

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

# 5. ONKOLOŠKI VIKEND

Zbornik



Šmarješke Toplice, 8. in 9. april 1994

Pokrovitelj

---

 **KRKA**  
SLOVENIJA

Na podlagi mnenja Ministrstva za kulturo Republike Slovenije št. 415-10/94 z dne 13. 1. 1994 sodi ta publikacija med proizvode, za katere se plačuje 5-odstotni davek od prometa proizvodov.

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

616-006(063)"1994"  
616.68-006(063)"1994"

ONKOLOŠKI vikend (5 ; 1994 ; Šmarješke Toplice)

Zbornik / 5. onkološki vikend, Šmarješke Toplice, 8. in 9. april 1994 ;  
[urednik Jurij Us] ; [izdala] Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega  
društva [in] Zveza slovenskih društev za boj proti raku. — Novo mesto : Krka,  
1994

1. Us, Jurij 2. Slovensko zdravniško društvo. Kancerološka sekcija (Ljubljana)  
3. Zveza slovenskih društev za boj proti raku (Ljubljana)  
39179264

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

ZVEZA SLOVENSkih DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

# 5. ONKOLOŠKI VIKEND

Zbornik



Šmarješke Toplice, 8. in 9. april 1994

Pokrovitelj

---

# E R R A T A

Stran 27

Namesto: cielska

Pravilno Kielska

Namesto:

Zato je razumljivo, da je stpnja diagnostičnega soglasja med dvema ali več patologi, k.....

Pravilno:

Zato je razumljivo, da je stopnja diagnostičnega soglasja med dvema ali več patologi, ki uporabljajo isto klasifikacijo (reproducibilnost) med uporabniki Kielske klasifikacije malignih limfomov dokaj nizka. Problem reproducibilnosti in definiranja posameznih enot izstopa še posebej (celo med hematopatologi).....

## VSEBINA

Uvodne besede <i>F. Lukič</i> . . . . .	5
Uvodne misli ob 5. onkološkem vikendu <i>J. Us</i> . . . . .	7

### NE-HODGKINOV LIMFOM (NHL)

Epidemiološke značilnosti ne-Hodgkinovih malignih limfomov v Sloveniji <i>V. Pompe-Kirn</i> . . . . .	9
Citodiagnostika ne-Hodgkinovih limfomov <i>M. Bizjak-Schwarzbartl</i> . . . . .	14
Patologija ne-Hodgkinovih limfomov <i>J. Jančar</i> . . . . .	22
Ne-Hodgkinovi limfomi — klinična slika, diagnostika in zdravljenje <i>M. Fidler-Jenko, G. Petrič-Grabnar, R. Snoj</i> . . . . .	31

### MALIGNI TUMORJI NA MODIH

Epidemiološke značilnosti raka mod v Sloveniji <i>V. Pompe-Kirn</i> . . . . .	39
Morfološka diagnostika tumorjev testisa <i>Z. Ovčak, A. Mašera</i> . . . . .	43

### Klinična diagnostika

Bolezenska znamenja in diferencialna diagnostika tumorjev na modih <i>M. Stanovnik</i> . . . . .	48
Pomen preiskave z ultrazvokom v diagnostiki intraskrotalnih tumorjev <i>A. Višnar-Perovič, O. Kraus, L. Kragelj-Zaletelj</i> . . . . .	50
Odkrivanje metastaz malignih tumorjev na modih in zamejevanje bolezni z rentgenskimi diagnostičnimi metodami <i>J. Us</i> . . . . .	56
Pomen računalniške tomografije v diagnostiki tumorjev na modih <i>E. Brenčič</i> . . . . .	58
Klinični stadiji in prognostični dejavniki pri tumorjih na modih <i>M. Stanovnik</i> . . . . .	63

## **Zdravljenje**

Kirurško zdravljenje malignih testikularnih tumorjev <i>M. Kralj</i> . . . . .	65
Zdravljenje tumorjev na modih s citostatiki <i>M. Stanovnik</i> . . . . .	72
Radioterapija malignih tumorjev na modih <i>F. Marolt</i> . . . . .	76
Plodna sposobnost bolnikov z malignimi tumorji na gonadah po intenzivnem onkološkem zdravljenju <i>P. Reš, D. Kastelic, M. Stanovnik</i> . . . . .	80
Psihološki vidiki raka in bolnikovo aktivno sodelovanje pri zdravljenju in rehabilitaciji <i>M. Vegelj-Pirc</i> . . . . .	89
Bolnikovo pričevanje <i>M. Vegelj-Pirc</i> . . . . .	94
Na 5. onkološkem vikendu so sodelovali . . . . .	97

## UVODNE BESEDE

Ob vsakoletni spremembi letnice, še bolj na prelomu stoletja ali celo tisočletja kar brstijo statistične analize s kritiko minulega obdobja in dobri načrti za prihodnost — v zdravstvu prav značilno.

John Baitat, epidemiolog državnega inštituta za rak na univerzi McGill v Montrealu, je takole strnil kritiko za nazaj in načrte za prihodnost:

»Rakaste bolezni moramo raziskovati in zdraviti bolnike z rakom, vendar tudi vedeti in se stalno zavedati, da zmanjšanje umrljivosti za rakom danes ni tako uspešno, kot bi si želeli«. Zato je treba ob zdravljenju in raziskavah hkrati izvajati še preventivo in zgodnjo diagnozo raka. Prvi dejavnik — preprečevanje raka povezujemo predvsem s tveganjem zaradi prehrane, kemopreventive in škodljivih dejavnikov v okolju. Na Kitajskem, kjer je rak požiralnika zelo pogost, so v prospektivni študiji dokazali, da dodatek določenih vitaminov zmanjša zbolewnost za rakom na požiralniku za 16 odstotkov. Drugi dejavnik, ki ga moramo poudariti, je boj za zgodnjo diagnozo bolezni.

To nalogo lahko izvajamo na treh ravneh:

- z zdravstveno prosveto in kulturo splošne populacije,
- s poglobljenim znanjem zdravnikov in zdravstvenih delavcev splošne prakse,
- z vrhunskim znanjem specialistov raznih strok.

Naloga Kancerološke sekcije SZD je omogočiti zdravnikom splošne prakse in zdravstvenim delavcem stalno izobraževanje na področju informacij o novih raziskavah in dosežkih, preventivni dejavnosti, zgodnji diagnozi in pregledu različnih možnih načinov zdravljenja, poteku in kontroli zdravljenja za vsa obdobja bolezni s soglasjem in sodelovanjem onkologa. Od nekdaj je znano in še vedno velja, da samo zgodnja spoznava bolezni omogoča dobre uspehe zdravljenja in preživetja. Zato so spoznava in načini ugotovitve zgodnje diagnoze tudi cilj vseh naših sestankov.

Spoznavo zgodnje diagnoze je mogoče doseči s stalnim osebnim izobraževanjem in izobraževanjem splošne populacije prek vseh javnih občil, radia, televizije in časopisja ter s stalnim sodelovanjem vseh zdravstvenih delavcev v teh akcijah.

Uspehi kljub napornemu in dolgoletnemu delu ne bodo vidni čez noč, temveč po več letih, ko bo porasla osveščenost ljudi (zmanjšanje števila kadilcev, uživanje prehrane z obilico balastnih sestavin, manj mastne prehrane ipd.).

Da osveščenost zdravih in bolnih ljudi raste, dokazujejo tudi vprašanja zdravih in bolnih:

- kaj je povzročilo bolezen,
- v kateri fazi bolezni se nahaja rak,
- kakšna je usoda bolezni,
- kaj nudi kirurški način zdravljenja,
- kaj nudi obsevalno zdravljenje,
- kaj nudi sistemsko zdravljenje,
- ali ste vi najboljši zdravnik za zdravljenje te bolezni,
- ali imate izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Zgodnja diagnoza in dobro preživetje sta simbol našega uspeha, ki pri zdravih kakor tudi bolnih ljudeh vzbuja zaupanje. Uspehi so očitni. Na začetku našega stoletja je bilo 5-letno preživetje rakavih bolnikov številčno skromno, danes je 50-odstotno, kar je sicer spodbudno, ni pa končni cilj, ki bi ga radi dosegli s sodobnim zdravljenjem.

Zastavljenim ciljem so namenjeni tudi naši sestanki, katerih geslo se glasi: s preventivo in zgodnjo diagnozo do boljših uspehov v preprečevanju in zdravljenju rakave bolezni.

Predsednik Kancerološke sekcije:  
prof. dr. Franc Lukič, dr. med.



## UVODNE MISLI OB 5. ONKOLOŠKEM VIKENDU

Tretje leto zapored prirejamo onkološki vikend. Že odziv na prvo tako strokovno srečanje je pokazal, da slovenski zdravniki potrebujejo obravnavo onkološke problematike. Prvo priznanje smo dobili, ko je tovarna zdravil Krka prevzela pokroviteljstvo nad srečanji, drugo je bila denarna pomoč Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije in zadnje, da Zdravniška zbornica Slovenije šteje udeležbo za strokovno izpopolnjevanje.

Program prvega onkološkega vikenda so pripravili naključno povabljeni predavatelji, ki so bili voljni sodelovati. Odzivnost udeležencev smo preverili z anketo, ki je pokazala želje ter opredelila vsebino nadaljnjih srečanj. Tako dosedanje teme kot izbira sedanjih in bodočih srečanj temelji na vaših željah in predlogih. Prav tako upoštevamo vašo zahtevo, da je pogovorni jezik na naših srečanjih slovenščina.

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL), ki jih bomo obravnavali na 5. srečanju, se neposredno povezujejo s temo 3. onkološkega vikenda. Številne oblike NHL so ozdravljive, zato jih mora zdravnik na terenu poznati, da bo lahko bolezen prepoznal in bolnika pravočasno napotil na zdravljenje v ustrezno ustanovo. Poznati mora ne le vso problematiko, marveč tudi možne zaplete oz. posledice takega zdravljenja.

Maligni tumorji na modih so sicer redki, toda za zdravnika na terenu, kakor tudi urologa in onkologa zelo zanimivi, saj so ozdravljivi, zlasti če jih pravočasno odkrijemo. Zdravljenje teh, predvsem neseminomskih oblik, torej raka na modih, je povezano z določenimi posledicami, npr. začasno izgubo las, prizadetostjo celotnega organizma, predvsem krvotvornih in reproduktivnih organov. Oboleli so praviloma mladi, polni življenja, zato sorazmerno lahko premagajo vse težave, ki jih povzročajo zdravljenje. Ozdravljeni se vrnejo k svojim družinam in v družbo kot polnovredni in koristni člani.

Obravnava teh bolezni na 5. onkološkem vikendu je vsekakor koristna in zanimiva.

Želimo, da bi bili tudi udeleženci 5. onkološkega vikenda zadovoljni s programom tako kot z vsemi dosedanjimi.

Na naslednjem, že 6. onkološkem vikendu bomo v petek, 21. oktobra, pod vodstvom prof. Franca Lukiča obravnavali temo kolorektalni rak, v soboto, 22. oktobra pa pod vodstvom dr. Metke Klevišar nadvse zanimivo temo spremljanje hudo bolnih in umirajočih.

Zlasti zadnja tematika je zanimiva ne le za zdravnike, marveč tudi za medicinske sestre in drugo zdravstveno osebje.

Na svidenje jeseni!

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

# EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI NE-HODGKINOVIH MALIGNIH LIMFOMOV V SLOVENIJI

*Vera Pompe-Kirn*

## Uvod

Ne-Hodgkinovih malignih limfomov je v večini evropskih držav in tudi v Sloveniji le dober odstotek vseh rakov, nekoliko večji pri moških in nekoliko manjši pri ženskah. Pojavljajo se v vseh starostnih skupinah, pri otrocih in mladih odraslih pa sodijo med bolj pogostne rake.

Z grobo incidenčno mero 5,3/100 000 pri moških in 4,7/100 000 pri ženskah ter kumulativno incidenčno mero 0,5/100 pri moških in 0,4/100 pri ženskah je bila Slovenija med izbranimi 22 evropskimi državami in regijami s podatki za leta 1983—87 v spodnji polovici lestvice, in sicer na 18. mestu pri moških in na 16. mestu pri ženskah. Na vrhu lestvice je pri moških francosko okrožje Bas Rhin, italijanska provinca Varese in švicarski kanton Ženeva, pri ženskah pa poleg italijanske Varese in švicarske Ženeve še Škotska. V svetu beležijo najvišje vrednosti v posameznih državah Avstralije, Kanade in pri belcih v ZDA. Med otroki pa so ne-Hodgkinovi limfomi bolj pogostni v Afriki in na Srednjem Vzhodu. Pri njih je delež ekстранodalnih lokalizacij večji.

## Gradivo in metode

Gradivo za podrobnejši epidemiološki opis pojavljanja ne-Hodgkinovih limfomov v Sloveniji smo črpali iz podatkovne baze Registra raka za Slovenijo (Registra). V Registru šifriramo podatke od leta 1968 dalje po 8. reviziji Mednarodne klasifikacije bolezni. Ta omogoča, da ekстранodalne lokalizacije limfomov vodimo ločeno po prizadetem organu.

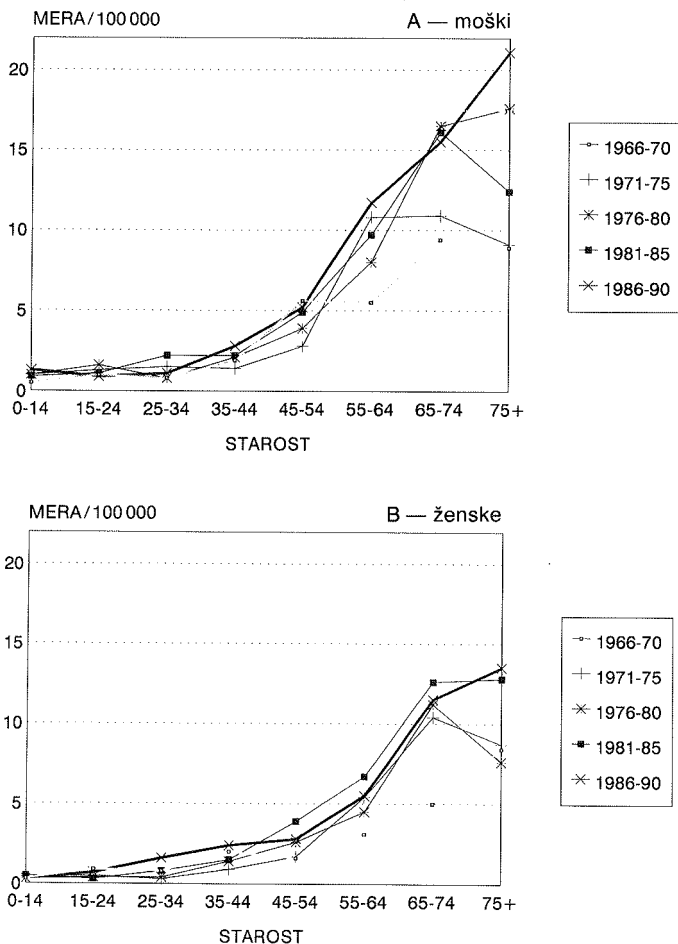
Vsi redno prijavljeni primeri, registrirani kot ne-Hodgkinov maligni limfom, so mikroskopsko potrjeni.

Uporabljene metode so standardne. Groba incidenčna mera pomeni število novih primerov bolezni na 100 000 opazovanih oseb-let, starostno specifična mera pa to relativno število za posamezne starostne skupine. Kumulativna incidenčna mera do 74. leta starosti je ena izmed oblik starostne standardizacije, ki pove, kolikšno tveganje ima v opazovanem obdobju novorojenček, da bo zbolel do svojega 74. leta starosti.

## Izsledki

Incidenca nodalnih lokalizacij ne-Hodgkinovih malignih limfomov v Sloveniji narašča pri obeh spolih. V letih 1966—70 je znašala groba incidenca 2,4/100 000 pri moških in 1,8/100 000 pri ženskah. V letih 1986—90 pa 4,2/100 000 pri moških in 3,3/100 000 pri ženskah. Kot kaže slika 1, je ta porast očiten pri moških šele po 55. letu starosti in pri ženskah po 45. letu starosti.

Slika 1. Starostno specifična incidenca nodalnih lokalizacij ne-Hodgkinovih malignih limfomov po spolu. Slovenija, 1966—90.



Ekstranodalne lokalizacije se pojavljajo najpogosteje na glavi in vratu ter v prebavnem traktu. Podrobnejši pregled pojavljanja po starosti za obdobje 1983—90 kaže razpredelnica 1.

V letih 1983—90 je bilo v Sloveniji vseh ekstranodalnih lokalizacij skupaj 35 % vseh ne-Hodgkinovih limfomov pri moških in 37 % vseh pri ženskah. Njihov delež je bil po 45. letu starosti še večji. Ekstranodalnih lokalizacij do leta 1987 Register ni podrobneje obdelal. Njihovo število od leta 1972 dalje je dosegljivo v tabeli 8 rednih poročil za leta 1972—90, iz katerih lahko povzamemo, da se je tudi število primerov z ekstranodalno lokalizacijo bolezni v zadnjih dvajsetih letih povečalo.

Incidenca ne-Hodgkinovih limfomov je bila v 20-letnem obdobju 1971—90 v posameznih občinah Slovenije različna. Višje vrednosti grobe incidence smo zabeležili pri moških na območju večine jugozahodnih občin (Ajdovščina, Sežana, Piran, Idrija, Cerknica, Ribnica, Kočevje), v občinah Trebnje in Laško, v ljubljanskih občinah Center in Šiška ter v Radovljici, pri ženskah prav tako v Piranu, Sežani, Cerknici, Idriji, Kočevju ter Ljubljani Center, poleg tega še v Brežicah, Novi Gorici, Slovenski Bistrici in v Trbovljah. Nižje vrednosti pri moških so bile pretežno v vzhodni Sloveniji ter še v Logatcu, Izoli in Kopru, pri ženskah so bile razpršene od Lendave do Jesenic, bolj skupaj pa le v štirih koroških občinah s sosednjim Velenjem in Žalcem.

Ne-Hodgkinove limfome vseh lokalizacij so odkrivali praktično v vseh regionalnih bolnišnicah Slovenije in skoraj na vseh klinikah Kliničnega centra (KC). V letih 1983—90 jih je bilo na Onkološkem inštitutu odkritih 23 %, na prvo ali dodatno zdravljenje odkritih drugod pa jih je prišlo 84 %. Sorazmerno več bolnikov je prišlo z ekstranodalnimi (89 %) kot z nodalnimi (81 %) lokalizacijami. Najmanj bolnikov so poslali iz internih klinik KC in iz Bolnišnice Maribor (75 %).

Pri 13 % bolnikov z nodalnimi lokalizacijami je bila bolezen odkrita v 1. stadiju, pri 15 % v drugem, pri 57 % v 3. in 4. stadiju, pri 15 % pa podatek o stadiju ni bil znan. Bolnike z ekstranodalno boleznijo so odkrili bolj zgodaj v poteku bolezni: v lokaliziranem stadiju 40 % moških in 35 % žensk, v stadiju regionalne razširitve 42 % moških in 37 % žensk in z razširjeno boleznijo 13 % moških in 25 % žensk. Delež neznanega stadija je bil manjši, 5 % pri moških in 3 % pri ženskah.

V času pisanja tega članka smo imeli na voljo le zastarele podatke o preživetju bolnikov z nodalnimi lokalizacijami ne-Hodgkinovih limfomov. Objavljeni so tudi v letnih poročilih Registra za leti 1983 in 1986. Žal niso tako spodbudni kot pri raku moda in Hodgkinovih limfomih. Novejši podatki bodo izšli v knjigi Trendi preživetja rakavih bolnikov v Sloveniji v letih 1963—90 konec leta 1994.

Razpredelnica 1. Ekstranodalne lokalizacije ne-Hodgkinovih malignih limfomov po primarni lokalizaciji, spolu in starosti, Slovenija 1983—1990

Primarna lokalizacija		Starost								
		vsi	0—14	15—24	25—34	35—44	45—54	55—64	65—74	75+
jezik + usta	M	5	—	—	—	1	—	—	2	2
	Ž	6	—	—	—	—	1	2	—	3
slinavke	M	1	—	—	—	—	1	—	—	—
	Ž	3	—	—	—	—	—	2	—	1
žrelo	M	32	—	—	2	4	10	8	1	7
	Ž	21	—	—	—	—	1	4	8	8
požiralnik	Ž	1	—	—	—	—	—	—	—	1
želodec	M	53	—	1	3	4	9	14	13	9
	Ž	72	—	—	6	6	17	12	15	16
tanko črevo	M	8	—	—	1	—	1	3	1	2
	Ž	4	—	—	—	—	—	2	1	1
debelo črevo	M	11	1	2	—	—	4	2	1	1
	Ž	4	—	—	—	1	1	—	1	1
danka	M	1	—	—	—	—	—	1	—	—
	Ž	1	—	—	—	1	—	—	—	—
obnosne votline	M	8	1	—	—	1	—	—	3	3
	Ž	5	—	—	—	—	—	—	1	4
pljuča	Ž	1	—	—	1	—	—	—	—	—
kosti + mehka tkiva	M	6	1	2	2	1	—	—	—	—
	Ž	2	—	—	—	—	—	2	—	—
koža	M	8	1	—	—	1	—	3	1	2
	Ž	13	—	—	1	1	1	3	3	4
dojka	M	1	—	—	—	—	—	1	—	—
	Ž	8	—	—	—	—	—	1	5	2
maternični vrat	Ž	2	—	—	—	—	1	—	1	—
jajčnik	Ž	1	—	—	—	—	—	—	1	—
modo	M	11	—	—	—	—	1	6	2	2
mehur	M	1	—	—	—	—	—	1	—	—
ledvica	M	1	—	1	—	—	—	—	—	—
	Ž	1	—	—	—	—	—	1	—	—
oko	M	2	—	—	—	—	—	—	1	1
možgani	M	4	—	—	—	1	1	2	—	—
	Ž	3	—	—	—	—	—	1	2	—
živčevje	M	3	1	—	1	—	—	—	1	—
ščitnica	Ž	10	—	—	—	—	1	1	4	4
vse	M	156	5	6	9	13	28	41	25	29
	Ž	158	—	—	8	9	23	31	42	45

## Razprava

Število novozbolelih za ne-Hodgkinovimi limfomi narašča v zadnjih tridesetih letih v zahodni in severni Evropi, severni Ameriki, Avstraliji in tudi v Sloveniji. Porast gre delno na račun izboljšanja diagnostičnih metod in sprememb klasifikacije, je pa tudi realen.

Ne-Hodgkinovi limfomi so etiološko slabo raziskana zelo raznolika skupina rakavih bolezni. Dovolj tehtnega razloga za tak porast incidence še niso odkrili. Opazovanja kažejo, da se pojavljajo pogosteje pri prirojenih in pridobljenih stanjih oslabiljene imunske odzivnosti. Na tako stanje vplivajo različni vzroki od virusov, poklicne izpostavljenosti kmetov (virusom ali herbicidom, kar je še vprašljivo) in delavcev (organskim topilom) do transplantacij in zdravljenja s citostatiki. Prvi obtoženi med virusi je bil Epstein-Barrov virus, v zadnjem času pa tudi HIV. Epstein-Barrov virus so ugotavljali pri 80 % pri endemskem pojavljanju Burkittovega limfoma v Afriki, pri sporadičnem pojavljanju te bolezni med otroki v Ameriki in Evropi pa le pri 20 %. Za okužene s HIV-om je značilen pojav ekстранodalnih lokalizacij B-limfomov, največkrat je prizadet centralni živčni sistem. Vplivov ionizirajočega sevanja in elektromagnetnega polja na incidenco ne-Hodgkinovih limfomov pa po sporočilu J. Boica, vodilnega epidemiologa v ZDA za proučevanje vpliva sevanja na pojavljanje raka, niso ugotovili.

Sporadičen pojav Burkittovega limfoma pri otrocih smo zasledili tudi v Sloveniji. V letih 1983—90 je bil s to boleznijo registriran 1 deček. V Sloveniji se je incidenca ne-Hodgkinovih limfomov v dvajsetih letih skoraj podvojila. Nodalne lokalizacije so bile pri več kot 50 % bolnikov odkrite šele v III. in IV. stadiju. Odstotek ekстранodalnih lokalizacij je znašal 35 % pri moških in 37 % pri ženskah. Ekстранodalne lokalizacije so bile odkrite bolj zgodaj v poteku bolezni. Največkrat sta bila prizadeta želodec in žrelo. Zaradi specifičnosti zdravljenja je pomembno, da je delež tistih, ki so prišli v letih 1988—90 na Onkološki inštitut, znašal 89 %.

Literatura je na voljo pri avtorici.

# CITODIAGNOSTIKA NE-HODGKINOVIH LIMFOMOV

*Marija Bizjak-Schwarzbartl*

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) so redka obolenja celic limforetikularnega sistema in zasedajo do 2% vseh malignih obolenj. So heterogena skupina obolenj, ki jih je morfološko težavno opredeliti. Številne klasifikacije dodatno povečujejo problem diagnosticiranja.

Ne-Hodgkinovih limfomov ne moremo klinično zanesljivo ločiti od številnih drugih obolenj, pri katerih se bezgavke tudi povečajo (limfadenitis, sarkoidoza, bruceloza, lues, zasevki itd.). Citologija je edina predoperativna mikroskopska diagnostična metoda, vendar imajo citologi v diagnostiki ne-Hodgkinovih limfomov še premalo izkušenj. Vseh bolnikov s to boleznijo ni možno operirati, posebno ne tistih z visokomalignim NHL, ki so večkrat zelo hitro v tako slabem kliničnem stanju, da operacija za biopsijo ni več možna. Vsem pa lahko vzamemo vzorce za mikroskopsko preiskavo s tanko iglo, zato moramo dobro poznati citomorfologijo ne-Hodgkinovih limfomov in tudi možnosti uporabe dodatnih diagnostičnih metod (citokemičnih, imunoloških itd.), ki lahko pripomorejo k izboljšanju diagnostike in njeni klasifikaciji. V citodiagnostiki tumorje najprej mikroskopsko ločimo med benigne in maligne, maligne oblike pa opredelimo še kot karcinome, sarkome, limfome itd. Z dobrim poznavanjem morfologije ter uporabo citokemičnih in imunoloških reakcij lahko ne-Hodgkinove limfome nadalje razvrščamo, kar je zlasti pomembno za bolnike, ki jih ne moremo operirati. Citologija je v diagnostiki ne-Hodgkinovih limfomov uporabna tudi za ugotavljanje razširjenosti obolenja in odločitev, katera od povečanih bezgavk je najprimernejša za histološko preverjanje procesa in mikroskopsko potrditev ponovitve obolenja.

## **Naši bolniki in metode dela**

Za boljše poznavanje citomorfoloških, citokemičnih in imunoloških značilnosti ne-Hodgkinovih limfomov v vzorcih, dobljenih s tanko igelno aspiracijsko biopsijo (TIAB), določenih po Kielski klasifikaciji, smo pri 159 histološko ugotovljenih obolenjih (80 bolnikov je imelo NHL nizke stopnje in 79 NHL visoke stopnje malignosti) analizirali zastopanost posameznih vrst celic v vzorcih TIAB pri raznih podskupinah in opisali njihove morfološke značilnosti. Analizirali smo tudi citokemične in imunološke reakcije pri posameznih podskupinah ne-Hodgkinovih limfomov. Pri vseh bolnikih smo predhodno naredili citološko punkcijo s 3- do 4-centimetrsko iglo z zunanjim premerom 0,7 mm. Del s punkcijo dobljenega vzorca smo razmazali na objektna stekelca (4 razmaze smo posušili na zraku, enega ali več takoj fiksirali v Delounayevem fiksativu), preostanek pa izbrizgali v tekočino za spiranje. Za citomorfološko analizo smo uporabljali preparate, barvane po Giemsiju, za ocenitev hroma-



tinske strukture in položaja nukleolov pa tudi preparate, barvane po Papanicolaouju. Če smo imeli ustrezne preparate, smo opravili še citokemične reakcije: PAS, kisló fosfatazo (KF) in alfa-naftil-acetat esterazo (E). Iz vzorca, ki smo ga dali v raztopino, smo napravili preparate za imunološke preiskave. Način njihove priprave smo tako dolgo spreminjali, da smo dobili zadovoljive rezultate. Postopek je naslednji:

- vzorec damo v 3 ml tekočine za izpiranje,
- dobro premešamo s pipeto,
- centrifugiramo 5 minut pri 1500 obratih,
- odpipetiramo supernatant,
- ponovno dolijemo 3 ml tekočine za izpiranje,
- dobro premešamo s pipeto ter pripravimo preparate s citocentrifugo,
- 5 minut centrifugiramo pri 1500 obratih,
- najprej naredimo samo dva preparata z različnim številom kapljic,
- primernost preparata preverimo pod mikroskopom tako, da ga obarvamo s toluoidinom,
- pripravimo preparate iz preostalega vzorca (običajno 10 do 12),
- preparate takoj fiksiramo v Delaunayevem fiksativu najmanj 2 uri, najbolje čez noč, ali pa jih posušimo na zraku za drugačne fiksacije,
- fiksirane preparate barvamo po Papanicolaouju in jih pokrijemo.

Tako pripravljene preparate so uporabni za imunološke reakcije tudi več let.

Imunološka metoda, ki se je pokazala za uspešno pri tako pripravljenih preparatih, je metoda avidin-biotin-kompleks (metoda ABC). Imunološke reakcije smo opravili z naslednjimi protitelesi znamke DACO: LCA /CD 45/ (anti-human leucocyte common antigen), CK 1 (anti-human cytokeratin), lambda (lahke verige), kapa (lahke verige), L 26 (anti-human B cell), UCHL 1 (CD 45 RO) (anti-human T cell), CD 30 (Ki-1 antigen), MT1 (anti-human T cell), MB2 (anti-human B cell).

Uporabljali smo Kielsko klasifikacijo, ki vse ne-Hodgkinove limfome imunološko deli glede na celice B in T ter malignostno stopnjo (nizka in visoka). Kielska klasifikacija je navedena v tabeli 1.

Citomorfološko lahko pri ne-Hodgkinovem limfomu razlikujemo naslednje celice: zrele limfocite, prolimfocite, centrocite, centroblaste, imunoblaste, paraimunoblaste, limfoblaste, plazmocitoidne celice, mastocite, plazmatke in retikulumske celice ter blastne celice. Zanesljivo razlikovanje je možno na ravni svetlobnega mikroskopa le pri imerzijski povečavi.

Kljub dobremu poznavanju citoloških značilnosti posameznih tipov celic obstaja nevarnost zamenjav različnih vrst celic.

