

SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE OBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM



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

RAK RODIL



ZVEZA
SLOVENSkih
DRUŠTEV
ZA BOJ
PROTI RAKU



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



INŠTITUT ZA
VAROVANJE
ZDRAVJA RS



Vodilni v onkologiji

Roche je vodilna farmacevtska družba na področju razvoja in trženja inovativnih onkoloških zdravil. Z novimi biološkimi in tarčnimi zdravili pomembno prispevamo k uspešnejšemu zdravljenju raka.

Naše poslanstvo je s celovitim in inovativnim pristopom omogočiti učinkovitejše zdravljenje ter boljše počutje bolnikov.

To je naša odgovornost za danes in jutri.

Dodatne informacije so na voljo pri:
Roche farmacevtska družba d.o.o.,
Vedovodna cesta 109, 1000 Ljubljana
www.roche.si

SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM



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

RAK RODIL

**V organizaciji:
Zveze slovenskih društev za boj proti raku
Onkološkega inštituta
Inštituta za varovanje zdravja
Rdečega križa Slovenije**

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

618.1-006(082)

SEMINAR In memoriam dr. Dušana Reje (16 ; 2008 ; Ljubljana)
Rak rodil / XVI. Seminar In memoriam dr. Dušana Reje ; v
organizaciji Zveze slovenskih društev za boj proti raku ... [et al.] ;
[uredniški odbor Borut Štabuc ... et al.]. - Ljubljana :
Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2008

ISBN 978-961-6377-23-2

1. Gl. stv. nasl. 2. Štabuc, Borut 3. Zveza slovenskih društev za boj
proti raku

241534208

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

Izdajo knjižice in izvedbo seminarja so omogočili:
FIHO, Ministrstvo za zdravje RS in sponzorji (gl. str. 98)

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

Odgovorni urednik: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.
Uredniški odbor: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.
prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.
Mira Klemenčič
Jelka Piškur

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

Lektoriranje in
tehnično urejanje: Tone Žakelj

Tisk: Tiskarna Atlantik d. o. o., Ljubljana
na papirju Papirnice Vevče

Naklada: 3500 izvodov

Ljubljana, oktober 2008

PREDGOVOR

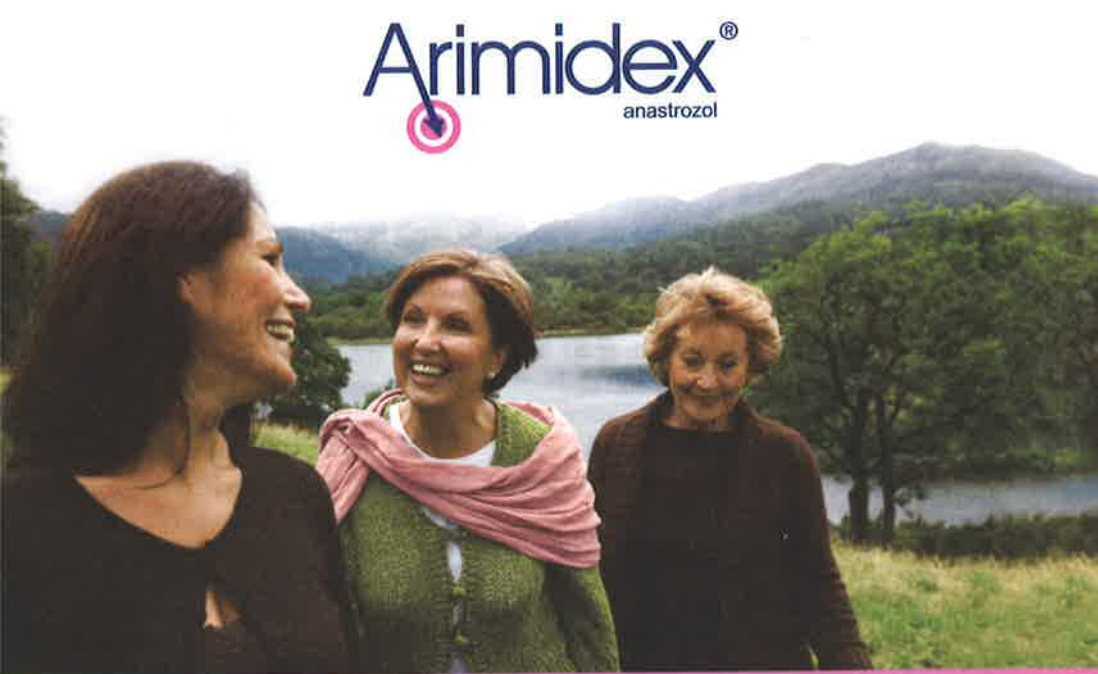
Ob večanju incidence in večanju preživetja je bolnikov z rakom v Sloveniji in po svetu iz leta v leto vedno več. Med vzroki smrti je rak na drugem mestu, takoj za boleznimi srca in ožilja. Incidenca in umrljivost zaradi raka se v posameznih delih sveta močno razlikujeta. Po podatkih IARC (*International Agency for Research on Cancer*) je leta 2002 za rakom na novo zbolelo 10,9 milijona ljudi (53 % moških in 47 % žensk), 5,1 milijona v razvitih deželah in 5,8 milijona v manj razvitih deželah sveta. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je tega leta za rakom zbolelo 10.720 ljudi (5455 moških in 5265 žensk). Zaradi raka je umrlo 5119 bolnikov, 2814 moških in 2305 žensk.

Ker primeri raka rodil obsegajo velik delež vseh rakavih obolenj pri ženskah in ker je umrljivost zaradi teh rakov kljub vse uspešnejšemu zdravljenju še vedno odvisna od ozaveščenosti prebivalstva in od pravočasnega odkrivanja, je Zveza slovenskih društev za boj proti raku 16. seminar in spomin prim.dr. Dušana Reje posvetila zgodnjemu odkrivanju bolezni, zdravljenju in rehabilitaciji bolnic z rakom rodil. Za zmanjšanje zbolevanja in umrljivosti zaradi raka rodil je potrebno delo na treh področjih: na ravni primarne preventive z odkrivanjem in preprečevanjem izpostavljenosti nevarnostnim dejavnikom, v sekundarni preventivi s presejanjem, npr. za raka materničnega vratu, in v terciarni preventivi s čim uspešnejšim zdravljenjem invazivnega raka. Še posebej nas veseli, da je dan velik poudarek presejanju, ki je najprimernejše za odkrivanje predinvazijskih ali zgodnjih invazijskih oblik raka, ko še ni značilnih zgodnjih simptomov. Dokazano je, da se da s presejanjem zmanjšati umrljivost za rakom dojke, rakom materničnega vratu in kolorektalnim rakom, hkrati pa tudi zmanjšati zbolewnost za njimi, ker so pogosteje odkriti v predinvazijskih oblikah. Presejalni programi večajo tudi osebno zavzetost za zdravje. V pet letih organiziranega presejanja za raka dojke se je tako v ciljni skupini žensk, zajeti v program ZORA, opredeljenost za osebne ginekologe v reproduktivnem zdravstvenem varstvu žensk na primarni ravni zvečala na več kot 80 %, pri čemer so regijske razlike manjše od 10 %.

Šestnajstii seminar »In memoriam dr. Dušana Reje« je namenjen vsem – zdravnikom in nezdravnikom – ki opravljajo zdravstveno vzgojno delo v okviru regijskih društev za boj proti raku, območnih združenj Rdečega križa, regionalnih zavodov za zdravstveno varstvo, predvsem pa učiteljem in predavateljem zdravstvene vzgoje v šolah. Udeležence želimo seznaniti z bolezenskimi znaki, diagnostiko in zdravljenjem rakov rodil. Prepričani smo, da bo knjižica vsem v pomoč pri njihovem zdravstveno vzgojnem delu.

Zveza slovenskih društev za boj proti raku se zahvaljuje vsem predavateljem, ki sodelujete na 16. Rejevem seminarju, in pozdravlja vse udeležence.

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.



Posodobili smo slovar

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Arimidex® 1 mg filmsko obložene tablete

Sestava zdravila: Ena tableta vsebuje 1 mg anastrozola.
Indikacije: Adjuvantno zdravljenje žensk po menopavzi, ki imajo zgodnji invazivni rak dojke s pozitivnimi estrogenimi receptori. Adjuvantno zdravljenje zgodnjega raka dojke s pozitivnimi estrogenimi receptori pri ženskah po menopavzi, ki so se dve do tri leta adjuvantno zdravile s tamoksifenom. Zdravljenje napredovalnega raka dojke pri ženskah po menopavzi. Učinkovitost pri bolnicah z negativnimi estrogenimi receptori ni bila dokazana razen pri tistih, ki so imele predhodno pozitiven klinični odgovor na tamoksifen.

Odmerjanje in način uporabe: Odrasle (tudi starejše) bolnice: 1 tableta po 1 mg peroralno, enkrat na dan. Odmerka zdravila ni treba prilagajati pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično odpovedjo ali blagim jetrnim odpovedanjem. Pri zgodnjem raku je priporočljivo trajanje zdravljenja 5 let.

Skupni omejitveni dejavniki: Zelo pogosti (≥ 10 %): navali vročine, občutljivi blagi do zmerni, Pogosti (≥ 1 % in < 10 %): astenija, bolečina/okorlost v sklepih, suhost vagine, razredčenje las, izpuščaji, slabost, diareja, glavobol (vsi običajno blagi do zmerni)

Povečana občutljivost na prebavilne učinke: Uporabe Arimidexa ne priporočamo pri otrocih, ker njegova varnost in učinkovitost pri njih še nista raziskani. Menopavzo je potrebno biokemično določiti pri vseh bolnicah, kjer obstaja dvom o hormonskem statusu. Ni podatkov o varni uporabi Arimidexa pri bolnicah z zmerno ali hudo jetrno okvaro ali hujšo ledvično odpovedjo (očitek kreatinina manj kakor 20 ml/min (oziroma 0,33 ml/s)). Pri ženskah z osteoporozo ali pri ženskah s povečanim tveganjem za razvoj osteoporoze je treba določiti njihovo mineralno gostoto kosti z densitometrijo, na primer s skenanjem DEXA na začetku zdravljenja, pozneje pa v rednih intervalih. Po potrebi je treba začeti z zdravljenjem ali preprečevanjem osteoporoze in to skrbno nadzorovati. Ni podatkov o uporabi anastrozola z analogi LHRH. Arimidex znižuje nivo estrogena v obtoku, zato lahko povzroči zmanjšanje mineralne kostne gostote. Trenutno ni na voljo ustreznih podatkov o učinku bifosfonatov na izgubo mineralne kostne gostote, povzročene z anastrozolem, ali njihovi korist, če se uporabijo preventivno. Zdravilo vsebuje laktozo.

Kontraindikacije: Arimidex je kontraindiciran pri: ženskah pred menopavzo, nosečnicah in doječih materah, bolnicah s hujšo ledvično odpovedjo (očitek kreatinina manj kot 20 ml/min (oziroma 0,33 ml/s)), bolnicah z zmerno do hudo jetrnim obolenjem, bolnicah, ki imajo znano preobčutljivost za anastrozol ali za katerikoli pomožni snov. Zdravilo, ki vsebujejo estrogen, ne smete dajati sočasno z Arimidexom, ker bi se njegovo farmakološko delovanje izničilo. Sočasno zdravljenje s tamoksifenom.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in drugimi učinki: Klinične raziskave o interakcijah z antiplinom in cimetidinom kažejo, da pri sočasni uporabi Arimidexa in drugih zdravil ni klinično pomembne interakcije, posredovane s cikeloksom P450, niso verjetne. Pregled baze podatkov o varnosti v kliničnih preskušanjih pri bolnicah, ki so se zdravile z Arimidexom in sočasno jemale druga pogosto predpisana zdravila, ni pokazal klinično pomembnih interakcij.

Statistični dostopljanje za premet: AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London, W1K 1LN, Velika Britanija

Rožljaki predpisovalca zdravila: Rp/Spec
 Datum prijavitelja Informacija: april 2007

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Dodatne informacije in literatura so na voljo pri:
 AstraZeneca UK Limited
 Podružnica v Sloveniji
 Venovškova ulica 55
 1000 Ljubljana

in na spletnih straneh:
 www.arimidex.net
 www.bco.org
 www.breastcancersource.com

AstraZeneca
 ONKOLOGIJA

adjuvantni [as' d'zuv' n'ci]

1. adjective pomagljivi, koristen; ~ treatment with Arimidex: Adjuvantno zdravljenje žensk po menopavzi, ki imajo zgodnji invazivni rak dojke s pozitivnimi estrogenimi receptori.

advanced [ˈdvɑ:nsɪt]

1. adjective napreden; zvišan (cene); to be ~ napredovati; ~ in years visoke starosti; treatment of ~ breast cancer with Arimidex: Zdravljenje napredovalnega raka dojke pri ženskah po menopavzi. Učinkovitost pri bolnicah z negativnimi estrogenimi receptori ni bila dokazana razen pri tistih, ki so imele predhodno pozitiven klinični odgovor na tamoksifen.

switch [switʃ]

1. transitive verb udariti, bičati s šibo (z repom); šibati z, hitro mahati z; naglo pograbit; railway ranžirati, zapeljati (usmeriti) (vlak) na drug tir; electrical vključiti, vklopiti; spremeniti (pogovor), obrniti drugam (tok misli); to ~ back to figurativno (v mislih) vrniti se na; ~ to Arimidex: Adjuvantno zdravljenje zgodnjega raka dojke s pozitivnimi estrogenimi receptori pri ženskah po menopavzi, ki so se dve do tri leta adjuvantno zdravile s tamoksifenom.

KAZALO

PREDGOVOR

Borut Štabuc 5

RAK PRI ŽENSKAH

Vesna Zadnik, Maja Primic-Žakelj 7

PRESEJANJE ZA RAKA MATERNIČNEGA VRATU V OČEH AMBULANTNEGA GINEKOLOGA

Marija Ilijaš-Koželj 15

ENDOMETRIJSKI KARCINOM

Borut Kobal 26

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Stelio Rakar 34

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV

Iztok Takač, Darja Arko 41

NADOMESTNO HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Eda Vrtačnik-Bokal 49

POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA RODIL Z OBSEVANJEM

Albert Peter Fras 57

URINSKA INKONTINENCA – POGOSTA MIKCIJSKA MOTNJA PRI ONKOLOŠKIH BOLNICAH

Adolf Lukanović 64

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE RAKA ŽENSKEGA ZUNANJEGA SPOLOVILA IN NOŽNICE

Sonja Bebar 82

CEPLJENJE PROTI OKUŽBAM S HUMANIMI PAPILOMSKIMI VIRUSI

Marjetka Uršič-Vrščaj 87

DELAZMOŽNOST IN INVALIDNOST PRI BOLNICAH Z RAKOM RODIL

Borut Kocijančič 93

SEZNAM AVTORJEV 97

SEZNAM SPONZORJEV 98



odprto

Novartis Oncology prinaša inovativna zdravila, s katerimi poskuša spremeniti življenje bolnikov z rakavimi in hematološkimi obolenji.

www.novartisoncology.com

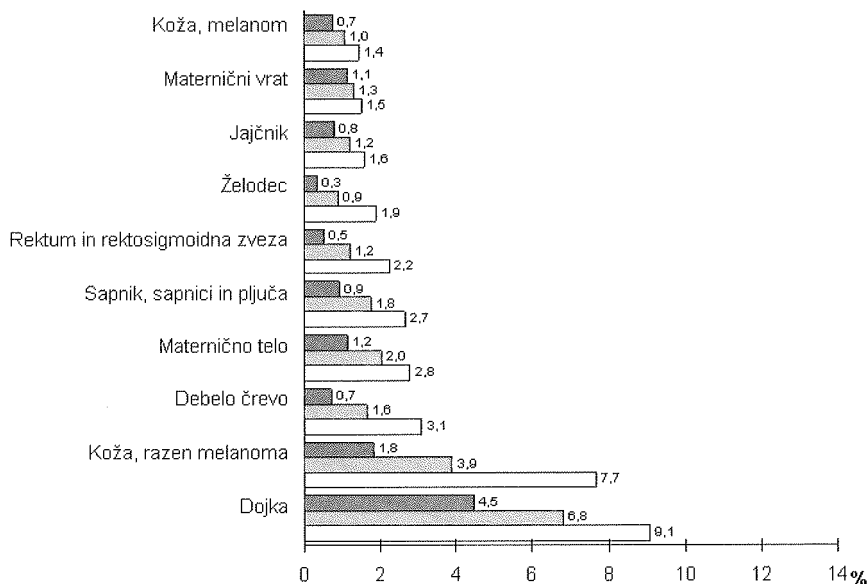
 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

RAK PRI ŽENSKAH

Vesna Zadnik, Maja Primic-Žakelj

UVOD

Rak lahko prizadene tako spolu lastne kot obema spoloma skupne organe, nekatere pogosteje, druge redkeje. Pri nekaterih rakih so razlike med spoloma velike, pri drugih manjše. Podatke o raku v naši državi že petdeset let zbira in analizira Register raka za Slovenijo (Register) na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. V obdobju 2001–2005 je za rakom povprečno letno zbolelo 4984 žensk in 5243 moških (1). Po podatkih Registra bo med rojenimi leta 2005 za rakom do svojega 75. leta zbolel eden od dveh moških in več kot ena od treh žensk. Slika 1 prikazuje tveganje Slovenk, da bodo zbolele za enim od desetih najpogostejših oblik raka do svojega 65., do svojega 75. leta ali kadar koli v življenju.



