multifocal, and are preceded or accompanied by multi-step accumulation of molecular and genetic abnormalities. Molecular changes are very rare in normal epithelium, few in hyperplasia, but numerous in dysplasia and in carcinoma *in situ*.<sup>12</sup>

Ten to twenty molecular changes are associated with progressive reversible (hyperplasia, metaplasia, mild dysplasia) or irreversible (severe dysplasia, carcinoma *in situ*, invasive carcinoma) histological changes (Table 4).

Early histological changes in bronchial and alveolar epithelium leading to lung carcinoma may be observed and followed, altogether with associated gradual genetic changes. The analysis of molecular gene-

**Table 4.** Chronology and frequency of genotypic and phenotypic-histologic changes during multi-step pathogenesis of squamous cell lung cancer (LOH- loss of heterozygosity, MSI-microsatellite instability, modified from Brambilla 2005)

Norma	hyperplasia	metaplasia	dysplasia	carcinoma <i>in situ</i> (epithelium)	Frequency
				methylation	100%
				MSI	50%
				3p21.3 - LOH, small telomeric deletions	80%
				contiguous deletions	80%
				9p21-CDKN2 - LOH	70%
				17p - LOH	
				MYC overexpression	60%
				? telomerase dysregulation	80%
				-telomerase upregulation	80%
				? P53 + mutation	70%
				? Aneuploidy	80%
				? FHIT	40%
				cyclins +	
				bcl2>bax	
				8p21-23 - LOH	80%
				P16INK4	
				K-RAS mutation	20%
				Neoangiogenesis	40%
				5q21-APC-MCC-LOH	30%
				RB	

tic changes requires greater technical and financial demands, although some investigations are relatively easily performed by immune-histochemical methods.

Changes in the bronchial epithelium are very frequent, associated with various outdoor irritants, including infections, smoking etc. They may be solitary but mostly multiple, synchronous or metachronous, in different parts of the lung. Therefore, we can expect synchronous and metachronous lung tumours, which may appear in more than 10%, also based on our data. Together with the tumours of the upper respiratory system, which is exposed to similar or same noxious agents, the incidence of their multiplicity raises to 30%.

Goblet cell hyperplasia should be mentioned because of its role in etiopathogenesis of squamous metaplasia development. It is obvious that developed squamous meta-

plasia may derive either through basal cell hyperplasia or more frequently through goblet cell hyperplasia. In many cases, we have seen the goblet cell hyperplasia »undermined« with early squamous metaplasias with obvious intercellular bridges.

Dysplastic changes occur mostly in patients with diffuse or focal squamous metaplasia, and only in rare instances with diffuse epithelial hyperplasia. The follow-up of the patients with diffuse squamous metaplasia is therefore reasonable. Moreover, advanced dysplastic changes should be evaluated with great concern and care, especially if they are found in different dislocated regions of the lung. The use of proliferation markers or genetic molecular analysis is advisable to find out the high risk patients.

Very recently, there was a report about surviving, an inhibitor of apoptosis protein, which is absent in the normal epithelium,

non-neoplastic lung parenchyma adjacent to tumour, and in the low-grade atypical adenomatous hyperplasia. But it is expressed in the areas of squamous metaplasia and dysplasia as well as in the high grade atypical adenomatous hyperplasia adjacent to the tumour.<sup>13</sup> Very promising marker, if it will be proved true!

Dysplastic changes in the vicinity of foreign bodies, or caused by long-lasting mycotic infections probably exhibit lower proliferative capacity in comparison with dysplastic changes leading to invasive cancer or in the vicinity of developed lung cancer (Rott, personal unpublished observations). Therefore, in dubious cases, the use of markers of proliferative activity is recommended.

What is the reason for low incidence of intraepithelial carcinoma, carcinoma *in situ*? Does intraepithelial carcinoma rapidly change to invasive carcinoma? It is more likely that the undervaluation of dysplastic changes, which are at least in some cases de facto intraepithelial carcinoma, is the cause.

Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cells hyperplasia is not so rare as it was generally accepted. To reveal diffuse atypical hyperplasia of lung neuroendocrine cells, neuroendocrine markers should be used routinely in all resected specimens. In slices stained only with hematoxylin-eosin, without the use of neuroendocrine markers, this lesion may be practically overlooked in many cases. Probably we have missed some cases, because of inadequate sampling (only malignant tissue; or only a narrow rim of the pulmonary tissue, surrounding lung carcinoma, without included airways with respiratory epithelium). Therefore, we can conclude that diffuse idiopathic hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells appears at least in 6% of random selected surgical specimens. It is more common in women, especially in the fifth and sixth decades.<sup>3</sup>

Atypical adenomatous hyperplasia is a quite common lesion. It may appear in 4-35% in different lung cancer resection specimens.<sup>3</sup> Our surgical specimens were totally inadequate for the serious analysis of the incidence of atypical adenomatous hyperplasia. We have found it only in a few cases in the vicinity of adenocarcinoma. The localised lesions have usually less than 5 mm in diameter. Therefore, they are practically inaccessible for usual bronchial and transbronchial biopsies and standard x-ray investigations.

Aggressive small cell lung cancer has no known »ancestors« - precancerous lesions.

Although the main goal of all these investigations is detection of precancerous or early microinvasive cancer lesions, we should not exaggerate in overdiagnosing the actual lesions. It is much more reasonable to follow patients with suspicious lesions and to perform control biopsies.

## Conclusions

Histology alone can find out early preinvasive epithelial lesions, which may proceed to invasive cancer types of non-small group. The additional molecular analysis with available immunohistology may be very helpful to find out the early signals of lung carcinogenesis. The patients with diffuse squamous metaplasia may develop reversible or even irreversible dysplastic changes. The follow-up of such patients and eventual rebiopsies are recommended. The neuroendocrine lesions require a routine demonstration of neuroendocrine component with adequate marker.

## References

- Rom WN, Hay JG, Lee TC, Jiang Y, Tchou-Wong KM. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Amer J Resp Crit Care Med* 2000; **161**: 1355-67.
- Rott T. Epidemiologija, etiopatogeneza in histološka klasifikacija pljučnih tumorjev. *Med Razgl* 2002; **41**: 289-312.
- World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. Lyon: IARC Press; 2004. p. 9-122.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; **354**: 99-105.
- Debeljak A, Triller N, Kecelj P, et al. Avtofluorescenčna bronhoskopija v diagnozi istočasnih bronhialnih karcinomov. Zbornik predavanj, Spomladanski sestanek združenja pnevmologov Slovenije, Maribor, 13.-14. 5. 2005. Celje: Združenje pnevmologov Slovenije; 2005. p. 29-34.
- Lam S, MacAulay C, Hung J, Le Riche J, Profio AE, Palcic B. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscopy (LIFE) device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; **105**: 1035-40.
- Terčelj M, Zeng H, Petek M, Rott T, Palčič B. Acquisition of fluorescence and reflectance spectra during routine bronchoscopy examinations using the ClearVu Elite trade mark device: pilot study. *Lung Cancer* 2005; **50**: 35-42.
- Payne PW, Sebo TJ, Doudkine A, Garner D, MacAulay C, Lam S, et al. Sputum screening by quantitative microscopy: a re-examination of a portion of the NCI cooperative early lung cancer study. *Mayo Clin Proc* 1997; **72**: 697-704.
- Palčič B. Kvantitativna citologija v diagnostiki pljučnega raka. Zbornik predavanj, Spomladanski sestanek združenja pnevmologov Slovenije, Maribor, 13.-14. 5. 2005. [oral report]. Celje: Združenje pnevmologov Slovenije; 2005. p. 27.
- Brambilla E. Overview of molecular pathogenesis of lung cancer. In: Proceedings. Fourth biennial symposium Pulmonary Pathology Society, Annecy June 15-17, 2005. *Mayo medical laboratories* 2005; 1-14.
- Lantuejoul S. Telomerase activity in lung preneoplasia and neoplasia. In: Proceedings. Fourth biennial symposium Pulmonary pathology society, Annecy June 15-17, 2005. *Mayo medical laboratories* 2005; 1-6.
- Rott T, Podpečnik D, Stražišar M, Glavač D, Terčelj-Zorman M, Eržen J. Molecular basis of lung cancer histogenesis. In: Luzar B, Poljak M, Glavač D, Balažic J, editors. *Molekularna diagnostika v medicini*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2005. p. 167-76.
- Akyürek N, Memiş L, Ekinci Ö, Köktürk N, Öztürk C. Survivin expression in pre-invasive lesions and non-small cell lung carcinoma. *Virchows Arch* 2006; **449**: 164-70.



## Contributions of cytology examination and methods in lung cancer diagnostic

Doprinos citoloških preiskav in metod v diagnostiki raka

Maja Jerše<sup>1</sup> and Marjeta Terčelj<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pathology, Medical Faculty, University of Ljubljana, Ljubljana <sup>2</sup>Centre of Pulmonary Diseases and Allergy, Clinical Centre, Ljubljana, Slovenia

---

**Background.** Lung cancer (LC) is still the leading cause of cancer death according to published data worldwide and confirmed also by the data obtained from the central Cancer Registry of Slovenia. Early detection of LC has an important impact on the long-term survival rate of the patients. In spite of a great advance in imaging technology for a better visualization and early detection of the neoplasms and a variety of screening tests, only cytopathology examination finally define the neoplastic lesion.

**Methods.** To evaluate the contribution of cytology examination in the diagnosis of LC we studied the cytology diagnoses, comparing them with histology reports in patients, who underwent the diagnostic procedure under suspicion of the LC during last 2 years.

**Results.** Of a total 772 patients, in 241 patients cancer was microscopically confirmed. The most frequent diagnoses were adenocarcinoma (36.9%), squamous cell carcinoma (26.6%), and small cell carcinoma (SCLC) (12.9%). There were 22% of neoplasms classified as non-small cell carcinomas (NSCLC). From the clinician point of view considering the therapy it is very important to distinguish NSCLC from SCLC. And in our study the cytology-histology correlation between these two major types of carcinoma was almost 100%. Based only on cytology, 68 (28.2%) patients received microscopic diagnosis of malignoma, and the specimens for this group of patients were obtained mostly from transbronchial or transthoracic fine needle aspiration biopsies.

**Conclusions.** Cytology is of great diagnostic value, a reliable and relatively non-invasive method for patients. Cytology specimens should be taken in cases where it is not possible to obtain samples for histology.

Key words: lung neoplasms – cytology – pathology; biopsy

---

**Izhodišča.** Od vseh vrst karcinomov prav pljučni rak, sodeč po objavljenih podatkih, povzroča v svetovnem merilu največjo umrljivost. To potrjujejo tudi podatki iz Registra raka za Slovenijo. Zgodnje odkritje pljučnega raka je ključnega pomena za dolgoročno preživetje pacientov. Kljub izrednemu tehnološkemu razvoju slikovne diagnostike za zgodnje odkrivanje raka in različnim presejalnim testom je za dokončno potrditev raka še vedno potrebna citopatološka preiskava.

**Metode.** Z namenom, da bi preučili vrednost in doprinos citoloških preiskav v diagnostiki pljučnega karcinoma, smo preučili citološke izvide in jih primerjali s histološkimi pri bolnikih, ki so bili v zadnjih dveh letih preiskani zaradi suma na pljučno neoplazmo.

**Rezultati.** Od skupno 772 bolnikov, je bila diagnoza pljučnega raka mikroskopsko potrjena pri 241 bolnikih. Izkazalo se je, da je najpogostejša oblika raka žlezni rak (36,9%), sledita ploščatocelični rak (26,6%) in drobnocelični rak (12,9%). 22% rakov je bilo opredeljenih kot nedrobnocelični rak. S kliničnega in terapevtskega stališča je ključno razlikovati nedrobnocelični od drobnoceličnega raka. V naši raziskavi je bila citološko-histološka korelacija med tema glavnima vrstama rakov skoraj 100%. Malignom je bil zgolj s citološkimi preiskavami potrjen kar pri 68 bolnikih (28,2%), in to predvsem s perbronhialno ali pertorakalno igelno biopsijo.

**Zaključki.** Citologija ima visok diagnostični pomen, je zanesljiva in sorazmerno neinvazivna metoda, primerna predvsem v primerih, ko tkivnih odvozemkov za histološki pregled zaradi različnih vzrokov ni mogoče zagotoviti.

*Gljučne besede: pljuča novotvorbe – citologija – patologija; biopsija*

## Introduction

Lung cancer is still the leading cause of cancer death worldwide mainly for men. And this is confirmed also by the data obtained from the central Cancer Registry of Slovenia. The incidence of lung cancer in men remains in the first place, in women lung cancer appears after the cancers of the breast, skin, rectum and corpus uteri. Early detection of lung cancer, and screening tests especially in high-risk individuals rise significantly the 5-year survival rate and have as such an important impact on the outcome. It would be necessary to evaluate the most successful screening test for an early and accurate staging of the cancer. The screening test must provide benefits,

and must be capable of detecting the disease at a point at which its course can be altered through treatment- because early detection can reduce lung cancer mortality. On the other hand, test should not be dangerous, harmful, nor time-consuming, nor should it have numerous false-positive results that cause necessitate invasive follow-up tests. The tests should with a high specificity predict and confirm also the benign lesions which might on chest-x-ray, or computed tomography (CT) look like cancerous lesions, and thus avoid surgical risk for a patients- such as thoracotomy.

In diagnostic work with patients suspected of having lung cancer, it is sometimes difficult to obtain adequate biopsy material for examination by pathologist. And cytology can be very helpful and diagnostic reliable method in such cases. From our experience cytology is of high diagnostic contribution in confirming the lung cancer.

Correspondence to: Maja Jerše, MD, Institute of Pathology, Medical Faculty, University of Ljubljana, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenia; Phone: + 386 543 71 52; Fax: + 386 543 71 01; E-mail address: maja.jerse@mf.uni-lj.si



**Table 1.** The 241 (31.2%; 173 men, 68 women) of total 772 patients who received diagnosis of lung cancer based on cytology examination, with specification- subtyping of carcinoma

Subtype of carcinoma	No.	%
Adenocarcinoma	89	36.9
Squamous cell carcinoma	64	26.6
Small cell carcinoma	31	12.9
Non-small cell carcinoma	53	22.0
Carcinoid	4	1.6

### Methods

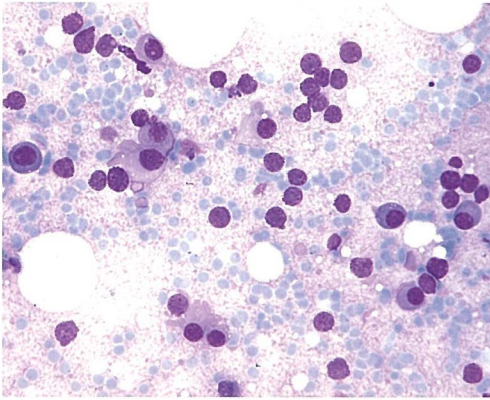
Into the 2-year study (2004-2005) were included all the patients with a suspicion of lung cancer, visible as a nodule or an infiltrate on x-ray or CT. The patients underwent diagnostic procedure with bronchoscopy or transthoracic fine-needle aspiration biopsy. In cases, when the tumour was visible during bronchoscopy, specimens were taken for histology, and also cytology, by means of bronchial brushings, smears or bronchial lavage. When the tumour was not visible at bronchoscopy, transbronchial sampling was performed: for histology and for cytology. Transbronchial fine needle aspiration (TBFNA) for cytology sampling were defined and obtained at different sites, as: paratracheal, tracheobronchial, hilar, bronchial, peripheral. In some cases, when a pulmonary nodule cannot be reached by bronchoscopy, samples were taken percutaneously (by percutaneous transthoracic fine-needle aspiration biopsy – PTTFNAB), for cytology examination only. All the samples for the histological and cytological examination were processed in a routine fashion. For the study we examined all the cytology specimens taken by bronchial/transbronchial or PTTFNAB procedures, but we excluded aspirates, sputum and pleural fluids specimens. We evaluated the cytologic material and classified as: neoplastic, nonneoplastic disease, suspicious for malignancy, unclassified, inadequate material for diagnosis.

All the neoplastic lesions were further differentiated into subgroups according to WHO classification if possible. The diagnoses obtained from cytologic material were compared with histologic diagnoses.

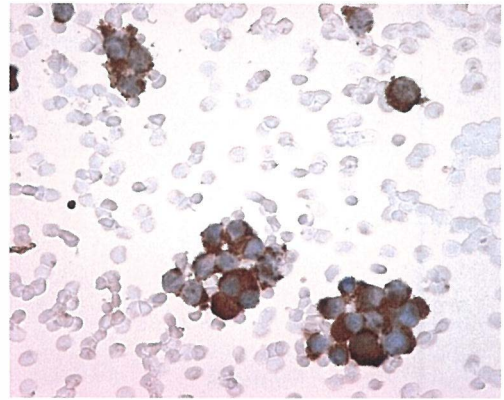
### Results

A total of 772 patients were examined (72% men, 28% women). The diagnosis of lung cancer was confirmed in 31,2% patients. The patients' age ranged from 24-87 in men (mean age 64.8 years), and 41-88 years in women (mean age 61.8 years). There were 13 men and 5 women aged 50 years or less, which represents 7.5 % of the men and 7.2% of the women.

Of total 241 patients with neoplastic disease, cytology examination subclassified the cancers (Table 1) as adenocarcinoma (AD) in 89 patients (in 25.5% in men, 12.3% in women), squamous cell carcinoma (SC) in 64 patients (20% in men, 5.4% in women), small cell carcinoma (SCLC) in 31 patients (10.8% in men, 3.1% in women), and carcinoids in 4 patients. A diagnosis of non- small cell lung carcinoma (NSCLC) was based in 53 patients (16.9% in men, 3.8% in women) because on cytological basis it wasn't possible to subclassify them any further. In women and in men the most frequent carcinoma was AD (confirmed in 51.4% of all women and in 34% of all men). In this group classified as AD were includ-



**Figure 1a.** Cytology smear obtained by PTFNAB demonstrated atypical plasma cells, consistent with plasmacytoma (MGG, x 400), radiologically and clinically mimicking carcinoma with local invasion into the rib.



**Figure 1b.** Immunocytochemistry on cytospin preparations revealed monoclonal expression of kappa-light immunoglobulin chain (alkaline phosphatase, x 600).

ed also metastatic AD from breast (4 cases), colon (3 cases), kidney (2 cases).

On the second place was SC (in 26.8% of all men and in 22% of all women). SCLC was confirmed in approximately 13%, in both men as well in women. 5% (12 cases – 9 AD and 3 SC) were incorrectly classified in correlation to histological diagnoses. From the group with cytology diagnosis as NSCLCs,

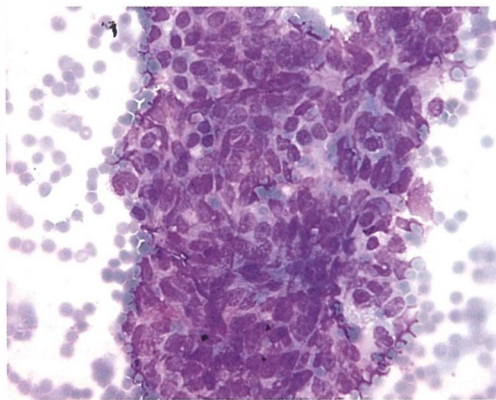
aprox. 40% were subclassified by histological examination (AD 14 cases, 7 SC), the remainder were further histologically classified only after surgical lung resection.

Based only on cytology, 68 patients (28.2%) received microscopic diagnosis of lung carcinoma. In all these cases histology was negative or material inadequate or specimens for histology examination not

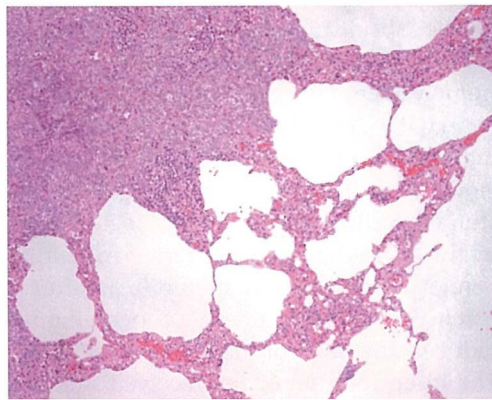
**Table 2.** Cytologic-histologic correlation of diagnoses obtained from a total of 772 patients examined under suspicion of lung cancer

Type of C-H correlation	No.	%
C neg - H neg	493	63.9
C pos - H pos	165	21.3
C pos - H neg	68	8.8
C susp - H pos	19	2.5
C neg - H pos	10	1.3
C pos - H susp	8	1.0
C susp - H neg	4	0.5
C uncl - H pos	3	0.4
C susp - H susp	2	0.3

Abbreviations: C = cytology; H = histology; neg = negative for malignancy; pos = positive for malignancy (cancer); susp = suspicious for malignancy; uncl = unclassified



**Figure 2a.** Metastasis of skin basal cell carcinoma-BCC (MGG, x 400), clinically presented as primary lung carcinoma with solitary nodule. Cytology specimen, obtained by PTTFNAB.



**Figure 2b.** The same tumour, BCC, confirmed by histology examination after wedge resection of the lung (HE, x 100).

taken because the lesions weren't possible to be reached by bronchoscopy forceps. In some cases a broad spectrum of immunocytochemical stainings was used to elucidate the lesion (Figures 1a, 1b), in others only very detailed additional clinical data were clue to final diagnosis (Figures 2a, 2b). This high percentage (of 28.2%) therefore prove that cytology specimens are of great diagnostic value. In such cases the most useful type of cytology specimens were taken by TBFA and PTTFNAB. In all these cases (except in two patients) the diagnoses of malignancy were confirmed and further histologically subclassified by the specimens of resected lung. In the remainder two cases (0.8%) the cytology was false-positive and misinterpreted due to heavy reactive inflammation changes and atypical adenomatoid hyperplasia which were disclosed after wedge lung resection.

Of all the diagnoses given (for the whole material of 772 cases) by cytological examination only 3.6% (28 cases) were unclassified or diagnosed as 'suspicious for malignancy'. Of these cases histology confirmed the malignoma in 22 cases (78.6%).

In Table 2 are summarized observations from cytologic-histologic correlation.

## Discussion

In lung carcinoma, cell typing of tumour is important in determining prognosis and often in influencing therapy. Therefore, it is highly desirable to obtain a correct morphological diagnosis. Clinicians are sometimes reluctant to rely on cytological procedures. But many times it is difficult to obtain adequate biopsy material for examination by the pathologist. That could be due to a tumour location (peripheral location) or practical difficulties with bronchoscopy procedure (patient's dyspnoe), and in this cases specimens for histology examination may not be representative or even false negative. Cytological examinations in such cases are very helpful. Thus, when the tumour is not clearly visible by bronchoscopy, the samples may be taken percutaneously by PTTFNAB, guided by CT or ultrasound (US). US-PTTFNAB makes accurate access to lesions in pleura, peripheral lung, anterior mediastinum, bone and soft tissue and thus unnecessary open biopsy (thoracotomy) can be avoided. By this procedure a false-positive diagnosis of pulmonary malignancy is exceedingly rare, and are estimated to around 1.5%.<sup>1</sup>

The specificity and positive predictive value of PTTFNAB in malignancy are extremely high. However, the rate of definite benign diagnosis by PTTFNAB is low, ranging from 4-14% depending on the prevalence of lung cancer in the population studied.<sup>2,3</sup> So, a negative cytologic report by this procedure may not represent a truly benign diagnosis, but merely a failure to reach a malignant one. A repeat biopsy reduces the rate of false-negative result. The interpretation of the received samples by the cytologist must be careful, to inform the clinicians about the adequacy of the specimen, and even recommend a repeat sampling for additional special stainings or immunocytochemical analysis to avoid misinterpretation of the specimen and to reduce false-negative results. It is important to clarify that false-negative interpretation of the cytology specimen has many causes. Size and location of the lesion are important. Also, in cases, where the lesions are very hemorrhagic, a bloody aspirate with very few viable malignant cells can be obtained. On the other hand, some lesions are almost entirely necrotic or associated with significant amount of fibrosis, etc. Besides, PTTFNAB, provides the material for bacteriological study in patients with pulmonary infections.

However, it is noteworthy to mention that this method (PTTFNAB) obtained over 21% of all lung cancers for our study.

Concerning the value of cytology, several reports have shown also a good correlation between cytologic and eventual histologic diagnoses.<sup>4-7</sup> And our results support those observations. In our series, cytologic-histologic correlation in SC and AD is approx. 85%, in SCLC more than 97%, and in poorly differentiated carcinoma less than 60%. Factors that can affect the correlation between the cytologic and histopathologic examination include beside the adequacy (representativity) of sampling also the

degree of the cellular differentiation of the tumour and the observer variations in interpretation. Anyway, it is noteworthy, that from the therapeutic implications it is of utmost importance to distinguish with a high diagnostic accuracy NSCLC from SCLC. And in our experience, cytological specimens have almost 100% efficiency of correct diagnosis of SCLC. Probably, the most important finding was that in only one SCLC diagnosis was inconclusive where differential diagnosis included also malignant lymphoma.

However, it is true that cytological specimens might sometimes be inconclusive, and in other cases merely give diagnostic indications that need confirmation by histology. In our study, in 3.6% of all cases the cytologic diagnosis was inconclusive or 'malignancy suspected', and in these cases subsequent histology examination (sometimes with open biopsy- mediastinoscopy /thoracotomy) was necessary to evaluate the process. Histology confirmed the malignant process in 78.6% of those cases.

Concerning the value of cytology, difficulties arise (in a very high percentage – 85%) when the clinicians need the specification of a benign process (i.e. inflammation, fibrosis, granulomatous lesions, hamartoma, etc) where the cytologic diagnosis is interpreted only as 'negative'. In this setting, histology examination is much more specific and valuable.

On the other hand, the diagnosis of lung carcinoma was obtained by cytology specimens alone in 28.2%. In such cases, the majority of cytological specimens were performed by TBFA and PTTFNAB, and were obviously of high diagnostic value.

Furthermore, it is also important to be able to sort out a tumourous mass in the lung which is a metastasis from primary cancers elsewhere. Conventional morphologic evaluation of a patient's tumours may not accurately define the relationship

between multiple tumours in the same individual and may possibly lead to inappropriate treatment. Of course, the cytologic-histologic correlation in confirming the metastatic tumours can significantly drop when there is no material for an extra immunocytochemical stainings. On the other hand, even traditionally used immunohistochemistry as a method itself has some limitation. For example, difficulty may be encountered when attempting to differentiate squamous cell carcinomas of head and neck and pulmonary origins.<sup>8</sup> But the new insights of molecular techniques illustrate the possible practical diagnostic utility using the material obtained by fine needle aspiration biopsy (FNAB) in assessment of primary and metastatic malignancies. It has been shown that that synchronous and metachronous neoplasms are genetically different. Evaluation of primary and metastatic neoplasms may be enhanced by genomic analysis of loss of heterozygosity (LOH). This methodology can be used on a very small amounts of material, even on a cytologic smear. Panels of defined genetic targets are used to assess specific tumours and the relationships between primary and metastatic sites. LOH analysis provides also insight that additional genetic alterations may be observed in the metastatic foci, which are not seen in the primary origin, suggesting genetic progression of the neoplasm. Thus, LOH analysis may play a significant role in evaluating treatment efficacy and is useful and practical adjunct to conventional cytologic diagnosis, as only small numbers of cells from a cytologic smear are required.<sup>9,10</sup>

Because the patient's outcome is closely associated with the stage at diagnosis of cancer, there has been persistent interest in testing the methods for early detection of lung cancer. It is wellknown that the current staging test for lung cancer uses the TNM system, where the system relies on

the pathological evaluation of the primary tumour (T), regional nodes (N) and distant metastases (M). The most common sites of metastases are the mediastinal lymph nodes. There are several technologies available for evaluation of mediastinal lymph nodes (LN). LN larger than 1cm in diameter can be detected by CT and are usually presumed to contain metastatic disease. According to published data CT misses the LN metastasis in 13% and is false positive in 50%.<sup>11</sup> Because of this limitation, mediastinoscopy is accepted as 'golden standard' but requires general anaesthesia and expertise to perform safely, and therefore not universally used. Recently, positron emission tomography (PET) with its sensitivity and specificity<sup>12</sup> is suggested as non-invasive method for evaluating cancer stage, but cannot 100% distinguish between inflammation and cancer. In the final diagnosis histological analysis is used to determine the presence/absence of mediastinal LN metastases. However, the presence of micrometastases has a significant impact on long-term survival even among patients with histologically 'normal' LN. Namely, survival statistics indicate, that histology is inadequate, because the 5-year survival rate in patients with pathological stage I disease (without histological evidence of LN metastasis) is only 62%, and in patients with metastasis in hilar LN (but not mediastinal LN) 42%.<sup>13</sup> Obviously, histological examination can miss metastasis if not used with serial sectioning and immunohistochemical stainings which are expensive for routine basis. To reduce unnecessary preoperative invasive methods and to increase correct preoperative staging, US (as minimally invasive method) with FNAB is used as safe and accurate method for detection LN metastasis, and thus for staging. The molecular characterization of LN tissue is a newly emerging field. Micrometastasis cannot be detected with standard cytologi-

cal and histological methods. Tumour cell can be detected using molecular techniques such as immunohistochemistry or reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR).<sup>14,15</sup> Using this method several markers can be identified, as telomerase and KS1/4, which can detect metastatic disease in a cytopathology-negative LN.<sup>16,17</sup> Telomerase can represent a unique target for molecular staging in lung cancer. Evidence of telomerase overexpression was noted in both pathologically positive and negative mediastinal LN from patients with NSCLC after US-FNAB. And according to published studies telomerase expression is absent in all normal LN.<sup>18,19</sup> But some new data have put into question the specificity of telomerase as a marker of malignancy<sup>20</sup>, and in recent publication the effect of EGRF (epidermal growth factor receptor) expression in NSCLC appears promising.<sup>21</sup>

There are several experiments and attempts to identify the specific gene which would be highly expressed in NSCLC. Iwao et al<sup>22</sup> showed that lunx is highly expressed in NSCLC but not in normal LN. Another molecular high specificity marker for NSCLC is KS1/4, a gene that encodes a glycoprotein expressed on epithelial cells.<sup>23</sup> Because cytokeratin genes are normally expressed in epithelial but not lymphoid cells, the presence of cytokeratin mRNA in a LN suggests the presence of metastatic cells of epithelial origin. RT-PCR is a highly sensitive technique and is reported to be capable to detect one cancer cell per one million normal cells.<sup>24</sup> Recently, RT-PCR for p53 and K-ras was shown to improve detection of occult LN metastasis.<sup>25</sup>

There are some controversial publications whether the examination of induced sputum is of use in detecting an early lung cancer. Thunnissen<sup>26</sup> in a review analysed the new technical aspects of conventional sputum cytology. Nuclear image analysis, the measurement of heterogeneous nuclear

riboprotein A2/B1, p53, and DNA examination appear to be promising for the detection of early lung cancer, especially in a high-risk patients. K-ras analysis could be useful in detection of pulmonary adenocarcinoma. To date, microsatellite alteration have been detected also on specific cells scraped from a sputum sample, which confirms that chromosomal abnormalities (LOH) are present also in the cytologically abnormal sputum cells. However, this approach is not practical for screening tests.

In conclusion, cytology is of great diagnostic value, a reliable and relatively non-invasive method for patients. Eventhough, that cytology has sometimes less 'defined' diagnosis than histology, cytology specimens should be taken in cases where it is not possible to obtain samples for histology. Also, our results confirm that there is a good correlation between cytology and histology diagnoses, especially concerning the malignant lesions. In the prospect, there are also promising some molecular studies for an early detection, evaluation, and staging of lung cancer.

## References

1. Charig MJ, Stutley JE, Padley SP, Hansell DM. The value of negative needle biopsy in suspected operable lung cancer. *Clin Radiol* 1991; **44**: 147-9.
2. Calhoun P, Feldman PS, Armstrong P, Black WC, Pope TL, Minor GR, et al. The clinical outcome of needle aspirations of the lung when cancer is not diagnosed. *Ann Thorac Surg* 1986; **41**: 592-6.
3. Khouri NF, Stitik FP, Erozan YS, Erozan YS, Gupta PK, Kim WS, et al. Transthoracic needle aspiration biopsy of benign and malignant lung lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1985; **144**: 281-8.
4. Westcott JL. Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions: result in 442 patients. *Radiology* 1980; **137**: 31-5.
5. Horrigan TP, Bergin KT, Snow N. Correlation between needle biopsy of lung tumors and histopathologic analysis of resected specimens. *Chest* 1986; **90**: 638-40.

6. Penketh AR, Robinson AA, Barker V, Flower CD. Use of percutaneous needle biopsy in the investigation of solitary pulmonary nodules. *Thorax* 1987; **42**: 967-71.
7. Vazquez MF, Yankelevitz DF. The radiologic appearance of solitary pulmonary nodules and their cytologic-histologic correlation. *Semin Ultrasound CT MR* 2000; **21**: 149-62.
8. Leong PP, Rezai B, Koch WM, Reed A, Eisele D, Lee DJ, et al. Distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**: 972-7.
9. Huang J, Behrens C, Wistuba I, Gazdar AF, Jagirdar J. Molecular analysis of synchronous and metachronous tumors of the lung: impact on management and prognosis. *Ann Diagn Pathol* 2001; **5**: 321-9.
10. van der Sijp JR, van Meerbeeck JP, Maat AP, Zondervan PE, Sleddens HF, van Geel AN, et al. Determination of the molecular relationship between multiple tumors within one patient is of clinical importance. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 1105-14.
11. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, Hawes RH, Hoffman BJ, Durkalski V, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001; **72**: 1861-7.
12. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s-meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; **213**: 530-6.
13. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; **111**: 1718-23.
14. Salerno CT, Frizelle S, Niehans GA, Ho SB, Jakkula M, Kratzke RA, et al. Detection of occult micrometastases in non-small cell lung carcinoma by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Chest* 1998; **113**: 1526-32.
15. Maruyama R, Sugio K, Mitsudomi T, Saitoh G, Ishida T, Sugimachi K. Relationship between early recurrence and micrometastases in the lymph nodes of patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; **114**: 535-43.
16. Wallace MB, Block M, Hoffman BJ, Hawes RH, Silvestri G, Reed CE, et al. Detection of telomerase expression in mediastinal lymph nodes of patients with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**: 1670-5.
17. Wallace MB, Block MI, Gillanders W, Ravenel J, Hoffman BJ, Reed CE, et al. Accurate molecular detection of non-small cell lung cancer metastases in mediastinal lymph nodes sampled by endoscopic ultrasound-guided needle aspiration. *Chest* 2005; **127**: 430-7.
18. Marchetti A, Pellegrini C, Buttitta F, Falleni M, Romagnoli S, Felicioni L, et al. Prediction of survival in stage I lung carcinoma patients by telomerase function evaluation. *Lab Invest* 2002; **82**: 729-36.
19. Hara H, Yamashita K, Shinada J, Yoshimura H, Kameya T. Clinicopathologic significance of telomerase activity and hTERT mRNA expression in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; **34**: 219-26.
20. Kumaki F, Kawai T, Hiroi S, Shinomiya N, Ozeki Y, Ferrans VJ, et al. Telomerase activity and expression of human telomerase RNA component and human telomerase reverse transcriptase in lung carcinomas. *Hum Pathol* 2001; **32**: 188-95.
21. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; **353**: 133-44.
22. Iwao K, Watanabe T, Fujiwara Y, Takami K, Kodama K, Higashiyama M, et al. Isolation of a novel human lung-specific gene, LUNX, a potential molecular marker for detection of micrometastasis in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 2001; **91**: 433-7.
23. Perez MS, Walker LE. Isolation and characterization of a cDNA encoding the KS1/4 epithelial carcinoma marker. *J Immunol* 1989; **142**: 3662-7.
24. Mori M, Mimori K, Inoue H, Barnard GF, Tsuji K, Nanbara S, et al. Detection of cancer micrometastases in lymph nodes by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1995; **55**: 3417-20.
25. Hashimoto T, Kobayashi Y, Ishikawa Y, Tsuchiya S, Okumura S, Nakagawa K, et al. Prognostic value of genetically diagnosed lymph node micrometastasis in non-small cell lung carcinoma cases. *Cancer Res* 2000; **60**: 6472-8.
26. Thunnissen FBJM. Sputum examination for early detection of lung cancer. *J Clin Pathol* 2003; **56**: 805-10.





## Preprečevanje raka debelega črevesa in danke

Pavel Skok

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino,  
Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

---

**Izhodišča.** Pojavnost raka debelega črevesa in danke je v zadnjih desetletjih v razvitih deželah v porastu. V Sloveniji predstavlja drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Po podatkih Registra raka je bila leta 2002 incidenca pri moških 68,5/100.000 prebivalcev, pri ženskah 49,8/100.000. Kljub vzpodbudnemu dejstvu, da se relativno 5-letno preživetje bolnikov s to boleznijo v zadnjem obdobju daljša, odkrijemo še vedno mnogo bolnikov, ko je bolezen že v napredovalem stadiju, z lokalnimi ali oddaljenimi zasevki in je prognoza ter preživetje kljub kombiniranim oblikam zdravljenja slaba. Bolezen je ozdravljiva le, če jo ugotovimo in kirurško odstranimo v zgodnji razvojni stopnji.

**Zaključki.** Rak črevesa predstavlja ozdravljivo bolezen, če preprečimo njegoovo preobrazbo iz premalignih adenomov ali ga odkrijemo in kirurško odstranimo v lokalno omejeni obliki. Za dolgoročen uspeh bo potrebna primerna ozaveščenost prebivalstva in udejanjanje priporočil.

*Ključne besede:* debelo črevo in danka, novotvorbe – preprečevanje in nadzor; dejavniki tveganja; pojavnost; kontrolirane raziskave

---

### Uvod

Epidemiološke analize pojavnosti rakavih bolezni so v zadnjih 20 letih potrdile pomembne spremembe. Pogostnost nekaterih oblik se hitro povečuje, pri drugih pa so zaznali počasno, a vztrajno upadanje. Razlike so značilne tudi za različna zemljepisna področja<sup>1,2</sup>. Med naraščajoče oblike malignih bolezni v razvitih deželah sodi tudi rak debelega črevesa in danke (DČD). Po podatkih Registra raka Slovenije je bil

leta 2001 s 14% drugi najpogostejši rak pri moških, za pljučnim rakom, in z 11% tretji najpogostejši rak pri ženskah, za rakom na dojki in kožnim rakom<sup>3,4</sup>. V istem letu so zabeležili 1110 novih primerov tega raka, leta 2000 pa 989 novih bolnikov. Incidenca raka črevesa narašča od leta 1950, ko se je v slovenskem prostoru začela registracija. Od leta 1980 beležimo bolj strm porast predvsem pri moških. Ocenjena incidenčna stopnja leta 1980 je bila 25/100.000 pri obeh spolih, leta 2002 pa že 68,5/100.000 pri moških in 49,8/100.000 pri ženskah<sup>1,3</sup>. Tudi v našem okolju je pogostnost bolezni zemljepisno različna, pomembno večja incidenca je na Dolenjskem, v Beli Krajini in na Štajerskem, pomembno nižja pa v zahodnem delu dežele.

Avtorjev naslov: doc. dr. Pavel Skok, dr. med., specialist internist, Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor, Slovenija; telefon: +386 321 2348; faks: +386 2; e-pošta: pavel.skok@sb-mb.si

Rak DČD je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni v razvitih deželah<sup>1,5-7</sup>. Po ocenah strokovnjakov Mednarodne agencije za raziskave raka (*International Agency for Research on Cancer*) ugotovijo po svetu vsako leto okoli milijon novih primerov, posredno ali neposredno je vzrok okoli pol milijona smrti<sup>5,8</sup>. Rak DČD je bolezen, ki se v 90% pojavlja po 50. letu, z vrhom zbolelosti v 60. letih. Žal je pogosto ugotovljena v napredovali obliki, z bližnjimi ali oddaljenimi zasevki, kar pomembno vpliva na preživetje, neodvisno od oblike zdravljenja. Po podatkih študije EURO-CARE-3, ki je obravnavala podatke 1.800.000 bolnikov, zbolelih v obdobju od 1990-1994 v 20 evropskih državah in regijah, je bilo relativno 5-letno preživetje v Sloveniji 38% za rak debelega črevesa in 34,5% za rak danke, kar je za 13% pod povprečjem<sup>7</sup>.

Vztrajno naraščanje pojavnosti ter (pre)pogoste ugotovitve že napredovale bolezni nas opozarjajo na potrebo sistemskih ukrepov za zmanjševanje ogroženosti zaradi te vrste raka v našem okolju. Opozarjajo nas na potrebo po načrtnem, ustreznem in uspešnem seznanjanju prebivalstva s kliničnimi znaki in vzroki obolenja, na potrebo po udejanjanju ukrepov primarne preventive in zgodnjem odkrivanju med prebivalstvom na splošno in še zlasti v skupinah z visoko stopnjo ogroženosti<sup>6</sup>.