Tabela 1. *Kielska klasifikacija*

---

**Ne-Hodgkinov limfom celic B**

nizke stopnje malignosti

limfocitni limfom

    kronična limfatična levkemija (KLL)

    prolimfocitna levkemija

    lasasto celična levkemija

limfoplazmocitni/limfoplazmocitoidni (LP imunocitom) limfom

plazmocitom

centrocitni limfom

centroblastno-centrocitni limfom

visoke stopnje malignosti

centroblastni limfom

imunoblastni limfom

velikocelični anaplastični (Ki-1 +) limfom

Burkittov limfom

limfoblastni limfom

redki tipi

**Ne-Hodgkinov limfom celic T**

nizke stopnje malignosti

limfocitni limfom

kronična limfocitna in prolimfocitna levkemija

malocelični cerebritiformni limfom

mycosis fungoides

Sezaryjev sindrom

limfoepiteloidni (Lennertov) limfom

angioimunoblastni limfom

limfom cone T

visoke stopnje malignosti

pleomorfni malocelični (HTLV-1 +) limfom

imunoblastni limfom (HTLV-1 +)

velikocelični anaplastični (Ki-1 +)

limfoblastni limfom

redki tipi

---

Zamenjave so možne med:

- *prolimfociti in centroцитi*. Obe vrsti celic imata približno enako velika jedra, ki jih razlikujemo: 1) po obliki, pri prolimfocitih so okrogla, pri centroцитih pa zažeta; 2) po količini kromatina: prolimfociti so normokromni, centroцитi hipokromni; 3) po količini citoplazme: prolimfociti imajo ozek rob svetle citoplazme, centroцитi so običajno brez vidne citoplazme.
- *Limfoblasti B in centroblasti*. Limfoblasti B imajo običajno okrogla jedra, ki so redko zažeta; vsi so približno enake velikosti, s slabše vidnim nukleolom ter ozkim robom citoplazme, v kateri pri Burkittovem ne-Hodgkinovem limfomu najdemo tudi drobne 1 do 2 $\mu$  velike vakuole. Tudi centro-

blasti imajo lahko prav tako okrogla jedra, vendar različno velika in pomaknjena na en pol celice. Njihova citoplazma je obilnejša, blede bazofilna.

- *velikimi centrociti in centroblasti*. Centrociti pri anaplastičnem centrocitnem limfomu in centroblasti imajo približno enako velika jedra, vendar pri centrocitih običajno ne vidimo citoplazme. Pri posameznih anaplastičnih centrocitnih limfomih je citoplazma sicer vidna, vendar svetla in neizrazita, zato si pomagamo s celično sestavo vzorca.
- *centroblasti in imunoblasti*. Med seboj jih ločimo predvsem po položaju in številu nukleolov, kadar ti niso vidni, jih je težavno ločiti.
- *blastnimi celicami pri ne-Hodgkinovem limfomu Ki-1 + in histocitnem limfomu*. Morfološko jih ne moremo razlikovati, zato si pri njih pomagamo s citokemičnimi in imunološkimi reakcijami.

Pri razvrščanju ne-Hodgkinovih limfomov si pomagamo s citokemičnimi in imunološkimi reakcijami, in sicer:

- PAS: znotrajjedrne in intracitoplazmatske ter zunajcelične na PAS pozitivne globule so značilne za LP imunocitom,
- KF — izrazito pikčasto pozitivna reakcija pri T-limfoblastnem ne-Hodgkinovem limfomu,
- difuzno pozitivna reakcija pri limfomu cone T,
- pozitivna reakcija retikulumskih celic, ki so številnejše pri centrocitnem kot limfocitnem ne-Hodgkinovemu limfomu,
- $\alpha$ -naftil-acetat esteraza izrazito pozitivna reakcija pri histiocitnem limfomu.

Vloga imunoloških reakcij pri diagnostiki ne-Hodgkinovih limfomov (potrditev limfoma):

- restrikcija lahkih verig kapa ali lambda,
- pozitivna reakcija z limfomskimi markerji in
- negativna reakcija z drugimi markerji,
- klasifikacija ne-Hodgkinovih limfomov glede na celice T in B s pomočjo markerjev T in B.

Pri analiziranju citomorfoloških, citokemičnih in imunoloških lastnosti smo prišli do naslednjih značilnosti za posamezne podskupine ne-Hodgkinovih limfomov, s katerimi se pogosteje srečujemo v njihovi citodiagnostiki.

### **Limfocitni — dobro diferencirani limfom — kronična limfatična levkemija (B-KLL)**

Prevladujejo prolimfociti (X-469/1000 celic) in limfociti (X-407/1000 celic). Diagnostično pomembni so paraimunoblasti, ki jih najdemo samo pri kronični limfatični levkemiji (KLL). Redke so retikulumske celice, ki jih bolje vidimo v preparatih, kjer je bila narejena reakcija na kislno fosfatazo. Razen paraimunoblastov celice ne presegajo velikosti 11  $\mu$ . Centroblastov, imunoblastov in plazmocitoidnih celic v naših vzorcih ni. Diferencialno diagnostično pride v poštev malocelični centrocitni limfom.

## **Limfoplazmocitni/limfoplazmocitoidni limfom – LP imunocitom**

Pravladujejo centroцити (X 487/1000 celic), pri vseh primerih so prisotni tudi limfociti, prolimfociti in plazmocitoidne celice. Najdemo tudi centroblaste, plazmatke, imunoblaste, mastocite in retikulumske celice. Celice niso večje od 20  $\mu$ . Najdemo na PAS pozitivne intranuklearne vključke, ki jih pri drugih ne-Hodgkinovih limfomih ni najti. Prisotni so lahko tudi intracitoplazmatski vključki ter zunajcelični globuli. V zelo redkih primerih je PAS reakcija povsem negativna. Za potrditev diagnoze LP imunocitoma je potrebno z imunološkimi metodami dokazati restrikcijo lahkih verig. Diferencialno diagnostično je potrebno misliti na reaktivni limfadenitis ter centroblastno/centrocitni ne-Hodgkinov limfom.

## **Plazmocitom**

Za plazmocitom so značilne plazmatkam podobne celice (X 452/1000 celic) in gola jedra (X 508/1000 celic), ki ležijo med krvnimi celicami. Običajno je citološka slika dokaj enovita in lahko razpoznavna. Celice so velike do 15  $\mu$ . Pri posameznih primerih so izrazite razlike v velikosti, saj nekatere celice dosegajo velikost do 25  $\mu$ . Reakcija na kisló fosfatazo je pozitivna. Pri vseh plazmocitomih (razen pri anaplastični varianti) je prisotna restrikcija lahkih verig.

## **Centrocitni ne-Hodgkinov limfom**

Prevladujejo centroцити (X 805/1000). Če je več kot 86% centroцитov, je to centrocitni limfom. Pri vseh primerih najdemo tudi limfocite. Prisotni so lahko tudi prolimfociti, centroblasti, retikulumske celice, posamezne plazmatke in eozinofilni granulociti. S citokemičnimi metodami lahko lepo prikažemo retikulumske celice, ki so običajno dokaj številne in pomagajo pri diferenciaciji med KLL in centrocitnim limfomom. Reakciji z L 26 in LCA sta pozitivni. Diferencialno diagnostično pridejo v poštev KLL; mikrocelularni karcinom ter pri anaplastični različici centrocitnega ne-Hodgkinovega limfoma tudi centroblastni NHL.

## **Centroblastno centrocitni ne-Hodgkinov limfom**

Prevladujejo centroцити (X 545/1000 celic), vendar pri vseh primerih najdemo tudi centroblaste, limfocite in prolimfocite. Pogosto so prisotne tudi retikulumske celice ter eozinofilni in nevtrofilni granulociti. V posameznih primerih najdemo tudi plazmatke in plazmocitoidne celice ter imunoblaste. Za potrditev diagnoze je pomemben imunološki dokaz restrikcije lahkih verig. Diferencialno diagnostično je treba misliti na LP imunocitom in reaktivni limfadenitis.

## **Centroblastni ne-Hodgkinov limfom**

Prevladujejo centroblasti (X 462/1000 celic). Vedno so prisotni tudi limfociti, običajno pa še prolimfociti in centroцити. Najdemo lahko tudi imunoblaste, retikulumske celice in eozinofilne granulocite. Centroblasti so velikosti do 24 μm, izjemoma do 35 μm. Imunološka reakcija z markerjem B — L 26 je vedno pozitivna, z markerjem T — UCHL1 pa negativna. Restrikcija lahkih verig ni potrjena pri vseh primerih.

## **Burkittov ne-Hodgkinov limfom**

Prevladujejo limfoblasti B (X 952/1000). Vedno najdemo tudi limfocite in posamezne retikulumske celice, v posameznih primerih pa tudi prolimfocite. Celice so velike do 17 μm, običajno do 15 μm. Citokemične reakcije (PAS, KF in E) so negativne. Imunološka reakcija z L 26 in LCA je pozitivna, UCHL1 pa negativna. Diferencialno diagnostično pride v poštev centroblastni limfom.

## **T-limfoblastni konvolutni ne-Hodgkinov limfom**

Prevladujejo limfoblasti T (X 894/1000 celic). V vseh vzorcih so prisotni tudi limfociti, v posameznih tudi retikulumske celice. Celice ne presegajo velikosti 15 μ. Diagnostično pomembna je kislota fosfatna reakcija, ki je izrazito pikčasto pozitivna, lahko je tudi v obliki drobnih zrn, razporejenih po vsej citoplazmi. Imunološka reakcija z L 26 in UHCL 1 je negativna. Diferencialno diagnostično je treba upoštevati reaktivni limfadenitis.

## **Imunoblastni ne-Hodgkinov limfom**

Prevladujejo imunoblasti (X 894/1000 celic). V vseh vzorcih so prisotni tudi limfociti. Običajno najdemo tudi prolimfocite, centroцитe, eozinofilne granulocite, retikulumske celice, centroblaste, plazmocitoidne celice in mastocite. Celice ne presegajo velikosti 25 μ. Reakcija na PAS je običajno pozitivna. Pozitivni sta imunološki reakciji LCA in L 26. Diferencialno diagnostično pride v poštev centroblastni ne-Hodgkinov limfom.

## **Velikocelični Ki1+ ne-Hodgkinov limfom**

Celični vzorec je sestavljen iz blastnih celic, limfocitov in eozinofilnih granulocitov. Najdemo tudi prolimfocite in retikulumske celice. Blastne celice so pleomorfne in merijo do 35 μ. KF je v blastnih celicah izrazito pozitivna, blede pozitivni sta tudi reakcija na PAS in E. Imunološka reakcija z LCA je negativna ali blede pozitivna, reakcija s CD 30 pa izrazito pozitivna. Diferencialno diagnostično upoštevajmo histiocitni ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinovo bolezen in slabo diferenciran karcinom.

## Sklep

Z dobrim poznavanjem morfologije in uporabo citokemičnih in imunoloških reakcij je možno v visokem odstotku postaviti citološko diagnozo ne-Hodgkinovega limfoma in ga tudi uvrstiti po Kielski klasifikaciji. Do podobnih spoznanj smo prišli tudi pri naših predhodnih analizah (2, 13), kar potrjujejo avtorji, ki se posebej ukvarjajo s citodiagnostiko ne-Hodgkinovih limfomov, kot so Oertel (14), Aratake (1), Tani (17, 18) in Sneige (15, 16).

## Literatura

1. Aratake Y, Tamura K, Kotani T, Ohtaki S. Application of the avidin-biotin-complex method for the light microscopic analysis of lymphocyte subsets with monoclonal antibodies on air-dried smears. *Acta Cytol* 1988; 32: 117—22.
2. Bizjak-Schwarzbartl M. Citološke karakteristike malignih limfomov ne-Hodgkinovega tipa v vzorcih aspiracijske biopsije bezgavk s tanko iglo. Dipl. delo akad. spec. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1984, 61 str.
3. Bizjak-Schwarzbartl M. Citološke karakteristike centroblastnocentrocitnega limfoma. V: Program i zbornik rezimea. 3. kongres Udruženja kliničkih citologa Jugoslavije, Skopje 1987: 52.
4. Bizjak-Schwarzbartl M, Ruparčič-Oblak L. The value of cytochemical reactions in the classification of non-Hodgkin lymphomas in FNAB samples of the lymph nodes. 11th European congress of pathology, Prague 1987. *Pathol Res Pract* 1987; 182: 468.
5. Bizjak-Schwarzbartl M. Cytomorphologic characteristics of FNAB specimens from benign lymph node lesions. V: Abstracts. 16th European congress of cytology, Budapest 1988: 37.
6. Bizjak-Schwarzbartl M. Cytomorphologic characteristics of non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Cytol* 1988; 32: 216—20.
7. Bizjak-Schwarzbartl M. Aspiracijska biopsija s tanko iglo v diagnostiki malignih limfomov ne-Hodgkinovega tipa pri otrocih. V: Zbornik izvelečkov. 7. simpozij JSDHIO (Jugoslovanska sekcija za otroško hematologijo, imunologijo in onkologijo); Bled 1989: 7.
8. Bizjak-Schwarzbartl M. Cytomorphologic characteristics of non-Hodgkin lymphomas of high grade malignancy in FNAB samples. Abstracts. 12th European congress of pathology, Porto 1989 *Pathol Res Pract* 1989; 185: 19.
9. Bizjak-Schwarzbartl M. Cytomorphologic characteristics of Kiel positive non-Hodgkin lymphoma. 3rd meeting of the European Association for Hematopathology, Wurzburg 1990: S5—22.
10. Bizjak-Schwarzbartl M. Cytomorphologic characteristics of Burkitt non-Hodgkin's lymphoma. Rare tumor symposium. Burkitt-like lymphoma in Central Europe. Ljubljana 1990: 17.
11. Bizjak-Schwarzbartl M. Diagnosis and classification of non-Hodgkin's lymphomas in cytologic samples. V: Abstracts. 13th European congress of pathology, Ljubljana 1991. *Pathol Res Pract* 1991; 187: 659.
12. Bizjak-Schwarzbartl M. Cytomorphologic characteristics of non-Hodgkin's lymphomas of low-grade malignancy. Abstracts. 19th European congress of cytology, Turku 1991: 43.

13. Bizjak-Schwarzbartl M. Cytomorphological characteristics of centrocytic lymphoma in fine needle aspiration biopsy (FNAB). 6th International meeting of the Adriatic Society of Pathology, Udine 1991. *Il Friuli Medico* 1991; 46: 1, Suppl: 17.
14. Oertel J, Oertel B, Kastner M, Huhn D. The value of immunocytochemical staining of lymph node aspirates in diagnostic cytology. *Br J Haematol* 1988; 79: 307—16.
15. Sneige N. Diagnosis of lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia by immunocytochemical analysis of fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 1990a; 6: 39—43.
16. Sneige N, Dekmezian RH, Katz RL, Fanning TV, Lukeman JL, Ordonez NF, Cabanillas FF. Morphologic and immunocytochemical evaluation of 220 fine needle aspirates of malignant lymphoma and lymphoid hyperplasia. *Acta Cytol* 1990b; 34: 311—22.
17. Tani E, Skoog L. Fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoid lesions of the thyroid gland. *Acta Cytol* 1989a; 33: 48—52.
18. Tani E, Loewhagen T, Nasiell K, Ost A, Skoog L. Fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry of large cell lymphomas expressing the Ki—1 antigen. *Acta Cytol* 1989b; 33: 359—62.

## PATOLOGIJA NE-HODGKINOVIH LIMFOMOV

*Janez Jančar*

Maligni limfomi so novotvorbe celic limfatične vrste (1). Novotvorb folikularnih dendritičnih in interdigitarnih dendritičnih celic ter makrofagov, ki tvorijo pomemben del imunskega sistema (pomožne imunske celice), ne uvrščamo med maligne limfome in zanje uporabljamo drugo terminologijo (2). Maligni limfomi lahko vznikajo na katerikoli stopnji diferenciacije limfocitov iz matične celice limfopoeze v centralnih limfatičnih organih (timusu in kostnem mozgu) v limfocite T ali B (3, 4, 5, 6). Pogosteje nastajajo v perifernih limfatičnih organih (bezgavkah, vranici, limfatičnem tkivu v koži, prebavilih, dihalih), kjer v normalnih razmerah antigeni zunanega in notranjega okolja sprožijo proces transformacije zrelih limfocitov B ali T v različne efektorne celice humoralne ali celične imunosti (7, 8, 9).

Dejavniki, ki sprožijo neoplastično preobrazbo limfocitov, in njena patogeneza, so še vedno nepojasneni. Pri nastanku nekaterih vrst malignih limfomov postaja vse bolj očitna vloga kromosomskih anomalij, onkogenov, nekaterih onkogenih virusov in imunskih okvar (10—15).

Med kromosomskimi anomalijami so najpogostnejše translokacije. Ni znano, kaj jih sproži, morda kemični dejavniki in ionizirajoča sevanja. Za razumevanje patogeneze malignih limfomov so pomembne predvsem translokacije protoonkogenov, ki so v normalnih razmerah prisotni v vseh celicah organizma in udeleženi pri uravnavanju njihove rasti in diferenciacije. S translokacijo se protoonkogen premakne na drugo mesto v genomu, ob segment kromosoma z geni, ki pri limfocitih B kodirajo sintezo lahkih in težkih verig imunoglobulinov, pri limfocitih T pa sintezo verig alfa in beta njihovega značilnega označevalca (receptorja T). Ker gre v obeh primerih za transkripcijsko (transkripcija: prepis zaporedja nukleinskih baz DNK na sporočilno (messenger) RNK v jedru celice) aktivna genomova segmenta, je lahko poudarjena tudi transkripcija translociranega normalnega protoonkogenega in čezmerna ekspresija njegovega proteinskega produkta (npr. gen *c-myc* pri Burkittovem limfomu). Med translokacijo protoonkogenega lahko pride do njegove mutacije in tako do sinteze drugačnih (nenormalnih) produktov. V obeh primerih (tj. čezmerne ekspresije normalnega genetskega produkta in/ali pojava abnormalnih produktov mutiranih protoonkogenov) pride do motenj regulacije celične rasti, ki postane avtonomna, kar pomeni, da se ne odziva več na normalne regulacijske mehanizme. Avtonomnost celice ob hkratni inaktivaciji antagonistov protoonkogenov (genov supresorjev) pa pomeni pomembno fazo v procesu njene neoplastične preobrazbe. Poleg onkogenega *c-myc* pri Burkittovem limfomu so v patogenezi malignih limfomov udeleženi še drugi onkogeni (BCL-2 pri limfomih celic kličnih centrov limfnih foliklov, BCL-1 in BCL-3 pri kronični limfatični levkemiji tipa B).

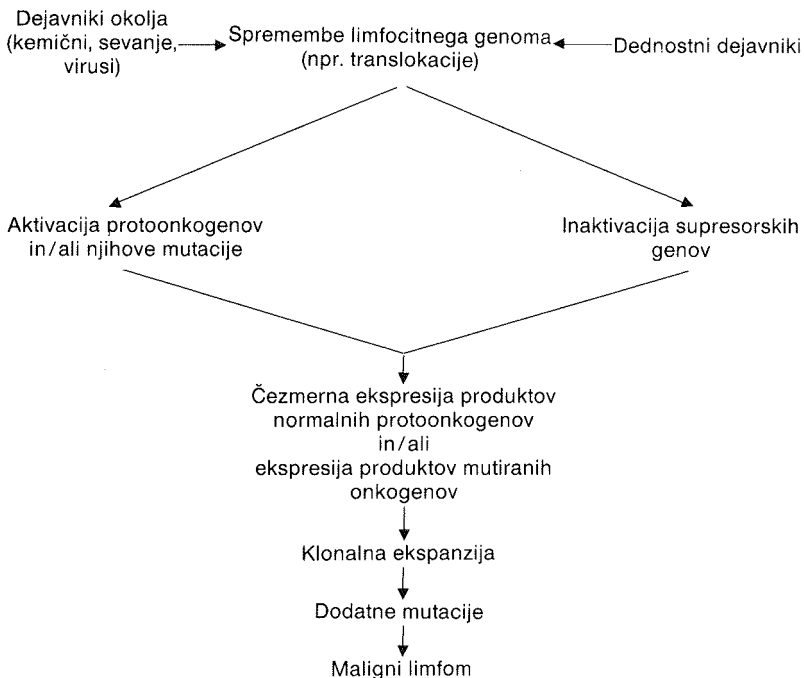


V patogenezi Burkittovega limfoma, ki se endemsko pojavlja v centralni Afriki, je udeležen Epstein-Barrov virus (EBV), pri akutni T-celični levkemiji/limfomu (ATL) odraslih, ki je endemska na Karibih in v južni Japonski, pa humani T-limfotropni virus (HTLV-1).

Epstein-Barrov virus kot mitogen limfocitov B sproži njihovo poliklonalno proliferacijo. Pri večini inficiranih se proliferacija spontano ustavi brez vidne bolezni ali kot infekcijska mononukleoza. Pri posameznikih z okvaro imunoregulacije se proliferacija limfocitov B nezadržno nadaljuje, kar zviša tveganje za pojav kromosomskih anomalij (npr. translokacije). Translokacija omogoča aktivacijo onkogenega c-myc. Potrebne so še dodatne mutacije (večstopenjska onkogeneza!), da bi končno prišlo do monoklonalne (neoplastične) proliferacije limfocitov B. Analogno dogajanje opazujemo pri infekciji limfocitov T (limfocitov pomagalecev) z virusom HTLV-1, ki lahko sproži nastanek akutne T-celične levkemije/limfoma.

Maligni limfomi se pogosteje razvijajo pri bolnikih s prirojeno ali pridobljeno imunsko neodpornostjo (aids, Sjögrenov sindrom, prejemniki presajenih organov po imunosupresivnem zdravljenju) in med dolgotrajno intenzivno antigensko stimulacijo, ki je običajno posledica motene imunoregulacije (infekcija z Epstein-Barrovim virusom).

Shema 1. Poenostavljena ponazoritev patogeneze malignih limfomov



Maligni limfomi so monoklonske proliferacije limfocitov B ali T. Monoklonalnost, razen v redkih primerih (npr. benigno monoklonsko gamopatijo) enačimo z neoplazijo. Določamo jo imunohistološko in z molekularno-biološkimi metodami (16).

Imunohistološko monoklonalnost limfomov tipa B določa prisotnost samo enega izmed obeh tipov lahkih verig imunoglobulinov.

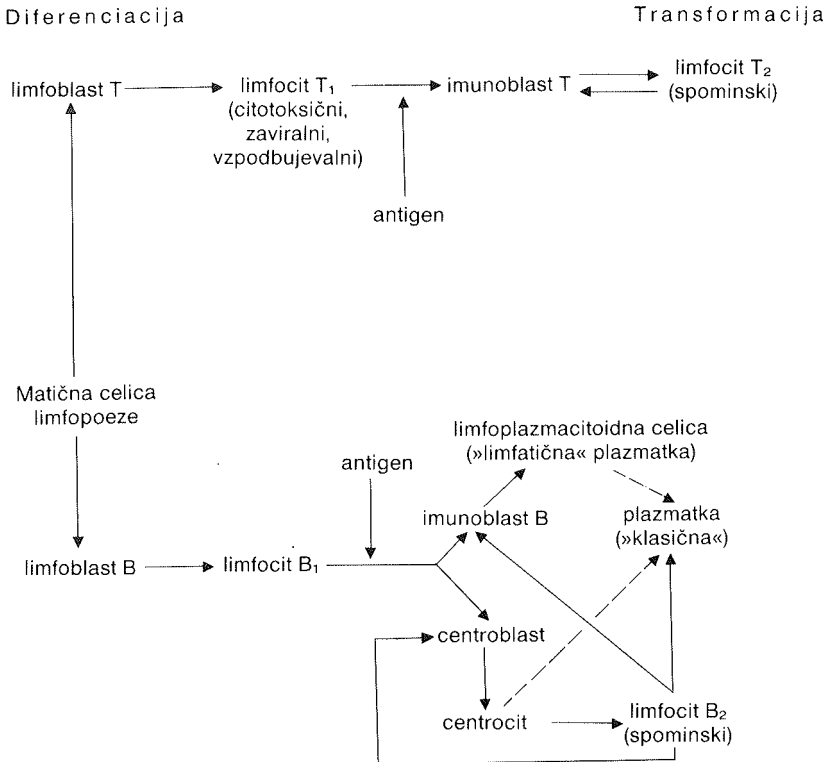
Pri limfomih tipa T monoklonalnost imunohistološko dokazujemo le posredno, predvsem z aberantnimi imunofenotipi (17), ki pomenijo izgubo enega ali več pan-T označevalcev, hkratio prisotnost med seboj sicer izključujočih se antigenov — npr. CD4 in CD8, ali pa pojav antigenov, ki so značilni za limfocite B. Neposredno jo dokazujemo le molekularno-biološko z ugotavljanjem specifične prerazporeditve genov na sedmem in štirinajstem kromosomu, ki kodirajo sintezo beta in alfa verig receptorjev T na membranih limfocitov T. S podobnimi metodami lahko opredelimo kot limfome tipa B tudi primere brez imunohistološko dokazanih membranskih ali citoplazemskih imunoglobulinov (Ig-negativni limfomi tipa B). V takšnih primerih ugotavljamo specifične prerazporeditve genov na štirinajstem, drugem in dvaindvajsetem kromosomu, ki kodirajo (sicer neučinkovito) sintezo težkih in lahkih verig imunoglobulinov. Ti geni so prisotni v genomu vseh somatskih celic in razpršeni po omenjenih kromosomih. V procesu diferenciacije limfocitov B in T v centralnih limfatičnih organih se ti geni razporedijo na ustreznem kromosomu drug poleg drugega, vmesne dele kromosoma pa odstranijo jedrni encimi endonukleaze. Šele v takšni razporeditvi genov je možna transkripcija na sporočilno RNK in sinteza tistih celičnih sestavin, ki so specifične zgoj za limfocite (npr. imunoglobulini, receptor T).

Med normalno diferenciacijo in transformacijo limfocitov B in T zasledujemo dinamiko pojavljanja in izginjanja membranskih in citoplazemskih antigenov, s katerimi ne ugotavljamo le njihovega izvora (B, T), ampak tudi stopnjo diferenciacije, aktivacije in njihove funkcionalne in regulacijske lastnosti (18). Danes določamo antigenski profil limfocitov s številnimi, predvsem visoko specifičnimi monoklonskimi protitelesi in občutljivimi immunoencimatskimi detekcijskimi metodami, na celičnih razmazih, histoloških rezinah (kriostatskih, parafinskih) in v pretočnem citomeru.

Znanih je že več tisoč monoklonskih protiteles proti levkocitnim antigenom. Zaradi preglednosti so jih na štirih mednarodnih konferencah (Pariz 1982, Boston 1984, Oxford 1986 in Dunaj 1989) razvrstili v skupine s podoben reaktivnostjo (clusters of differentiation — CD). Od zadnje konference na Dunaju leta 1989 razlikujemo 78 takšnih skupin (19).

Neoplastične (limfomske) celice lahko različno posnemajo mikroskopsko podobo in imunofenotip svojih normalnih različic, ki nastajajo med diferenciacijo in transformacijo. To velja predvsem za maligne limfome tipa B. Manj razvidno je analogno vzporejanje malignih limfomov tipa T, ker so očitno mehanizmi celične imunosti kompleksnejši. O tem pričata njihova pestra morfologija in številni aberantni fenotipi.

Shema 2. Poenostavljeno zaporedje sprememb med diferenciacijo in transformacijo limfocitov B in T (20, 21)



Opomba: prekinjena črta pomeni le hipotetično možnost razvoja.

Limfociti T<sub>1</sub> so prvi zreli (periferni) limfociti T po diferenciaciji v timusu. Njihovo funkcijo določajo površinski antigeni, med katerimi sta najbolj pomembna CD<sub>4</sub> in CD<sub>8</sub>. Prisotnost enega izmed obeh antigenov izključuje drugega, zato razlikujemo limfocite pomagalce z antigenom CD<sub>4</sub> in limfocite zaviralce z antigenom CD<sub>8</sub>, ki na antagonistični način sodelujejo v regulaciji limfopoeze celic B. Limfociti T<sub>1</sub> brez antigenov CD<sub>4</sub> in CD<sub>8</sub> delujejo citotoksično (limfociti ubijalci). Limfociti T<sub>1</sub> so praviloma udeleženi v primarnem, limfociti T<sub>2</sub> pa v sekundarnem (hitrejšem in izdatnejšem) imunskem odzivu na antigen, ki je sprožil transformacijo v sistemu celične imunosti. Proces je v perifernih limfatičnih organih omejen na predele, ki jih naseljujejo limfociti T.

Vmesni položaj med transformacijo limfocitov  $T_1$  v limfocite  $T_2$  zavzemajo imunoblasti T.

Primarni imunski odziv limfocitov  $B_1$  se odvija zunaj limfnih foliklov perifernih limfatičnih organov/tkiv s transformacijo prek imunoblastov B v plazmatke ali limfoplazmacitoidne celice, ki so vmesna oblika med limfociti in klasičnimi plazmatkami. Izločajo imunoglobuline in se morda spreminjajo tudi v plazmatke. Zato jih imenujemo tudi limfatične plazmatke.

Sekundarni imunski odziv poteka v limfnih foliklih s tvorbo ključnih centrov, ki jih sprva tvorijo predvsem centroblasti. Z delitvami nastajajo iz centroblastov centroцити, ki se ne delijo več. Limfociti  $B_2$ , ki nastajajo iz centroцитов, se lahko spremenijo v plazmatke (osrednje efektivne celice limfopoeze tipa B z izločanjem imunoglobulinov), lahko pa so (analogno z dogajanjem med limfopoezo celic T) kot spominske celice udeležene v sekundarnem imunskem odzivu.

Poseben tip limfocitov B so monocitoidne celice (22), ki nastajajo iz perifernega sloja limfocitnega plašča sekundarnih limfnih foliklov v bezgavki. Limfocitni plašč sestavljajo limfociti  $B_1$  in  $B_2$ , ki v obliki kolobarja obkrožajo ključni center. Od limfocitov  $B_1$  in  $B_2$  se ločijo morfološko in imunofenotipsko. V starejši terminologiji jih imenujejo celice nezrele sinusne histiocitoze, ki jih poznamo kot eno od značilnih sprememb pri limfadenitisu zaradi toksoplazmoze.

Morfološka in imunofenotipska raznolikost malignih limfomov se klinično razodevata v razlikah poteka bolezni, prognoze in odzivnosti na zdravljenje. Zato jih je potrebno za oceno prognoze bolezni in racionalno načrtovanje zdravljenja razvrstiti v bolezenske enote z značilno morfologijo in imunskim profilom. Razvrščanje malignih limfomov v sistem, ki bi bil klinično relevanten, je bilo in je eno izmed osrednjih nalog na področju patologije teh novotvorb. Številni sistemi oz. klasifikacije in njihove modifikacije odsevajo stopnjo razvoja patologije v določenem času. Uporaba zgolj morfoloških metod v bližnji preteklosti je botrovala nastanku številnih morfoloških klasifikacij malignih limfomov, od katerih je najbolj znana Rappaportova (23), ki je v svoji modificirani obliki ponekod še vedno v uporabi (predvsem v ZDA).

Z razvojem imunologije se je uveljavilo spoznanje, da so maligni limfomi novotvorbe limfocitov in da jih ne moremo več opredeljevati le z merili klasične morfologije. Na tej osnovi sta nastali Lukes-Collinsova (24) in Kielska klasifikacija malignih limfomov (25), ki se je uveljavila predvsem v Evropi in jo uporabljamo tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Kielska klasifikacija, ki jo je razvil K. Lennert iz Kiela (ZR Nemčija), temelji na združitvi spoznanj sodobne imunologije in patologije ter uporabi morfoloških in imunoloških metod. Načela, ki tvorijo ogrodje Kielske klasifikacije, so povzeta v šestih točkah:

1. Pomembnejša od načina rasti (nodularna/difuzna rast) je opredelitev celic, ki tvorijo maligni limfom (npr. limfociti, limfoplazmacitoidne celice, centroцити, centroblasti, imunoblasti itd.).

2. Maligne limfome delimo na tiste z nizko stopnjo malignosti in tiste z visoko stopnjo malignosti. Maligne limfome nizke stopnje malignosti sestavljajo predvsem male celice (s končajem -citi, npr. limfociti, centrociti) in le posamezne velike celice (s končajem -blasti, npr. centroblasti, imunoblasti).

Maligne limfome visoke stopnje malignosti tvorijo predvsem srednje velike in velike celice (-blasti, npr. limfoblasti, centroblasti, imunoblasti).