Slika 1. Kumulativno tveganje desetih najpogostejših rakov do starosti 65 let (svetlo sivo), 75 let (temno sivo) in do smrti (črno) pri ženskah, Slovenija 2001–2005.

Od vseh primerov raka pri ženskah je približno 15 % samo ženskih, ginekoloških rakov. Od tistih, za katerimi zbolejata oba spola, pa so pri ženskah

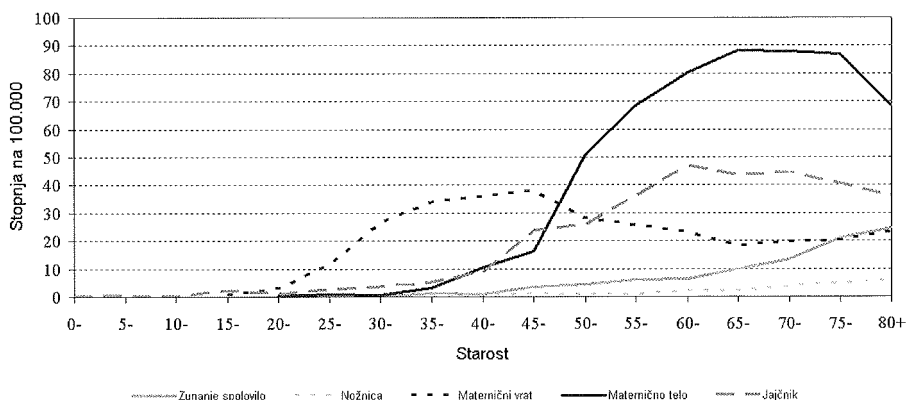
najpogostejši rak dojke, ki med ženskimi raki obsega več kot petino vseh primerov, nemelanomski kožni rak, maligni melanom, rak žolčnika in rak ščitnice.

Prispevek prikazuje osnovne epidemiološke kazalnike in kratko navaja nevarnostne dejavnike za našete rakave bolezni.

Druge vrste raka so pri ženskah manj pogoste kot pri moških in jih v prispevku ne obravnavamo. Z javnozdravstvenega vidika sta pri ženskah pomembna vsaj še rak debelega črevesa in danke ter rak pljuč, saj skupaj obsegata nekaj več kot 15 % vseh primerov raka pri ženskah. Njuna incidenca pri ženskah strmo raste, zato bomo morali biti prav nanju v prihodnje še posebej pozorni.

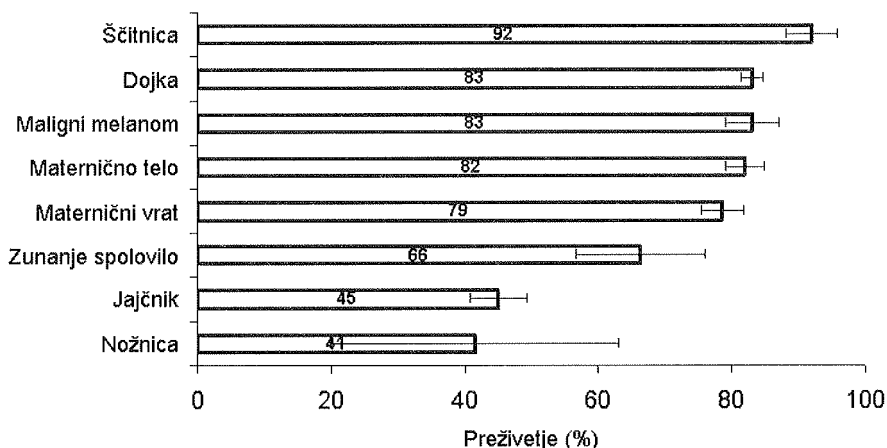
GINEKOLOŠKI RAKI

Med ginekološke rake uvrščamo rake ženskih spolnih organov – zunanega spolovila, nožnice, materničnega vratu, materničnega telesa, posteljice in jajčnikov z adneksi. Ocenjeno je, da obsegajo skoraj petino primerov vseh ženskih rakov. Letno na svetu za ginekološkimi raki zbolijo skoraj milijon žensk, pol milijona pa jih umre. Mlajše ženske najbolj ogroža rak materničnega vratu, nekoliko pa tudi dedne oblike rakov dojke, jajčnikov in materničnega telesa. Drugi ginekološki raki so pred 50. letom starosti redki (slika 2).



Slika 2. Povprečne letne starostno specifične incidenčne stopnje ginekoloških rakov, Slovenija 2001–2005.

Rak materničnega vratu je na svetovni ravni drugi najpogostejši rak pri ženskah. Zelo pogost je v manj razvitih področjih Južne Amerike in Afrike. Incidenčna stopnja v najbolj ogroženih predelih presega 80 primerov na 100.000 prebivalk na leto, v razvitem svetu, kjer imajo na voljo učinkovite presejalne programe, pa je precej manjša – povprečno 15/100.000 prebivalk (2). V Sloveniji je bila največja leta 1997, ko je zbolelo 241 žensk (23,6/100.000). Tudi pri nas se je uvedba organiziranega presejalnega programa izkazala kot učinkovit ukrep za zmanjšanje incidence raka materničnega vratu. Leta 2006 je za njim v Sloveniji zbolelo 161 žensk (15,7/100.000), registrirali pa smo še 1048 primerov raka materničnega vratu *in situ* (CIN 3). Od leta 2003, ko je bil organizirani presejalni program uveden na državni ravni, se je incidenca invazivnega raka tako zmanjšala za 23 %, incidenca raka *in situ* pa zvečala za 20 %. Po pogostosti zavzema invazivni rak materničnega vratu z okoli 4 % sedmo mesto med vsem raki. Poleg tega je najpogostejši rak med ženskami, starimi od 20 do 34 let. Najbolj so ogrožene ženske okrog 45. leta (slika 2). Leta 2005 je za rakom materničnega vratu umrlo 39 žensk. Relativno petletno preživetje je bilo 79-odstotno (slika 3).



Slika 3. Relativno petletno preživetje bolnic z izbranimi vrstami raka (95-odstotni interval zaupanja), Slovenija 2001–2005.

Pri nastanku raka materničnega vratu ima pomembno vlogo okužba z nekaterimi (onkogenimi) vrstami humanega papilomskega virusa (HPV), ki se širi s spolnimi odnosi. Pogosteje zboleevajo ženske, ki začno spolno živeti mlade in pogosto menjajo spolne partnerje, saj to veča možnost okužbe. Čeprav je s temi virusi okuženih veliko žensk, vse ne zbolijo za rakom. Zakaj je tako, zaenkrat še ni znano. Preventivno veliko obeta cepljenje proti HPV,

ker pa ne varuje pred vsemi sevi, ne more zamenjati rednega pregleda citološkega brisa (3). Z rakom materničnega vratu povezujejo tudi kajenje, dolgotrajno jemanje tablet za preprečevanje zanositve in veliko število porodov (4).

Rak materničnega telesa je predvsem bolezen žensk razvitega sveta, kjer je njegova starostno standardizirana incidenčna stopnja v povprečju kar 2-krat večja kot v državah v razvoju (2). Leta 2005 je v Sloveniji za rakom materničnega telesa zbolelo 326 žensk (31,9/100.000), umrlo pa 67. S 6 % je rak materničnega telesa na četrtem mestu med vsem ženskimi raki in prvi med raki ženskih spolnih organov. Bolezen je najpogostejša med 65. in 75. letom starosti (slika 2); pred 50. letom zbolijo manj kot 10 % bolnic. Relativno petletno preživetje bolnic, zbolelih v letih 2001–2005, je bilo 82-odstotno (slika 3).

Okrog 80 % malignih tumorjev materničnega telesa je endometrioidnih adenokarcinomov, redke bolnice imajo druge karcinome ali sarkome. Večina nevarnostnih dejavnikov endometrijskih karcinomov je povezanih z ženskimi spolnimi hormoni, predvsem z razmerjem med estrogeni in progesteronom (3, 5). Bolj so ogrožene ženske, ki so dobile prvo menstruacijo mlade in jo izgubile pozno, po 50. letu starosti. Bolj so ogrožene tudi tiste, ki ne morejo zanositi, tiste, ki niso nikoli rodile, in ženske s čezmerno telesno težo. Debelost je nevarnostni dejavnik zaradi v maščevju nastajajočih estrogenov. Ogroženost večja še hrana, v kateri je preveč maščob. Dodatno so bolj ogrožene ženske, ki imajo poleg prevelike telesne teže še sladkorno bolezen.

Med eksogenimi estrogeni večajo ogroženost vsi estrogenski preparati, preparati s kombinacijo estrogen-progesteron pa jo menda – nasprotno – manjšajo. Nevarnost raka materničnega telesa večja tudi zdravilo tamoksifen, ki se že dolgo uspešno uporablja za zdravljenje raka dojk. Njegov zdravilni učinek je seveda toliko večji, da ga bolnicam z rakom dojk vseeno priporočajo. Najverjetneje pa ni upravičena uporaba tega zdravila za preprečevanje zbolevanja za rakom dojk pri zdravih ženskah (3).

Rak jajčnikov je najpogostejši med pomenopavznimi ženskami v razvitem svetu, predvsem v ZDA, Kanadi, Skandinaviji in vzhodni Evropi (2). Leta 2005 je v Sloveniji za rakom jajčnikov zbolelo 197 (19,3/100.000) žensk, umrlo pa 112. Dodatno smo imeli v Sloveniji še 30 bolnic z mejno malignimi tumorji jajčnikov in 7 bolnic z rakom jajcevodov. Ti podatki niso vključeni v nadaljnje epidemiološke prikaze. Med vsemi primeri ženskih rakov zavzemajo primeri invazivnega raka jajčnikov šesto mesto s 3,6-odstotnim deležem. Zbolevajo ženske v vseh starostnih obdobjih, pogosteje po 50. letu (slika 2). Pri pomenopavznih ženskah je rak jajčnikov med raki ženski spolnih organov na drugem mestu, takoj za rakom materničnega telesa. Preživetje bolnic z rakom jajčnikov je slabo, le 45-odstotno (slika 3). Velika umrljivost je v prvi

vrsti posledica velikega deleža napredovalih primerov v času postavitve diagnoze.

V zadnjih letih so veliko pisali o možnih nevarnostnih dejavnikih raka jajčnikov. Najpomembnejši znani nevarnostni dejavnik je še vedno družinska obremenitev. Desetina primerov raka jajčnikov nastane zaradi mutacije genov BRCA. Bolj so ogrožene tudi ženske, ki niso nikoli rodile oz. tiste, ki ne morejo zanositi. Nevarnost pa manjša jemanje hormonskih tablet za preprečevanje zanositve (3, 6).

Raki nožnice in zunanjšega spolovila so po vsem svetu redki. Največji incidenci rakov obeh lokacij sta v Južni in Srednji Ameriki, medtem ko so ti raki v Aziji in Afriki izjemno redki (2). V Sloveniji so leta 2005 za rakom nožnice zbolele in umrle 4 ženske (0,4/100.000), incidenca rakov zunanjšega spolovila pa je bistveno večja; umrljivost je prav tako večja. Leta 2005 je zbolelo 41 (4,0/100.000) žensk, umrlo pa 17. Primeri raka nožnice in zunanjšega spolovila dosegajo en odstotek vseh ženskih rakov. Pred 45. letom so izjemno redki, v kasnejših letih pa ogroženost narašča linearno (slika 2). Relativno petletno preživetje bolnic, zbolelih za rakom zunanjšega spolovila med leti 2001 in 2005, je bilo 66-odstotno, tistih, ki so v istem obdobju zbolele za rakom nožnice, pa 41-odstotno (slika 3).

Etiologija ploščatoceličnih karcinomov nožnice in zunanjšega spolovila je podobna kot pri raku materničnega vratu. Ključno vlogo pri nastanku ima okužba z onkogenimi sevi virusov papiloma (7). Bolj ogrožene so tako ženske z večjim številom spolnih partnerjev in tiste, ki so zgodaj začele spolno živeti. Podobno kot pri raku materničnega vratu so bolj ogrožene kadilke in imunsko oslabele bolnice (3) ter tiste, ki so že prebolele enega od anogenitalnih rakov (maternični vrat, nožnica, zunanje spolovilo, zadnjik); anogenitalni rak je namreč v anamnezi kar pri 1–25 % žensk z rakom nožnice ali zunanjšega spolovila (8).

Horiokarcinom posteljice je redka bolezen. Najmanjša incidenca je menda v afriških državah, srednja je v Evropi in ZDA, največja pa v Srednji Ameriki. Starostno standardizirana incidenčna stopnja v Evropi je okrog 0,43/100.000 prebivalk (2). V zadnjih 20 letih (1986–2005) smo v Sloveniji registrirali 12 primerov horiokarcinoma (0,24/100.000 prebivalk). Povprečna starost zbolelih je bila skoraj 39 let; najmlajša bolnica je bila stara 23, najstarejša pa 53 let.

Zdravljenje bolnic s horiokarcinomom je eno od najuspešnejših v ginekološki onkologiji, saj je horiokarcinom prvi rak, ki ga je bilo možno pozdraviti samo s kemoterapijo. Ob tem je zanimivo, da so njegovi etiološki dejavniki le slabo raziskani. Najpomembnejša nevarnostna dejavnika sta starost in poprejšnja hidatidna mola. Bolj so ogrožene ženske v zgodnji in pozni rodni dobi, kar razlagajo z relativno večjo količino okvarjenih jajčec v teh starost-

nih skupinah (9). Raziskave posameznih ras in etničnih skupin kažejo, da je za razvoj horiokarcinoma pomembna tudi genetska predispozicija.

RAKI, KI SO POGOSTEJŠI PRI ŽENSKAH

Od rakov, za katerimi zbolelata oba spola, so med ženskami pogostejši kot pri moških rak dojke, kožni melanom in nemelanomski kožni rak, raki žolčnika in žolčnih vodov ter rak ščitnice.