V prispevku so predstavljena sodobna spoznanja o pomenu nekaterih dejavnikov pri nastanku raka DČD. Povzeti so nekateri ukrepi primarne preventive in preprečevanja bolezni pri osebah ogroženih zaradi te oblike raka v našem okolju.

### **Preprečevanje raka debelega črevesa in danke s postopki primarne preventive**

Ukrepi preprečevanja so pri vseh kroničnih nenalezljivih obolenjih, med katere sodijo

srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen tip 2, kronične pljučne bolezni in rakave bolezni, usmerjeni k odstranjevanju njihovih vzrokov ter dejavnikov tveganja.

Primarna preventiva vsebuje priporočila, postopke in ukrepe za preprečevanje nastanka kroničnih nenalezljivih bolezni. Te dejavnosti naj bi vplivale na zdravje posameznika in zdravstveno stanje prebivalstva. Pri uveljavljanju priporočil preventive se moramo zavedati, da se vložen trud in udejanjanje ukrepov epidemiološko izrazita šele v naslednjih desetletjih, zato kratkoročno ni moč pričakovati korenitih sprememb.

Vzročni dejavniki raka DČD so številni, med seboj se prepletajo. Naraščanje pojavnosti v razvitih, zlasti mestnih okoljih pojasnujemo z okoljskimi dejavniki, spremembo življenjskih navad, zlasti spremembo prehrane prebivalcev po drugi svetovni vojni ter dednostnimi dejavniki, za katere ocenjujejo, da so udeleženi pri okoli 35 % primerov<sup>6,8</sup>. Na splošno velja prepričanje, da je za nastanek raka črevesa potrebna vrsta genetskih sprememb, ki povzročijo preobrazbo normalne sluznice v adenomatozni polip in kasneje v raka. Sosledje teh dogodkov je časovno nepredvidljivo in pod vplivom različnih dejavnikov. V preteklosti so opravili številne raziskave, ki so ugotovljale pomen različnih dejavnikov tveganja za nastanek raka DČD<sup>9-11</sup>. S primarno preventivo, predvsem s primernim ozaveščanjem prebivalstva o pomenu teh dejavnikov, bi lahko zmanjšali njihov neugoden vpliv in prispevali k znižanju pojavnosti obolenja.

Primarna preventiva pri raku črevesa so postopki in ukrepi, ki jih izvajamo pri osebah s povprečnim tveganjem za razvoj te oblike raka. Z njimi želimo prepreči ali upočasniti razvoj displastičnih/neoplastičnih sprememb sluznice, kar vpliva na potrebo in kasnejše izvajanje presejanja z endoskopsko preiskavo.

### Prehrana

V preteklosti je bila obravnavana kot zelo pomemben dejavnik okolja, ki vpliva na razvoj raka črevesa. Izsledke številnih, v različnih obdobjih in okoljih sicer zelo nasprotujočih raziskav, je moč strniti v nekaj temeljnih zaključkov:

– *Uživanje mesa* in nasičenih živalskih maščobnih kislin je bilo dolgo časa povezano s pojavom raka DČD, vendar so izsledki zadnjih, kontroliranih študij te domneve ovrgli. Medtem ko zgodnje študije ugotavljajo pozitivno povezavo med uživanjem mesa in razvojem raka črevesa, zadnje raziskave tega ne potrjujejo<sup>12-15</sup>. Ključna pomankljivost vseh študij, ki so ugotavljale povezavo med uživanjem mesa in pojavom raka je, da niso mogle izključiti drugih dejavnikov, kot so priprava hrane, dodatki jedem (npr. zelišča, začimbe, sredstva za konzerviranje živil...) in način kuhanja, ki bi lahko vplival na karcinogenezo. V sedanjem trenutku je sklep raziskovalcev, da izsledki raziskav niso potrdili neposredne povezave in da uživanje mesa ni neodvisni dejavnik tveganja za rak DČD<sup>8,12,13</sup>.

– V nedavni metaanalizi kohortnih študij in študij nadzorovanih primerov so ugotovili za 15% povečano relativno tveganje za nastanek raka DČD pri osebah s *povečano telesno težo* in za 33% *pri debelih ljudeh* v primerjavi z osebam z normalno telesno težo<sup>16,17</sup>.

– *Vpliv uživanja zelenjave in sadja* na incidenco raka DČD so raziskovali v številnih študijah z velikimi pričakovanji in osnovno domnevo o zaščitni vlogi. Starejše retrospektivne raziskave (kohortne in študije nadzorovanih/kontroliranih primerov) so sicer ugotovile zaščitno vlogo, ki jo ima uživanje sadja in zelenjave pri pojavu te oblike raka, novejše prospektivne študije pa tega ugodnega učinka niso potrdile<sup>9,12,18,19</sup>. Pri tem pa je potrebno poudariti, da so izsledki potrdili ugoden učinek uživanja več obrokov sadja in zelenjave na zmanjšanje tvega-

nja za razvoj možganske kapi. Sodobne raziskave so tudi dokazale, da vsebujeta sadje in zelenjava številne antioksidante. Med najpomembnejše, ki s svojimi sestavinami preprečevalno vplivajo na nastanek raka, sodijo: brokoli (sulfurafan), zelje (indol-3-karbinol), česen (dialil-sulfid), paradižnik (likopen), soja (genistein), grozdje (resveratrol), zeleni čaj (epigalokatehin-3-galat) in drugi.

– Nasprotujoči so tudi izsledki raziskav, ki so proučevale uživanje hrane, bogate z vlakninami in povezavo z rakom DČD. Izsledki nedavnih raziskav so ugotovili, da hrana, bogata z vlakninami, ni zaščitni dejavnik, kot so domnevali v preteklosti<sup>20,21</sup>. Domneva je temeljila na dejstvu, da vlaknine vplivajo na količino in rednost iztrebljanja, kar naj bi imelo zaščitni vpliv na sluznico črevesa, saj bi bil skrajšan čas prehoda vsebine skozi svetlino črevesa in manjša možnost lokalnih poškodb/displazije sluznice.

– Raziskave o zaščitnih učinkih antioksidantnih snovi, ki »lovijo« toksične proste radikale (vitamini A, E in C, beta karoten), do sedaj niso pokazale statistično značilne povezave teh snovi za nastanek ali zmanjšanje raka črevesa ali adenomov<sup>12</sup>. Obetavni pa so podatki o zaščitni vlogi teh snovi pri nekaterih drugih oblikah raka, za beta karoten (karotenoidni antioksidant) je tako dokazano, da ščiti pred UV-svetlobo induciranim rakom.

– Spodbudni so rezultati raziskav, ki poročajo o 25-35% zmanjšanja tveganja za nastanek adenomov v distalnem delu debelega črevesa ob uživanju folne kisline in metionina. Pri tem naj bi bila pomembna količina in čas jemanja folata in metionina. Študije, ki bodo ovrednotile vpliv folata na nastanek adenomov črevesja, še potekajo<sup>12</sup>.

Sklepi raziskav, ki proučujejo vpliv prehrane na nastanek raka DČD, niso soglasni. Razlaga izsledkov je otežena, saj so v hrani raznolike sestavine in ni moč proučevati

vpliva specifične sestavine, ne da bi pri tem izločili druge, ki so hkrati prisotne in lahko imajo določen vpliv. Prav tako je običajno prehrana povezana z načinom življenja, ki lahko vpliva na ogroženost<sup>7,12,20</sup>.

### Alkohol

Povezava med rakom DČD in uživanjem alkohola ni jasna. Izsledki raziskav potrjujejo trikrat večjo ogroženost za nastanek raka DČD predvsem pri tistih alkoholikih, ki že več let uživajo alkohol in imajo ob tem pomanjkanje folata in metionina<sup>20</sup>.

### Kajenje

Študije, ki so bile narejene od konca osemdesetih let dalje, so soglasno potrdile, da je pri dolgotrajnih kadilcih (30-40 let) tveganje za nastanek adenomov in raka DČD večje kot pri nekadilcih<sup>12</sup>. To velja predvsem za moške, saj ti v številnih državah začnejo kaditi zgodaj. Glede na sodobna gibanja in naraščanje pogostnosti kajenja med ženskami je pričakovati povečanje tveganja tudi med njimi. Ocenjujejo, da je petina primerov raka črevesa v ZDA lahko posledica uživanja tobaka<sup>12,21</sup>.

### Telesna dejavnost

Fizični napor in vadba naj bi pospešili prehod hrane skozi črevesje, zmanjšala hiperinsulinemijo in koncentracijo prostaglandina E2<sup>22</sup>. Izsledki raziskav soglasno nakazujejo obratnosorazmerno povezavo, ki se izraža tudi v do 50-odstotnem zmanjšanju tveganja pri osebah z najvišjo stopnjo telesne dejavnosti. Ta povezava je očitnejša pri moških, učinek pa je prisoten predvsem pri raku debelega črevesa, medtem ko je vpliv vadbe na raka danke tako pri moških kot pri ženskah majhen<sup>22,23</sup>. Za zdaj ni ustrezne razlage za te razlike v posameznih delih debelega črevesa. Redna

telesna vadba sicer ugodno vpliva tudi na pojavnost raka endometrija, dojke (v povezavi z normalnim indeksom telesne mase – BMI) in prostate. Mehanizmi zaščitnega delovanja telesne dejavnosti pred razvojem nekaterih vrst raka niso povsem pojasnjeni. Raziskovalci so mnenja, da so pri različnih vrstah raka različni (npr. učinki presnove estrogena v maščevju, zmanjšanje serumske aktivnosti inzulinu podobnega rastnega dejavnika IGF-1 in povečana raven vezalne beljakovine IGFBT-1, vpliv na različne zaviralne beljakovine v tumorskih celicah in njihove efektorje ter na razmnoževanje in pospešitev apoptoze tumorskih celic).

### Hormonsko zdravljenje

Estrogeni zmanjšujejo tok žolčnih kislin in tako zmanjšujejo koncentracijo sekundarnih dekonjugiranih žolčnih kislin, ki so potencialno karcinogene. Na rast tumorja naj bi vplivali preko receptorsko posredovanih mehanizmov ali preko zmanjšanja insulinu podobnega rastnega faktorja, ki stimulira proliferacijo sluznice. Izsledki raziskav so potrdili, da pomenopavzno hormonsko nadomestno zdravljenje zmanjša tveganje tako za rak DČD kot za nastanek adenomov. Relativno tveganje se zdi manjše za prejemnice tega zdravljenja kot za tiste, ki so v preteklosti prejemale ta zdravila. O vplivu tablet proti zanositvi je manj podatkov, vendar se zdi, da je uporaba povezana z zmanjšanjem tveganja. Izsledki raziskav in iz njih povzeti sklepi pa uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja za preprečevanje raka DČD ne priporočajo<sup>7,12</sup>.

### Preventivno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)

V preteklosti so ugotovili, da so presnovki arahidonske kisline, med katere sodijo pro-

staglandini, tromboksani in prostaciklini, promotorji karcinogeneze<sup>24</sup>. Izsledki raziskav so potrdili, da je pri 80-85% adenokarcinomov in 50% adenomov povišana izraznost ciklooksigenaze 2 (COX-2) v primerjavi z normalno sluznico debelega črevesa in danke<sup>24</sup>. Izsledki raziskav so potrdili, da redno uživanje acetilsalicilne kisline pri bolnikih, ki so jim odstranili adenome v debelem črevesu in danki ali rak črevesa, zmanjša ponoven pojav adenomov in raka<sup>25-27</sup>. Uporaba NSAR je pri bolnikih z družinsko polipozo črevesa (FAP) značilno zmanjšala število in obseg polipov<sup>28,29</sup>. Hkrati raziskovalci soglasno poudarjajo, da so potrebne še nadaljnje študije, ki bodo natančneje opredelile mesto NSAR v preventivi adenomov in raka črevesa. Potreben je tudi kritičen razmislek o stranskih učinkih jemanja NSAR (sistemskih in lokalnih učinkov v prebavni cevi, zastojnem srčnem popuščanju, motnjah delovanja ledvic in motnjah strjevanja krvi) in prednostih koloskopije kot sekundarne preventive<sup>30-32</sup>. Nedvomno je na takšno zadržanje vplivalo dejstvo, da koksibi začetnih velikih pričakovanj niso uresničili, saj so kritične analize kliničnih raziskav (*APPROVe – Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx in VIGOR – Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) potrdile povečano tveganje za nastanek srčno-žilnih zapletov pri bolnikih, ki so več kot 18 mesecev jemali rofekoksib<sup>28-30</sup>.

#### *Odstranitev žolčnika (holecistektomija)*

Kirurška odstranitev žolčnika spremeni enterohepaticni obtok žolčnih kislin. Po odstranitvi žolčnika se žolčne kisline neovirano in trajno izlivajo v dvanajstnik in tečejo po prebavni cevi, v tem okolju prisotne bakterije jih dekonjugirajo. Trajna izpostavljenost potencialno karcinogenim žolčnim kislinam lahko displastično/neo-plastično spremeni sluznico debelega čre-

vesa. Opazili so majhno povišano tveganje za razvoj malignoma predvsem v desnem delu debelega črevesa (cekum, ascendentni del črevesa, predel črevesa okoli jetrnega zavoja)<sup>12</sup>.

#### *Insulin in insulinu podoben rastni faktor (IGF-1)*

Serumski insulin je lahko tudi iniciator tumorske rasti v debelem črevesu. Prospektivna raziskava je potrdila značilno povišanje incidence raka DČD za 30 % pri moških sladkornih bolnikih in neznačilno povišanje pri ženskih sladkornih bolnikih<sup>12</sup>. Prav tako so v dveh obsežnih kohortnih študijah opazili dvakrat povišano tveganje za raka DČD pri tistih, ki so imeli povišane vrednosti IGF-1 in zmanjšane vrednosti vezalnega proteina za IGF-1 (IGFBP-3)<sup>12</sup>.

#### *Genetske metode*

Pri preprečevanju raka DČD predstavljajo pomemben napredek sodobne genetske metode, ki jih uvajajo v diagnostične postopke (npr. testiranje blata na mutacije DNK, preiskava temelji na domnevi, da prekancerозна sprememba in rak črevesa izločajo v blato celice, ki imajo zaradi maligne preobrazbe spremenjeno DNK) Te metode bodo v prihodnosti omogočile boljše in zgodnejšo obravnavo oseb ogroženih zaradi raka črevesa, svojo uporabnost pa bodo nedvomno potrdile tudi pri preprečevanju te oblike raka pri osebah s povprečnim tveganjem<sup>31,32</sup>.

### **Slovenske klinične smernice za obvladovanje raka debelega črevesa in danke**

Sodobna spoznanja o pomenu naštetih dejavnikov in etiologiji raka DČD so vplivala na oblikovanje in sprejetje priporočil za

**Tabela 1.** Najpomembnejša priporočila Slovenskih kliničnih smernic za obvladovanje raka debelega črevesa in danke<sup>6</sup>

- Vzdrževanja telesne mase z indeksom telesne mase (BMI) med 18,5-25 vse življenje.
- Pridobitev telesne mase v odraslem obdobju naj bo manjša od 5 kg.
- Dnevno naj zaužijemo 5 ali več obrokov sadja in zelenjave.
- Spodbujanje k zmerni telesni vadbi.
- Spodbujanje k opustitvi kajenja.
- Dodatki beta-karotena naj ne uporabljamo za preprečevanje raka DČD.
- Odsvetujemo uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja za preprečevanje raka DČD.

obvladovanje bolezni v okoljih z visoko pojavnostjo<sup>31,33</sup>. Tudi v slovenskem prostoru se zavedamo naraščajočega problema, zato smo v letu 2002 sprejeli *Slovenske klinične smernice za obvladovanje raka debelega črevesa in danke*<sup>6,32</sup>. Najpomembnejša priporočila kliničnih smernic so zbrane v Tabeli 1. Nedvomno je nujno z navedenimi smernicami na primeren način seznaniti čimveč prebivalstva z željo doseči spremembo miselnosti in ravnanja ter zavedanja resnosti problema, kar bo vplivalo na motiviranost upoštevanja priporočil.

### Zaključki

Rak debelega črevesa in danke sodi med najpogostejše oblike raka pri moških in ženskah v Sloveniji in je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni. Pojavnost v zadnjih dveh desetletjih vztrajno narašča. Pri mnogih bolezen ugotovimo v napredovali obliki z bližnjimi ali oddaljenimi zasevki, kar pomembno zmanjša uspešnost zdravljenja in preživetje.

Rak črevesa je ozdravljiva bolezen, če preprečimo njegovo preobrazbo iz premalignih adenomov ali ga odkrijemo in kirurško odstranimo v lokalno omejeni obliki.

Za preprečevanje in dolgoročno zmanjšanje pojavnosti te bolezni v našem okolju bi morali udejanjiti:

1. ustrezno ozaveščanje prebivalstva o tej bolezni in njenih vzrokih,

2. upoštevanje sprejetih priporočil in ukrepov primarne preventive,

3. zagotoviti programe presejanja s testom na prikrito krvitev (hematest) enkrat letno po 50. letu in koloskopijo v primeru pozitivnega testa,

4. dosledno (skrbno) spremljanje ogroženih skupin.

Za uspeh pri obvladovanju in preprečevanju te bolezni na nacionalni ravni bodo morale s strateškimi usmeritvami sodelovati vse strokovne in druge institucije, ki lahko odločilno pripomorejo k oblikovanju in sprejemanju prioritet, udejanjanju priporočil in uresničitvi zastavljenih ciljev.

### Literatura

1. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1995.
2. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka širokega črevesa in danke v Sloveniji. In: Repše S, editor. *Kirurgija širokega črevesa in danke*. Zbornik simpozija. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola; 1996. p. 79-85.
3. *Incidenca raka v Sloveniji 2001*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2004.
4. *Incidenca raka v Sloveniji 2000*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
5. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from twenty-five cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; **83**: 18-29.

6. Markovič S, Repše S, Heijnen S. *Obvladovanje kolorektalnega karcinoma*. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvene varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2002.
7. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. Eurocare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003; **14**(Suppl 5): 128-49.
8. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin MD. *Eucan 1998: Cancer incidence, mortality and prevalence in European Union 1998*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC press; 1999. Dosegljivo na: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>
9. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; **48**: 1635-40.
10. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin N Am* 2002; **82**: 905-42.
11. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; **10**: 439-46.
12. Kim YI. AGA technical review: Impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *Gastroenterology* 2000; **118**: 1235-57.
13. Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ, Rosner B. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 1740-52.
14. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ, Guillén-Rodríguez JM, Marshall JR, Leeuwen van JB, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2000; **342**: 1156-62.
15. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2000; **342**: 1149-55.
16. Byers T. Diet, colorectal adenomas and colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000; **342**: 1206-7.
17. Bergström A, Pisani P, Tenet P, Wolk A, Adamo HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; **91**: 421-30.
18. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; **93**: 525-33.
19. Reddy BS. Novel approaches to the prevention of colon cancer by nutritional manipulation and chemoprevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; **9**: 239-47.
20. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A. Alcohol, low-methionine, low-folates diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Inst* 1995; **87**: 265-73.
21. Stampfer MJ, Fuchs CS, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; **10**: 725-31.
22. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control* 1997; **8**: 649-67.
23. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: From observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; **10**: 287-301.
24. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase - 2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med* 2000; **342**: 1946-52.
25. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of Aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003; **348**: 883-90.
26. Baron JA, Cole FB, Sandler RS, Halile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of Aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2003; **348**: 891-9.
27. Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003; **348**: 879-80.
28. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004; **364**: 1995-6.
29. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; **364**: 2021-9.
30. Skok P. Poškodbe želodčne sluznice z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. *Gastroenterolog* 2005; **9**(20): 71-6.
31. Potočnik U, Cerar A, Jeruc J, et al. Molekularno diagnostični in napovedni označevalci pri kroničnih vnetjih črevesa. In: Luzar B, et al, editors. *Molekularna diagnostika v medicini – Zbornik predavanj*. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p. 221-30.

32. Žerdin M, Koželj M, Skok P. Rak debelega črevesa in danke – preprečevanje in presejanje. *Zdrav Vestn* 2006; **75**: 29-37.
33. Skok P. Zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke. In: Štabuc B, editor. *Zgodnje odkrivanje raka – izzivi za prihodnosti*. 13. seminar "In memoriam dr. Dušana Reje", 2005, Ljubljana. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2005. p. 65-74.



## Presejanje za raka debelega črevesa in danke pri asimptomatski populaciji v starosti 50 do 69 let

Dominika Novak Mlakar, Jožica Maučec Zakotnik

Zdravstveni dom Ljubljana, Preventivna enota CINDI Slovenija

**Izhodišča.** Rak debelega črevesa in danke je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji. Njegova incidenca je v zadnjem desetletju v porastu. Kljub temu da se relativno petletno preživetje bolnikov s to boleznijo daljša, jih še vedno največ odkrijemo, ko je bolezen že v napredovalem stadiju in je prognoza slabša.

**Zaključki.** Rak debelega črevesa in danke je ozdravljiva bolezen, če ga odkrijemo in zdravimo v zgodnji razvojni stopnji. S presejalnim testom, preiskavo blata na prikrito krvavičev in endoskopijo debelega črevesa lahko zaznamo in zdravimo premaligne spremembe sluznice in zgodnje oblike raka. Za rak debelega črevesa in danke bi bilo smiselno uvesti organizirano presejanje na ravni države in tako zmanjšati njegovo pojavnost in smrtnost.

*Ključne besede:* debelo črevo in danka, novotvorbe – preprečevanje in nadzor; presejanje

### Uvod

Rak debelega črevesa in danke (RDČD), MKB C18-C20 je bolezen z visoko obolevnostjo in umrljivostjo, kar predstavlja velik in resen javnozdravstveni problem. Okoli 90% bolnikov je ob odkritju bolezn starejših od 50 let, lahko pa se bolezen pojavi že prej. Klinični znaki, ki opozarjajo na RDČD, so neznčilni. Odvisni so od mesta tumorja, njegove velikosti, razširjenosti ter zapletov, ki jih tumor povzroča. Med najpogostejše znake sodijo bolečine v trebuhu, spremembe ritma odvajanja blata (pogo-

stost odvajanja, konsistenca blata), krvavičev iz črevesa, slabokrvnost, nenamenska izguba telesne teže, utrujenost. Znano je tudi, da se v 90% primerov RDČD razvije iz prej nastalih adenomatoznih polipov, ki jih lahko z endoskopskimi tehnikami odkrijemo in odstranimo. Žal so številni bolniki brez težav, saj se RDČD razvija počasi in večinoma mine nekaj let pred pojavom simptomov, zato bolezen odkrijemo šele, ko je že v napredovali razvojni stopnji<sup>1-4</sup>.

RDČD je ozdravljiv, če je odkrit dovolj zgodaj, ko se še ni razširil iz črevesa v bezgavke ali drugod po telesu. Bolezen odkrita v napredovalem stadiju vodi k visokim stroškom zdravljenja, slabšemu preživetju ter visoki stopnji umrljivosti<sup>5</sup>.

Visoka pojavnost bolezn v našem okolju in odkrivanje bolezn v že napredova-

Avtorjev naslov: Dominika Novak Mlakar, dr. med., CINDI Slovenija, Zdravstveni dom Ljubljana, Ulica Stare pravde 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: +386 1 290 7360; faks: +386 1 230 7364; e-pošta: jozica.zakotnik@siol.net

li obliki narekujeja sistemske ukrepe za zmanjševanje ogroženosti za razvoj RDČD in zgodnjega odkrivanja (presejanja) med prebivalstvom na splošno<sup>1</sup>. Pregledovanje le simptomatskih bolnikov, brez nadzora in neorganizirano pri obvladovanju bremena RDČD ne daje ustreznih rezultatov. To se v Sloveniji kaže v osnovnih epidemioloških kazalnikih: nizkem deležu boleznih odkrite v omejenem stadiju, slabšem preživetju in visoki umrljivosti. Zato v Sloveniji nujno potrebujemo uvedbo presejanja za RDČD. Potrebujemo uvedbo organiziranega programa presejanja pri asimptomatski populaciji v starosti 50 do 69 let na vsaki dve leti z uporabo imunokemičnega testa na prikrito krvavitev v blatu. Udeležence presejanja s pozitivnim testom – prisotna kri v blatu – napotimo na kolonoskopijo. V prispevku so navedene aktivnosti, ki so v Sloveniji potrebne za postopno vzpostavitev organiziranega presejalnega programa za RDČD.

Za presejalno metodo se je izkazal primeren test na prikrito krvavitev v blatu. Ta med odraslimi, ki so brez kliničnih težav, odkrije tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo neinvazivno ali zgodnjo invazivno obliko raka. Vsi, pri katerih s testom odkrijemo prisotno kri v blatu, potrebujejo nadaljnje diagnostične preiskave za razjasnitev narave teh sprememb<sup>6-9</sup>.

Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti med redno pregledovano populacijo. Organizirano presejanje poteka množično, kjer se vse odrasle v določeni starostni skupini s pisnimi vabili povabimo na preventivni (presejalni) pregled. Učinek presejanja se s populacijskega vidika lahko pokaže samo, če je redno pregledovan zadosten delež preiskovancev v določenih starostnih skupinah. Pričakovati je, da ima organizirano presejanje večji javnozdravstveni učinek kot pregledovanje simptomatskih bolnikov, če ga spremlja primeren nadzor kakovosti vseh postopkov,

od presejalnega pregleda, do zdravljenja pri presejanju odkritih sprememb. Presejanje ima poleg številnih prednosti namreč tudi pomembne pomanjkljivosti, med katere sodijo napačno pozitivni in napačno negativni izvidi. Prav zato, da bi bilo teh čim manj, je treba zagotoviti primerno kakovost postopkov, kar je mogoče le v organiziranem programu.

### Obvladovanje zdravstvenega problema v Evropi in drugod po svetu

Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC) je leta 1997 za države Evropske unije (EU) objavila oceno števila novih primerov raka, ki je bila 1.594.379, od katerih je bilo 1,4% raka materničnega vratu, 14% raka dojke, 14% RDČD in 9% raka prostate. RDČD je v državah Evrope eden izmed najpogostejših rakov<sup>5,10,11</sup>. Razlike v prevalenci in umrljivosti med državami so odraz različnega vedenjskega sloga in prevalence drugih prisotnih malignih obolenj. Umrljivost ni odvisna samo od prevalence bolezni, ampak tudi od razpoložljivih zdravstvenih storitev posamezne države, kamor spada ozaveščenost zdravnikov, presejalni program, diagnostične metode za simptomatske bolnike, razpoložljivost ustrezne in moderne kirurške ter onkološke obravnave in prisotnost drugih predhodnih bolezenskih stanj, ki vplivajo na preživetje<sup>12</sup>.

Primarna preventiva RDČD, ki zajema spremembe v prehrani in vedenjskem slogu, cilja na znižanje bremena raka preko izpostavljenosti škodljivim snovem, kar pa ni dovolj za zmanjševanje bremena raka v populaciji. RDČD je eden od rakov, ki so dostopni sekundarni preventivi, torej odkrivanju predkliničnih lezij. Sekundarna preventiva, ki je usmerjena v znižanje umrljivosti z zgodnjim odkrivanjem raka preko populacijskega presejanja omogoča odkrivanje premalignih lezij s pomočjo testa na

prikrito krvavitev v blatu, ki je v s vetu na voljo že vsaj 30 let. Dobro organizirano populacijsko presejanje je bolj učinkovito kot presejanje simptomatskih bolnikov in je zato ključni element preventive, ki je strokovno utemeljen, ima pozitivno stroškovno učinkovitost (*cost effectiveness*) in temelji na primerih dobre prakse<sup>9,10,12</sup>.

Vse več držav, v Evropi in drugod po svetu, izvaja populacijsko presejanje za RDČD kot del javnozdravstvenega pristopa pri obvladovanju bremena raka. Naj omenimo le nekatere: Anglija, Avstralija, Avstrija, Češka, Finska, Francija, Italija, Izrael, Japonska, Kanada, Nemčija, Poljska, Slovaška, Španija (Katalonija), Združene države Amerike<sup>12-21</sup>.

Leta 2003 je Evropska komisija EU izdala priporočila za uvedbo populacijskega presejanja za raka dojke, za raka materničnega vratu in za RDČD v vseh državah članicah. Presejanje za RDČD se priporoča odraslim v starosti od 50 do 74 let po izsledkih iz literature na dve leti z uporabo testa na prikrito krvavitev v blatu<sup>10</sup>.

Mednarodne raziskave kažejo, da je organiziran postopek presejanja s preiskavo blata na prikrito krvavitev s primernim diagnostičnim spremljanjem in zdravljenjem po odkritju polipov ali malignih sprememb zmanjšal smrtnost RDČD od 15% do 33%, odvisno od uporabljene metode presejanja. Raziskave na Danskem in v Angliji, v katerih so spremljali udeležence v programu presejanja v obdobju desetih let, so pokazale, da je bilo 9-11% več primerov odkrite bolezni v omejenem stadiju in za 4-7% manj primerov bolezni v napredovalem stadiju v primerjavi z udeleženci, ki se presejanja niso udeležili<sup>22-25</sup>.

V namene presejanja RDČD države uporabljajo različne metode: hematest z gvajakom, imunokemični test ali dražje preiskave kot so fleksibilna sigmoidoskopija z/brez hematesta, enkratna kolonoskopija in rentgensko slikanje z uporabo kontra-

stnega sredstva. Med najbolj razširjene sodita hematest z gvajakom in imunokemični test. Oba testa izpolnjujeta merila za populacijsko presejanje, ki jih je priporočila Svetovna zdravstvena organizacija: »presejalni test mora biti poceni, hiter, preprost, njegov namen ni postavljanje končne diagnoze, bolniki s pozitivnim testom so napoteni na dodatne diagnostične preiskave in zdravljenje mora biti uspešno«.

Hematest z gvajakom izkorišča peroksidazno dejavnost hema, ki se po stiku z gvajakom obarva modro. Test je relativno poceni, preprost za izvedbo, vendar ni primeren za avtomatično odčitavanje rezultata, torej ima slabost subjektivne ocene odčitanege testa in po nekaterih strokovnih člankih zgreši preveč napredovalih polipov in karcinomov. Poleg tega test ni specifičen le za krvavitve iz področja debelega črevesa in danke, ampak zazna krvavitve iz celega prebavnega trakta. Tri dni pred testiranjem morajo preiskovanci upoštevati primerno dieto: brez rdečega mesa ali živil bogatih s krvjo, saj lahko zvišujejo delež lažno pozitivnih testov; uživati morajo prehrano bogato z vlakninami (žitarice, sadje in zelenjava), kar pripomore k aktiviranju tihih lezij, uživali naj ne bi preparatov vitamina C za več kot 250 mg/dan vključujoč količine zaužite s hrano, saj to zvišuje delež lažno negativnih testov in nesteroidnih antirevmatikov ali antikoagulacijskih zdravil, ki lahko izzovejo krvavitve in zvišujejo delež lažno pozitivnih testov. Največja pomanjkljivost testa z gvajakom je v njegovi premajhni občutljivosti in specifičnosti za RDČD<sup>26-28</sup>.

Imunokemični test zazna protitelesa, ki so specifična za človeški hemoglobin. Slabost testa je v dokaj visoki ceni, vendar omogoča avtomatično odčitavanje rezultata, kar pomeni obdelavo velikega števila testov naenkrat ob standardnih pogojih in zagotavljanje visoke kakovosti. V primerjavi z gvajak testom zazna večji delež polipov

in karcinomov, čemur je presejanje tudi namenjeno v smislu zgodnjega odkrivanja patologije. Poleg tega je test bolj specifičen za prikrito krvavitev v predelu debelega črevesa in danke. Od udeleženca presejanja test ne zahteva dodatnih priprav v smislu diete in ni prepreči uživanja zdravil.

Strokovna javnost se vse bolj nagiba k uporabi imunokemičnega testa za namene presejanja za RDČD, saj ima v primerjavi z gvajakom boljše razmerje med občutljivostjo in specifičnostjo testa, kar omogoča odkrivanje tistih udeležencev presejanja, ki imajo večjo verjetnost malignih sprememb. V večjem deležu se zmanjša tudi umrljivost<sup>16,26-32</sup>. Imunokemične teste v namene presejanja RDČD uporabljajo na Japonskem in Avstraliji, na uvedbo se pripravljajo tudi v Franciji, Angliji in Kanadi<sup>33</sup>.

Mednarodne analize stroškovnega izkoristka (*cost benefit*) kažejo, da se je presejalni test na prikrito krvavitev v blatu z vidika stroškov v primerjavi z ostalimi presejalnimi metodami, kot so fleksibilna sigmoidoskopija, enkratna kolonoskopija in rentgensko slikanje z uporabo kontrastnega sredstva, izkazal kot najbolj primeren za zgodnje odkrivanje RDČD. Z uporabo statističnih modelov v zdravstveni ekonomiji so ocenili, da stane presejanje s testom na prikrito krvavitev v blatu 8.900 EUR/prihranjeno leto življenja v primerjavi s situacijo brez presejanja. Ocenjeni strošek presejanja je bistveno nižji v primerjavi z 30.000 EUR, kot jih je večina evropskih držav pripravljena plačati za prihranjeno leto življenja<sup>34-38</sup>.

### Ocena sedanjega obvladovanja zdravstvenega problema v Sloveniji

Breme RDČD je v Sloveniji velik javnozdravstveni problem, kar je razvidno iz visoke incidence, prevalence in stopnje umrljivosti ter slabšem 5-letnem preživetju bolnikov v primerjavi z državami EU. Delež odkritih

primerov bolezni v omejenem stadiju pada, delež odkritih primerov bolezni v napredovalem in razsejanem stadiju pa narašča že od leta 1983. Leta 2003 je bil delež odkritega raka debelega črevesa v omejenem stadiju le 12% in raka danke 16%. Iz česar isledi, da imamo zelo neugodno razmerje med omejeno in napredovalo oziroma razsejano obliko bolezni. Do sedaj v Sloveniji organiziranega programa presejanja za RDČD še ni bilo<sup>5,39-44</sup>.

### Predlog programa presejanja v Sloveniji

Implementacija presejalnega programa zahteva za izvajanje, podporo in spremljanje ustrezne organizacijske ter informacijske strukture na nacionalni in lokalni ravni. Izkušnje iz tujine kažejo, da je za izvajanje presejalnega programa najbolj smiselno vzpostaviti centralno enoto in centralni laboratorij, ki skrbita za vse postopke znotraj presejalnega programa, kar je is staljša nadzora kakovosti, stroškovne učinkovitosti in porabe sredstev tudi najbolj smotno.

Pred uvedbo programa presejanja za RDČD z uporabo imunokemičnega testa na nacionalni ravni predlagamo izvedbo pilotnega programa. kTa bo omogočil proučitev izvedljivosti programa, testiranje vseh členov v algoritemski shemi programa presejanja, opredelitev šibkih členov, oceno dejanskih finančnih stroškov, iz katerih bomo lahko natančneje ocenili obseg stroškov za nacionalno raven ter deleža odkrite patologije pri izvedbi imunokemičnega testa in kolonoskopije. Udeležba v programu presejanja je za ciljno populacijo brezplačna, saj bomo sredstva za izvajanje zagotovili iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja (plačnik bo javni zdravstveni sklad pri Zavodu za zdravstveno zavarovanje RS).

Če bo program potrjen na Zdravstvenem svetu pri Ministrstvu za zdravje, bodo v letu 2007 potekale priprave na vzpostavitev pro-

grama presejanja v dveh pilotnih regijah, ki predstavljata urbano in ruralno okolje. S tem bomo omogočili testiranje programa na ciljnih populacijah z različnimi socialno-ekonomskimi kazalniki v enem ciklusu presejanja, kar pomeni dve leti (2008-2009). V pilotnih regijah bo v program presejanja vključena ciljna populacija, v starosti 50-69 let na področju Zdravstvene regije Pomurje in enako velika populacija iz območja Mestne občine Ljubljana. Velikost vzorcev smo določili s pomočjo javno dostopnih podatkov o populaciji v Sloveniji na dan 31.12.2005<sup>45</sup>. Del ciljne populacije (po ocenah gastroenterološke stroke okrog 20%) je že v obravnavi zaradi simptomov ali pa ima že razvito bolezen in se presejanja ne bo udeležila. Pričakovana optimalna odzivnost udeležbe v presejalnem programu je 70%.

Od udeležencev presejanja pričakujemo aktivno sodelovanje s tem, da bodo doma odvzeli vzorce blata. Vzorci bodo v posebni embalaži poslani po pošti v centralni laboratorij, kjer bodo naredili analizo na prikrito krvavitev z uporabo aparata za avtomatično odčitavanje rezultatov<sup>46</sup>. Rezultate testa bo laboratorij posredoval centralni enoti, ki bo skrbela za vse postopke v programu presejanja: pridobivanje vzorca populacije, pošiljanje vabil in testov, zbiranje podatkov presejanja in rezultatov preiskav, obveščanje udeležencev in izbranih zdravnikov v osnovnem zdravstvenem varstvu o rezultatih presejanja.

Po literaturi je ob uporabi imunokemičnega testa pričakovati 4-6% pozitivnih testov. Osebe s pozitivnim testom bomo napotili na kolonoskopijo, ki jo strokovna literatura priporoča kot diagnostično metodo za zgodnje odkrivanje premalignih lezij in hkrati omogoča takojšnjo odstranitev prisotnih polipov in po potrebi biopsijo.

Po posvetu z gastroenterologi pričakujemo v Sloveniji 5% pozitivnih testov. V Tabeli 1 je za Slovenijo prikazano število kolonoskopij na leto, ki bi jih v že obsto-

**Tabela 1.** Število dodatnih kolonoskopij/leto, ki bi jih lahko dodatno opravili v že obstoječih centrih za kolonoskopije po zdravstvenih regijah (vir: prof.dr. Borut Štabuc dr.med., predstojnik Kliničnega oddelka za gastroenterologijo, Klinični center Ljubljana).

Zdravstvena regija	Dodatne kolonoskopije
Celje	2275
Koper	582
Kranj	935
Ljubljana	2633
Maribor*	1020
Murska Sobota	450
Nova Gorica	640
Novo mesto	338
Ravne na Koroškem	660
<b>SKUPAJ</b>	<b>9533</b>

\*Številka ni dokončna

ječih centrih za izvajanje kolonoskopij, v bolnišnicah in pri zdravnikih zasebnikih s koncesijo, gastroenterologi zmogli v enem letu dodatno opraviti. Porazdelitev potreb dodatnih kolonoskopij po posameznih zdravstvenih regijah predstavlja Tabela 2.

Enako obremenitev zdravstvenega sistema pričakujemo tudi v drugem letu presejalnega programa ob domnevi, da je populacija stabilna. Generacija 50-letnikov, ki vsako leto vstopa v program presejanja, dodatno ne obremenjuje sistema, saj hkrati generacija 70-letnikov izstopa iz programa. Delež potrebnih imunokemičnih testov se bo z leti trajanja programa zmanjševal na račun deleža negativnih kolonoskopij, ki zahtevajo ponovno testiranje z imunokemičnim testom šele čez 10 let. Po modelu Francije, ki je izvedla presejanje za RDČD z uporabo imunokemičnega testa v Normandiji na populaciji 7421 odraslih v starosti 50 do 74 let domnevamo, da lahko pričakujemo pri 56% izvedenih kolonoskopij sledečo patologijo: 20% adenomov manjših kot 1 cm, 30% adenomov večjih kot 1 cm in 6% karcinomov

**Tabela 2.** Ciljna populacija za program presejanja RDČD v starosti 50-69 let in ocena števila kolonoskopij za obdobje enega leta na nacionalni ravni

Zdravstvena regija	Populacija 50-69 let	80% populacije 50-69 let	70% odziv 80% populacije v 2 letih	70% odziv 80% populacije v 1 letu	Imunokemični test 5% pozitiv FOBT = kolonoskopij/ leto
Celje	70.574	56.459	39.521	19.761	988
Koper	35.800	28.640	20.048	10.024	501
Kranj	46.640	37.312	26.118	13.059	653
Ljubljana	145.853	116.682	81.678	40.839	2.042
Maribor	80.271	64.217	44.952	22.476	1.124
Murska Sobota	29.816	23.853	16.697	8348	417
Nova Gorica	25.302	20.242	14.169	7.085	354
Novo mesto	29.885	23.908	16.736	8.368	418
Ravne na Koroškem	17.486	13.989	9.792	4.896	245
<b>SKUPAJ</b>	<b>481.627</b>	<b>385.302</b>	<b>269.711</b>	<b>134.856</b>	<b>6.743</b>

(delež odkritih karcinomov v populaciji, ki se bo udeležila presejanja pa 0,3%) in to je delež bolnikov, ki bodo potrebovali nadaljnje zdravljenje<sup>15</sup>. Osebe z odkrito patologijo bomo v skladu s strokovnimi smernicami in klinično prakso napotili na dodatne diagnostične preiskave in zdravljenje.