3. Delimo jih na maligne limfome tipa B in tipa T. Imunofenotip je deloma razviden že iz same morfologije (npr. imunocitom, centrocitni maligni limfom, centroblastno-centrocitni maligni limfom, fungoidna mikoza, limfom cone T, limfom tipa angioimunoblastne limfadenopatije, centroblastni limfom, Burkittov limfom), deloma pa ga moramo določiti imunološko (npr. skupina limfocitnih, imunoblastnih in limfoblastnih malignih limfomov).
4. Skoraj vse tipe malignih limfomov lahko vsaj v poznih fazah bolezni spremlja levkemična krvna slika. Malignih limfomov z levkemijo in brez nje histološko ne moremo razlikovati. Zato Kielska klasifikacija vključuje limfoidne levkemije in »solidne« limfome.
5. Serumski paraproteini so prisotni pri tistih malignih limfomih, ki so grajeni iz limfoplazmacitoidnih celic in/ali plazmatk (imunocitom, plazmacitni limfom). Tudi nekatere klinične sindrome s paraproteinemijo (npr. Waldenströmovo makroglobulinemijo, bolezni težkih in lahkih verig) opredeljujemo po njihovi celični sestavi.
6. Maligne limfome visoke stopnje malignosti, ki nastanejo na novo, imenujemo primarni. Visoko maligni limfomi vseh tipov, razen limfoblastnega, se lahko razvijejo sekundarno (sinhrono, metahrono) iz malignih limfomov nizke stopnje malignosti (npr. razvoj visoko malignega centroblastnega limfoma iz nizko malignega centroblastno-centrocitnega limfoma). Gre za evolucijo istega neoplastičnega klona in ne za pojav drugega klona, kar bi lahko pomenilo nastanek druge novotvorbe (npr. razvoj visoko malignega ne-Hodgkinovega limfoma tipa B sočasno s Hodgkinovo boleznijo).

Med posameznimi tipi malignih limfomov so številne vmesne, prehodne oblike, ki jih nobena znana klasifikacija ne more uvrstiti v svoje kategorije in oceniti njihovega biološkega potenciala. Klasifikacija širokega spektra bolezenskih enot malignih limfomov je pogosto nasilno poenostavljanje, hkrati pa neizogibna osnova za ustrezne klinične postopke. Tudi Kielska klasifikacija je izpostavljena kritični presoji. Za patologe, ki nanje redko naletijo in ne razpolagajo s tehnično optimalnimi standardnimi preparati oziroma v svojih laboratorijih nimajo vpeljanih vsaj nekaterih osnovnih imunohistoloških metod, je cielska klasifikacija preveč zapletena in zato uporabna morda le v omejenem obsegu (npr. za razlikovanje med visoko in nizko malignimi limfomi). Zato je razumljivo, da je stopnja diagnostičnega soglasja med dvema ali več patologi, k na področju malignih limfomov tipa T (26). Vprašljiv je tudi klinični pomen posameznih, predvsem redkejših oblik, ki so v literaturi opisane le sporadično ali pri manjšem številu bolnikov. Morda bodo ta problem

Shema 3. *Modificirana Kielska klasifikacija malignih limfomov*

B	T
<b>Nizkomaligni limfomi</b>	
Limfocitni	Limfocitni
Kronična limfocitna levkemija	Kronična limfocitna levkemija
Prolimfocitna levkemija	Prolimfocitna levkemija
Dlakasto-celična levkemija	Cerebriformni (fungoidna mikoza, Sezaryjev sindrom)
Imunocitom	Limfoepitelioidni (Lennertov)
Plazmacitni	Tipa angioimunoblastne limfadenopatije
Centroblastno-centrocitni	Tipa cone T
Centrocitni (celic limfocitnega plašča)	Pleomorfni, malih celic
Monocitoidni	
<b>Visokomaligni limfomi</b>	
Centroblastni	Pleomorfni, srednje velikih in velikih celic
Imunoblastni	Imunoblastni
Burkittov	
Velikocelični anaplasični (CD 30 pozitivni)	Velikocelični anaplasični (CD 30 pozitivni)
Limfoblastni	Limfoblastni (konvolutni)
Redki tipi	Redki tipi

razrešile prospektivne kliničnopatološke študije, ki bodo zajele več bolnikov in daljše obdobje. Kielska klasifikacija je uporabna predvsem za opredelitev nodalnih malignih limfomov. Morfologija ektranodalnih malignih limfomov pogosto odstopa od morfologije nodalnih, kar verjetno odseva razlike med obema komponentama imunskega sistema v organizmu. To velja zlasti za maligne limfome (27, 28), ki vznikajo iz limfocitov sluznic oz. epitelijev nekaterih organov (mucosa-associated lymphoid tissue ali MALT), ki predstavljajo precejšen del ektranodalnih limfomov (prebavila, pljuča, ščitnica, žleze slinavke, dojka). Maligne limfome MALT-a (MALT-ome) lahko v Kielski klasifikaciji vzporejamo z nekaterimi oblikami monocitoidnega limfoma B. Vrednost Kielske klasifikacije je vprašljiva tudi takrat, ko skušamo v njene enote razvrstiti tiste maligne limfome, ki vznikajo pri bolnikih z okvarami imunskega sistema. To velja zlasti za maligne limfome pri bolnikih z aidsom (29) in profilaktično imunosuprimiranih prejemnikih alotransplantatov (30).

## Literatura

1. Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K, Rilke F, Stansfeld AG, van Unnik JAM: Classification of non-Hodgkin's lymphomas. (Letter to the Editor) *Lancet* ii: 406—408, 1974.
2. Lennert K. s sodelovanjem Mohri N, Stein H, Kaiserling E, Muller-Hermelink HK: Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease (Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Vol 1, part 3 B) Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1978.
3. Nakamura N, Tominaga K, Abe M, Wakasa H: A case of lymphoblastic lymphoma with pre-B cell phenotype. *Acta Haematol* 86: 53—54, 1991.
4. Picozzi VJ, Coleman CN: Lymphoblastic lymphoma. *Sem Oncol* 17: 96—103, 1990.
5. Cabrera MA: Immunologic classification of acute lymphoblastic leukemia. *Am J Ped Hematol/Oncol* 12: 283—291, 1990.
6. Quintanilla-Martinez L, Zukerberg LR, Harris N: Prethymic adult lymphoblastic lymphoma. *Am J Surg Pathol* 16: 1075—1084, 1992.
7. Weisenburger DD, Harrington DS, Armitage JO: B-cell neoplasia. A conceptual understanding based on the normal humoral response. *Pathol Ann* 25: 99—115, 1990.
8. Chott A, Augustin I, Wrba F, Hanak H, Ohlinger W, Radaszkiewicz T: Peripheral T-cell lymphomas: a clinico-pathological study of 75 cases. *Hum Pathol* 21: 1117—1125, 1990.
9. Haioun C, Gaulard P, Bourquelot P, Roudot-Thoraval F, Divine M, Lavaud A, Bagod M, Vasile N, Farcet JP, Reyes F: Clinical and biological analysis of peripheral T-cell lymphomas: a single institution study. *Leuk Lymph* 7: 449—455, 1992.
10. Cotran RS, Kumar V, Robbins S: Robbins pathologic basis of disease, 4th edition. WB Saunders, Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 1989.
11. Potter M: Pathogenetic mechanisms in B-cell non-Hodgkin's lymphomas in humans. *Cancer Res (Suppl)* 52: 5522—5528, 1992.
12. Cotter FE, Zucca E: Altered gene expression and oncogenesis of B-cell neoplasia. *Ann Oncol* 2: 335—342, 1991.
13. Pearson GR: Recent advances in research on the Epstein-Barr virus and associated diseases. V: Fairbanks VF (ed): *Current Hematology and Oncology*, Vol 4, Chicago, Year Book Medical Publishers (1986).
14. Louie S in sod: Immunodeficiency and the pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *Sem Oncol* 7: 267, 1980.
15. Erlich GD, Poesz BJ: Clinical and molecular parameters of HTLV-1 infection. *Clin Lab Med* 8: 65, 1988.
16. Weiss LM, Spagnolo DV: Assessment of clonality in lymphoid proliferations. *Am J Pathol* 142: 1679—1682, 1993.
17. Pallesen G: Immunophenotypic markers for characterizing malignant lymphoma, malignant histiocytosis and tumors derived from accessory cells. *Cancer Rev* 8: 1—65, 1988.
18. Boyd AW: Human leukocyte antigens: on structure, function and nomenclature. *Pathology* 19: 329—337, 1987.
19. Erber WN: Human leukocyte differentiation antigens: review of the CD nomenclature. *Pathology* 22: 61—69, 1990.

20. Veldman JE, Keuning FJ, Molenaar I: Site of initiation of the plasma cell reaction in the rabbit lymph node. Ultrastructural evidence for two distinct antibody forming cell precursors. *Virchows Arch (B)* 28: 187—202, 1978a.
21. Veldman JE, Molenaar I, Keuning FJ: Electron microscopy of cellular immunity reactions in B-cell deprived rabbits. Thymus derived antigen reactive cells, their micro-environment and progeny in the lymph node. *Virchows Arch (B)* 28: 217—228, 1978b.
22. Stein H, Lennert K, Mason DY, Liangru S, Ziegler A: Immature sinus histiocytes. Their identification as a novel B-cell population. *Am J Pathol* 117: 44—52, 1984.
23. Rappaport H.: Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology, sect 3, fasc 8, Armed forces institute of pathology, Washington, 1966.
24. Lukes RJ, Collins RD.: A functional approach to the classification of malignant lymphoma. *Recent Results Cancer Res* 46: 18—30, 1974.
25. Lennert K, Feller AC: Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas, 2nd edition. Springer, Berlin—Heidelberg—New York—London—Paris—Tokyo—Hong Kong—Barcelona—Budapest, 1992.
26. Hastrup N, Hamilton-Dutoit S, Ralfkiaer E, Pallesen G: Peripheral T-cell lymphomas: an evaluation of reproducibility of the updated Kiel classification histopathology 18: 99—105, 1991.
27. Isaacson P, Wright DH: Extranodal malignant lymphomas arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 53: 2515—2524, 1984.
28. Isaacson P, Spencer J: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 11: 445—462, 1987.
29. Hamilton-Dutoit S, Pallesen G, Franzmann MB, Karkov J, Black F, Skinhoj P, Pedersen C: AIDS-related lymphoma. Histopathology, immunophenotype and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridization. *Am J Pathol* 138: 149—163, 1991.
30. Frizzera G, Hanto DV, Gajl-Peczalska KJ, Rosai J, McKenna RW, Sibley RK, Holahan KP, Lindquist LL: Polymorphic diffuse B-cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 41: 4262—4279, 1981.



# NE-HODGKINOVIM LIMFOMI (NHL) — KLINIČNA SLIKA, DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE

*Marija Fidler-Jenko, Gabrijela Petrič-Grabnar, Rudi Snoj*

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) so novotvorbe, ki nastanejo zaradi maligne preobrazbe celic limfatične vrste v limfatičnem tkivu. Glede na klinični potek in zahtevnost zdravljenja tvorijo heterogeno skupino obolenj. Biološko in klično se razlikujejo od Hodgkinove bolezni.

Potek in prognoza NHL sta odvisna od vrste limfoma, manj od stopnje razširjenosti.

Pravilno vodenje bolnikov z nizko malignimi limfomi jim omogoča kvalitetno življenje kljub neozdravljivi bolezni.

Pravočasno in dovolj intenzivno zdravljenje visokomalignih limfomov privede do popolne remisije pri visokem odstotku bolnikov in tudi možnosti ozdravitve.

NHL ugotavljamo približno v 2 % vseh malignomov. Zbolijo otroci in predvsem starejši odrasli, pa tudi posamezniki v starosti od 30 do 40 let. Pogostnejši so limfomi B (80 %) kot limfomi T, pri 5 % pa z imunološkimi znamenji limfoma ni možno opredeliti.

## **Etiopatogeneza**

Virusna etiologija limfoma je znana pri nekaterih vrstah živali. Epstein-Barrov virus sproža nastanek afriške oblike Burkittovega limfoma. Človeški retrovirus HTLV 1 lahko povzroči nekatere kožne oblike te bolezni: limfom T in T-celično limfoblastno levkemijo. Pomemben etiološki razlog je pomanjkljiva imunska odzivnost, prirojena ali pridobljena, kar se v zadnjem času kaže v večji pogostnosti malignih limfomov pri bolnikih z aidsom. Večja pojavnost limfoma se kaže pri avtoimunih obolenjih (Sjögrenov sindrom, revmatoidni artritis, sistemski lupus erythematosus); lahko so posledica obsevanja ali kombiniranih zdravljenj s citostatiki in obsevanjem.

Znane so kromosomske nepravilnosti pri malignih limfomih, in sicer translokacija med kromosoma 18 in 14. Kronična limfocitna levkemija in Burkittov limfom imata pogosto spremenjen dolgi krak kromosoma 14.

Ne nazadnje sta lahko za večjo pogostnost določenih limfomov pomembna tudi okolica in geografsko območje.

## Histološka razvrstitev

Leta 1966 se je pojavila prva klinično uporabna histološka razvrstitev po Rappaportu, v sedemdesetih letih so ji sledile take, ki so upoštevale imunološka dognanja o izvoru celic. Pri nas smo v prehodnem obdobju uporabljali poleg Rappaportove tudi Lukes-Collinsovo razvrstitev, od leta 1980 pa Lennertovo ali Kielsko razvrstitev, ki jo večinsko upoštevajo v Evropi. Za klinično uporabo je v svetu uveljavljeno delovno besedilo (working formulation) iz leta 1981. To je delovno besedilo, ki razvršča različne histološke razvrstitve v klinično odvisnost po stopnji malignosti in poteku (priloga 1: Korelacija Kielske razvrstitve z delovnim besedilom).

Priloga 1. Primerjava med histološkima razvrstitvama malignih limfomov (ML)

ML	Delovno besedilo	Kielska razvrstitev
<b>Nizke stopnje malignosti</b>		
A	malih limfocitov z plazmocitoidno diferenciacijo ali brez nje	A limfocitni
B	folikularni, male zarezane celice	B-KLL, T-KLL
C	folikularni mešani, male zareze in velike celice	limfom cone T dlakastocelična levkemija, kožni limfomi T
		A imunocitomi limfoplazmocitni, limfoplazmocitoidni, plazmocitom?
		E centrocitni, centroblastni-centrocitni
		B, C, D folikularni
		F difuzni
<b>Srednje stopnje malignosti</b>		
D	folikularni, pretežno velike celice	
E	difuzni, male zarezane celice	
F	difuzni mešane, male in velike celice	
G	difuzni, velike celice	
<b>Visoke stopnje malignosti</b>		
H	velikih celic, imunoblastni	G centroblastni, limfoblastni
I	limfoblastni	J B-(Burkitt idr.)
J	malih nezarezanih celic	I T-(konvolutni idr.)
		H imunoblastni
<b>neopredeljeni</b>		
<b>Drugi</b> dlakastocelična levkemija, kožni T-celični, plazmocitom, histiocitna neoplazija		

\* KLL = kronična limfocitna levkemija

## Klinična slika in diferencialna diagnoza

Pri več kot dveh tretjinah bolnikov so povečane bezgavke prvi znak NHL, vendar lahko diferencialno diagnostično pomenijo bakterijsko ali virusno okužbo, toksoplazmozo, pri mladih pa Hodgkinovo bolezen in pri starejših možnost razsoja solidnega tumorja (priloga 2: Diferencialna diagnoza povečane bezgavke).

Priloga 2. Diferencialna diagnoza povečane bezgavke

Mesto	Vzrok
Zatilje	Okužbe lasišča; pri otrocih vbodi insektov, redko maligni limfomi oz. metastaze
Za uhljem	Rdečke
Pred uhljem	Okužba vek, veznice; epidemični keratokonjunktivitis
Vrat zadaj	Toksoplazma
Vrat zadaj, podbradje	Okužbe lasišča; čeljusti; TBC
Vrat spredaj	Okužbe ustne votline in žrela
Nad ključnico (trde in prirasle)	Metastaze malignomov v prsni ali trebušni votlini; redkeje okužbe
Pazduhe	Okužbe rok; »cat scratch disease«; bruceloz; NHL
Epitrohlearno — enostransko — obojestransko	Okužbe rok Virusne okužbe pri otrocih; sarkoidoza; tularemija
Ingvinalno — enostransko — obojestransko — progresivno povečanje bezgavk brez okužbe	Lymphogranuloma venereum; lues Gonokokne, herpetične okužbe; mikoplazma; uretritis, Limfomi; metastaze
Bronhopulmonalno — enostransko — obojestransko	Metastaze pljučnega raka Sarkoidoza; TBC; histoplazmoza
Mediastinalno (asimetrično)	Hodgkinova bolezen; NHL
V trebuhu in retroperitonealno (tipljive, z odtrganjem trebušnih organov)	Limfomi; metastaze; TBC v mezenteriju lahko povzroči tvorbo tumorskih mas, gnojenje, kalcifikacije
Regionalne bezgavke pri sistemskih okužbah	Infekcijska mononukleoza; virusni hepatitis, citomegalovirus; rdečke, gripa, aids, vakcinija
V vseh bezgavčnih ložah	Sarkoidoza; hipertireodizem; avtoimunska hemolitična anemija; limfomi

Pomembno je vedeti, da moramo čvrsto in nebolečo bezgavko, večjo od 1 cm, ki ni pojasnjena z nemaligim vzrokom in ostaja povečana 4 do 6 tednov, mikroskopsko oceniti, vsaj citološko, po potrebi tudi histološko. Potrebna je ustrezná kirurška biopsija bezgavke v celoti z okolnim maščevjem po možnosti za specialni patološki laboratorij. Klinično verjetnejša je diagnoza limfoma pri prizadetosti tkiva Waldajerjevega obroča, predvsem nebnic, lahko tudi bezgavk na vratu; pri povečani epitrohlearni bezgavki in prizadetih mezenterijskih bezgavkah.

Če so prisotni simptomi B (hujšanje, temperatura, nočno znojenje), je verjetnejša Hodgkinova bolezen kot NHL. Mediastinalne bezgavke so prizadete manj pogosto kot pri Hodgkinovi bolezni, približno pri 20%. Povzročajo trajen kašelj, pritisk v prsnem košu ali pa so brez simptomov. Obsežno povečanje bezgavk v mediastinumu, kot na primer pri T-celičnem ali difuznem B-velikoceličnem limfomu, povzroča znak utesnjene mediastinuma zaradi pritiska na zgornjo votlo veno. Diferencialno-diagnostično obstaja možnost histoplazmoze, tuberkuloze, infekcijske mononukleoze, sarkoidoze, Hodgkinove bolezni in drugih malignomov. Prizadetost retroperitonealnih, mezenterijskih in pelvičnih bezgavk je pogostna pri različnih NHL. Če ni masivna, ne povzroča težav, medtem ko pri visokomalignih limfomih s hitro rastjo povzroča simptome zapore ledvic ali črevesja. Velika vranica ali limfom v prebavilih povzročata nespecifične težave (kronično bolečino, občutek napetosti v trebuhu). Zaradi hitre invazivne rasti limfoma sta možni akutna perforacija in krvavitve iz prebavil. Zaradi razsežne rasti retroperitonealnega limfoma so možni: pritisk na žile s posledično trombozo, kompresija hrbtenjače z akutno nevrološko simptomatiko, limfomski meningitis. Primarni NHL v CZS-ju je redka bolezen, čeprav v dobi aidsa in vse bolj pogostne imunosupresivne terapije pričakujemo vedno več bolnikov s primarnim možganskim limfomom.

V klinični sliki vodita dve obliki NHL:

- **nodalni** (izvor v bezgavki) s prizadetostjo bezgavk nad in pod trebušno prepono, vranice (pogosto v stadiju IV s prizadetostjo kostnega mozga in jeter);
- **ekstranodalni** (zunajbezgavčni), ki primarno prizadene limfatično tkivo različnih organov (črevo, želodec, ščitnico, dojko, testis, pljuča, kožo, kost) kot solitarni malignom.

Nezdravljen se širi najprej v neposredno okolico prizadetega organa in končno generalizira, odvisno od histološke vrste.

V napredovali stopnji razširjenosti limfoma so bolniki zaradi pomanjkljive imunske odzivnosti izpostavljeni številnim okužbam. Splošni znaki (povišana telesna temperatura, znojenje in hujšanje) so redkeje prisotni pri NHL in prognostično manj pomembni kot pri Hodgkinovi bolezni. Stopnjo razširjenosti limfoma ugotavljamo enako kot pri Hodgkinovi bolezni na stopnji od I do IV po razvrstitvi Ann-Arbor.

Limfome v prebavilih v zadnjem času zaradi poenotenja in glede na kirurški del zdravljenja razvrščamo po razvrstitvi TNM (kot preostale malignome v prebavilih).

**Klinični potek** limfomov je v skladu s histološko razvrstitvijo. **NHL z nizko stopnjo malignosti** je pri večini bolnikov ob prvi diagnozi v napredovali obliki (prizadet kostni mozeg in spremembe v krvni sliki). Večina bolnikov je starejših od 60 let, le nekaj pod 40 let.

Potek limfoma je počasen (prognostično ugoden 10 let in več), lahko neboleč, lahko neugoden zaradi preobrazbe v visoko malignen limfom. V končnem obdobju bolezni se pojavijo znaki odpovedovanja kostnega mozga in izrazito motena imunska odzivnost.

**NHL z visoko stopnjo malignosti** imajo hiter potek. Zaradi razsežne rasti lahko pritiskajo na okolne organe (akutna obstrukcija ledvic, obstrukcijski ikterus, pritisk na žilje, ileus, krvavitev, kompresije hrbtenjače).

Bolezen poteka hitro, zato je potrebna hitra diagnostika in ustrezno zdravljenje glede na histološko razvrstitev.

Limfomi s srednjo malignostno stopnjo imajo večinoma neugoden klinični potek, predvsem zaradi slabše odzivnosti na zdravljenje (priloga 3).

Priloga 3. *Klinične značilnosti ne-Hodgkinovih limfomov*

Nizkomaligni	Visokomaligni
Srednja starost 55 do 60 let	Srednja starost 55 let
Redko manj kot 40 let	Večkrat pri mlajših
Bezgavke prožne, pomične	Bezgavke čvrste, prirasle
Potek bolezni — kroničen — lahko dolgo neboleč — 10 let in več	Potek bolezni — invadira sosednja tkiva — često zajame CZS, pljuča, kost, testise, prebavila, mehka tkiva
Lahko se preobrazi v visoki NHL Začetna stopnja bolezni, le v 10 % možna ozdravitev	Čeprav po videzu zajema eno bezgavčno regijo, je večinoma generaliziran
Razširjena stopnja bolezni pri 90 % neozdravljiva, vendar s pravilnim vodenjem kvaliteta življenja dobra	V 60 do 80 % dosežemo z zdravljenjem popolno remisijo in s tem možno ozdravitev

## Diagnostika

Diagnozo limfoma potrdimo z aspiracijsko biopsijo in citološkim pregledom bezgavk ali tumorske tvorbe kjerkoli na telesu, ki je dostopna za aspiracijsko biopsijo (večkrat tudi ultrazvočno vodeno). Kadar je le mogoče, opravimo tudi kirurško biopsijo bezgavk ali drugega tkiva za histološko razvrstitev limfoma. Histološko diagnozo limfoma mora potrditi hematopatolog.

- Poleg anamneze opravimo natančen klinični pregled, ki zajema oceno bezgavk v obodnih ložah (na vratu, v pazduhah, dimljah, femoralno, preavrikularno, okcipitalno, epitrohlearno), oceno jeter in vranice, pregled ORL-predela.
- Pri limfomih tipa MALT pa je potrebno izključiti limfom v prebavilih.
- Če sta prisotna plevralna tekočina in ascites, je potrebna biokemična ocena in citološki pregled tekočin.
- Z laboratorijskimi testi ocenimo celotni hemogram, SR, jetrno in ledvično funkcijo, beljakovinsko sliko (vključno s koncentracijo imunoglobulinov), vrednost AF, LDH.
- Rentgensko slikanje pljuč in srca v dveh projekcijah.
- Ultrazvočno preiskavo trebušnih organov, po potrebi CT prsnega koša in trebuha.
- Aspiracijo in biopsijo kostnega mozga.
- Biokemično in citološko oceno likvorja.

## Zdravljenje

Način zdravljenja NHL določamo glede na histološko razvrstitev in stopnjo razširjenosti. Pomembna odločitev je, kdaj zdraviti in kdaj ne.

Strategijo zdravljenja usmerimo v umirjanje simptomov (paliacija) ali ozdravitev. Pri odločanju o vrsti zdravljenja je pomembna ocena telesne zmogljivosti bolnika (priloga 4: SZO) in upoštevanje morebitnih sočasnih obolenj srca, ledvic itd.

### Priloga 4. Klasifikacija SZO

	Lestvica
Neomejeno sposoben opravljati vse običajne dejavnosti	0
Omejeno sposoben za napornejše telesne dejavnosti, vendar gibljiv in sposoben za manj naporno delo	1
Gibljiv in povsem sposoben skrbeti zase, vendar nesposoben za katerokoli delo: pokoncu in aktiven prek 50 odstotkov budnega dela dneva	2
Delno sposoben skrbeti zase: v postelji ali stolu preživi prek 50 odstotkov budnega dela dneva	3
Povsem onеспособljen: ne more skrbeti sam zase: povsem priklenjen na posteljo ali stol	4

**Citostatično zdravljenje** je umestno za vse bolnike z visoko malignim NHL. Pri izbiri citostatikov se ravnamo po stopnji razširjenosti in histološki razvrstitvi.

Razširjene **nizkomaligne limfome** zdravimo le ob prvih simptomih predvsem zato, ker doslej znani terapevtični postopki (monoterapija s klorambucilom ali polikemoterapija s COP-endoksan, onkovin in pronizon, ali s COHP-endoksan, onkovin, adriablastin, pronizon), lahko izboljšajo simptomatiko in s tem bolnikovo kvaliteto življenja, vendar ne vplivajo na daljše preživetje.

Zdravljenje **limfomov s srednjo stopnjo malignosti** in **visoko stopnjo malignosti** poteka po intenzivnih citostatičnih shemah. Nelimfoblastne zdravimo s citostatiki po prirejeni shemi MACOP-B (metotreksat, adriablastin, endoksan, onkovin, pronizon, bleomicin).

Limfoblastne zdravimo po shemah BFM (za limfoblastne B in T): endoksan, adriablastin, metotreksat v visokih dozah;

pri limfoblastnih B: izmenično z ifosamidom, aleksanom, vepezidom ter intratekalno zaščito s citostatiki pred razsojem limfoma v CZS;

pri limfoblastnih T: davnorubicin, onkovin, pronizon, aleksan, endoksan, 6-merkaptopurin, tiogvanin, L-asparaginaza, obsevanje glave in visoke doze metotreksata ter intratekalna zaščita s citostatiki.

Pri strategiji zdravljenja upoštevamo prognostične kazalce:

- starost (več kot 60 let),
- razširjenost (III. in IV. stopnje),
- prisotnost dveh ali več ekстранodalnih lokalizacij,
- telesno zmogljivost po SZO,
- visoke vrednosti LDH (2- do 3-kratna normalna vrednost je tumorski kazalec).

Prognoza je ugodnejša pri mlajših bolnikih, ki nimajo prizadetega kostnega mozga in imajo nizko vrednost LDH.

Glede na intenzivnost in agresivnost citostatičnega zdravljenja visokomalignih limfomov je potrebno izvajati sočasno dobro podporno zdravljenje, da bi preprečili okužbe, sindrom tumorskega razpada (posledica hitrega razpada malignih celic s presnovnimi motnjami, hiperurikemijo, hiperkaliemijo in hipokalcemijo).

V fazi hujše supresije kostnega mozga s posledično aplazijo (v obdobju febrilne nevtropenije) so primerni granulocitno-makrofagni (GM CSF in GCSF) spodbujevalci.

## Zdravljenje z obsevanjem

Čeprav so NHL skupina najbolj radiosenzibilnih tumorjev, je z obsevanjem možno pričakovati ozdravitev zgolj pri nizkomalignih oblikah NHL v začetnem stadiju. Zato mora biti stadij natančno opredeljen. Na razširjeni stopnji nizkomalignega NHL obsevamo zgolj motečo lokalizirano razrast ali da bi zmanjšali tumorsko maso ob sistemski kemoterapiji. Pri visokomalignih NHL je obsevanje samo adjuvantna terapija k uspešni kemoterapiji. Obsevano polje zajema na začetnih stopnjah NHL le prizadeti predel, pri napredovalih

bolezni pa zgolj mesto večje tumorske mase. Pri visokomalignih oblikah te bolezni, kjer je zdravljenje kombinirano, izvajamo obsevanje po kemoterapiji, obsevalno polje pa zajema samo oboleli predel. Poseben problem so kožni limfomi, kadar je potrebno obsevati kožo vsega telesa z elektroni, kar velja za bolnike, pri katerih je bolezen omejena samo na kožo. Obsevanje celotnega telesa je vključeno v terapevtski režim nekaterih malignih limfomov in levkemij v sklopu zdravljenja s transplantacijo kostnega mozga.

## **Kirurško zdravljenje**

Kirurško zdravljenje NHL pride v poštev le pri primarni obliki te bolezni v prebavilih, če je v operabilnem stadiju. Predhodno moramo opraviti preiskave, ki izključujejo sistemski limfom. Vsekakor kirurški poseg ni smiseln v primerih mejne operabilnosti ali posledične mutilacije, ker je možna ozdravitel s citostatiki in/ali obsevanjem pri večini bolnikov.

## **Zapleti zaradi zdravljenja**

Zapleti med zdravljenjem, ki se pojavljajo v sklopu intenzivne citostatične terapije ali kombinacije z obsevanjem, smo že opisali pri obravnavi Hodgkinove bolezni (poglavje 3. onkološki dnevi: Zdravljenje s kemoterapijo).

## **Sklep**

Maligni limfomi so redko obolenje (približno 150 novih bolnikov letno v Sloveniji) in izjemno heterogena skupina bolezni s specifičnimi problemi v diagnostiki in zdravljenju. Uspešno obravnavo bolnikov lahko pričakujemo le v specializirani ustanovi, kjer tesno sodelujejo diagnostiki in terapevti s poglobljenim znanjem s tega področja.

Pravočasno odkrivanje teh obolenj je vsekakor močno odvisno od zdravnika, ki se prvi sreča z bolnikom, ali bo pravočasno posumil na možnost limfoma.

Literatura je na voljo pri avtorjih.



# EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI RAKA MOD V SLOVENIJI

Vera Pompe-Kirn

## Uvod

Raka mod je v večini evropskih držav samo dober odstotek vseh rakov pri moških. Podrobnejša analiza po starosti pa povsod pokaže, da je pri mladih moških to najbolj pogostna oblika raka. Z grobo incidenčno mero 3,4/100 000 in kumulativno incidenčno mero 0,25/100 je Slovenija med 22 izbranimi evropskimi državami in regijami na 13. mestu. Že vrsto let vodi Danska, najmanjše vrednosti imajo v posameznih regijah Španije in Portugalske. V Ameriki opazujejo višjo incidenco med belci, v Novi Zelandiji pa tudi med Maori. Rumenokožci zbolevajo manj kot belci, tako v matični deželi kot v emigraciji.

## Gradivo in metode

Gradivo za podrobnejši epidemiološki opis gibanja incidence tega raka v Sloveniji in o preživetju zbolelih smo črpali iz računalniško vodene podatkovne baze Registra raka za Slovenijo (Registra), ki zbira podatke o incidenci raka in o preživetju rakavih bolnikov že od leta 1950 dalje.