Rak dojke je praviloma ženska bolezen, redko pa za njim zbolijo tudi moški. Etiologija tega raka pri moških je slabo raziskana; k nastanku menda prispevata dednost in hormonsko neravnovesje.

Pri ženskah je rak dojke pogostejši v razvitem svetu. Slovenija po incidenci sodi v sredino lestvice evropskih držav (2). Leta 2005 je v Sloveniji zbolelo 1082 (106/100,000) žensk. Rak dojke je najpogostejši rak pri ženskah in obsega približno petino primerov vseh rakov. Bolezen se redko začne pred 30. letom. Relativno petletno preživetje zbolelih med letoma 2001 in 2005 je 83-odstotno (slika 3), kar je boljše kot v prejšnjih obdobjih (10), a še vedno pod evropskim povprečjem (11). Čeprav se preživetje bolnic izboljšuje, pa rak dojke še vedno ostaja na prvem mestu med vzroki smrti zaradi raka med ženskami. Leta 2005 je za njim umrlo 390 žensk.

Med dokazane nevarnostne dejavnike raka dojke poleg spola in starosti večina uvršča še poprejšnjega raka dojke, nekatere benigne bolezni dojke, družinsko obremenitev, ionizirajoče sevanje, nekatere reprodukcijske dejavnike (starost ob menarhi, menopavzi in prvem porodu), debelost po menopavzi in čezmerno pitje alkoholnih pijač. Za zaščitna dejavnika pa sta se izkazala redna telesna dejavnost in hrana z veliko zelenjave in sadja. Zelo majhen delež rakov dojke (manj kot 5 %) pripisujemo dednim mutacijam genov BRCA1 in BRCA2 (3). S posebnimi preiskavami je mogoče ugotoviti, ali ima ženska tak gen, postopek pa mora spremljati genetsko svetovanje, pri katerem je treba ženskam pomagati pri odločitvi za preiskavo in pri razlagi rezultata. Skratka, potrebna je individualna obravnava, ki jo v Sloveniji zagotavljajo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Maligni melanom in nemelanomski kožni rak. Maligni melanom je predvsem bolezen belcev. Nastane iz spremenjenih kožnih pigmentnih celic. V Sloveniji je leta 2005 za njim zbolelo 126 moških in 181 žensk, večletno povprečje pa kaže, da v splošnem zbolijo okrog 10 % več žensk kot moških. Relativno petletno preživetje bolnic s kožnim melanomom je 83-odstotno (slika 3). Tudi za nemelanomskim kožnim rakom zbolijo več žensk (leta 2005 834 žensk in 772 moških); predvidevamo, da je bolezen več, kot je je

prijavljene, saj je praktično popolnoma ozdravljiva in je nekateri registri sploh ne zapisujejo.

Najpomembnejši nevarnostni dejavnik obeh bolezni je čezmerno sončenje (3). Ljudje, ki se dolgotrajno izpostavljajo soncu, dobijo po več letih tanko in suho kožo s številnimi rjavkastimi in sivimi lisami. Na njej se postopno pojavijo rdečkasta hrapava mesta, iz njih pa nastanejo bradavičaste lehe. Te spremembe lahko same po sebi izginejo, pri nekaterih pa iz njih nastane kožni rak. Poznamo več vrst kožnih rakov. S sončenjem je povezan predvsem bazaliom. S čezmernim sončenjem povezujemo tudi maligni melanom, ki večinoma nastane iz temnih kožnih znamenj. Pogostejši je pri svetlopoltih ljudeh, ki na soncu težko porjavijo, jih je pa sonce (predvsem v mladosti) pogosto opeklo.

Za **rakom žolčnika in žolčevodov** zbolijo dvakrat več žensk kot moških; pogostejši je v Aziji, Vzhodni Evropi in Južni Ameriki. V splošnem sicer sodi med redkejše rake. V Sloveniji je v zadnjih letih zbolelo letno okrog 50 moških in več kot 80 žensk. Pogostejši je med starejšimi, saj je tri četrtine bolnikov starejših od 65 let. Odkrijejo ga ponavadi pozno, zato je tudi preživetje slabo. Maloštevilne epidemiološke raziskave povezujejo rak žolčnika in žolčevodov z vnetjem žolčnika in žolčnimi kamni. Pri ženskah je verjetno pogostejši zaradi drugačnosti presnove steroidov in holesterola (12). Kljub temu da so žolčni kamni pogosti, pa večina ljudi, ki jih ima, ne zbolijo za rakom žolčnika. Rak žolčnikov povezujejo tudi z debelostjo in s preveč kalorično hrano, v kateri je veliko ogljikovih hidratov.

Rak ščitnice je redka bolezen, incidenca pa se veča v večini razvitih držav. V Sloveniji je leta 2005 zbolelo 31 moških in 117 žensk. Rak ščitnice se začne bolj pojavljati po 20. letu, incidenca pa doseže vrh med 50. in 60. letom. Relativno petletno preživetje bolnic, zbolelih v letih 2001–2005, je bilo 92-odstotno (slika 3). Gre pa za heterogeno skupino malignomov, tako po biološki naravi kot po morfološki sliki, saj se različne vrste močno razlikujejo po agresivnosti. Najbenignejši potek imajo papilarni karcinomi, medtem ko so anaplastični hudo agresivni.

Najbolj raziskan nevarnostni dejavnik je ionizirajoče sevanje (3), bodisi iz naravne radioaktivnosti tal ali onesnaženja okolice z radioaktivnimi snovmi bodisi od medicinskega zunanjega obsevanja pri raznih nemalighnih boleznih. Zakaj bolj zbolevalo ženske, ni povsem pojasnjeno, del razlike pa gre menda na račun avtoimunskih bolezni, ki so prav tako pogostejše pri ženskah.

ZAKLJUČEK

Narava je dala moškim in ženskam različne lastnosti in življenjske naloge, razlikujejo pa se tudi v zdravju in boleznih. Čeprav na prvi pogled v številu

zbolelih za rakom med spoloma ni velikih razlik, pa se spola razlikujeta po vrstah rakavih boleznih, ki ju najpogosteje prizadenejo. Te razlike so po eni strani posledica bioloških značilnosti, različnega vpliva spolnih hormonov, reprodukcijskih dejavnikov in načina spolnega življenja, po drugi strani pa družbene in družbenoekonomske razlike pomenijo tudi različno izpostavljenost nevarnostnim dejavnikom. Med ženskami so praviloma škodljive življenjske navade in razvade – kajenje, pitje alkoholnih pijač in nezdrava prehrana – manj razširjene kot med moškimi. Zanimivo pa je, da so moški uspešnejši pri opuščanju škodljivih vedenj, predvsem kajenja, in pri zmanjševanju čezmerne telesne teže (13). Ravno specifična, v žensko populacijo usmerjena promocija zdravih življenjskih navad pa je področje, ki ga kaže v prihodnje še bolj sistematično razvijati.

LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji – Cancer incidence in Slovenia 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2008.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5 (version 2.0). Lyon: IARC Press, 2004.
3. Paavonen J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias. *Int J Infect Dis* 2007; 11 (Suppl 2): S3–9.
4. Stewart BW, Kleihues P, editors. World cancer report. Lyon: IARC Press, 2003.
5. Holland C. Endometrial cancer. *Obstet Gynaecol Reproductive Med* 2007; 17: 318–23.
6. Hankinson SE, Danforth KN. Ovarian cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006: 1013–26.
7. Sherman KJ, Daling JR, Chu J, Weiss NS, Ashley RL, Corey L. Genital warts, other sexually transmitted diseases, and vulvar cancer. *Epidemiology* 1991; 2: 257–62.
8. Madeleine MM, Daling JR. Cancers of the vulva and vagina. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006: 1068–74.
9. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La VC. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003; 4: 670–8.
10. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji – Cancer patients survival in Slovenia 1983–1997. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2003.
11. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: A 2000–02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784–96.
12. Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 306–12.
13. Rus-Makovec, M. Dejavniki tveganja pri moških. In: Štabuc B, editor. XV. seminar "In memoriam dr. Dušana Reje" Rak pri moških. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2007: 15–23.

PRESEJANJE ZA RAKA MATERNIČNEGA VRATU V OČEH AMBULANTNEGA GINEKOLOGA

Marija Ilijaš-Koželj

UVOD

Bolnikov z rakom je na svetu in v Sloveniji vedno več. Med vzroki smrti je rak na drugem mestu, takoj za boleznimi srca in ožilja. V svetovnem merilu je rak materničnega vratu drugi najpogostejši rak pri ženskah in eden glavnih vzrokov smrti za rakom pri ženskah v deželah v razvoju.

Rak materničnega vratu (RMV) je ena redkih rakavih bolezni, ki jo je mogoče preprečiti s pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb na materničnem vratu.

Množično presejanje žensk s pregledom brisa materničnega vratu (BMV) je uveljavljen javnozdravstveni ukrep v sekundarni preventivi raka. Presejanje je učinkovito za vse ženske takrat, ko se zmanjšata zbolewnost in umrljivost zaradi RMV. Med najbolj uveljavljene presejalne preiskave pri ženskah sodi odvzem in mikroskopski pregled celic materničnega vratu ali test PAP.

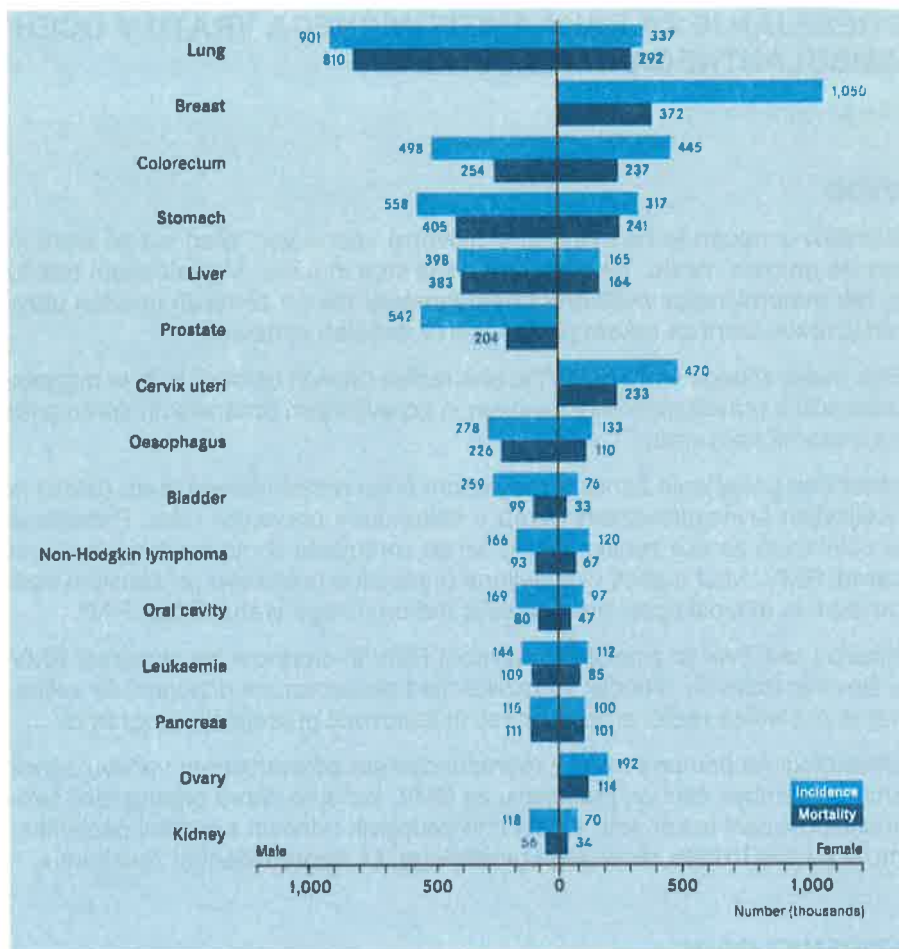
Klasični test PAP je zmanjšal pojavnost RMV in smrtnost žensk zaradi RMV v številnih državah. Vendar so razlike med posameznimi državami še velike, kar je posledica različne dostopnosti in kakovosti presejalnih programov.

Ginekologi na primarni ravni v reprodukcijskem zdravstvenem varstvu žensk smo pomemben člen pri presejanju za RMV, ker smo dobro organizirani, strokovni, povezani in ker smo v dobrih in zaupljivih odnosih s svojimi pacientkami, ki so nas izbrale za svojega ginekologa, t.i. »opredeljenimi ženskami«.

EPIDEMIOLOGIJA

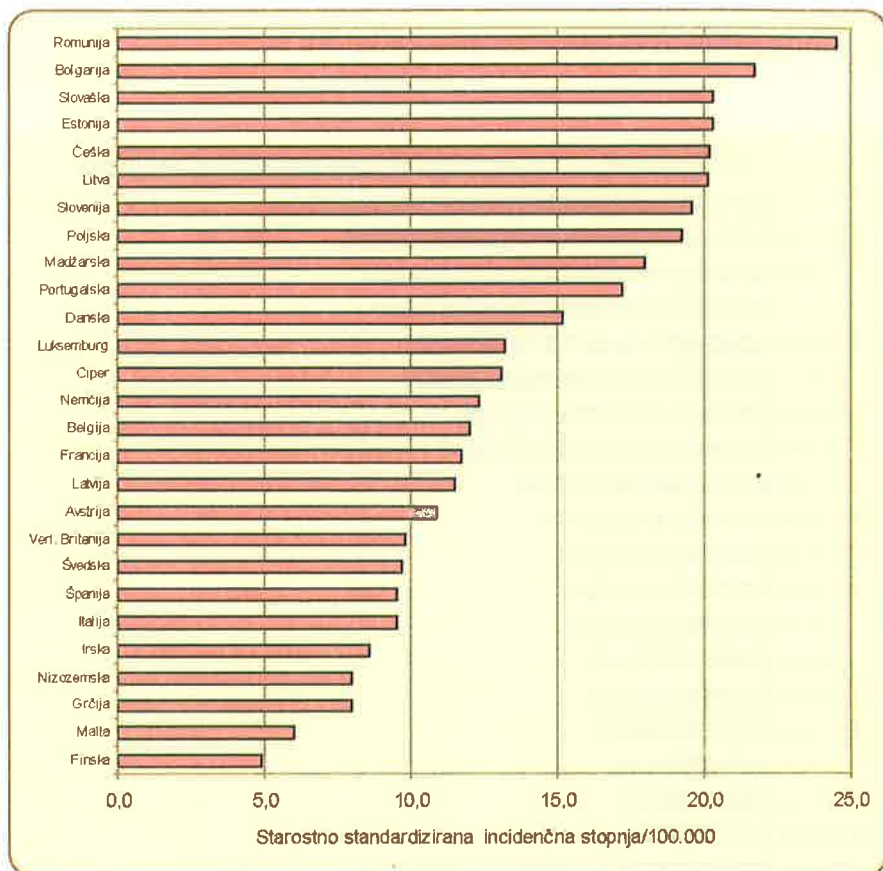
Na svetu je RMV drugi najpogostejši rak pri ženskah, takoj za rakom dojk; vsako leto za RMV zbolijo 500.000 žensk; skoraj polovica jih umre, predvsem v deželah, kjer imajo slab presejalni program ali pa ga sploh nimajo (1).

O vlogi nevarnostnih dejavnikov za nastanek predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu je veliko napisanega. V bolj ogroženo skupino sodijo ženske z zgodnjimi spolnimi odnosi, številnimi spolnimi partnerji, poprejšnjo spolno prenosljivo boleznijo, številnimi porodi, slabšim družbeno-ekonomskim položajem, kadičke in ženske z dolgotrajno okužbo s humanim papilomskim virusom (HPV).