Osebe vključene v program presejanja, bodo vabljeni v program vsaki dve leti, kar pomeni, da bo vsak, ki je ob vstopu v presejanje star 50 let, do svojega 69. leta vabljen skupaj desetkrat, nato bo iz organiziranega programa presejanja izstopil. Kljub priporočilom Evropske komisije, da organizirani program presejanja za RDČD izvajamo za populacijo v starosti 50-74 let, smo se po dogovoru z delovno skupino odločili za starostno skupino 50-69 let. Če se bo izkazalo, da je program presejanja izvedljiv in imamo

dovolj veliko kapacitet za izvedbo dodatnih kolonoskopij, lahko naknadno priključimo še starostno skupino 70-74 let, kar bi bilo smiselno, saj incidenca RDČD s starostjo raste in je največja po 70. letu starosti.

Optimalno odzivnost populacije (70%) sicer na začetku programa ne pričakujemo, vendar lahko z večanjem ozaveščenosti z leti pričakujemo doseg ciljne odzivnosti. Dvig ozaveščenosti populacije in doseg ciljne odzivnosti bomo poskusili doseči z obsežno nepretregano medijsko aktivnostjo, ki bo spremljala implementacijo programa presejanja v pilotnih regijah in na nacionalni ravni.

Ciljna skupina za presejanje je asimptomatična populacija v starosti 50-69 let, kar pomeni za obdobje enega ciklusa presejanja dveh let v pilotnih regijah 59.632 prebivalcev (na nacionalni ravni 481.627)<sup>45</sup>.

Ocenjeno je, da je približno 20% ciljne populacije že v obravnavi pri gastroenterologih zaradi ugotovljenih težav in se ne bodo vključili v presejalni program. To pomeni, da bo dejanska ciljna populacija za presejanje verjetno le 80%, kar je v pilotnih regijah 47.706 prebivalcev (na nacionalni ravni 385.302). Po izkušnjah Finske, ki izvaja presejanje za RDČD na nacionalni ravni in ima med vsemi državami s podobnim programom najboljši odziv pri udeležbi v presejanju, kar je 70%, bi to predstavljalo za pilotne regije 33.394 prebivalcev (za nacionalno raven 269.711) za presejanje v obdobju dveh let. V enem letu bi to pomenilo v pilotnih regijah 16.696 preiskav blata na prikrito krvavitev (na nacionalni ravni 134.856) (Tabela 2). Pričakujemo 5% pozitivnih imunokemičnih testov, kar pomeni za pilotni regiji 834 dodatnih kolonoskopij na leto (na nacionalni ravni 6.743).

### Časovni načrt predlagane novosti

#### *Leto 2007*

Obdobje priprav na izvedbo programa presejanja v pilotnih regijah, vzpostavitev centralne enote za vodenje in upravljanje programa presejanja za RDČD, izdelava in implementacija računalniškega programa za zbiranje podatkov od vseh udeleženih partnerjev v presejanju, medijska aktivnost, zagotovitev organizacijske in informacijske infrastrukture, priprava vzorca v pilotu, izbira centralnega laboratorija, nabava testov in strojne opreme za odčitavanje testov, informiranje in izobraževanje ključnih strokovnjakov in partnerjev vključenih v pilot.

#### *Leto 2008-2009*

Izvajanje programa presejanja v pilotnih regijah (Zdravstvena regija Murska Sobota in Mestna občina Ljubljana), medijska aktivnost.

#### *Leto 2010*

Obdobje analize rezultatov iz pilotnih regij in priprava na implementacijo programa presejanja za nacionalno raven, medijska aktivnost.

#### *Leto 2011-2012*

Prvi cikel programa presejanja na nacionalni ravni, medijska aktivnost.

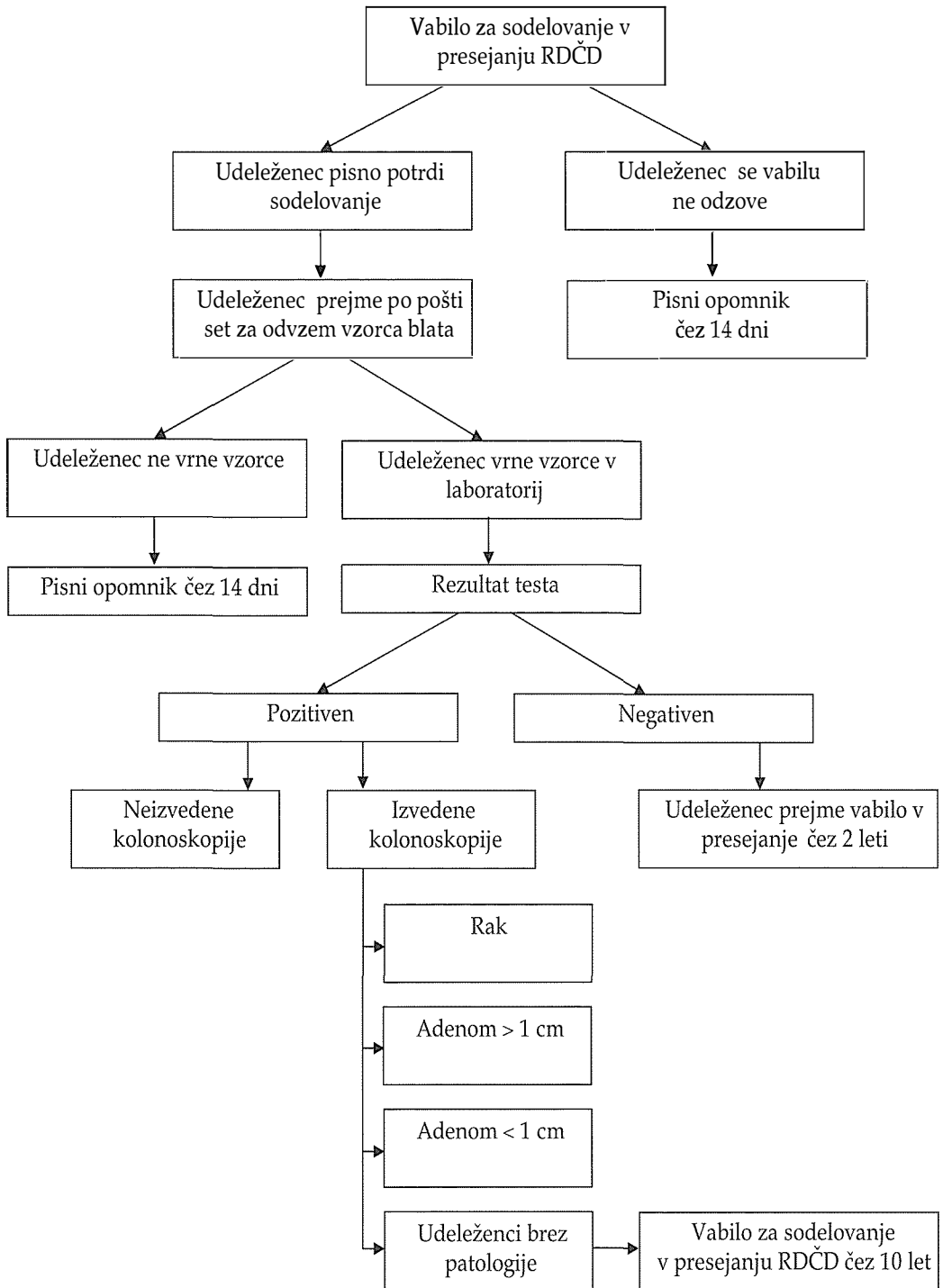
#### *Leto 2013-2014*

Cikli programa presejanja na nacionalni ravni si sledijo na dve leti, vsako leto je vključene polovica ciljne populacije, medijska aktivnost.

### Postopek presejanja

Izvajanje programa presejanja v pilotnih regijah in na nacionalni ravni ne zahteva spremembe uveljavljene organizacijske sheme zdravstvene službe v zdravstvenih zavodih.

Po izkušnjah držav, ki imajo organiziran program presejanja RDČD, kot so Finska, Francija, Anglija, Španija (Katalonija) in Izrael, predlagamo, da se program presejanja tako v pilotni raziskavi kot tudi na nacionalni ravni organizira, izvaja in upravlja s centralnega mesta na nivoju Slovenije. Center za organizirano presejanje RDČD bo skrbel za nabor ciljne populacije, obveščanje in vabljenje ciljne populacije v program presejanja, zbiranje podatkov o rezultatih testov in nadaljnjih preiskav, obveščal o rezultatih testa preiskovance in njihove izbrane zdravnike, sodeloval s centralnim laboratorijem, ki bo skrbel za analizo testov, saj je s tem možno zagotoviti visoko in enako kakovost preiskav za vse vzorce blata, ki bodo testirani. Center bo s svojo epidemiološko enoto skrbel tudi za spremljanje kazalcev kakovosti in uspešnosti presejanja za RDČD.



Slika 1. Protokol programa presejanja za raka debelega črevesa in danke.



Predlagamo ustanovitev centra za upravljanje programa presejanja za RDČD v okviru CINDI Slovenija, nacionalnega programa promocije zdravja in preprečevanja kroničnih nenalezljivih bolezni, ter sodelovanje strokovnih sodelavcev različnih specialnosti (predstavniki območnih Zavodov za zdravstveno varstvo, izbrani zdravniki na nivoju osnovnega zdravstvenega varstva, gastroenterologi, internisti, kirurgi, onkologi,...) in sodelovanje nacionalnih, regionalnih in lokalnih institucij (Ministrstvo za zdravje, Zavod za zdravstveno zavarovanje RS, Register raka RS,...), nevladnih organizacij in medijev. Finančna sredstva za izvedbo pilota in nacionalnega programa presejanja za RDČD mora zagotoviti Zavod za zdravstveno zavarovanje RS.

Sodelovanje zdravnikov družinske/splošne medicine, medicinskih sester osnovnega zdravstvenega varstva in sodelavcev v zdravstveno vzgojnih centrih zdravstvenih domov je eden od pomembnih elementov programa presejanja, saj bodo imeli ključno vlogo pri dosegu čim večje odzivnosti vabljenе populacije v program presejanja. Vloga zdravnikov družinske/splošne medicine bo v ozaveščanju opredeljene populacije varovancev o prednostih presejanja in motiviranju za vključevanje v program, ko le ta prejme vabilo. Vprašanje o vključevanju ciljne populacije v presejanje RDČD in motivacija za sodelovanje bo sestavni del že obstoječega preventivnega programa za srčno žilne in druge kronične bolezni odraslih v ambulantah splošnih/družinskih zdravnikov, ki ga opravljajo za moške v starosti 35 – 65 let in ženske v starosti 45 do 70 let, vsakih pet let. Zdravniki bodo vključeni v spremljanje, napotitev na kolonoskopijo in po potrebi na nadaljnje zdravljenje pri varovancih s pozitivnim testom na prikrito krvavitev v blatu.

Pomembno vlogo pri informiranju, ozaveščanju in motiviranju ciljne populacije za vključevanje v presejalni program bodo

imeli tudi strokovnjaki javnega zdravja v obstoječi mreži javno zdravstvenih ustanov. Postopek organiziranega programa presejanja prikazuje Slika 1. Na njej vidimo, da

- izbrane v ciljni skupini povabimo, da pošljejo vzorec blata na preiskavo,
- če je test negativen, testiranje ponovimo čez 2 leti,
- če je test pozitiven, je potrebna napotitev na kolonoskopijo v skladu s protokolom programa presejanja,
- če je kolonoskopija negativna, testiranje s testom ponovimo čez 10 let,
- če je kolonoskopija pozitivna, je potrebna obravnava v skladu s strokovnimi smernicami in klinično prakso.

### Zaključki

RDČD je poleg raka materničnega vratu in raka dojke tretji rak, pri katerem je smiselno uvesti organizirano sekundarno preventivo (presejanje). S tem ukrepom bi zmanjšali njegovo pojavnost in umrljivost. Večanje deleža odkritih primerov bolezni v omejenem stadiju bi bistveno zmanjšalo stroške zdravljenja. Glede na podatke in dejstva, ki so jih potrdili izsledki številnih raziskav, bi moralo Ministrstvo za zdravje sprejeti dejstvo, da je RDČD preprečljiva bolezen in bi moralo takoj začeti s pripravami na uvedbo presejanja.

### Literatura

1. Screening for colorectal cancer. V: Stewart BW, Kleihues P, editors. *World cancer Rreport*. Lyon: IARC Press.; 2003. p. 163-66.
2. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; **48**: 1635-40.

3. Gastrointestinal cancers. In: *The Burden of Gastrointestinal Diseases*. New York: American Gastroenterological Association; 2001. p. 51-9. Pridobljeno 9. 6. 2006 s spletne strani: <http://www.gastro.org/user-assets/Documents/burden-report.pdf>
4. Rhodes JM. Colorectal cancer screening in the UK: joint position statement by the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Physicians and the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Gut* 2000; **46**: 746-68.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC CancerBase No. 5. version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
6. Sholefield JH. ABC of colorectal cancer: screening. *Br Med J* 2000; **321**: 1004-6.
7. Hobbs FD. ABC of colorectal cancer: the role of primary care. *BMJ* 2000; **321**: 1068-70.
8. Crespi M, Lisi D. Is colorectal cancer screening by fecal occult blood feasible? *Ann Oncol* 2002; **13**: 47-50.
9. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 132-41.
10. Proposal for a Council recommendation on cancer screening. Commission of the European Communities. 2003/0093(CNS). Pridobljeno 9.6.2006 s spletne strani: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_determinants/genetics/documents/com\\_2003\\_0230\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_en.pdf)
11. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; **16**: 481-8.
12. Rozen P. Colorectal cancer in Europe – the size of the problem and screening practices. Pridobljeno 9.6.2006 s spletne strani: <http://www.touchbriefings.com/pdf/1134/ACF1A8D.pdf#search=%22rozen%20colorectal%20cancer%20in%20europe%22>.
13. Herbert C, Launoy G, Thezee Y, Maurel J, Richir B, Reaud JM, et al. Participant's characteristics in a French colorectal cancer mass screening campaign. *Prev Med* 1995; **24**: 498-502.
14. Launoy G, Herbert C, Vallee JP, Desoubreux N, Reaud JM, Ollivier V, et al. Mass screening for colorectal cancer in France. Experience in 165.000 people in the department of Calvados. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; **20**: 228-36.
15. Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AVN, Bouvier VM, et al. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Int J Cancer* 2005; **115**: 493-96.
16. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S, et al. Comparison of guaiac-based and an immunochemical fecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. Pridobljeno 8. 8. 2006 s spletne strani: <http://www.gut.bmjournals.com>
17. Atkin W. Implementing screening for colorectal cancer. *BMJ* 1999; **319**: 1212-3.
18. UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *BMJ* 2004; **329**: 133-5.
19. Malila N, Annttila A, Hakama M. Colorectal cancer screening in Finland: details of the national screening programme implemented an Autumn 2004. *J Med Screen* 2005; **12**: 28-32.
20. Gnauck R. Screening for colon cancer in Germany. *Tumori* 1995; **81**: 30-7.
21. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A, et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**: 347-57.
22. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley M, Schuman LM, et al. Reducing mortality for colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Eng J Med* 1993; **328**: 1365-71.
23. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; **348**: 1472-7.
24. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; **348**: 1467-71.
25. Sholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of fecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; **50**: 840-4.
26. Young GP. Fecal immunochemical tests (FIT) vs. Office-based guaiac fecal occult blood test (FOBT). Pridobljeno 9.6.2006 s spletne strani: <http://www.practicalgastro.com/pdf/june04/youngarticle.pdf>

27. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening AMD secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; **48**: 1635-40.
28. Simon JB, Fletcher RH. Should all people over the age 50 have regular fecal occult blood tests? *N Eng J Med* 1998; **338**: 1151-5.
29. Young GP, Rozen P. Fecal immunochemical tests (FITs) for hemoglobin: a paradigm shift in noninvasive fecal screening tests for colorectal cancer. *World Gastroenterology News* 2006; **11**: 22-4.
30. Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, et al. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer* 1995; **61**: 465-9.
31. Saito H, Soma Y, Nakajima M, Koeda J, Kawaguchi H, Kakizaki R, et al. A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with Hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncol Rep* 2000; **7**: 815-9.
32. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratosi Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; **129**: 422-8.
33. Allison JE. Colon cancer screening guidelines 2005: the fecal occult blood test option has become a better FIT. *Gastroenterology* 2005; **129**: 745-8.
34. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost effectiveness. *Risk Anal* 1995; **15**: 369-90.
35. Steele RJC, Gnauck R, Hrcka R, Kronborg O, Kuntz C, Moayyedi P, et al. Methods and economic considerations. Report from the ESGE/UEGF workshop on colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2004; **36**: 349-53.
36. Berchi C, Bouvier V, Reaud JM, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ* 2004; **13**: 227-38.
37. Haug U, Brenner H. A simulation model for colorectal cancer screening: potential of stool tests with various performance characteristics compared with screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**: 422-28.
38. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000; **284**: 1954-61.
39. *Incidenca raka v Sloveniji* 2001. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2004.
40. *Incidenca raka v Sloveniji* 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2006.
41. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji* 1983-1997. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
42. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, et al. Eurocare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003; **14**: 128-49.
43. Markovič S, Repše S, Heijnen S. *Obvladovanje kolorektalnega karcinoma*. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2002.
44. Pompe Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka širokega črevesa in danke v Sloveniji. In: Repše S, editor. *Kirurgija širokega črevesa in danke*. Zbornik simpozija. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola; 1996. p. 79-85.
45. Statistični urad Republike Slovenije. Pridobljeno 9.6.2006 s spletne strani: [http://www.stat.si/tema\\_demografsko.asp](http://www.stat.si/tema_demografsko.asp)
46. Prezelj M. *Priporočeni postopki za transport krvnih in drugih diagnostičnih vzorcev*. Ljubljana: Slovensko združenje za klinično kemijo; 2006.



## Odkrivanje in preprečevanje zgodnjih oblik raka debelega črevesa in danke

Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Slovenija

**Izhodišča.** Rak debelega črevesa in danke (RČD) je eden najpogostejših rakov v razvitem svetu. 35% vseh rakov DČD nastane zaradi prirojene nagnjenosti, ostali pa zaradi posrednega ali neposrednega vpliva okolja in načina življenja. V diagnostičnem postopku sta na prvem mestu natančna anamneza in klinični pregled. Hemotest, test na prikrito krvavitev ima pomembno vlogo pri presejanju. Kolonoskopija je najpomembnejša diagnostična metoda, ki omogoča natančen pregled sluznice črevesa in biopični odvzem tkiva ter polipov za histološko preiskavo. Rentgenske in ultrazvočne preiskave so pomembne pri določanju predoperativnega stadija bolezni.

**Zaključki.** Pri ogroženih skupinah ljudi lahko zbolewnost in umrljivost zaradi raka debelega črevesa in danke zmanjšamo le z rednimi kolonoskopskimi pregledi po najnovejših mednarodnih priporočilih.

**Ključne besede:** debelo črevo in danka, novotvorbe – preprečevanje in nadzor; debelo črevo, polipi; kolonoskopija

### Uvod

Rak debelega črevesa in danke (DČD) je najpogostejši rak v razvitem svetu in v Sloveniji<sup>1</sup>. V Sloveniji incidenca raka DČD v zadnjih petdesetih letih stalno narašča. Strm porast incidence opažamo v zadnjih petnajstih letih, ko se je le ta podvojila. Med letom 1993 in 1997 je bila povprečna incidenčna stopnja raka DČD 48,2/100.000 moških in 41,7/100.000 žensk, med letoma 1998 in 2002 pa 62,7/100.000 moških in 46,9/100.000 žensk. Leta 1998 je bilo po

podatkih Registra raka za Slovenijo 684 novih primerov raka DČD (372 pri moških in 312 pri ženskah). Leta 2003 je bilo 1215 novih primerov raka DČD (684 pri moških in 531 pri ženskah). V tem letu je bila incidenca raka DČD 69,9/100.000 moških in 52/100.000 žensk<sup>2,3</sup>.

Zbolewnost narašča s starostjo prebivalcev, saj je opazen strm dvig incidence po 45 letu starosti. Leta 2003 smo ugotovili 46 primerov raka DČD pri moških mlajših od 50 let in 30 primerov pri ženskah mlajših od 50 let. Največ primerov raka DČD pri moških je bilo registriranih po 70. letu starosti (322 novih primerov). V starosti 50 do 70 let je bilo registriranih 310 novih primerov. Pri ženskah je bilo največ primerov raka DČD registriranih po 70. letu starosti

Avtorjev naslov: prof. dr. Borut Štabuc, dr.med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana, Slovenija; telefon: +386 1 522 2113; faks: +386 1 433 41 90; e-pošta: borut.stabuc@kclj.si

(284 novih primerov). V starosti med 50 in 70 let je bilo registriranih 216 novih primerov raka<sup>3</sup>.

Relativno 5-letno preživetje bolnikov z rakom DČD se postopoma izboljšuje, predvsem zaradi večjega odstotka zdravljenih bolnikov, izboljšanja operacijskih tehnik, pooperativne nege in sodobnejšega onkološkega zdravljenja. Stadij bolezni ob diagnozi, ki je najpomembnejši napovedni dejavnik za preživetje, se v zadnjih letih ni bistveno spremenil. Zato je glede na podatke študije EUROCARE preživetje naših bolnikov še vedno pod evropskim povprečjem<sup>4</sup>. Leta 2003 je imelo lokalno omejenega raka 14% bolnikov, lokalno napredovalnega (zasevki v občrevesnih bezgavkah) 60% in raka z zasevki v oddaljenih organih 26% bolnikov. 5-letno preživetje bolnikov z lokalno omejenim rakom je skoraj 100%, bolnikov z lokalno napredovalnim rakom 50%, bolnikov z zasevki v oddaljenih organih pa je manjše od 10%<sup>3</sup>.

Preživetje naših bolnikov lahko izboljšamo le z boljšo zgodnjo diagnostiko in s presejanjem. Glede na izkušnje s presejanjem drugih rakov bomo s presejanjem raka DČD na nivoju cele države pričeli šele čez nekaj let. Vendar moramo že sedaj osvestiti laično in strokovno javnost o pomenu zgodnje diagnostike raka DČD, še posebej pri bolj ogroženih skupinah ljudi.

### **Etiopatogeneza raka debelega črevesa in danke**

Genetske<sup>5,6</sup>, eksperimentalne<sup>7</sup> in epidemiološke raziskave<sup>8</sup> kažejo, da rak DČD nastane zaradi prirojene nagnjenosti in zaradi dejavnikov okolja. Meta analiza 27 kliničnih raziskav je pokazala, da so družinska obremenjenost z rakom DČD in dedno pogojene bolezni z adenomatoznimi polipi, kot sta družinska adenomatozna polipoza debelega črevesa in družinski ne-

polipozni tip raka vzrok za nastanek 35% vseh rakov DČD. 65% vseh rakov nastane zaradi neposrednih in posrednih škodljivih dejavnikov okolja in načina življenja<sup>9</sup>. Do sedaj niso dokazali, da tveganje za rakom DČD bistveno povečuje energetska bogata prehrana, ki vsebuje veliko mesa, maščob in beljakovin, in da tveganje za rakom zmanjšuje prehrana z žitaricami, zelenjavo in sadjem, ki vsebuje veliko vlaknin in vitaminov A, C, D ter kalcija. Raziskovalci niso enotnega mnenja glede škodljivega vpliva alkohola na pojavljanje raka, bolj ga povezujejo s kajenjem in zmanjšano telesno dejavnostjo<sup>10</sup>.

Populacijske raziskave so odkrile, da ima 40 do 50% ljudi starejših od 50 let polipe v debelem črevesu in da s starostjo njihovo število narašča. Najpogostejši polipi v debelem črevesu so adenomi, ki jih uvrščamo med prekancerone lezije. Večina kolorektalnih rakov nastane iz adenomov, ki so lahko polipoidni, širokobazni, sesilni ali vgreznjeni. Lahko so solitarni ali multifokalni. Po definiciji so vsi adenomi displastični. Histološko se delijo v tubularne, tubulovilozne, vilozne in široko bazne ali vgreznjene lezije. Glede na stopnjo displazije jih po WHO delimo v adenome z nizko stopnjo displazije, v adenome z visoko stopnjo displazije in adenome z invazivnim rakom. Tveganje za raka je odvisno od histološke zgradbe, velikosti in stopnje displazije v adenomu. Tveganje za raka je pri adenomih manjših od 1cm 1%, pri adenomih velikih 1 do 2 cm 10% in pri adenomih večjih od 2 cm 20 do 53%. V 15 letih maligno alterira 5% adenomov z nizko stopnjo displazije in 27% adenomov z visoko stopnjo displazije, ki so manjši od 1cm ter 25 do 85% viloznih adenomov (11).

*Hiperplatične polipe* po novi WHO klasifikaciji zaradi mutacij v onkogenih in zaviralnih genih uvrščamo v prekancerone. Običajno so manjši od 5 mm, so sesilni in

se v 15 do 86% pojavljajo predvsem v sigmi in danki. Zelo redko maligno alterirajo. Mešane hiperplastično adenomatozne polipe najdemo v 0,6 do 36% adenomatoznih polipih. Normalne ali displastične aberantne spremembe v kriptah (aberant crypt foci) nastajajo v zgodnjem obdobju kancerogeneze<sup>11</sup>.

Med adenome z invazivnim rakom uvrščamo *carcinoma in situ* in *intramukozni rak*, ki ne metastazirata ter *invazivni rak*. *Maligni polip* je adenom z rakom, ki ne glede na odstotek preraščenosti polipa z rakom, raste preko muskularis mukoze v submukozo<sup>11</sup>.

Žlezni rak (adenokarcinom) predstavlja 90% vseh kolorektalnih rakov. Če je v karcinomu več kot polovica mucinozne oziroma pečatnocelične komponente, govorimo o *mucinoznem* (koloidnem) in *pečatnoceličnem karcinomu*. Redkejši so *skvamozni* (epidermoidni), *adenoskvamozni*, *drobnoocelični* in *nediferencirani* karcinom. Glede na stopnjo malignosti jih delimo v gradus 1 (dobro diferencirani), gradus 2 (srednje diferencirani), gradus 3 (slabo diferencirani) in gradus 4 (nedefirencirani).

## Diagnostični postopki in zamejitev bolezni

### Anamneza

V diagnostičnem postopku je na prvem mestu natančna družinska in osebna anamneza. S pomočjo usmerjene anamneze ugotovimo morebitne nevarnostne in morebitne dednostne dejavnike. Pri vsakem bolniku, starejšem od 40 let, ki ima anemijo zaradi pomanjkanja železa, neznačilne bolečine v trebuhu, spremembe v defekacijskem ritmu in ki je opazil kri na blatu, moramo posumiti na raka. Pregled s prstom je poleg splošnega kliničnega pregleda sestavni del kliničnega pregleda. Z enostavno in nebolečo preiskavo lahko ugotovimo več kot 30% vseh rakov DČD.

### Hemotest

S hemotestom odkrivamo prikrita (okultna) krvavitve v blatu. Krvavitve iz tumorja so pogosto le občasne, zato moramo test ponoviti vsaj 3-krat. Bolniki morajo 2 do 3 dni pred testom uživati hrano, ki ne vsebuje rdečega mesa ali živil bogatih s krvjo, sadja in zelenjave, ki vsebuje veliko C vitamina, ne smejo jemati nesteroidnih protivnetnih zdravil in aspirina. Priporočamo pa uživanje veliko stročnic in žitaric, ki lahko mehanično povzročijo krvavitev iz polipov. Negativen rezultat ne pomeni, da bolnik nima raka in da ob kliničnem sumu na raka ni potrebna nadaljnja diagnostika. Zadnji rezultati velikih kliničnih raziskav so pokazali, da je hemotest negativen pri 20 do 30 % bolnikov z rakom DČD in pri 80 % bolnikov z adenomatoznimi polipi. Hemotest je pozitiven pri 1 do 5% neselekcijiranih oseb starejših od 50 let. Pozitivna reakcija testa je indikacija za nadaljnjo endoskopsko diagnostiko. Med preiskovanci s pozitivnim hemotestom ugotovimo raka pri 2 do 10% in adenome pri 20 do 30%. Hemotest najpogosteje uporabljamo v presejanju. Pozitivna reakcija se pojavi v prisotnosti 10 ali več µg Hb/g blata, kar je približno 5-krat več od povprečne fiziološke izgube krvi<sup>12,13</sup>.

### Laboratorijske preiskave krvi

S krvnimi preiskavami ne moremo ugotoviti bolezni. Spremembe v celotni krvni sliki, diferencialni beli krvni sliki in sedimentaciji eritrocitov so neznačilne. Med tumorskimi označevalci je edino karcinoembrionični antigen (CEA) klinično pomemben, vendar je zvišan le pri 60 % bolnikov z rakom DČD. Karboanhidratni antigen 19-9 (CA 19-9) je zvišan le pri 20 do 40% bolnikov. Zaradi premajhne občutljivosti in specifičnosti CEA in CA 19-9 ne uporabljamo v zgodnji diagnostiki ali kot presejalni test za odkrivanje asimptomatskih bolnikov.

Tabela 1. Stadij črevesnega raka po UICC TNM klasifikaciji

Stadij	T (tumor)	N (bezgavke)	M (zasevki)	Dukes
I.	T1, T2	N 0	M 0	A
II.	T3, T4	N 0	M 0	B
III.	Vsak T	N 1, N 2	M 0	C
IV.	Vsak T	Vsak N	M 1	D

### Endoskopska diagnostika

Endoskopija debelega črevesa in danke (rektoskopija, sigmoidoskopija, kolonoskopija) je najbolj pomembna diagnostična metoda v odkrivanju raka DČD. Omogoča natančen pregled sluznice črevesa in biopsični odvzem tkiva ter polipov za histološko preiskavo. S pomočjo endoskopije lahko opišemo velikost in lego tumorja ter obliko tumorske rasti. Velike multicentrične raziskave so pokazale, da je le pri 5 % kolonoskopskih preiskav mogoč lažno negativen rezultat. Pri kolonoskopiji je potrebna natančnost predvsem pri izvlečenju kolonoskopa. Ta del preiskave mora v povprečju trajati dalj kot 7 minut<sup>14</sup>.

Endoluminalni endoskopski ultrazvok uporabljamo v specializiranih ustanovah za določitev lokalne razširjenosti raka, kar je pomembno pri načrtovanju zdravljenja.

### Rentgenske in ultrazvočne preiskave

Dvojno kontrastne irigografije zaradi velikega odstotka lažno negativnih rezultatov in zaradi tega, ker ne omogoča histološke potrditve bolezni, le redko uporabljamo v diagnostiki raka DČD. Z ultrazvočno preiskavo trebuha ali z računalniško tomografijo lahko odkrijemo večje tumorje v trebuhu ter zasevke v abdominalnih bezgavkah in jetrih. Vendar to ni preiskava za zgodnje odkrivanje raka.

V zadnjem času pri odkrivanju raka DČD uporabljamo tudi virtualno kolonoskopijo. To je tridimenzionalna računalniška tomografija, ki skupaj s kolonografijo

omogoča natnačno lokalizacijo tumorja v črevesu.

Stopenjsko diagnostiko prikazujemo na sliki 1.

### TNM klasifikacija in zamejitev bolezni

Rak DČD običajno raste infiltrativno, zaseva limfogeno v bezgavke in hematogeno v druge organe, najpogosteje v jetra. Za izbiro primerne načina zdravljenja in napovedovanja poteka bolezni je potrebna enotna klasifikacija bolezni. Danes največ uporabljamo UICC TNM klasifikacijo, s katero opredelimo globino vraščanja tumorja oziroma preraščanja črevesne stene, zasevke v regionalnih bezgavkah in oddaljene zasevke (Tabela 1). T1 pomeni, da tumor vrašča v submukozo, T2 pomeni, da tumor vrašča v mišične sloje črevesne stene (lamino muscullaris proprio), T3 pomeni, da tumor raste preko mišičnega sloja v perikolično perirektalno maščevje. T4 pomeni, da tumor prerašča steno črevesa, sega preko seroze in vrašča v sosednje organe. N0 pomeni, da ni zasevkov v regionalnih bezgavkah, N1 pomeni, da so zasevki v eni do treh regionalnih bezgavkah, N2 pomeni, da so zasevki v štirih ali več regionalnih bezgavkah. M0 pomeni, da ni oddaljenih zasevkov, M1 pomeni oddaljene zasevke.

Pri napovedi poteka bolezni je pomembna tudi R klasifikacija, ki se nanaša na ostanek tumorja po operaciji in opredeli radikalnost operacije: R0 ni ostanka tumorja,



R1 mikroskopski ostanek, R2 makroskopsko viden ostanek.

### Priporočila za zgodnje odkrivanje raka pri ogroženih skupinah ljudi

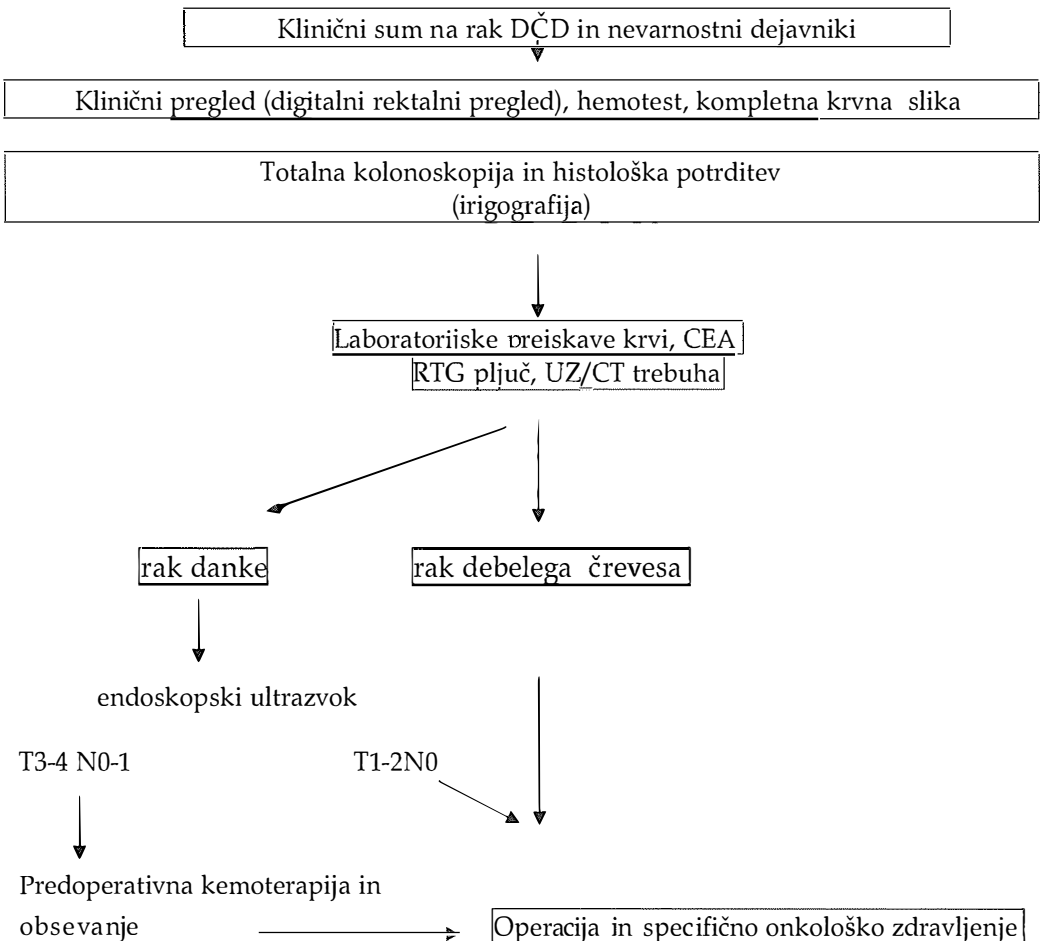
*Starejši od 50 let brez drugih dejavnikov tveganja*

Starejšim od 50 let, ki nimajo dejavnikov tveganja za raka DČD priporočamo, da jim enkrat letno naredijo hemotest 3-krat za-

pored ali vsakih 5 do 10 let kolonoskopijo. Bolnikom, ki so imeli kolonoskopijo, ne delamo hemotestov vsaj 5 let<sup>15-17</sup>.

### *Familiarna adenomatozna polipoza*

Familiarna adenomatozna polipoza (FAP) je avtosomna dominantna bolezen, ki nastane zaradi mutacije APC gena. Rak nastane pri vseh bolnikih z mutacijo gena. Če je adenomatoznih polipov več kot 100, je diagnoza potrjena. Pri manjšem številu bolnikov z atenuiranim tipom FAP, kjer ugotovimo



Slika 1. Stopenjska diagnostika, zamejitev in zdravljenje raka DČD.

mutacijo kodona 3 in 5, je lahko le 20 do 100 adenomatoznih polipov, ki so običajno v ascendentnem delu debelega črevesa. Pri družinah s FAP priporočamo genetsko testiranje in redne kolonoskopske kontrole. Pri otrocih staršev z FAP naredimo prvo kolonoskopijo pri 12 do 15 letih, od tedaj dalje pa enkrat letno. Pri adenomih z displazijo III. stopnje je potrebno kirurško zdravljenje. Po 30. letu starosti tistim z multiplimi adenomi naredimo totalno kolektomijo z ileorekto anastomozo ali ileostomo<sup>15-17</sup>.

#### *Sindrom nepolipoznega družinskega raka*

Sindrom nepolipoznega družinskega raka (HNPCC) je avtosomna dominantna dedna dovzetnost za raka z visoko penetranco. Bolezen potrdimo klinično po amsterdamskih kriterijih ali z ugotavljanjem genskih mutacij MMR genov in MSI. Amsterdamski kriteriji za določitev HNPCC so: vsaj trije sorodniki imajo rak DČD, eden od sorodnikov je sorodnik v prvem kolenu, prizadeti sta vsaj dve zaporedni generaciji, eden od sorodnikov je bil ob diagnozi mlajši od 50 let, FAP moramo izključiti. Pri potomcih staršev s HNPCC naredimo prvo kolonoskopijo pri 25. letu starosti, oziroma pri 5 let mlajši starosti obolenja najmlajšega člana v družini. Ponavljamo jo na 2 do 3 leta. Če odkrijemo adenomatozne polipe, je potrebno kolonoskopsko kontrolo opraviti vsako leto<sup>15-17</sup>.

#### *Adenomatozni polipi*

Odstraniti moramo vse polipe. Po popolni odstranitvi hiperplastičnih polipov naredimo ponovno kolonoskopijo čez 10 let.

Pri ljudeh z enim ali dvema adenomatoznima polipoma, ki sta manjša od 1cm in imata nizko stopnjo displazije, naredimo ponovno kolonoskopijo čez 5 let.

Pri ljudeh z več kot 3 adenomatoznimi polipi, od katerih je eden večji od 1 cm ali

pri ljudeh, ki imajo manj kot 10 adenomatoznih polipov velikosti do 1cm, naredimo ponovno kolonoskopijo po 3 letih.

Pri ljudeh z več kot 10 adenomatoznimi polipi ali viloznim tipom adenoma ali z visoko stopnjo displazije naredimo ponovno kolonoskopijo v dveh do treh letih.

Pri širokobaznih polipih, ki so bili odstranjeni po delih ali pri nepopolno odstranjenih polipih, naredimo ponovno kolonoskopijo čez 2 do 6 mesecev.

Če ob ponovni kolonoskopiji ne odkrijemo novih polipov, naredimo naslednjo kolonoskopijo vsakih 5 let oziroma po presoji endoskopista prej<sup>18</sup>.

#### *Sorodniki bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ali ljudi s polipi*

Če je imel eden od staršev rak DČD, se verjetnost za raka DČD pri sorodnikih v prvem kolenu poveča za 2 do 3-krat. Če sta imela oba starša raka DČD, se verjetnost za raka DČD pri sorodnikih v prvem kolenu poveča za 3 do 4-krat. Če je imel eden od staršev rak DČD pred 50 letom starosti, se verjetnost za raka DČD pri sorodnikih v prvem kolenu poveča za 3 do 4-krat. Pri sorodnikih bolnikov za rakom DČD v drugem ali tretjem kolenu se verjetnost za raka DČD poveča za 1,5-krat. Če je imel eden od staršev adenomatozne polipe, se verjetnost za raka DČD pri sorodnikih v prvem kolenu poveča za 2-krat.