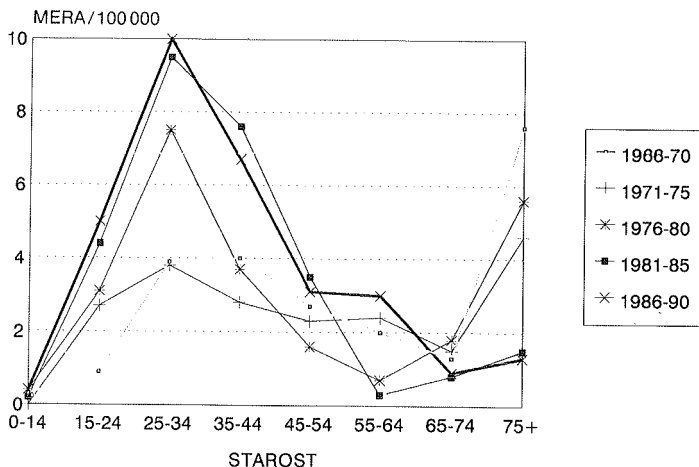
Uporabili smo standardne metode opisne epidemiologije. Groba incidenčna mera pomeni število novih primerov bolezni na 100 000 opazovanih oseb-let, starostno specifična incidenčna mera pa je to relativno število za posamezne starostne skupine. Kumulativna incidenčna mera do 74. leta starosti je ena izmed oblik starostne standardizacije, ki pove, kolikšno tveganje ima v opazovanem obdobju novorojenček, da bo zbolel do svojega 74. leta starosti.

## Izsledki

Incidenca vseh histoloških vrst raka mod v Sloveniji narašča. V šestih zaporednih petletnih obdobjih se je več kot podvojila. V letih 1961—65 je znašala groba mera 1,6/100 000 in kumulativna 0,14/100, v letih 1966—70 groba mera 2,1/100 000 in kumulativna 0,15/100, v letih 1986—90 pa groba 4,3/100 000 in kumulativna 0,29/100.

Kot je razvidno iz slike 1, porast glede na starost ni enakomeren. V letih 1966—90 je bil največji, petkratni, v starostni skupini 15 do 24 let, trikratni v starostni skupini 25 do 34 let, približno dvakratni v starostni skupini 35 do 44 let, komaj zaznaven v starosti 54 do 64 let, po 65. letu starosti pa je incidenca celo upadala.

Slika 1. Starostno specifična incidenca raka mod v Sloveniji v letih 1961—90



Ker je rak mod tako redek, smo za porazdelitev po 32 območjih Slovenije izbrali 20-letno obdobje opazovanja 1971—90. Ob povprečni letni incidenci 3,4/100 000 v tem obdobju v Sloveniji so bile višje vrednosti (4,2/100 000 ali več) na območjih gorenjskih občin (Jesenice, Radovljica, Tržič, Kranj, Škofja Loka), v nekaterih ljubljanskih občinah (Bežigrad, Center in Moste Polje) ter na Ravnah. Nižje vrednosti (2,8/100 000 in manj) pa so bile v območju Brežic, Krškega, Sevnice, Šentjurja, Šmarij in Laškega; Črnomlja, Kočevja in Metlike;

Razpredelnica 1. *Histološke vrste raka mod po starosti, Slovenija 1983—90*

Histološka vrsta	Starost							
	vsi	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+
vse vrste	343	3	62	136	87	35	14	6
seminomi	158	-	7	57	59	26	8	1
teratokarcinomi	154	2	47	74	24	7	—	—
horiokarcinomi	13	—	5	5	3	—	—	—
ne-Hodgkinovi limfomi	11	—	—	—	—	1	6	4
rabdomiosarkomi	3	1	2	—	—	—	—	—
karcinom Sertolijevih celic	1	—	—	—	—	—	—	1
leiomiosarkom	1	—	—	—	—	1	—	—
papilarni adenokarcinom	1	—	—	—	1	—	—	—
malignom, neopredeljen	1	—	1	—	—	—	—	—

Novega mesta, Litije in Trebnjega; v pomurskih občinah (Murska Sobota, Lendava), Lenartu, na Ptuju in v Ormožu, Slovenski Bistrici in Slovenskih Konjicah; Radljah ob Dravi in Slovenj Gradcu ter v Velenju.

Registrirani primeri raka mod so bili v letih 1983—90 v 99,8% tudi mikroskopsko potrjeni. Razpredelnica 1 kaže, katere so bile najbolj pogostne histološke vrste v Sloveniji v navedenem 8-letnem obdobju glede na starost zbolelih.

Od 343 primerov raka mod je bilo v Sloveniji 46% seminomov s tipičnim kopičenjem v starosti 25 do 44 let, 45% je bilo teratokarcinomov s kopičenjem v starosti 15 do 34 let; horiokarcinomov pa 4%; pojavljali so se med 15 in 44 letom starosti. Ne-Hodgkinovi limfomi so se pojavljali pri starejših, njihov delež je bil 3%. Ostale histološke vrste so se tako kot drugod pojavljale posamično.

Po podatkih Registra za leta 1988—90 so odkrivali rak mod skoraj po vseh slovenskih bolnišnicah. Za specifično zdravljenje pa so bili vsi bolniki napoteni tudi na Onkološki inštitut v Ljubljani.

V letih 1986—90 so 51% rakov mod odkrili v lokaliziranem stadiju, 35% v stadiju regionalne razširitve in pri 14% z razširjeno boleznijo.

Spremembe specifičnega zdravljenja so pomembno vplivale na preživetje bolnikov. Za leta 1968—72 beleži Register pri bolnikih z rakom mod pri 48% petletno preživetje, 53% za leta 1973—76, 66% za leta 1977—80 in 82% za leta 1985—89.

## Razprava

Epidemiološke značilnosti raka mod v Sloveniji se ujemajo s podobnimi opisi v tuji literaturi. Število zbolelih povsod narašča, in sicer predvsem med mlajšimi, starimi 15 do 44 let, med starejšimi pa upada. Narašča število obeh najbolj pogostnih histoloških vrst: seminomov in teratokarcinomov.

Zanimivo je, da so se tudi v enomilijonski moški populaciji v Sloveniji pojavljale redkejšje vrste, ki jih v literaturi zasledimo kot zanimive opise primera bolezni (case report), npr. leiomiosarkom in papilarni adenokarcinom.

Podatek, da rak mod tudi v Sloveniji pri mladih narašča, in da le 51% bolezni odkrijemo v lokaliziranem stadiju, opravičuje zaskrbljenost. Opozarja, da je tudi v Sloveniji potrebno povzeti priporočila evropskih in ameriških zdravstveno-vzgojnih programov, ki mladim moškim priporočajo redno samopregledovanje mod na tri mesece.

Sicer pa z analitičnimi študijami še vedno iščejo dejavnike tveganja, ki so odgovorni za porast te bolezni v razvitem svetu. Več raziskav je ugotovilo višjo incidenco med premožnejšimi sloji, med družinami z manjšim številom otrok oziroma med prvorojenimi otroki. Podmen je več, od vpliva toplotnega učinka sodobnih pleníc do kolesarjenja in jahanja ter jemanja estrogenov med nosečnostjo. Raziskovali so tudi povezavo s prebolelimi virusnimi in-

fekcijami (zlasti z mumpsom, v zadnjem času pa so opazovali večjo incidenco tudi pri okuženih s HIV-om), vazektomijo, raznimi poklici in kemikalijami.

Že vrsto let neizpodbitno drži, da je med dečki z nespuščenim modom (kriptorhizmom) ne glede na to, ali je stanje operativno zdravljeno ali ne, tveganje zbolevanja za seminomi in teratokarcinomi 4-do 8-krat večje. Če je nekdo zbolel za rakom na enem modu, je verjetnost, da bo zbolel še na drugem, večja.

Ugotavljajo tudi družinsko kopičenje primerov raka mod, odgovornega genomskega zapisa zanj pa še niso odkrili.

Literatura je na voljo pri avtorici.

# MORFOLOŠKA DIAGNOSTIKA TUMORJEV TESTISA

Zdenka Ovčak, Andrej Mašera

Tumorji testisa in paratestikularnih organov so navzlic temu, da so razmerna redki, zelo zanimivi za klinika in patologa zaradi pestre morfološke slike in različnih, večkrat nepredvidljivih bioloških lastnosti. Zajemajo 1 do 2 % vseh tumorjev pri moških in se največkrat pojavljajo v starosti od 20. do 35. leta.

Tumorji testisa lahko vzniknejo iz semenskega epitelija, iz specializirane gonadne strome, ki jo sestavljajo Sertolijeve in Leydigove celice, v epididimisu, iz sistema izvodil ter iz fibrovaskularne strome testisa in ovojnic. Več kot 90 % tumorjev izvira iz semenskega (kličnega) epitelija; imenujemo jih germinativni tumorji. Tumorji specializirane gonadne strome zajemajo 4 do 6 %, medtem ko so ostali zelo redki. V veliki večini so tumorji testisa maligni.

## Histološka klasifikacija testikularnih tumorjev

(Mostofi 1976, 1977, Pugh 1976)

### I. Tumorji semenskega epitelija (germinativni tumorji)

1. Seminom
  - a) klasični seminom
  - b) anaplastični seminom
  - c) spermatocitni seminom
2. Teratomi
  - a) zreli teratom — diferencirani teratom
  - b) teratokarcinom — intermediarni maligni teratom
  - c) embrionalni karcinom — nediferencirani maligni teratom
  - d) horiokarcinom — trofoblastni maligni teratom
3. Kombinirani tumorji
4. Tumor rumenjakevega mehurčka (yolk sac tumor)

### II. Tumorji specializirane gonadne strome

1. tumor Leydigovih celic
2. tumor Sertolijevih celic
3. drugi

### III. Tumorji s kličnimi in stromalnimi elementi

1. gonadoblastom
2. drugi

#### IV. Drugi tumorji epiteljskega porekla

1. adenomatoidni tumor
2. karcinoid
3. cistadenom epididimisa
4. drugi

#### V. Paratestikularni tumorji

1. rabdomiosarkom
2. lipom, liposarkom
3. fibrom, fibrosarkom
4. papilarni mezotelium tunike vaginalis
5. drugi

#### VI. Maligni limfom

#### VII. Sekundarni tumorji

#### VIII. Neklasificirani tumorji

Klasifikacija tumorjev testisa je nekoliko zapletena, predvsem zato, ker obstaja več različnih razdelitev. V glavnem uporabljamo dve klasifikaciji: ameriško, ki jo je sprejela tudi Svetovna zdravstvena organizacija, ter angleško, ki jo uporabljajo zlasti v evropskih državah. Obe klasifikaciji se najbolj razlikujeta pri razvrstitvi teratomov in opredelitvi pojma kombiniranega tumorja. Ameriška klasifikacija je bolj opisna in daje dober vpogled v morfološko strukturo posameznega tumorja, angleška pa razvršča teratome po stopnji diferenciacije tkivnih sestavin in dobro nakazuje tudi biološke lastnosti tumorja. Kombinirani tumor je po angleški klasifikaciji sestavljen iz seminoma in kateregakoli teratoma, po ameriški pa je to vsak tumor, ki je sestavljen iz več histoloških tipov.

##### **Ameriška klasifikacija**

- I. Zreli teratom
- II. Teratokarcinom
- III. Embrionalni karcinom
- IV. Horiokarcinom

##### **Angleška klasifikacija**

- Diferencirani teratom
- Intermediarni maligni teratom
- Nediferencirani maligni teratom
- Trofoblastni maligni teratom

Za pravilno opredelitev tumorja mora patolog pregledati številne tkivne vzorce v celotnem operativnem preparatu. Lokaliziranih biopsij ne delamo zlasti zaradi histološke raznolikosti teh tumorjev.

Pri tumorjih testisa klinično navadno opazamo neboleče povečanje moda, v 2 do 3 % so tumorji lahko tudi obojestranski. Ob tem je potrebno opozoriti tudi na možnost pogostnejšega vznika tumorja v nespuščenih testisih.

Velika večina jih zaseva najprej limfogeno v retroperitonealne paraaortne bezgavke, ki so regionalne bezgavke testisa, šele kasneje zasevajo tudi v

parenhimske organe, npr. pljuča, jetra, ledvice, nadledvičnici itd. Izjema je horiokarcinom, ki že od vsega začetka zaseva hematogeno in zelo hitro po vsem organizmu.

Histogeneza tumorjev testisa je dokaj zapletena in še vedno ne docela raziskana. Danes velja, da vsi germinativni tumorji izvirajo iz primordiale klične celice, ki ima zmožnost različne tkivne diferenciacije.

## **Tumorji semenskega epitelija (germinativni tumorji)**

### **Seminom**

Je najpogostnejši tumor testisa in zajema 40 % vseh tumorjev semenskega epitelija. Pojavlja se nekoliko kasneje kot drugi tumorji testisa, v 4. in 5. desetletju življenja in je najpogostnejši tumor, ki vznikne v nespuščenih (retiniranih) testisih.

Tumor je makroskopsko na prerezu sivobelkast, pogosto lobuliran in bleščoč, meja z zdravim parenhimom je ostra.

Mikroskopsko ga sestavljajo unimorfne, dokaj velike okrogle in ovalne celice z jasnimi celičnimi membranami. Citoplazma je svetla, jedra, ki ležijo centralno, so velika, z jasno vidnimi nukleoli. Mitotična aktivnost je v klasičnem seminomu šibka. Tumorske celice se urejajo v skupke, tračke in večje lobule, pogosto v dvovrstne trabekule, ki jih obdaja nežna fibrovaskularna stroma. Ta je skoraj vedno bolj ali manj infiltrirana z limfociti, lahko pa najdemo tudi izrazito granulomsko vnetno reakcijo.

Prognoza seminoma je ob sodobnem zdravljenju dokaj ugodna.

Pri klasičnem seminomu ne opazimo izrazitejših celične in jedrne anaplazije. V približno 10 % seminomov pa je mitotična aktivnost zelo živahna (več kot 3 mitoze v 10 vidnih poljih pri veliki povečavi), prav tako najdemo celično in jedrno polimorfijo ter številnejše tumorske velikanke. To so **anaplastični seminomi**, ki pogosteje zasevajo in imajo nekoliko slabšo prognozo.

**Spermatocitni seminom** je klasičnemu seminomu soroden tumor, vendar se od njega morfološko precej razlikuje, zato ga obravnavamo kot posebno entiteto. Pojavlja se pri starejših ljudeh kot klasični seminom in je zelo redek tumor. Makroskopsko je navadno večji od klasičnega seminoma. Histološko ločimo tri vrste celic: srednje velike celice z okroglim jedrom in precej jasno eozinofilno citoplazmo; majhne, limfocitom podobne celice z okroglimi, močno bazofilnimi jedri, ki jih obdaja le ozek pas eozinofilne citoplazme, in najznačilnejše, velike eno- ali večjedrne celice z velikimi vezikularnimi jedri. Mitoze so pri spermatocitnem seminomu lahko zelo številne. Tumorska stroma je pičla in v njej ne najdemo limfocitne ali granulomske infiltracije. Prognoza spermatocitnega seminoma je odlična.

### **Teratomi testisa**

Teratomi so tumorji sestavljeni iz različnih tkivnih sestavin, ki kažejo večjo ali manjšo stopnjo diferenciacije. V dobro diferenciranih teratomih ločimo tkiva,

ki lahko izvirajo iz vseh treh kličnih pol, medtem ko nediferencirane teratome tvorijo nezrele polimorfne maligne celice brez kakršnekoli tkivne ali organoidne diferenciacije.

Teratomi zajemajo eno tretjino tumorjev testisa. Najpogostnejši so v tretjem desetletju življenja. Glede na histološko sliko jih razdelimo na več podskupin.

### **Zreli teratom (diferencirani teratom)**

Sestoji iz tkivnih sestavin več kot ene klične pole, v različnih fazah diferenciacije, tudi s tvorbo abortivnih organov.

Makroskopsko je tumor sivobelkast, čvrst, pogosto cistično spremenjen. Že pri makroskopskem pregledu lahko opazimo področja hrustančnega ali celo kostnega tkiva.

Mikroskopsko najdemo v zrelih teratomih najrazličnejša tkiva, (npr. ciste, opete s ploščatoceličnim, respiratornim, prehodnoceličnim epitelijem; tkivo hrustanca, mišice, kosti, limfatično tkivo, tkivo ščitnice). Med zrele teratome lahko štejemo tudi dermoidno cisto, ki je za razliko od jajčnika v testisu zelo redka. Zreli teratom je drugi najpogostnejši tumor testisa pri otrocih.

### **Teratokarcinom (intermediarni maligni teratom)**

Je tumor, v katerem poleg zrelih tkivnih sestavin najdemo tudi področja malignih celic, ki so lahko epitelijskega ali mezenhimskega izvora. Teratokarcinom je daleč najpogostnejši teratom.

Tumor testisa je na prerezu makroskopsko običajno pretežno sivobelkast, delno cističen, pogosto tudi nekrotičen in hemoragičen.

Histološko najdemo poleg diferenciranih tkivnih sestavin (hialini hrustanec, gladkomišična vlakna, večskladni ploščati epitelij) še maligni del tumorja, ki je v bistvu identičen z embrionalnim karcinomom. Prav tu so pogoste nekroze in krvavitve. Maligni del je bolj redko mezenhimskega izvora in je histološko identičen z različnimi sarkomi.

### **Embrionalni karcinom (nediferencirani maligni teratom)**

Embrionalni karcinom je zelo malignen tumor, ki ga tvorijo nezrele tumorske celice epitelijskega videza z močno izraženimi znaki anaplazije. Zajema približno 20 % vseh tumorjev semenskega epitelija.

Makroskopsko je tumor običajno majhen in dokaj nejasno razmejen od ostalega parenhima. Na prerezu je sivobelkast, nekoliko mehkejše konsistence, s številnejšimi nekrozami in krvavitvami. Mikroskopsko se tumorske celice urejajo v acinarne, tubularne, papilarne, žlezam podobne strukture; pogosto tvorijo tudi obsežna solidna območja. Celične membrane so slabo izražene, citoplazma je običajno homogena amofilna. Jedra so okrogla ali ovalna, pogosto z izrazitimi nukleoli. Mitoze, tudi patološke, so lahko številne, prav tako tudi tumorske velikanke.



### **Horiokarcinom (maligni trofoblastni teratom)**

Horiokarcinom je najmalignejši tumor testisa, ki je na srečo zelo redek. Tvori ga tkivne sestavine citotrofoblasta in sinciciotrofoblasta. V čisti obliki je zelo redek, običajno ga najdemo skupaj z embrionalnim karcinomom. Napoved horiokarcinoma testisa je zelo slaba.

Makroskopsko je značilno močno hemoragičen tumor, tako da je pravzaprav podoben krvnemu strdku, kjer le na robovih najdemo nekaj sivkastega tumorskega parenhima.

Histološko moramo za diagnozo horiokarcinoma v tumorju nedvoumno najti obe tkivni sestavini — sinciciotrofoblast in citotrofoblast. Celice sinciciotrofoblasta so velike, nepravilno oblikovane večjdrne velikanke z eozinofilno ali amfofilno, pogosto vakuolizirano citoplazmo. Jedra so hiperkromatična in nepravilnih oblik. Celice citotrofoblasta pa imajo svetlo citoplazmo, jasne celične membrane in ležijo tesno skupaj, jedra so okrogla, vezikularna.

### **Kombinirani tumorji**

Kombinirani tumor testisa definiramo kot tumor, ki je sestavljen iz seminoma in teratoma. Mikroskopsko lahko najdemo poleg seminoma vse oblike teratomov, še najpogosteje teratokarcinom. Histološko so vse tumorske sestavine identične kot v čistih tumorjih.

Ravno pri kombiniranih tumorjih moramo še enkrat poudariti, kako pomembno je, da patolog natančno pregleda celoten tumor, saj le tako lahko v številnih histoloških rezinah najde vse tkivne sestavine. Napoved je vedno odvisna le od malignejšega dela tumorja.

### **Tumor rumenjakevega mehurčka**

Tumor rumenjakevega mehurčka (yolk sac tumor, entodermalni sinusni tumor, orhioblastom) je najpogostnejši tumor testisa pri otrocih in ima histološko sliko tubularnega ali papilarnega adenokarcinoma. Le redko ga najdemo pri odraslih in še takrat največkrat kot sestavni del kakega drugega teratoma.

Makroskopsko je tumor sivkast ali rumenkast, pogosto cističen. Mikroskopsko je podoben mucinoznemu adenokarcinomu. Tumor sestavljajo tubularne in acinarne tvorbe, ki jih openjajo kubične ali nekoliko sploščene celice s svetlo vakuolizirano citoplazmo. V citoplazmi lahko dokažemo sluz, glikogen in lipide. Jedra so sorazmerno velika, z jasnimi nukleoli. Za histološko diagnozo so pomembna Schiller-Duvalova telesa, značilne papilarne tvorbe z nekoliko miksomatozno razrahljano stromo. Lokalno raste tumor sorazmerno hitro, medtem ko zaseva zelo pozno in ima dokaj ugodno prognozo.

### **Drugi tumorji**

V testisu se poleg germinativnih tumorjev, ki so najpogostnejši, pojavljajo še tumorji specializirane gonadne strome in drugi tumorji epitelijskega izvora ter tumorji paratestikularnih organov. Redko lahko v testisu vznikne tudi primarni maligni limfom, še redkeje pa se pojavljajo sekundarni, metastatični tumorji.

## **BOLEZENSKA ZNAMENJA IN DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA TUMORJEV NA MODIH**

*Marjeta Stanovnik*

Pri okoli 90 do 95 % bolnikov z germinalnim tumorjem se primarni tumor pojavi na modih. Ekstragonadni vzrok tumorja (retroperitonej, mediastinum) je bistveno manj pogosten, kjer je diagnostika mnogo težavnejša, zato je pri takih bolnikih ob ugotovitvi prave diagnoze bolezen že močno napredovala.

Značilno bolezensko znamenje tumorja je povečano, trdo in običajno neboleče eno modo. Okoli 40 % bolnikov čuti topo bolečino ali ima občutek teže v mošnji, dimljah in spodnjem delu trebuha. Akutna bolečina se pojavlja manj pogosto in je običajno povezana s krvavitvijo v modo (pri morebitni poškodbi) ali z vnetnimi procesi v samem modu ali obmodku, zato je pot do pravilne končne diagnoze pogosto bistveno daljša. Najpogostejši vzrok za pozno diagnozo je bolnikovo odlaganje obiska pri zdravniku. Vzroki so zelo raznovrstni. Taki bolniki pridejo k zdravniku šele takrat, ko je bolezen že močno napredovala in imajo težave zaradi zasevkov, kot so bolečine v križu zaradi povečanih retroperitonealnih bezgavk, ali celo, ko že izkašljejuje kri zaradi pljučnih zasevkov. Pogosto se med prvimi znaki boleznimi pojavi obojestranska ginekomastija, kar je posledica ektopičnega izločanja hormonov. Pri ekstragonodalnem vzniku primarnega tumorja v mediastinumu je zelo pogosten prvi znak sindrom zgornje vene kave. Da bi bilo čim manj bolnikov, ki pridejo prvič do zdravnika z velikim tumorjem na modu ali z znaki že močno razširjene bolezni, je izjemno pomembno zdravstveno izobraževanje ljudi in samopregledovanje.

Klinične značilnosti tumorja na modu so tako jasne, da bolezni, ki spadajo v diferencialno diagnozo (vnetja, hidro-variko-sperma-tokele, kila, torzija moda), zdravniku ne bi smele povzročati diferencialno-diagnostičnih dilem.

Med najpomembnejše laboratorijske preiskave spada določanje tumorskih označevalnikov v krvnem serumu. Določamo jih pri vseh histoloških vrstah germinalnih tumorjev. Rutinsko določamo tri tumorske označevalnike: AFP (alfa fetoprotein), BHCG (horiogonadotropin beta), LDH (laktat dehidrogenaza). Prva dva označevalnika sta specifična, medtem ko je LDH nespecifičen, vendar izredno pomemben pri spremljavi bolezni.

AFP in BHCG sta zvišana pri okoli 80 % bolnikov z neseminomskim tumorjem na modu. Približno 20 % bolnikov z neseminomskim tumorjem in 90 % bolnikov s seminomom ima normalne vrednosti teh označevalnikov. AFP (razpolovna doba je 5 dni) izločajo celice tumorja na rumenjakovih vrečci (yolk-sac tumor). Zvišan je še pri jetrnem karcinomu in včasih pri hujših kroničnih jetrnih boleznih. Pri seminomu ne najdemo patoloških vrednosti AFP. Če se to zgodi, moramo pomisliti na možnost kombiniranega tumorja, ki vsebuje poleg seminomskih tudi neseminomske sestavine.

BHCG (razpolovna doba je 18 do 24 ur) je lahko zvišan pri seminomih (pri okoli 10% bolnikov) in neseminomih. Posebno visoke vrednosti dobimo pri neseminomskih tumorjih s prevladujočo horiokarcinomsko sestavino.

LDH oziroma njegov izoencim LDH 1 je sicer nespecifičen označevalnik, uporaben pri bolnikih s seminomom ter pri tistih z neseminomom in normalnimi vrednostmi AFP ali BHCG.

Tumorski označevalniki so pomembni pri določanju prognozičnih kazalcev (zelo visoke vrednosti — slaba prognoza), ocenjevanju učinka zdravljenja (počasna normalizacija ali stagnacija vrednosti kažeta na slab odgovor) in ugotavljanju napredovanja bolezni (zvišani tumorski označevalniki lahko že tedne ali celo mesece pred drugimi diagnostičnimi preiskavami napovedo napredovanje bolezni).

## **POMEN PREISKAVE Z ULTRAZVOKOM V DIAGNOSTIKI INTRASKROTALNIH TUMORJEV**

*Alenka Višnar-Perovič, Ognjen Kraus, Lijana Kragelj-Zaletelj*

Pri vseh uroloških obolenjih je pregled skrotuma del rutinske preiskave. Ker je dobro dostopen za palpacijo, lahko klinik postavi diagnozo velikokrat že na podlagi anamnestičnih podatkov, klinične slike, palpacijskega izvida in osnovnih laboratorijskih podatkov. Za pravilno izbiro vrste zdravljenja je bistveno pomembna pravilna in pravočasna diagnoza (1).

Klinična slika je pogosto žal neznačilna, palpacija pa nemogoča zaradi bolečine in obsežnosti sprememb, ki zabrišejo anatomske podrobnosti. V takih primerih klinik potrebuje pomoč (2).

Ultrazvočna (UZ) preiskava omogoča pogled v notranjost skrotuma ne glede na vrsto bolezni in je po doslej znanih podatkih neškodljiva, neinvazivna, zanesljiva, hitra in varna (3, 4). Zboljša verjetnost pravilne diagnoze in omogoča spremljanje zdravljenja ter odkrivanje zapletov pri boleznih skrotuma. Z njo pojasnimo večino patoloških stanj, zato je nepogrešljivo vodilo pri izbiri zdravljenja (5).

### **Značilnosti ultrazvočne preiskave v diagnostiki intraskrotalnih bolezni**

Mesto ultrazvočne preiskave v diagnostiki intraskrotalnih bolezni je bilo prikazano v različnih in številnih znanstvenih raziskavah (2—4, 6—14). Vsem raziskavam je skupno spoznanje petih osnovnih značilnosti ultrazvočne preiskovalne metode:

1. velika občutljivost pri odkrivanju bolezenskih sprememb, od 98,5 do 100 % (12—14),
2. dobro razločevanje testikularnih in paratestikularnih bolezni, 99 % (12, 13),
3. zanesljiva razmejitev cist in tekočine od solidnih lezij (2—4),
4. omejena sposobnost razločevanja malignih od benignih okvar (2—4, 6—10),
5. zanesljiva opredelitev vrste bolezni je z ultrazvočno preiskovalno metodo veliko večja kot s klinično, vendar dobimo zadovoljiv rezultat šele s kombinacijo obeh (11).

Da bi lahko postavili pravilno diagnozo brez nepotrebne zamude, mora biti preiskava zelo specifična in občutljiva. Samo s klinično preiskavo dobimo več napačno pozitivnih ugotovitev, zato jo moramo nujno dopolniti z ultrazvočno. Napovedna vrednost kliničnega pozitivnega testa je manjša, zlasti ker ne izpolnjuje točk 2 in 3 (11).

Zanesljivost klinične opredelitve intratestikularnih strukturnih sprememb je 78-odstotna, same ultrazvočne preiskave pa 82-odstotna, le kombinacija obeh je znatno izboljšala pravilnost opredelitve, ki je dosegla 98,5 %. Pri oceni vseh bolezni je bila ta razlika še znatnejša, izolirana klinična diagnoza pa točna le pri 57 % (14).

Ob poznavanju anamnestičnih in kliničnih podatkov ločimo z ultrazvočno morfološko preiskavo zboleli testis od normalnega, medtem ko napačno negativnih napovedi ni (6). Okvaro, ki leži v testisu, zanesljivo ločimo od spremembe zunaj njega (7—9), kar sočasno omogoči razlikovanje med malignim in benignim, saj je večina okvar (97 %) v testisu malignih (2), zunaj njega pa benignih (3, 4).

Zanesljivo ločimo cistično okvaro od solidne; cista je benigna ne glede na lokalizacijo (2). Razločevanje benignih od malignih solidnih bolezenskih procesov testisa ni možno (10), zato jih imamo za maligne, dokler ne dokažemo nasprotnega.

Preiskovalna metoda po Dopplerju, klasična in barvno kodirana, je v diagnostiki tumorjev manj uporabna. Obstaja korelacija med velikostjo tumorja in njegovo vaskularizacijo, majhni tumorji (pod 16 mm) so hipovaskularni, večji pa hipervaskularni (15).

## **Solidni tumorji na modu**

Večina bolnikov s testikularnim tumorjem pride na pregled z nebolečo testikularno maso. Drugi imajo akutno bolečino (10 %) ali simptome zaradi zasevkov, predvsem v retroperitonealne bezgavke ali parenhimske organe (10 %). Solidni testikularni tumorji so pri približno 8 % obojestranski oz. se kasneje razvije okvara še na nasprotni strani (4).

V Sloveniji odkrijemo letno okoli 47 novih primerov testikularnega karcinoma (16). Čeprav spada med redke vrste karcinoma pri moškem (1 do 2 %), je še do nedavnega bil najpogostnejši vzrok smrti zaradi malignoma pri moškem med 25. in 34. letom starosti (17). V zadnjih letih incidenca narašča. Poleg kriporhizma navajajo kot vzrok vedno večjo izpostavljenost steroidnim hormonom že intrauterino (17, 18). Ker zbolevalo mladi moški v polni delovni dobi, pomeni velik izziv za onkologe, saj je ozdravljiv velik del bolnikov.

Tumorjev kličnega epitelija je 95 %, preostalih 5 % pa so v glavnem tumorji specializirane strome ali limfatično-hematopoetičnega sistema in sekundarni, zasevni tumorji (3, 4, 19).

Z ultrazvokom lahko pogosto razlikujemo seminomske od neseminomskih tumorjev, kar sicer nima večjega pomena. Pomembno je zgodnje ultrazvočno odkritje tumorja, in ne opredelitev njegove vrste.

Seminomi, t.i. klasični, spermatocitni in anaplastični tip, predstavljajo približno 60 % vseh malignih tumorjev. V času, ko jih odkrijemo, so večinoma omejeni na testis (75 %), v 25 % so že prisotni tudi zasevki (20).

V neseminomski skupini malignih tumorjev na testisu zasedajo: embrionalni karcinom 20 %, teratomi 5 do 10 % in horiokarcinom 1 do 3 %. Ob odkritju ima 40 % bolnikov z malignim tumorjem na testisu tudi zasevke v retroperitonealnih bezgavkah, 20 % že zunaj njih, le pri 20 % pa metastaz ne zasledimo (20, 21).