Slika 1. Incidenca najpogostejših rakov in umrljivost zaradi njih na vsem svetu (iz 1).

RMV je resen javnozdravstveni problem. Po ocenah Mednarodne agencije za raziskovanje raka je RMV najmanj v državah severne in zahodne Evrope: leta 2004 je bila incidenca največja v Romuniji, najmanjša pa na Finskem; umrljivost je bila največja v Romuniji, najmanjša pa tudi na Finskem (slika 2 in slika 3) (2).

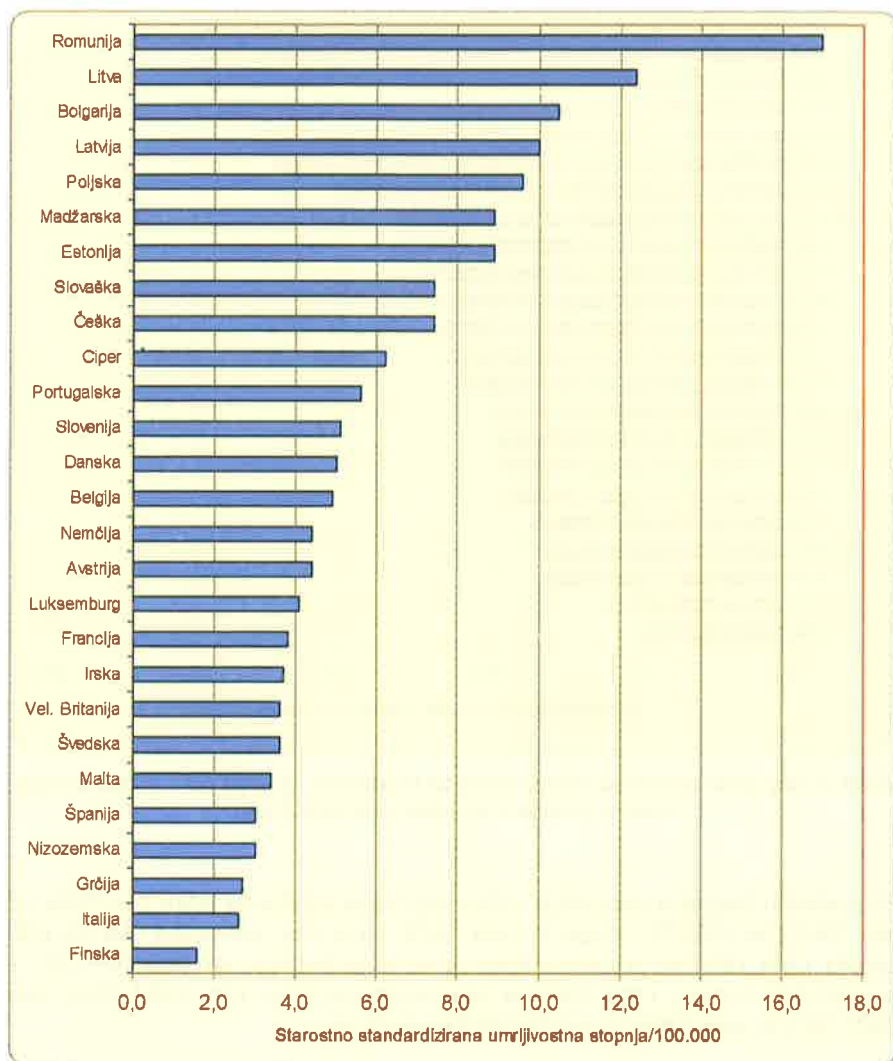


Slika 2. Ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja raka materničnega vratu v državah Evropske unije leta 2004.

Po podatkih Registra raka se je v Sloveniji letna incidenca RMV manjšala od leta 1962 (34/100.000 žensk) do leta 1979, ko je bila najmanjša (14/100.000 žensk). Leta 1994 se je začela spet večati in je dosegla vrh leta 1997 (23,1 na 100.000 žensk). Leta 2003 je bila incidenca 20,9, leta 2004 19,9, leta 2005 16,1 in leta 2006 15,3/100.000 žensk (3, 4).

Sodijo, da je k večanju incidence RMV do leta 1997 prispevalo več dejavnikov: veliko žensk ni hodilo na preventivne preglede, odvzem, odčitavanje in vrednotenje brisa so bili prevečkrat neustrezni, nekaj večanja pa je šlo tudi na račun primerov hitro rastočega raka materničnega vratu, ki nastaja pri mlajših ženskah (starostno obdobje 30–40 let) in katerega napredovanje

presejanje na eno do treh let ne more preprečiti. Po uvedbi DP ZORA leta 2003 se je začela incidenca RMV zmanjševati (5).



Slika 3. Ocenjena starostno standardizirana umrljivost za rakom materničnega vratu v državah Evropske unije 2004.

DRŽAVNI PROGRAM ZGODNJEGA ODKRIVANJA PREDRAKAVIH SPREMEMB NA MATERNIČNEM VRATU (ZORA)

Presejanje pomeni preiskovanje na videz zdravih s preprostimi preiskavami ali testi. Presejanje za raka materničnega vratu odkrije s testom PAP med preiskovankami brez zdravstvenih težav tiste, ki imajo v BMV patološko spremenjene celice, za katere je velika verjetnost, da bi se razvile v rakave, in tiste ženske, ki že imajo začetno obliko raka. Z diagnostičnimi preiskavami (kolposkopijo, biopsijo) pri teh ženskah nato ugotavljamo stopnjo predrakavih oziroma rakavih sprememb na materničnem vratu.

RMV je ena redkih rakavih bolezni, ki jo je mogoče preprečiti s pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb na materničnem vratu. Po izkušnjah razvitih evropskih držav lahko dobro organiziran presejalni program za RMV zmanjša število primerov te bolezni za 80 %.

Kljub z dokazi podprti medicini in priporočilu Sveta Evrope (*Council recommendation on cancer screening*) imajo presejalni program za RMV organiziran samo v sedem državah Evrope (Danska, Finska, Madžarska, Nizozemska, Slovenija, Švedska, Velika Britanija) in v 12 pokrajinah (od 20) v Italiji in 4 departmajih v Franciji (2).

Slovenija je že pred letom 1960 med prvimi v Evropi uvedla preventivni ginekološki pregled z odvzemom brisa celic materničnega vratu za odkrivanje predrakavih sprememb pri na videz togledno zdravih ženskah. Prve brise celic materničnega vratu so jemali ginekologi v okviru rednega ginekološkega pregleda najprej v Ljubljani, Kranju in Mariboru, kasneje pa po vsej Sloveniji. Ker ni bilo enotnih meril in strokovnih priporočil za presejanje (za odvzem in pregled brisa, za diagnostično obravnavo žensk), ni bilo mogoče spremljati kakovosti presejalnega postopka.

Za uspešno presejanje je namreč pomemben prav vsak člen v verigi: zagotoviti je treba kar najboljšo organiziranost zdravstvene službe, računalniško podprt sistem zapisovanja in obdelave podatkov, enovitost ginekološkega pregleda z odvzemom brisa, citološkega pregleda brisa, enotna merila za histološko diagnozo in terapijo (pred)rakavih sprememb ter stalno nadzorovanje in zagotavljanje kakovosti vsakega od členov.

Leta 2002 je Ministrstvo za zdravje izdalo *Pravilnik o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva žensk na primarni ravni*, kar je pomenilo korak k uvedbi državnega programa Zgodnjega Odkrivanja predrakavih sprememb (ZORA) (5).

Preventivni program opredeljuje:

- ciljno populacijo žensk, ki je zajeta v aktivno presejanje (ženske, stare 20–64 let),

- interval med pregledi (tri leta po dveh uporabnih negativnih izvidih BMV v obdobju enega leta),
- delež pregledane ciljne populacije v treh letih (najmanj 70 %),
- smernice in navodila za zagotavljanje kakovosti vseh postopkov,
- priporočila za odkrivanje, zdravljenje in spremljanje zdravstvenega stanja bolnic.

VLOGA GINEKOLOGA V REPRODUKCIJSKEM ZDRAVSTVENEM VARSTVU NA PRIMARNI RAVNI

Ginekologi skrbimo za celostno obravnavo reprodukcijskega zdravja žensk na primarni ravni po dispanzerski metodi dela z združevanjem preventivnega in kurativnega dela. Le-to zahteva kompleksno znanje in obravnavo in omogoča zdravljenje zunaj bolnišnice, blizu doma in brez napotnic. Ginekologi na primarni ravni skrbimo za reprodukcijsko zdravje 80 % (720.000) žensk v Sloveniji.

Preventivni programi varovanja reprodukcijskega zdravja, ki jih opravljamo v ambulantah, obsegajo:

- preglede in nasvete za načrtovanje družine, za rabo kontracepcije, proti spolno prenosljivim okužbam in posledični neplodnosti,
- preventivne preglede v nosečnosti,
- preglede in svetovanje po porodu, spontani in dovoljeni prekinitvi nosečnosti ter pri zunajmaternični nosečnosti,
- preglede za preprečevanje raka materničnega vratu,
- preglede za zgodnje odkrivanje raka dojk,
- predpisovanje nadomestnega hormonskega zdravljenja v perimenopavzi in pomenopavzi.

Poleg preventivnega opravljamo tudi kurativno zdravstven varstvo.

Ginekologi na primarni ravni imamo v ambulantah (v zdravstvenih domovih ali zasebnih) sodobno medicinsko opremo (ultrazvočni aparat, kolposkop, kardiokotograf) in tako lahko celostno obravnavamo ženske zunaj bolnišnice, na enem mestu. Na osnovi preiskav in laboratorijskih izvidov lahko začnemo zdravljenje ali sledenje bolezni pri večini in le manjši del (2–3 %) bolnic napotimo v bolnišnico. Razlog za napotitev v bolnišnico je predvsem odkritje predrakave oziroma rakave bolezni ali drugačnih sprememb na rodilih, ki potrebujejo operacijsko ali onkološko zdravljenje.

VLOGA GINEKOLOGOV PRIMARNE RAVNI V DRŽAVNEM PROGRAMU ZORA

Ginekologi v reprodukcijskem zdravstvenem varstvu žensk na primarni ravni smo pomemben člen v verigi presejanja za RMV, ker smo dobro organizirani, strokovni, povezani in smo v dobrih, zaupljivih odnosih s svojimi pacientkami.

Strokovna skupina za organizacijo, epidemiologijo in informatiko DP ZORA je pripravila načrt programa. Žal ginekologi primarne ravni v tej fazi priprave nismo bili povabljeni k sodelovanju. S svojimi izkušnjami, ki izhajajo predvsem iz dela, bi lahko preprečili veliko problemov, ki jih drugi niso mogli predvideti in smo jih zato reševali po začetku programa. Subjektivne in objektivne ovire, kot so stopnja opredeljenosti žensk, različni računalniški programi, težave pri povezovanju izvidov citopatoloških laboratorijev, neenotnost v citopatološki diagnostiki, neosveščenost žensk, so povzročale (in še povzročajo) številne težave.

Pred zagonom DP ZORA smo imeli ginekologi veliko dela, saj smo morali pripraviti sezname žensk in določiti status ali kategorijo vabljenih žensk. Vse to delo, ki ga je bilo zanesljivo za več kot mesečno število delovnih ur, smo opravili zunaj rednega delovnega časa brez dodatnega plačila.

Za vabljenje opredeljenih žensk smo pripravili podatkovno zbirko, kljub temu da smo imeli za to na voljo le računalniške programe, ki se (žal še vedno) uporabljajo zgolj in samo za vnos podatkov za obračun in državno statistiko dejavnosti primarnega reprodukcijskega varstva žensk.

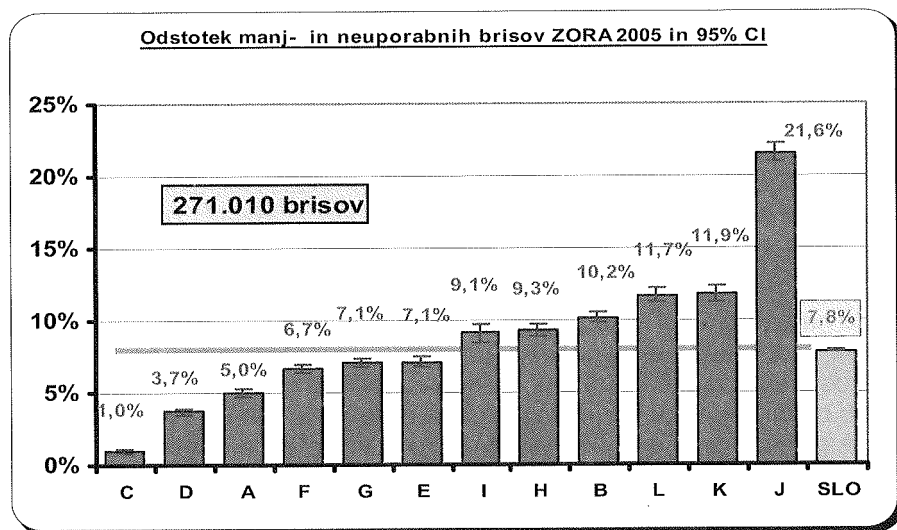
Pregledovanje kartotek je bilo precej zamudno in obsežno, saj je vsak ginekolog moral pregledati do 5000 kartotek svojih pacientk in se po oceni kliničnega izvida materničnega vratu, izvidov poprejšnjih testov PAP, morebitnega izvida kolposkopskega pregleda in po kvaliteti citopatološkega izvida ob upoštevanju *Priporočil za vabljenje žensk DP ZORA (7)* za vsako svojo pacientko odločiti, kdaj jo bo povabil na preventivni ginekološki pregled. Vse podatke je moral vnesti v računalniški program.

Tako na začetku kot v nadaljevanju DP ZORA je za vabljenje opredeljenih žensk zadolžen ginekolog: svojo pacientko, za katero mora vedeti, da ni bila na pregledu več kot tri leta, pisno povabi na pregled. Če se v šest mesecih ne odzove, ji pošlje novo povabilo. Ženske, ki nimajo izbranega osebnega ginekologa, pa dobijo vabilo iz koordinacijskega centra DP ZORA. Delež žensk, ki se na vabilo odzovejo, je v obeh skupinah približno enak (22 %). Najboljši je odziv žensk v mlajši starostni skupini (30–34 let), boljši v regiji Ljubljana, slabši pa v regijah Murska Sobota in Maribor.

Zaradi natančnega in vestnega dela ginekologov na primarni ravni se je v poteku organiziranega presejanja za odkrivanje RMV stopnja pregledanosti

žensk v ciljni skupini zvečala nad 70 %. Začetek DP ZORA je bil tudi spodbuda za veliko žensk, ki si dotlej še niso izbrale svojega ginekologa, da se »opredelile«. Ob enakem številu ginekoloških timov na primarni ravni, kot jih je bilo poprej, je to pomenilo tudi večjo in včasih preveliko obremenitev posameznega ginekologa. V Sloveniji potrebujemo večje število ginekoloških timov, reprodukcijskemu zdravstvenemu varstvu pa bi bilo treba nameniti tudi več denarja. Ginekologi smo in bomo še naprej opozarjali vse pristojne (Ministrstvo za zdravje, Zdravniško zbornico Slovenije, Slovensko zdravniško društvo, Razširjeni strokovni kolegij za ginekologijo in porodništvo), da je strokovno dopustno zgornje število pacientk (»glavarina«) 4000 žensk na ginekološki tim, in ne 6500, kot je zapisano v *Resoluciji o nacionalnem planu zdravstvenega varstva 2008–2013* (8); tako veliko število bo prehudo skrajšalo čas, ki ga lahko namenimo posamezni pacientki. Po našem mnenju to pomeni strokovni hazard z nepredvidljivimi posledicami in negativnimi učinki.