Sorodnikom bolnikov z rakom DČD ali z adenomatoznimi polipi v prvem kolenu ali sorodnikom bolnikov z rakom DČD v drugem kolenu, kjer je bila bolezen odkrita po 60 letu starosti, naredimo prvo kolonoskopijo v starosti 40 let. Sorodnikom bolnikov z rakom DČD ali z adenomatoznimi polipi, kjer sta zbolela več kot 2 bolnika v prvem kolenu ali sorodnikom bolnikov z rakom DČD ali adenomatoznimi polipi, kjer je zbolel eden bolnik v prvem kolenu in so bili mlajši od 60 let, naredimo prvo kolonoskopijo v starosti

40 let oziroma 10 let prej, kot je bila starost bolnika ob diagnozi. Če pri prvi kolonoskopiji nismo odkrili polipov, naredimo naslednje kolonoskopije vsakih 5 let<sup>17</sup>.

#### *Bolniki, ki so bili zdravljeni zaradi raka debelega črevesa in danke*

Bolnike, kjer pred radikalno operacijo ni bila narejena totalna kolonoskopija, napotimo na prvo kontrolno kolonoskopijo najkasneje 6 mesecev po operaciji. Bolnike, kjer je bila pred operacijo narejena totalna kolonoskopija, napotimo na prvo kontrolno kolonoskopijo čez tri leta. V primeru normalnega kolonoskopskega izvida naredimo naslednje kolonoskopije vsakih 5 let<sup>17</sup>.

#### *Bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo*

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo naredimo prvo kolonoskopijo po 8 do 10 letih bolezni, ki je prizadela ves kolon ali po 15 letih pri bolnikih, kjer je bolezen omejena le na levi kolon. Kolonoskopijo ponavljamo v obdobju enega do dveh let. Po 20 letih bolezni je kolonoskopija potrebna vsako leto. Pogostost kolonoskopskih pregledov in indikacije za operacijo določa stopnja displazije črevesne sluznice. Kolonoskopijo napravimo v obdobju mirovanja boleznim<sup>16,17</sup>.

### Zaključki

Preživetje in zdravljenje raka DČD je odvisno od stadija bolezni, radikalnosti operacije, tumorskih karakteristik (stopnja malignosti, histološki tip tumorja, limfatična in perinevralna invazija) in od serumske koncentracije CEA. Kemoterapija in obsevanje pomembno izboljšata in podaljšata preživetje. Vendar lahko umrljivost pomembno zmanjša le presejanje in zgodnje odkrivanje bolezni, še posebej pri bolj ogroženi skupini ljudi.

### Literatura

1. Shike M, Winawer SJ, Greenwald PH, Bloch A, Hill MJ, Swaroop SV. Primary prevention of colorectal cancer. The WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ* 1990; **68**: 377-85.
2. Pompe Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1983-1997*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
3. *Incidenca raka v Sloveniji 2003*. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo; 2006.
4. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, et al. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE-3 study. *Ann Oncol* 2003; **14**(Suppl 5): 1-155.
5. Willett W. The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature* 1989; **338**: 389-94.
6. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; **61**: 759-67.
7. Reddy B, Engle A, Katsifis S, Simi B, Bartram HP, Perrino P, et al.: Biochemical epidemiology of colon cancer: effect of types of dietary fiber on fecal mutagens, acid, and neutral sterols in healthy subjects. *Cancer Res* 1989; **49**: 4629-35.
8. Potter JD. Reconciling the epidemiology, physiology, and molecular biology of colon cancer. *JAMA* 1992; **268**: 1573-7.
9. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Ann J Gastroenterol* 2001; **96**: 2992-3003.
10. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: From observation to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; **10**: 287-301.
11. Fenoglio-Preiser C, Noffsinger AE. Pathology of colorectal cancer. In: Rustgi AK, editor. *Gastrointestinal cancer*. New York: Saunders 2003. p. 429-551.
12. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1365-71.
13. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; **348**: 1472-7.

14. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer.recomendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 129-31.
15. Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B, Vovk M. *Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil*. Repše S, editor. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije; 1997.
16. Markovič S, Repše S, Heijnen S, Pegan V, Primic-Žakelj M, Salobir U, Štabuc B. *Management of Colorectal Cancer; A national clinical guideline*. Ljubljana; Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije; 2003.
17. American Gastroenterological association. Colorectal cancer screeming and surveillance: Clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; **124**: 1-34.
18. Winawer SJ, Zauber A, Rex D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polipectomy; a consensus update by the US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer and American Cancer Society. Digestive disease week, Scientific sessions handouts. Los Angeles; 2006. p. 281-3.

## Vloga patologa pri diagnostiki kacinoma prostate

Zdenka Ovčak

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Slovenija

---

**Izhodišča.** Karcinom prostate sodi gotovo med osrednje strokovne in zdravstveno-raziskovalne probleme urološke patologije. Za njegovo zgodnje odkrivanje so danes na voljo številne sodobne preiskovalne metode. Med njimi je nedvomno zelo pomembna biopsijska diagnostika (predvsem igelna biopsija), brez katere ni mogoče načrtovati smotrnega zdravljenja.

V prispevku so na kratko predstavljene anatomija žleze in histološka klasifikacija karcinoma prostate s podrobnejšo razlago Gleasonovega sistema razvrščanja karcinomov glede na stopnjo diferenciranosti. Patološka diagnostika je prikazana s poudarkom na interpretaciji igelnih biopsij kot najpogosteje uporabljene diagnostične metode.

**Zaključki.** Poglavitni namen patohistoloških preiskav prostate je natančna opredelitev sprememb v biopsijskih vzorcih in s tem potrditev ali morebitna izključitev malignega procesa. Ob pozitivni diagnozi karcinoma mora patolog v svoje poročilo vključiti podatke o vrsti tumorja, stopnji diferenciacije in njegovi razširjenosti, ki so nujno potrebni za pravilno načrtovanje nadaljnjega najprimernejšega načina zdravljenja.

**Ključne besede:** prostata, novotvorbe – patologija; biopsija igelna, Gleasonova ocena; predrakava stanja

---

### Uvod

Čeprav je incidenca karcinoma prostate v različnih delih sveta zelo različna, predstavlja obolenje povsod zelo pomemben in še vedno naraščajoč zdravstveni problem<sup>1</sup>. Usmerjene preiskave so pokazale, da ima že okoli 30% moških starih nad 50 let karcinom prostate, vendar brez kakršnihkoli kliničnih znakov<sup>2</sup>. Pojav klinično manifestnih tumorjev s starostjo narašča in doseže višek med 70 in 75 letom<sup>3</sup>. Tako po-

staja karcinom prostate v mnogih razvitih državah že najpogostejši maligni tumor pri moških in v starosti nad 75 let predstavlja več kot 21% vseh novo odkritih malignih obolenj<sup>2</sup>. Največji skok v porastu pojavnosti karcinoma prostate so v razvitem svetu zabeležili v poznih 80. in 90. letih, kar je bila očitna posledica množičnega določanja prostatičnega specifičnega antigena (PSA) v serumu<sup>1</sup>. Tudi umrljivost zaradi karcinoma prostate je do srede 90. let počasi naraščala, danes pa že nekoliko upada, kar lahko pripišemo zgodnji diagnostiki obolenja<sup>1</sup>. Kljub vsemu pa je karcinom prostate še vedno drugi najpogostejši vzrok smrti, skupaj s kolorektalnim karcinomom in takoj za pljučnim karcinomom<sup>4</sup>.

Avtorjev naslov: doc. dr. Zdenka Ovčak, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; telefon: +386 1 543 7154; fax: +386 1 543 7104; e-pošta: zdenka.ovcak@mf.uni-lj.si

Ob vseh teh podatkih pa moramo vseeno upoštevati dejstvo, da vsak karcinom prostate še ne ogroža življenja in da pravzaprav veliko starejših moških umrle s karcinomom in ne zaradi karcinoma prostate. Prav zaradi tega bo potrebno ob vse zgodnejšem odkrivanju karcinoma s sodobnimi detekcijskimi metodami (določanje PSA v serumu, transuretralne ultrazvočne preiskave, igelna biopsija) najti načine, kako ločiti potencialno nevarne spremembe od drobnih, dobro diferenciranih karcinomov, ki verjetno nikoli ne bodo napredovali do klinično izražene bolezni. V tem pogledu že dolgo tečejo raziskave različnih molekularnih označevalcev agresivnosti in metastatičnih sposobnosti tumorjev, ki bi omogočili racionalnejšo vrednotenje zgodnjega odkrivanja raka prostate in bi opredelili tudi nadaljnje korake pri obravnavi takega bolnika.

V prispevku so na kratko predstavljene anatomija žleze in histološka klasifikacija karcinoma prostate s podrobnejšo razlago Gleasonovega sistema razvrščanja karcinomov glede na stopnjo diferenciranosti. Patološka diagnostika je prikazana s poudarkom na interpretaciji igelnih biopsij kot najpogosteje uporabljene diagnostične metode za natančno opredelitev sprememb. Delo patologa je pri tem ključnega pomena, ocenjevanje teh biopsij pa terja njegovo veliko izkušnost. Za dokončno diagnozo je seveda vedno potrebno dobro sodelovanje s klinikom, ki lahko z ustreznimi kliničnimi podatki precej olajša diagnostični postopek.

### Glavne anatomske značilnosti prostate

Normalna prostata tehta približno 20 g in se s svojo bazo prilega vratu sečnega mehurja, apeks žleze pa leži na urogenitalni preponi. Sodobne poglede na anatomijo in histologijo prostate je utemeljil Mc-Neal,

ki je žlezo razdelil v tri glavne dele: periferni, prehodni in centralni del<sup>5</sup>. Glavnino prostate (65%) tvori periferni del, ki zajema posterolateralno področje žleze od apeksa do baze. Centralni del zajema približno 25% celotnega volumna žleze, obdaja ejakulatorne vode in tvori večino baze prostate. Preostalih 5-10% predstavlja prehodni del, ki zajema dva majhna režnjiča v sredini prostate ob uretri. Razdelitev prostate v tri dele ima velik pomen pri anatomske opredelitvi najpogostejših patoloških dogajanj. Kar 70% karcinoma prostate vznikne v perifernem delu, medtem ko se hiperplazija razvije v centralnem delu žleze.

Prostata je obdana z vezivno-mišično »ovojnico« oz. kapsulo, ki pa anatomske ni povsem jasno opredeljena in je ne moremo primerjati s kapsulo jeter ali ledvic. Kljub vsemu je kapsula prostate pomembna »pregrada« pri širjenju karcinoma izven organa in je preraščanje tumorskega tkiva skozi njo pomemben diagnostični dejavnik<sup>6,7</sup>.

### Klinične manifestacije karcinoma prostate

Karcinom prostate se klinično pojavlja v štirih oblikah: klinični, incidentni, latentni in okulturni karcinom.

#### *Klinični karcinom*

Ponavadi ga ugotovimo z rektalno digitalno palpacijo, ki pokaže zatrditev in nepravilno oblikovanost prostate. Zvišanje serumskih označevalcev, predvsem PSA, kot tudi pozitivna ultrazvočna preiskava kažejo na možnost kliničnega karcinoma. Diagnoza mora biti vedno potrjena z biopsijo.

#### *Incidentni karcinom*

Patolog ga ugotovi naključno pri pregledu biopsičnega materiala, kjer klinik ni sumil, da gre za karcinom. Najpogosteje srečamo

incidentni karcinom v prostatah, ki so bile odstranjene zaradi nodularne hiperplazije.

#### *Latentni karcinom*

Tako imenujemo tisti karcinom prostate, ki je bil za bolnikovega življenja popolnoma brez simptomov in smo ga naključno odkrili pri avtopsiji.

#### *Okulni karcinom*

Najprej se pokaže z metastazami v kosteh ali bezgavkah, primarni tumor pa je brez simptomov. Diagnostično si pomagamo z ugotavljanjem serumskega PSA-ja, pa tudi z imunohistokemičnim prikazom tega označevalca v tkivu metastaze. Pozitivni rezultat imunohistokemične preiskave skoraj z gotovostjo govori o prostatičnem izvoru metastaze, negativen pa ga nikakor ne izključuje. Končno diagnozo postavimo z biopsijo prostate.

### **Biopsijski vzorci za patohistološko oceno**

#### *Igelnna biopsija*

Je standardna in najpomembnejša metoda morfološke evalvacije sprememb v tkivu prostate in običajno sledi nenormalnemu izvidu rektalne palpacije prostate, zvišanim vrednostim PSA-ja v serumu ali patološkemu transrektalnemu ultrazvočnemu izvidu<sup>7</sup>. Običajno dobi patolog v pregled 6 do 10 stebričkov prostatičnega tkiva, dolgih do 20 mm iz obeh režnjev prostate. Novejše študije kažejo, da biopsije z več vzorci odkrijejo do 35% več primerov raka prostate v primerjavi s pogosteje uporabljenim postopkom s šestimi vzorci.

#### *Transuretralna resekcija (TUR)*

V tem primeru dobi patolog v preiskavo številne drobne ostružke prostate, ki pred-

stavljajo predvsem tkivo prehodne zone. TUR še vedno odkrije 8-10% »incidentnih« karcinomov prostate<sup>7</sup>.

#### *Prostatektomija*

Pregled kirurško odstranjene celotne prostate ni več namenjen začetni diagnostiki karcinoma, pač pa je nujno potreben za dokončno določitev stopnje razširjenosti tumorja in oceni kirurških robov, kar je odločilnega pomena pri načrtovanju morebitnega nadaljnega zdravljenja.

#### *Aspiracijska biopsija*

Citološka preiskava ni najbolj primerna diagnostična metoda, saj je dokaj velika možnost lažno pozitivnih rezultatov (vnetne atipije, PIN, semenske vezikule), razen tega pa ne omogoča ocene po Gleasonu, ki temelji na histološki zgradbi tumorskih žlez in je nujna za načrtovanje nadaljnega zdravljenja<sup>7</sup>.

### **Patohistološka diagnostika**

Izvid patologa mora vsebovati vse tiste podatke, ki so pomembni za načrtovanje nadaljnega zdravljenja, oceno razširitve tumorja izven organa in napredovanja bolezni.

Pri pregledu histološkega vzorca najprej določimo histološki tip tumorja. Daleč najpogostejši je adenokarcinom (več kot 95%), v okviru katerega je najpogostejši acinarni tip, ki predstavlja 99% vseh žleznihih karcinomov<sup>8</sup>. Ostali tumorji (urotelni karcinom, ploščatocelični karcinom, neuroendokrini tumorji, mezenhimski tumorji, metastaze) so izredno redki.

Patohistološka diagnostika karcinoma prostate temelji na vrednotenju sprememb arhitektonike žleznega tkiva, oceni anaplazije jeder tumorskih celic in prisotnosti invazivne rašče.

Glede na stopnjo diferenciacije pri karcinomu prostate ločimo: dobro, zmerno, slabo diferencirane in nediferencirane tumorje.

Od številnih sistemov, ki ocenjujejo stopnjo diferenciacije karcinoma prostate, v praksi največ uporabljamo Gleasonov sistem, ki je tudi mednarodni standard ocene diferenciacije karcinoma<sup>9,10</sup>. Klasifikacija temelji predvsem na oceni atipičnosti arhitektonike žleznih struktur tumorja, manj pa upošteva anaplazijo samih tumorskih celic in jeder. Sistem razvrsti karcinom prostate v pet razredov, pri čemer je razred 5 najmanj diferenciran. Ker je karcinom prostate lahko različno diferenciran v različnih delih tumorja, sistem pri skupni oceni diferenciranosti upošteva primarni (predominantni) vzorec in sekundarni (drugi po obsegu) vzorec. Oba skupaj tvorita oceno po Gleasonu (score) od 2-10. Tako so karcinomi razvrščeni v več skupin: dobro diferencirani karcinom – Gleason 2-4, zmerno diferencirani karcinom – Gleason 5-7 in slabo diferencirani karcinom – Gleason 8-10.

14-18% bolnikov naj bi imelo več kot dva vzorca rasti hkrati. Terciarni vzorec (G 4 ali 5), tudi če zajema manj kot 5% tumorske mase, vpliva na progres in prognozo tumorja. Zato moramo ta podatek tudi zapisati v histološki izvid<sup>8</sup>.

#### *Prisotnost in način invazivne rasti*

Pri diagnostiki karcinoma prostate skušamo ugotoviti tudi prisotnost in način invazivne rasti.

Najpogostejša je stromalna invazija, ko tumorske celice v atipičnih žlezah prodirajo skozi bazalno membrano in kot posamezne celice ali pa drobni skupki in trački invazivno vraščajo v stromo.

Klasični in nedvoumni dokaz tumorske rašče je perinevralna invazija. Ta je diagnostično pomemben znak, poleg tega pa raziskave kažejo, da je njena prisotnost pogosto povezana s širjenjem tumorja izven žleze<sup>11,12</sup>.

Na vaskularno invazijo, bodisi v limfne žile ali v krvne žile, naletimo pri igelnih biopsijah bolj poredko. Če jo ugotovimo, pa nedvomno pomeni neugoden prognostični znak in veliko možnost zasevanja<sup>13,14</sup>.

Rutinske biopsije lahko vsebujejo tudi tkivo semenskih vezikul ali periprostatično maščobno tkivo. Invazivna rast tumorja v teh strukturah vsekakor napoveduje neugodno prognozo in veliko možnost ponovitve bolezni.

### **Diferencialna diagnostika karcinoma prostate**

Morfološka opredelitev sprememb, vsaj v smislu ločevanja benignih in malignih procesov, tudi v tako majhnih vzorcih, kot so igelne biopsije, izkušenemu patologu največkrat ne dela prevelikih težav. Pri diagnostično težavnejših primerih pa so nam na voljo nekateri pomembni imunohistemični tkivni označevalci. Najpomembnejši med njimi so:

#### *PSA (prostatični specifični antigen)*

Dokazujemo ga v acinarnih tumorskih celicah in ga uporabljamo zlasti pri opredelitvi slabo diferenciranih tumorjev oz. pri dokazovanju izvora oddaljenih metastaz.

#### *34 beta E12*

*(specifični citokeratin bazalnih celic)*

Je odločujoč zlasti pri ločevanju med karcinomom in spremembami, ki histološko samo spominjajo nanj. Najuporabnejši je pri potrjevanju benigne narave sprememb.

#### *p63*

Je jedrni protein, ki uravnava rast in razvoj nekaterih epitelijev. p63 prav tako označuje bazalne celice prostatičnih žlez, je pa nekoliko bolj občutljiv kot keratin 34 beta E12.



**AMACR***( $\alpha$ -Methyl-coenzyme A racemase – P 504 S)*

V visokem odstotku se pojavlja pri karcinomu prostate (80%) in pri prostatični intraepitelni neoplaziji visoke stopnje (preko 90%)<sup>15</sup>. Ker pa se ta označevalec pojavlja v manjšem odstotku tudi pri drugih spremembah v prostati (hiperplazija, atrofija), rezultate vedno ocenjujemo zelo previdno in obvezno v povezavi s morfologijo sprememb in ob hkratni uporabi označevalcev bazalnih celic<sup>16</sup>.

**Predmaligne spremembe**

Kot predmaligno spremembo, ki jo najpogosteje srečamo v biopsijskih vzorcih, poslanih na histološko preiskavo, moramo omeniti predvsem prostatično intraepitelno neoplazijo (PIN). PIN predstavlja displastične spremembe žleznega epitelijskega tkiva in se kaže kot intraacinarne proliferacije sekrecijskih celic z različno stopnjo jedrne anaplazije. Te so lahko blago izražene in jih zato označimo kot PIN nizke stopnje (low grade), lahko pa so zelo poudarjene, kar pomeni, da gre že za intraepitelijski karcinom in jih označimo kot PIN visoke stopnje (high grade). Ta je dokaj pogosto povezan z invazivnim karcinomom prostate, ki ga najdem v njegovi bližini, lahko pa tudi drugje v prostati. Pogostnost sopojavljanja karcinoma in PIN-a v biopsijskih vzorcih je v različnih preiskavah dokaj različna, novejša večje serije pa govore o 4-6%<sup>15</sup>, nekatere celo o 9%<sup>17</sup>. Taka diagnoza pomeni, da je potreben skrben nadzor nad bolnikom s ponovitvami biopsij, saj v roku 1 leta pri takih bolnikih kar v 26% odkrijemo že nedvoumni karcinom prostate<sup>18</sup>.

**Opredelitev stopnje razširjenosti tumorja (stadij)**

Za opredelitev stopnje razširjenosti bolezni tako v kliniki kot tudi v patologiji upora-

bljamo TNM shemo, pri čemer s T opredelimo razširjenost tumorja, z N prisotnost morebitnih metastaz v bezgavkah in z M prisotnost oddaljenih metastaz<sup>19</sup>. Stopnjo razširjenosti tumorja lahko do neke mere določamo tudi v diagnostičnih igelnih biopsijah (glede na število vzorcev, ki jih zajema tumor, odstotek zajetega tkiva, morebitno vraščanje tumorja v periprostatično maščevje v biopsiji...)<sup>8</sup>. Veliko bolj zanesljivo in dokončno pa jo ocenimo pri pregledu vzorcev odstranjene prostate pri totalni prostatektomiji. Tako razširjenost karcinoma razdelimo v štiri stadije:

pT1 – incidentni karcinom

pT2 – karcinom, omejen na prostato v enem (a,b) ali obeh režnjih (c)

pT3 – (a) karcinom, ki sega skozi kapsulo prostate  
(b) in/ali invazivno vrašča v semen-sko vezikulo

pT4 – karcinom, ki vrašča v sosednje organe (vrat mehurja, rektum, steno male medenice ...)

Karcinom prostate lahko metastazira skoraj povsod po organizmu, najpogosteje pa se začetne metastaze pojavijo v regionalnih bezgavkah (obturatorne, iliakalne) in v kosteh (medenica, hrbtenica, rebra, stegnenica ...)<sup>3</sup>. Mnogo redkeje najdemo metastaze prostatičnega karcinoma tudi v pljučih, jetrih, možganih itd.

**Zaključki**

Karcinom prostate sodi med osrednje strokovne in zdravstveno-raziskovalne probleme urološke patologije. Za njegovo zgodnje odkrivanje so danes na voljo že številne sodobne preiskovalne metode, med katerimi je zelo pomembna biopsijska diagnostika (predvsem igelna biopsija), brez katere ni mogoče načrtovati smotrnega zdravljenja.

Poglavitni namen patohistoloških preiskav prostate je natančna opredelitev spre-

memb v biopsijskih vzorcih in s tem potrditev ali zavrnitev klinične diagnoze. Ob pozitivni diagnozi karcinoma mora patolog v svoje poročilo vključiti še vse tiste podatke, ki so nujno potrebni za pravilno načrtovanje nadaljnjega zdravljenja. Podatki o vrsti tumorja, stopnji diferenciacije in njegovi razširjenosti nedvomno odločilno vplivajo na izbiro najprimernejšega načina zdravljenja in so vsaj do neke mere tudi pomembni napovedni kazalci.

### Literatura

- Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part 1: international comparisons. *BJU Int* 2002; **90**: 162-73.
- Foster CS, Mostofi FK. Prostate cancer: present status. *Hum Pathol* 1992; **23**: 209-10.
- Helpap B. Tumoren der Prostata. In: Helpap B, editor. *Atlas der Pathologie urologischer Tumoren*. Berlin: Springer Verlag; 1993. p. 105-24.
- Vercelli M, Quaglia A, Marani E, Parodi S. Prostate cancer incidence and mortality trends among elderly and adult Europeans. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; **35**: 133-44.
- McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; **12**: 897-906.
- Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: Does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; **13**: 21-7.
- Eble J, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumours of the prostate. In: *WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press; 2004. p. 159-214.
- Montironi R, Navarrete RV, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Mikuz G, Bono AV. *Histopathology reporting of prostate needle biopsies*. 2005 update. *Virchows Arch* 2006; **449**: 1-13.
- Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 1992; **23**:273-9.
- Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; **29**: 1228-42.
- Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003; **97**: 1884-93.
- Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimen. Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 1999; **111**: 223-8.
- Ito K, Nakashima J, Mukai M, Asakura H, Ohigashi T, Saito S, et al. Prognostic implication of microvascular invasion in biochemical failure in patients treated with radical prostatectomy. *Urol Int* 2003; **70**: 297-302.
- Shariat SF, Khoddami SM, Saboorian H, Koeneman KS, Sagalowsky AI, Cadeddu JA, et al. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2004; **171**: 1122-7.
- Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol* 1995; **154**: 1791-4.
- Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA. Alpha-Methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol* 2002; **26**: 926-31.
- Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: an overview. *Urology* 2005; **7**: 11-8.
- O'dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a non-cancer diagnosis. *Urology* 2000; **55**: 553-8.
- International Union Against Cancer. *TNM classification of malignant tumours*. 6<sup>th</sup> Edition. New York: Wiley and Sons; 2002.

## New discoveries in prostate cancer pathogenesis

### Novosti pri patogenezi raka prostate

Gregor Mikuž

*Institute of Pathology, Medical University Innsbruck, Austria*

---

**Background.** Through PSA screening the rate of prostate cancers detected at an early stage has increased significantly; thus a decrease in mortality can be expected in the near future. Despite all scientific efforts, however, the molecular mechanisms underlying the development and progression of prostate cancer remain poorly understood. Prostate cancer is a disease of aging men and epidemiological evidence supports a major contribution to its development through diet, lifestyle and environmental factors.

Genetic instability is the basic phenomenon of tissue cell cancerisation. This instability can be hereditary or due to mutations and other chromosomal aberrations acquired during life. In recent years a large number of interesting data have been collected which show the relationships between focal atrophy and genetic instability of the prostate epithelia. Atrophy can be the result of prostatitis, ischemia as well as of oxidative stress (diet). Several chromosomal aberrations typical for prostate cancer (loss of 8p22; gain of 8q24 and X) can be already detected in the epithelia of the atrophic areas. Moreover also the deactivation of a gene (GSTP1) which encodes a carcinogene-detoxification enzyme has been found in such epithelia.

**Conclusions.** Molecular pathology is slowly revealing the links which exist among age, atherosclerosis and oxidative stress (diet), inflammation and the pathogenesis of prostate cancer. In the near future perhaps this knowledge will enable us to actively prevent this most common malignancy of elderly men.

*Key words:* prostatic neoplasms – diagnosis – therapy; pathogenesis

---

**Izhodišče.** Rak prostate je trenutno najpogostejši zlohotni tumor moških, ki so starejši od 50 let. S PSA (prostata specifični antigen) presejanjem seveda število novih obolenj, ki so diagnosticirana v zgodnjem, ozdravljivem stadiju, stalno narašča, unrljivost pa bo začela že v bližnji prihodnosti vidno padati. Vkljub temu, da se veliko število raziskovalcev po celem svetu posveča raku prostate, ostajajo problemi njegove etiopatogeneze še vedno nerešeni in skrivnostni. Epidemiološke študije kažejo, da so vzroki nastanka tega raka verjetno združeni s starostjo, prehrano, življenjskimi navadami (life style) in tudi z neznanimi eksogenimi dejavniki.

Destabilizacija genetskega materiala v celicah je osnovni fenomen pri nastajanju raka. Destabilizacija je lahko prirojena ali pa jo povzročajo mutacije kromosomov, ki nastajajo tekom življenja. Novejše znanstvene raziskave kažejo, da destabilizacija genov začenja že z acinarno atrofijo, ki je lahko posledica vnetja, prekrvavitvenih motenj in tudi "oksidacijskega stresa" (prehrana). Različne aberacije kromosomov, ki so zelo značilne za raka prostate (izguba 8p22; amplifikacija 8q24 in X kromosoma), lahko dokažemo že tudi v celicah atrofičnih acinov. Poleg tega je v teh celicah deaktiviran gen (GSTP1), pristojen za tvorbo encimov, ki skrbijo za detoksifikacijo karcinogenov.

**Zaključki.** Molekularna patologija počasi razkriva kavnalne povezave, ki obstajajo med starostjo, arteriosklerozo, prehrano, vnetjem in patogenezo raka na prostati. Mogoče nam bodo v bližnji prihodnosti ta odkritja pomagala v aktivni prevenciji tega najpogostejšega raka starejših moških.

*Ključne besede:* prostata, novotvorba – diagnostika – zdravljenje; patogeneza

## Introduction

The incidence of prostate cancer has increased greatly over recent decades and it is now the most common malignancy of men in many Western countries. The risk of prostate cancer is 1 in 6 and the risk of death due to prostate cancer is 1 in 34<sup>1,2</sup>.

Through PSA (prostate specific antigen) screening the rate of prostate cancers detected at an early stage has increased significantly; thus a decrease in mortality can be expected in the near future<sup>3</sup>. One million prostate biopsies and some 200,000 prostatectomies in Western Europe and the U.S. are the direct consequence of PSA screening. For the same reason, scientific interest in prostate cancer has increased dramatically. The enormous amount of pro-

state tissue available for morphological, biochemical and molecular biological investigations is obviously very helpful for a successful scientific work. Despite all these scientific efforts, however, the molecular mechanisms underlying the development and progression of prostate cancer remain poorly understood.

Prostate cancer is a disease of aging men in Western Europe and the U.S., with the highest rates among Afro-Americans and significantly lower rates among Asiatic men. Epidemiological evidence supports a major contribution through diet, lifestyle and environmental factors to the development of prostate cancer<sup>4</sup>. The level of animal fat intake and consumption of red meat are associated with an increased risk of prostate cancer, whereas vegetables probably protect against cancer<sup>5,6</sup>. The familial predisposition is a risk factor only in < 10% of prostate cancer<sup>7</sup>. There is evidence of both autosomal dominant and X chromosome linked inheritance in some families.

Correspondence to: Prof. Gregor Mikuž MD, FRCPATH, Institute of Pathology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; Phone: + 43 512 900 371 301; Fax: + 43 512 58 20 88; E-mail: gregor.mikuz@i-med.ac.at

However, no known cancer syndrome includes prostate cancer.

### Pathogenesis

The cancer forerunner PIN (prostatic intraepithelial neoplasia) is a morphological endpoint of intraglandular cancer development, but it does not explain the pathogenesis of this neoplasm. Recent studies<sup>5,8,9</sup> reappraised the old (1954) hypothesis of Franks,<sup>10</sup> that the atrophy of prostate glands and the subsequent proliferation of the glandular epithelia represent the initial lesion which can develop into cancer.

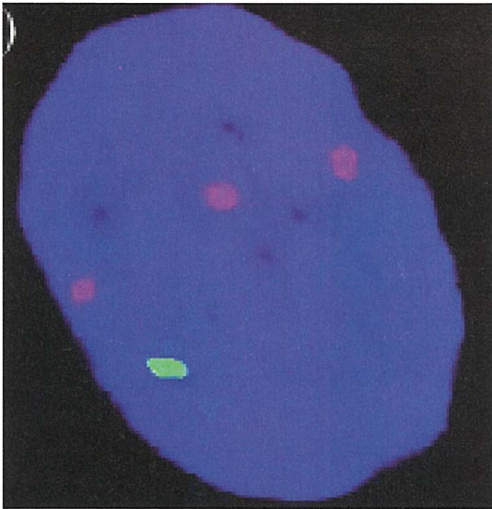
Atrophy is encountered in more or less all (>90%) prostate biopsies performed for cancer detection and in >80% of autopsy samples.<sup>11,12</sup> This type of atrophy is the focal atrophy which can be classified in 4 subtypes<sup>13</sup> and not the very rare diffuse one, which is due to androgen decrease in circulating blood. But obviously, not all types of focal atrophy can be the starting point for cancer development. Only atrophy with hyperplasia of the basal cells showed a marked proliferative activity of the epithelia and a lower frequency of apoptosis in the atrophic glands.<sup>9</sup> De Marzo proposed the name "proliferative inflammatory atrophy" (PIA) to underline the fact that the lesion is proliferative and associated with inflammation. Inflammation, however, is only one of the common causes of atrophy. But other causes like ischemia or oxidative stress (diet) may be just as frequent as inflammation.

Genetic instability is the basic phenomenon of tissue cell cancerisation. This instability can be hereditary or due to mutations and other chromosomal aberrations acquired during life. Once the genetic material has been disarranged, control and repair mechanisms do not work properly and new injuries lead to further instability.

Chronic inflammation and regeneration is an extremely complex injury which is able to severely disturb genetic programs involved in the control of proliferative activity and apoptosis.

In recent years a large number of interesting data have been collected which show the relationships between prostatitis, subsequent focal atrophy and genetic instability of the prostate epithelia. Even two prostate cancer susceptibility genes are somehow involved in the host response to infectious agents. Mutations can thus reduce the ability to destroy such agents and lead to chronic infection.<sup>4,14</sup> The RNASEL gene, located on chromosome 1q24-25, encodes an endoribonuclease which is involved in the degradation of viral and cellular RNA.<sup>15</sup> Perhaps even more important the macrophage scavenger receptor 1 gene (MSR 1) located at 8p22, which encodes subunits of a macrophage scavenger which is capable of binding ligands including bacterial lipopolysaccharide. Moreover the receptor is involved in the oxidation of high - (HDL) and low - (LDL) density lipoprotein in serum. Mice without MSR gene are vulnerable to many bacterial and viral (Herpes simplex 1) infections.<sup>16</sup> In the prostate this gene is expressed in the macrophages at the site of infection. Mutations in MSR1 were detected in families with hereditary prostate cancer<sup>17</sup> and even in 2.52% of men with sporadic prostate cancer [4]. Loss of chromosome 8p22 seems to be an early event in the prostate cancer progression. Our investigations showed that a significant loss of 8p22 starts already in the epithelia of the atrophic glands in the prostate.<sup>18</sup>

Another important step in the cancerisation is the gain of chromosome 8q24, which could also be demonstrated in the glands of the atrophic areas in the prostate.<sup>18</sup> The gain of 8q24 means amplification of the oncogene c-myc, which is involved



**Figure 1.** FISH images of nuclei from prostate cells from atrophic areas. 3 signal for centromere X (Spectrum Orange) and 1 signal for centromere Y (Spectrum Green).

in the immortalisation of prostate cells in cell cultures.<sup>19</sup> In the early stage of prostate cancer c-myc probably gives the cells a “proliferative advantage” allowing them to grow under unfavourable conditions. In advanced tumour stages, c-myc contributes to the androgen-independent growth of prostate cancer.<sup>20</sup>

Cytogenetical analysis (CGH and FISH) on atrophic areas also detected significant gains of the entire chromosome X (Figure 1) as sole aberration.<sup>21</sup> The androgen receptor gene located on chromosome Xq11-13 encodes the androgen receptor protein through which androgens exert their intracellular regulation of prostate growth and cellular differentiation. Additional androgen receptor gene copies are present in patients with prostate cancer due to polysomy of the chromosome X.<sup>22</sup> Real time PCR demonstrated that even one additional copy of the androgen receptor gene may increase androgen receptor expression suggesting that even small increases in relative gene dosage could have biological significance.<sup>23</sup>

The growth of the prostate cancer is known to be extremely dependent on androgens. Therefore the androgen receptor is an important mediator of androgen dependent cell growth. Examinations of androgen receptor gene alterations in atrophic areas are needed for the early diagnosis of prostate cancer, selection of prevention and treatment strategies. Thus far, it can be assumed that prostate cells with multiple copies of androgen receptor have a selective advantage also in low concentration of androgen.<sup>24</sup> A susceptibility locus on chromosome X, the HPCX (Hereditary Prostate Cancer X) was identified also in prostate cancer families. The X chromosome linked PAGE4 gene is expressed in normal prostate and highly expressed in prostate cancer.<sup>25</sup> Interestingly, a cell line that expresses PAGE4 showed a down-regulation of LPL (lipoprotein lipase), which is located on 8p22 and frequently deleted in prostate cancer and atrophy as already mentioned above.

Another link between inflammation and cancer represents the hypermethylation (inactivation) of GSTP1 gene which encodes a carcinogene-detoxification enzyme. This enzyme defends the prostate epithelia against carcinogens and is present in the basal cells but not in the prostate carcinoma cells.<sup>4</sup> The inactivity of the enzyme leads to damage of the epithelial DNA and to genetic instability.

One of the major objections to this theory is that atrophy of the prostate glands is not always associated with inflammation. Atrophy, however, can also be due to ischemia.<sup>26</sup> In fact, the arteries of the prostate glands show a significantly higher narrowing in patients with prostate cancer than in control groups.<sup>27</sup> The enzyme cyclooxygenase -2 (COX 2) could be a link among different causes, because COX2 is involved in carcinogenesis as well as in inflammation and ischemia.<sup>28</sup> Some studies

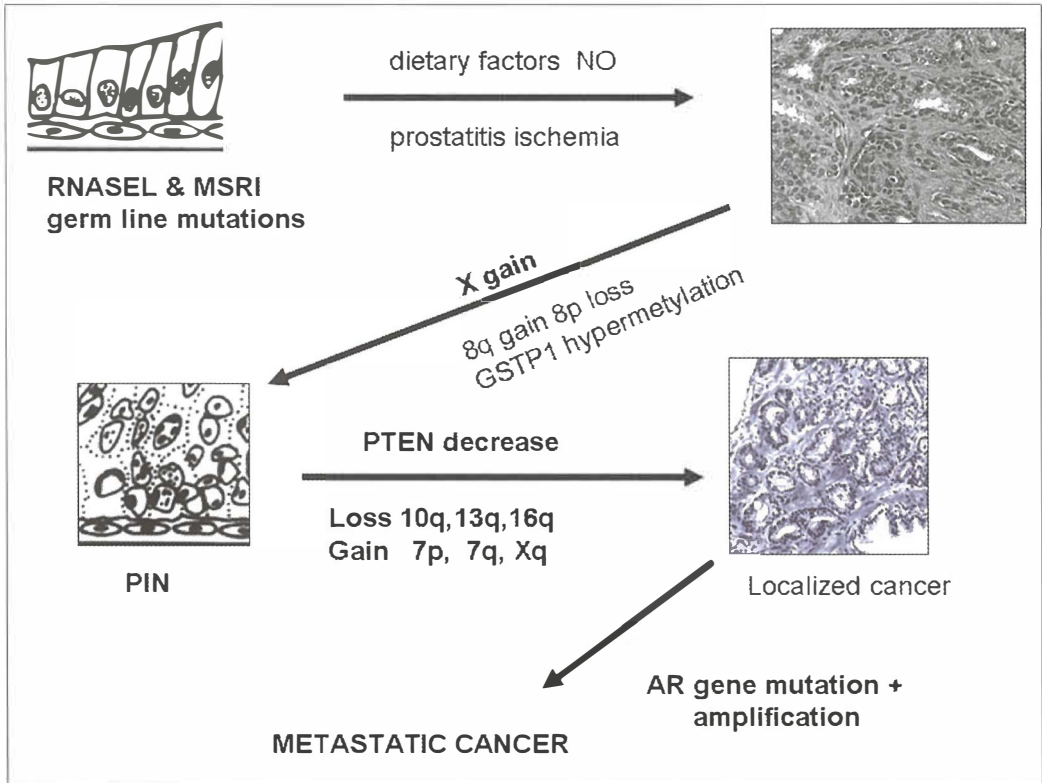


Figure 2. Hypothetical molecular pathogenesis of prostate carcinoma (modified after Nelson).<sup>4</sup>

clearly showed that daily use of non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) significantly reduces the risk of prostate cancer.<sup>29</sup> Moreover, genes (MSR 1) involved in prostate cancer pathogenesis are also involved in lipid metabolism.

### Conclusions

Molecular pathology is slowly revealing the links which exist among age, atherosclerosis and oxidative stress (diet), inflammation and the pathogenesis of prostate cancer (Figure 2). Our knowledge is still fragmentary but we are permitted to hope that in the near future we will be able to actively prevent (NSAIDs, antioxidants?) this most common malignancy of elderly men.

### References

1. Greenlee RT, Hill Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2001; **51**: 15-36.
2. <http://www.cancer.org>. American Cancer Society. Cancer facts and figures: Graphical data. 2002.
3. Horninger W, Berger A, Pelzer A, Klocker H, Oberaigner W, Schonitzer D. Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study. *Curr Urol Rep* 2004; **5**: 220-5.
4. Nelson G W, De Marzo A, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 366-81.
5. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 1571-9.
6. Chan JM, Giovannucci EL. Vegetables, fruits, associated micronutrients, and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; **23**: 82-6.