Pri kombiniranih tumorjih se tumor obnaša kot njegova najbolj agresivna neseminomska sestavina.

Občutljivost ultrazvočne preiskave pri odkrivanju tumorja na testisu je skoraj 100-odstotna (22), specifičnost pa je manjša, saj lahko benigni procesi oponašajo tumor. Te spremembe so infarkt, fokalni orhitis, testikularna atrofija, hemoragija in benigni tumorji (23). Ob predhodnih anamnestičnih in kliničnih podatkih je opredelitev zanesljivejša. Ob najmanjšem dvomu štejemo okvaro za maligno, dokler ne dokažemo nasprotnega.

Ultrazvočna slika seminomskih tumorjev je homogena, okrogla tvorba, z odboji revnejša kot normalni testikularni parenhim. S tumorjevo velikostjo postaja struktura vse bolj nehomogena. Tekočinska območja, ciste ali kalcinacije so izredno redki pojavi (22).

Neseminomski tumorji so navadno nehomogeni. Večina (90 %) teratokarcinomov in teratomov ter 20 % horiokarcinomov ima cistično sestavino. Embrionalni karcinom in teratom imata ehogena območja in kalcinacije ali oboje. (22).

Zasevki, limfom in levkemija tudi lahko zajamejo testis. Zasevki in primarni limfom so pogostnejši pri bolnikih nad 50 let (4). Zasevajo lahko številni tumorji, najpogosteje karcinom na prostati (24). Zasevkov je navadno več in so obojestranski.

Limfom in levkemija zajemata testis fokalno ali difuzno, na eni ali obeh straneh. Gonadalna bariera prepreči učinkovito delovanje zdravil na limfoproliferativno bolezen v tem delu telesa, zato postane testis zatočišče boleznih, medtem ko je sicer bolnik v popolni remisiji. Neinvaziven ultrazvočni pregled je primeren za odkrivanje takih sekundarnih žarišč pred prenehanjem zdravljenja ali po njem ter pri izbiri bolnikov za citološko punkcijo (25).

## **Solidni tumorji na obmodku, paratestikularnih tkivih, funiklu**

Ekstratestikularni solidni ekspanzivni proces je redek. Najpogostnejši med njimi je adenomatoidni benigni tumor (30 %) in ga odkrijemo ob fizikalni preiskavi med 2. in 4. dekada, največkrat v predelu obmodkovega repa ali testikularne tunike (4, 19). Ostali so leiomiom, fibrom, holesteatom, lipom.

Izredno redki so maligni tumorji: sarkom, karcinom ali zasevki (4, 19).

Tumor se ultrazvočno pokaže kot solidna masa. Njegova ehostruktura je odvisna od tkiva ali tkiv, ki ga tvorijo. Od mase po vnetju oziroma kroničnega vnetja, ki je najpogostnejše diferencialno diagnostično vprašanje, jih brez anamneze (podatki o predhodnem vnetju, travmi, operaciji) in kliničnih zna-

kov ni mogoče ločiti. Zanesljivo ugotovimo, da je okvara ločena od testisa, razlikujemo jih od hernije in paratestikularnih cist, ki so razmeroma pogostne (3, 4).

## **Ciste na testisu in obmodku**

Razločevanje testikularnih in zunajtestikularnih sprememb je možno pri 99 % (12). Z uporabo ultrazvočne metode odkrivamo pri 4 do 10 % asimptomatičnih bolnikov ciste na testisu oziroma tuniki albuginei, ki so prej veljale za redkost. Ciste so posamične ali v skupkih. Tipjive so le v tuniki albuginei, ne pa v testisu. Ultrazvočno imajo enake značilnosti kot navadne ciste drugje v telesu: njihova stena je ostro očrtana in gladka, vsebina brez odmevov, z njimi je akustična pojačitev (26, 27). Pomembno je le razlikovanje od drugih sprememb.

Spermatokela je najpogostnejša obmodkova cista. Navadno jo najdemo v predelu epididimisove glave. Lahko je razmeroma velika in tudi septirana, grozdasta. Navadno jo lahko opredelimo klinično, ultrazvočna preiskava potrди njeno cistično naravo in mesto izvora ter jo loči od solidnih tumorjev in hernije (3, 4).

## **Vloga ultrazvočne preiskave pri opredelitvi klinično odkrite skrotalne mase je:**

1. razlikovanje med cisto in solidnim ekspanzivnim procesom. Prva je ne glede na lego benigna (2, 11);
2. opredelitev lege solidne spremembe na testisu ali zunaj njega; v testisu ležeče so v glavnem maligne, zunaj njega pa benigne (7—9);
3. opredelitev vsake lezije pri pomanjkljivi palpaciji zaradi bolečine ali velike hidrocele (3, 4);
4. pregled skrotalne vsebine pri vseh dejavnikih tveganja: povečanih retroperitonealnih bezgavkah, odkritem ekstragonadalnem tumorju kličnih celic, endokrinih motnjah, kriptorhizmu, sledenju po semikastraciji zaradi tumorja (28);
5. razširitev pregleda še na retroperitonealne bezgavke in trebušne organe, kadar odkrijemo tumor, in obratno. Ta pregled pripomore k orientacijski oceni stadija bolezni (23);
6. ultrazvočno vodena punkcija pri limfoproliferativnih obolenjih.

Dobra diagnostika bolezni skrotuma brez ultrazvoka ni mogoča. To velja za vse bolezni skrotuma, zlasti za tiste, pri katerih je potrebna odločitev med kirurško in konservativno terapijo. Nepogrešljiva je za opredelitev znanega ali sumljivega ekspanzivnega procesa v skrotumu, za prizadetja retroperitonealnih bezgavk in morebitnih bezgavk na vratu ter zasevkov v parenhimskih organih trebuha.

## Literatura

1. Egender G, Scheiber K, Stampfel IG, Frommhold H. Echographische Differentialdiagnostik des Scrotalinhaltes. *Fortschr Roentgenstr* 1985; 142: 304—309.
2. Hausegger K. Sonographische Differentialdiagnose von Erkrankungen des Scrotums. *Fortschr Roentgenstr* 1987; 146: 538—543.
3. Hricak H, Filly RA. Sonography of the scrotum. *Invest Radiol* 1983; 18: 112—121.
4. Krone KD, Carrol B. Scrotal ultrasound. *Radiol Clin North Am* 1985; 23: 121—138.
5. Middleton WD, Thorne DA, Melson GIL. Color Doppler ultrasound of the normal testis. *AJR* 1989; 152: 293.
6. Scott RF, Bayliss AP, Calder JF, Garvie HH. Indications for ultrasound in the evaluation of the pathological scrotum. *Brit J Urol* 1986; 58: 178—182.
7. Miskin M, Bucksan M, Bain J. Ultrasonographic examination of scrotal masses. *J Urol* 1979; 117: 185—187.
8. Leopold GR, WOO LW, Scheible FW, Nachtsheim D, Gosink BB. High resolution examination in scrotal pathology. *Radiology* 1979; 131: 719—722.
9. Ritchie JP, Birholz J, Garnick MB. Ultrasound as a diagnostic adjunct in the evaluation of masses in the scrotum. *Surg, Gynec Obstet* 1982; 154: 695—698.
10. Romann-Andersen B, Hansen B, Larsen PN in sod. Clinical versus ultrasonographic evaluation of scrotal disorders. *Brit J Urology* 1988; 61: 350—353.
11. Ekman P. Delay in diagnosis of testicular cancer. *Laekartidningen* 1980; 77: 4275—4277.
12. Rifkin MD, Kurtz AB, Pasto ME, Goldberg BB. Diagnostic capabilities of high resolution scrotal ultrasonography: prospective evaluation. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 13—19.
13. Fowler RC, Chennells PM, Ewing R. Scrotal ultrasonography: a clinical evaluation *Br J Radiol* 1987; 60: 649—654.
14. Hamm B. Zuverlässigkeit der Scrotalsonographie (wissenschaftliche Daten), V: Hamm B, Fobbe F, Kramer W, Diekmann KP eds. *Sonographische Diagnostik des Skrotalinhalts*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1991: 117—119.
15. Horstmann WG, Melson GL, Middleton WD in sod. Testicular tumors: Findings with Color Doppler US, *Radiology* 1992; 185: 733—737.
16. Incidenca raka v Sloveniji 1984. *Onkološki inštitut, Ljubljana*, 1988.
17. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Depue RH. Epidemiology of testis cancer. V: Skinner DG, ed. *Urological cancer*. Grune & Stratton: New York, 1983, 237—250.
18. Einhorn LH. Chemotherapy of disseminated testicular cancer. V: Skinner DG, ed. *Urological cancer*. Grune & Stratton, New York, 1963, 315—333.
19. Mašera A, Ovčak Z. Patologija sečnih poti in moškega spolovila. *Supl. 20-II. Med Razgl* 1981; 20: 102—147.
20. Bredael JJ, Vugrin D, Whitmore WF Jr. Selected experience with surgery and combination chemotherapy in the treatment of nonseminomatous testis tumors. *J Urol* 1983; 129: 985—988.
21. Fraley EE, Lange PH, Kennedy BJ. Germ-cell testicular cancer in adults. *New Engl J Med* 1979; 301: 1370—1377.
22. Schwerk WB, Schwerk WN, Rodeck G. Testicular tumors: prospective analysis of real time US patterns and abdominal staging. *Radiology* 1987; 164: 369—374.



23. Tackett RE, Ling D, Catalona WJ, Melson GL. High resolution sonography in diagnosing testicular neoplasms; clinical significance of false positive scans. *J Urol* 1986; 135: 494—496.
24. Pienkos EJ, Jablovsk WR. Secondary testicular tumors. *Cancer* 1972; 30: 481—485.
25. Phillips G, Kumari-Subaya S, Sawitsky A. Ultrasonic evaluation of the scrotum in lymphoproliferative disease. *J Ultrasound Med* 1987; 6: 169—175.
26. Hamm B, Fobbe F, Loy V. Testicular cysts: differentiation with US and clinical findings. *Radiology* 1988; 168: 19—23.
27. Gooding GAW, Leonhardt W, Stein R. Testicular cysts: US findings. *Radiology* 1987; 163; 537—538.
28. Boetes C, Strikj SP, van Dijk Azn R, Oosterhof GON. Ultrasonography of testicular neoplasms. *J Med Imaging* 1989; 3: 152—160.

# **ODKRIVANJE METASTAZ MALIGNIH TUMORJEV NA MODIH IN ZAMEJEVANJE BOLEZNI Z RENTGENSKIMI DIAGNOSTIČNIMI METODAMI**

*Jurij Us*

Raka na modih lahko hitro odkrijemo. Zaradi sramežljivosti, predvsem pa zaradi nepoznavanja nevarnosti tega, sicer ozdravljivega obolenja prihajajo bolniki po pomoč k zdravniku običajno pozno. Če k temu prištejemo še trditve, da mnogi zdravniki na maligno bolezen niti ne pomislijo, ni nič čudno, da večino teh bolnikov zdravijo sprva pod domnevo vnetja, varikokele, hidro-kele ali kakega drugega nemalignega obolenja. Šele potem, ko prvo predpi-  
sano zdravljenje ni bilo uspešno, napotijo bolnika k ustreznemu specialistu. V skupini 117 bolnikov z rakom na modu, ki sem jih obravnaval, je bila najkrajša zamuda 3, najdaljša pa 6 mesecev.

Po podatkih Registra raka je malignih tumorjev na modih do 2 % vseh malignih tumorjev pri moških. Njihova incidenca je torej razmeroma majhna, približno 3 na 100 000. Značilnost teh malignih tumorjev je, da zasevajo zelo zgodaj, in to prvenstveno v regionalne retroperitonealne bezgavke iste strani telesa, na kateri je obolelo modu. Večina bolnikov z malignim tumorjem na modu prihaja pozno na zdravljenje, saj nahajamo pri večini zasevke v regionalnih bezgavkah. Neredko pa se razvijejo v pljučih, možganih ali drugih parenhimskih organih ali skeletu, medtem ko jih v regionalnih bezgavkah ni. To se zgodi tedaj, kadar maligni tumor vrašča v krvne žile ali če so odprte limfo-venske anastomoze.

Ugotovitev zasevkov za bolnika ne pomeni že tudi slabe prognoze. Z razvojem kemoterapije se je prognoza za ozdravitev teh bolnikov izrazitoboljšala.

Zasevke malignih tumorjev na modu v retroperitonealnih bezgavkah danes odkrijemo že z ultrazvokom (UZ) ali z računalniško tomografijo (CT) oz. z magnetno resonanco (MR). Klasične rentgenske metode, kot so retro-pnevmoperitonej, kavografija spodnje vene kave, limfografija (LG), so bolj ali manj zgodovinske diagnostične metode. Danes uporabljamo limfografijo le pri bolnikih s seminomom za določitev obsevalnih polj.

Naloga rentgenologa pri zamejevanju bolezni pri bolnikih z malignim tumorjem na modu je danes drugačna kot pred 10 leti. Po doktrini, ki velja na Onkološkem inštitutu, vsem bolnikom pred nastopom zdravljenja rentgensko slikamo torakalne organe; če je potrebno, naredimo tudi tomografijo. Ocenjujemo pljučni parenhim, bezgavke v hilusih, traheobronhialnih predelih oz. v mediastinumu. Pri ocenjevanju moramo biti natančni. Med zdravljenjem kontroliramo stanje torakalnih organov prvo leto na 2 meseca, drugo leto na 4 mesece, po 5. letu pa 2-krat letno. Če se med zdravljenjem pojavijo novi zasevki, spremljamo njihov razvoj. Tudi med kemoterapijo kontroliramo stanje torakalnih organov, sledimo dinamiki zasevkov. Po operativni odstranitvi

ugotovljenih zasevkov v pljučih kontroliramo uspešnost operativnega zdravljenja.

Ko rentgenolog najde zasevke v torakalnih organih pri sicer navidezno zdravem moškem, mora pomisliti na možnost malignega tumorja na modu.

Zavedati se moramo, da so maligni tumorji na modih danes večinoma ozdravljivi.

Kdor želi več informacij, jih najde v Manual of Clinical Oncology, Springer Verlag, 1990.

# **POMEN RAČUNALNIŠKE TOMOGRAFIJE V DIAGNOSTIKI TUMORJEV NA MODIH**

Erika Brenčič

## **Uvod**

Razvoj slikovnih diagnostičnih metod je prispeval k zgodnjemu odkrivanju in s tem izboljšanju poteka bolezni tumorjev na testisu.

Najpomembnejše slikovne diagnostične metode so:

- pregledna slika pljuč in srca,
- ultrazvočna preiskava (UZ),
- limfografija pri izbranih bolnikih,
- računalniška tomografija (CT),
- magnetna resonanca (MRI).

Uporaba nekaterih izmed teh slikovnih metod je pri odkrivanju primarnega tumorja omejena.

S pravilno izbiro slikovne diagnostične metode odkrijemo majhne zasevke in tako dobimo podatke o razširjenosti bolezni. To je pomembno za načrtovanje zdravljenja, zlasti pri bolnikih z večjo razširjenostjo bolezni.

S kontrolnimi preiskavami med zdravljenjem bolnikov z zasevki prikažemo uspešnost zdravljenja, prisotnost rezidualne bolezni in relaps bolezni.

Računalniška tomografija kot slikovna diagnostična metoda je z uporabo visoko zmogljivih aparaturno sposobna prikazati že zelo majhne spremembe.

Ta preiskava prikaže bezgavke že v velikosti 5 mm z gostoto solidnega tkiva (1). Sprememba velikosti bezgavke razkrije lokalizacijo bolezenske spremembe. Gostota tako spremenjene bezgavke velikokrat ostane nespremenjena, zato razlikovanje med normalno in bolezensko prizadeto bezgavko ni možno. Gostota tumorja je lahko enaka gostoti normalnega tkiva (2).

Veliki zasevki povzročajo odmik sosednjih organov in s tem pojav kliničnega znaka bolezni.

## **Rezultati računalniške tomografije pri bolnikih s tumorjem na testisu**

V letu 1991 smo s to preiskavo pregledali 16 bolnikov s tumorjem na testisu. Pri 6 bolnikih je bila histološka diagnoza embrionalni karcinom. Najstarejši bolnik je bil star 38 let, najmlajši 19 let. Štirje bolniki so umrli.

Pri 5 bolnikih smo naredili le eno preiskavo z računalniško tomografijo.

Glede na klinični potek bolezni so kontrolne preiskave sledile v 2- do 6-mesečnih presledkih.

Računalniška tomografija je zajela toraks in abdomen. Pri 2 bolnikih smo s to metodo naredili tudi pregled glave.

Pri 3 bolnikih računalniška tomografija toraksa in abdominalna v času odkritja bolezni ni pokazala razširjenosti bolezenskega procesa.

Zasevke v pljučnem parenhimu v velikosti 1 do 3 cm je imelo 7 bolnikov; 2 izmed njih pa še povečane bezgavke v zgornjem mediastinumu.

Pri 15 bolnikih smo pregledali tudi abdomen, vendar pri 2 izmed njih nismo opazili bolezenskega procesa.

Tumorji v abdomnu so bili lokalizirani v retroperitoneju. Lokalizacijo, velikost in gostoto tumorjev pojasnjujeta tabeli a in b.

Pri enem bolniku so bili prisotni zasevki v jetrih s spremljajočo difuzno okvaro jetrnega parenhima.

Pri kontrolnih preiskavah z računalniško tomografijo smo videli, da so bili pri 5 bolnikih zasevki v pljučih manjši, tako po velikosti kot po številu. Pri 2 bolnikih so po zdravljenju izginili.

Pri kontrolnih preiskavah abdominalna smo videli, da so tumorske mase pri 3 bolnikih izginile, medtem ko so se pri preostalih zmanjšale za 1/3 do 1/2 prvotne velikosti. Gostota teh tumorjev se ni spremenila.

Pri 2 bolnikih je po 6 mesecih po zdravljenju prišlo do epileptičnega napada. Preiskava glave z računalniško tomografijo je v obeh primerih pokazala zasevke v možganih.

Dругih organskih sprememb pri vseh 16 bolnikih nismo opazili.

Tabela a. *Razporeditev retroperitonealnih bezgavk*

Bezgavke v retroperitoneju	Lokalizacija	Ledvični hilus
desno	5	
levo	8	
nad ledvičnim hilusom		2
pod ledvičnim hilusom		9
v ledvičnem hilusu		2

Tabela b. *Razporeditev bezgavk po velikosti in gostoti*

Bezgavke v retroperitoneju	Velikost	Gostota
do 2 cm	3	
do 5 cm	7	
do 7 cm in več	3	
solidna		10
mešana		2
cistična		1

## Razprava in sklep

Preiskava toraksa in abdomna z računalniško tomografijo pomeni izhodišče za zamejitev in zasledovanje bolezni.

### Zamejitev bolezni

Za zdravljenje bolnika s tumorjem na testisu je pomembna zamejitev bolezni. Računalniška tomografija omogoča prikaz širjenja zasevkov po limfnih poteh v abdomnu in toraksu. Prizadetost retroperitonealnih bezgavk je lahko različna glede na pot širjenja in podatek, kateri izmed testisov je prizadet.

Pri približno 20 % bolnikov opazimo prizadetost bezgavk na levi strani pri tumorju desnega testisa (3).

Zaradi anatomskega poteka limfnih poti in različic bomo lahko pri preiskavi z računalniško tomografijo opazili:

- spremenjene bezgavke med ledvičnim hilusom in bifurkacijo aorte pri tumorju desnega testisa,
- spremenjene paraaortalne bezgavke desno nad ledvičnim hilusom pri tumorju levega testisa,
- prizadete retrokruralne bezgavke zaradi direktnega širjenja malignega procesa iz bezgavk nad ledvičnim hilusom,
- širjenje procesa nad prepono, ki poteka prek duktus toracikusa v supra-klavikularne bezgavke in bezgavke v zgornjem mediastinumu,
- spremenjene bezgavke v zadnjem mediastinumu in pod razcepiščem tracheje (z direktnim širjenjem prek prepone).

Na rezultat preiskave z računalniško tomografijo lahko vplivajo tako tehnična opremljenost kot izkušnost preiskovalca. Husband (3) opisuje, da so lahko pri 20 do 30 % bolnikov s prvim stadijem bolezni že prisotne spremenjene retroperitonealne bezgavke, ki jih ne prikaže nobena slikovna metoda.

Računalniška tomografija toraksa je nadomestila tomografijo. Poleg spremenjenih bezgavk v mediastinumu prikaže tudi metastaze v pljučnem parenhimu že v velikosti 3 do 4 mm. Preiskava ima tudi svoje omejitve, saj lahko okrogle lezije odsevajo le granulome. V primeru solitarne lezije naj bi preiskavo pred načrtovanim operativnim zdravljenjem ponovili.

Pri bolnikih s tumorji testisov pri preiskavi z računalniško tomografijo vidimo tudi prizadetost drugih organov:

- zasevke v jetrnem parenhimu kot dobro omejene zgostitve različne gostote, tudi cistične;
- pri bolnikih z agresivno diseminacijo bolezni tudi zasevke v možganih;
- zasevki so lahko lokalizirani v ledvicah, vranici, nadledvičnih žlezah, želodcu, perikardu;
- redko je prizadet skelet.

## Zasledovanje uspešnosti zdravljenja

Čas in pogostnost kontrolnih preiskav sta različna glede na začetni stadij bolezni in odgovora na zdravljenje. Rezultati kontrolnih preiskav so zelo pomembni za načrtovanje operativnega zdravljenja.

Pri zasledovanju uspešnosti zdravljenja metastaz tumorja na testisu je pomembno, da z računalniško tomografijo lokaliziramo reziduuum, izmerimo njegovo velikost in ugotovimo razmerje do sosednjih organov. Gastota tkiva se v zasevku po zdravljenju lahko spremeni ali ostane nespremenjena.

Pri preiskavi opažamo, da so zasevki seminomskega tipa tumorja v regresiji. Gastota tumorja ostaja solidna in pri nadaljnjih kontrolah kaže minimalne spremembe.

Zasevki neseminomskega tipa tumorja so po zdravljenju lahko solidne zgostitve, manjše ali večje tekočinske zgostitve ali pa popolnoma izginejo.

Za oceno uspešnosti zdravljenja je pomembna ugotovitev, ali je reziduuum maligno aktiven ali ne. Različne reziskave (1, 2) ugotavljajo, da mase z manjšo gostoto verjetno ne vsebujejo več aktivnega malignega tkiva, toda (3) posamezni pozitivni primeri pomenijo kljub temu prisotnost malignosti.

Klasično rentgensko slikanje pljuč in srca prikaže dinamiko bolezni v mediastinumu in pljučnem parenhimu. Pred načrtovanim operativnim posegom v toraksu prikažemo z računalniško tomografijo tudi spremembe, ki sicer niso bile vidne na pregledni sliki pljuč in srca.

## Težave pri razlagi izvidov preiskave

Pri ocenjevanju uspešnosti zdravljenja velikokrat naletimo na določene težave v razlagi sprememb v toraksu in abdomnu. Fibrozo, ki nastane po obsevanju ali kemoterapiji, lahko zamenjamo za tumorjev reziduuum ali za recidivni tumor (4). Aspiracijska biopsija v takšnih primerih pojasni naravo spremembe, zlasti pri bolnikih z negativnimi tumorskimi označevalniki.

Preiskava toraksa z računalniško tomografijo prikaže pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, hiperplazijo timusa (3, 5). V tem primeru je razlikovanje med povečanim timusom in povečanimi bezgavkami nemogoče.

Z računalniško tomografijo prikazani tumorji v toraksu ali abdomnu omogočajo široko diferencialnodiagnostično izbiro. S tem se povečuje tudi možnost napačne razlage. Z aspiracijsko biopsijo in histološko klasifikacijo pojasnimo tip tumorja.

Ekstragonadni tumorji v toraksu in abdomnu so po lokalizaciji in gostoti podobni zasevkom tumorjev na testisu. Pri razlagi rezultatov preiskave z računalniško tomografijo moramo upoštevati tudi možnost pojava tumorja te vrste.

## Magnetna resonanca

Preiskava omogoča boljše opredelitev povečanih in metastazno spremenjenih bezgavk. Omogoča prikaz sprememb v več ravninah in s tem večjo natančnost pri meritvah velikosti, ter razmerij s sosednjimi organi, zlasti žilnimi strukturami. Razlikovanje med benigno in maligno spremenjenimi bezgavkami še vedno ostaja problem in obenem izziv za raziskovalce.

## Literatura

1. Stomper PC, Fung CY, Socinski MA, Jochelson MS, Garnick MB, Richie JP. Detection of retroperitoneal metastases in early-stage nonseminomatous testicular cancer: Analysis of different CT criteria. *AJR* 1987; 149: 1187—90.
2. Lien HH, Stenwig AE, Ous S, Fossa SD. Influence of different criteria for abnormal lymph node size on reliability of computed tomography in patients with nonseminomatous testicular tumor. *Acta Radiol Diagn* 1986; 27 (2): 199—203.
3. Husband J. Advances in tumor imaging. V: Horwich A ed. *Testicular cancer: Investigation and management*. Chapman and Hall, 1991: 1—31.
4. Stomper PC, Jochelson MS, Garnick MB, Richie JP. Residual abdominal masses after chemotherapy for nonseminomatous testicular cancer: Correlation of CT and histology. *AJR* 1985; 145: 743—6.
5. Kissin CM, Husband JE, Nicholas D, Eversman W. Benign thymic enlargement in adults after chemotherapy: CT demonstration. *Radiology* 1987; 163: 67—70.



# KLINIČNI STADIJ IN PROGNOŠTIČNI DEJAVNIKI PRI TUMORJIH NA MODIH

Marjeta Stanovnik

Pred začetkom zdravljenja je pri vsakem bolniku nujno potrebno ugotoviti obsežnost bolezni, to pomeni določiti klinični stadij. Zato mora vsak bolnik opraviti vrsto preiskav, kot so: rtg. pljuč, ultrazvočna preiskava trebuha, računalniška tomografija prsnega koša in trebuha, bipedalna limfografija (samo pri seminomu) in določitev tumorskih označevalnikov v serumu. V svetu poznamo danes najmanj 6 različnih kliničnih klasifikacij stadijev bolezni. Vsaka večja institucija že ima svojo. Zaradi lažjega razumevanja bomo predstavili našim možnostim prilagojeno razdelitev po stadijih in podstadijih, ki jo uporabljajo v londonskem Royal Marsden Hospitalu (slika 1).

Slika 1. Razdelitev po stadijih (prirejeno po merilih omenjenega Royal Marsden Hospitala)

Stadij I.	— tumor omejen na testis
Stadij I.	M — pozitivni tumorski označevalniki po orhiektomiji
Stadij II.	— zasevki v retroperitonealnih bezgavkah
A	— manj kot 2 cm
B	— 2 do 5 cm
C	— več kot 5 cm
Stadij III.	— zasevki v bezgavkah nad trebušno prepono
O	— brez zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah
A, B, C	— kot pri stadiju II.
Stadij IV.	— zasevki v parenhimskih organih (pljučih, jetrih, centralnem živčnem sistemu)

Podstadiji so določeni po prizadetosti posameznih organov, številu in velikosti zasevkov.

Zaradi poenostavitve, lažje preglednosti in ustreznega načrtovanja zdravljenja lahko bolnike razdelimo tudi v takšne z minimalno lokoregionalno boleznijo in ugodno prognozo (stadij od I. do II. B) in takšne z napredovalo boleznijo ter slabo prognozo (od II. C do IV).

Za pravilno izbiro načina in intenzivnosti zdravljenja sta v zadnjem času vedno bolj pomembna določanje prognoštičnih kazalcev in ustrezna delitev bolnikov na takšne z boljšo in slabšo prognozo. Sodobna usmeritev onkološkega zdravljenja namreč teži k temu, da ob istih ali celo večjih učinkih

zdravila zmanjša toksične posledice zdravljenja. Tako bolniki z dobro prognozo ne potrebujejo najbolj intenzivnega in zato toksičnega zdravljenja, ki je pri bolnikih s slabimi prognozičnimi kazalci sicer nujno.

Tako kot uporablja različne delitve po kliničnih stadijih, ima vsaka večja institucija tudi svoja merila za določitev prognozičnih kazalcev. Med najpomembnejše slabe prognozične kazalce spadajo: čisti horiokarcinom, visok stadij, obsežni pljučni in mediastinalni zasevki, zasevki v jetrih, centralnem živčnem sistemu, obsežni zasevki v retroperitonealnih bezgavkah, ekstraganadni tumorji in visoke vrednosti tumorskih označevalnikov.

Ne nazadnje sta prognoza in uspeh zdravljenja odvisna tudi od ustanove, kjer se bolnik začne zdraviti. Večji centri z boljšimi diagnostičnimi možnostmi in več izkušnjami imajo boljše rezultate zdravljenja.

# KIRURŠKO ZDRAVLJENJE MALIGNIH TESTIKULARNIH TUMORJEV

Miloš Kralj

Kirurško zdravljenje malignih testikularnih tumorjev poteka v več fazah:

1. Odstranitev primarnega tumorja
2. Odstranitev vidnih ali skritih metastaz v bezgavkah retroperitonealnega prostora pri ne seminomskih tumorjih
3. Odstranitev ostankov metastaz v bezgavkah retroperitonealnega prostora pri ne seminomskih tumorjih po kemoterapiji
4. Odstranitev ostankov metastaz seminoma po kemoterapiji
5. Odstranitev oddaljenih metastaznih tumorjev

## **Odstranitev primarnega tumorja**

Maligni tumor testisa odstranimo tako, da napravimo radikalno orhidektomijo in sočasno visoko ligaturo semenskega povesma v predelu notranjega ingvinalnega obroča. Dostop je vedno ingvinalen. Ta postopek olajša odstranitev primarnega tumorja z najmanjšo možnostjo lokalnega recidiva, sočasno pa daje patologu potrebno tkivo za točno ugotovitev histološke diagnoze tumorja in presojo obsega lokalne invazije.

## **Odstranitev vidnih ali skritih metastaz v bezgavkah retroperitonealnega prostora pri ne seminomskih tumorjih**

Prve in druge faze operacije navadno ne napravimo sočasno. Šele ko dobimo točno patohistološko karakteristiko tumorja, se odločimo za nadaljnje zdravljenje. V primeru, ko gre za seminom, je navadno potrebno samo obsevanje ali kemoterapija, ker je ta tumor za radioterapijo in kemoterapijo zelo občutljiv. Če smo ga pravilno zdravili, to je z radikalno orhidektomijo, obsevanjem ali kemoterapijo, nadaljnje zdravljenje največkrat ni potrebno. Pri malignih testikularnih tumorjih, ki niso čisti seminomi, napravimo v drugi fazi kirurško eksploracijo retroperitonealnega prostora. Pri nas napravimo rutinsko v I., II. A in včasih tudi v II. B stadiju transabdominalno retroperitonealno limfadenektomijo. V II. A in II. B stadiju lahko naredimo kompletno obojestransko retroperitonealno limfadenektomijo, tako da odstranimo vse bezgavke ob aorti, veni kavi, med kavo in aorto ter ob iliakalnih žilah od ledvičnih hilusov navzdol vse do notranjih ingvinalnih obročev. Operacija je zelo radikalna in ima največkrat za posledico impotentio generandi (bolnik ima po njej normalno erekcijo in orgazem, vendar brez izliva semen). Pri tej radi-

kalni operaciji odstranimo tudi ganglije, ki so odgovorni za ejakulacijo. To je za bolnike, ki so v veliki večini mladi in želijo imeti otroke, velik problem za psihično kot seksualno življenje. Obsežne študije ob topografiji metastaziranja tumorjev na testisu, ki so bile opravljene med leti 1969 in 1980, so pokazale izredno važnost t.i. limfatičnega centra, ki leži za desni testis ob izlivu desne vene spermatike interne v veno kavo, in za levi testis ob izlivu leve vene spermatike interne v veno renalis. Metastaze testikularnih tumorjev se najprej pojavijo v limfatičnem centru, od koder se širijo navzdol in lateralno. V stadiju II. A so bezgavke manjše od 2 cm in niso nikoli opazili metastaz nad ledvičnimi žilami.