Za učinkovito delovanje presejalnega programa za RMV je standardizirana dejavnost citopatoloških laboratorijev pomemben člen v celotnem procesu (9). Po letu 2004 se je število citopatoloških laboratorijev zmanjšalo, ker vsi niso zadostili merilom *Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu* (10). V letu 2007 pošilja izvide v Register ZORA 10 citopatoloških laboratorijev.



Slika 4. Odstotni delež manj uporabnih in neuporabnih brisov na posameznih pregledovalnih mestih (iz 11).

Kakovost BMV je osnovni pogoj za pravilno oceno sprememb na materničnem vratu. Z novo citološko napotnico se je spremenila poprejšnja terminologija citoloških sprememb; ostali sta le dve kategoriji – negativen in patološki izvid brisa. Citološki laboratorij pa bris oceni še kot »manj uporaben« in »neuporaben«.

Pri odvzemu brisa celic materničnega vratu ginekologi upoštevamo dogovorjena navodila za odvzem in fiksacijo brisov. Zato bi pričakovali, da bi bilo nihanje deleža uporabnih brisov majhno, vendar je manj uporabnih in neuporabnih brisov še vedno preveč. Število manj uporabnih in neuporabnih brisov se resda z leti manjša, vendar so razlike med posameznimi laboratoriji še prevelike.

Napačne ocene uporabnosti brisa in »dvomljivi« izvidi testa PAP brez potrebe večajo število ponovnih brisov, kar pa dodatno obremenjuje ginekologe, ženske in citološke laboratorije.

Register ZORA enkrat letno pošilja ginekologom pregled rezultatov registriranih brisov, in sicer ločeno po dispanzerjih/ambulantah. Tako lahko preverimo ujemanje rezultatov ZORA z lastno evidenco, svoje delo pa lahko primerjamo z delom drugih ginekologov.

Nekaterim dispanzerjem/ambulantam pošiljajo citopatološki laboratoriji podatke večkrat letno, kar omogoča tesnejše sodelovanje med ginekologom in citopatologom, boljše obravnavo v nejasnih primerih in s tem ustrezno in pravočasno zdravljenje. Tako bi se izognili napakam, kot so se zgodile pri rezultatih za leto 2006, saj so podatki na preglednicah, pripravljenih ločeno po ambulantah oziroma zdravnikih in primerjani s slovenskim povprečjem, odstopali od dejanskega števila odvzetih brisov.

Iz zapisa o izvidih kolposkopije v *Poročilu o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007* (5) ginekologi ugotavljamo, da na podlagi zbranih podatkov samo iz citološke napotnice ni mogoče ocenjevati kakovosti kolposkopske preiskave, saj za oceno kakovosti dela pri odkrivanju predrakavih sprememb materničnega vratu veljajo drugačna merila in standardi. Standardi kakovosti kolposkopske preiskave vključujejo čakalno dobo za prvi pregled v primeru patološkega brisa, kakovost biopsije glede na patohistološki izvid, odstotni delež CIN v patohistološkem izvidu biopsije, zanesljivost kolposkopista, odstotni delež žensk, ki ne pridejo v kolposkopski center v določenem časovnem obdobju... Žal so v Sloveniji podatki za kakovostno kolposkopijo dostopni le za posamezne ustanove.

Kako postopamo pri ženskah s patološkimi spremembami materničnega vratu?

Kadar je izvid brisa patološki, ginekologi povabimo žensko na diagnostično obravnavo, ki jo določimo glede na stopnjo patoloških sprememb, glede na pacientkino starost, klinične dejavnike in trajanje patoloških sprememb v BMV. Slovenski presejalni program ima pred drugimi bistveno prednost, saj ob odvzemu BMV omogoča kolposkopijo in biopsijo hkrati in na istem mestu, kar je zagotovo večji standard, kot ga zagotavlja večina tujih organiziranih presejalnih programov. To je ugodno tako za pacientke kot za ginekologe, saj zagotavlja kakovostno obravnavo v precej krajšem času, kar je danes tudi zelo pomembno.

Nekateri zagovarjajo stališče, naj bodo kolposkopija in diagnostični postopki skoncentrirani v večjih centrih. To bi obravnavo močno zapletlo (vse ženske ne stanujejo blizu bolnišnic), stopnja pregledanosti bi zanesljivo padla.

V letu 2006 je bilo pri 220.820 ženskah odvzetih in pregledanih 245.416 BMV. Na presejalnem pregledu je bilo 176.663 žensk (80 %), druge so prišle na kontrolni pregled ali pa so imele klinične težave (5).

Po podatkih Registra raka za Slovenijo se incidenca RMV postopno zmanjšuje (3). Leta 2006 je bilo v Sloveniji registriranih 153 primerov invazijskega raka, kar je gotovo posledica dobrega in kakovostnega dela ginekologov na primarni ravni in izvajanja programa ZORA. Med mlajšimi od 50 let prevladujejo začetne oblike invazijskega raka, med starejšimi pa višji stadiji. Med ženskami, ki so zbolele za RMV, je skoraj tri četrtine takih, ki niso bile na presejalnem pregledu več kot tri leta.

ZAKLJUČEK

Rak materničnega vratu je ena redkih rakavih bolezni, ki jo je mogoče preprečiti s pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb na materničnem vratu. Po izkušnjah razvitih evropskih držav lahko dobro organizirani presejalni program za raka materničnega vratu zmanjša število novih primerov bolezni za 80 %.

Ginekologi v reprodukcijskem zdravstvenem varstvu žensk na primarni ravni smo pomemben člen v verigi presejanja za raka materničnega vratu, ker smo dobro organizirani, strokovni, povezani in ker smo s svojimi opredeljenimi ženskami v dobrem, zaupljivem odnosu.

Leta 2002 je Ministrstvo za zdravje izdalo *Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva žensk na primarni ravni*, kar je pomenilo korak k uvedbi državnega programa Zgodnjega Odkrivanja predRAKavih sprememb (ZORA).

Za uspešno presejanje je pomemben prav vsak člen verige; zagotoviti je treba kar najboljšo organiziranost zdravstvene službe, računalniško podprt sistem zapisovanja in obdelave podatkov, novitost ginekološkega pregleda z odvzemom brisa, citološkega pregleda brisa, enotna merila za histološko diagnozo in terapijo (pred)rakavih sprememb ter stalno nadzorovanje in zagotavljanje kakovosti vsakega od členov.

Po podatkih Registra raka za Slovenijo se incidenca raka materničnega vratu postopno zmanjšuje. K temu zanesljivo prispeva v sklopu z ostalimi členi programa ZORA tudi dobro delo ginekologov na primarni ravni.

LITERATURA

1. Stewart BW, Kleihues P, editors. World cancer report. Lyon: IARC Press, 2003.
2. Karsa L, et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. First report, 2008.
3. Incidenca raka v Sloveniji – Cancer incidence in Slovenia. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana. Letna poročila do 2008.
4. Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Epidemiološki podatki o raku materničnega vratu v Sloveniji. 50 let laboratorija za ginekološko citologijo v Mariboru. 2005; 151–60.
5. Primic Žakelj M, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. Ljubljana, Onkološki inštitut, 2008.
6. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ur. I RS 2002; (117): 14123–6.
7. Strokovna priporočila za vabljenje za ginekologa že opredeljenih žensk v fazi zagona DP ZORA. Register ZORA, Onkološki inštitut, 2003.
8. Resolucija o nacionalnem planu zdravstvenega varstva 2008–2013 "Zadovoljni uporabniki in izvajalci zdravstvenih storitev" (ReNPZV) Ur. I. RS, št. 72/2008 (47/2008 popr.)
9. Pogačnik A. Pomen kakovosti pri delovanju citoloških laboratorijev za učinkovito presejanje. Radiol Oncol 2006; 40 (Suppl 1): S149–51.
10. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu. Ur. I RS 2004; 128: 15312–3.
11. Žabkar J, Vrabič-Dežman L. ZORA – analiza uspešnosti. Zbornik predavanj, Portorož 2005.

ENDOMETRIJSKI KARCINOM

Borut Kobal

UVOD

V zadnjih treh desetletjih se je število novih primerov endometrijskega karcinoma pri nas in drugod po svetu toliko zvečalo, da je danes ta rak najpogostejši malignom ženskih rodil. Domnevali so, da je bila večja uporaba zunanjih estrogenov eden od možnih vzrokov za porast te bolezni v 70. in zgodnjih 80. letih prejšnjega stoletja, vendar so ostali dejanski vzroki nepojasnjeni. Endometrijski karcinom je bolezen starejše populacije; ker se prebivalstvo stara, ga je vse več, s tem pa postaja pomemben problem zdravstvenega varstva žensk, tako z vidika preventive, zgodnjega odkrivanja in zdravljenja.

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bila v obdobju 2000–2004 groba incidenčna stopnja endometrijskega karcinoma z 28 primeri na 100.000 prebivalk največja med rakavimi boleznimi rodil. V obdobju 1995–1999 je znašala 25,6/100.000, kar kaže, da je novih primerov te bolezni v populaciji slovenskih žensk vse več; po letu 2007 napovedujejo incidenčno stopnjo okrog 31/100.000 (1).

Povprečna starost žensk, ki zbolijo za endometrijskim karcinomom, je 50–59 let; 20–25 % jih zbolijo pred menopavzo in le 5 % pred 40. letom starosti. Poleg starosti so pomembnejši dokazani nevarnostni dejavniki za endometrijskega raka stanja, povezana s hiperestrogenizmom: debelost, zgodnja menarha – pozna menopavza, sindrom policističnih jajčnikov, neplodnost, hormonsko aktivni tumorji jajčnika in jetrne bolezni. Ženske s čezmerno telesno težo ogroža 2,5–4,5-krat bolj kot ženske s primerno telesno težo. V zvezi s tem je zanimiva ugotovitev, da so najbolj ogrožene ženske, pri katerih je maščobno tkivo zbrano v zgornjem delu telesa (2). Pri ženskah, ki niso rodile, je nevarnost bolezni 2-krat večja kot pri ženskah, ki so rodile enkrat.

Med nevarnostnimi dejavniki, ki niso povezani s hiperestrogenizmom, so sladkorna bolezen in hipertenzija ter družinska obremenitev. Sladkorna bolezen zveča nevarnost za 2,8-krat, hipertenzija, ki pogosto spremlja čezmerno telesno težo, pa ni neodvisen nevarnostni dejavnik.

Poseben dejavnik tveganja je nadomestno zdravljenje z neoponiranim estrogenom za blaženje vazomotoričnih in drugih simptomov pomenopavze.

Maligne spremembe v endometriju nastanejo prek več stopene hiperplazije, ki je neposredna posledica stimulacije z estrogeni. Progesteron in sintetični progestageni sekrecijsko preoblikujejo endometrij in delujejo zaščitno, s tem pa manjšajo siceršnje tveganje.

Podoben mehanizem delovanja v razvoju endometrijskega karcinoma pripisujejo tudi tamoksifenu, ki na endometrij deluje estrogensko stimulacijsko. Ocenjujejo, da letno zboli 16 od 10.000 uporabnic tamoksifena. Ker pa pri ženskah s karcinomom dojke zavira njegovo napredovanje in pomembno manjša možnost, da bi se jim ta rak ponovil, je tveganje endometrijskega karcinoma pri uporabnicah tamoksifena sprejemljivo (3).

Med nevarnostne dejavnike za raka endometrija sodi tudi podedovana okvara genov, ki se klinično pokaže s sindromom Lynch, oz. sindromom dednega nepolipoznega raka debelega črevesa. Primerov tega raka je 1–5 % vseh rakov debelega črevesa. Zboli kar 39–54 % nosilcev mutacije, verjetnost, da pa nosilka mutacije zboli še za rakom maternice, je 30–61-odstotna; pogosto je vrstni red obraten: rak endometrija vzbrsti prvi, kolorektalni rak pa celo nekaj let za njim (3).

Tipi endometrijskega karcinoma

Ker za endometrijskim karcinomom zbolijo tudi ženske, pri katerih ni najti povezave s hiperestrogenizmom, gre očitno za dva tipa endometrijskega karcinoma. Tip 1 je estrogensko odvisen, pojavlja se v perimenopavzi ali zgodnji menopavzi, nastane prek atipične hiperplazije, je dobro diferenciran z minimalno invazijo v miometrij, histološko prevladuje endometrioidni adenokarcinom s podvrstami in je povezan z dobro prognozo; je pogostejša oblika, vidna pri 75–80 % bolnic. Tip 2 je neodvisen od estrogenov, pojavlja se kasno po menopavzi, je večinoma slabše diferenciran, globina invazije v miometrij je večja, histološko prevladujejo prognostično slabše oblike karcinoma (papilarni serozni, mucinozni, svetlocelični, ploščatocelični, mešani in nediferencirani); metastaze in ponovitve bolezni so pogoste.

Preventiva pri endometrijskem karcinomu

Pred endometrijskim rakom ščitijo rodnostni dejavniki in ustrezne prehrabene navade, preventivno pa deluje tudi jemanje kombiniranih peroralnih hormonskih kontraceptivov; pri neprekinjenem 5-letnem jemanju zmanjšajo grožnjo tega raka za 54 %, pri neprekinjeni uporabi 12 let in več pa kar za 72 %. Zaščita deluje 10 let po nehanju jemanja. Podobne ugotovitve veljajo tudi za uporabnice gestagenske (tudi lokalne) hormonske kontracepcije (3). Podobno zaščitno deluje tudi kajenje, še posebej pri ženskah s čezmerno

telesno težo, vendar je to zaščitno delovanje zanemarljivo v primerjavi s številnimi škodljivostmi in tveganji kajenja (3).

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOZA

Zgodnji znak endometrijskega karcinoma je nepravilna krvavitev iz maternice, v reprodukcijskem obdobju lahko zunajciklična ali pa drugačne jakosti in trajanja; spremlja jo lahko tudi bolečina. Po menopavzi pa je vsaka krvavitev iz rodil lahko znak maligne bolezni maternične votline, čeprav ima v resnici endometrijski karcinom le 10 % pomenopavznih žensk s tako krvavitvijo (tabela 1).

Tabela 1. Najpogostejši vzroki krvavitve iz maternice pri ženskah v pomenopavzi.

<i>Vzrok krvavitve</i>	<i>Frekvenca [%]</i>
Atrofija endometrija	60–80
Nadomestno hormonsko zdravljenje	15–25
Endometrijski polip	2–12
Hiperplazija endometrija	5–10
Karcinom endometrija	10

Standardni diagnostični postopek pri nepravilnih krvavitvah je frakcionirana kiretaža, ki je invaziven kirurški poseg. Za zmanjšanje invazivnosti nekateri priporočajo ambulantno biopsijo endometrija, ki je menda 90-odstotno zanesljiva (4, 5).

Transvaginalna ultrazvočna preiskava omogoča dobro morfološko oceno endometrija, meritev njegove debeline in do neke mere lahko odkrije tiste, ki potrebujejo invazivnejše diagnostične postopke. Izračunali so, da pri debelini endometrija pod 5 mm ni lažno negativnih rezultatov (6, 7), vendar so kasneje ugotovili, da pri histološko manj ugodnih tipih (papilarni serozni, svetlocelični) ta vrednost ni povsem zanesljiva (8). V nejasnih primerih (daljše vztrajanje simptomov, nejasna ultrazvočna ocena) lahko napravimo histeroskopijo, ki je danes ambulantni postopek, in ciljano biopsijo sprememb na endometriju.