7. Carter BS, Beatty TH, Steinberg GD, Carter BS, Steinberg GD, Beatty TH, et al. Familial risk factors for prostate cancer. *Cancer Surv* 1991; **11**: 5-13.
8. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999; **155**: 1985-92.
9. Ruska KM, Sauvageot J, Epstein JI. Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy. *Am J Surg Pathol* 1998; **22**: 1073-7.
10. Franks LM. Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. *J Pathol Bacteriol* 1954; **68**: 617-21.
11. Postma R, Schroder FH, van der Kwast TH. Atrophy in prostate needle biopsy cores and its relationship to prostate cancer incidence in screened men. *Urology* 2005; **65**: 745-9.
12. Billis A. Prostatic atrophy: an autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1998; **11**: 47-54.
13. De Marzo AM, Platz EA, Epstein JI, Ali T, Billis A, Chan YT, et al. A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *Am J Surg Pathol* 2006; **30**: 1281-91.
14. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol* 2004; **172**(5 Pt 2): S6-S12.
15. Zhou A, Hassel BA, Silverman RH. Expression cloning of 2-5A-dependent RNAase: a uniquely regulated mediator of interferon action. *Cell* 1993; **72**: 753-65.
16. Thomas CA, Li Y, Kodama T, Suzuki H, Silverstein SC, El Khoury J. Protection from lethal gram-positive infection by macrophage scavenger receptor-dependent phagocytosis. *J Exp Med* 2000; **191**: 147-56.
17. Maier C, Vesovic Z, Bachmann N, Herkommer K, Braun AK, Surowy HM, et al. Germline mutations of the MSR1 gene in prostate cancer families from Germany. *Hum Mutat* 2006; **27**: 98-102.
18. Yildiz-Sezer S, Verdorfer I, Schafer G, Rogatsch H, Bartsch G, Mikuz G. Assessment of aberrations on chromosome 8 in prostatic atrophy. *BJU Int* 2006; **98**: 184-8.
19. Gil J, Kerai P, Leonart M, Bernard D, Cigudosa JC, Peters G, et al. Immortalization of primary human prostate epithelial cells by c-Myc. *Cancer Res* 2005; **65**: 2179-85.
20. Bernard D, Pourtier-Manzanedo A, Gil J, Beach DH. Myc confers androgen-independent prostate cancer cell growth. *J Clin Invest* 2003; **112**: 1724-31.
21. Yildiz-Sezer S, Schäfer G, Rogatsch H, Bartsch G, Mikuz G. Gain of chromosome X in prostatic atrophy detected by CGH and FISH. *Prostate* 2006; **61**: in press.
22. Ropke A, Erbersdobler A, Hammerer P, Palisaar J, John K, Stumm M, et al. Gain of androgen receptor gene copies in primary prostate cancer due to X chromosome polysomy. *Prostate* 2004; **59**: 59-68.
23. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001; **61**: 3550-5.
24. Visakorpi T, Kallioniemi AH, Syvanen AC, Hyytinen ER, Karhu R, Tammela T, et al. Genetic changes in primary and recurrent prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1995; **55**: 342-7.
25. Iavarone C, Wolfgang C, Kumar V, Duray P, Willingham M, Pastan I, et al. PAGE4 is a cytoplasmic protein that is expressed in normal prostate and in prostate cancers. *Mol Cancer Ther* 2002; **1**: 329-35.
26. Meirelles LR, Billis A, Cotta AC, Nakamura RT, Caserta NM, Prando A. Prostatic atrophy: evidence for a possible role of local ischemia in its pathogenesis. *Int Urol Nephrol* 2002; **34**: 345-50.
27. Hager M, Mikuz G, Bartsch G, Kolbitsch C, Moser PL. Association between local atherosclerosis and prostate cancer. *Br J Urol* 2006; in press.
28. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 2003; **191**: 125-35.
29. Nelson JE, Harris RE. Inverse association of prostate cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): results of a case control study. *Oncol Rep* 2000; **7**: 169-70.



## Zgodnje odkrivanje, zdravljenje in spremljanje bolnikov z rakom prostate

Ciril Oblak

Klinični oddelek za urologijo, Klinični center Ljubljana, Slovenija

**Izhodišča.** Rak prostate (RP) je v razvitejših evropskih deželah pogosta bolezen z incidenco okrog 4% in mortaliteto okrog 2%. Res je, da veliko starejših moških za to bolezen zboli, vendar zaradi nje ne umre. Rak prostate je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka pri moških. Najpomembnejša rizična dejavnika sta starost in dednost. Ključna diagnostična preiskava je določitev serumskega prostatičnega specifičnega antigena (PSA), vendar je dokončna diagnoza mogoča le s histološko potrditvijo pri biopsiji pridobljenega tkiva žleze.

**Zaključki.** S pregledovanjem moških, z namenom zgodnjega odkrivanja RP, običajno začnemo po 50. letu starosti, ob genetski obremenjenosti 10 let prej. Pomembno je, zlasti pri mladih moških, da bolezen odkrijemo v začetnem, še ozdravljivem stadiju, sicer je napoved poteka bolezni praviloma slaba. Napredovali rak prostate lahko zdravimo na različne načine, vendar se največkrat po nekaj letih pojavi neodzivnost bolezni na zdravlila. Glavni orodji za spremljanje bolezni sta vrednost PSA in ugotavljanje ter preprečevanje napredovanja bolezni.

*Ključne besede:* prostata, novotvorba – diagnostika – zdravljenje; spremljanje

### Uvod

Rak prostate (RP), pogosto imenovan tudi "bolezen s sto obrazi", je bistveno pogostejša pri starejših moških. Njena značilnost je tudi, da je pri mlajših praviloma zelo agresivna. Žal jo pri mlajših moških še vedno le izjemoma odkrijemo v zgodnjem, ozdravljivem obdobju in ima zato razmeroma zelo slabo napoved poteka bolezni. V Evropski skupnosti (EU) računajo,

da je verjetnost zboletja za rakom prostate (incidenca) pri 75 let starih moških okrog 4%, mortaliteta zaradi te bolezni pa 2%. Veliko moških umre z in ne zaradi raka prostate. Zanimiv je podatek, ki ga je objavil Nacionalni inštitut raka v ZDA novembra 1996, da se je od leta 1994/5 umrljivost zaradi raka prostate v ZDA zmanjšala za 6,3%<sup>1</sup>. V ZDA uporabljajo določitev serumskega prostata specifičnega antigena (PSA) že od leta 1984, ko so ga določili le pri 5,1%, leta 1994 pa že pri 60,6% vseh novodkritih RP<sup>2</sup>. Podoben podatek o upadanju smrtnosti so objavili tudi na Tirolskem, kjer presejajo s pomočjo PSA od leta 1993 in na Irskem<sup>3</sup>. Nekoliko prezgodaj je,

Avtorjev naslov: doc. dr. Ciril Oblak, dr.med., Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, Klinični center, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: + 386 1 522 4277; faks: + 386 1 522 3233; e-pošta: ciril.oblak@kclj.si

da bi to zmanjšanje lahko pripisali zgolj zgodnejšemu odkrivanju bolezni in s tem povezanim uspešnejšim zdravljenjem. Po nekaterih podatkih je ob odkritju vsaj 60% tumorjev v stadiju T2 (lokalno omejenih), vendar je vsaj polovica histološko slabo diferenciranih. Ob postavitvi diagnoze se relativna prevalenca bolezni v stadiju T3 sicer manjša, po nekaterih podatkih je v Evropi le še 10%, vendar absolutno število bolnikov z rakom v stadiju T3 ostaja slej ko prej nespremenjeno<sup>4</sup>.

Povprečna starost moških, ki umrejo zaradi RP je po dostopnih podatkih med 77 in 80 letom<sup>2</sup>, kar se bistveno razlikuje od starosti, pri kateri bolniki umirajo zaradi kolorektalnega karcinoma ali raka na prsih.

### Epidemiologija, dejavniki tveganja in preventiva

Značilno za to bolezen je, da zaradi bolj intenzivnega diagnostičnega postopka, ponekod celo presejanja, ugotavljajo več novih primerov bolezni, vendar upadanje smrtnosti ne spremlja porasta novoodkritih bolezni<sup>2</sup>. Po podatkih registra bolezni v EU odkrijejo vsako leto 85 000 novih primerov bolezni, vendar je incidenca različna v posameznih državah EU, prednjači Skandinavija, predvsem Švedska<sup>5</sup>. V Sloveniji je bila incidenca dolga leta okrog 200, leta 1991<sup>6</sup> je bila 234 zadnja leta pa tudi pri nas raste, saj so leta 2004 prijavili več kot 600 novih primerov.

#### Starost

Dejavniki, ki vplivajo na razvoj RP so, razen dveh, le slabo znani. Že dolgo je znano, da je bolezen z napredovalo starostjo pogostejša. Nepisano pravilo je, da če moški živi dovolj dolgo, zagotovo dobi tudi raka na prostati.

#### Dednost

Poleg starosti je najpomembnejši dejavnik dednost. Če ima bolezen brat ali oče, je tveganje podvojeno, če pa zbolita dva bližnja sorodnika, je tveganje večje za 5-11 krat<sup>7</sup>. Po podatkih Carterja 0,6% belcev nosi v genskem zapisu mutirane alele enega ali več predisponirajočih genov. To pomeni, da je pri njih doživljenjsko tveganje za raka 88%, v primerjavi z zdravimi aleli, kjer je tveganje le okrog 5%<sup>8</sup>. Odkrili so tudi že predilekcijska mesta na kromosomih, ki jih je več, vendar izgledajo pomembna le nekateri, predvsem na kromosomu X, manj na kromosomih 1, 8, 10 in 12<sup>9</sup>.

#### Prostatična intraepitelialna neoplazija (PIN)

Danes štejemo PIN za prekancerozo RP. Prva sta fenomen histoloških sprememb s proliferacijami celic v prej obstoječih tubulih in prekinitve bazalne membrane opisala Bostwick in Braver že leta 1987<sup>10</sup>. Ločimo več oblik od nizke stopnje do zgodnjega invazivnega RP<sup>11-13</sup>. PIN praviloma še ne pomeni invazivnega RP, ob naraščajočih vrednostih PSA pa lahko sumimo, da je pravi rak nekje v prostati že nastal. Danes je uveljavljena trditev, da je glede napovedi pojava RP pomebnejša razširjenost (multifokalnost) PIN visoke stopnje, kot pa zgolj njena prisotnost<sup>14</sup>.

#### Prehrana

Način prehranjevanja je nezanesljiv napovedni znak, čeprav naj bi po nekaterih podatkih prehrana z veliko živalskimi maščobami in rdečega mesa vplivala na razvoj raka. To potrjujejo predvsem epidemiološki podatki o zbolevanju Japoncev in afriških črncev, ki zbolevalo bistveno pogosteje, če se preselijo v ZDA<sup>15</sup>. Podatki o pogostosti RP so v skladu s pogostostjo zbolevanja raka na kolonu, ki pa ima bolj jasno povezavo s prehrabnimi navadami<sup>16</sup>. Zato sklepa-

jo, da ima dieta z veliko živalskih maščob tudi učinek na nastanek RP. Nasprotno naj bi prehrana z veliko likopena (paradižnik) in rastlinskimi estrogeni (soja, brokoli, cvetača) ter selenom preprečevala nastanek in razvoj bolezni. Vloga prehrane, bogate s karoteni in retinoidi ni povsem jasna, najverjetneje pa ne vpliva preventivno, prej nasprotno.

Okolje naj bi vplivalo predvsem na prehod latentne v klinično obliko RP.

#### *Preostali možni dejavniki tveganja*

*Vazektomija, način spolnega življenja, poklic in benigna prostatična hiperplazija* naj na nastanek RP ne bi imeli vpliva. Povsem jasno je, da v odsotnosti (dihidro)testosterona nastanek RP ni možen, kar dokazujejo podatki o evnuhiih.

### **Simptomi in značilnosti**

Simptomi raka prostate so v začetnem obdobju povsem nemi, kasneje v popolnosti posnemajo simptome obolenja spodnjih sečil kot pri benigni prostatični obstrukciji (BHP). Morda je edina razlika ta, da včasih nastopi nenadna retenca seča, ne da bi za to lahko ugotovili sprožilni dejavnik, kot ga običajno najdemo pri BHP. Druga razlika, ki je zgolj statistična, je, da se hematurija pri nenapredovalem RP pojavi manjkrat kot pri BHP. V kasnejšem obdobju bolezni se simptomom poleg tistih, ki so značilni za infravezikalno obstrukcijo, pridružijo še tisti, ki so posledica zasevkov, predvsem bolečine v kosteh. Zakaj RP zaseva tako pogosto prav v kosti, je odgovoril že Paget leta 1889<sup>17</sup>, ko je opisal specifično »*seed and soil*« lastnost medsebojnega vpliva celic kosti in RP (podobno kot pri semenu in prsti), poleg tega pa verjetno celice RP selektivno prodirajo v kostnino, za razliko od ostalih tkiv<sup>18</sup>.

### **Diagnostični postopek**

Diagnostični postopek, ki ga uporabljamo za odkrivanje RP, je enak tistemu, ki ga sicer rutinsko uporabljamo za prepoznavanje BHP. Ključni preiskavi sta digitalni rektalni pregled in določitev serumske koncentracije PSA. Specifičnost PSA ni povsem dobra, saj je lahko zvečan tudi pri vnetjih, po biopsiji, digitalnem rektalnem pregledu in po spolni ali nekaterih drugih fizičnih aktivnostih. Nanj vplivajo tudi volumen prostate, starost, hiperplazija in PIN<sup>19</sup>. Ob patološkem izvidu rektalnega pregleda, ob zvečani vrednosti PSA ali če z ultrazvočno preiskavo najdemo sumljive spremembe v prostati, nadaljujemo s transrektalnim ultrazvočnim pregledom prostate in ciljano biopsijo žleze ali biopsijo po shemi.

Zaenkrat je nerešljiv problem, ob kateri vrednosti PSA se že odločiti za nadaljnji diagnostični postopek, kdaj pa z njim še počakati. Kljub temu, da je PSA najboljši znani označevalec raka prostate, sta njegova specifičnost in selektivnost pomanjkljivi. V večini raziskav in v praksi smo največkrat uporabljali kot mejno vrednost za nadaljnjo diagnostiko 4 ng/ml<sup>20,21</sup>, v zadnjem času celo 3 ng/ml. Kadar imajo moški vrednost PSA med 4 in 10 ng/ml, je rak prostate razširjen že izven žleze pri eni tretjini, pri več kot polovici pa pri tistih z vrednostjo PSA več kot 10 ng/ml<sup>21,22</sup>. Sklepamo lahko, da bi z uporabo nižjih mejnih vrednosti večkrat odkrili raka še v ozdravljivem stadiju, obenem pa bi opravili tudi veliko število nepotrebnih (negativnih) biopsij prostate. Raziskave so hkrati pokazale, da so majhni karcinomi prostate tudi pri vrednosti PSA manj kot 4 ng/ml lahko že multifokalni<sup>23</sup>. Zaradi nezadostne specifičnosti in selektivnosti PSA se soočamo s problemom določanja normalnih vrednosti serumske koncentracije, predvsem, kadar želimo postaviti pravilno diagnozo pri vrednosti PSA pod 4 ng/ml. Dilema je v tem, kakšno tveganje za

zgrešitev pravilne diagnoze smo pripravljene še vzeti v zakup, oziroma koliko nepotrebnih biopsij prostate je še sprejemljivih. V raziskavah je največkrat mejna vrednost celokupnega in prostega PSA taka, da je občutljivost testa 90-95%, obenem se ob takšnem tveganju lahko izognemo do 76% negativnih biopsij<sup>24</sup>. Ali je 10% zgrešenih pravih diagnoz sprejemljivo, je seveda veliko etično vprašanje.

Za zmanjšanje tveganja in za razumno veliko število negativnih biopsij prostate si lahko pomagamo s standardiziranimi normalnimi, starosti prilagojenimi vrednostmi serumskega celokupnega in prostega PSA, ki so po posameznih starostnih skupinah navedene na Tabeli 1<sup>22</sup>.

Pogosto kot pomoč poleg deleža prostega PSA uporabljamo še izpeljanke, kot so hitrost in gostota, gostota prehodne cone, čas podvojitve PSA, histološke značilnosti kot so ploidnost celic, indeks proliferacije celic in v zadnjem času tudi določitev serumske koncentracije humanega kalikreina 2 (hK2). Ta je prav tako kot PSA serinska proteaza, verjetno pa je celo njegov aktivator<sup>24</sup>. Pomembnost določanja hK2 je predvsem v zmanjšanju števila negativnih (nepotrebnih) biopsij prostate. Vendar se monoklonalni test, ki lahko določa koncentracije hK2 nad 0,030 ng/ml, kar ustreza vrednosti PSA pod 3,0 ng/ml, rutinsko še ne uporablja.

### Standardne metode zdravljenja

#### *Pozorno opazovanje*

Pozorno opazovanje je bila uveljavljena metoda v Skandinaviji, vendar kasneje deležna tudi hudih kritik. Chodak je leta 1994<sup>25</sup> objavil metaanalizo objavljenih raziskav o tem načinu zdravljenja. Morda je danes mesto pozornega opazovanja pri starih bolnikih, z malo invazivnim karcinomom brez ali z blagimi simptomi spodnjih sečil.

#### *Medikamentozno zdravljenje*

Že leta 1941 so opisali ugoden učinek zdravljenja z orhidektomijo in estrogeni<sup>26</sup>.

Medikamentozno zdravljenje z zaviralci androgenov je edina vrsta zdravljenja, ki je dokazano učinkovito tako pri začetnem kot napredovalem raku prostate<sup>27-29</sup>.

#### *Monoterapija*

Gonadotropin sproščujoči hormoni (GnRH) učinkujejo na na RP ne samo zaradi medikamentozne kastracije, pač pa tudi neposredno na tumor z zaviranjem LHRH receptorjev<sup>30</sup>. Kot obliko monoterapije lahko razumemo tudi kirurško kastracijo – obojestransko orhidektomijo, ki jo še vedno lahko štejemo za zlati standard<sup>31</sup>. Ob uvedbi zdravljenja z LHRH agonistom moramo zaradi fenomena vzbrstenja (*flair-up*) vedno dodati tudi antiandrogene. Poleg LHRH analogov lahko v monoterapiji uporabljamo še estrogene, gestagene, ketokonazol, aminoglutetimid, nesteroidne antiandrogene: flutamid, nilutamid, bicalutamid, steroidni antiandrogen ciproteron acetat, včasih še estramustin kot citostatik. Celo finasterid je podaljšal čas do porasta PSA po radikalni prostatektomiji za več kot leto<sup>32</sup>. Novejši preparat dutasterid obeta še boljše rezultate v zaviranju nastanka in napredovanja RP. Večinoma se za monoterapijo odločamo takrat, kadar želimo zmanjšati stranske pojave, ki običajno spremljajo zdravljenje z maksimalno androgeno blokado.

#### *Maksimalna (totalna) hormonska ablacija*

Kdaj začeti s hormonskim zdravljenjem? Takoj po ugotovitvi RP ali ob pojavu simptomov? Podatki v raziskavah so različni, bolj pa nagibajo k zgodnji uvedbi zdravljenja, ki naj bi imela prednost pred odloženno, ne glede na to ali gre za lokalizirano bolezen<sup>33</sup>, za bolezen z zajetimi področnimi bezgavkami<sup>34</sup> ali za metastatsko bolezen<sup>35</sup>.

**Tabela 1.** Standardizirane normalne, starosti prilagojene vrednosti serumskega celokupnega in prostega prostata specifičnega antigena (PSA)<sup>22</sup>

Starost	PSA (ng/ml)	% prostega PSA
40-49	0-1,25	< 18%
50-59	0-1,75	<18%
60-69	0-2,25	<18%
70-79	0-3,25	<18%

### *Intermitentno zdravljenje z antiandrogeni*

Cilj intermitentnega zdravljenja je podaljšati čas do pojava rezistence tumorja na antiandrogeno zdravljenje, izboljšati kvaliteto življenja in poceniti stroške zdravljenja<sup>36</sup>. Na dolgotrajne rezultate uspešnosti tovrstnega zdravljenja bo potrebno še počakati.

### *Obsevanje*

Zaradi večjega poudarka na radikalnem zdravljenju se danes pogosteje odločamo za intersticijsko brahiradioterapijo. Je pa res, da imajo bolniki po zdravljenju s teleradioterapijo bistveno daljšo dobo opazovanja, kot po novejših metodah zdravljenja z brahiradioterapijo. Intersticijsko radioterapijo največkrat izvedemo s pomočjo implantatov iridija-92, potem ko smo že zaključili z zunanjim obsevanjem, ki ga lahko ponovimo tudi po imlantaciji iridija. Rezultati so primerljivi z tistimi po radikalni prostatektomiji<sup>37</sup>.

Drug način intersticijske radioterapije je z nizko stopnjo iradiacije v eni sami seji implantacije. Najpogosteje se uporabljamo izotopa paladij-103 in jod-125, rezultati so ugodni, z manj stranskimi pojavi kot pri radikalni prostatektomiji ali prvem načinu brahiradioterapije<sup>38</sup>.

Nekateri podatki kažejo na primerljive rezultate radikalnega zdravljenja RP z radikalno prostatektomijo. Za teleardioterapijo se odločamo manj pogosto, izgleda, da so rezultati boljši, če je obsevanje v odmerku nad 72 Gy, kar omogoča novo natančno 3-dimenzionalno načrtovanje obsevanja s pomočjo CT-ja ali MR-ja. Običajno obsevamo hkrati z dodajanjem antiandrogenov.

Teleradioterapijo uporabljamo lahko tudi za paliativno obsevanje lokoregionalno razširjene bolezni ali kostnih zasevkov in tako zmanjšamo njihove simptome.

### *Kombinacije*

V zdravljenju RP lahko uporabimo tudi različne kombinacije zdravil, obsevanja in kirurškega zdravljenja. V literaturi je o tem obilo podatkov, vendar so rezultati dostiokrat nasprotujoči.

### *Adjuvantno in neoadjuvantno zdravljenje*

Smisel adjuvantnega, kot tudi neoadjuvantnega zdravljenja je zvečanje učinkovitosti kurativnih postopkov, kot sta radikalna prostatektomija in obsevanje. Neoadjuvantno zdravljenje dajemo pred, adjuvantno pa po kurativnem zdravljenju. Za katero vrsto se odločimo, je odvisno predvsem od napovednih dejavnikov.

Vloga neoadjuvantnega zdravljenja je nejasna. Nekatera poročila govorijo o zmanjšanju števila pozitivnih kirurških robov ob radikalni prostatektomiji v kliničnem stadiju bolezni T2-T3 zaradi t.im. "down-staging-a" tumorja, vendar ni bilo razlike glede časa do ponovnega zvečanja vrednosti serumskega PSA<sup>39</sup>.

Adjuvantno zdravljenje z obsevanjem v skupini bolnikov z visokim tveganjem in pT3 stadijem bolezni sicer zmanjša vrednost PSA in tveganje za lokalni klinični neuspeh zdravljenja, vendar nima vpliva na zasevanje ali preživetje<sup>40</sup>.

Adjuvantno hormonsko zdravljenje v

stadiju C in D je pokazalo daljše preživetje bolnikov kot v kontrolni skupini<sup>41</sup>.

### *Kemopreventiva*

Pojem kemopreventive je uvedel Sporn leta 1976<sup>42</sup>. Definiral jo je kot uvedbo sintetičnih ali naravnih substanc, pred pojavom tumorske invazije ali zasejanja, z namenom zaustaviti ali zavreti raka. Pogoj za uspešno kemoterapijo je, da zdravilo zadosti naslednjim pogojem: mora pomembno zmanjšati razvoj malignega procesa z vplivom na ključne stopnje karcinogeneze ali rasti tumorja, ne sme povzročati ne kratkotrajnih ne dolgotrajnih stranskih učinkov, mora biti enostavno za uporabo, cena mora biti sprejemljiva<sup>43</sup>. V ta namen največ preizkušajo naslednje substance:

- *Retinoidi*. Njihova slabost je hepatotoksičnost, spremembe v centralnem živčevju in sluznicah ter koži. Retinoidi lahko celo stimulirajo rast tumorjev<sup>44</sup>.
- *Poliamini*. Poliamine najdemo v normalnih celicah, potrebni so za njihovo proliferacijo. Stopnja njihove biosinteze omejuje koncentracija ornitin dekarboksilaze, na katero lahko vplivamo zaviralno z difluorometilornitinom. Na ta način lahko zavremo stopnjo proliferacije tumorskih celic<sup>45</sup>. Dovoljene so le majhne, še učinkovite koncentracije zdravila, sicer lahko pride do gastrointestinalnih, hematoloških in ototoksičnih učinkov.
- *Alfa tokoferol (vitamin E)*. Zavira oksidacijo in peroksidacijo fosfolipidov v celični membrani. Po nekaterih podatkih je uvedba tega zdravila pomebno zmanjšala tudi incidenco RP<sup>46</sup>.
- *Atiandrojeni*. Androgeni vplivajo na ravnovesje med celično smrtjo in njihovo proliferacijo<sup>47</sup>. Finasterid in dutasterid sta v raziskavah dokazala učinkovito zmanjšanje koncentracije intraprostaticnega dihidrotestorena (DHT) na ka-

stracijsko vrednost, ne da bi bistveno posegala na sistemske učinke DHT<sup>48</sup>. Ob že prisotnem RP finasterid ni pokazal pomembnega učinka<sup>49</sup>, potekajo pa še raziskave z dutasteridom.

- V raziskavah so kot kemopreventivna zdravila še številne druge substance, ko so vitamin D, selenij, lovastatin, oltipraz, dihidroepiandrosteron, tamoksifen, liarozol<sup>50</sup>.

### *Radikalna prostatektomija*

Indikacije postavimo najpogosteje pri moških, katerih pričakovana življenjska doba je več kot 10 let in so v dobri zdravstveni in psihofizični kondiciji. Operacija zajema odstranitev celotne prostate, z resekcijo semenskih vezikul. Indikacije za poseg so predvsem tumorji T1a z visokim gradusom, T1b, T1c in T2, včasih tudi T3 z manjšo ekstrakapsularno rastjo in Gleasonovim številom pod 8<sup>25,51</sup>. Kontraindikaciji sta pričakovana življenjska doba manj kot 10 let in tumor T1a s kratko pričakovano življenjsko dobo in Gleasonovim številom 7 ali manj<sup>52</sup>. Veliko avtorjev, predvsem urologov, je mnenja, da je radikalna prostatektomija najboljši način zdravljenja za odstranitev lokalnega RP<sup>53</sup>. Poseg lahko izvedemo z retropubičnim, perinealnim ali laparoskopskim pristopom.

### *Transrektalni visokointenzivni fokusirani ultrazvok (High Intensity Focused Ultrasound)*

Metoda je še v preizkušanju, uporabljali naj bi jo za zdravljenje lokaliziranega RP. Kratkoročni rezultati na relativno majhni skupini bolnikov so primerljivi s tistimi po radikalni prostatektomiji, ni pa še dolgoročnih rezultatov sledenja bolnikov<sup>54</sup>. Moti tudi spoznanje, da je rak običajno multifokalen, ob tej metodi lahko nekatera žarišča ostanejo neprepoznana in nezdravljena. Metoda je ponovljiva, ne onemogo-

ča drugih načinov zdravljenja. Kontrolno vrednost PSA običajno določamo že po 4 mesecih.

### *Genska terapija*

S pomočjo bazične molekularne biologije lahko razumemo način dodajanja zdravilnega gena tumorskim celicam *in vivo*. Nove oblike zdravljenja so zasnovane na molekularni bazi, s tem se lahko izognemo veliki toksičnosti, stranskim učinkom in celo rezistenci na klasično medikamentozno zdravljenje. Ta način zdravljenja je možen tudi zaradi razmeroma lahkega dostopa do prostatičnega tkiva in pogostosti boleznih. Genska terapija temelji na fenomenu apoptoze, uporablja toksične oz. litične »samomorilne« gene celic prostate, cilja na specifične lastnosti celic in zvečuje odgovor imunskega sistema na tumor<sup>55</sup>. Kot sredstvo oz. vektor najpogosteje uporabljajo adenoviruse, ki so linearni DNK virusi brez ovojnice in pri človeku sicer povzročajo vnetja respiratornega trakta<sup>56</sup>. Tem virusom nato z genskim iženiranjem dodajajo določene, za RP toksične oziroma terapevtske gene, ki lahko vplivajo na ciljni organ in rak prostate. Cilji genskega zdravljenja se v bistvu ne razlikujejo od ustaljenega zdravljenja, le način je drugačen in nov.

### *Alternativne metode zdravljenja*

Predvsem zaradi precejšnjih stranskih učinkov standardnega zdravljenja in negotovih rezultatov, zlasti ob napredovali bolezni, pa tudi zaradi neprestanega iskanja novih možnosti, tudi pri obravnavi raka prostate vedno znova naletimo na poskuse alternativnih načinov zdravljenja. Težava pri ocenjevanju takšnih oblik zdravljenja je v tem, da praviloma ni mogoče objektivno presoditi uspešnosti. Res pa je, da ima alternativno zdravljenje velikokrat tudi dobre lastnosti, prdvsem kar se tiče sopojavov.

## **Spremljanje**

Bolnike z rakom prostate redno spremljamo, največkrat vsake pol leta. Če bolnika zdravimo z intermitentno metodo, celo vsake tri mesece. Od načina zdravljenja odvisno ob kontrolnih pregledih napravi- mo različne preiskave, vedno pa digitalni rektalni pregled, določitev vrednosti PSA in analizo seča ter oceno dizuričnih težav in stranskih učinkov terapije.

Različna zdravila lahko povzročijo razne stranske pojave. Najbolj moteča je ginekomastija, ki jo lahko ozdravimo s kirurškim posegom ali obsevanjem. Motnje potence lahko zdravimo z vakuumskim aparatom, zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (Viagra, Levitra, Cilais), injekcijami vazoaktivne substance v penis (Caverject) ali z implantacijo penilne proteze, za kar se odločimo predvsem pri mlajših bolnikih. Uhajanje seča lahko zdravimo z injiciranjem kolagena v predel zunanega sfinktra sečnice ali ob težji inkontinenci z implantacijo umetnega uretralnega sfinktra. Napredovali rak, ki postane hormonsko neodvisen, običajno hitro privede do smrti bolnika. Zdravljenje je takrat lahko le simptomatsko.

## **Vpliv na kvaliteto življenja**

Kvaliteto življenja ocenimo z opazovanjem, pogovorim in vprašalniki, ki jih lahko pridobimo od bolnika, zdravnika, medicinske sestre oz. negovalnega osebja ali sorodnikov. Vprašalniki so običajno sestavljeni tako, da skušajo oceniti fizično, čustveno in socialno dejavnost oziroma počutje<sup>57</sup>.

Zdravljenje raka prostate v začetnem stadiju, ki je najpogosteje ali z radikalno prostatektomijo ali z obsevanjem, ima lahko za posledico predvsem uhajanje seča in motnje v spolnem življenju. Obe komplikaciji lahko bolj ali manj uspešno zdravimo. Izguba ejakulacije po radikalni prostatektomiji je dokončna.

Mnogo več sopojavov lahko opazamo ob napredovalem raku, bodisi zaradi same bolezni, bodisi zaradi učinkov zdravljenja. Poleg inkontinece in erektilne disfunkcije se lahko pojavijo še zardevanje, adinamičnost, brezvoljnost, utrujenost, izguba mišične mase, osteoporoza, ginekomastija, hepatopatija, proktitis, cistitis, bolečine in še številne druge težave. Bistvenega pomena je, da pri vsakem posameznem bolniku skušamo zmanjševati zaplete bolezni in stranske učinke zdravljenja individualno, kar pa zahteva veliko volje, truda in nenazadnje časa bolnika in zdravnika. Cilj zdravljenja, predvsem pri bolnikih z napredovalo obliko bolezni, mora vsebovati tudi stremljenje k večji kvaliteti življenja, kolikor dolgo že bo.

### Literatura

1. *Cancer death rate declined for the first time ever in the 1990s*. Bethesda: The National Cancer Institute; 1996.
2. Boyle P, Gandini S, Baglietto L, Severi G, Robertson C. Epidemiology of prostate cancer. *Eur Urol* 2001; **39(Suppl 4)**: 2-3.
3. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, et al. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 1322-35.
4. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; **28**: 372-9.
5. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; **33**: 1075-7.
6. Incidenca raka v Sloveniji 1989-1991. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 1993-1994.
7. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; **17**: 337-47.
8. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc natl acad Sci* 1992; **89**: 3367-71.
9. Paiss T, Bochum S, Herkommer K, Maier C, Roesch K, Tawemonkonsap T, et al. Hereditary prostate cancer in Germany. *Eur urol* 2001; **39(Suppl 4)**: 12-8.
10. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987; **59**: 788-94.
11. Walz PH, Schoppmann T, Buscher C, Ennen J, Schriewer H. Influence of prostatic disease and prostatic manipulations on the concentration of prostate-specific antigen. *Eur Urol* 1992; **22**: 20-6.
12. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995; **154**: 1295-9.
13. Boccon-Gibod L. Rising PSA with a negative biopsy. *Eur Urol* 2001; **40**: 3-8.
14. Prange W, Erbersdobler A, Hammerer P, Graefen M, Hautman SH, Hautmann RE, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in cystoprostatectomy specimens. *Eur Urol* 2001; **39(Suppl 4)**: 30-1.
15. Whittemore A, Kolonel L, Wu A, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *Natl Cancer inst* 1995; **87**: 652-61.
16. Potter JD, Slattey ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epid Reviews* 1993; **15**: 499-45.
17. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; **1**: 571-3.
18. Cher ML. Mechanisms governing bone metastasis in prostate cancer. *Cur Opin Urol* 2001; **5**: 483-8.
19. Smith DS, Catalona WJ. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 1994; **152**: 1732-41.
20. Smith DS, Humphry PA, Catalona WJ. The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen: the Washington University experience. *Cancer* 1997; **80**: 1852-6.
21. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1156-61.



22. Horniger W, Volgger H, Rogatsch H, Gschwendtner A, Bartsch G. Consideration of low PSA cut-off levels to optimize the detection of curable prostate cancer. *Eur Urol* 2001; **39(Suppl 4)**: 43-6.
23. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; **274**: 1214-20.
24. Lilja H. Role of hK2, free PSA, and complexed PSA measurements in the very early detection of prostate cancer. *Eur urol* 2001; **39(Suppl 4)**: 47-8.
25. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localised prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; **330**: 242-8.
26. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; **1**: 293-7.
27. Denis LJ, Carmelro de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D, et al. Goserelin acetate and flutamide vs bilateral orchiectomy. A phase III EORTC trial (30853). EORTC Gu group and EORTC data center. *Urology* 1993; **42**: 119-29.
28. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; **337**: 295-300.
29. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation therapy oncology group protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 1013-21.
30. Palyi I, Vincze B, Kalnay A, Turi G, Mezo I, Teplan I, et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and their conjugates on gonadotropin-releasing hormone receptor positive human cancer cell lines. *Canc Detect Prev* 1996; **20**: 146-52.
31. Murphy GP, Beckley S, Brady MF, Chu TM, deKernion JB, Dhabuwala C, et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983; **51**: 1264-72.
32. Andriole G, Lieber M, Smith J, Soloway M, Schroeder F, Kadmon D, et al. Treatment with Finasteride following radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1995; **45**: 491-7.
33. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in non-metastatic prostate cancer. A randomised multicenter study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995; **153**: 1580-6.
34. Trump D, Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1781-8.
35. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; **79**: 235-46.
36. Oliver RTD, Williams G, Paris AMI, Blandy JP. Intermittent androgen deprivation after PSA-complete response as strategy to reduce induction of hormone-resistant prostate cancer. *Urology* 1997; **49**: 79-82.
37. Borghede G, Hedelin H, Holmäng S, Johansson KA, Aldenborg F, Pettersson S, et al. Combined treatment with temporary short-term high dose rate <sup>192</sup>Ir brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localised prostatic carcinoma. *Radiother Oncol* 1997; **44**: 237-44.
38. Blasko J, Ragde H, Luse RW, Sylvester JE, Cavanagh W, Grimm PD, et al. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localised prostate cancer? *Urol Clin North Am* 1996; **23**: 633-50.
39. Witjes WPJ, Schulman CC, Debruyne FMJ, for the European study group on neoadjuvant treatment of prostate cancer. *Urology* 1997; **49(Suppl)**: 65-9.
40. Syndicus I, Pickles T, Kostashok E, Sullivan LD. Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: improved local control. *J Urol* 1996; **155**: 1983-6.
41. Zincke H. Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy for stage C and D adenocarcinoma of the prostate. Possible beneficial effect of adjuvant treatment. *NCI Monogr* 1988; **7**: 109-11.
42. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). *Fed Proc* 1976; **35**: 1332-8.

43. Garewal HS, Meyskens FLJ. Chemoprevention of cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; **5**: 69-77.
44. Fong CJ, Sutkowski DM, Braun EJ, Bauer KD, Sherwood ER, Lee C, et al. Effect of retinoic acid on the proliferation and secretory activity of androgen-responsive prostatic cancer cells. *J Urol* 1993; **149**: 1190-4.
45. Loprinzi CL, Verma AK. Inhibition of ornithine decarboxylase activity by small doses of alpha-difluoromethylornithine. *Cancer Lett* 1985; **28**: 327-33.
46. Benner SE, Winn RJ, Lippman SM, Poland J, Hansen KS, Luna MA, et al. Regression of oral leukoplakia with alpha-tocopherol: a community clinical oncology program chemoprevention study. *J Natl Cancer Inst*; 1993; **85**: 44-7.
47. Isaacs JT. Hormone balance and the risk of prostatic cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1992; **16H**: 107-8.
48. Lamb JC, Levy MA, Johnson RK, Isaacs JT. Response of rat and human prostatic cancers to the novel 5 alpha-reductase inhibitor, SK&F 1005657. *Prostate* 1992; **21**: 15-34.
49. Gormley GJ. Role of 5-alpha-reductase inhibitors in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1991; **18**: 93-8.
50. Nelson PS, Gleason TP, Brawer MK. Chemoprevention for prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996; **30**: 269-78.
51. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999; **162**: 439-44.
52. Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, et al; EAU Working Group on Oncological Urology. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2001. *Eur Urol* 2001; **40**: 97-101.
53. Van Poppel H, De Ridder D, Goethuys HH, Elgamal AA, Baert L. Surgical treatment of carcinoma of the prostate. In: Petrovich Z, Baet L, Brady LW, editors. *Carcinoma of the prostate. Innovations in management*. Berlin: Springer Verlag; 1996. p. 105-24.
54. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier O, Lyonnet D, Dubernard JM. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localised prostate cancer: factors influencing outcome. *Eur Urol* 2001; **40**: 124-9.
55. Sweeney P, Pister LL. Ad5CMVp53 gene therapy for locally advanced prostate cancer – where do we stand? *World J Urol* 2000; **18**: 121-4.
56. Kuzmin AL, Galenko O, Eisensmith RC. An immunomodulatory procedure that stabilizes transgene expression and permits readministration of E1-deleted adenovirus vectors. *Mol Ther* 2001; **3**: 293-301.
57. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson J, Roman A, Wennberg J. Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life. Results from a medicare survey. *Urology* 1995; **45**: 1007-13.

## Pomen humanih virusov papiloma pri odkrivanju in preprečevanju raka materničnega vratu - kje smo danes

Marjetka Uršič Vrščaj<sup>1</sup>, Sonja Bebar<sup>1</sup>, Andrej Možina<sup>2</sup>, Stelio Rakar<sup>2</sup>,  
Iztok Takac<sup>3</sup>, Vida Stržinar<sup>1</sup>, Aleš Vakselj<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, <sup>2</sup>Klinični center, SPS Ginekološka klinika, Ljubljana,

<sup>3</sup>Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, SB Maribor, Slovenija

**Izhodišča.** S pomočjo organiziranih programov presejanja se je zmanjšala umrljivost zaradi raka materničnega vratu. Humani virusi papiloma (HPV) povzročajo predrakave spremembe in raka materničnega vratu. Številne ugotovitve kažejo, da je z vključevanjem testa HPV mogoče izboljšati uspešnost presejalnih programov. Test HPV se omenja pri presejanju, pri triažiranju bolnic z začetno patološkimi brisi materničnega vratu in po zdravljenju predrakavih sprememb. Visoka negativna napovedna vrednost dvakrat negativnega testa, testa PAP in testa HPV, naj bi na področju presejanja omogočala določene spremembe, kot so podaljševanje priporočenega rednega intervala presejanja, prilagajanje starosti ter ponovno presejanje po zdravljenju predrakavih sprememb. Test HPV je klinično pomemben pri triažiranju žensk s ponavljajočimi se atipičnimi ploščatimi celicami, pri katerih je potrebna kolposkopija. Zaradi visoke prevalence okuženosti s HPV se test HPV kaže kot omejitev pri zelo mladih ženskah z blago diskariotičnimi celicami.

**Zaključki.** Ugotovitve o HPV nakazujejo možnosti za preprečevanje raka materničnega vratu na področju profilaktičnega cepljenja. V svetovnem merilu HPV 16 in 18 povzročata 70% raka materničnega vratu. V prihodnjem letu naj bi bili dostopni dve profilaktični cepivi, učinkoviti proti HPV 16 in 18.