V stadiju II. B in II. C je metastaziranje nad ledvičnimi žilami zelo pogosto. Za klinično določitev stadija v retroperitonealnem prostoru so najvažnejše preiskave: ultrazvok abdomna, računalniška tomografija retroperitonealnega prostora in limfografija. Ker s temi metodami lahko določimo le večje metastaze od 1 cm, imamo zelo veliko lažnih negativnih rezultatov. Zato pri nas tudi bolnike v I. stadiju boleznii operiramo in napravimo t.i. selektivno limfadenektomijo, ki je nekakšna modifikacija enostranske limfadenektomije. Če ima bolnik tumor na desni strani, odstranimo parakavalne, prekavalne, retrokavalne in aortikokavalne bezgavke ter retroaortalne bezgavke; pri levostranskih tumorjih pa paraaortalne, retroaortalne in preaortalne bezgavke. Operacijo začnemo tako, da najprej odstranimo bezgavke limfatičnega centra in povečane bezgavke, ki jih pošljemo na t. i. zmrzli rez (zaledenelec). Če ta pokaže, da so pozitivne, naredimo pri nas kompletno obojestransko limfadenektomijo. Kadar so bezgavke negativne, pa naredimo selektivno limfadenektomijo. S tem ohranimo torakolumbalne parasimpatične ganglije druge strani od Th 12 do L III, ki so odgovorni za ejakulacijo. Pri tej operaciji moramo biti namreč zelo previdni, kajti ni tako radikalna kot obojestranska limfadenektomija. Prednosti selektivne limfadenektomije sta ohranitev ejakulacije in manjši poseg.

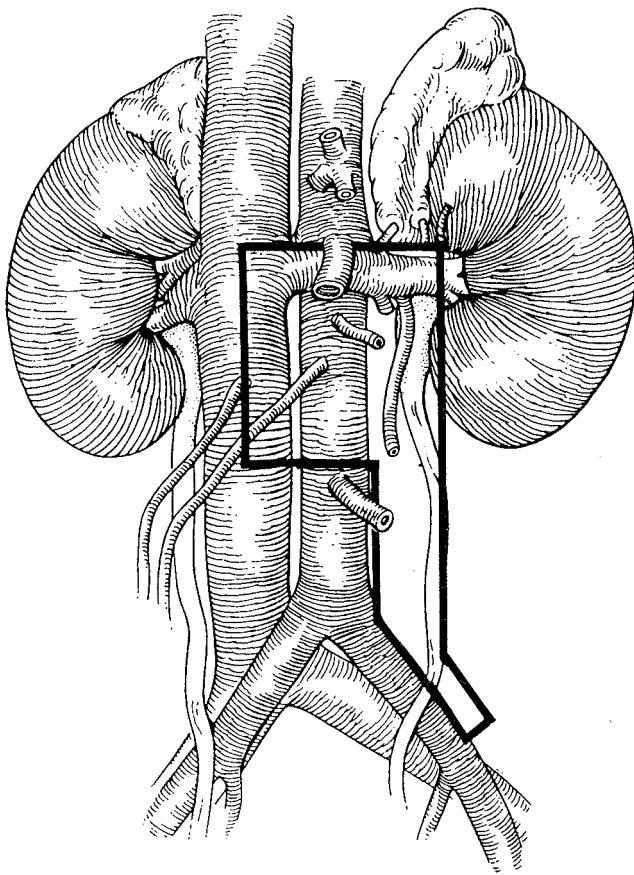
Za selektivno limfadenektomijo morajo biti izpolnjeni naslednji štiri pogoji:

1. Bezgavke v retroperitonealnem prostoru ne smejo biti makroskopsko povečane,
2. pred orhidektomijo ne sme biti napravljena nobena operacija v ingvinskrotalnem predelu,
3. pri histološki preiskavi po orhidektomiji ne sme biti preraščanja tumorja v epididimis, funikulus ali skrotalno steno,
4. med operacijo moramo histološko pregledati bezgavke. Bezgavke iz mejnega področja morajo biti brez metastaz.

Po selektivni limfadenektomiji je ohranjena ejakulacija pri prek 75 % bolnikov.

Pri bolnikih z neseminomskimi tumorji testisa v I. in II. A stadiju delamo zadnji dve leti t. i. **superselektivno limfadenektomijo** (nervensparende lymphadenektomie). Na strani tumorja odstranimo vse bezgavke kot pri selektivni limfadenektomiji, pred tem pa prepariramo in izoliramo vse simpatične živce in jih na ta način ohranimo. Pri nas smo naredili že 11 takih operacij in vsi bolniki imajo normalno ejakulacijo.

Slika 1. *Selektivna levostranska limfadenektomija retroperitonealnih bezgavk*



Slika 2. *Selektivna limfadenektomija desnih retroperitonealnih bezgavk*

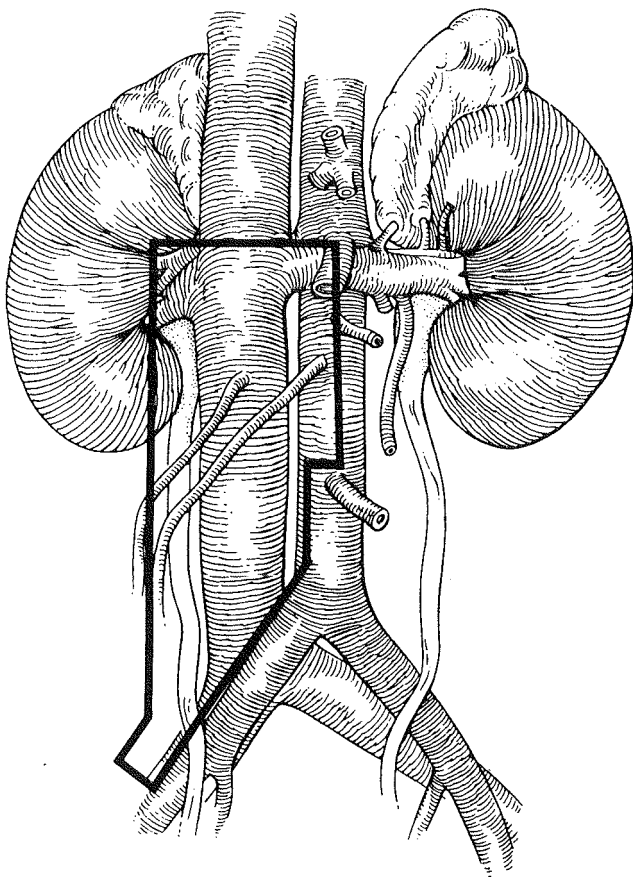
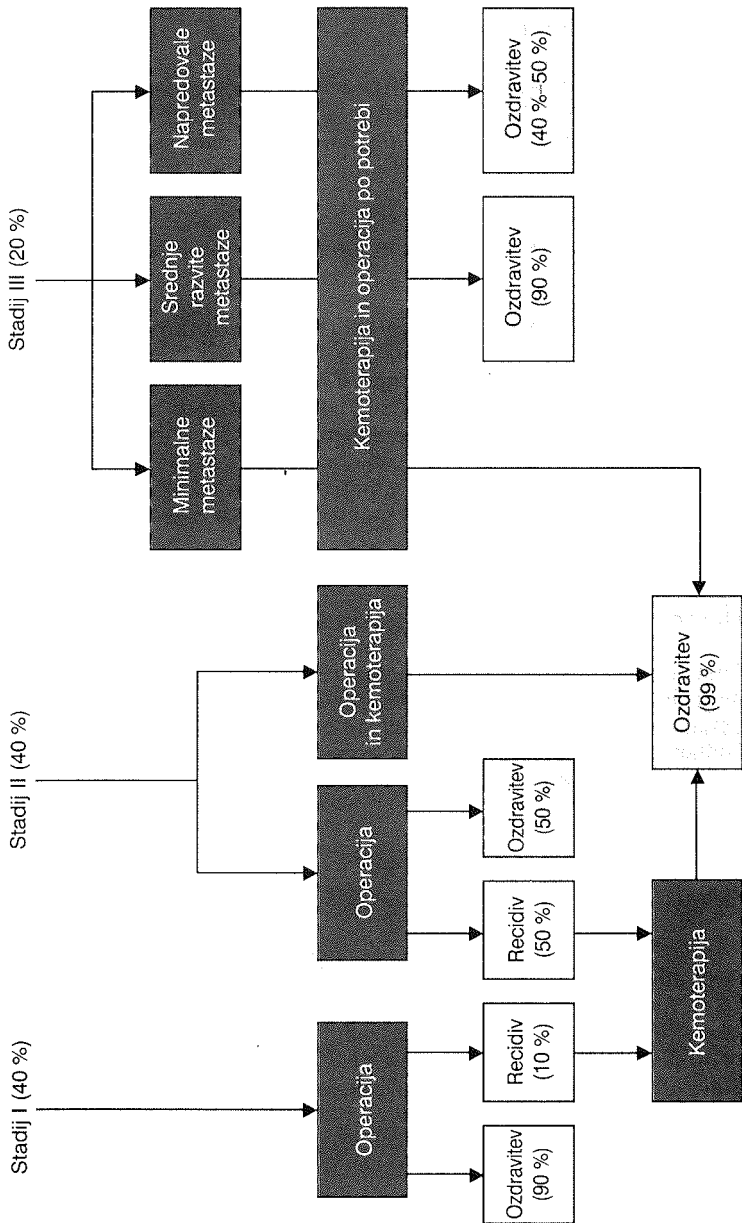


Tabela 1. Zdravljenje neseminomskih testikularnih tumorjev po stadijih



## **Odstranitev ostankov metastaz v bezgavkah retroperitonealnega prostora pri neseminomskih tumorjih po kemoterapiji (bolniki v III. in IV. stadiju bolezni)**

Kemoterapija pri neseminomskih germinalnih testikularnih tumorjih je danes zelo uspešna. Po 2 do 3, včasih tudi po 4 citostatičnih kurah oddaljene metastaze izginejo, tumorske mase retroperitonealno se zmanjšajo, tumorski markerji pa normalizirajo. V teh primerih napravimo pri bolnikih v III. in IV. stadiju kompletno obojestransko limfadenektomijo. Napravimo jo zato, ker nismo popolnoma prepričani, ali je citostatik tumor popolnoma uničil in če v centru navadno nekrotičnega tumorja ni več še živih celic.

## **Odstranitev preostankov metastaz seminoma po kemoterapiji**

Pri zelo velikih seminomskih metastazah v retroperitonealnem prostoru (stadij II. C) in če po 3 ali 4 citostatičnih kurah tumor ne izgine popolnoma, operativno odstranimo preostanek seminomskega tumorja. Kompletno limfadenektomije ne delamo, ker je navadno ves retroperitonej fibrozno spremenjen zaradi citostatikov. Pri kompletni limfadenektomiji smo imeli v teh primerih vedno velike težave in močne krvavitve zaradi lediranja velikih retroperitonealnih žil.

## **Odstranitev oddaljenih metastatičnih tumorjev**

Testikularni tumorji zelo radi metastazirajo v pljuča. Po citostatičnih kurah metastaze v pljučih največkrat izginejo. Če kak solitaren tumor vendarle ostane v pljučih, ga lahko operativno odstranimo. Prav tako odstranimo tudi solitarne tumorje iz jeter, vendar so metastaze v jetrih zelo redke. Metastaziranje v možgane je tudi zelo redko, zato teoretično obstaja odstranitev tumorja iz možganov.

## **Sklep**

Kirurški poseg pri malignih testikularnih tumorjih je osnovno zdravljenje. Odstranitev primarnega tumorja je lahko že zadostna operacija, če se tumor še ni razširil v retroperitonealni prostor. V to pa nismo nikoli prepričani, kajti izkušnje kažejo, da 37 % testikularnih tumorjev že ima metastaze, ko bolnik prvič pride k zdravniku. Zato pri neseminomskih germinalnih testikularnih tumorjih vedno napravimo še limfadenektomijo. To je naše mišljenje. V mnogih centrih ne operirajo tumorjev v I. stadiju, temveč jih samo opazujejo. Naša izkušnja kaže, da smo pri 20 % bolnikov, katerim smo sicer diagnosticirali I. stadij, kasneje našli metastaze v retroperitonealnih bezgavkah, torej so bili dejansko v II. A stadiju. Svetujemo, da pri teh bolnikih napravimo selektivno ali superselektivno limfadenektomijo z ohranitvijo simpatičnega živčevja, kar



ni noben velik poseg, vendar bolnikom ohranimo ejakulacijo, sebi pa omogočimo prepričanje o pravilnem stadiju bolezni. V II. A in II. B stadiju napravimo obojestransko retroperitonealno limfadenektomijo po modificirani metodi, ki ni tako radikalna kot klasična retroperitonealna limfadenektomija. Če so retroperitonealne bezgavke močno povečane (stadij II. B, II. C) ali ima bolnik oddaljene metastaze, damo najprej 2 kuri citostatikov in nato napravimo kompletno retroperitonealno limfadenektomijo.

Literatura je na voljo pri avtorju.

## ZDRAVLJENJE TUMORJEV NA MODIH S CITOSTATIKI

*Marjeta Stanovnik*

Danes spadajo germinalni tumorji na modih v skupino visoko ozdravljivih rakov. Če ne upoštevamo razsežnosti bolezni, jih ozdravi okoli 85 do 90 %. Z boljšimi diagnostičnimi postopki in novimi zdravili pa lahko pričakujemo, da se bo ta odstotek še povečal. Cilj sodobnega zdravljenja in boljših diagnostičnih postopkov je doseči najboljši terapevtični indeks, kar pomeni največjo učinkovitost ob najmanjši toksičnosti.

Načrtovanje zdravljenja je določeno za vsakega bolnika posebej, glede na seminomsko ali neseminomsko histološko vrsto germinalnega tumorja in upoštevajoč najvažnejše prognostične kazalce, ki smo jih že našli.

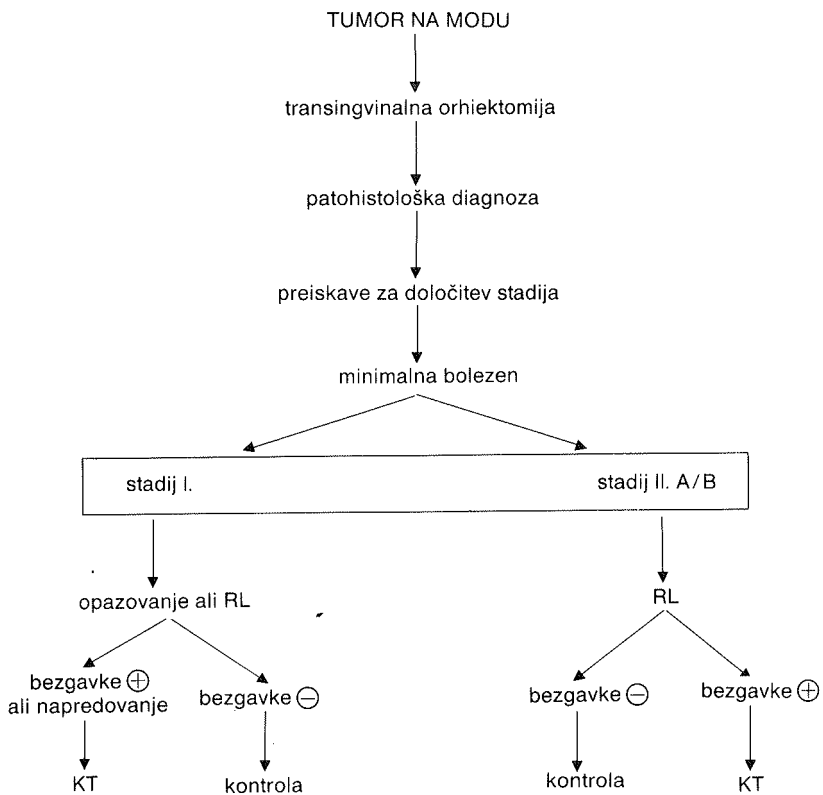
Germinalni tumorji so močno občutljivi za obsevanje in citostatike. Čeprav je bilo že dosedanje zdravljenje uspešno, se še vedno odpirajo nove možnosti v zdravljenju zgodnjih stadijev in napredovale bolezni. Danes pomenijo največjo dilemo v zdravljenju zgodnji stadiji (I., II. A in II. B) seminomskih in neseminomskih tumorjev. Še vedno ni ugotovljen najboljši način zdravljenja: izbiramo med obsevanjem (za seminome) in retroperitonealno limfadenektomijo (za neseminome) ter med samim opazovanjem ali dodatnim kratkim zdravljenjem s citostatiki. Končni rezultati vseh naštetih načinov zdravljenja so namreč enaki, različne so le toksične posledice zdravljenja (motnje ejakulacije, fibroze, alopecije, psihični stresi itd.).

Ob upoštevanju vseh prognostičnih kazalcev je za dokončno odločitev o načinu zdravljenja seminomskih in neseminomskih tumorjev v začetnem stadiju bolezni pomembna tudi možnost redne kontrole ter optimalnih diagnostičnih, rentgenskih in laboratorijskih preiskav.

S citostatiki zdravimo bolnike z napredovalim seminomom in neseminomskim tumorjem v stadiju II, III in IV, kadar pri resekciji retroperitonealnih bezgavk najdemo zasevke ali kadar je bolezen že na začetku močno razširjena. Algoritem za zdravljenje neseminomskih tumorjev in napredovalih seminomov prikazujeta sliki 1. in 2.

Pri zdravljenju kombiniramo več vrst citostatikov, ki delujejo na različna obdobja celične delitve. Tako dosežemo s kombinacijo več citostatikov boljši učinek zdravljenja, na žalost pa tudi več toksičnih stranskih pojavov. Temu se skušamo izogniti tako, da kombiniramo citostatike, ki toksično delujejo na različne organe (kostni mozeg, sluznico, ledvične tubule itd.), z ustreznimi dozami pa uravnavamo resnost toksičnih stranskih pojavov. Kljub temu se ne moremo popolnoma izogniti okvaram zdravih tkiv, ker bi sicer bili predpisani odmerki zdravil prenizki in zato brez učinka na maligno celico.

Slika 1. Algoritem zdravljenja neseminomskih tumorjev in napredovalih seminomov na modih



Legenda

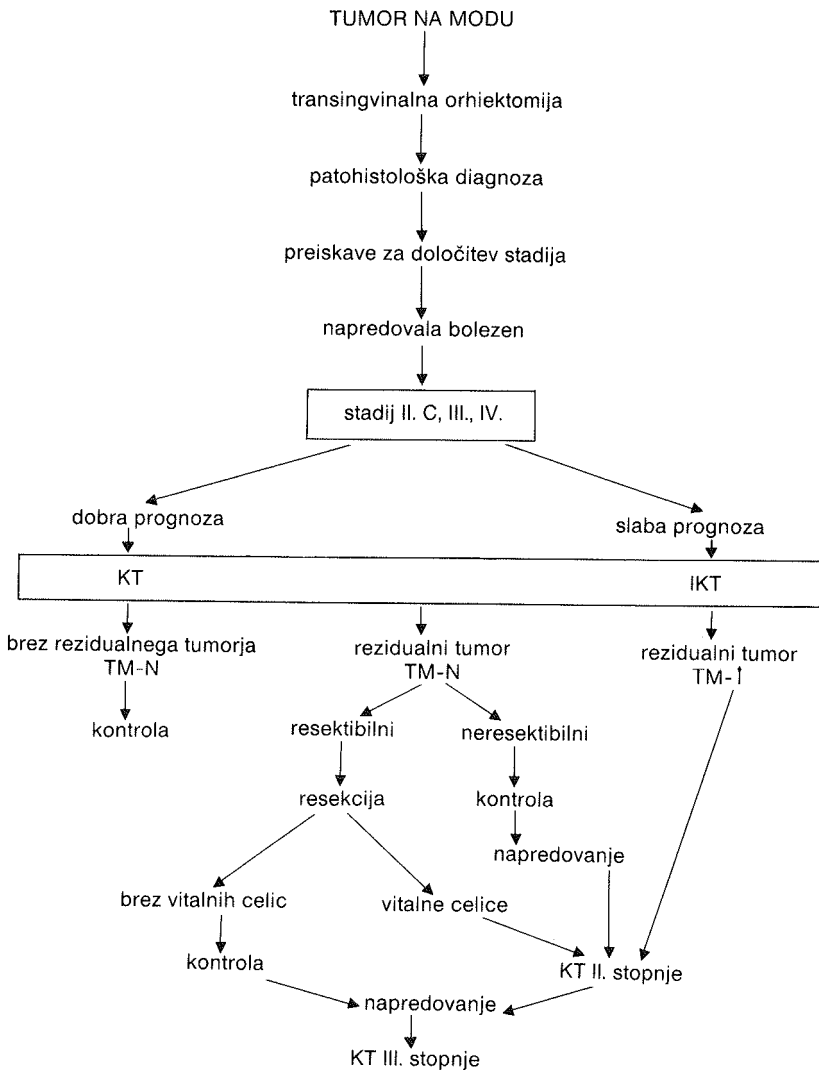
RL — retroperitonealna limfadenektomija (selektivna)

KT — citostatično zdravljenje, ki vsebuje cisplatin

⊕ — bezgavke z zasevki

⊖ — bezgavke brez zasevkov

Slika 2. Algoritem zdravljenja neseminomskih tumorjev in napredovalih seminomov na modih



Legenda

- KT — citostatično zdravljenje, ki vsebuje cisplatin
- IKT — intenzivno citostatično zdravljenje z uporabo rastnih faktorjev
- TM-N — normalni tumorski označevalniki
- ↑ — zvišani

Z odkritjem rastnih faktorjev smo dobili možnost, da se lahko izognemo hujši supresiji krvotvornih organov. Bolnik lahko dobi poln ali celo večji odmerek citostatikov. Po zaključku ciklusa pa z dodatkom rastnih faktorjev preprečimo granulocitopenijo ali celo trombopenijo. Tako se izognemo tudi podaljševanju presledkov med posameznimi cikli, kar vse prispeva k večjemu učinku zdravljenja.

Citostatiki, ki so pokazali največji učinek v zdravljenju germinalnih tumorjev na modih, so razvrščeni po učinkovitosti: cisplatin (karboplatin), etopozid, ifosfamid, bleomicin, vinblastin, vinkristin, ciklofosfamid, metotreksat, adriamicin. Pri prvem zdravljenju vedno uporabljamo kombinacije citostatikov, ki vsebujejo cisplatin.

## **Toksični stranski pojavi**

Najpogostnejši toksični učinki citostatikov so lahko takojšnji ali pozni. Med prve spadajo slabost in bruhanje (ki ju po uporabi antagonistov receptorjev 5HT<sub>3</sub> — zofrana in navobana — skoraj ni več), izpadanje las, zavrto delovanje kostnega mozga, razjede sluznic, preobčutljivostne reakcije, akutna ledvična odpoved. Med pozne toksične učinke uvrščamo pljučno in kožno fibrozo, okvaro sluha in perifernih živcev, kronična zaprtja, okvaro miokarda in zmanjšano delovanje ledvic.

Če je zdravljenje osnovne bolezni uspešno, škodljivi stranski učinki zdravil običajno ne zapustijo trajnih posledic. Bolniki so ponovno sposobni za delo po 2 do 6 mesecih po končanem zdravljenju.

Bolniki morajo hoditi na redne preglede še najmanj 5 let po končanem zdravljenju. Spremljamo klinični status, rentgenski pregled pljuč, tumorske označevalnike, ultrazvočno preiskavo ali računalniško tomografijo prsnega koša in trebuha. Možnost, da se bo bolezen ponovila, je največja v prvem in drugem letu zdravljenja. Bolnike pregledujemo prvo leto vsaka dva meseca, drugo leto vsake tri do štiri mesece, tretje in četrto leto na pet do šest mesecev, peto leto na 6 do 12 mesecev in po petem letu najmanj enkrat letno.

Literatura je na voljo pri avtorici.

# RADIOTERAPIJA MALIGNIH TUMORJEV NA MODIH

*Franc Marolt*

## Uvod

Rak na modu je redka bolezen, saj je teh bolnikov le približno 1 % od vseh na novo odkritih bolnikov z rakom. Kljub temu so to najpogostnejši malignomi pri moških v starosti od 15 do 35 let. Bolnike z malignimi tumorji germinalnega epitela mod delimo po histološki sliki in glede na (predvideno) zdravljenje na dve skupini:

- a) bolniki s seminomom in
- b) preostali bolniki z rakom na modu.

V prvi skupini je 40 do 50 % teh bolnikov.

Osnovna pogoja za pravilno načrtovanje zdravljenja sta natančna histološka diagnoza in določitev stadija bolezni. Namen zdravljenja je pri vseh bolnikih z rakom na modu ozdravitev, ki jo dosegamo z veliko verjetnostjo posebno pri bolnikih z začetnimi stadiji bolezni. To velja tudi za vse s seminomom, ki jih obsevamo.

Ugotavljamo, da so rezultati odlični in bistveno boljši od zdravljenja bolnikov z večino drugih vrst raka. Kljub temu iščemo še ustrežnejše metode: v začetnih stadijih želimo doseči enake rezultate na enostavnejši način, v napredovalih pa povečati verjetnost za ozdravitev z novimi kombiniranimi postopki.

Seminom je radiosenzibilni tumor. Ker je širjenje tumorja tipično in ker ugotovimo bolezen pri večini bolnikov v začetnih stadijih, je radioterapija že desetletja najpogostnejši način njihovega zdravljenja. Bolnike z neseminomskimi tumorji pa obsevamo izredno redko. Zato v nadaljevanju prispevka obravnavam le radioterapijo pri seminomu.

## Indikacije za radioterapijo

### Stadij I

Tej skupini bolnikov obsevamo preventivno predel istostranskih iliakalnih bezgavk in paraaortne bezgavke do vključno Th 12. Obsevalno območje zajame tudi brazgotino po ingvinalni orhiektomiji. Namen obsevanja je sanacija mikrometastaz v retroperitonealnih bezgavkah. Verjetnost za prizadetost bezgavk je približno 15 %, o čemer sklepamo na osnovi študij v zadnjih letih, ko so po orhiektomiji poskušali opustiti preventivno obsevanje in zdraviti le bolnike, pri katerih je bil ugotovljen kasnejši relaps bolezni. Za rutinsko

zdravljenje v stadiju I še vedno priporočamo obsevanje, ker se sicer srečujemo z naslednjimi težavami: redni kontrolni pregledi in preiskave so potrebni pri vseh bolnikih najmanj pet let; relaps v začetni fazi težko odkrijemo, ker tumorski markerji pri seminomu niso dovolj senzibilni; bolniki živijo ves ta čas v strahu pred poslabšanjem bolezni in ob relapsu lahko ugotavljamo tudi oddaljene zasevke.

## **Stadij II**

Obsevanje je kot monoterapija indicirano tudi pri potrjenih začetnih limfogennih zasevkih v retroperitonealnih bezgavkah. Zdravljenje je podobno kot pri bolnikih s stadijem I, s tem da prizadete bezgavke obsevamo z nekoliko večjo dozo. Še vedno ostaja odprto vprašanje o pomenu kasnejšega preventivnega obsevanja bezgavk v predelu mediastinuma in supraklavikularno. Za ta način zdravljenja se odločamo individualno pri posameznih bolnikih. Prav tako ostaja odprto vprašanje, pri koliko napredovali bolezni v drugem stadiju naj začnemo zdravljenje s kemoterapijo in nato dodatno obsevamo prizadete bezgavke.

## **Stadij III**

Zdravljenje začnemo s polikemoterapijo in nato dodatno obsevamo prizadete regije z ugotovljenimi zasevki.

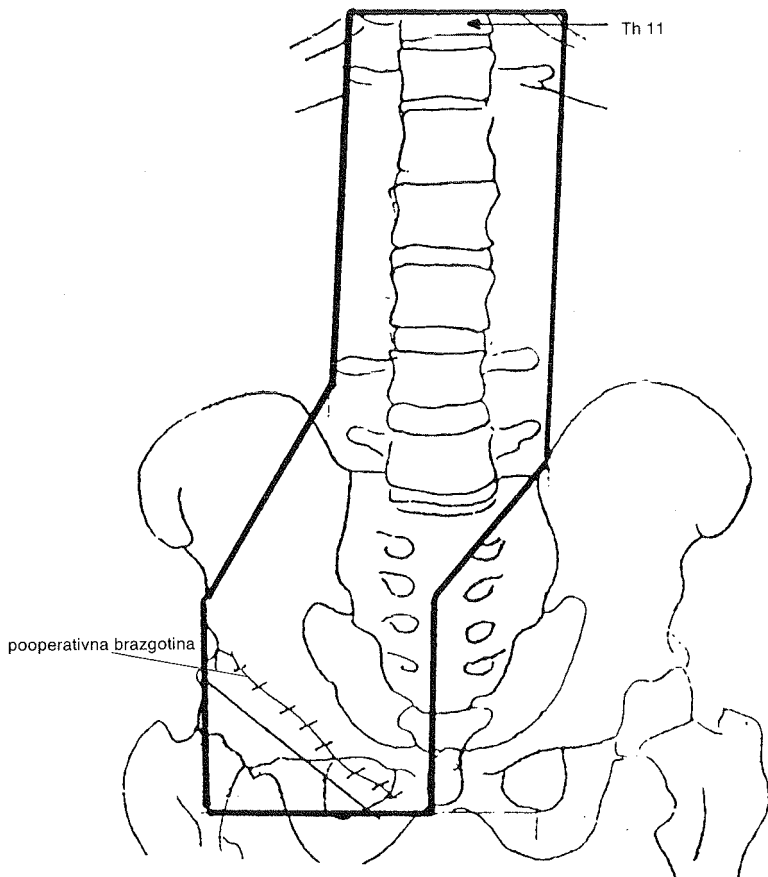
## **Stadij IV**

Paliativno lahko obsevamo ostanke zasevkov po predhodni kemoterapiji in kirurgiji.

## **Tehnika obsevanja**

Bolnike obsevamo na linearnem akceleratorju z žarki X z dvema opozitnimi polji. Območje, ki ga obsevamo, prikazuje slika. Zgornja meja obsevalnega polja je med 11. in 12. prsnim vretencem, obsevamo paraaortne bezgavke in istostranske iliakalne bezgavke do približno zgornjega roba simfize, tako da obsevalno območje zajema tudi postoperativno brazgotino po orhiektomiji. Bolnik se pri obsevanju obrača. Pri obsevanju s hrbtne strani ščitimo ledvice, če so v obsevalnem območju, in pri obsevanju s trebušne strani zdravo modo. Dnevno dajemo 1,5 Gy (2-krat 0,75 Gy), obsevamo 5-krat tedensko do skupne tumorske doze 30 Gy. Ta doza zadošča za sanacijo mikrometastaz. Pri bolnikih s prvim stadijem bolezni je s tem zdravljenje zaključeno. Pri drugem stadiju dodatno damo v štirih frakcijah še 6 Gy na območje dokazanih zasevkov, torej do skupne tumorske doze v tem predelu 36 Gy. Pri napredovalih stadijih, ko obsevamo bolnike po predhodni kemoterapiji, so obsevalna polja individualno oblikovana, doze znašajo praviloma do 30 Gy.