Za razmejitev bolezni opravimo še ultrazvočno preiskavo trebušne votline in rentgenski pregled pljuč. Transvaginalni ultrazvočni pregled pomaga oceniti morebitno invazijo v miometrij.

Ob diagnozi je endometrijski karcinom največkrat omejen na maternico, klinično v I. stadiju. Širi se tako, da prodira v globino in širino lokalno, limfogeno in hematogeno, v odvisnosti od diferenciacije in histološkega tipa. Zaradi nesorazmerja med kliničnim in dejanskim stadijem bolezni je FIGO leta 1988 sprejel kirurškopatološko določanje stadija endometrijskega karcinoma (tabela 2). Ta klasifikacija FIGO upošteva dva najpomembnejša prognostična dejavnika: stopnjo diferenciacije in globino invazije v miometrij.

Tabela 2. Klasifikacija FIGO endometrijskega karcinoma.

Stadij I	malignom je omejen na telo maternice
Ia G1,2,3	tumor omejen na endometrij
Ib G1,2,3	tumor zajema manj kot ½ miometrija
Ic G1,2,3	tumor zajema več kot ½ miometrija
Stadij II	malignom zajema telo maternice in vrat
IIa G1,2,3	zajema cervikalne žleze
IIb G1,2,3	prodira v cervikalno stromo
Stadij III	tumor je razširjen zunaj maternice, a znotraj medenice in/ali retroperitonealno
IIIa G1,2,3	zajema serozo uterusa in/ali adneksa in/ali je pozitivna peritonealna citologija
IIIb G1,2,3	metastazira v nožnico
IIIc G1,2,3	metastaze v medeničnih in/ali paraaortnih bezgavkah
Stadij IV	oddaljeno metastaziranje
IVa 1,2,3	invazija v sluznico mehurja ali rektuma
IVb	oddaljene metastaze in/ali razširitev bolezni zunaj male medenice in/ali v ingvinalne bezgavke

PROGNOSTIČNI DEJAVNIKI

Prognozo pri endometrijskem karcinomu določajo naslednji dejavniki:

- histološki tip
- stadij bolezni
- invazija v miometrij
- peritonealna citologija
- metastaziranje v bezgavke
- metastaziranje v adneksa.

Endometrioidni **histološki tip** adenokarcinoma se pojavlja pri 60–65 % bolnic in ima v odvisnosti od histološke diferenciranosti dobro prognozo. Redkejši histološki tipi so veliko bolj agresivni, med njimi velja še posebej omeniti serozni papilarni tip, ki je izredno agresiven, lahko oddaljeno metastazira brez invazije ali le z minimalno invazijo v miometrij.

Histološka diferenciranost je dolgo veljala za enega najpomembnejših prognostičnih dejavnikov, ker pomembno vpliva na preživetje (9). Ustrezno pa korelira tudi z ostalimi prognostičnimi dejavniki, saj se z manjšanjem diferenciranosti večja tudi verjetnost **invazije v miometrij**. Slednja je pomemben znak agresivnosti tumorja, posebej kadar sega manj kot 5 mm do seroze (10).

Maligne celice v peritonealni tekočini najdemo pri 11 % bolnic z endometrijskim karcinomom. Pomen pozitivnega citološkega izvida še ni povsem jasen, navedbe v literaturi si velikokrat nasprotujejo (10, 11), nedvomno pa je povezan s prodorom karcinoma iz maternične votline.

Endometrijski karcinom metastazira v medenične in paraaortne bezgavke, verjetnost metastaz pa je večja ob neugodnih prognostičnih faktorjih. Ocenjujejo, da ima 10 % bolnic v stadiju I metastaze v regionalnih bezgavkah (12). Nekateri so našli pozitivne bezgavke pri 1–2 % bolnic z začetnim endometrijskim karcinom (stadij Ia in Ib). Podobna ocena velja tudi za okultne metastaze na adneksih (3).

Na podlagi prognostičnih dejavnikov lahko bolnice z endometrijskim karcinomom razdelimo v manj ogroženo in bolj ogroženo skupino. V prvi (stadij Ia, Ib; dobra diferenciranost; invazija v miometrij, plitvejša od polovice) je nevarnost ponovitve bolezni manjša, preživetje pa boljše kot v drugi (stadij Ic; slaba diferenciranost; invazija, globlja od polovice; pozitivne bezgavke; stadij II+; adenoskvamozni; svetlocelični; serozni, papilarni tip).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje endometrijskega karcinoma izbiramo glede na stadij bolezni, histološki tip in diferenciranost tumorskih celic ter splošno bolnično stanje. Standardna je kirurška odstranitev maternice z adneksi, z odstranitvijo medeničnih bezgavk (pelvična limfadenektomija) in odvzemom vzorca za citološko analizo. Ocenjujemo, da kirurško zdravljenje lahko opravimo pri 80 % rakavih bolnic. Pelvična limfadenektomija mora biti popolna, če jo le dopuščajo bolnično splošno stanje in lokalne anatomske razmere. Čeprav se danes še vedno zastavlja vprašanje, ali je pri stadiju I endometrijskega karcinoma res treba odstraniti bezgavke, večina avtorjev ne dvomi, da jih je treba. Nekateri celo poročajo, da je odstranitev prizadetih bezgavk povezana z boljšim preživetjem.

V zadnjih letih se v kirurškem zdravljenju vse bolj uveljavlja kombinirani laparoskopsko-vaginalni pristop: v laparoskopskem delu ocenimo stanje v trebušni votlini, napravimo pelvično limfadenektomijo, sprostimo adneксе in podvežemo maternične žile; maternico odstranimo skozi nožnico. Kombinirani kirurški pristop pomembno zmanjša pooperacijsko obolevnost, še posebej pri bolnicah z zvečanim indeksom telesne mase, in omogoča hitrejši začetek dodatnega zdravljenja. Na Ginekološki kliniki v Ljubljani s takim kirurškim pristopom zdravimo okrog 40 % bolnic z endometrijskim karcinomom. Po naših lastnih podatkih in tudi po oceni tujih kirurgov endoskopski kirurški pristop ne slabša preživetja, zagotavlja pa enako ali večje število odstranjenih bezgavk kot klasična odprta kirurgija (13–18).

Če je rak zajel maternični vrat (stadij II), pri neugodnih histoloških tipih karcinoma ali pri preraščanju tumorja skozi serozo praviloma napravimo razširjeno histerektomijo: odstranimo del materničnih vezi, preostali poseg pa je enak kot pri kirurškem zdravljenju karcinoma jajčnika.

Bolnice iz druge, bolj ogrožene skupine v Sloveniji dodatno zdravimo s pooperacijsko perkutano teleradioterapijo na linearnem pospeševalniku TD 45–54 Gy. V obsevalnem polju sta medenica in trebuh do ravni L5.

Po treh tujih randomiziranih prospektivnih študijah pooperacijsko obsevanje zmanjša lokalne ponovitve bolezni, na preživetje pa pomembneje ne vpliva.

Bolnice, ki jim splošno stanje ne dopušča operacije, zdravimo s kombinacijo teleradioterapije in brahiradioterapije.

Med preostalimi oblikami zdravljenja naj omenimo še možnost zdravljenja s progestageni, ki je uspešno pri tumorjih z estrogenskimi in progesteronskimi receptorji, in to pri bolnicah z boleznijo v napredovalem stadiju ali z oddaljeno ponovitvijo bolezni.

Za zdravljenje bolnic z metastatskim endometrijskim karcinomom ni standardne kemoterapije, lahko pa jim predlagamo, da se vključijo v klinične študije. Zaenkrat je uspešnost zdravljenja slaba (do 30-odstotna), saj so tudi ob dobrem odzivu obdobja remisije krajša od enega leta (3).

PREŽIVETJE IN PONOVIK BOLEZNI

Celokupno preživetje je 87-odstotno; pri manj ogroženih bolnicah je več kot 90-odstotno, pri huje ogroženih okrog 72-odstotno; pri bolnicah s ponovno boleznijo je manj kot 30-odstotno in še najboljše, 60-odstotno, pri lokalni ponovitvi v nožnici (3).

ZAKLJUČEK

Številna spoznanja o nevarnostnih in prognoističnih dejavnikih pri endometrijskem karcinomu omogočajo individualno obravnavo bolnic tako za preprečevanje bolezni kot za optimalno zdravljenje.

LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2007.
2. Swanson CA, Potischman N, Willbanks GD, Twiggs LB, Mortel R, Berman ML, et al. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 321–7.
3. Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterus. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. *Clinical gynecologic oncology*, 7th ed. Mosby, 2007: 147–84.
4. Hofmeister FJ. Endometrial biopsy: Another look. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118 (6): 773–7.
5. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, Moussouris HF, Lesser M. Detection of endometrial carcinoma in hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984; 64 (1): 1–11.
6. Bourne TH, Campbell S, Steer CV, Royston P, Whitehead MI, Collins WPI. Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis. *Gynecol Oncol* 1991; 40 (3): 253–9.
7. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (1): 47–52.
8. Weber AM, Belinsob JL, Bradley LD, Piedmonte MR. Vaginal ultrasonography versus endometrial biopsy in women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (4): 924–9.
9. Genest P, Drouin P, Gerig L, Girard A, Stewart D. Prognostic factors in early carcinoma of the endometrium. *Am J Clin Oncol* 1987; 10 (1): 71–7.
10. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40 (1): 55–65.
11. Milosevic MF, Dembo AJ, Thomas GM. The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2 (5): 225–35.
12. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer. Clinical-pathologic findings in prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63 (6): 825–32.
13. Kobal B, Omahen A, Ribič-Pucelj M, Cvjetičanin B, Barbič M, Tomažević T, et al. Laparoscopska histerektomija na Ginekološki kliniki v Ljubljani: Obdobje 1999–2003. *Endosk Rev* 2003; 8 (20–21): 113–20.
14. Fram KM. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12 (1): 57–61.
15. Holub Z, Jabor A, Bartos P, Eim J, Urbanek S, Pivovarnikova R. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: long-term results of a multicentric study. *Eur J Gynaec Oncol* 2002; 23 (4): 305–10.

16. Malur S, Possover S, Michels W, Schneider A. Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer – a prospective randomized trial. *Gynecol Oncol* 2001; 80 (2): 239–44.
17. Possover M, Krause N, Plaul K, Kuhne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: Experience with 150 patients and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1998; 71 (1): 19–28.
18. Scribner DR, Walker JR, Johnson GA, McMeekin SD, Gold MA, Mannel RS. Surgical management of early-stage endometrial cancer in the elderly: Is laparoscopy feasible? *Gynecol Oncol* 2001; 83 (3): 563–8.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Stelio Rakar

UVOD

Po podatkih Registra raka za Slovenijo se je incidenca raka materničnega vratu (RMV) v zadnjih dveh desetletjih večala, tako da je bila leta 2004 19,1/100.000 žensk (1). Posebno izrazit je bil porast primerov bolezni v starostnem obdobju 30–40 let; obenem se je v tem obdobju odstotni delež žleznega karcinoma zvečal od poprejšnjih 4–6 % na 20–22 % vseh primerov RMV. Kot posledico programa ZORA (zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb) pričakujemo v bližnji prihodnosti upad incidence RMV, ker že danes odkrivamo večje število prekancerov, to je cervikalnih intraepitelijskih neoplazij (CIN), ki jih z majhnim kirurškim posegom lahko v celoti pozdravimo. Skoraj dve tretjini vseh RMV je pa že danes odkritih v začetni, lokalizirani obliki (stadij IA in IB, začetni IIA), katerih velik delež (80–90 %) lahko pozdravimo tako s kirurgijo kot z obsevanjem.

Prihodnost boja proti RMV pa je zelo verjetno preprečevanje njegovega nastajanja s cepljenjem proti onkogenim humanim papilomskim virusom, ki so soudeleženi v patogenezi RMV.

DIAGNOSTIKA

Prekanceroze (blaga displazija – CIN 1, srednje huda displazija – CIN 2, huda displazija in *ca in situ* – CIN 3) in začetni invazivni RMV običajno nimajo znakov in simptomov. Odkriti jih je mogoče le z rednim (na eno do tri leta) odvzemom brisa iz materničnega vratu za citološko preiskavo (test PAP). Če je izvid brisa patološki (prej PAP III, IV, V, sedaj PAP C), sta indicirana kolposkopija in ciljani odvzem tkiva – biopsija.

Napredovale oblike RMV dajejo znake v obliki kontaktnih in zunajcikličnih krvavitev ter gnojno krvavih smrdečih izcedkov, izjemoma tudi z bolečino in težavami s strani mehurja in črevesja.

Naj poudarimo, da je občutljivost testa PAP le približno 70–80-odstotna, kar pomeni, da bi spregledali 20–30 % prekancerov in začetnega RMV, ko bi jih iskali le s pregledom brisa. Zato je nujno natančno pridobiti in ovrednotiti anamnestične podatke, opraviti pregled s spekulum in s palpacijo, po potrebi pa še z dodatno kolposkopijo.

Specifičnost testa PAP pa je zelo velika, kar pomeni, da je ob patološkem izvidu brisa lezija zanesljiva v več kot 90 % primerov. Ob histološko potrjeni diagnozi CIN ali invazivnega RMV se odločimo za zdravljenje, ki je najprimernejše glede na stopnjo CIN oz. stadij RMV, starost bolnice in njeno splošno stanje – konservativno ali radikalno kirurško, obsevalno, morda kombinirano tudi s kemoterapijo.

Tabela 1. Klasifikacija RMV po stadijih (FIGO, Mednarodno združenje ginekologov in porodničarjev).

<i>Stadij</i>	<i>Opis</i>
0	preinvazivni karcinom (CIN 3)
IA1	mikroinvazivni karcinom (horizontalna rast do 7 mm, globina stromalne invazije do 3 mm)
IA2	mikroinvazivni karcinom (horizontalna rast do 7 mm, globina stromalne invazije do 5 mm)
IB1	tumor, omejen na maternično ustje do 4 cm premera
IB2	tumor, omejen na maternično ustje nad 4 cm premera
IIA	tumor, razširjen na zgornjo in srednjo tretjino nožnice
IIB	tumor zajema parametrije, vendar ne do medenične stene
IIIA	tumor zajema parametrije do medenične stene ali povzroča hidronefrozo
IVA	tumor prodre do sluznice mehurja ali rektuma ali iz male medenice
IVB	oddaljene metastaze

ZDRAVLJENJE

Na način **zdravljenja prekancerov** vpliva več dejavnikov – poleg trajanja in stopnje CIN, okuženosti z onkogenimi virusi, kolposkopskega izvida ter lokacije lezij še starost ženske, dodatne ginekološke bolezni in morebitna njena želja po ohranitvi reproduktivne sposobnosti. V skladu z izdelanimi smernicami v glavnem velja, da zdravimo CIN 1, le če je lezija stara vsaj dve leti, CIN 2 in CIN 3 pa takoj (2).

Metode zdravljenja CIN so:

- lokalno destruktivne (elektrokavterizacija, kriokirurgija, laserska vaporezacija) in
- lokalno ablacijske ekscizijske (elektrokirurška odstranitev z zanko – *large loop excision of the transformation zone* LLETZ, LLETZ-konizacija, laser-

ska konizacija, klasična konizacija s skalpelom); izjemoma se ob dodatnih patoloških spremembah odločimo za histerektomijo.

Prednost destruktivnih metod je, da bistveno ne vplivajo na plodnost, njihova slabost pa, da ne dajo tkiva za histološko preiskavo. Prednost ablacijskih metod je, da zagotavljajo tkivo za histološko preiskavo – za vrednotenje izrezanih robov ter izključitev invazivnega raka – medtem ko so slabosti možnost povzročitve cervikalne stenoze ali insuficience, slabše plodnosti in večanje verjetnosti za prezgodnji porod.