*Ključne besede:* maternica, vrat, novotvorbe – preprečevanje in nadzor; papiloma virus človeški; presejanje; cepljenje

### Uvod

Rak materničnega vratu je v svetovnem merilu drugi najpogostejši rak pri ženskah. Vsako leto zaradi te bolezni v svetu zboli skoraj pol milijona žensk, približno polovica jih tudi umre. Incidenca raka materničnega vratu v razvitih državah je

pomembno nižja, zahvaljujoč presejanju s testom Papanicolau (PAP). Z izvajanjem organiziranih programov presejanja se je znižala tudi umrljivost zaradi raka materničnega vratu. S testom PAP je mogoče odkriti patološke spremembe celic v brisu materničnega vratu, nato pa s kolposkopijo ter patohistološkim pregledom odvzetega tkiva ugotoviti stopnjo predrakavih sprememb materničnega vratu oz. cervikalnih intraepitelnih neoplazij (CIN). Ženskam z normalnimi izvidi brisa materničnega vra-

**Avtorjev naslov:** izr. prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: +386 1 5879 568; fax: +386 1 5879 400; e-pošta: mvrscaj@onko-i.si

tu priporočamo redne kontrolne odvzeme testa PAP, v intervalih, kot jih določajo pravila v posameznih državah. Čeprav je presejanje s citološkim brisom materničnega vratu najstarejša metoda za preprečevanje raka materničnega vratu, pa ima nekatere pomanjkljivosti. Pomanjkljivosti so lahko posledica nepravilno odvzetega brisa, pomanjkljive priprave in fiksacije brisa ter subjektivne ocene brisa. Podatki kažejo, da je zmogljivost presejanja, celo v državah z najbolje organiziranimi in najstarejšimi programi presejanja, dosegla svoj vrh. Kako izboljšati presejanje oz. še bolj uspešno zmanjšati zbolevanje zaradi raka materničnega vratu, tudi v razvitih državah, je v zadnjih letih postalo pomembno vprašanje.

Ugotovitve, da so visoko rizični humani virusi papiloma (HPV) ključni pri nastanku predrakavih sprememb materničnega vratu in raka, so bile pomembne in so vplivale na izvajanje številnih raziskav, tako na področju odkrivanja raka materničnega vratu s testom HPV kot tudi pri preprečevanju raka materničnega vratu s cepivi.<sup>1,2</sup>

Epidemiološke raziskave o prevalenci HPV in klinične raziskave o okužbi z visoko rizičnimi HPV ter s tem povezanimi predrakavimi boleznimi in rakom so vodile do naslednjih zaključkov<sup>3</sup>:

- Visoko rizični HPV so prisotni pri več kot 99% raka materničnega vratu.
- Persistentna okužba z visoko rizičnimi HPV je pogoj za nastanek invazivnega raka materničnega vratu.
- Negativna napovedna vrednost testa HPV je visoka, še posebno v kombinaciji z negativnim izvidom testa PAP (>99%).
- En sam test HPV je bolj občutljiv za odkrivanje patoloških sprememb materničnega vratu kot pa en sam test PAP.
- Metoda tekočinske citologije (liquid based cytology) omogoča tudi določitev visoko rizičnih HPV.

Omenjeni podatki so postali izhodišče za preverjanje uporabnosti testa HPV:

- pri presejanju raka materničnega vratu, kot samostojni test ali v povezavi s citologijo,
- pri triažiranju žensk z začetno patološkimi brisi materničnega vratu in pri uspešnejšem odkrivanju žensk s predrakavimi spremembami in
- pri ženskah po zdravljenju predrakavih sprememb, zaradi uspešnejšega odkrivanja še vedno prisotne ali ponovne bolezni.

### **Presejanje s testom HPV - samostojno ali v kombinaciji s citološkim brisom**

#### *1. Presejanje samo s testom HPV*

Raziskave kažejo, da je občutljivost testa HPV zelo visoka, še posebno za odkrivanje CIN2/3. Po podatkih raziskave, v katero je bilo vključenih 8000 žensk, deležnih presejanja, so za odkrivanje CIN2/3 ugotovili 100% občutljivost, če so uporabili test HPV, 58% občutljivost s klasičnim testom PAP in 84% občutljivost s tekočinsko citologijo.<sup>4</sup> Specifičnost testa HPV v primerjavi s citološkim brisom je bila manjša, predvsem pri mladih, spolno aktivnih ženskah.

Med 20. in 30. letom naj bi bilo z vsaj enim izmed visoko rizičnih HPV okuženih med 30-40% žensk<sup>5</sup>. Okužba s HPV spontano izzveni pri 90% žensk v 12-24 mesecih. Po 30. letu in kasneje se odstotek s HPV okuženih žensk pomembno zmanjša, zato se pomembnost testa HPV, kot samostojne metode za presejanje, kaže predvsem po 30. letu starosti žensk.

#### *2. Presejanje s testom HPV v kombinaciji s citološkim brisom materničnega vratu*

Pomen vključevanja testa HPV v presejanje v kombinaciji s citološkim brisom materničnega vratu temelji predvsem na

ugotovljeni zelo visoki negativni napovedni vrednosti. Omogočalo naj bi podaljševanje intervala med preventivnimi odvzemi obeh brisov. Izsledki raziskav, ki so bile že opravljene, govorijo v prid varnemu podaljševanju intervala presejanja na 7 do 10 let<sup>6,7</sup>. Vendar pa nekatere prospektivne raziskave še potekajo (npr. HART, ARTISTIC RCT, POBASCAM RCT). Medtem ko v Evropi učinkovitost novega načina presejanja še preverjajo, pa je ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) že potrdila uporabo testa HPV za presejanje zaradi raka materničnega vratu v kombinaciji s citološkim brisom pri ženskah starejših od 30 let. Najnovejše ameriške smernice že upoštevajo ta priporočila<sup>8</sup>. Določevanje visoko rizičnih HPV v sklopu presejanja naj bi imelo pozitivne učinke tudi pri odkrivanju adenokarcinoma materničnega vratu.

#### **Test HPV pri ženskah z blago patološkimi brisi materničnega vratu**

Hujše predrakave spremembe (CIN 2 ali CIN 3) so lahko prisotne pri ženskah z blagimi patološkimi izvidi brisov materničnega vratu (atipične celice, blago diskariotične celice) v 10-15%. Natančno opravljen kolposkopija izkušenega preiskovalca lahko ta odstotek zniža, povezana pa je s pogostimi pregledi, stroški in vznemirjanjem ženske. Glede na prisotnost/odsotnost HPV je mogoče ločiti večje ali manjše tveganje za prisotnost teh sprememb. Leta 2004 je bila objavljena pregledna ali t.i. meta analiza 15 raziskav o zanesljivosti HPV DNA testiranja v primerjavi s ponovnim BMV pri ženskah z začetno patološkimi BMV<sup>9</sup>. Izsledki objavljene meta analize so, da test HPV omogoča boljšo občutljivost za odkrivanje CIN 2 in CIN 3, kot pa ponavljajoči se brisi materničnega vratu ob podobni specifičnosti. Občutljivost testa HPV je bila 94,8% in specifičnost 76,3%. Občutljivost

ponovljenega brisa materničnega vratu je bila 81,8% in specifičnost 57,6%. Ameriška raziskava ALTS (ASCUS/LSIL Triage Study) je bila prospektivna in randomizirana raziskava<sup>10,11</sup>. Namen raziskave je bil primerjati uspešnost kontroliranja žensk z začetno patološkimi brisi materničnega vratu ob uporabi različnih metod: s testom PAP, s testom HPV in takojšnjo kolposkopijo. Izsledki raziskave so potrdili večjo občutljivost testa HPV v primerjavi s testom PAP. Visok odstotek HPV pozitivnih žensk z blago diskariotičnimi brisi je s stroškovnega vidika zmanjševal učinkovitost triaziranja vseh žensk z blago diskariotičnimi brisi s testom HPV, vendar pa se je učinkovitost povečala pri starostni meji nad 35 let.

#### **Test HPV pri ženskah po zdravljenju zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu**

Glede na splošna priporočila je potrebno nadzirati bolnice dve, tri leta vsakih šest mesecev, odvisno od stopnje displastičnih sprememb. Poleg citološkega brisa materničnega vratu je potrebna tudi kolposkopija in morebitna biopsija. V približno 10% se kasneje razvije invazivni rak materničnega vratu, na kar kažejo tudi naši podatki<sup>12</sup>. Negativna napovedna vrednost, občutljivost in specifičnost testa HPV v kombinaciji s citološkim brisom kaže na učinkovitejše odkrivanje še vedno prisotne ali ponovne bolezni, pa tudi na zmanjševanje števila kolposkopij, ponovnih operativnih posegov in vznemirjanja žensk<sup>13</sup>. Enotnih priporočil še ni.

#### **Profilaktično cepivo proti raku materničnega vratu**

Profilaktično cepljenje proti visoko rizičnim HPV, s tem pa tudi preprečevanje

okužbe s temi virusi, vidimo kot najučinkovitejši ukrep za zmanjševanje zbolevanja zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu in posledično tudi raka materničnega vratu. Trenutno so najbolj raziskana cepiva, ki temeljijo na uporabi t.i. virusom podobnih delcev (virus like particles, VLP). Cepivo izzove imunski odgovor in nastanek nevtralizirajočih protiteles IgG. Protitelesa IgG, ki delujejo proti veliki in mali plaščni beljakovini določenega genotipa HPV (npr. HPV 16 ali HPV 18), se iz seruma izločajo v cervikalno sluz in preprečujejo vstop HPV v gostiteljevo celico. S tem pa se preprečuje možnost akutne in persistentne okužbe ter karcinogenega delovanja HPV, z vsemi bolj ali manj patološkimi posledicami<sup>14</sup>.

Izsledki prve, dvojno slepe, s placebom kontrolirane raziskave o profilaktičnem cepivu proti HPV 16, so bili objavljeni leta 2002<sup>15</sup>. V raziskavo je bilo vključenih 2392 žensk, starih od 16 do 22 let. Povprečno opazovalno obdobje je bilo 17,4 mesecev po cepljenju. Persistentne okužbe s HPV 16 niso ugotovili pri nobeni ženski, prav tako ne CIN 2 ali 3.

Izsledki druge, dvojno slepe, s placebom kontrolirane raziskave o bivalentnem profilaktičnem cepivu proti HPV 16 in HPV 18 so bili objavljeni leta 2004 in zadnji leta 2006<sup>16</sup>. Raziskava je potekala v Severni Ameriki, Kanadi in Braziliji. V raziskavo je bilo vključenih 1113 žensk, HPV negativnih, starih od 15 do 25 let, ki so prejele tri odmerke cepiva ali placeba, podobno kot v prvi raziskavi. Glede na izsledke raziskave, objavljene leta 2004, je bilo cepivo proti HPV 16 in 18 po povprečnem opazovalnem obdobju 27 mesecev 91% uspešno v preprečevanju akutnih okužb s HPV 16 in 18, v 100% pa proti persistentni okužbi. Normalen citološki bris materničnega vratu je bil ugotovljen v 93%, do CIN 2 ali 3 ni prišlo pri nobeni ženski. Podatki objavljeni leta 2006 kažejo, da cepivo zagotavlja 100% zaščito pred predrakavimi spremembami

materničnega vratu, ki jih povzročata HPV 16 in HPV 18 tudi v obdobju 4,5 leta. Cepivo je pokazalo zanesljivo zaščito pred okužbo s tretjim in četrtem najpogostejšim visoko rizičnim HPV, HPV 45 in HPV 31, v 94% in 55%<sup>17</sup>. Starost žensk, pri katerih je cepivo preverjeno učinkovito, je 15 do 55 let. Vloga za pridobitev dovoljenja za uporabo cepiva je bila predložena Evropski agenciji za vrednotenje zdravil (EMA) marca 2006, pa tudi v Avstraliji, delih Azije in latinski Ameriki. Do konca leta 2006 naj bi bil predlog za uporabo cepiva posredovan tudi ameriški Upravi za hrano in zdravila (FDA). Cepivo naj bi začeli v Evropi uporabljati prihodnje leto.

Leta 2005 so bili objavljeni zaključki prospektivne raziskave o uspešnosti kvadrivalentnega cepiva proti visoko rizičnima HPV 16 in HPV 18 ter nizko rizičnima HPV 6 in 11<sup>18</sup>. Izsledki kažejo na 100% učinkovitost proti hujšim predrakavim spremembam in neinvazivnemu raku materničnega vratu, zunanjšega spolovila in nožnice, ki jih povzročata HPV 16 in HPV 18 ter 99% učinkovitost proti genitalnim bradavicam, ki jih povzročata HPV 6 in HPV 11. Cepivo je junija letos odobrila ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) in v mesecu septembru Evropska agencija za vrednotenje zdravil (EMA). Cepivo naj bi bilo v kratkem dostopno tudi v Evropi.

Obe cepivi povzročata nastanek protiteles, ki jih sprožijo virusom podobni delci v cepivu. Resnih stranskih učinkov pri nobenem od cepiv ni. Sicer se stranski učinki pojavljajo v približno 1%, najpogosteje kot rdečina na vbodnem mestu. Za popolno cepljenje je potrebno obe cepivi injicirati intramuskularno, v treh odmerkih, v pol leta.

## Literatura

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; **189**: 12-9.
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; **55**: 244-65.
3. Cuschieri KS, Cubie HA. The role of human papillomavirus testing in cervical screening. *J Clin Virol* 2005; **32(Suppl)**: S34-S42.
4. Clavel J, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mageonjean C, Lorenzato F, et al. Human papillomavirus in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001; **89**: 1616-23.
5. Kitchener HC, Wheeler P, Desai M, Corbitt G, Roberts C, Maguire P, et al. The ARTISTIC trial—a randomised trial in screening to improve cytology. In: *21st International papillomavirus Conference*; 2004. p. 219 [Abstract 268].
6. Van den Akker-van Marie ME, van Ballegooijen M, Rozendaal L, Meijer CJ, Habbema JD. Extended duration of the detectable stage by adding HPV test in cervical cancer screening. *Br J Cancer* 2003; **89**: 1830-3.
7. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, nazeyrollas P, et al. negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer* 2004; **90**: 1803-8.
8. Wright TC, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Am Coll Obstet Gynecol* 2004; **103**: 304-9.
9. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsh, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 80-93.
10. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **188**: 1383-92.
11. Wright TC, Jr, Cox JT, Massed LS, Twigg LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; **287**: 2120-9.
12. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Šubic Z, Kodrič T, et al. Rak materničnega vratu pri ženskah, ki so hodile na ginekološke preglede – analiza podatkov zbranih v Sloveniji v letu 2003. *Onkologija* 2004; **8**: 54-9.
13. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004; **59**: 543-53.
14. Poljak M, Kocjan BJ, Seme K, Fujs K, Potočnik M, Luzar B, et al. Humani virusi papiloma (HPV). *Onkologija* 2005; **9**: 60-73.
15. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1645-51.
16. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 1757-65.
17. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; **367**: 1247-55.
18. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; **6**: 271-8.





## Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA

Maja Primic Žakelj, Vesna Zadnik, Ana Pogačnik, Marjetka Uršič Vrščaj

Oddelek za epidemiologijo in registri raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

---

**Izhodišča.** Rak materničnega vratu je ena od redkih rakavih bolezni, ki jo je mogoče preprečiti z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Z javnozdravstvenega vidika se uspešnost presejanja opazimo šele po pregledu vsaj 70 % žensk iz ciljne starostne skupine. To je mogoče doseči v organiziranih programih, kjer ženskam pošiljamo pisna vabila na pregled brisa. Urejeni morajo biti tudi vsi postopki za zagotavljanje in nadziranje kakovosti od odvzema brisa do njegovega pregleda in za pravilno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami.

V Sloveniji so bili ženskam že leta 1960 dostopni preventivni ginekološki pregledi z odvzemom brisa. Delež redno pregledanih žensk ni bil znan, kakovosti celotnega presejalnega postopka ni nihče sistematično spremljal. Kljub velikemu številu pregledanih brisov se incidenca raka materničnega vratu od leta 1979 do 1993 ni spreminjala, leta 1994 pa se je začela večati in je dosegla vrh leta 1997 (23,1/100.000, 241 novih primerov). Da bi stanje izboljšali, je tedanji Minister za zdravstvo imenoval projektno skupino. Ta je leta 1996 pripravila predlog za organiziran program, ki naj bi stekel po začetnem preverjanju metodologije v pilotnem projektu, poimenovali smo ga ZORA, po začetnicah naslova programa - Zgodnje Odkrivanje predRAkavih sprememb.

V projektu je bil postopno vzpostavljen centralni informacijski sistem za identifikacijo žensk, ki ne prihajajo na redne preventivne preglede in za ciljno pošiljanje vabil na preventivni pregled, za spremljanje stopnje pregledanosti žensk, za spremljanje izvidov brisov in nadaljnje obravnave in s tem kakovosti postopkov. Leta 2002 je bil opredeljen državni program s ciljno skupino žensk, z intervali med pregledi, s pisnimi vabili na pregled in s smernicami za zagotavljanje kakovosti vseh postopkov.

**Zaključki.** V dobrih treh letih po začetku organiziranega presejanja za odkrivanje raka materničnega vratu se je v ciljni skupini žensk, zajeti v program ZORA, povečala stopnja pregledanosti na skoraj ciljno vrednost 70 %. Drugi rezultati so prikazani v rednih letnih poročilih. Seveda ostaja še veliko možnosti za izboljšanje, incidenca raka materničnega vratu pa se že zmanjšuje predvsem med mlajšimi ženskami, ki redneje hodijo na preventivne preglede.

**Ključne besede:** maternica, vrat, novotvorbe – diagnostika; presejanje; incidenca; državni program ZORA

---

### Uvod

Avtorjev naslov: izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr.med., Epidemiologija in register raka, vodja, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: +386 1 5879 563; faks: +386 1 5879 400; e-pošta: mzakelj@onko-i.si

Rak materničnega vratu je ena od redkih rakavih bolezni, ki jo je mogoče preprečiti z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih

sprememb. Preiskavo celic v brisu materničnega vratu (BMV) sta že leta 1941 opisala Papanicolaou in Traut in se zato imenuje tudi test PAP. Sprva je bila preiskava namenjena ugotavljanju rakavih celic, kasneje tudi njegovih predstopenj. Preiskava se je v petdesetih letih začela uveljavljati kot presejalna za odkrivanje predrakavih sprememb pri navidezno zdravih ženskah, bodisi kot sestavni del rednih ginekoloških pregledov (npr. v Sloveniji) ali kot del preventivnih programov, kjer bris lahko odvzame tudi drugo zdravstveno osebje, splošni zdravniki (npr. v Angliji) ali medicinske sestre (npr. na Finskem)<sup>1</sup>.

Spremljanje zbolewnosti (incidence) in umrljivosti za rakom materničnega vratu v Evropi in drugod po svetu je pokazalo, da je uspešnost pri zmanjševanju bremena te bolezni različna. Odvisna je od tega, koliko žensk prihaja na redne preglede in kakšni so postopki za zagotavljanje kakovosti od odvzema brisa do njegovega pregleda, in od tega, kako obravnavajo ženske s predrakavimi spremembami. Primerjava incidence in umrljivosti med državami zahodne in vzhodne Evrope nakazuje, da so razlike med področjema predvsem posledica različnih organizacijskih pristopov do reševanja tega problema<sup>2</sup>.

Presejanje je večplasten problem. Z javnozdravstvenega vidika uspešnost lahko opazimo šele po pregledu vsaj 70 % žensk iz ciljne starostne skupine. Tako odzivnost pa dosežejo predvsem v organiziranih programih, ki jih podpira država, in kjer ženskam pošiljajo pisna vabila na pregled BMV. Enako pomembna je tudi izurjenost osebja, ki odvzame BMV, in tistega, ki ga v laboratorijih pregleduje. Seveda je nujno, da so ženske s predrakavimi spremembami tudi pravilno zdravljene<sup>3</sup>.

*Priporočila Sveta Evrope* (Council of the European Union: Council recommendation on cancer screening) naročajo državam EU, naj uvedejo organizirane presejalne programe za raka materničnega vratu za ženske

po 30. letu starosti (ne prej kot po 20. letu), na 3-5 let<sup>4</sup>. Bistveni elementi organiziranih presejalnih programov so poleg kakovostnega dela (standardi in nadzor nad izvajanjem) tudi vzpostavitev in vodenje centralnega informacijskega sistema o izvidih BMV, povezava izvidov s seznamom ciljne populacije in pošiljanje vabil na pregled tistim ženskam, ki jim BMV niso pregledali v izbranem preteklem obdobju, ter sprotno spremljanje kratkoročnih in dolgoročnih kazalnikov uspešnosti programa<sup>5</sup>.

### Stanje v Sloveniji pred uvedbo programa ZORA

Čeprav so bili v Sloveniji že leta 1960 uvedeni preventivni ginekološki pregledi z odvzemom BMV za odkrivanje predrakavih sprememb (= oportunistično presejanje, neorganiziran program), kakovosti celotnega presejalnega postopka, od odvzema BMV do njegovega pregleda v laboratoriju ni nihče sistematično spremljal. Prav tako niso bila vzpostavljena merila, po katerih bi bilo mogoče spremljati kakovost presejalnih postopkov, diagnostična obravnava žensk pa je bila kljub strokovnim priporočilom neuskaljena.

Te pomanjkljivosti je bolj ali manj odsevala tudi incidenca raka materničnega vratu, ki jo od leta 1950 spremlja Register raka za Slovenijo (Register). V Sloveniji so začeli uvajati redne preventivne ginekološke preglede in odvzeme BMV na območju Ljubljane, Kranja in Maribora že pred letom 1960, po njem pa po vsej takratni republiki. Učinkovitost preventivnih pregledov se je pokazala z zmanjševanjem zbolewnosti in umrljivosti za rakom materničnega vratu. Po podatkih Registra se je letna incidenca manjšala od leta 1962 (34/100.000 žensk) do leta 1979, ko je bila najmanjša doslej (14/100.000 žensk). Od takrat do leta 1993 v grobi incidenci ni bilo pomembnejših sprememb, leta 1994 pa se

je začela ponovno večati in je dosegla vrh leta 1997 (23,1/100.000, 241 novih primerov). Incidenca se je večala predvsem med ženskami, mlajšimi od 54 let<sup>6</sup>.

Da bi stanje izboljšali, je tedanji Minister za zdravstvo imenoval projektno skupino. Ta je leta 1996 pripravila predlog za organiziran program, ki naj bi stekel po začetnem preverjanju metodologije v pilotnem projektu. Poimenovali smo ga ZORA, po začetnicah naslova programa - Zgodnje Odkrivanje predRAkavih sprememb<sup>6</sup>.

*Projekt ZORA je imel več ciljev:*

- vzpostaviti centralni informacijski sistem (Register organiziranega odkrivanja raka materničnega vratu na Onkološkem inštitutu – Register ZORA) za identifikacijo žensk, ki ne prihajajo na redne preventivne preglede in za ciljno pošiljanje vabil na preventivni pregled, za spremljanje stopnje pregledanosti žensk, za spremljanje kakovosti izvidov BMV in za nadaljnje obravnave žensk.
- Register ZORA je od julija 2000 uvrščen v Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva pod točko IVZ 26<sup>7</sup>. Zakon zavezuje vse izvajalce pregledov BMV ne glede na koncesijo, da pošiljajo Registru ZORA vse izvide po predpisani shemi. Predpis o računalniški evidenci vseh izvidov BMV v posameznih laboratorijih in v Registru ZORA vsebuje tudi Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV<sup>8</sup> in dopolnjen Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV<sup>9</sup>;
- s pošiljanjem pisnih vabil na vzorcu žensk iz ljubljanske in obalne regije oceniti, kakšen je odziv na pisna vabila med ženskami, ki ne prihajajo same na redne preglede BMV;

- izdelati smernice za zagotavljanje in nadziranje kakovosti vseh postopkov v zvezi z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb in raka materničnega vratu ter s tem za celostno obravnavo problema raka materničnega vratu v Sloveniji.

### **Državni program ZORA - cilji in implementacija**

Leta 2002 je Ministrstvo za zdravje izdalo Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni - Reprodukativno zdravstveno varstvo<sup>10</sup>. Novo Navodilo je bilo pomemben korak k vzpostavitvi organiziranega presejalnega programa, saj v zvezi s preventivnim pregledom za preprečevanje raka materničnega vratu opredeljuje:

- *ciljno skupino žensk, starih 20-64 let, ki je zajeta v aktivno presejanje; če te v določenem intervalu ne pridejo na preventivni pregled, so nanj pisno povabljeni. Opredeljenim ženskam vabilo pošlje izbrani ginekolog, neopredeljenim ženskam pa pošljejo vabilo iz koordinacijskega centra, če jim BMV niso registrirali v Registru ZORA v obdobju treh let. Pismo, ki ga prejmejo, poleg povabila na preventivni pregled z odvzemom BMV in zgibanke z osnovnimi informacijami o programu vsebuje še priložen seznam ginekologov, kamor se ženske lahko naročijo na pregled. Te sezname pripravijo koordinatorji reprodukativnega preventivnega zdravstvenega varstva na območnih Zavodih za zdravstveno varstvo ob sodelovanju območnih odgovornih ginekologov. Ženska, ki se je naročila na pregled pri ginekologu iz seznama, si lahko ginekologa izbere za svojega osebnega ginekologa;*

- interval med pregledi: 3 leta po dveh uporabnih negativnih BMV v razdobju enega leta (pri čemer upoštevamo koledarsko leto in ne natančen datum zadnjega pregleda);
- delež žensk, ki naj bo pregledan po smernicah programa: najmanj 70 % žensk v starosti 20-64 let v treh letih (ciljno skupino je potrebno pregledati v treh in ne enem letu);
- koordinacijo izvajalcev.

Za uspeh programa so pomembne tudi smernice za zagotavljanje kakovosti vseh postopkov, ne le ob preventivnem pregledu, ampak tudi nadaljnjih postopkov pri BMV, ki odstopajo od normale do kakovostne diagnostike, zdravljenja patoloških sprememb in pregleda predhodnih postopkov pri bolnicah z rakom. Vse z namenom ugotoviti, ali gre morda za pomanjkljivosti v presejalnem programu. Poleg smernic, ki so v novih navodilih, so bile pripravljene tudi druge, ki so jih potrdili ustrezni državni strokovni organi. Tako so bila izdana priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu<sup>11</sup>, Navodila za poenotenje brisov materničnega vratu, ki so bila leta 2005 prenovljena<sup>12,13</sup> in leta 2005 prenovljena Navodila za izvajanje programa ZORA<sup>14,15</sup>.

### Povzetek rezultatov iz let 2003 do 2005

Rezultate o delovanju programa prikazujemo v letnih poročilih, ki jih prejmejo vsi izvajalci, ginekologi in laboratoriji<sup>16,17</sup>. Objavljena so tudi na naši spletni strani: [www.onko-i.si/zora](http://www.onko-i.si/zora).

*Odziv na vabila, poslana iz koordinacijskega centra*

V obdobju od 15. 9. 2003 do 31. 7. 2005 smo iz koordinacijskega centra poslali 59.429

vabil ženskam, ki po naših podatkih niso imele izbranega osebnega ginekologa. Seznam žal ni bil posodobljen od leta 2004, ker nam ZZZS teh podatkov noče več posredovati. Glede na to, da je pogoj za izbor ustrezne ženske za vabilo tudi, da nima registriranega izvida v Registru ZORA, domnevamo, da vabila dobijo prave ženske.

Če ne upoštevamo tistih, ki odgovorijo, da so že bile na pregledu oz. da nimajo maternice ali ne želijo na pregled, je bilo ustreznih 54.451 žensk. V enem letu po poslanem vabilu smo registrirali 12.606 izvidov, kar pomeni, da se je odzvalo 23,2 % povabljenih. Največji odziv je v mlajši skupini in pri ženskah po 55. letu starosti (okrog 20 %). Pregled po letih kaže, da se odziv postopno večja. Gotovo so ta vabila, skupaj s tistimi, ki jih pošiljajo izbrani ginekologi, prispevala k večji stopnji pregledanosti, kar je prikazano v naslednjem odstavku.

### *Ocena deleža žensk s pregledom brisa*

Podatki Registra ZORA, v katerem je bilo do konca leta 2005 registriranih že več kot milijon izvidov BMV kažejo, da je obdobju od 1. 7. 2002 do 30. 6. 2005 imelo pregledan BMV 67,7 % žensk, starih 20-64 let, v treh letih od 2001 do 2004 pa 62,4 % žensk; to povečanje je po eni strani posledica uvajanja registracije izvidov, po drugi pa promocije programa in dejansko večje udeležbe žensk na preventivnih pregledih. Čeprav se je delež žensk, starih od 20 do 64 let z vsaj enim pregledanim BMV v Sloveniji v obdobju 2003-2005 približal minimalni ciljni vrednosti, 70 %, se preventivnega programa udeležuje še vedno premalo žensk po 50. letu starosti.

### *Nekateri kazalniki laboratorijske dejavnosti*

Centralno registracijo vseh izvidov BMV iz laboratorijev in njihovo povezovanje s podatki prebivalk smo začeli v januarju 1998

(ljubljska regija). Postopno so podatke pošiljali tudi drugi laboratoriji; v letu 2002 smo registrirali podatke iz 15 laboratorijev, od leta 2003 iz vseh 19 laboratorijev. V letu 2004 so laboratoriji, ki niso ustrezali merilom iz pravilnika, prenehali delovati, tako se je do konca leta 2004 število laboratorijev zmanjšalo na 12.

V poročilih<sup>14,15</sup> redno prikazujemo rezultate BMV iz vse Slovenije in po posameznih laboratorijih. Med pomembnejšimi so razlog odvzema (preventivni pregled ali drugi razlogi), kakovost BMV in razvrstitev glede na reaktivne in celične spremembe v BMV, do leta 2005 razred po Papanicolaou, od leta 2006 pa po prenovljeni klasifikaciji. V splošnem ugotavljamo, da se razlike med laboratoriji zmanjšujejo in da se povečuje kakovost vseh podatkov, saj se vsaj pri ključnih zmanjšuje število izvidov brez podatkov. Napake v laboratorijih tudi redno razčiščujemo in tako skrbimo, da je zajemanje osnovnih podatkov čim bolj verodostojno.

## Zaključki

V dobrih treh letih po začetku organiziranega presejanja za odkrivanje raka materničnega vratu se je v ciljni skupini žensk, zajeti v program ZORA, povečala stopnja pregledanosti na skoraj ciljno vrednost 70%, za ginekologa je opredeljenih več kot 80 % žensk. Več pozornosti pa bomo morali posvetiti promociji programa med ženskami po 50. letu starosti. Ponekod imajo ženske težave z naročilom na preventivni pregled, kar gotovo škodi ugledu programa. Največji napredek je naredila laboratorijska dejavnost s standardiziranim izvidom in enotnimi smernicami za pregled in izvid BMV. K poenotenju dela bo prispevalo tudi enotno izobraževanje. Želimo si še imenovanje referenčnega laboratorija, ki bo skrbel za celovito kakovost na tem področju. Več bo potrebno narediti še na področju

odvzema brisa in pri obravnavi žensk s patološkimi spremembami v BMV; v preventivni program bo treba smiselno umestiti nove tehnologije, od ugotavljanja okužbe s HPV do preventivnega cepljenja, razmisliti pa bo treba tudi o najbolj smotni organiziranosti odvzema BMV.

Podatki Registra raka za Slovenijo nakazujejo, da se incidenca invazijskega raka postopno zmanjšuje, predvsem med mlajšimi od 50 let. Leta 2003 je bilo registriranih 208 novih primerov, leta 2004 194, do septembra 2006 pa 164 za leto 2005, nekaj prijav še pričakujemo. Med mlajšimi prevladujeta stadija IA in IB, med strejšimi pa višji stadiji<sup>18</sup>. Pričakujemo, da se bo v naslednjih letih povečeval predvsem delež začetnega IA1 stadija, kar je eden od epidemioloških kazalnikov učinkovitosti presejalnega programa<sup>19</sup>. Ker se incidenca zmanjšuje predvsem med mlajšimi ženskami, ki redneje hodijo na preventivne preglede, pričakujemo, da bo v naslednjih letih še naprej raslo število bolnic z rakom materničnega vratu v tistih področjih, kjer bo program ZORA povabil na pregled ženske, ki že dolgo niso bile na ginekološkem pregledu in med starejšimi od 50 let.

## Literatura

1. Franco E, Monsonogo J, editors. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997.
2. Linos A, Riza E, Ballegooijen M, editors. Cervical cancer screening in European Union. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 2175-272.
3. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993; **29A (Suppl 4)**: S1-S38.

4. Council of the European Union. *Council recommendation on cancer screening*. Dec. 3, 2003.
5. Primic Žakelj M. Priporočila o presejanju za raka v Evropski uniji. V: Lindtner J et al, editors. *Družinski zdravnik in rak*. 15. onkološki vikend, Ljubljana 2000. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2000: 21-9.
6. Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Tršinar I, Pogačnik A, Rakar S, Možina A. Poročilo o dosedanjem poteku projekta ZORA. *Onkologija* 1999; 3: 82-6.
7. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. *Ur l RS* 2000; 65: 8093-129.
8. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu. *Ur l RS* 2001; 68: 7033-8.
9. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu. *Ur l RS* 2004; 128: 15312-3.
10. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. *Ur l RS* 2002; 33: 3122-9.
11. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Kovačič J, Kralj B, Možina A. *Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu*. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije, 2000.
12. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Pohar Marinšek Ž, Noč G, Primic Žakelj M. *Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu in informacijskega sistema ginekološke citopatologije*. Ljubljana: Zdravniška zbornica, 2002.
13. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše-Fokter A, Pohar Marinšek Ž, Snoj V, Kirar Fazarinc I, et al. *Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu in informacijskega sistema ginekološke citopatologije*. 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005.
14. Uršič Vrščaj M, Primic Žakelj M, Kirar Fazarinc I, Pogačnik A, Obersnel Kveder D. *Navodila za izvajanje programa ZORA*. 3. dopolnjena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register ZORA; 2003.
15. Kirar Fazarinc I, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M, Primic Žakelj M. *Navodila za odvzem brisa materničnega vratu in za izvajanje programa ZORA*. 4. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005.
16. Kirar-Fazarinc I, Pogačnik A, Primic žakelj M, Repše-Fokter A, Obersnel Kveder D, Ilijaš Koželj M. *Poročilo o poteku DP ZORA v letih 2003 in 2004*. Ljubljana, Onkološki inštitut 2004.
17. *Epidemiologija in register raka, Register ZORA*. Preliminarno poročilo o rezultatih v letih 2004 in 2005. Ljubljana, Onkološki inštitut, 2006.
18. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Ali se učinki programa ZORA že kažejo v incidenci invezijskega raka materničnega vratu. In: Možina A, editor. *Dan ginekološke onkologije: rak jajčnikov: zbornik*. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, Ginekološka klinika, Klinični center; 2006, p. 55-6.
19. Sankila R, Demaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. European Commission, Europe against cancer programme. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities; 2001.

## Pomen kakovosti pri delovanju citoloških laboratorijev za učinkovito presejanje

Ana Pogačnik

Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut, Ljubljana, Slovenija

---

**Izhodišča.** Pregled brisa vratu maternice (BMV) ali test PAP je za odkrivanje in preprečevanje raka na vratu maternice najučinkovitejši test. Odvzem brisa je poceni, enostaven, varen in ga uporabljamo za presejanje spolno aktivnih žensk. Ne glede na to, da je odvzem enostaven, ga moramo opraviti profesionalno. To pomeni: bris je potrebno odvzeti s pravega mesta in tudi nadaljnji postopek mora biti pravilen, da je učinkovit. BMV morajo pregledovati samo visoko usposobljeni presejalci.

**Zaključki.** Za uspešno delovanje laboratorija mora biti kontrola kakovosti v vseh procesnih stopnjah del vsakodnevnega rutinskega opravila.

*Ključne besede:* maternica, vrat, novotvorbe – preprečevanje in nadzor; vaginalni brisi, test PAP; kontrola kakovosti; presejanje

---

### Uvod

Za odkrivanje in preprečevanje raka na vratu maternice je pregled brisa vratu maternice (BMV) najučinkovitejši test. Z uvedbo PAP (Papanicolau) testa v pedesetih letih prejšnjega stoletja, ki predstavlja pregled BMV, se je letna incidenca raka na vratu maternice v Sloveniji od leta 1962, ko je bila 34/100.000, do leta 1979 znižala na 14/100.000, kar predstavlja najnižjo vrednost doslej. Presejanje (skrining) BMV je bilo v tistem obdobju oportunistično in incidenca raka na vratu maternice je do leta 1996 ponovno narasla na 23,1/100.000.

Zato je leta 1998 v ljubljanski regiji stekel poskusni projekt organiziranega presejanja. Leta 2001 smo ga razširili na obalne občine Izola, Koper Piran in nato smo leta 2003 organizirano presejanje razširili na celo Slovenijo.

V literaturi najdemo številne raziskave o novih tehnologijah za odkrivanje predrakavih sprememb na vratu maternice, n.pr. testiranje humanega papiloma virusa (HPV) DNA, vendar je klasični PAP test, izveden profesionalno v dobrem laboratoriju, edini uspešni presejalni test, ki ga danes poznamo<sup>1</sup>. Seveda pa ima tudi ta test svoje omejitve, prav zaradi napačno negativnih in napačno pozitivnih diagnoz<sup>2</sup>. Vzroki za neuspešnost PAP testa so številni in jih lahko povzroči tisti, ki odvzame bris, ali pa vzrok najdemo v laboratoriju. Razlogi za neuspešnost PAP testa pri ginekologu

so slab odvzem BMV (z nepravilnega mesta ali slaba fiksacija BMV), neprimerno označeni BMV, pomanjkljivi klinični podatki in neustrezen postopek z ženami ob različnih ugotovljenih patoloških spremembah. Razlogi za neuspešnost v citološkem laboratoriju pa so: nezadostna kontrola kakovosti dela, slabo obarvani preparati, prevelika obremenjenost presejalcev (skrienerjev), ki nimajo dovolj časa za pregled brisa, nezadostna usposobljenost presejalcev, prevelika variabilnost ocenjevanja pri posameznem presejalcu ter med različnimi presejalci in citopatologi, prepočasno sporočanje izvidov zaradi prevelike obremenjenosti laboratorija.

### **Pogoji za dobro delovanje laboratorija**

#### *Laboratorijski protokol*

Za uspešno delovanje laboratorija mora biti kontrola kakovosti v vseh procesnih stopnjah vsakodnevno rutinsko opravilo. Laboratorijski protokol je zelo pomemben dokument, ki opisuje vse postopke v laboratoriju. Zapisani morajo biti način barvanja, način arhiviranja preparatov, administracije, notranji nadzor presejanja, pri katerih preparatih je potrebno dvojno pregledovanje, način cito-histološke korelacije, v kolikšnem času mora laboratorij posredovati izvid, kako morajo biti arhivirani preparati in kopije izvidov. Vsi zaposleni v laboratoriju morajo biti seznanjeni s temi pravili in jih morajo upoštevati. Ob sprejemu v laboratorij mora vsak BMV dobiti laboratorijsko številko, preveriti moramo, ali imata napotnica in BMV iste oznake. Prav kontrola ob sprejemu preparatov je ena od osnovnih kontrol, ki preprečuje zamenjavo BMV. Seveda pa do zamenjave preparatov ne prihaja samo v laboratoriju, ampak že pri odvzemu pri ginekologu. Zamenjava številke je pogosta v praksi, zato je za prepre-

čevanje zamenjav BMV nujno potrebno, da na preparat poleg svoje številke ginekolog napiše priimek ženske.

#### *Sodelovanje laboratorija z ginekologi*

Dobro delovanje laboratorija je vsekakor odvisno tudi od dobrega sodelovanja z ginekologi, ki pošiljajo BMV v pregled. Predstavniki laboratorija naj osebno opozori ginekologa, kadar opazi, da je brisa slabe kvalitete, tako lahko skupno ugotovijo vzrok napake in jo skupaj odpravijo. K učinkovitejšemu presejanju pripomore tudi osebno sporočanje hudih sprememb v BMV ginekologu.

#### *Šolanje presejalcev in patologov*

Presejanje BMV je zelo zahtevno delo, zato ga morajo opravljati usposobljeni presejalci. V Sloveniji nismo imeli šole za presejalce in je bilo izobraževanje do sedaj individualno. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani poteka letos prvič 6-mesečno šolanje presejalcev po programu, ki smo ga sestavili s pomočjo strokovnjakov iz Britanske Kolumbije (Kanada), kjer poteka šolanje presejalcev že veliko let. Tudi patologi, ki sodelujejo v presejalnem programu morajo med specializacijo opraviti dvomesečno usposabljanje iz ginekološke citologije na odelku za citopatologijo. Obnavljanje znanja je potrebno, tako kot na drugih področjih medicine.

#### *Obremenjenost presejalcev*

Citološko presejanje je zelo zahtevno delo, pri katerem je potrebna zbranost. Presejalci morajo najti sorazmerno malo atipičnih celic v veliki množici normalnih celic. Zato naj delajo v prijetnem okolju z veliko svetlobe, na ergonomskih stoli in s kakovostnimi mikroskopi. Obseg dela ne sme biti prevelik. V Sloveniji smo se dogovorili, da



število na dan pregledanih preparatov ne sme presežati 50. Največ napak nastane pri slabo odvzetih BMV, ki vsebujejo le malo atipičnih celic ali pa so slabo fiksirani. Pri preveliki obremenitvi in slabi zbranosti presejalci te redke atipične celice spregledajo in število napak se še poveča.