Slika 1. Obsevano območje pri bolniku s seminomom desnega moda — začetni stadij



## Rezultati zdravljenja

Kot rečeno, je namen zdravljenja ozdravitev. Dolgoletne izkušnje oz. statistični podatki kažejo, da je verjetnost za ozdravitev po obsevanju pri bolnikih s seminomom na modu v začetnih stadijih blizu 100%. Poročila govorijo za to, da so 5- in 10-letna preživetja brez znakov bolezni ca. 90%. Takšne rezultate dosegamo tudi na našem inštitutu.



## **Zapleti zdravljenja**

- a) Akutni: kljub sorazmerno velikemu predelu, ki ga obsevamo, so težave med obsevanjem in neposredno po njem majhne zaradi nizke doze. Prebavne težave in spremembe v krvni sliki se pojavijo pri posameznikih. Ne vplivajo na končni rezultat zdravljenja, lahko pa podaljšajo njegovo trajanje. Subjektivne težave, ki se pojavijo med obsevanjem, lahko odpravimo z zdravlili.
- b) Kronični: najpomembnejši je vpliv na zmanjšano fertilitnost oz. na zmanjšano plodno sposobnost bolnikov, ki so bili obsevani.

## **Sklep**

Radioterapija je standarden način zdravljenja bolnikov s seminomom na modu. Samo z radioterapijo zdravimo bolnike z začetnimi stadiji bolezni. Uspehi zdravljenja so v primerjavi z zdravljenjem drugih vrst raka zelo dobri. Namen zdravljenja je praktično vedno ozdravitev. Pet- in desetletna preživetja so blizu 100%. Resnejših zapletov pri tem načinu zdravljenja ne opažamo. Poznim zapletom se izogibamo z zaščito zdravega moda med obsevanjem. Za bolnike z napredovalo boleznijo je radioterapija dodatno zdravljenje po predhodni učinkoviti polikemoterapiji.

# PLODNA SPOSOBNOST BOLNIKOV Z MALIGNIMI TUMORJI NA GONADAH PO INTENZIVNEM ONKOLOŠKEM ZDRAVLJENJU

*Primož Reš, Darja Kastelic, Marjeta Stanovnik*

## Uvod

S hitrim razvojem znanosti in tehnike se spreminjajo tudi naše navade in način življenja. Odkrivamo nove bolezni ter nov način in možnosti zdravljenja. Tudi na področju reprodukcije človeka odkrivamo stalno nova spoznanja in nove uspešnejše načine zdravljenja neplodnosti v zakonu. O neplodnosti govorimo, če po enem letu rednih spolnih odnosov brez uporabe kontracepcije ne pride do nosečnosti. Po iskanju vzrokov ugotovimo, da je pri 30 % vzrok na strani moža. Možnosti zdravljenja moške neplodnosti so različne in bolj ali manj uspešne. V nekaterih primerih pride v poštev le preventiva.

Vzroki za neplodnost so različni, med njimi tudi tako imenovani iatrogeni. Sem spadajo tudi mladi moški v plodnem obdobju po agresivnem onkološkem zdravljenju, kot so obsevanje, kemoterapija in radikalne operacije, ki pripeljejo do hude okvare germinativnega epitela seminalnih stebričkov v testisih, česar posledica je pri večini popolna neplodnost (1). Reševanje njihove težave je preventivni ukrep, in sicer konzerviranje semenskega izliva (SI) s pomočjo globokega zamrzovanja v tekočem dušiku pred izvedbo onkološkega zdravljenja. Globoko zamrzovanje semenskega izliva je edina dokazano uspešna metoda preprečevanja neplodnosti pri mladih moških s temi malignimi obolenji (2).

V naših ambulantah za neplodnost so se po letu 1970 med drugimi začele pojavljati žene, katerih možje so bili uspešni ozdravljenci po malignomih.

Rezultati naših analiz so pokazali, da imajo bolniki kvalitetno zelo slab semenski izliv ali celo azoospermijo ali pa so brez semenskega izliva, kar je pogosten pojav po radikalni limfadenektomiji (LDN). Večina takih zakoncev se je odločila za heterologno artificialno inseminacijo, tj. umetno osemenitev s tujo spermo. Zakonca sta dobila otroka, vendar so prav taki primeri dali povod za preventivno akcijo, da bi pred začetnim agresivnim onkološkim zdravljenjem semenski izliv konzervirali z globokim zamrzovanjem v tekočem dušiku. V ta namen smo ga prvič konzervirali leta 1978 pri bolniku s seminomom. To je bil začetek načrtovane skupne akcije Inštituta za načrtovanje družine in Onkološkega inštituta v Ljubljani. Od tedaj dalje smo tako skušali preventivno zajeti vse mlade moške, ki v času odkritja bolezni še niso imeli družine. Predhodne študije prikazujejo konzerviranje semenskega izliva pred začetkom onkološkega zdravljenja in uspešno uporabo odmrznjenih vzorcev za umetno oploditev in rojstvo zdravih otrok (3).

Metabolni procesi globoko zamrznjenega semenskega izliva praktično mirujejo, zato lahko tako konzervirane vzorce bolj ali manj uspešno uporabimo čez nekaj let, ko zakonca načrtujeta družino.

Poznan problem globokega zamrzovanja semenskega izliva je zmanjšana gibljivost semenčič po odmrznitvi. Praviloma kvalitetno dobri semenski izlivi prenašajo šok globokega zamrzovanja dovolj dobro, kjer se delež gibljivosti zmanjša le za 20%. Pri kvalitetno slabših vzorcih je padec deleža gibljivih semenčič lahko bistveno večji. Individualno pa vsak vzorec prenaša šok globokega zamrzovanja zelo različno, zato je tudi razpon takega padca deleža gibljivosti velik od 10 do 95%. Kateri vzorec bo globoko zamrzovanje prenašal bolj in kateri slabše, je možno ugotoviti le po odtajanju (3). Odmrznjene vzorce semenskega izliva lahko uporabimo bolj ali manj uspešno, v času pričakovane ovulacije, ko lahko opravimo umetno osemenitev žene (AIH-artificial insemination with frozen-thawed husband sperm) (tabela 1).

Tabela 1. Pregled objavljenih podatkov različnih avtorjev o nosečnosti po umetni osemenitvi z odmrznjenim semenom

Avtorji in reference	Štev. parov	Štev. nosečnosti
Hendry in sod. (6)	15	3
Milligan in sod. (7)	131	25
Reed in sod. (8)	7	2
Redman in sod. (9)	11	3
Rhodes in sod. (10)	4	1
Rothman in sod. (11)	1	1
Scammell in sod. (12)	22	8
SKUPAJ	191	43 (22,5%)

Uspešnost te metode je sorazmerno majhna, odvisna predvsem od števila gibljivih semenčič na 1 ml po odmrznitvi, ki naj znaša vsaj  $12 \times 10^6$  progresivno gibljivih semenčič na mililiter (4).

Veliko boljše možnosti za uspešno uporabo odmrznjenega semena omogočajo tehnike asistirane reprodukcije, kot sta npr. oploditev zunaj telesa in prenos zarodkov (IVF-ET) ter možnost uporabe mikroinseminacije (MAF: micro-assisted fertilization) z laserjem ali brez njega (tabela 2).

Literatura navaja sicer majhno število primerov, vendar je uspešnost asistirane reprodukcije pomembno boljša kot po umetni osemenitvi. Velika prednost asistirane reprodukcije je zlasti ta, da je uspešna tudi, ko je odmrznjeni ejakulat slabše kvalitete, saj lahko pričakujemo nosečnost že, ko dobimo  $0,2$  do  $4,2 \times 10^6$ /ml progresivno gibljivih semenčič (2).

Upošteevajoč dobre rezultate najnovejših tehnik asistirane reprodukcije, tudi kadar je odmrznjeni ejakulat slabše kvalitete, nas vodi v to, da bomo odslej zamrzovali tudi kvalitetno slabše ejakulate.

Tabela 2. Pregled objavljenih najnovejših podatkov različnih avtorjev o nosečnosti po uporabi različnih tehnik asistirane reprodukcije z odmrznjenim semenom

Avtorji in reference	Štev. parov	Štev. nosečnosti
Davis in sod. (13)	1	1
Milligan in sod. (7)	2	2
Naz in sod. (14)	1	1
Rowland in sod. (15)	2	2
Schill in sod. (16)	1	1
Tournaye in sod. (17)	8	7
Khalifa in sod. (2)	10	4
Levron in sod. (18)	1	1
v.d Zwan in sod. (19)	1	1
<b>SKUPAJ</b>	<b>27</b>	<b>20 (74,0%)</b>

Pričakujemo, da bodo te nove in najnovejše tehnike asistirane reprodukcije postale rutinske metode v vseh večjih in manjših, državnih in zasebnih ordinacijah s programom IVF-ET. To bo uspešna priložnost za zdravljenje neplodnosti tudi zaradi ekstremne oligo-asteno-teratozoospermije.

## Bolniki in metode dela

V dvanajstletnem obdobju od leta 1982—93 smo v obdelavo vključili skupno 236 bolnikov, od tega 186 z malignimi tumorji na gonadah, 42 z limfopatijo (Hodgkinov in ne-Hodgkinov limfom), 6 z akutno limfatično levkemijo ter 2 druga bolnika (tabela 3).

Družinska anamneza je bila po naših podatkih neobremenjujoča in negativna. Osem bolnikov je imelo predhodno v otroških letih orhidopeksijo. Vse bolnike so nam poslali z Onkološkega inštituta po semikastraciji oziroma tik pred začetkom nadaljnjega onkološkega zdravljenja (kemoterapije, radioterapije ali radikalne limfadenektomije oziroma kombinacije vseh). Po razgovoru in kliničnem pregledu je sledil odvzem semenskega izliva za laboratorijsko oceno kvalitete. Ejakulate, ki so bili še primerne kvalitete, smo takoj tudi konzervirali, to je globoko zamrznili v tekočem dušiku. Lahko bi rekli, da so bili bolniki ob sprejemu večinoma prizadeti, problematični in v slabi psiho-

Tabela 3. Prikaz števila bolnikov glede na diagnozo in starost v obdobju od 1982 do 1993

Diagnoza	Število bolnikov	Povprečna starost	Leta od — do
Razni tumorji testisov	186	27,7	SD 6,3 8 — 49
Hodgkinov in ne-Hodgkinov limfom	42	25,4	SD 5,2 15 — 40
Akutna limfatična levkemija	6	27,5	SD 6,4 1 — 38
Drugi	2	21	

fizični kondiciji; večina pa tudi šele nekaj dni po semikastraciji in zato obremenjeni s spoznanjem, da imajo hudo bolezen. Vsi so obenem imeli veliko željo po čimbolj uspešnem vsestranskem zdravljenju. Prav zato so se pri nekaterih posameznikih pojavile težave pri odvzemu semenskega izliva.

Med razgovorom smo jim razložili vpliv onkološkega zdravljenja na plodno sposobnost in namen naše preventivne dejavnosti, zakaj moramo pred nadaljnjim zdravljenjem konzervirati semenski izliv, s čimer obidemo možno neplodnost, ki se lahko pojavi po onkološkem specifičnem zdravljenju. Razložili smo jim možnost uspešne uporabe odmrznjenih vzorcev ejakulata za umetno osemenitev oziroma za možnost uporabe v eni izmed tehnik asistiranе reprodukcije. Obdelava teh bolnikov je bila hitra in včasih smo še isti dan nadaljevali predvideno zdravljenje.

### **Globoko zamrzovanje semenskega izliva v tekočem dušiku (pri $-196^{\circ}\text{C}$ )**

Konzervirali smo vse ejakulate, ki so kvalitetno še primerni za globoko zamrzovanje in pri katerih po odmrznitvi pričakujemo še realno možnost za oploditev. Vseh semenskih izlivov s hujšo oligo-asteno-teratozoospermijo doslej nismo zamrzovali.

Odvzem je bil vedno z masturbacijo. Ejakulate smo laboratorijsko analizirali eno uro po odvzemu. Držimo se priznanih meril Svetovne zdravstvene organizacije (20).

Normalno zahtevamo za odvzem semenskega izliva predhodni spolni post 2 do 5 dni. V tej skupini bolnikov smo spolni post samo zapisali in je bil zelo različen: od 1 do 60 dni. Če nam je čas dopuščal, smo semenski izliv ponovno odvzeli čez dva dni, tako dobili morda kvalitetno boljšega za uspešnejšo zamrznitev in seveda tudi boljšo možnost konzerviranja večjega števila doz semena. Laboratorijska analiza poudarja zlasti koncentracijo semenčic, delež hitro gibljivih semenčic in morfologijo.

Nativnemu semenskemu izlivu, ki je po kvaliteti seveda primeren za konzerviranje, dodamo volumsko enako količino pufru TRIS (pH 7,2 do 7,4) z dodatkom 20 % jajčnega rumenjaka in 12 % glicerola, ki je biokrioprotektiv. Sledi aspiracija tako pripravljene mešanice ejakulata in pufru TRIS v označene plastične slamice z volumnom 0,5 ml. Število tako zamrznjenih doz je odvisno od volumna semenskega izliva. Tako pripravljene semenske vzorce pustimo nato eno uro v hladilniku pri  $4^{\circ}\text{C}$ , da bi dosegli t.i. ekvilibracijo. Sledi ji globoko zamrznjenje v hlapih tekočega dušika, to je 5 cm nad nivojem tekočega dušika za 30 minut, nato jih potopimo v tekoči dušik. V zadnjem času je tak ročni način zamrzovalnega postopka zamenjan z avtomatsko, računalniško programirano napravo, ki pa je pri nas žal še nimamo.

Tako konzerviran semenski izliv lahko tudi čez nekaj let bolj ali manj uspešno uporabimo za umetno osemenitev bolnikove žene ali za oploditev ženinih jajčnih celic z eno od tehnik asistiranе reprodukcije.

Uspešnost želenega končnega cilja, to je načrtovane nosečnosti, je odvisna zlasti od kvalitete semenskega izliva po odmrznitvi. Glede na količino in kvaliteto semenskega izliva izberemo najprimernejšo tehniko za pripravo in vitro, s katero selekcioniramo zadostno število dobro gibljivih, hiperaktiviranih semenčic in tako izboljšamo stopnjo oploditve. Najpogosteje uporabljeni tehniki sta: naplavljanje semenčic (swim-up) s centrifugiranjem ali brez njega in uporaba gostotnih gradientov s Percollom (21).

Uspešnost lahko zboljšamo tudi z dobro predpripravo bolnikove žene, to je zlasti s primerno obliko in dobrim vodenjem stimulacije ovulacije in z izbiro najprimernejše tehnike umetne oploditve ali asistirane reprodukcije.

## Rezultati

Vse bolnike s tumorjem na modu smo razdelili po podatkih o doseganju plodni sposobnosti v 4 skupine (tabela 4).

Tabela 4. Bolniki s tumorjem testisa glede na doseganje plodno sposobnost

Dosedanja plodna sposobnost	Število bolnikov	%	Povprečna starost bolnikov	
niso imeli spolnih odnosov	12	0,07	17,9	SD 4,3
ni dokazane plodne sposobnosti	83	0,45	25,6	SD 5,1
imajo družino (1 do 4 otroke)	78	0,42	31,4	SD 5,3
v anamnezi samo abortus	13	0,07	27,8	SD 3,8

Naša pozornost velja predvsem mlajši skupini bolnikov, ki še nimajo otrok. Teh je bilo skupno 108 (58%) od vseh s tumorjem na gonadah. Odvzem semenskega izliva nam ni uspel pri osmih bolnikih bodisi zaradi znanih ali neznanih vzrokov, medtem ko o 10 nimamo podatkov. Pri vseh preostalih smo semenske izlive laboratorijsko pregledali in razvrstili po kvaliteti v 4 skupine (tabela 5).

Konzervirali smo vse semenske izlive, ki so po kvaliteti obetali kasnejšo uspešno uporabo za doseg želeno nosečnosti. Tako smo iz prve skupine bolnikov, ki še niso imeli spolnih odnosov in so bili povprečno stari 17,9 let, konzervirali 6 ejakulatov (50%). Trije so imeli preslabo kvaliteto semenskega izliva, eden je imel azoospermijo, pri dveh pa nam odvzem ni uspel.

V drugi skupini bolnikov, ki še niso imeli doslej dokazane plodne sposobnosti in so bili povprečno stari 25,6 let, smo konzervirali 46 ejakulatov (56%). Med njimi jih je 24 imelo kvalitetno preslab semenski izliv, 9 azoospermijo in pri dveh odvzem ni uspel.

Tretja skupina bolnikov je zajela očete, ki so že imeli od 1 do 4 otroke, in so bili povprečno stari 31,4 let. Tu smo konzervirali 46 ejakulatov (65%), 17 je imelo kvalitetno preslab semenski izliv, 3 celo azoospermijo in pri štirih od-

Tabela 5. Prikaz spolnega posta, volumna in kvalitete SI posameznih skupin bolnikov glede na dosedanja plodna sposobnost in število konzerviranih vzorcev SI

Dosedanja plodna sposobnost	Število bolnikov	Spolni post (dnevi)	Vol. SI ml	N	Kval. SI OL	OT	A	Z	O
niso imeli spolnih odnosov ni dokazane plodne sposobnosti	12	5,6	2,5	4	2	3	1	6	2
imajo družino (1 do 4 otroke)	81	8,4	3,4	34	12	24	9	46	2
v anamnezi samo abortus	70	7,7	3,1	31	15	17	3	46	4
	13	7,1	3,1	6	4	3		10	

#### Legenda

- N normozoospermija
- OL oligozoospermija lažje oblike
- OT oligozoospermija težje oblike
- Z konzerviran SI
- O odvzem SI ni uspel
- SI semenski izliv
- A azoospermija

vzem ni uspel. V četrti skupini bolnikov so bili moški, kjer smo med podatki zasledili, da so imele njihove žene umetno prekinitve nosečnosti. Povprečno so bili stari 27,8 let. Konzervirali pa smo lahko 10 ejakulatov (77%), v treh primerih je bil preslab.

Po naših podatkih je bilo od vseh pri nas obravnavanih 186 bolnikov 98 takoj nato operiranih, in sicer so imeli radikalno limfadenektomijo. Od teh je prišlo do januarja 1994 na kontrolo le 34 bolnikov, od katerih 28 ni imelo več semenskega izliva (82%), 6 pa z njegovo različno kvaliteto.

Od vseh 186 bolnikov z malignimi tumorji na gonadah se jih je v ambulanti za neplodnost oglasilo 29. So poročeni in načrtujejo družino (tabela 6).

Pri 9 bolnikih smo se glede na kvaliteto globoko zamrznjenega ejakulata odločili za umetno osemenitev. Pri njihovih ženah smo v ta namen stimulirali ovulacijo s klomifenom in v preovulacijskem času opravili umetno osemenitev z odmrznjenim moževim semenom. Zanosile so tri žene in rodile zdrave

Tabela 6. Pregled zanositve pri parih po uspešnem zdravljenju moža

Število parov	Način oploditve	Število porodov
9	AIH z zamrznjenim SI	3
11	AID	5
2	IVF/ET-SI slabe kv.	2
5	spontane zanositve	3 (2ab)
4	AIH SI po EE	(še ni rezultata)

otroke. Pri preostalih pa smo odnehali z umetno osemenitvijo, ker so doze zamrznjenega bolnikovega semena pošle. Ker gre pri teh bolnikih za aspermijo oziroma retrogradno ejakulacijo, pri štirih nadaljujemo z odvzgom semenskega izliva s pomočjo aparata za elektrostimulacijo (EE) po Seagerju (22). Ta aparat uporabljamo na ginekološki kliniki od septembra 1993 in imamo dobre izkušnje. Za bolnike, ki po radikalni limfadenektomiji nimajo semenskega izliva, pomeni edino realno možnost za doseg do načrtovane nosečnosti. Doslej smo z elektrostimulacijo vedno dobili semenski izliv različne kvalitete, ki smo ga nato laboratorijsko pripravili z eno od prej navedenih tehnik za pripravo semenskega izliva in vitro. Temu je sledila umetna osemenitev. Doslej še nimamo podatkov o nosečnosti.

Enajst zakoncev se je odločilo za umetno osemenitev z donorsko spermo, ker je bila moževa pred začetno onkološko terapijo preslaba in je zato nismo konzervirali. Pet žena je zanosilo in rodilo zdravega otroka.

Dvema paroma smo pomagali zaradi slabe kvalitete semenskega izliva in ker žena ni spontano zanosila tako, da smo opravili oploditev zunaj telesa in prenos zarodkov (IVF/ET). Obe ženi sta zanosili in rodili zdrava otroka.

V petih primerih je po nam znanih podatkih prišlo do spontane nosečnosti. Nosečnost se je dvakrat končala s spontanim abortusom, trikrat pa z rojstvom zdravih otrok.

En par se je odločil za posvojitev.

## **Razprava in sklep**

Poročamo o 186 bolnikih z malignimi tumorji na gonadah. Vsi so bili poslani na Ginekološko kliniko z Onkološkega inštituta takoj po semikastraciji in preden so začeli z onkološko agresivno terapijo. Razgovoru z bolnikom in pregledu je sledil odvzem semenskega izliva. Bolniki so bili v tem trenutku v dokaj slabi psihofizični kondiciji, posamezni so imeli pred tem po nekaj dni visoko temperaturo, zato je bil odvzem pri nekaterih neuspešen ali pa je bila kvaliteta semenskega izliva preslaba za uspešno konzerviranje. Redkokdaj je čas bolniku dopuščal, da smo odvzem po 2 do 3 dneh ponovili.

Bolnike smo po podatkih o dosedanji plodni sposobnosti razdelili v 4 skupine. Zanimivo je, da je kvaliteta semenskega izliva v vseh skupinah enako slaba, tudi pri tistih, ki so že očetje. Tako nam je od 186 bolnikov uspelo konzervirati semenski izliv le pri 108 bolnikih (58 %).

Čez leto in več po prvem pregledu je na kontrolo prišla le  $\frac{1}{3}$  bolnikov. Da bi dobili čimbolj točne podatke o stanju in plodni sposobnosti po zdravljenju ter želji po načrtovanju družine, smo jih januarja 1994 začeli načrtno vabiti na kontrolni pregled. Ko bomo akcijo končali, bomo dobili dokaj točen odgovor in popolnejše podatke o svojih bolnikih.

Po nam znanih podatkih je doslej 13 žena uspešno zdravljenih mož rodilo zdrave otroke, in sicer 3 po umetni osemenitvi s konzervirano spermo, 5 po umetni osemenitvi z donorsko spermo, 2 po postopku IVF/ET z uporabo



moževe manj kvalitetne sperme in 3 po spontani zanositvi. En par se je odločil za posvojitvev.

Pri 82 % bolnikov je po radikalni limfadenektomiji prišlo do okvare mehanizma ejakulacije, zato se semenski izliv pri spolnem odnosu izloči v mehur. Uporaba elektrostimulacije daje tej skupini bolnikov dokaj realno možnost za uspešno načrtovanje nosečnosti.

Najnovejše laboratorijske tehnike za pripravo zamrznjenega ali svežega semena za umetno osemenitev ali oploditev jajčne celice v epruveti pomembno dvigujejo stopnjo oploditve in zanositve kljub zelo slabi kvaliteti semenskega izliva. Zato je za v bodoče smotno konzervirati tudi manj kvalitetne ejakulate.

Pridružujemo se ugotovitvi Tournayea in sod. (5), da v prihodnje ne bo etično uporabljati zamrznjene semenske vzorce po odmrznitvi za umetno osemenitev, ker je le-ta premalo uspešna, temveč bo smotno uporabiti tisto tehniko asistirane reprodukcije, ki za konkretni primer obeta najuspešnejšo metodo za doseganje zelene nosečnosti.

## **Zahvala**

Zahvaljujemo se vsem sodelavcem Onkološkega inštituta in Ginekološke klinike, ki so kakorkoli sodelovali pri predstavljenem delu.

## **Literatura**

1. Sutcliffe 1987; Blackwell Scientific Publication.
2. Khalifa in sod. Hum Reprod 1992; 7: 105.
3. Reš P. Poročilo o raziskovalni nalogi 1979.
4. Holt in sod. Hum Reprod 1989; 4: 292.
5. Tournaye in sod. International Symposium on Male Infertility and Assisted Reproduction, Genk, Belgium 1993: Ab. 120.
6. Hendry in sod. Br J Urol 1983; 55: 769.
7. Milligan in sod. Br J Cancer 1989; 60: 966.
8. Reed in sod. J Clin Oncol 1986; 4: 537.
9. Redman in sod. J Clin Oncol 1987; 5: 233.
10. Rhodes in sod. Fert Steril 1985; 44: 512.
11. Rothmann in sod. Clev. Clin Q 1986; 53: 95.
12. Scammell in sod. Lancet 1985; 2: 31.
13. Davis in sod. Fert Steril 1990; 53: 377.
14. Naz in sod. J IVF Embryo Transfer 1985; 2: 143.
15. Rowwland in sod. Urology 1985; 26: 33.
16. Schill in sod. Hautartz 1984; 35: 313.
17. Tournaye in sod. Fertil Steril 1991; 55: 443.

18. Levron in sod. *Fertil Steril* 1992; 58: 839.
19. Zwan in sod. 7th World Congress on IVF and Assisted Procreations, Paris 1991: Ab. 131.
- 20 WHO laboratory manual; WHO 1992.
21. Meden-Vrtovec H, Hren-Vencelj H. Zunajtelesna oploditev. V: Meden-Vrtovec s sod. Neplodnost. CZ, 1989: 343.
22. Seager in sod. International Symposium on Male Infertility and Assisted Reproduction, Genk, Belgium 1993: Ab 40.

# PSIHOLOŠKI VIDIKI RAKA IN BOLNIKOVO AKTIVNO SODELOVANJE PRI ZDRAVLJENJU IN REHABILITACIJI

*Marija Vegelj-Pirc*

## Uvod

Rak na modih je bolezen, ki globoko poseže v bolnikovo življenje. Prizadet je spolni organ, prisoten je strah pred motnjami spolnih funkcij, vendar je strah pred boleznijo prevladujoč. Že sama beseda rak na splošno vzbuja v ljudeh strah in grožnjo življenju.

Pot do postavitve diagnoze je različno dolga, vrsta in stadij boleznijo nato določita način zdravljenja. Le-to je večinoma kombinirano in dolgotrajno. Prvi stik z zdravnikom, ki bolnika zdravi, odločilno vpliva na nadaljnje bolnikovo doživljanje. Zdravnik in bolnik naj bi bila partnerja pri obvladovanju bolezenskih težav. Pri tem je pravilno informiranje bolnika zelo pomembno. Informiranje ne pomeni le sporočila diagnoze, temveč pogovor o vsem, kar bolnik želi in mora vedeti.

## Soočanje z boleznijo in zdravljenjem

Večinoma si bolniki odkrijejo spremembo ali zatrdilno na modih sami. Po pregledu pri urologu sledi operacija. Vse poteka hitro, za pogovor ni dovolj možnosti. Ob odhodu domov ostaja vprašanje o diagnozi in nadaljnjem zdravljenju še odprto. Zdravnik odloži pogovor, ker še nima vseh izvidov. Bolnik je, čakajoč na dokončne izvide, kontrolo in onkološki konzilij, prestrašen in zmeden.

Sporočilo diagnoze in nadaljnega zdravljenja nato sprejema pasivno, saj nima možnosti izbire in vsak si želi, da bi se zdravljenje čimprej nadaljevalo in končalo.

Zavedati se moramo, da je bolnik pod čustvenim stresom, zato je pri vseh informacijah, ki se nanašajo na njegovo bolezen in zdravljenje, še toliko bolj pozoren na nebesedni del komunikacije. Kadar je v hušji stiski, anksiozen ali depresiven, se lahko zapre v tolikšni meri, da besed niti ne dojema več. Ostane pa mu vtis nebesednih sporočil, ki jih kasneje po svoje razlaga.

»Vem, da je z mano hudo, čeprav me zdravnik želi prepričati o nasprotnem. Vendar ne morem pozabiti pomenljive kretnje medicinske sestre in zdravnikovega resnobnega izraza, ko je pri viziti bral moj izvid«, je tožil 20-letni študent.

Vse, kar se z bolnikom dogaja, je nekaj povsem novega in neznanega. Prvič v življenju se sooča s stvarmi, za katere marsikdo niti ni vedel, da obstajajo.

Takole je razmišljal 33-letni bolnik: »O tem še nikoli nisem slišal. Za ženske je poskrbljeno, veliko se piše in imajo preventivne ginekološke preglede. Ne vem, zakaj za moške ni ničesar. O teh stvareh smo bili navajeni govoriti neresno, v šalah. Čudno se mi zdi, da se zdravnik z menoj ni resno pogovoril in mi razložil. Vprašal me je le, če privolim v operacijo, če hočem. Šele na Onkološkem inštitutu sem zvedel, da gre za rakavo bolezen na modu. Zdaj vem, da je to lahko huda in nevarna bolezen, in vem, da se moram bojevati. Čeprav vsega še ne razumem, kar so mi povedali, in tudi ne vem, kaj vse to prinaša. Čaka me še ena operacija — odstranitev bezgavk v trebuhu in kemoterapija, v inštitutu za načrtovanje družine pa odvzem semena za shranitev. O vsem tem še ne morem premišljevati, imam že dva otroka, zanje moram še živeti«.

Soočanje z boleznijo in zdravljenjem je dolgotrajen proces. Bolnik mora imeti možnost sprejete informacije v razgovorih preverjati, dvome in odpore razreševati, da bi se kasneje lahko aktivno vključil v dogajanje.

Včasih postane zdravnik začuden ali nejevoljen, ko bolnik vedno znova sprašuje stvari, za katere meni, da mu jih je že ob sprejemu na zdravljenje dovolj obširno predočil. Bolnikova čustvena stiska dojemanje otežuje in na prvi pogled nam ni vedno prepoznavna, saj bolnik sam o njej le težko spregovori.

Zato je vedno potreben individualen pristop. Ustrezno prepoznavanje bolnika v dani situaciji nam je vodilo pri izbiri lastnega načina komuniciranja, z usklajenim besednim in nebesednim sporočanjem.

Posebno pozornost moramo posvečati bolnikom, pri katerih je ob postavitvi diagnoze bolezen že v napredovalem stadiju. Potrebujejo več pomoči in spodbude, dodatno jih mučijo še občutki krivde in enako hudo je tudi s svojci, včasih celo huje.

Žena 36-letnega bolnika je zapadla v hujšo depresijo z občutki krivde zaradi moževе bolezni. Več kot eno leto je opažal spremembo na modu, pa je odlašal s pregledom in bolezen se je razširila z metastazami v pljuča.

»Počutim se, kot da sem zagrešila umor iz malomarnosti«, je izjavila, »tega si ne bom nikoli odpustila. Zakaj ga nisem prisilila, da bi šel na pregled. Mož je po naravi bolj zaprt, ne govori o sebi, preveč vesten in delaven je.«

Bolnik je terapijo stoično sprejemal, več podpore in tudi antidepresivno terapijo je potrebovala žena.

Po enem letu je bila dosežena popolna remisija, bolnik se je tudi delovno rehabilitiral. Za ženo pa je povedal: »Kar naprej bi še premlevala stvari za nazaj — kaj bi bilo, če bi bila bolezen pravočasno odkrita, pa ne bi bilo...« Ampak on tega ne dovoli govoriti. Take stvari ga zares razjezijo. Misli za naprej, trenira, da bo pridobil spet kondicijo. Osvojil je nekatere bolj zdrave življenjske navade, tudi v prehrani, in zamenjal bo službo, da bo manj stresov in delo bolj ustvarjalno. Uspelo mu je uresničiti zadane cilje in sedaj po osmih letih remisija še vedno traja.