Glede na kolposkopski in histološki izvid se pri nas odločimo pri persistentnem CIN 1 in pri mladih ženskah za lasersko vaporizacijo, pri CIN 2 in CIN 3 pa za LLETZ, redkeje za klasično konizacijo.

Zdravljenje invazivnega raka materničnega vratu

Ginekološka klinika v Ljubljani ima dolgoletno tradicijo in izkušnje v radikalni kirurgiji. Po zaslugi modifikacij prof. dr. Franca Novaka je delež ureterovaginalnih fistul po Wertheimovi operaciji padel od 10–12 % na komaj 2 % kljub nezmanjšani radikalnosti in predoperacijskemu obsevanju (3). Radikalna vaginalna histerektomija po Schauti, ki je bila včasih poseg izbire pri cervikalnem mikrokarcinomu, je danes aktualnejša pri zdravljenju zgodnjih primerov RMV (4), drugod pa jo izrinja modernejša laparoskopska limfadenektomija.

V času, ko ni edino pomembno preživetje, ampak tudi njegova kakovost, je kakovost življenja po operaciji zelo pomemben dejavnik pri odločanju o radikalnosti posega pri bolnicah z RMV. Več pozornosti posvečamo ohranitvi ovarijske funkcije, estetskemu učinku in ohranitvi reprodukcijske sposobnosti, posebno ker ženske danes rojevajo starejše, v svojih tridesetih letih. Približno 15–20 % zgodnjih oblik RMV vznikne pri ženskah v rodnem obdobju, zato je pomembno izslediti tiste primere zgodnjih oblik RMV, kjer je vsaj minimalna možnost širjenja iz cerviksa in metastaziranja. Te ženske lahko zdravimo z manj radikalnim posegom. Dargent (5) je opisal tehniko radikalne trahelektomije, ki je modifikacija operacije po Schauti in Stoecklu, kjer odstranimo le maternični vrat in parametrije, medtem ko ohranimo maternično telo in s tem tudi možnost zanositve. Pionirja te zamisli sta bila Aburel (6) iz Bukarešte in Novak (7) iz Ljubljane, ki sta predlagala tako imenovano „subfundično razširjeno histerektomijo“ kot možnost operacijskega posega pri mladih ženskah, ki še niso rodile. Pristop ni bil vaginalen, temveč abdominalen. Zagovorniki priporočajo radikalno trahelektomijo pri zdravljenju bolnic z RMV stadija IA1 z limfovaskularno invazijo, stadija IA2 in stadija IB1 (velikost tumorja < 2 cm) (8).

Mikroinvazivni rak materničnega vratu (stadij IA)

Leta 1981 smo na Ginekološki kliniki pri odločanju o radikalnosti kirurškega posega uvedli način točkovanja (*scoring system*), ki sloni na vrednotenju morfoloških parametrov (9), kot so tip celice (velikocelični, malocelični, poroženevajoči), mitotično aktivnost (več ali manj kot 10 mitoz na polje velike povečave), stromalno invazijo (odrivajoča ali posamezni brstiči, kapljasta, mrežasta), obrambno reakcijo – limfoplazmocitno infiltracijo, limfovaskularno invazijo – in globino invazije v stromo (več ali manj od 3 do 5 mm). Glede na omenjeno točkovanje (modificirano dodatno še po letu 1994) tudi za stadij 1A2 (10) radikalna histerektomija – tako vaginalna (Schauta) kot abdominalna (Wertheim) – ni bila več indicirana.

V zadnjem obdobju smo več kot 70 % vseh primerov stadija IA zdravili s konizacijo. Glede na naše vrednotenje je v manj kot 10 % mikroinvazivnih karcinomov (ob limfovaskularni invaziji) treba ugotoviti stanje medeničnih bezgavk, kar pa opravimo z laparoskopijo. Torej mikroinvazivnega RMV zdravimo večinoma samo s konizacijo ali konizacijo z naknadno laparoskopsko medenično limfadenektomijo (ob limfovaskularni infiltraciji ali stadij IA2). Verjetno bomo v prihodnje rutinsko ugotavljali stanje medeničnih bezgavk samo z laparoskopsko odstranitvijo tako imenovane varovalne bezgavke (*sentinel lymph node*) (11).

Rak materničnega vratu stadija IB in IIA

Radikalna abdominalna histerektomija po Wertheimu s pelvično limfadenektomijo je metoda izbire pri zdravljenju bolnic z lokaliziranim invazivnim RMV, in sicer v stadiju IB in IIA, izjemoma v začetnem stadiju IIB (zlasti če gre za adenokarcinom), če so bolnice v dobrem splošnem stanju, internistično ne preveč ogrožene in niso starejše od 65–70 let. V preteklosti smo delali vaginalno radikalno histerektomijo po Schauti tudi pri nekaterih primerih stadija IB, če je bila bolnica zelo debela in internistično ogrožena. Glavna pomanjkljivost omenjene operacije je bila nezmožnost ugotavljanja stanja medeničnih bezgavk, kar lahko danes premostimo z laparoskopsko limfadenektomijo.

Poleg preživetja zdaj upoštevamo še dolgotrajno pooperacijsko obolevnost in kakovost življenja. Radikalni operaciji po Wertheimu (novi Wertheim, Piver III) namreč sledi precejšnja pooperacijska obolevnost, predvsem v zvezi s sečnim mehurjem (izguba občutka polnosti mehurja, težave z izpraznitvijo). Te težave so posledica radikalne resekcije zadnjega, stranskega in sprednjega parametrija in z njo tudi poškodbe avtonomnega živčevja (*n. hypogastricus inferior* vsebuje simpatično nitje, *plexus pelvicus* pa simpatično in parasimpatično nitje). Simpatično živčevje je odgovorno za občutek polnosti, parasimpatično pa za krčenje mehurja. S posebno kirurško

tehniko – s histerektomijo z ohranitvijo živčevja (*nerve sparing hysterectomy*) (12) – lahko zmanjšamo pojav teh neprijetnih zapletov.

Zadnje čase smo v glavnem opustili predoperacijsko obsevanje večjih tumorjev stadijev IB2 in IIA, z neoadjuvantno kemoterapijo pa še nimamo izkušenj. Recidivi RMV se večinoma pojavijo v prvih treh letih po zdravljenju. Naši podatki (13) kažejo, da se preživetje bolnic s ploščatoceličnim karcinomom ne razlikuje bistveno od preživetja bolnic z adenokarcinomom (91- proti 83-odstotno preživetje), najslabši napovedni dejavnik so (glede na velikost tumorja) metastaze v bezgavkah.

V prvem stadiju bolezni smo metastaze v bezgavkah našli v 14 % primerov; preživetje je bilo le 75-odstotno, pri negativnih bezgavkah pa 92,4-odstotno. Pooperacijsko smo obsevali kar 39 % bolnic s slabimi napovednimi dejavniki: preživetje je bilo 80-odstotno, medtem ko so neobsevane bolnice z dobro prognozo preživele v 96 %.

Tabela 2 prikazuje smernice za zdravljenje RMV (14).

Tabela 2. Doktrina zdravljenja invazivnega raka materničnega vratu na Ginekološki kliniki v Ljubljani in Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

<i>Stadij</i>	<i>Kirurgija</i>	<i>Radioterapija</i>
IA	glede na točkovanje	–
IB1	Wertheim-Meigs-Novak	pooperacijsko*, kompletno**
IB2, IIA	Wertheim-Meigs-Novak	pooperacijsko,* kompletno**
IIB, III, IV	–	kompletno, paliativno

Legenda:

* Pooperacijska radioterapija ob senzibilizaciji s kemoterapijo je indicirana ob slabih napovednih dejavnikih, kot so: pozitivne bezgavke, globoka tumorska infiltracija materničnega vratu, prizadete periferne rezne ploskve, limfovaskularna infiltracija.

** Kompletna radioterapija ob senzibilizaciji s kemoterapijo je indicirana pri starejših in interistično ogroženih bolnicah ter tudi pri nekaterih lokalno napredovalih RMV, kot sta stadij IB2 in IIA, glede na odločitev konzilija.

Kirurgija ima svoje mesto tudi pri bolnicah po kompletni radiokemoterapiji v primeru rezidualnega tumorja ali recidiva, vendar mora biti odločitev o radikalnosti posega sprejeta za vsako bolnico posebej.

ZAKLJUČEK

Upošteva je morfološka merila lahko večino primerov RMV stadija IA zdravimo konservativno, in to s konizacijo brez laparoskopske limfadenektomije ali z njo. Radikalna histerektomija po Wertheimu (klasična abdominalna ali novejša laparoskopska) je še vedno metoda izbire pri stadiju IB1, deloma pri stadijih IB2 in IIA, s tem da danes uporabljamo tehniko ohranjanja živčevja (*nerve sparing*), ker tako zmanjšamo pooperacijsko obolevnost. Če je bolnica zaradi nevarnostnih dejavnikov bolj ogrožena, jo po operaciji še obsevamo. Ženske z zelo majhnim invazivnim RMV, ki še nameravajo roditi, lahko izjemoma in po natančnem pojasnilu ter njihovi polnovedni privolitvi zdravimo z radikalno trahelektomijo in laparoskopsko limfadenektomijo. Napredujele stadije zdravimo s kompletno radiokemoterapijo.

Optimalne rezultate zdravljenja lahko dosežejo le ustanove, ki obravnavajo tako veliko število bolnic z RMV, da imajo obilo izkušenj, in ki se za vsako zdravljenje odločijo po predstavitvi in obravnavi primera na interdisciplinarnem onkološkem konziliju (kirurg, ginekolog, radioterapevt, kemoterapevt, patolog).

LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2004. Poročilo RR št. 46. Ljubljana: Onkološki inštitut, Registar raka za R Slovenijo, 2007.
2. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo: Ljubljana, 2006.
3. Novak F. Procedure for the reduction of number of ureterovaginal fistules after Wertheim's operation. *Am J Obstet Gynaecol* 1956; 72: 506.
4. Dargent D. Laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical cancer. In: Benedetti-Panici P, Scambia G, Maneschi F, Sevin BU, Mancuso S, editors. *Wertheim's radical hysterectomy*. Roma: Societa Editrice Universo, 1996: 175–82.
5. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: A treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000; 88: 1877–82.
6. Aburel E. Colpohysterectomy largita subfundica (1956). In: Sirbu P, Pandele A, Kirkuta I, Sedlacek D, editors. *Chirurgia gynecologica*. Editura Medical Pub, Bucares, 1981: 714–21.
7. Novak F. Radical abdominal sub-corporeal extirpation of the cervix with bilateral pelvic lymph nodes dissection in cancer in situ of the cervix. *Acta Med Yug* 1952; 6: 59–71.
8. Plante M, Roy M. New approach in the surgical management of early stage cervical cancer. *Curr Opin Obst Gynecol* 2001; 13: 41–6.
9. Rainer S, Eržen M, Kališnik M. L'epithelioma microinvasif du col uterin. *Extrait des Actualites Gynecologiques, quatorzieme serie*. Masson, Paris 1983: 165–70.
10. Rakar S, Eržen M. Conservative surgical management of early stage cervical cancer. In: Testa R, Jakob CA, Huguet JO, editors. *Proceeding of 10th World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy*, Buenos Aires. Roma: Monduzzi Editore, 1999: 31–7.

11. Dargent D, Martin X, Roy M, Mathevet P. Identification of a sentinel node with laparoscopy in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 241.
12. Trimbos JB, Mass CP, Deruiter MC, Peters AA, Kenter GG. A nerve sparing radical hysterectomy, guidelines and feasibility in Western patients. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 180–6.
13. Rakar S, Kous-Skalič N. Mesto radikalne histerektomije pri zdravljenju raka materničnega vratu. Zbornik II. kongresa ginekologov in porodničarjev Slovenije, Portorož 19.–22. 9. 2000: 158–9.
14. Ginekološki malignomi. Doktrina zdravljenja. Onkološki inštitut Ljubljana, Ginekološka klinika v Ljubljani: Ljubljana, 2002.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV

Iztok Takač, Darja Arko

UVOD

Rak jajčnikov (RJ) se pojavlja v vseh starostnih obdobjih. Pri ženskah, mlajših od 20 let, so najpogostejši tumorji zarodnega epitelijskega izvora, epitelijski RJ pa je najpogostejši pri ženskah, starejših od 50 let.

Skupna incidenca RJ se giblje med 9–17/100.000 in je največja v razvitih deželah, z izjemo Japonske. Incidenca narašča s starostjo. V ZDA je do smrtne tveganje za nastanek RJ 1 na 70. V Sloveniji smo leta 2005 registrirali 197 novih primerov RJ, kar pomeni incidenčno stropnjo 19,3/100.000 (1).

Nevarnostni dejavniki za nastanek RJ so v osnovi reprodukcijski in genetski. Ženske z manj porodi ogroža bolj – nerodke kar dvakrat bolj – kot ženske, ki so rodile večkrat. Zgodnja prva nosečnost, zgodnja menopavza in uporaba peroralnih kontraceptivov manjšajo nevarnost nastanka RJ (2).

RJ je klonalna bolezen, ki v več kot 90 % vznikne iz posamezne celice. Za maligno transformacijo so potrebne številne genetske spremembe v epiteliju jajčnikov. Slednje omogočajo ponavljajoče se zatrganine in zaceljenja epitelijskega izvora pri ovulaciji. Prirojene dejavnike je mogoče najti v 5–10 % primerov RJ. Doslej so bili ugotovljeni naslednji sindromi:

- sindrom RJ in raka dojke, ki je povezan s prirojeno mutacijo genov BRCA1 in BRCA2,
- tip II sindroma Lynch, ki vključuje še rak debelega črevesa, dojke, endometrija in prostate (3, 4).

Zanimivo je, da opažajo pri bolnicah z RJ, katerih sorodnice so tudi imele RJ, hitrejši potek bolezni in slabše preživetje (5).

PRESEJANJE

Za RJ zaenkrat ne poznamo nobenega stroškovno upravičenega načina presejanja. Raziskave, ki so uporabljale označevalec CA 125, ultrazvočni (UZ) pregled medenice in klinični pregled pri ženskah z normalnim tveganjem, niso pokazale zadostne občutljivosti in specifičnosti. Bolnice z močno družinsko obremenjenostjo z RJ, še posebej tiste z zgoraj navedenimi sindromi, napotimo v genetsko posvetovalnico, kjer ugotovijo njihovo tveganje za nastanek RJ (6). Pri bolnicah z večjim tveganjem za RJ priporočajo vaginalni UZ pregled in določanje CA 125 na pol leta.

DIAGNOSTIKA

Uspešnost zdravljenja RJ je odvisna od zgodnje diagnoze. Žal pa so možnosti, da bolezen odkrijemo v zgodnjem stadiju, majhne. Prvič zato, ker RJ v zgodnjem stadiju ne povzroča kliničnih težav, in drugič, ker ne poznamo dovolj zanesljive in občutljive preiskave, s katero bi opravljali presejanje. Klinik mora poznati pojavnost različnih neoplazem v različnih starostnih skupinah. Mejno maligni (*borderline*) tumorji so najpogostejši v perimenopavzi. Pri mlajših bolnicah je za izključitev tumorjev zarodnih celic treba določiti dodatne tumorske označevalce, humani horionski gonadotropin (hCG) in alfa-fetoprotein (AFP).