Po podatkih iz literature se odstotek napačno negativnih izvidov giblje med 1 in 20%, z veliko večino med 1 in 5 %<sup>2,3,4</sup>. Napačno negativni izvidi so bolj usodni za ženske kot napačno pozitivni, ker pri napačno negativnih pride do odloga zdravljenja. Pozitivnim citološkim izvidom vedno sledi histološka verifikacija procesa, tako so te napake sicer manj usodne, vendar pa bolj neprijetne, ker povzročijo večji stres.

#### *Kontrola kakovosti presejanja*

Osnovna dejavnost presejalcev je izbrati patološke brise od normalnih brisov in jih pokazati citopatologu. V nekaterih laboratorijih te patološke BMV pregledata presejalec in citopatolog skupaj, v drugih citopatolog presejane BMV z označenimi spremembami pregleda sam. Za uspešno delo ni pomembno, na kakšen način pregled patoloških brisov poteka, pomembno pa je, da mejne spremembe, oziroma spregledane atipične spremembe pregledata skupaj na dvoglavem mikroskopu in izmenjata mnenje. V Sloveniji ponovnega presejanja (reskrininga) vseh preparatov za odkrivanje morebitnih spregledanih atipij ne delamo zaradi pomanjkanja presejancev in citopatologov. Nekateri delajo 10% ponovnega presejanja, ki pa se je v svetu ob poglobljenih študijah izkazal kot ne dovolj učinkovit.

Cito-histološka korelacija je ena od možnosti kontrole kakovosti presejanja. V laboratorijih, kjer poleg presejanja opravljajo tudi patohistološko dejavnost, je ta kontrola kakovosti enostavnejša. V laboratorijih, ki te možnosti nimajo, pa sodelujejo

s patohistološkimi oddelki, ki pregledujejo te vzorce. Od leta 2004 tudi patohistološke izvide zbiramo v centralnem registru ZORA, kar bo omogočalo lažje povezovanje vseh BMV in patohistoloških izvidov.

#### **Zaključki**

V Sloveniji se od leta 1997 intenzivno ukvarjamo z izboljšanjem kakovosti dela citoloških laboratorijev. V teh letih smo veliko naredili: poenotili smo napotnico, terminologijo, vse izvide pošiljamo v centralni register ZORA in sprotno analiziramo rezultate. S stalnim dodatnim izobraževanjem v okviru Sekcije za citopatologijo in Onkološkega inštituta smo zmanjšali razlike v ocenjevanju sprememb. Opažamo, da se je kot rezultat vsega tega dela incidenca raka na vratu maternice začela ponovno zniževati. Rezultati za enkrat še niso dobri, vendar smo prepričani, da se bo zniževanje incidence nadaljevalo, kakovost dela laboratorijev pa izboljševala.

#### **Literatura**

1. Van der Graaf Y, Vooijs GP, Zielhuis GA. Cervical screening revisited. *Acta Cytol* 1990; **34**: 366-72.
2. DeMay C, Meisels A. 100% rapid (partial) rescreening for quality assurance. *Acta Cytol* 1999; **43**: 86-8.
3. *Cervical Cancer Screening Program*. A program of the BC Cancer Agency. 2000 Annual Report. Vancouver BC V5Z 1G1.
4. Pajtler M, Audy-Jurkovic S, Skopljanac-Macina L, Antulov J, Barisic A, Milicic-Juhas V. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. *Cytopathology* 2006; **17**: 121-6.



## Klinična slika malignih tumorjev kože

Igor Bartenjev

*Katedra za dermatovenerologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,  
in Dermatologija Bartenjev in družbeniki, Ljubljana, Slovenija*

---

**Izhodišča.** Najpogostejše in najpomembnejše kožne malignome razdelimo v maligne epitelne tumorje kože in v maligni melanom. Maligni epitelni tumorji, katerih najpomembnejša predstavnika sta bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom, se pojavljajo pretežno na soncu izpostavljeni koži, kar ne velja v enaki meri za melanom, ki se lahko pojavi kjerkoli.

**Zaključki.** Poznavanje klinične slike teh tumorjev omogoča ustrezno in zgodnjo diagnostiko ter uspešno zdravljenje. Glede na klinično sliko ločimo več oblik bazalnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma, kot tudi melanoma. Zaradi izjemne pestrosti klinične slike moramo v diferencialni diagnostiki pomisliti na številne druge tumorje in spremembe kože.

*Ključne besede:* koža, novotvorbe – diagnostika; melanom; maligni epitelni tumorji, klinična slika

---

### Uvod

Kadar govorimo o kožnem raku, mislimo pri tem predvsem na maligne epitelne kožne tumorje, ki so pogosta maligna obolenja, pa tudi na maligni melanom, ki je najnevarnejši kožni malignom. Tako moramo posebno pozornost nameniti kožnemu melanomu, saj njegova incidenca izredno narašča, v zadnjih desetletjih se podvoji vsakih 6-10 let<sup>1,2</sup>.

Vsak tretji novo odkriti rak je kožni rak. Ugotovili so, da bo vsak drugi belec, če bo živel nad 65 let, vsaj enkrat v življenju zbolel za kožnim rakom. Kožni rak je pri

moških na drugem mestu po pogostnosti, za pljučnim rakom<sup>3</sup>. Številka je verjetno še višja, saj upravičeno dvomimo v dosledno prijavljanje začetnih stopenj, poleg tega pa ima isti oz. enkratni prijavljenec neredko več kožnih karcinomov.

### Klinična slika najpomembnejših malignih epitelnih tumorjev kože:

Maligni epitelni tumorji kože v ožjem pomenu ali primarni maligni epitelni tumorji izvirajo iz kože ali sluznic. V širšem pomenu pa prištevamo k njim še kožne metastaze drugih epitelnih tumorjev<sup>4</sup>. To so sekundarni ali metastatski maligni epitelni kožni tumorji. Najpogostejša in klinično najpomembnejša sta bazocelularni in spinocelularni karcinom.

### Bazocelularni karcinom (bazaliom, bazocelularni epitelium)<sup>4,6</sup>

Izvira iz bazalnih celic epidermisa, dlačnih foliklov in lojnic. Raste lokalno infiltrativno. Tumor se pojavlja samo na koži. Kljub temu, da lahko povzroči hudo destrukcijo tkiva, pa ne zaseva. Najpogosteje (v 80%) nastaja na zgornjih dveh tretjinah obraza, druge pogoste lokalizacije pa so spodnja tretjina obraza, skalp, uhlji, vratni izrez in zgornji del hrbta. Bazaliom se največkrat pojavi na predhodno zdravi koži. Sprva ne povzroča subjektivnih težav, včasih bolniki navajajo rahlo srbenje. Bazaliom je v inicialni fazi večinoma voščeno prosojna, rahlo dvignjena, blede rožnata, gladka papulasta tvorba, ki ima na površini teleangiektazije (*bazalioma solidum*).

Tumor raste počasi in se pri tem različno oblikuje. Lahko se širi kot nepravilno oblikovano žarišče, ki v sredini atrofira, na robovih pa se razvijejo značilni »biseri« in teleangiektazije. Tumor v centru velikokrat bolj ali manj razpade in kadar je ulceracija v ospredju klinične slike, govorimo o *eksulceriranem bazaliomu*. Ulceracija je lahko omejena na kožo (*ulkus rodens*) ali pa se širi destruktivno v globino in povzroča defekte in mutilacije (*ulkus terebrans*).

Predvsem na koži trupa nastaja oblika bazalioma, ki raste počasi, neznatno nad nivojem kože, s centralno atrofijo in zaroženevanjem in le mestoma na robu vidnimi teleangiektazijami. Gre za *bazalioma planum*, ki ga je klinično mogoče zamenjati z ekcemom, mikozo ali prekancerozo.

*Pigmentirani bazaliom* je navadno čvrst, ploščat, v sredini vleknen, črno-rjavkast tumor.

*Sklerodermiformni (morfeiformni) bazaliom* je klinično počasi rastoč in je videti kot trda plošča, podobna žarišču pri cirkumskriptni sklerodermiji.

*Cistični bazaliomi* pogosto nastaja na vekah.

*Površinski Arningovi karcinoidi, ekcema-*

*toidni ali pagetoidni bazocelularni karcinomi* nastajajo na trupu v večjem številu.

### Metatipični bazocelularni karcinom mešanega tipa

Glede na lokalizacijo in morfologijo je podoben bazaliomu, histološko pa najdemo elemente spinocelularnega karcinoma. Metatipični bazocelularni karcinom intermediarnega tipa raste hitro, destruktivno in zaseva enako kot spinaliom.

### Spinocelularni karcinom (*spinaliom, skvamozni karcinom, planocelularni karcinom, poroženevajoči karcinom*)<sup>4,5</sup>

Ta oblika raka kože se velikokrat razvije najprej kot *carcinoma in situ* v epidermisu in se po določenem času spremeni v pravi invazivni karcinom. Raste destruktivno, zaseva predvsem limfogeno. Nastaja na koži in na sluznicah. Čeprav kožne lokalizacije niso tako tipične, kot so pri bazaliomu, zraste spinaliom navadno na fotoekspoiranih predelih.

Prva opazna sprememba je največkrat majhen, rahlo dvignjen, na površini vsaj neznatno keratotičen, trd, neboleč infiltrat. Počasi raste do velikosti centrimetra, nato se začne večati hitro in raste eksofitično kot gomolj. Ta eksofitična rašča razpada. Tumor se lahko širi endofitično v globino, kjer uničuje tkivo. Iz večjih tumorjev je mogoče včasih iztisniti rumenkasto pasto snov. To je roževina, ki jo tvori tumor. Spinocelularni karcinom zaseva najprej v regionalne bezgavke, kasneje v druge organe.

Od posebnih oblik spinalioma je najpogostejši karcinom spodnje ustnice, ki se razvije iz levkoplakije ali aktiničnega heilitisa. Redkejši sta obliki na penisu in na vulvi. Predhodno je na teh mestih pogosto eritroplazija, lihen sklerozus, mb. Bowen ali levkoplakija.

## Klinična slika malignega melanoma

Maligne melanome razvrščamo po priporočilu American Joint Committee on Cancer v 5 skupin<sup>7</sup>. Razdelitev je rezultat raziskav o vplivu oblike in načina rasti na prognozo bolezni<sup>8-10</sup>, ločimo:

- lentiginozni tip (LMM – lentigo maligna melanom, Hutchinsonove pege)
- površinsko razširjeni tip (SSM – superficial spreading melanoma)
- nodularni tip (NMM – nodular melanoma)
- akralni lentiginozni tip (ALM – acral lentiginous melanoma)
- neklasificirani tip

Osnovne klinične značilnosti najpogostejših tipov malignega melanoma po McGovern-u in so<sup>9,10</sup>:

### *Lentiginozni tip – LMM*

Predstavlja 10% vseh malignih melanomov. Nastaja se navadno na soncu izpostavljenih delih kože glave in vratu. Srednja starost obolelih je 65 let. Anamneza bolezni je dolga 5-15 let. Povprečna velikost je 4-7 cm, oblika pa ploščata. Je temne, navadno črne barve.

### *Površinsko razširjeni tip – SMM*

Je najpogostejša oblika melanoma in predstavlja 70% vseh malignih melanomov. Pri ženskah nastaja najpogosteje na nogah, pri moških pa na trupu (zlasti na hrbtu). Povprečna starost bolnikov je 44 let. Ob postavitvi diagnoze je premer tumorja največkrat med 2-2,5 cm. Je ploščat, nepravilnih oblik, policiklično omejen, neenakomerno pigmentiran. Barva je lahko različna, od rjave, črne in sive do modre ali rdeče.

### *Nodularni tip – NMM*

Predstavlja 10% primarnih kožnih malignih melanomov. Predilekcijska mesta za

to obliko niso znana. Povprečna starost bolnikov je 53 let. Tumor je ob postavitvi diagnoze največkrat manjši od dveh centimetrov, nad nivojem kože in je temne barve. Anamneza je kratka, ponavadi od nekaj mesecev do 2 leti.

### *Akralni lentiginozni tip – ALM*

Je redka oblika tumorja saj predstavlja le 5% malignih melanomov. Nastaja navadno na koži aker, klinično pa je tumor videti kot temna makula. Bolniki so v povprečju ob postavitvi diagnoze stari 59 let.

### *Neopredeljeni ali neklasificirani tip kožnega malignega melanoma*

O Njem govorimo takrat, ko ga niti klinično niti histološko ne moremo razvrstiti med prve štiri oblike. Takšni so melanomi, ki nastanejo iz plavega nevusa, kar se zgodi zelo redko, ter melanomi, ki nastanejo iz drugih dermalnih nevusov. To so balonastocelični melanom, mikrocelularni melanom, nevoidni melanom, dezmozoplastični melanom ... Na podlagi kliničnega pregleda je zelo težko postaviti pravilno diagnozo.

### *Potek bolezni*

Maligni melanom je v začetni fazi rasti pogosto omejen samo na epidermis, kjer ni žil. Takrat ne metastazira. Opredelimo ga kot *melanoma in situ*. Prognoza je dobra. Invazivni melanomi rastejo globlje v kožo. Za LMM, SSM in ALM je značilna dvostopenjska rast. Primarne lezije lahko leta rastejo samo horizontalno. To je obdobje površinske (radialne) rasti, v katerem ni zasevanja tumorja<sup>2,10</sup>. V drugem, vertikalnem obdobju rasti pride do hitrega prodora tumorskih celic v globlje plasti kože in do zasevanja tumorja. Za prognostično neugodni NM je značilna takojšnja vertikalna rast<sup>2,10</sup>.

### Zdravljenje kožnega raka<sup>4,6,11</sup>

Zadnja leta številni strokovnjaki nagibajo h kirurškem zdravljenju kožnih karcinomov, čeprav ima pri nekaterih indikacijah obsevanje z ionizirajočimi žarki prednosti. Vsekakor je pri izbiri metode potrebno upoštevati vrsto, velikost in lokalizacijo tumorja. Morebitno metastatično razširjenje tumorja, ki je pri kožnem raku redko prav tako bistveno spremeni program zdravljenja, ki je v tem primeru navadno kombiniran.

Neodvisno od metode zdravljenja se pojavijo recidivi v 5% primerov.

Druge oblike zdravljenja, ki pa jih je mogoče priporočiti le pri prekancerozah, *in situ* karcinomih in pri začetnih bazaliomih, so še: kemo-, krio-, elektro- in laserska kirurgija, lokalni citostatiki, retinoidi in interferon.

Za uspeh zdravljenja malignega melanoma, ki pomeni preživetje bolnika, je bistvena pravočasna operativna terapija. Kadar odkrijemo zasevanje v regionalne bezgavke ali celo metastaze, se odločamo tudi za interferon, obsevanje z ionizirajočimi žarki in kemoterapijo, vsa ta terapevtska prizadevanja pa so velikokrat premalo uspešna.

### Preventiva kožnega raka<sup>2,12-15</sup>

Preventiva raka ima velik pomen v boju s to boleznijo. Preventivna prizadevanja bi morala biti uspešna, saj so etiologija, patogeneza in vloga sončnih žarkov kot najpomembnejšega karcinogena, dobro znane; obenem pa so dobro raziskane številne predkarcinomske kožne spremembe.

Kot preventivo malignih epitelnih tumorjev kože razumemo vrsto dejavnosti, ki lahko preprečijo razvoj te bolezni. Ukrepamo lahko v več smereh:

- spoznavanje karcinogenov v okolju in njihovo odstranjevanje, kadar pa to ni mogoče, zaščita pred njimi;

- spoznavanje in zdravljenje predkarcinomskih stanj, ki so navadno klinično lahko prepoznavna;
- osveščanje in izobraževanje ljudi.

Kljub navedenemu ugotavljamo, da incidenca kožnega karcinoma raste. Naloga vseh nas je, da po svojih močeh poskušamo to dejstvo spremeniti.

### Literatura

1. Balch CM, Houghton A, Peters L. Cutaneous melanoma. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles & practice of oncology*. Vol 2. 3rd edition. Philadelphia: Lippincot; 1989. p. 1499-42.
2. MacKie RM. *Skin Cancer*. 2nd ed. London: Martin Dunitz Ltd; 1996: 182-205.
3. *Incidenca raka v Sloveniji 1995*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 1998.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*. Berlin: Springer-Verlag; 2003: 1018-35.
5. Kocijančič M. Klinična slika najpomembnejših malignih epitelnih tumorjev kože. In: 3. Onkološki vikend: zbornik. Šmarješke toplice 2.-3. April 1993. Ljubljana: Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva, Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 1993. p. 14-7.
6. MacKie RM. Basal cell carcinoma. In: *Skin cancer*. 2<sup>nd</sup> eds. London: Martin Dunitz Ltd, 1996. p. 113-32.
7. International Union Against Cancer. *TNM classification of malignant tumors*. 5th ed. New York: Wiley – Liss; 1997. 118-21.
8. Bartenjev I. Maligni melanom kože. In: Kansky A. *Kožne in spolne bolezni*. Učbenik za študente medicine. Ljubljana: Združenje dermatovenerologov; 2002. p. 265-8.
9. McGovern VJ, Cochran AJ, Van der Esch EP, Little JH, MacLennan R. The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration: A revision of the 1972 Sydney classification. *Pathology* 1986; **18**: 12-21.
10. Guerry D 4th, Synnestvedt M, Elder DE, Schultz D. Lessons from tumor progression: the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent. *J Invest Dermatol* 1993; **100**(3): 342S-5S.

11. Rudolf Z, Snoj M, Strojani P, Hočevar M, Ocvirk J, Bartenjev I. *Priporočila za obravnavo bolnikov z malignim melanomom. In: Novosti v onkologiji in smernice za obravnavo bolnic z rakom dojk in bolnikov z malignim melanomom. Zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje slovenskega zdravniškega društva, Onkološki inštitut, Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2004. p. 64-90.*
12. MacKie RM, Elwood JM, Hawk JLM. Links between exposure to UV radiation and skin cancer. A report of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lon* 1987; 21: 91-6.
13. Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. The role of dermatologist in the skin cancer prevention. *Radiol Oncol* 1999; 33: S80-5.
14. Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. Epidemiologija, etiopatogenetski vplivi in možnosti preprečevanja malignih tumorjev kože. *Zdr Vestn* 1999; 68(Suppl 2): II 25-2.
15. Bartenjev I, Kocijančič M. Preventiva malignih epiteljskih tumorjev kože. In: 3. Onkološki vikend. Šmarješke toplice 2.-3. April 1993. Ljubljana: Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva, Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 1993: 42-6.





## Vloga dermoskopije v diagnostiki pigmentiranih sprememb kože

Igor Bartenjev<sup>1</sup>, Boštjan Luzar<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Dermatologija Bartenjev in družbeniki, Ljubljana, <sup>2</sup>Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

---

**Izhodišča.** Dermoskopija je sodobna neinvazivna preiskovalna tehnika, ki nam pomaga predvsem v razlikovanju med benignimi in malignimi pigmentiranimi novotvorbami kože.

**Zaključki.** Diagnosticiramo na osnovi klinične slike, s poznavanjem kombinacije različnih kriterijev in s pomočjo v zadnjih letih izdelanih algoritmov. Tehnika odpira novo dimenzijo klinične morfologije v dermatologiji.

*Ključne besede:* koža, novotvorbe – diagnostika; , nevusi – pigmentirani; dermoskopija

---

### Uvod

Dermoskopija (dermatoskopija, površinska mikroskopija, epiluminescenčna mikroskopija) je sodobna, razvijajoča se preiskovalna tehnika, s katero precizno diagnosticiramo predvsem pigmentirane spremembe kože. Včasih jo uporabimo tudi v diagnostiki neobarvanih sprememb kože. Z dermoskopijo je mogoče povečati natančnost klinične diagnoze, predvsem pri razlikovanju med benignimi in malignimi pigmentiranimi novotvorbami z 60% na 90-92%. Uporaba dermoskopije je danes v dermatološki onkologiji velikega pomena, saj nam omogoča zgodnjo diagnozo in tudi dokumentiranje kožnih sprememb<sup>1</sup>.

### Princip analize dermoskopske slike

Kadar želimo razumeti dermoskopske strukture in izboljšati klinično diagnozo, moramo poznati značilne dermoskopske kriterije. Metoda nam bo v pomoč pri diagnostiki novotvorb samo v primeru, ko smo se odločili za pregled pravilno izbranih kožnih struktur ob poznavanju pravilnih indikacij. Včasih so bile izkušnje zdravnika pri dermoskopiji izrednega pomena, danes pa poznamo nekatere algoritme, ki razlikovanje med benignimi in malignimi raščami precej olajšajo.

Dermoskopski preiskavi so dostopne le kožne strukture, ki so blizu površine (epidermis, dermoepidermalna meja, zgornja – papilarna plast dermisa). Korelacija dermoskopije s histologijo je velikokrat težavna, saj gledamo dermoskopsko sliko v horizontalni, histološke slike pa v vertikalni ravnini<sup>2</sup>.

### **Pomen dermoskopije v diagnostiki melanocitnih in nemelanocitnih pigmentiranih tumorjih**

Metoda omogoča razlikovanje melanocitnih in nemelanocitnih pigmentiranih tumorjev kože. Ugotavljamo lahko pigmentirane bazaliome, pigmentirane dermatofibrome, seboroične veruke, žilne tumorje in jih razlikujemo od pravih melanocitnih tumorjev kože.

Posebno mesto ima dermoskopija pri pacientih z velikim številom melanocitnih nevusov, saj olajša izbiro oz. odločitev za ekscizijo takšnega tumorja, predvsem pa nam pomaga pri proučevanju zgodnjih sprememb v razvoju melanoma.

#### **Indikacije za dermoskopsko preiskavo<sup>3</sup>**

##### *Melanocitne pigmentne spremembe*

- lentigo simplex
- lentigo solaris
- lentigo maligna
- nevusocelični nevus
- plavi nevus
- Spitz nevus
- displastični nevus
- melanom

##### *Nemelanocitne pigmentne spremembe*

- seboroična keratoza
- pigmentirana aktinična keratoza
- pigmentirani morbus Bowen
- pigmentirani bazaliom
- dermatofibrom
- Kaposijev sarkom
- angiom/angiokeratom
- hemoragija
- tujek
- tetovaža

### **Diagnostični algoritmi v dermoskopiji**

V želji po standardiziranju raznolikosti dermoskopskih kriterijev ter za izboljšanje klasifikacije in diagnostike pigmentiranih tumorjev kože so v zadnjem desetletju razvili različne sisteme ocenjevanja sprememb. Najstarejši in najzahtevnejši način vrednotenja, ki zahteva izkušenega preiskovalca je t.i. analiza vzorcev, ki so jo razvili Pehamberger in sodelavci. Sistem so dopolnjevali in danes velja za zelo preciznega, ni pa primeren za manj izkušene preiskovalce, saj je verjetnost napačnega vrednotenja tedaj velika.

Kasneje so razvili preprostejše sisteme (ABCD-pravilo dermoskopije, 7-točkovna lista, 3-točkovni algoritem), ki omogočajo tudi manj izkušenemu preiskovalcu ugotoviti suspektno melanocitno lezijo<sup>4</sup>. Kljub navedenemu, dobra dermoskopska diagnostika ne temelji na uporabi enega samega algoritma.

#### **Zaključki**

Dermoskopija je metoda, ki se je uveljavila v dermatoonkologiji in skorajda si ne moremo predstavljati dela v dermatološki ambulanti brez vsaj prenosnega dermoskopa. Vse več dermatologov uporablja zahtevnejše sisteme, ki omogočajo shranjevanje slik, poljubna povečanja in primerjavo značilnosti pigmentnega tumorja med dvema pregledoma.

Metoda ima tudi nekatere omejitve. Predvsem je zamudna. Ocenjujemo lahko le povrhnje in tanke spremembe, ocena sprememb pa je še vedno precej subjektivna in za postavitev zanesljive diagnoze so potrebne izkušnje, katerih si ne moremo pridobiti le na šolanjih, ampak je potrebno pregledati veliko sprememb in diagnoze primerjati s povratnimi informacijami, ki jih dobimo od histopatologa. Dermoskopija

ne more in nikoli ne bo mogla nadomestiti histopatologije<sup>5</sup>.

### Literatura

1. Soyer HP, Bartenjev I, Žgavec B, Popovič B. Epiluminiscence microscopy in diagnosis of pigmented skin tumors. *Radiol Oncol* 1999; 33: S24-6.
2. Bahmer FA, Fritsch P, Kreusch J, Pehamberger H, Rohrer C, Schindera I, et al. Diagnostische Kriterien in der Auflichtmikroskopie. *Hautarzt* 1990; 41: 513-4.
3. Bartenjev I. Prepoznavanje maligne alteracije melanocitnega nevusa. In: Miljković J, editor. Zbornik predavanj. Maribor: Splošna bolnišnica; 2003. p. 39 -44.
4. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 679 -89.
5. Bartenjev I. Površinska mikroskopija kože. In: Kansky A, editor. 4. Kogojevi dnevi. Simpozij za zdravnike splošne medicine. Zbornik predavanj. Maj 24-26, 1996. Ljubljana: Dermatovenerološka klinika; 1997: 175-80.



## Vloga histopatologa pri odkrivanju malignih tumorjev kože

Boštjan Luzar<sup>1</sup>, Igor Bartenjev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

<sup>2</sup>Dermatologija Bartenjev in družbeniki, Ljubljana, Slovenija

**Izhodišča.** Maligne tumorje kože razdelimo po pogostosti v dve večji skupini: nemelanomski tumorji, kamor prištevamo predvsem bazalnocelični in ploščatocelični karcinom in maligni melanom.

V prispevku so obravnavani le maligni tumorji kože, s katerimi se zdravniki splošne medicine, plastični kirurgi in dermatologi srečujejo vsakodnevno: bazalnocelični in ploščatocelični karcinom ter maligni melanom. Opisane so njihove najpomembnejše histološke značilnosti in histološki napovedni dejavniki.

**Zaključki.** Vloga patologa pri obravnavanju bolnikov z malignimi tumorji kože je postavitve diagnoze maligne bolezni, ugotavljanje temeljitosti operativnega posega in opredelitev histoloških napovednih dejavnikov. Poznavanje teh parametrov je predpogoj za načrtovanje najbolj ustreznega zdravljenja.

**Ključne besede:** koža, novotvorbe – patologija; karcinom, bazalnocelični: karcinom, ploščatocelični; melanom; histološki napovedni dejavniki

### Uvod

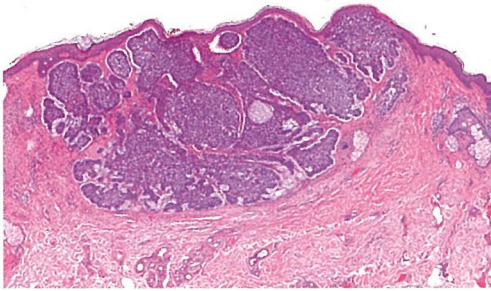
Koža je največji organ v človeškem organizmu, zgrajen iz celic ektodermalnega in mezodermalnega izvora<sup>1</sup>. Zato ni presenetljivo, da v njej vzniknejo histogenetsko zelo raznovrstni tumorji. Maligne tumorje kože razdelimo po pogostosti v dve večji skupini: *nemelanomski tumorji*, kamor prištevamo predvsem bazalnocelični in ploščatocelični karcinom ter *maligni melanom*<sup>2</sup>. Maligni tumorji kože so tako pri ženskah (16,8%) kot tudi pri moških (14,5%) na drugem mestu po pogostnosti, takoj za karcinomom dojke oziroma malignomi pljuč<sup>3</sup>. Incidenca nemelanomskih malignih tumorjev kože je v

Sloveniji 66,3 na 100.000 za ženske in 62,8 na 100.000 za moške, incidenca melanoma kože pa je 13,3 na 100.000 za moške in 14,0 na 100.000 za ženske<sup>3</sup>. Ostali maligni tumorji, kot so tumorji kožnih adneksov, mehkih tkiv, limfomi in zasevki v kožo, se pojavljajo bistveno redkeje. Ker jih samo s kliničnimi preiskavami ne moremo dovolj natančno opredeliti, je njihov histološki pregled nujen.

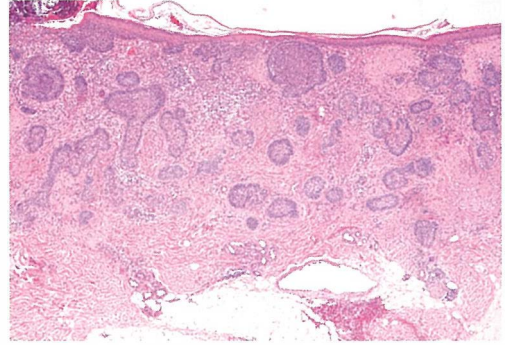
Vloga patologa pri obravnavanju bolnikov z malignimi tumorji kože je postavitve diagnoze maligne bolezni, ugotavljanje temeljitosti operativnega posega in opredelitev histoloških napovednih dejavnikov. Poznavanje teh parametrov je predpogoj za načrtovanje najbolj ustreznega zdravljenja bolnikov.

V prispevku bodo obravnavani le maligni tumorji kože, s katerimi se zdravniki splošne medicine, plastični kirurgi in

Avtorjev naslov: doc. dr. Boštjan Luzar, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; telefon: +386 1 543 7130; fax: +386 1 543 7101; e-pošta: bostjan.luzar@mf.uni-lj.si



**Slika 1a.** Nodularni bazalnocelični karcinom. Razmejenost med tumorjem in okolico je ostra.



**Slika 1b.** Infiltrativni bazalnocelični karcinom. Otočki bazaloidnih celic so neostro razmejeni od okolice in vraščajo v globoki dermis.

dermatologi srečujejo vsakodnevno: bazalnocelični in ploščatocelični karcinom ter maligni melanom. Opisane bodo njihove najpomembnejše histološke značilnosti in histološki napovedni dejavniki.

### Bazalnocelični karcinom

Bazalnocelični karcinom je najpogostejši maligni tumor kože in je 4-5 krat pogostejši kot ploščatocelični karcinom kože<sup>4</sup>. Praviloma raste počasi, vendar lokalno invazivno in destruktivno. Zaseva izjemno redko, saj so področni oziroma oddaljeni zasevki opisani le v 0,0028%<sup>5</sup>. Izjema so bazalnocelični karcinomi skrotuma, ki naj bi zasevali v več kot 10%<sup>6</sup>. Koža predela glave in vratu je mesto vznika bazalnoceličnega karcinoma v veliki večini primerov (do 80%)<sup>7</sup>. Dolgotrajna izpostavljenost UV žarkom je najpomembnejši dejavnik tveganja za njegov razvoj<sup>8</sup>.

Napovedni dejavniki morebitne lokalne ponovitve bazalnoceličnega karcinoma po kirurški odstranitvi so: mesto vznika, največji premer tumorja, histološki podtip, perineuralna in/ali žilna invazija (glej spodaj) in temeljitost kirurškega posega<sup>9</sup>.

Glede na mesto vznika ločimo nizko- in visokorizične bazalnocelične karcinome. Visokorizični so tisti, ki zrastejo na koži nosu, nazolabialnih gub, vek, notranjega kantusa, na ustnici in ušesu<sup>10</sup>. Zanje je značilno, da jih je težje v celoti odstraniti in se zato pogosteje ponovijo. Tumorji, ki so večji kot 20 mm, so prav tako povezani z večjo verjetnostjo lokalne ponovitve in tudi morebitnega zasevanja<sup>11</sup>. Ločimo 4 histološke podtipе bazalnoceličnih karcinomov, v istem tumorju pa je lahko prisoten več kot en histološki podtip (Tabela 1)<sup>12,13</sup>:

- *nodularni podtip* je najpogostejši in ga najdemo pri 75% bazalnoceličnih karcinomov. Sodi v skupino nizkorizičnih bazalnoceličnih karcinomov, saj so otoč-

**Tabela 1.** Povezava med podtipom bazalnoceličnega karcinoma in tveganjem za njegovo lokalno ponovitev po kirurški odstranitvi

Podtip bazalnoceličnega karcinoma	Tveganje za lokalno ponovitev
- nodularni	nizko
- mikronodularni	visoko
- povrhnje rastoči	visoko
- infiltrativni in morfea	visoko

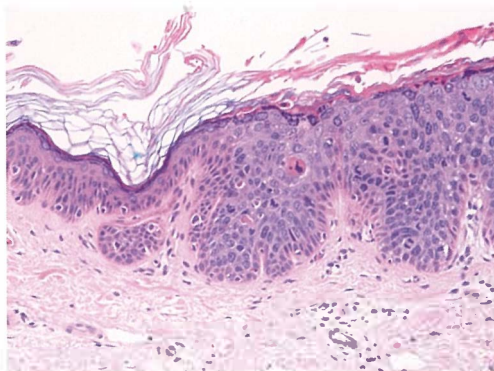
ki bazaloidnih celic ponavadi dobro razmejeni od normalnega tkiva in rastejo ekspanzivno (Slika 1a);

- *mikronodularni podtip* označujejo otočki bazaloidnih celic, ki merijo manj kot 0,15 mm v premer, praviloma niso večji od bulbusov lasnih mešičkov in ne merijo več kot 25 celic v premer. Zaradi infiltrativnega načina rasti ga uvrščamo v skupino visokorizičnih bazalnoceličnih karcinomov;
- *povrhnje rastoči podtip*: bazaloidni otočki tumorskih celic so v stiku z epidermisom in/ali epitelijem lasnih mešičkov. Tumorski otočki so med seboj ločeni, razdalja med njimi ni enakomerna, zato je pogosto težko ocenjevati vraščanje tumorja v stranske resekcijske robove;
- *infiltrativni in sklerozirajoči (morfea) podtip*: majhni in iregularno oblikovani otočki bazaloidnih celic infiltrativno rastejo v normalno tkivo (slika 1b). Pri sklerozirajočem podtipu je tumorska stroma fibrozirana, sklerotična, s pomnoženim številom fibroblastov.

Ni povsem prepričljivih dokazov, da bi bila vaskularna invazija povezana z večjo pogostostjo lokalne ponovitve bolezni, zasevki oz. napovedjo poteka bolezni<sup>9</sup>. Perinevralna invazija je povezana z veliko verjetnostjo lokalne ponovitve bolezni<sup>9</sup>. Verjetnost lokalne ponovitve je odvisna od temeljitosti primarne ekscizije. Varnostni rob 5 mm zagotavlja več kot 95% zanesljivost, da se tumor na mestu odstranitve ne bo ponovil<sup>11</sup>.

### Ploščatocelični karcinom kože

Ploščatocelični karcinom kože je za bazalnoceličnim karcinomom drugi najpogostejši primarni maligni kožni tumor<sup>14</sup>. Vzročno je povezan z dolgotrajno izpostavljenostjo UV-B žarkom in v več kot 90% vznikne na



Slika 2. Aktinična keratoza s predeli displazije, ki je prisotna skozi celotno debelino epitelija – intraepitelijski karcinom (na desni strani). Na levi strani je solarni lentigo.

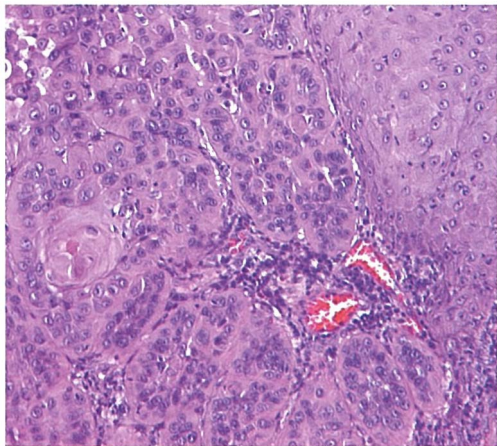
soncu izpostavljeni koži, npr. na obrazu, vratu in hrbtiščih rok<sup>15</sup>. Ostali pomembni vzročni dejavniki so še kožne brazgotine (zaradi opeklin, kroničnega osteomielitisa), kemične spojine (katran, arzen), genetske bolezni kože (npr. Xeroderma pigmentosum) in imunosupresivno zdravljenje (po transplantaciji organov)<sup>16</sup>. Pogosteje se pojavlja pri moških, s povprečno starostjo okrog 70 let<sup>16</sup>.

V neposredni okolici ploščatoceličnega karcinoma kože pogosto najdemo epidermis z blago, zmerno ali hudo displazijo (različne stopnje aktinične keratoze oz. intraepitelijskega karcinoma) (Slika 2).

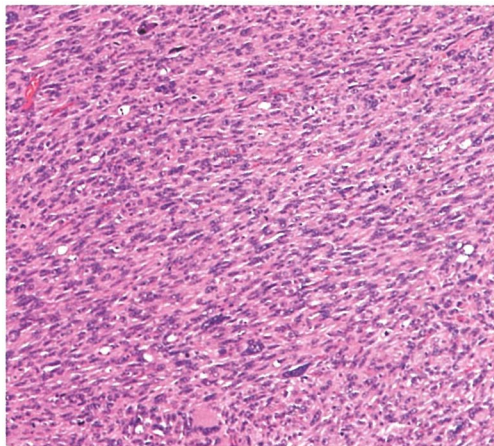
Ocenjujemo, da samo od 0,4 do 10% aktiničnih keratoz napreduje do invazivnega ploščatoceličnega karcinoma. Bolniki, ki imajo 10 ali več aktiničnih keratoz, imajo približno 15% tveganje za razvoj ploščatoceličnega karcinoma v obdobju petih let<sup>16</sup>. Večina ploščatoceličnih karcinomov kože vznikne iz predhodno displastično spremenjenega epidermisa.

Ploščatocelični karcinom kože je maligni tumor keratinocitov. Njegova histološka značilnost so otočki ploščatega epitelija, ki iz epidermisa vraščajo preko bazalne membrane v dermis. Glede na stopnjo diferenciranosti tumorskih celic razlikujemo





**Slika 3a.** Zmerno diferenciran ploščatocelični karcinom. Žariščno je videti tvorbo roženih biserov.



**Slika 3b.** Nediferenciran ploščatocelični karcinom, vretenastocelični podtip. Jedra tumorskih celic so polimorfna, keratinizacije ni.

dobro (gradus I), zmerno (gradus II) (Slika 3a) in slabo diferencirane (gradus III) ter nediferencirane (gradus IV) ploščatocelične karcinome (Slika 3b)<sup>17</sup>.

Svetovna zdravstvena organizacija histološko razvršča več podtipov ploščatoceličnega karcinoma, ki so povezani z agresivnejšo lokalno rastjo, večjo verjetnostjo lokalne ponovitve tumorja po kirurški odstranitvi in s pogostejšim pojavom področnih in oddaljenih zasevkov<sup>2</sup>. Najpomembnejši podtipi so akantolitični, vretenastocelični in ploščatocelični karcinom z dezmozoplastično stromalno reakcijo, ki je prisotna v več kot 1/3 tumorja<sup>2</sup>.

Pri akantolitičnem podtipu je zaradi zmanjšanega izražanja celičnih adhezijskih molekul, zlasti sindekana-1, zmanjšana kohezija med celicami s posledično izgubo medceličnih stikov, akantolizo in tvorbo žlezam podobnih struktur (psevdoglandularni vzorec).

Vretenastocelični ploščatocelični karcinom predstavlja nediferencirano oz. anaplastično obliko ploščatoceličnega karcinoma. Histološko ga lahko tvorijo izključno vretenaste tumorske celice, brez očitne epitelijske diferenciacije (Slika 3b). Osnovne značilnosti, ki omogočajo histološko di-

agnozo vretenastoceličnega podtipa ploščatoceličnega karcinoma, so: a) povezava vretenastocelične tumorske proliferacije z epidermisom, b) ploščatocelična diferenciacija znotraj vretenastocelične proliferacije in/ali c) pozitivna imunohistokemijska reakcija vretenastoceličnega tumorja z epitelijskimi označevalci, npr. citokeratinom. Imunohistokemijska reakcija z označevalci epitelijske diferenciacije je pozitivna le v okrog 60%, negativna reakcija pa ne izključuje vretenastoceličnega podtipa ploščatoceličnega karcinoma<sup>18</sup>. V takih primerih je za opredelitev izvora tumorja potrebna elektronsko mikroskopska preiskava, s katero v tumorskih celicah dokažemo tonofilamente in dezmosome in s tem epitelijsko diferenciacijo tumorja<sup>19</sup>.