## **Nekatere psihološke značilnosti bolnikov z rakom in rezultati naše raziskave**

Zdravljenje raka zahteva timsko delo in celosten pristop, ki obravnava človeka kot nedeljivo celoto, upošteva njegovo duševno-telesno celovitost in ne zanemarija duhovnih potreb. Takšen tim ne obravnava bolnika le prek njegovih izvidov, ne programira zdravljenja le na podlagi izsledkov preiskav, temveč bolnika aktivno vključuje v proces zdravljenja. S tem pa deluje že psihoterapevtsko, ker daje bolniku občutek varnosti, zaupanja in upanja. Za tako delo pa je potrebno več znanja s področja psihoonkologije.

Številne psihosomatske raziskave raka (Bahnsen, Baltrusch, Duszinski, Fox, Grassi, Greer, Le Shan, Thomas) se v zadnjih desetletjih usmerjajo v raziskovanje bolnikovih osebnostnih lastnosti, njihovega psihodinamskega razvoja in pomena psihosocialnih stresov in izgub, ki jim pripisujejo vlogo sprožilne situacije za nastanek in razvoj bolezni.

V primerjavi z drugimi skupinami bolnikov in z zdravo populacijo avtorji raziskav ugotavljajo razlike, saj se pri bolnikih z rakom kaže nekaj značilnih skupnih osebnostnih lastnosti v zanižanju in izrivanju negativnega čustvovanja, v občutju nemoči in brezupnosti, v nesposobnosti, da bi se aktivno spoprijemali s stresom ali preboleli hude čustvene izgube, pripravljeni so na samožrtvovanje, kažejo pomanjkljivo samozaupanje, konformno izpolnjujejo družbene norme.

Mnogi avtorji (Becker, Holland, Meerwein, Simonton) pa nadalje tudi navedejo, da razni psihoterapevtski ukrepi bolnikom lahko pomagajo pri preoblikovanju vedenjskih vzorcev in sprejemanju smiselnih odločitev. Z aktivnejšim sodelovanjem pri svojem zdravljenju in rehabilitaciji lahko spremenijo in izboljšajo napoved poteka bolezni ter dvignejo kakovost življenja. Desetletne klinične izkušnje oddelka za psihoonkologijo to potrjujejo.

Da bi navedene trditve preverili tudi pri bolnikih z rakom na modih, smo spremljali skupino 42 bolnikov, starih od 20 do 46 let (povprečno 30,6 let).

V psihološko obravnavo smo jih vključevali takoj po operaciji. Uporabljali smo hemistrukturiran intervju, vprašalnik o družinskem vzdušju v otroštvu FAQ (Family Attitude Questionnaire) in vprašalnik za ugotavljanje kontrole izražanja čustev — CECS (Courtauld Emotional Control Scale). Psihoterapevtsko pomoč smo ponudili bolnikom in njihovim svojcem. Spremljali smo jih med zdravljenjem in kasneje po potrebi sodelovali pri njihovi rehabilitaciji in ocenjevanju delazmožnosti.

Nekaj kliničnih izkušenj smo uvodoma že povzeli, v nadaljevanju pa bomo prikazali rezultate testov, ki smo jih primerjali z rezultati iz literature in skupino naših 182 bolnic z rakom na dojki.

Znano je, da kvaliteta prvih odnosov pomembno sooblikuje človekovo osebnost in njegov kasnejši način odzivanja na strese. Mnogi avtorji ugotavljajo pri bolnikih z rakom v primerjavi z zdravo populacijo pomembne razlike v smislu "hladnega otroštva". Tako smo s posebnim vprašalnikom FAQ spraševali o odnosu z očetom, materjo in o odnosih med starši.

Na vsako vprašanje je možnih več odgovorov. Odgovori so točkovani po posebni šabloni s plus 1 ali minus 1 in zbrani po skupinah za oceno čustvene navezanosti na starše, zmožnosti izražanja čustev in dominantne vloge matere.

Primerjali smo srednje vrednosti dobljenih točk (score) in pri naši skupini bolnikov ugotovili znatno nižji score za prvo postavko ocene navezanosti na starše (5,26), kot je v literaturi (Thomas, Grassi) navedeno za zdravo populacijo (9,20) in 8,87). Med skupinami bolnikov z rakom iz literature (6,71 in 5,12) ter skupino naših bolnic z rakom na dojki (5,26) pa ni večjih razlik. Nižji score pomeni čustveno prikrajšanost, hladno otroštvo. Pomembnejše razlike so tudi pri drugi postavki, ko nižji score pomeni težave pri izražanju čustev.

Bolniki z rakom na modih (2,23) in bolnice z rakom dojke (2,26) imajo znatno nižje vrednosti kot navedbe v literaturi (Grassi) za benigna obolenja (5,96) in za bolnike z rakom na splošno (4,66).

Z drugim vprašalnikom CECS smo ugotavljali kontrolo izražanja čustev jeze, anksioznosti in depresije.

Vprašalnik obsega vrsto trditve, kako ljudje v določenih situacijah reagirajo. Pri vsaki trditvi bolnik obkroži za svojo reakcijo ustrezen odgovor: skoraj nikoli, včasih, večkrat ali skoraj vedno.

Odgovori so točkovani po posebni šabloni od 1 do 4. Iz dobljenih vrednosti smo ugotavljali pri naših bolnikih z rakom na modih zvišane vrednosti scorea v vseh dimenzijah: jeza 17,05; anksioznost 19,09; depresija 18,50 in skupni score 54,62. Zvišane vrednosti pomenijo povečano kontrolo izražanja čustev oz. potlačevanje čustev.

Rezultate smo primerjali z vrednostmi iz literature (Watson & Greer) za zdravo populacijo, ki znašajo: jeza 15,7; anksioznost 18,9; depresija 17,9 in skupni score 52,5.

## **Celostna rehabilitacija in življenje z boleznijo**

Celostna rehabilitacija poteka neprekinjeno od diagnostične faze prek zdravljenja do okrevanja in vrnitve v socialno okolje. Živeti z boleznijo pomeni realno dojeti in sprejeti bolezen z vsemi njenimi posledicami. Ob ustrezni sprejetosti v družini in razumevajočem odnosu žene bo bolnik lažje spet pridobil potrebno samospoštovanje in samozavest. To mu bo omogočalo lažjo vrnitev v širše socialno okolje in na delo.

Pri mnogih naših bolnikih je psihosocialna rehabilitacija dobra in se tudi ponovno zaposlijo. Na splošno izjavljajo, da so z življenjem zadovoljni in pri nekaterih bolezen celo ugodno vpliva na odnose v družini.

Posebno pozornost in skrb pa moramo nameniti tistim bolnikom, ki so že pred boleznijo imeli psihične težave, psihosomatske in psihosocialne probleme.

Pri celostni rehabilitaciji ima pomembno vlogo pomoč pri obvladovanju težav, kot so: polinevropatija, slabost, bruhanje, izguba las, spolne disfunkcije, večja nihanja v razpoloženju in čustvovanju, pogostnejša stanja anksioznosti in strahu.

Večinoma se bolniki veselijo življenja, če nam le uspe zmanjšati posledice bolezni in zdravljenja. Nekaterim celo uspe zaživetiti bolj polnovredno in življenje dobi nov smisel.

Več o življenju z boleznijo bomo spregovorili v naslednjem prispevku, ki sloni na pričevanju bolnika.

## **Sklep**

Sodobni načini zdravljenja so znatno podaljšali čas preživetja. Da pa bi bolnikom z rakom na modih lahko zagotavljali tudi čim boljšo kakovost življenja, je potrebno, da ustrezen multidisciplinarni tim kot tudi lečeči zdravnik poznata in upoštevatata tudi psihološke vidike bolezni. Le celostna obravnava in bolnikovo aktivno sodelovanje zagotavljata optimalne možnosti zdravljenja in rehabilitacije.

Literatura je na voljo pri avtorici.

## Bolnikovo pričevanje

Bolnik Marko L. je po osmih letih življenja z boleznijo posebej za ta seminar opisal svoje doživljanje boleznin in zdravljenja. Za svoje življenje pravi, da je kljub vsem težavam lepo. Če ne bi zbolel, nekaterih vrednot ne bi nikoli spoznal in dojel.

Za uvod pa najprej nekaj podatkov o njegovi bolezni, ki jih povzemamo iz medicinske dokumentacije, št. popisa 1630/85.

Teratokarcinom in seminom na levem testisu, začetni stadij II b. Aprila 1985 je bila 24-letnemu bolniku napravljena orhidektomija, prejemal je uvodno kemoterapijo, nato je bila izvedena retroperitonealna limfadenektomija, dodan še en ciklus adjuvantne kemoterapije in dosežena popolna remisija.

Po dveletnem prostem intervalu se je bolezen razširila v pljuča, težave so se začele septembra 1987 s suhim pokašljevanjem, sledile so hemoptize. Po končani diagnostiki januarja 1988 pričetek zdravljenja s kemoterapijo in še z obsevanjem. Ponovno dosežena popolna remisija, ki traja še sedaj.

Bolnik je bil v nekaterih fazah boleznin in zdravljenja telesno zelo prizadet in izčrpan. Toksični stranski pojavi so bili močno izraženi. Že pred boleznijo je imel po prometni nesreči hude glavobole, od 9. leta starosti močno kratkovidnost in po poškodbi je ostal invalid zaradi leve roke. Opravljal je delo telefonista v telefonski centrali. Trajne posledice boleznin kot polinevropatija, glavoboli, stalno piskanje in šumenje v ušesih, depresivna stanja, so delovno rehabilitacijo kasneje onemogočile, zato se je invalidsko upokojil.

Ob soočanju z boleznijo, njenim zdravljenjem, omejitvami in trajnimi posledicami je doživljal hude depresivne krize. Bil je v stalni obravnavi na oddelku za psihoonkologijo. Ob psihoterapevtski pomoči in z učenjem aktivnega obvladovanja težav po Simontonovi metodi se mu je uspelo dobro rehabilitirati.

Takole pripoveduje:

»Začelo se je pri urologu, ko me je tja poslal zdravnik zaradi otekline. Urolog ti ničesar ne pove, reče samo, da bo treba odpreti in videti, kaj je. Drugi dan, ko je operacija že mimo, ti povedo, da so ti vse odstranili, da bodo potrebne še preiskave, pa spet nič. Odpustijo te in na kontroli ti povedo, da bo treba na konzilij na Onkološki inštitut. Jaz na konzilij sploh nisem prišel, ker naj bi me tja peljal zdravnik, pa sem na urologiji čakal 3 ure, pa ga ni bilo. Potem me je sestra napotila, naj grem kar sam v stavbo D. Končno sem prišel na Onkološki inštitut v ambulanto na pregled. Ko si prvič tam, se niti ne spomniš, kaj bi vprašal. Na raka nisem pomislil. Poznal sem take primere, pa ni bil rak. Ko sem opravljal urografijo in limfografijo, sem bil prvič na oddelku, in ko sem dobil prvo kemoterapijo, sem dobil veliko informacij od zdravnice. Rekla je, kot da to ni kaj hudega, da bo pa potrebna terapija. Sem pa takoj videl od bolnikov, da to ni navadna bolezen. Sobolniki so me tudi strašili, kot češ, da bom že videl, kako bom bruhal, pa izgubil lase ... Če bi se sam bolj pozanimal, bi dobil več informacij, ampak ne veš, pa še strah te je.

Pred limfadenektomijo mi niso tudi ničesar povedali. Nisem vedel, kaj bo in kakšne so lahko posledice. Zdravnik me je samo vprašal, če sem bil na



odvzemu sperme, pa je bilo že prepozno, ker sem bil že na infuziji. Ne vem, če mi je kdo kaj prej povedal. Te informacije bi morali operaterji bolj podrobno opisati ali dati tudi v pisni obliki. Zame osebno je bilo to zelo tragično. Težave so nastopile takoj. Po operaciji so brez izliva vsi. Meni pa so vse spolne funkcije ugasnile za 80%. Urolog je rekel, da do tega ne bi smelo priti, da je to psihično. To sem pač sprejel, drugače ne moreš. Osebno zame je bilo zelo hudo, rabil sem veliko časa, da sem to sploh lahko sprejel. Bil sem tudi pri psihologu za zdravljenje spolnih funkcij. Rekel mi je, če imam enkrat mesečno erekcijo, da potem nisem impotenten. On da nima čarobne formule in da ni pomoči.

Splošni zdravnik me je še enkrat poslal k drugemu psihologu. Bil sem v zelo neprijetnem položaju. Dal mi je en test in vse je izpadlo tako banalno.

Za vsakega moškega je to strašno.

Ko se zdraviš zaradi raka, misliš le na to, da te ozdravijo. Potem pa iščeš še kaj več. Ampak, če znaš sprejeti bolezen tako, kot sem jo sedaj jaz sprejel, je v redu. Rabiš pa veliko časa. Jaz sem potreboval 5 let. Če sprejmeš, si manj obremenjen. To so hudi stresi in psihični napor. Vsak bolnik bi moral imeti možnost pogovora, ki bi bil zaupne narave, osebni pogovor, odprt tudi za tvoja vprašanja. Zdravniki niti ne vedo, kaj pomeni, ko ti rečejo, da gre za eno vrsto raka, da ni nič hudega, da pa bo potrebno zdravljenje.

Takrat se pri tebi vse zablokira, vidiš samo raka, misliš na stvari, ki jih mogoče sploh ni.

Po dveh letih je bolezen napredovala na pljuča. Takrat so me zaradi pljučnice poslali na Infekcijsko kliniko, oni pa kasneje naprej na Golnik. Veliko preiskav je bilo in potem so rekli, da je to onkološka zadeva. Škoda je za 3 mesece, zakaj me niso dali takoj na Onkološki inštitut. Je pa res, da se tudi bolnik boji onkološkega. Jaz sem se dve leti bal. In kar bežiš, samo da ti ne bi bilo treba tja. Strah te je trpljenja, vidiš druge, kako trpijo.

Potem pa je bila potrebna spet kemoterapija. To je bilo resnično naporno, ampak življenje mi je rešilo. Vse je bilo hudo in posledice so hude.

V času prejetja kemoterapije je najhujše mirovanje, biti na infuziji 5 dni noč in dan, to je grozno, mučijo te hude slabosti, bruhanje, občutki lebdenja ob zidu, spreletava te vročina, pa spet mraz. Nobene hrane nisem mogel zaužiti. Vse to pusti posledice, kot nervozo, mravljinčenje po nogah, iz rok ti vse leti, ohromele ustnice sem čutil. Vse te stvari in strah pred bodočnostjo te še bolj dotolčejo.

Bolniku bi olajšali bivanje, če bi ga večkrat prišli pogledat, se kaj pogovorili, ne pa samo tisto ozko službeno dolžnost opravljali. Nekaterim veliko pomagajo svojci, duhovnik. Jaz nisem iskal pogovorov, težko se odprem. Hčerka je bila stara eno leto, ženi sem raje rekel, naj ne prihaja na obisk. Pogovorila sva se lahko, zaupal svoje težave pa sem težko.

Imel sem tudi informacije, da se po treh letih vse povrne, dolgo upaš, potem nekako otpneš. Zelo hude krize sem imel.

Že po prvi kemoterapiji bi me morali napotiti na oddelek za psihoonkologijo. Na bolniških oddelkih bi morali dati vsaj informacijo, da veš, kje lahko dobiš še kakšno pomoč, da ne iščeš naokrog nestrokovnih informacij.

Knjiga Ozdraveti in Simontonova metoda, pa skupina so mi veliko pomagali. Če imaš voljo do življenja, te pritegne. Skupinska redna mesečna srečanja so dodatna spodbuda. Verjetno ljudje premalo berejo knjigo Ozdraveti, ki je priročnik za nas, in vedno znova se moraš učiti iz nje in naučiš se bolj mirnega življenja brez strahu. Tudi premišljevanje o smrti mi je koristilo.

Doživel sem resnično veliko spremembo v načinu življenja in mišljenja. Ko se nehaš spraševati zakaj in bolezen sprejmeš, potem ti tudi ona nekaj nazaj daje in vrača za življenje. Nikoli ne bom prenehal s temi vajami in iskanjem. Kadar sem telesno bolj izčrpan, uporabljam le sprostitev — dihanje. Moraš biti pošten do sebe in moraš gojiti pozitivno mišljenje. Če se sam sebi smiliš, ni izhoda. Hčerka hodi sedaj v tretji razred, v veliko veselje mi je.

Bolezen me je naučila, da več razmišljam o sebi, o družini, znam živeti z omejitvami, znam se odrekati. Z boleznijo dobiš znanje in izkušnjo za življenje. Hčerki lahko posredujem vrednote, ki jih sicer ne bi znal brez izkušnje bolezni. Sedaj na vse drugače gledam.

Zame je sreča to, da znam biti skromen, da se zavedam, da je življenje dolžnost, nisem nagnjen k pohlepu. Rodiš se gol in tak tudi odideš. Tvoja duša pa lahko ostane bogata. Simontonova knjiga, individualni in skupinski pogovori mi še vedno pomagajo.

Vendar še pridejo trenutki, ko popolnoma padeš na tla. Takrat rabim čas, zatečem se v naravo. Nase se pa več ne jezim, to ni dobro, tudi sam sebe znam pohvaliti.

Še vedno pa pri vsakem pregledu ostaja strah, kaj bo.

Še enkrat bi poudaril, da je treba bolniku omogočiti vse informacije, ki jih želi in več osebnega pogovora ter ga spodbujati.«

Pogovor pripravila: dr. Marija Vegelj-Pirc

## **Na 5. onkološkem vikendu so sodelovali**

Dr. Marija Bizjak-Schwarzbartl, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana, Zaloška 2

Asist. dr. Erika Brenčič, dr. med., Inštitut za interventno radiologijo in ultrazvočno diagnostiko, Klinični center, Ljubljana, Zaloška 7

Marija Fidler-Jenko, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana

Janez Jančar, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana

Darja Kastelic, dipl. biol. Ginekološka klinika, Ljubljana

Mag. sci. Lijana Kragelj-Zaletelj, dr. med., Inštitut za biomedicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Ljubljana

Prof. dr. sci. Ognjen Kraus, dr. med., Klinika za urologijo, Klinička bolnica Sestre Milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb

Prim. Miloš Kralj, dr. med., Urološka klinika, Klinični center, Ljubljana

Prim. Franc Marolt, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana

Prof. dr. Andrej Mašera, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana, Korytkova 2

Doc. dr. Zdenka Ovčak, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana

Gabrijela Petrič-Grabnar, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana

Prof. dr. Vera Pompe-Kirn, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana

Prim. dr. Primož Reš, dr. med., Ginekološka klinika, Klinični center, Ljubljana

Rudi Snoj, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana

Marjeta Stanovnik, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana

Prim. Jurij Us, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana

Marija Vegelj-Pirc, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana

Mag. sci. Alenka Višnar-Perovič, dr. med., Inštitut za interventno radiologijo in ultrazvočno diagnostiko, Ljubljana

SLOVENSKA BANKA  
Z NAJDALJŠIM STATUSOM  
POSLOVNE BANKE ZA BANČNO  
POSLOVANJE Z INOZEMSTVOM



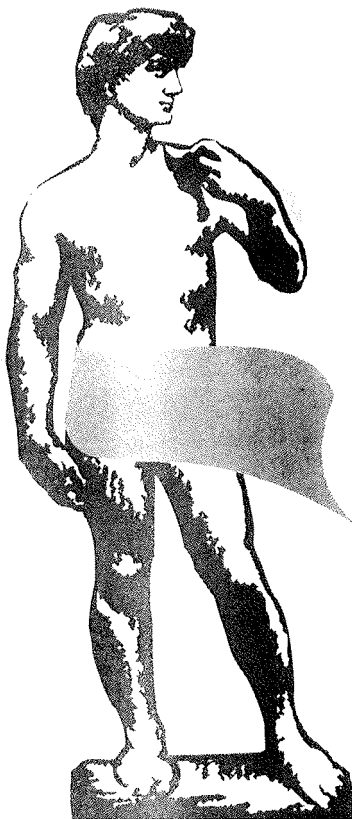
ABANKA D.D. LJUBLJANA  
SLOVENSKA 58, 61000 LJUBLJANA, SLOVENIJA  
TELEFON: 061 13 12 112  
TELEFAKS: 061 314 535  
SWIFT: ABANSI2X

VSE VRSTE POSLOV V ODNOSIH S TUJINO  
OPRAVLJAMO HITRO IN STROKOVNO, KAR NAM  
OMOGOČA ŠIROKO RAZVEJANA MREŽA  
KONTOKORENTNIH IN KORESPONDENČNIH  
ODNOSOV S TUJIMI BANKAMI

# NOLICIN®

tablete po 400 mg

norfloksacin



VEČ KOT SAMO  
NAJMOČNEJŠI  
UROANTISEPTIK

*Nolicin uspešno zdravi*

- akutne in kronične infekcije sečil
- kronični bakterijski prostatitis
- bakterijske infekcije v prebavilih
- gonorejo

*Nolicin učinkovito preprečuje*

- infekcije pri bolnikih z zmanjšano sposobnostjo imunskega sistema
- drisko na potovanju

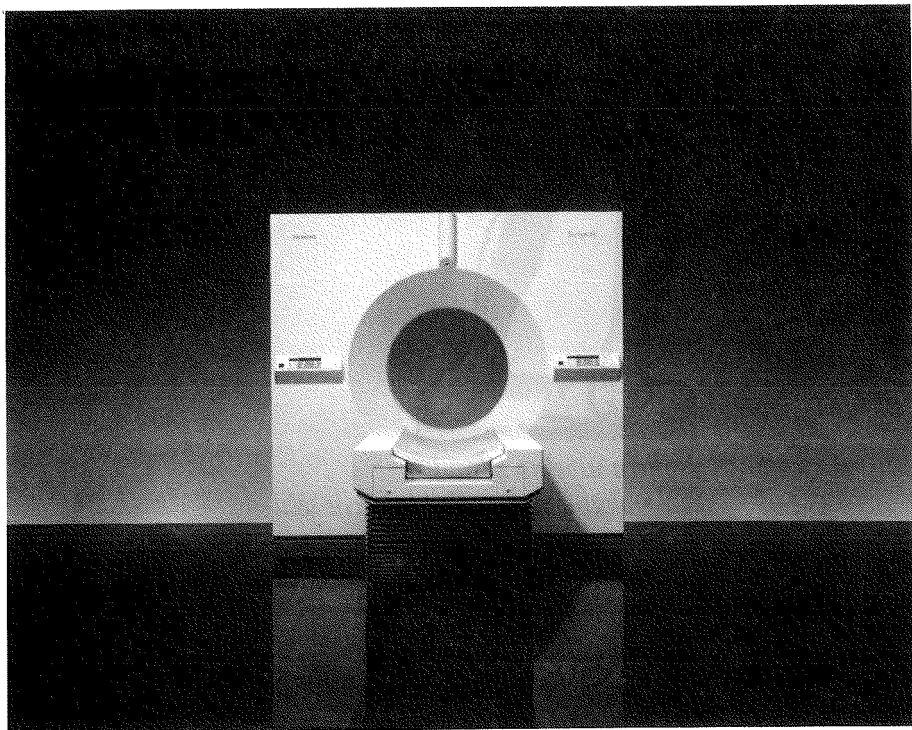
*Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.*

# SIEMENS

Mi izpolnjujemo naše obljube . . . s kvalitetnim servisom!

Najboljši dokaz za to . . . že 1000 prodanih CT aparatov "AR"!

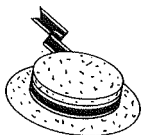
**SIEMENS vodilni proizvajalec CT-jev!**



**Siemens d. o. o.**

Dunajska 47  
SLO - 61000 Ljubljana

Tel. +386 61 31 55 57  
Tel. +386 61 13 11 288  
Fax +386 61 13 24 281  
Telex 39152 sielj b si



# KRKA ZDRAVILIŠČA

Novo mesto, Germova 5, telefon 068/22-436, 22-330, telefax 068/21-178

**ZDRAVILIŠČE DOLENJSKE TOPLICE: 068/65-230 65-703, fax.: 068/65-663**

*Vodja zdravstvene službe: prim. mr. dr. Marija Gažič, specialist fiziater revmatolog*

**ZDRAVILIŠČE STRUNJAN: 066/78-882, 78-883**

*Vodja zdravstvene službe: dr. Danica Radulovič, specialist fiziater revmatolog*

**ZDRAVILIŠČE ŠMARJEŠKE TOPLICE: 068/73-230, 28-000**

*Vodja zdravstvene službe: dr. med. Daroslav Ivaškovič, specialist internist*

**HOTEL GRAD OTOČEC: 068/21-830, 85-150**

*Vodja hotela: Lili Šeruga, lit. komparativist*

## ŠMARJEŠKE TOPLICE

68220 ŠMARJEŠKE TOPLICE

Tel.: 068/73 230, 28 000

Telefax: 068/73 107

### INDIKACIJE

#### Bolezni srca in ožilja

- ishemična bolezen srca (angina pectoris, stanje po prebolelem miokardnem infarktu)
- srčne hibe in miokardiopatije brez znakov popuščanja srca
- limfedem
- stanje po operaciji srca in ožilja
- bolezni perifernega arterijskega ožilja
- kronične flebopatije
- arterijska hipertenzija

#### Degenerativni in zunajsklepni revmatizem

- artroze
- spondiloze
- periartropatije
- entezopatije

#### Bolezni in poškodbe gibal in živčevja

- stanje po preboleli možganski kapi
- stanje po operaciji ali poškodbi gibal in živčevja
- nevralgije in nevropatije

#### Psihosomatične bolezni in stanja

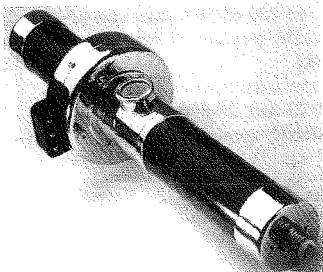
- nevroze
- stanje stalne napetosti in utrujenosti
- migrena
- nespečnost



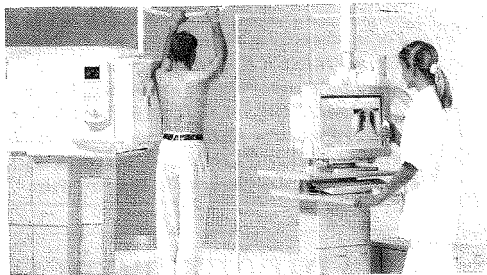
# PHILIPS

Philips Medizin Systeme

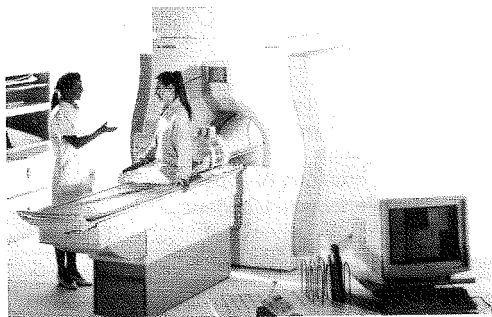
**VEDNO KORAK NAPREJ NA PODROČJU DIAGNOSTIČNEGA SLIKANJA**



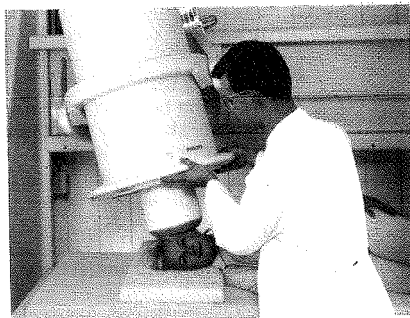
**1929: PRVA RENTGENSKA CEV  
Z VRTEČO ANODO**



**1993: THORAVISION — PRVI SISTEM ZA  
RENTGENSKO DIGITALNO SLIKANJE  
PRSNIH ORGANOV**



**1993: GYROSCAN NT5 IN GYROSCAN NT15  
PRVA KOMPAKTNA REAL TIME MR  
SISTEMA**



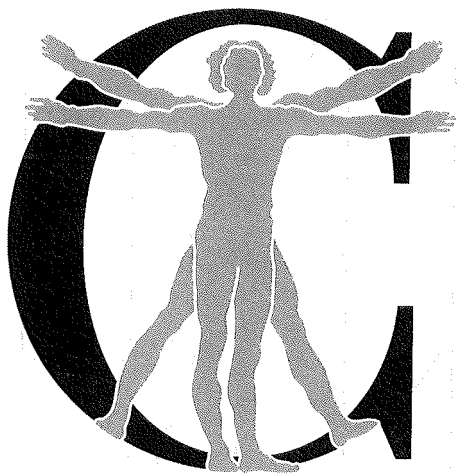
**DANES ZA JUTRI: SQUID IMAGING  
SISTEM ZA MERJENJE BIOMAGNETNEGA  
POLJA**

skupina  
 **avtotehna**® d.d.

AVTOTEHNA d.d. Slovenska 54, Ljubljana, tel.: 061/320-767, faks: 061/322-377



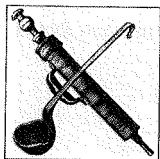
# Uresničeno pričakovanje



## Ciprinol<sup>®</sup>

*ciprofloksacin*

tablete po 250 in 500 mg  
injekcije za infuzije 100 mg/10 ml



**sistemsko protimikrobno  
zdravilo hkrati v oralni in  
parenteralni obliki**



**fluorokinolon za ambulantno  
in bolnišnično zdravljenje**



**dosega visoke koncentracije  
v telesnih tekočinah, tkivih  
in znotraj celic**

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

5. ONKOLOŠKI VIKEND  
(Zbornik)

*Urednik:* Jurij Us

*Izdala:*  
Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva in Zveza slovenskih društev  
za boj proti raku.

*Založila:*  
Krka, tovarna zdravil, p.o., Novo mesto, Slovenija

*Lektorica:*  
Lidija Kuhar

*Tehnični urednik:*  
Gorazd Krnaič

*Naklada:* 400 izvodov

*Natisnil:*  
Kočevski tisk, Kočevje, april 1994

ORGANIZACIJO ONKOLOŠKEGA VIKENDA SO OMOGOČILI



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

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

ABANKA d.d., Ljubljana

***Nepotrebno je, da bolezen spremlja bolečina***

# TADOL®

kapsule, kapljice,  
svečke, injekcije

tramadol

*Moč opioidnega analgetika  
brez opioidnih stranskih učinkov*

**Tadol je primeren za lajšanje kroničnih bolečin, ker ima sorazmerno dolgotrajno delovanje, ne povzroča zaprtja, možnost za razvoj odvisnosti in tolerance je majhna.**

**Doziranje in način uporabe:** *Odrasli in otroci, starejši od 14 let:* Injekcije: 50 do 100 mg iv., im., sc.; intravensko injiciramo počasi ali infundiramo razredčeno v infuzijski raztopini. Kapsule: 1 kapsula z malo tekočine. Kapljice: 20 kapljic z malo tekočine ali na kocki sladkorja; če ni zadovoljivega učinka, dozo ponovimo čez 30 do 60 minut. Svečke: 1 svečka; če ni učinka, dozo ponovimo po 3 do 5 urah. *Otroci od 1 do 14 let:* 1 do 2 mg na kg telesne mase. Dnevna doza pri vseh oblikah ne bi smela biti višja od 400 mg. **Stranski učinki:** znojenje, vrtoglavica, slabost, bruhanje, suha usta in utrujenost. Redko lahko pride do palpitacij, ortostatične hipotenzije ali kardiovaskularnega kolapsa. Izjemoma se lahko pojavijo konvulzije. **Oprema:** 5 ampul po 1 ml (50 mg/ml), 5 ampul po 2 ml (100 mg/2ml), 10 ml raztopine (100 mg/ml), 20 kapsul po 50 mg, 5 svečk po 100 mg.

*Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.*