Večino ploščatoceličnih karcinomov zdravimo s kirurško odstranitvijo, ki ji sledi histološka verifikacija in pregled resekcijskih robov<sup>16</sup>. Napoved poteka bolezni po radikalni odstranitvi je odlična za večino ploščatoceličnih karcinomov, ki vzniknejo na soncu poškodovani koži, saj jih je preko 80% dobro diferenciranih<sup>16</sup>. Zasevki se pri teh ploščatoceličnih karcinomih pojavljajo pri 0,5% bolnikov<sup>18</sup>. Po drugi strani pa je verjetnost zasevanja ploščatoceličnih kar-



cinomov, ki niso vzročno povezani z izpostavljenostjo sončnim žarkom, bistveno večja in znaša pri tumorjih, ki so vzniknili v kroničnem ulkusu, tudi do 30%<sup>18</sup>.

Najpomembnejši *napovedni dejavniki* lokalne ponovitve bolezni in/ali pojava področnih/oddaljenih zasevkov ploščatoceličnega karcinoma kože so a) mesto vznika, b) velikost tumorja, c) debelina tumorja, d) podtip tumorja, e) histološki gradus in f) vaskularna invazija in/ali perinevralna invazija<sup>17,18,20</sup>. Ploščatocelični karcinomi ustnice, ušesa, veke in nosu zasevajo pogosteje kot enaki tumorji na drugi lokaciji<sup>17</sup>. Tumorji s premerom nad 2 mm se dvakrat pogosteje lokalno ponovijo (15,7% : 5,8%) in trikrat pogosteje zasevajo (23,4% : 7,6%) kot tumorji s premerom manj kot 2 mm<sup>17</sup>. Debelino tumorja merimo od granularnega sloja epidermisa do najgloblje rastoče tumorske celice v dermisu oz. podkožnem maščevju. Glede na debelino razvrstimo ploščatocelične karcinome v 3 skupine: 1) do 2 mm: praviloma ne zasevajo, 2) od 2-5 mm: nizko rizični, verjetnost zasevanja je okrog 3%, in 3) več kot 5 mm: visoko rizični, verjetnost zasevanja je okrog 20%<sup>21</sup>. Pri debelini tumorja nad 6 mm je verjetnost področnih in/ali oddaljenih zasevkov zelo velika<sup>21</sup>. Slabše diferencirani tumorji (gradus III in IV) se dvakrat pogosteje lokalno ponovijo (13,6% : 28,6%) in trikrat pogosteje zasevajo (9,2% : 32,8%) kot bolje diferencirani tumorji (gradus I in II)<sup>22</sup>. Perinevralna invazija je povezana z visoko stopnjo lokalne ponovitve tumorja in področnih zasevkov ter je še posebej pogosta pri ploščatoceličnih karcinomih, ki vzniknejo na koži glave in vratu<sup>17</sup>.

Zasevki se najprej pojavijo v področnih bezgavkah, zato nekateri avtorji menijo, da je v primerih visoko rizičnih ploščatoceličnih karcinomov kože (premer tumorja več kot 2 cm, globina invazije več kot 0,5 cm) smiselno opraviti biopsijo varovalne bezgavke<sup>23</sup>.

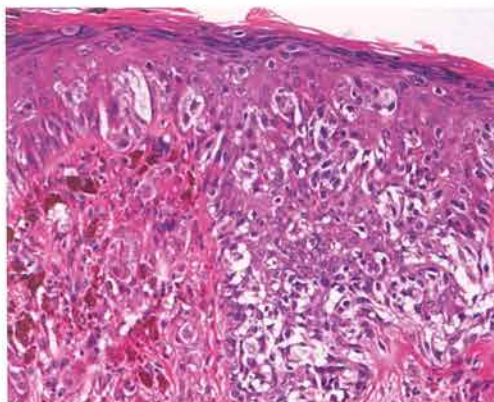
## Kožni melanom

Primarni kožni melanom ima med vsemi primarnimi kožnimi malignomi daleč največjo smrtnost. Število novoodkritih bolnikov z melanomom kože se vsako leto poveča za 4-6%<sup>24</sup>.

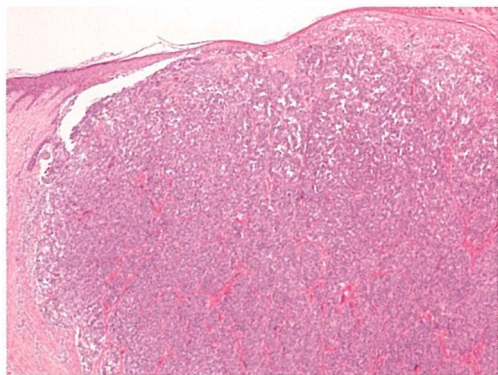
Melanom je maligni tumor pigmentnih celic nevroektodermalnega izvora (melanocitov), ki so normalno prisotni v bazalni plasti epidermisa, nekaterih sluznicah (npr. ust, spolovil, analnega področja, požiralnika), bazalni plasti očesne mrežnice in v možganskih ovojnicah (leptomeningah).

Melanom lahko vznikne v kongenitalnem ali pridobljenem melanocitnem nevuusu, displastičnemu nevuusu, na novo, brez predhodne melanocitne lezije in v dermalnih melanozah oz. *blue nevusu*<sup>25</sup>. Velika večina melanomov vznikne na novo.

Ločimo štiri klinično-patološke podtipе melanoma, ki vzniknejo na različnih mestih, so povezani z drugačnimi vzročnimi dejavniki in imajo različno napoved poteka bolezni<sup>2,9,25</sup>: lentigo maligna melanom (5%), melanom površinsko rastočega tipa (80%) (Slika 4a), nodularni melanom (5%) (Slika 4b) in akralni lentiginozni melanom (10%).



**Slika 4a.** Melanom površinsko rastočega tipa. Atipični melanociti so v vseh plasteh epidermisa, prisotna pa je tudi invazija v dermis.



Slika 4b. Nodularni melanom. Zanj je značilna le prisotnost vertikalne rasti.

#### Koncept radialne in vertikalne rasti melanoma

Večina melanomov se začne s t.i. radialno fazo rasti, ki jo označuje razraščanje atipičnih melanocitov najprej znotraj epidermisa (maligni melanom *in situ*), kasneje pa tudi začetna invazija v papilarni dermis<sup>26</sup>. Verjetnost zasevanja melanoma v radialni fazo rasti je kljub invaziji v papilarni dermis zelo majhna, zato je napoved poteka bolezni večinoma odlična. Po drugi strani pa je vertikalna rast povezana z večjim tveganjem za žilno invazijo (mezgovnice in krvne žile), razvoj zasevkov in smrtjo. Za vertikalno fazo rasti so značilne mitoze

v dermalnih melanocitih, večja gnezda tumorskih melanocitov v dermisu in celični polimorfizem. Čeprav je melanom lahko v radialni fazi rasti tudi 10 in več let, je za napoved poteka bolezni odločilen pojav vertikalne faze rasti! Nodularni melanom ima samo vertikalno rast in je njegov potek izrazito neugoden<sup>26</sup>.

#### Napovedni dejavniki pri melanomu

Najpomembnejši histološki napovedni dejavniki so debelina tumorja (Breslow), prisotnost ulceracije, mitotična aktivnost, limfocitni infiltrati med tumorskimi celicami, vaskularna in perineuralna invazija, regresija in prisotnost mikrosatelitov<sup>9</sup>.

Debelina tumorja je najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik preživetja bolnikov z melanomom (Tabela 2), z njo pa je posredno povezana tudi globina invazije (nivo po Clarku)<sup>9,27</sup>. Debelino tumorja merimo v milimetrih in predstavlja razdaljo od granularnega sloja epidermisa (v primeru ulceracije razdaljo merimo od baze ulceracije) do najgloblje rastoče tumorske celice<sup>28</sup>.

Ulceracija pomeni odsotnost epidermisa nad melanomom. Prisotnost ulceracije, zlasti če je njen premer večji kot 3 mm, je

Tabela 2. Preživetje bolnikov z melanomom kože v odvisnosti od debeline tumorja (Breslow)<sup>25</sup>

Debelina tumorja	Celokupno preživetje		
	1-letno	5-letno	10-letno
0 mm (melanom <i>in situ</i> )	100	100	100
≤1 mm, brez ulceracije		95	88
≤1 mm, z ulceracijo		91	83
1.01 mm – 2 mm, brez ulceracije		89	79
1.01 mm – 2 mm, z ulceracijo		77	64
2.01 mm – 4 mm, brez ulceracije		79	51
2.01 mm – 4 mm, z ulceracijo		63	51
> 4 mm, brez ulceracije		67	54
> 4 mm, z ulceracijo		45	32

poleg debeline tumorja najpomembnejši neodvisni negativni napovedni dejavnik 5-letnega preživetja<sup>29</sup>. Mitotično aktivnost<sup>9</sup> izrazimo s številom mitoz v dermalnih melanocitih na mm<sup>2</sup>. Mitoze v dermisu potrjujejo vertikalno fazo rasti<sup>26</sup>. Prisotnost limfocitov med melanociti dermisa ima napovedni pomen: 10-letno preživetje bolnikov z limfocitno infiltracijo melanoma je 55%, brez nje pa le 27%<sup>30</sup>. Regresivne spremembe v melanomu, kot so odsotnost oz. zmanjšano število dermalnih tumorski, fibroza, prisotnost melanofagov in vnetic ter pomnožitev drobnega žilja, so se v večini raziskav pokazale kot negativni napovedni dejavnik poteka bolezni<sup>9</sup>. Mikroskopski satelitni otočki so tumorski otočki premera vsaj 0,05 mm, ki so ločeni od primarnega tumorja vsaj 0,05 mm in predstavljajo lokalne zasevke<sup>9</sup>. Povezani so s povečanim tveganjem za lokalno ponovitev tumorja, razvojem področnih zasevkov in bolnikovo smrtjo. Vaskularna invazija je povezana z zmanjšanim preživetjem, perineuralna invazija pa z večjo pogostnostjo lokalne ponovitve bolezni<sup>9</sup>.

## Literatura

1. Duančić V. *Osnove embriologije človeka*. Zagreb: Medicinska knjiga; 1988.
2. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Saratin A, editors. *World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics. Skin tumours*. Lyon: IARC Press; 2004.
3. Primic-Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, Pompe-Kirn V, Strojjan P, Zadnik V, et al, editors. *Incidenca raka v Sloveniji 2003*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2006.
4. Gallagher RP, Ma B, McLean DI, Yang CP, Ho V, Carruthers JA, et al. Trends in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the skin from 1973 through 1987. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 413-21.
5. Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J* 2006; **12**: 7.
6. Nahass GT, Blauvelt A, Leonardi CL, Penneys NS. Basal cell carcinoma of the scrotum. Report of three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 574-8.
7. Pearl DK, Scott EL. The anatomical distribution of skin cancers. *Int J Epidemiol* 1986; **15**: 502-6.
8. Hogan DJ, To T, Gran L, Wong D, Lane PR. Risk factors for basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1989; **28**: 591-4.
9. Slater DN, McKee PH. Minimum dataset for histopathological reporting of common skin cancers. *Standards and minimum datasets for cancers*. London: Royal College of Pathologists; 2002. p. 1-28.
10. Emmett AJ. Surgical analysis and biological behaviour of 2277 basal cell carcinomas. *Aust NZ J Surg* 1990; **60**: 855-63.
11. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 1999; **141**: 415-23.
12. Rippey JJ. Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology* 1998; **32**: 393-8.
13. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 1118-26.
14. Preston DS, Stern RS. Nonmelanoma cancers of the skin. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1649-62.
15. Dinehart SM, Nelson-Adesokan P, Cockerell C, Russell S, Brown R. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma derived from actinic keratosis. *Cancer* 1997; **79**: 920-3.
16. Rosai J. Squamous cell carcinoma. In: Rosai J. *Surgical pathology*. Vol 1. Edinburgh: Mosby; 2004. p. 133-6.
17. McKee PH. Squamous cell carcinoma. In: McKee PH. *Pathology of the skin with clinical correlations*. London: Elsevier-Mosby; 2005. p. 1199-221.
18. Weedon D. Squamous cell carcinoma. In: Weedon D. *Skin pathology*. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 772-5.

19. Smith KJ, Skelton HG 3rd, Morgan AM, Barrett TL, Lupton GP. Spindle cell neoplasms coexpressing cytokeratin and vimentin (metaplastic squamous cell carcinoma). *J Cutan Pathol* 1992; **19**: 286-93.
20. Petter G, Hausteil UF. Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000; **26**: 521-30.
21. Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990; **94**: 624-7.
22. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 976-90.
23. Weisberg NK, Bertagnolli MM, Becker DS. Combined sentinel lymphadenectomy and Mohs micrographic surgery for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; **43**: 483-8.
24. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and non-cutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; **83**: 1664-78.
25. McKee PH. Melanoma. In: McKee PH. *Pathology of the skin with clinical correlations*. London: Elsevier-Mosby; 2005. p. 1309-56.
26. Barnhill RL, Mihm MC Jr. The histopathology of cutaneous malignant melanoma. *Semin Diagn Pathol* 1993; **10**: 47-75.
27. Breslow A. Prognosis in cutaneous melanoma: tumor thickness as a guide to treatment. *Pathol Annu* 1980; **15**: 1-22.
28. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; **29**: 705-27.
29. Mooi WJ, Krausz T. Prognostic factors in cutaneous melanoma. In: *Biopsy pathology of melanocytic disorders*, 1<sup>st</sup> edition. London: Chapman and Hall Medicals; 1992. p. 304-30.
30. Zettersten E, Sagebiel RW, Miller Jd 3<sup>rd</sup>, Tallapureddy S, Leong SP, Kashani-Sabet M. Prognostic factors in patients with thick cutaneous melanoma (> 4 mm). *Cancer* 2002; **94**: 1049-56.



# ERBITUX®

CETUKSIMAB

Zavira EGFR – odpira nove možnosti

nova  
indikacija

Lokalno napredovali rak glave in vratu<sup>1</sup>

Erbitux® in radioterapija  
signifikantno podaljšujeta  
preživetje<sup>2</sup>

- Erbitux v kombinaciji z radioterapijo podaljša srednje preživetje za 20 mesecev.<sup>2,3</sup>
- Erbitux skupaj z radioterapijo ne potencira stranskih učinkov značilnih za radioterapijo.<sup>3</sup>

Merck v onkologiji | *biološko zdravljenje za boljšo kakovost življenja*

**bitux 2 mg/ml raztopina za infundiranje (skrajšana navodila za uporabo)**

etuksimab je monoklonsko IgG1 protitelo, usmerjeno proti receptorju za epidermalni rastni faktor (EGFR). Terapevtske indikacije: Zdravilo Erbitux je v kombinirani rapiji z irinotekanom indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, in sicer po neuspešni citotoksični terapiji, ki je vključevala tudi notekan. Zdravilo Erbitux je v kombinaciji z radioterapijo indicirano za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim rakom skvamoznih celic glave in vratu. Odmerjanje način uporabe: Zdravilo Erbitux 2 mg/ml se daje z intravensko infuzijo prek linijskega filtra. Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Začetni žmerek je 400 mg cetuksimaba/m<sup>2</sup> telesne površine, vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m<sup>2</sup>. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z tihistaminikom. Ta premedikacija je priporočljiva tudi pred vsemi naslednjimi infuzijami. Kontraindikacije: Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo eobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Pred začetkom kombiniranega zdravljenja morate upoštevati kontraindikacije za irinotekan ali radioterapijo. zsebna opozorila in previdnostni ukrepi: če pri bolniku nastopi blaga ali zmerne reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo , da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Če se pri bolniku pojavi huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih NCI-CTC), orate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija pomirila do 2. stopnje. Posebna previdnost je potrebna pri oslabljenih slnikih in pri tistih z obstoječo srčno-pljučno boleznijo. Neželeni učinki: Zelo pogosti (≥ 1/10): dispneja, blago do zmerno povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne akcije, blage ali zmerne reakcije, povezane z infundiranjem, blag do zmeren mukozitis. Pogosti (≥ 1/100, < 1/10): konjunktivitis, hude reakcije, povezane z infundiranjem. ogostost ni znana: hipomagneziemija. Pakiranje: 1 viala po 50 ml. Imetnik dovoljenja za promet: Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Nemčija. Podrobne informacije o iravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)

<http://www.emea.eu.int/>

odatne informacije so vam na voljo pri: Merck, d.o.o., Dunajska cesta 119, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3831, el. pošta: [info@merck.si](mailto:info@merck.si)

plščatocelični rak glave in vratu  
v primerjavi z radioterapijo

Bonner et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous – Cell Carcinoma  
of the Head and Neck. N Engl J Med 2006; 354(6): 567–78

[www.oncology.merck.de](http://www.oncology.merck.de)

**MERCK**



# Kreon®

PANKREATIN

## Vedno skupaj s hrano!

### Simptomi malabsorpcije:

- bolečine v trebuhu
- občutek polnosti
- napihnjenost
- slabost



#### Bistvene informacije iz povzetka značilnosti zdravila

**Sestava:** 1 kapsula Kreon®-a 25 000 vsebuje gastrorezistentne mikropelete s 300 mg pankreatina, kar ustreza 25 000 Ph.Eur. enotam lipaze, 18.000 enotam amilaze in 1.000 enotam proteaze.

1 kapsula zdravila Kreon®-a 10 000 vsebuje gastrorezistentne mikropelete s 150 mg pankreatina, kar ustreza 10.000 Ph.Eur. enotam lipaze, 8.000 enotam amilaze in 600 enotam proteaze.

**Indikacije:** Nadomeščanje prebavnih encimov pri eksokrinni insuficienci trebušne slinavke pri otrocih in odraslih bolnikih. Eks. insuficienca je pogosto povezana s: cistična fibroza, kronični pankreatitis, stanje po pankreatektomiji, gastrektomija, rak trebušne slinavke, stanje po operaciji za gastrointestinalni obvod, obstrukcija pankreatičnega voda ali skupnega žolčevoda (npr. zaradi neoplazme), Shwachman-Diamondov sindrom, vendar ni omejena le na te motnje. **Odmerjanje:** Odvisno je od stopnje bolezni in sestave hrane. Kapsule se jemlje cele in neprežvečene z dovolj tekočine med obrokom. Če bolnik kapsule težko pogoltnje cele, jih lahko previdno odpre in mikropelete doda mehki hrani ali v tekočino, ki jo zaužije takoj in brez žvečenja. Cistična fibroza: Odmerjanje encimov na podlagi telesne mase začnete s 1000 enotami lipaze/kg/obrok za otroke, mlajše od 4 let. Pri večini bolnikov naj bo dnevni odmerek lipaze manjši od 10.000 enot/kg telesne mase na dan. Odmerjanje pri drugih motnjah z eksokrinno insuficienco pankreasa: Ustrezni odmerek za glavni obrok (zajtrk, kosilo, večerja) je od približno 20.000 do 75.000 enot lipaze, za vmesne malice pa od približno 5.000 do 25.000 enot lipaze.

**Kontraindikacije:** Preobčutljivost za pankreatin svinjskega izvora ali za katerokoli od pomožnih snovi.

**Previdnostni ukrepi:** Peroralnih zdravih bolniki ne smejo jemati v zgodnjih fazah akutnega pankreatitisa.

**Nosečnost in dojenje:** O varni uporabi zdravila med nosečnostjo in dojenjem ni dovolj podatkov, zato smejo nosečnice in doječe matere jemati pankreasne encime samo, če je korist zdravljenja večja od morebitnega tveganja. **Neželeni učinki:** Trebušne bolečine, zaprtje, nenormalno blato, driska, slabost, občasne preobčutljivostne reakcije na koži. **Rok uporabnosti:** Kreon® 25 000: 3 leta in Kreon® 10 000: 2 leti.

**Shranjevanje:** Kreon 25 000 shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Kreon 10 000 shranjujte pri temperaturi do 20 °C. Plasterka naj bo vedno tesno zaprta. **Pakiranje:** Plasterka s 100 kapsulami. **Proizvajalec:** Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover, Nemčija. **Imetnik dovoljenja za promet:** Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover, Nemčija. **Režim predpisovanja:** Rp. **Datum zadnje revizije besedila:** 22. 10. 2004

#### Zdravilo je razvrščeno na pozitivno listo!

Podrobnejše informacije so na voljo pri: Solvay Pharmaceuticals GmbH, Podružnica Ljubljana,

Dunajska 22, 1511 Ljubljana, tel:01/430 21 22, faks: 01/430 21 24

Solvay  
Pharmaceuticals



# Deluje dvojno.

*Za učinkovito monoterapijo  
pri napredovalnem raku prostate.*



**NDROCUR<sup>®</sup>**

**ANDROCUR<sup>®</sup> 100 mg**

*Dvojno antiandrogensko delovanje – sinergija.*

ZA VEČ INFORMACIJ O ZDRAVILU POKLIČITE:  
SCHERING AG, Berlin  
Podružnica za Slovenijo,  
Dunajska 22, 1511 LJUBLJANA  
Tel. 01 300 10 50, Fax. 01 433 83 26, e-mail: [schering@schering.si](mailto:schering@schering.si)





# AVASTIN®

## bevacizumab

### Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

**Ime zdravila:** Avastin 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
**Kakovostna in količinska sestava:** Bevacizumab 25 mg na ml. Ena viala vsebuje 100 mg bevacizumaba v 4 ml ali 400 mg v 16 ml. Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protiteleso pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA iz celic ovarija kitajskega hrčka.

**Farmacevtska oblika:** Koncentrat za raztopino za infundiranje. Bistra do rahlo motna, brezbarvna do svetlo rjava tekočina.

**Terapevtske indikacije:** Zdravilo Avastin (bevacizumab) je v kombinaciji z intravenskim 5-fluorouracilom/folinso kislino ali intravenskim 5-fluorouracilom/folinso kislino/irinotekanom indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa ali danke.

**Odmernanje in način uporabe:** Zdravilo Avastin je treba dajati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri uporabi zdravil za zdravljenje novotvorb. Priporočamo, da se zdravljenje nadaljuje, dokler osnovna bolezen ne napreduje. Priporočeni odmerek zdravila Avastin je 5 mg/kg telesne mase, v enkratnem odmerku vsakih 14 dni, v obliki intravenske infuzije. Zmanjšanja odmerka zaradi neželenih učinkov ne priporočamo. Če je potrebno, zdravljenje ukinemo ali dajanje začasno prekinemo. Začetni odmerek je treba dajati v obliki intravenske infuzije 90 minut. Če je bolnik prvi odmerek dobro prenesel, lahko naslednjo infuzijo dajemo 60 minut. Če je bolnik tudi 60-minutno infuzijo dobro prenesel, lahko vse naslednje infuzije dajemo 30 minut. Začetni odmerek moramo dati po kemoterapiji, vse nadaljnje odmerke pa lahko dajemo pred kemoterapijo ali po njej. Zdravila se ne sme dajati kot hitro infuzijo ali bolus. Infuzije zdravila Avastin se ne sme dajati ali mešati skupaj z raztopinami glukoze.

#### Posebne populacije

Za starejše bolnike prilagajanje odmerka ni potrebno. Varnosti in učinkovitosti pri otrocih in mladostnikih še niso proučevali. Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Avastin pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva. Varnosti in učinkovitosti zdravila Avastin pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter niso proučevali.

**Kontraindikacije:** preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, preobčutljivost za produkte ovarijskih celic kitajskega hrčka ali na druga rekombinantna humana ali humanizirana protitelesa, nosečnost. Zdravilo Avastin je kontraindicirano pri bolnikih z nezdravljenimi zasevki v centralnem živčnem sistemu.

**Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolniki so lahko izpostavljeni večjemu tveganju za nastanek perforacije prebavil, če se zdravijo z zdravilom Avastin. Vnetni proces znotraj trebušne votline je lahko dejavnik tveganja za perforacijo prebavil pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa ali danke, zato je med zdravljenjem teh bolnikov potrebna previdnost. Zdravljenje opustimo pri bolnikih, pri katerih se je pojavila perforacija prebavil.

Zdravilo Avastin lahko neugodno vpliva na proces celjenja ran. Zdravljenja ne smemo začeti, če je od večje operacije minilo manj kot 28 dni ali dokler se kirurška rana popolnoma ne zaceli. Pri bolnikih, pri katerih je med zdravljenjem prišlo do zapleta pri celjenju ran, dajanje začasno prekinemo, dokler se rana popolnoma ne zaceli. Pred načrtovanimi operativnimi posegi zdravljenje prekinemo.

Incidenca hipertenzije je bila večja pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Avastin. Podatki o klinični varnosti zdravila Avastin kažejo, da je incidenca hipertenzije najverjetneje odvisna od odmerka zdravila. O učinku zdravila Avastin pri bolnikih, ki so imeli neurejeno hipertenzijo ob pričetku zdravljenja z njim, ni podatkov. Zaradi tega je pri dajanju bolnikom s povišanim krvnim tlakom potrebna previdnost. Med zdravljenjem je priporočeno spremljanje vrednosti krvnega tlaka. Bolnikom s hudo hipertenzijo, ki potrebujejo zdravljenje, dajanje zdravila Avastin začasno prekinemo, dokler krvni tlak ni ustrežno uravnan. Če krvnega tlaka ni mogoče uravnati z zdravili, moramo zdravljenje opustiti. Zdravljenje moramo opustiti tudi pri bolnikih, pri katerih se je pojavila hipertenzivna kriza ali hipertenzivna encefalopatija. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Avastin, so redko poročali o pojavu znakov in simptomov, povezanih s sindromom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije. Če se pri

bolniku pojavi sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije, je poleg prekinitve zdravljenja z zdravilom Avastin priporočljivo zdravljenje specifičnih simptomov, vključno z uravno hipertenzije. Varnost ponovne uvedbe zdravljenja z zdravilom Avastin pri bolnikih, pri katerih se je ta sindrom pojavil, ni znana. Bolnike z anamnezo hipertenzije spremlja večje tveganje za razvoj proteinurije, če jih zdravimo z zdravilom Avastin. Obstajajo dokazi, da je proteinurija prve stopnje (Ameriški Nacionalni inštitut za raka – skupni kriteriji toksičnosti (NCT-CTC), verzija 2.0) lahko povezana z odmerkom. Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi proteinurija četrte stopnje (nefrotični sindrom), je treba zdravljenje ukiniti. Anamneza arterijskih tromboemboličnih dogodkov ali starost nad 65 let sta bili med zdravljenjem povezani s povečanim tveganjem razvoja arterijskih tromboemboličnih dogodkov. Pri zdravljenju teh bolnikov je zato potrebna previdnost.

Če se pri bolnikih pojavijo arterijski tromboembolični dogodki, moramo zdravljenje opustiti.

Tveganja za krvavitve v centralnem živčnem sistemu ob prejetju zdravila Avastin ni mogoče oceniti v celoti pri bolnikih z zasevki v tem predelu, ker niso bili vključeni v klinična preskušanja. Zdravila Avastin zato pri teh bolnikih ne uporabljamo. Bolnike z metastatskim rakom debelega črevesa ali danke lahko spremlja večje tveganje za razvoj krvavitve, povezanih s tumorji. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi krvavitev tretje ali četrte stopnje, zdravilo Avastin opustimo. Varnostni profil zdravila Avastin pred njegovo uvedbo pri bolnikih, ki imajo kongenitalno hemoragično diatezo ali pridobljeno koagulopatijo ali če prejemo polni odmerek antikoagulantov za zdravljenje tromboembolije, ni poznan, ker le-ti niso bili vključeni v klinična preskušanja. Zato je pred začetkom zdravljenja pri teh bolnikih potrebna previdnost. Vendar bolniki, pri katerih se je med zdravljenjem pojavila venska tromboza, niso imeli povečane pojavnosti hudih krvavitve, če so jih sočasno zdravili s polnim odmerkom varfarina in zdravilom Avastin.

Dejavnik tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja so lahko predhodna izpostavljenost antraciklinu ali predhodno obsevanje stene prsnega koša ali oboje. Pri bolnikih s takim tveganjem je zato pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Avastin potrebna previdnost.

**Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** O interakcijah zdravila Avastin z drugimi zdravili za zdravljenje novotvorb niso opravili še nobene formalne študije. Vendar obstoječi podatki kažejo, da bevacizumab ne vpliva na farmakokinetiko 5-fluorouracila (5-FU), karboplatina, paklitaksel in doksorubicina v klinično pomembnem obsegu.

Bolnikom, ki imajo hudo diarejo, levkopenijo ali nevtropenijo ob kombinaciji bevacizumaba z irinotekanom, moramo prilagoditi odmerek irinotekana, kot je opisano v Povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki vsebuje irinotekan.

**Neželeni učinki:** Neželeni učinki, ki so se pojavljali pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Avastin in so lahko povezani z zdravljenjem z Avastinom, so bili perforacije prebavil, zapleti pri celjenju ran, pooperativne krvavitve, hipertenzija, sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije, proteinurija, krvavitve povezane s tumorjem, krvavitve iz kože in sluznic, venska tromboembolija, arterijska tromboembolija, kongestivno srčno popuščanje/kardiomiopatija, laboratorijske nepravilnosti (zmanjšanje števila nevtrofilcev, zmanjšanje števila levkocitov in prisotnost beljakovin v seču).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Avastin, so zelo redko poročali o perforaciji nosnega pretina in o hipertenzivni encefalopatiji.

**Režim izdaje zdravila:** H

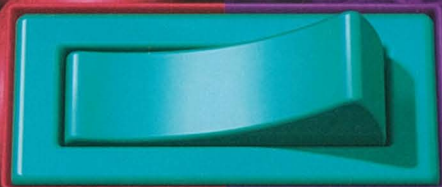
**Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velika Britanija

**Datum zadnje revizije besedila:** 04. julij 2006

**Informacija pripravljena:** oktober 2006

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Vodovodna cesta 109, 1000 Ljubljana  
Povzetek glavnih značilnosti zdravila je dosegljiv na [www.roche.si](http://www.roche.si)





V prvi liniji zdravljenja  
metastatskega raka  
debelega črevesa in danke

IZKLJUČI  
ANGIOGENEZO

VKLJUČI NOV  
KONCEPT  
ZDRAVLJENJA  
RAKA

Dokazano podaljša preživetje bolnikov v prvi liniji zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa in danke

V randomizirani klinični raziskavi faze III<sup>1</sup> so ugotovili, da Avastin<sup>®</sup>, dodan kemoterapiji IFL (irinotekan, 5-FU/LV) v primerjavi s samo kemoterapijo IFL:

za **30 %** izboljša srednje celokupno preživetje (20,3 proti 15,6 mesecev,  $p < 0,001$ ),

za **71 %** podaljša srednji čas do napredovanja bolezni (10,6 proti 6,2 meseca,  $p < 0,001$ ).

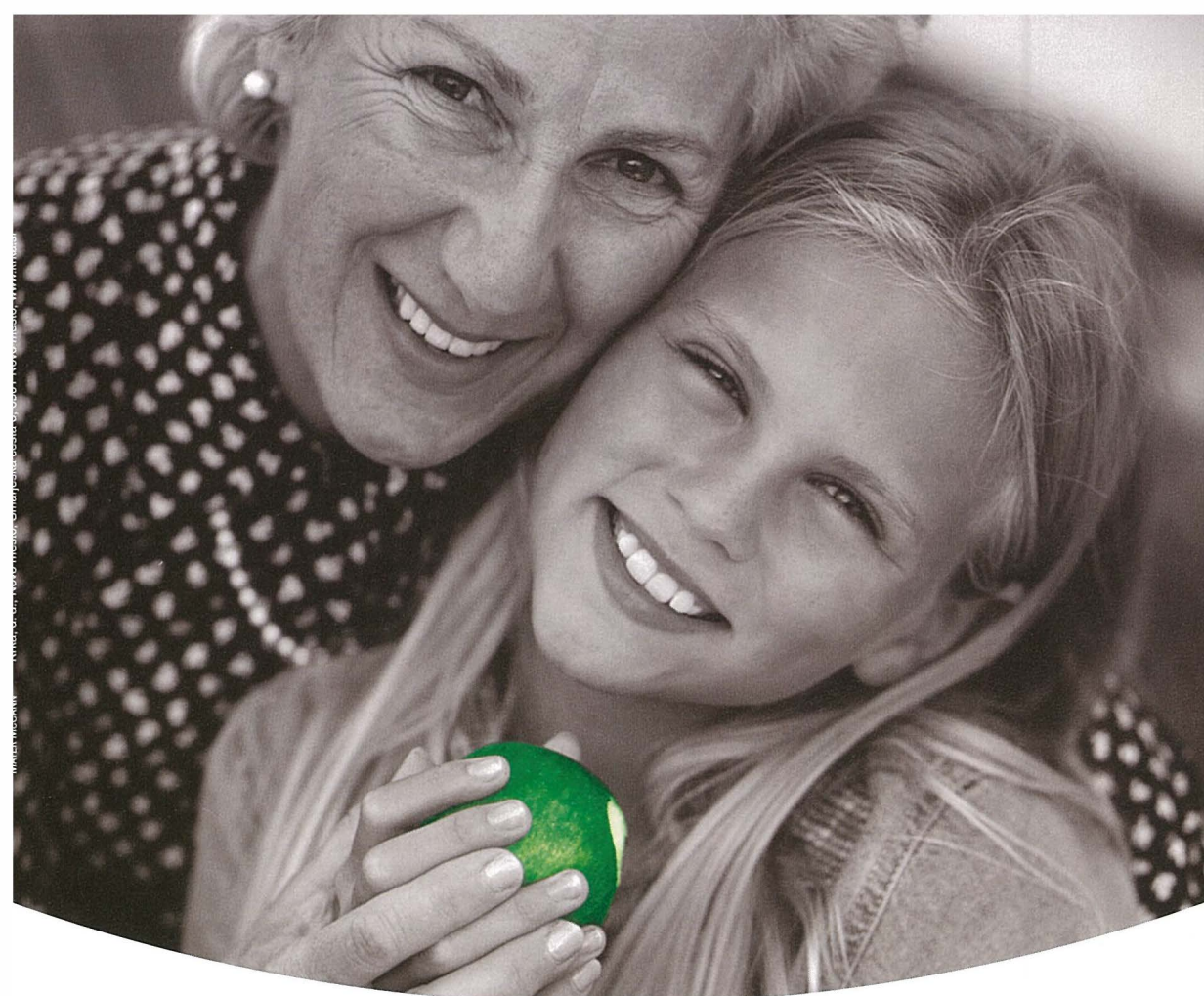
1. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W in sod. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-42.



Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Vodovodna cesta 109  
1000 Ljubljana



**AVASTIN<sup>®</sup>**  
bevacizumab



## Skrb za vaše zdravje je del nas.

*Poslanstvo našega farmacevtskega podjetja  
je narediti dragocene trenutke še lepše in bogatejše.  
Naše poti so zato tlakovane z znanjem, visoko tehnologijo in izdelki,  
ki izpolnjujejo želje po zdravem življenju.*

*Naša prihodnost je med vodilnimi  
farmacevtskimi generičnimi podjetji.*



*Živeti zdravo življenje.*





\* Bolnice po menopavzi, ki imajo zgodnji invazivni rak dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji in se ne morejo zdraviti s tamoksifenom zaradi povečanega tveganja za tromboembolizem ali nenormalnosti endometrija.

## Arimidex vodilni zaviralec aromataze

anastrozol

### Kratka informacija o zdravilu Arimidex 1 mg

**Oblika:** Filmsko obložena tableta vsebuje mg anastrozola.

**Indikacije:** Adjuvantno zdravljenje žensk po menopavzi, ki imajo zgodnji invazivni rak dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji in se ne morejo zdraviti s tamoksifenom zaradi povečanega tveganja za tromboembolizem ali nenormalnosti endometrija. Zdravljenje napredovalnega raka dojke pri ženskah po menopavzi. Učinkovitost pri bolnicah z negativnimi estrogenskimi receptorji ni bila dokazana razen pri tistih, ki so imele nedvoumno pozitiven klinični odgovor na tamoksifen.

**Način uporabe:** 1 tableta po 1 mg peroralno, enkrat na dan. Pri zgodnjem raku je priporočljivo trajanje zdravljenja 5 let.

**Kontraindikacije:** Arimidex je kontraindiciran pri ženskah pred menopavzo, nosečnicah in doječih materah, bolnicah z hujšo ledvično odpovedjo (očistek kreatinina manj kot 20 l/min (oziroma 0,33 ml/s)), bolnicah z nernim do hudim jetrnim obolenjem in bolnicah, ki imajo znano preobčutljivost za anastrozol ali za katerokoli drugo sestavino zdravila. Zdravila, ki vsebujejo estrogen, ne sme dajati sočasno z Arimidexom, ker bi se njegovo farmakološko delovanje izničilo. Tamoksifen se ne sme uporabljati skupaj z Arimidexom, ker lahko pride do zmanjšanja

njegovega delovanja.

**Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporabe Arimidexa ne priporočamo pri otrocih, ker njegova varnost in učinkovitost pri njih še nista raziskani. Menopavzo je potrebno biokemično določiti pri vseh bolnicah, kjer obstaja dvom o hormonskem statusu. Ni podatkov o varni uporabi Arimidexa pri bolnicah z zmerno ali hudo jetrno okvaro ali hujšo ledvično odpovedjo (očistek kreatinina manj kakor 20 ml/min (oziroma 0,33 ml/s)). Ni podatkov o uporabi anastrozola z analogi LHRH. Te kombinacije zdravil se ne sme uporabljati zunaj kliničnih preskušanj. Pri ženskah z osteoporozo ali pri ženskah s povečanim tveganjem za razvoj osteoporoze je treba določiti njihovo mineralno gostoto kosti z denzitometrijo, na primer s slikanjem DEXA na začetku zdravljenja, pozneje pa v rednih intervalih. Po potrebi je treba začeti z zdravljenjem ali preprečevanjem osteoporoze in to skrbno nadzorovati. Ni verjetno, da bi Arimidex zmanjšal bolnično sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji. Ker pa so med uporabo Arimidexa poročali o splošni oslabelosti in zaspanosti, je potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju strojev, dokler simptoma trajata.

**Nosečnost in dojenje:** Arimidex je med

nosečnostjo in dojenjem kontraindiciran.

**Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so navali vročine, suhost vagine in redčenje las. Ostali neželeni učinki vključujejo gastrointestinalne motnje (anoreksija, slabost, bruhanje, diareja), astenijo, bolečine/okorelost v sklepih, zaspanost, glavobol in izpuščaje. Občasna poročila navajajo krvavitev iz nožnice, ki se pretežno pojavlja pri bolnicah z napredovalim obolenjem raka na dojki v prvih tednih po prehodu z dotedanjega hormonskega zdravljenja na zdravljenje z Arimidexom. Če krvavitev traja dlje časa, so potrebne dodatne preiskave. Hiperholesterolemija, običajno blaga do zmerna. O povišanih nivojih gama-GT in alkalne fosfataze so poročali le občasno. Vzročna povezanost omenjenih sprememb ni bila ugotovljena.

**Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Zdravila, ki vsebujejo estrogen, ne sme dajati sočasno z Arimidexom, ker bi se njegovo farmakološko delovanje izničilo. Tamoksifen se ne sme uporabljati skupaj z Arimidexom, ker lahko pride do zmanjšanja njegovega delovanja.

**Vrsta ovojnine in vsebina:** Pretisni omoti iz PVC in aluminija, ki vsebujejo 28 tablet v škatlici.

**Režim izdaje zdravila:** Rp/Spec

**Datum priprave informacije:** september 2006  
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek temeljnih značilnosti zdravila.

**Dodatne informacije in literatura so na voljo pri:**

AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana  
[www.breastcancersource.com](http://www.breastcancersource.com)  
[www.arimidex.net](http://www.arimidex.net)







## Vodilni z GEMZARJEM

### GEMZAR je indiciran za zdravljenje:

- ◆ lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili,
- ◆ lokalno napredovalega ali metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri bolnikih v dobrem splošnem stanju, z zadostnimi rezervami kostnega mozga,
- ◆ lokalno napredovalega ali metastatskega karcinoma sečnega mehurja v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili.
- ◆ lokalno napredovalega ali metastatskega karcinoma dojke. Zdravilo uporabljamo v kombinaciji s paklitakselom pri bolnikah, pri katerih je po predhodnem predoperativnem in/ali dopolnilnem zdravljenju s citostatiki prišlo do relapsa bolezni. V predhodno zdravljenje moramo vključevati antracikline, razen če so kontraindicirani.
- ◆ lokalno napredovalega ali metastatskega epiteljskega karcinoma ovarijev v kombinaciji s karbo-platinom pri bolnikih z relapsom bolezni po vsaj 6-mesečnem obdobju brez relapsa po zdravljenju prvega izbora na osnovi platine.

Podrobnejše informacije o zdravilu so vam na voljo pri lokalnem predstavništvu:  
Eli Lilly (Suisse) S.A., Podružnica v Ljubljani, Dunajska 156, 1000 Ljubljana,  
telefon: 01/5800 010, telefaks: 01/5691 705, spletna stran: [www.lilly.com](http://www.lilly.com)

**GEMZAR**  
(gemcitabin)

*Lilly*