Zgodnji RJ navadno ne povzroča bolezenskih znakov, po katerih bi lahko posumili nanj (7, 8). Približno dve tretjini primerov vseh RJ ugotovimo v stadijih III in IV. Navadno so vzrok bolničnega obiska pri zdravniku neznačilni simptomi, kot so nejasne bolečine v trebuhu, splošno slabo počutje, nepravilnosti menstruacije, dispepsija in druge blage prebavne motnje, ki lahko trajajo le nekaj tednov. Pri takih težavah žensk, starejših od 40 let, moramo vedno pomisliti tudi na možnost RJ. Z napredovanjem bolezni se pojavijo ascites, napetost trebušne stene in slabo počutje. Temu so lahko pridruženi respiratorni simptomi zaradi zvišanega intraabdominalnega tlaka ali zaradi transudacije tekočine v plevralno votlino. Redko je pridružena nepravilna krvavitev iz nožnice.

Pri bolnicah je potrebna natančna anamneza, s katero iščemo izpostavljenost nevarnostnim dejavnikom in pridobimo podatke o prebolelih rakavih boleznih in morebitnem raku v družini. Potreben je klinični pregled celega telesa, vključno dojk, ter ginekološki in rektalni pregled. Nekateri poročajo, da je RJ pogostejši na desni strani (9).

Pred operacijo rentgensko slikamo pljuča, da izključimo pljučne ali plevralne zasevke. Z računalniško tomografijo (CT) trebuha in medenice ugotovimo razširjenost procesa in iščemo morebiten drugi primarni malignom. Opravimo tudi ginekološko ultrazvočno (UZ) preiskavo. Vendar pa slikovne preiskave nikakor ne morejo nadomestiti kirurškega določanja stadija bolezni (*staging*), tudi ko se RJ ne širi iz medenice ali trebuha. Kadar so pridruženi bolezenski znaki značilni za bolezen prebavil, moramo opraviti irigografijo ali koloskopijo. V sklopu diagnostičnih preiskav opravimo tudi laboratorijske preiskave (hematološke in biokemične) in določimo tumorske označevalce, predvsem CA 125 in karcinoembrionalni antigen (CEA) (10). Visoke vrednosti CA 125 nakazujejo RJ, zvišane vrednosti karcinoembrionalnega antigena (CEA) pa so le pri 4 % bolnic z RJ (11). Tudi primarni rak želodca ali debelega črevesa z zasevki v jajčnike lahko posnema RJ. Treba je napraviti tudi pregled dojk in mamografijo, saj gre večinoma za bolnice iz starostne skupine, v

kateri je rak dojke pogost. Poleg tega je tudi pri mlajših možna mutacija genov BRCA.

Laparotomija za določanje stadija bolezni

Prognosa RJ je odvisna od:

- stadija bolezni ob postavitvi diagnoze,
- histološke podvrste in stopnje diferenciacije ter
- prostornine preostale (rezidualne) bolezni.

Med naštetimi dejavniki sta najpomembnejša stadij in prostornina preostale bolezni, zato je natančna »*staging*-laparotomija« najpomembnejši del zgodnjega zdravljenja.

Po odprtju trebušne votline s sredinskim (medianim) rezom pošljemo prsto trebušno tekočino ali izpirke trebušne votline na citološko preiskavo. Sledi natančen pregled organov trebušne votline in površine peritoneja. Poleg iz sumljivih mest je treba napraviti naključne biopsije iz peritoneja mehurja, iz zadnje stene Douglasovega prostora, iz obeh parakoličnih žlebov, izpod prepone in iz obeh stranskih površin medenice. Če je primarni tumor omejen na jajčnike, moramo ugotoviti, ali je kapsula razpočena. Če je le mogoče, je treba odstraniti vse vidne dele tumorja, hkrati pa napraviti popolno histerektomijo in obojestransko adneksektomijo. Odstraniti je treba tudi omentum ter medenične in paraaortne bezgavke. Ta postopek omogoča natančno diagnozo zgodnje bolezni, pri napredovali bolezni pa optimalno odstranitev tumorskega tkiva.

Pacientke je treba o operaciji dobro poučiti, mlajše, še posebej tiste, ki bi želele kasneje še roditi, o možnostih in tveganju ohranitvene operacije, in za poseg od njih pridobiti polnovedno privolitev (12). Pogoji za ohranitveno (konservativno) operacijo so:

- laparotomija (kot opisano zgoraj, razen odstranitve maternice in obeh jajčnikov),
- intraoperacijski izvid enostranske prizadetosti jajčnika z nepoškodovano ovojnico (stadij IA),
- normalen videz nasprotnega jajčnika (biopsija ni potrebna ali priporočljiva).

Obravnavanje bolnic v reprodukcijskem obdobju s sumom na raka jajčnikov

Najpomembnejši dejavnik odločanja o načinu kirurškega zdravljenja pri mladih ženskah v reprodukcijskem obdobju je klinična presoja. V preteklosti je bila izbira omejena le na laparotomijo s pregledom in z odstranitvijo tumorja ali na redno opazovanje z UZ preiskavami. Napredek laparoskopskega

operiranja pa je omogočil dodatno možnost ocenjevanja stanja in morebitnega zdravljenja.

Ko je na osnovi slikovnih in laboratorijskih preiskav velika možnost, da ima bolnica RJ, je indicirana laparotomija. Če je na voljo izurjena laparoskopjska ekipa, je pri mladih ženskah in ko je sprememba najverjetneje benigna, izvid tumorskih označevalcev pa je negativen, primernejša laparoskopija.

Malignom nakazujejo naslednji dejavniki:

- starost (pri mladih ženskah pogostejši tumorji zarodnih celic, pri starejših epitelijski RJ),
- obojestranskost (bilateralnost),
- klinično fiksirani tumor,
- ascites,
- ultrazvočna kompleksna slika,
- vozlički zasevkov, vidni računalniškotomografsko, in
- zvišane vrednosti tumorskih označevalcev.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje zgodnjega raka jajčnikov

Pri četrtini bolnic ugotovimo RJ v stadijih I ali II. Pri mladih bolnicah s stadijem IA, ki želijo ohraniti svojo reprodukcijsko sposobnost, se biopsija nasprotnega jajčnika ne priporoča, saj lahko zmanjša plodnost.

Prognoza bolezni pri primerno obravnavanih bolnicah z dobro diferenciranimi cistadenokarcinomi v stadijih IA in IB je zelo dobra, tako da dopolnilno zdravljenje s citostatiki – razen pri svetloceličnem karcinomu – ni potrebno. Pri slabše diferenciranih tumorjih in v stadiju IC priporočajo sistemsko zdravljenje s citostatiki iz skupine derivatov platine (13). Prav tako je sistemsko zdravljenje indicirano pri vseh stadijih II. Število ciklusov kemoterapije še vedno ni zanesljivo določeno in je najpogosteje med tri in šest (14, 15).

Zdravljenje napredovalega raka jajčnikov

Pri treh četrtinah bolnic ugotovimo RJ v stadijih III ali IV, ki ju že spremljajo simptomi napredovale bolezni v trebuhu in kar lahko že manjša njihovo zmogljivost in sposobnost za operacijo. Najpomembnejši napovedni dejavnik poteka bolezni v teh primerih je prostornina preostale (rezidualne) bolezni. Pri vseh bolnicah, sposobnih za operacijo, je zato treba napraviti laparotomijo in odstraniti čim več rakavega tkiva (16). Sistematična medenična in paraaortna limfadenektomija podaljša čas do ponovitve bolezni, po

doseženem skupnem preživetju pa ni nič uspešnejša kot odstranitev le zvečanih bezgavk (17).

Pri nekaterih bolnicah z nepopolno (suboptimalno) primarno citoredukcijo lahko po treh krogih kemoterapije napravimo intervalno citoredukcijo (18). Isto velja za bolnice, ki jih zaradi slabega stanja ne moremo operirati pred uvedbo sistemskega zdravljenja.

Bolnice morajo po citoredukcijski operaciji prejeti kemoterapijo. Prva izbira sistemskega zdravljenja je kombinacija derivatov platine s paklitakselom. Vzdrževalna kemoterapija po šestih krogih zdravljenja podaljša čas do ponovitve bolezni, vendar ne izboljša skupnega preživetja. Vsekakor lahko takšno zdravljenje ponudimo le bolnicam s popolnim odzivom na zdravljenje, ki razumejo namen tovrstnega zdravljenja in sopojavae.

Intraperitonealna kemoterapija ostaja kontroverzna, predvsem zaradi večje toksičnosti in zaradi zapletov v zvezi z intraperitonealnimi katetri. Skupina za ginekološko onkologijo (GOG) je primerjala učinkovitost intravenskega paklitaksela in cisplatina z intravenskim paklitakselom in intraperitonealno cisplatino in paklitakselom pri bolnicah s stadijem III RJ, ki niso imele preostale bolezni večje od 1 cm. Načrtovanih šest krogov zdravljenja je prejelo samo 42 % bolnic v skupini z intraperitonealnim zdravljenjem, vendar so ugotovili, da se je pri njih čas do ponovitve bolezni značilno podaljšal, skupno preživetje pa izboljšalo (19). Čeprav lahko postane intraperitonealna kemoterapija standardno zdravljenje napredovalega RJ, optimalna shema še ni jasna. V ta namen bodo potrebne še dodatne klinične raziskave, ki bodo skušale odgovoriti na vprašanje o najboljših zdravilih in shemi tovrstnega zdravljenja (20).

Pri peritonealni karcinomatozi se uporablja tudi zdravljenje z zvišano temperaturo, ki ga imenujemo regionalna hipertermija. Bistvo metode je nadzorovano segrevanje medenice in trebušne votline s pomočjo posebnih, računalniško vodenih sistemov. Nekateri poročajo, da regionalna hipertermija izboljša preživetje pri RJ in raku debelega črevesa (21).

Kemoterapija

Za zdravljenje RJ priporočajo naslednje sheme sistemskega zdravljenja: paklitaksel 175 mg/m^2 v 3 urah / karboplatina AUC 5–7 v 1 uri, vsake 3 tedne, 3–6 krogov (22), pa tudi paklitaksel 135 mg/m^2 v 24 urah / cisplatina 75 mg/m^2 v 6 urah in paklitaksel 175 mg/m^2 v 3 urah / cisplatina 75 mg/m^2 v 6 urah.

Nekateri skušajo izboljšati preživetje brez ponovitve in celotno preživetje z dodajanjem medroksiprogesteronacetata (MPA) klasični shemi kemoterapije (23).

Druga laparotomija

Druga ali intervalna (*second-look*) laparotomija (ali laparoskopija) je operacija, ki jo opravimo pri bolnicah brez kliničnih znakov bolezni, ki so prejele načrtovano število kemoterapij, in sicer zato da ugotovimo odziv na zdravljenje. Podatki, ki jih pri tem dobimo, so v skladu s kasnejšim potekom bolezni, vendar ne vplivajo na skupno preživetje (24). Danes se redko uporablja. Bolnice sledimo s kliničnimi pregledi, vaginalnimi UZ pregledi in določanjem tumorskih označevalcev.

Sekundarna citoredukcija

Sekundarna citoredukcija je poskus odstranitve rakavega tkiva kadar koli po končanem sistemskem zdravljenju. Retrospektivne raziskave so pokazale, da koristi le pri solitarnih recidivih, ko lahko odstranimo vso makroskopsko vidno tkivo. Najboljši rezultati so pri bolnicah, pri katerih se bolezen ponovi po ≥ 24 mesecih (25).

Kemoterapija pri recidivu raka jajčnikov

Pri večini bolnic, zdravljenih zaradi napredovalega RJ, se bolezen ponovi. Bolnice, ki se jim bolezen ponovi po več kot 12 mesecih po zaključeni kemoterapiji z derivati platine, ocenjujemo za občutljive (senzitivne). Kadar se bolezen ponovi prej kot v 6 mesecih, gre za odpornost (rezistenco) tumorja na derivate platine. Bolezen, ki se ponovi v 6–12 mesecih po terapiji, pa ocenjujemo za delno občutljivo na derivate platine. Daljše ko je obdobje do ponovitve bolezni, boljši je odziv na ponovno zdravljenje s platino oz. z drugimi citostatiki.

Raziskava ICON 4 je ugotovila, da je čas do ponovitve bolezni daljši, preživetje bolnic z rakom, občutljivim na derivate platine, pa boljše, če so bile zdravljene s karboplatino v kombinaciji s paklitakselom kot pa če so dobivale karboplatino v monoterapiji (26).

Če se pokaže nevrotoksično delovanje, lahko paklitaksel nadomestimo z gemcitabinom ali liposomski doksorubicinom (27).

Bolnice z rakom, odpornim na derivate platine, zdravimo z zdravili, ki ne vsebujejo platine: liposomski doksorubicin, topotekan, etopozid ali gemcitabin. Monoterapija ali pa njihova kombinacija doseže odziv v 10–15 %. Ena od možnosti za te bolnice je, da jih vključimo v klinične raziskave.

Optimalno zdravljenje bolnice z refraktarnim RJ zahteva natančno preučitev njenih telesnih, mentalnih in duševnih zmogljivosti. Pomembno je, da pre-

poznamo stanja, ki bolnico neposredno ogrožajo, kot so sistemske okužbe, zapora črevesja, ascites, plevralni izliv ipd.

Pomembno je, da bolnica razume, da odzivi na kemoterapijo ne pomenijo vedno boljšega preživetja. Pogosto je glavni cilj zdravljenja izboljšanje kakovosti življenja in optimizacija telesnih funkcij. Vsako zdravljenje, ki lahko poslabša navedene funkcije, navadno ni upravičeno.

LITERATURA

1. Primic-Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, Pompe-Kirn V, Strojan P, Zadnik V, et al. Incidenca raka v Sloveniji 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2008: 36–50.
2. DiSaia P, Creasman W. Epithelial Ovarian Cancer. *Clinical Gynecologic Oncology*. 6th Ed. Mosby 2002: 289–350.
3. Lynch HT, Watson P, Lynch JF, Conway TA, Fili M. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset. *Cancer* 1993; 71: 573–81.
4. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl Med* 1997; 336: 1401–8.
5. Ji J, Forsti A, Sundquist J, Lenner P, Hemminki K. Survival in ovarian cancer patients by histology and family history. *Acta Oncol* 2008; 5: 1–8.
6. Kavanagh JJ, Pecorelli S, Benedet JL, See HT, Ngan HYS. Cancer of the ovary. In: Benedet JL, Pecorelli S, editors. *Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers*. 3rd ed. Elsevier 2006: 95–121.
7. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer. A systematic review. *BJOG* 2005; 112: 857–65.
8. Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 2005; 45: 211–4.
9. Dane S, Borekci B, Kadanali S. Right-sided lateralisation of ovarian cancer and right bias asymmetry for involved pelvic lymph nodes by ovarian cancer cells. *Laterality* 2008; 24: 1–10.
10. Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: The past and the future. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 179–87.
11. Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Jarle Christensen I, Gayther S, et al. Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish "MALOVA" ovarian cancer study. *Pathology* 2008; 40: 487–92.
12. Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1030–5.
13. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian cancer. EORTC adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105–12.
14. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Willbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322: 1021–7.
15. Bell J, Brady M, Lage J, Look KY, Spirtos N, Walker J, et al. A Randomized phase III trial of three versus six cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment in

- early stage ovarian epithelial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. Proceedings of 34th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists 2003; Abstract 1: 70.
16. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–59.
 17. Benedetti-Panici P, Maggioni A, Hacker NF, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560–6.
 18. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological cancer cooperative group of the European organization for research and treatment of cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629–34.
 19. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
 20. Noma J, Yoshida N. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Gan To Kagaku Ryoto* 2008; 35: 885–90.
 21. Cho CH, Wust P, Hildebrandt B, Issels RD, Sehouli J, Kerner T, Deja M, Budach V, Gellermann J. Regional hyperthermia of the abdomen in conjunction with chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: Evaluation of two annular-phased-array applicators. *Int J Hyperthermia* 2008; 3: 1–10.
 22. Aebi S, Castiglione M. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii14–6.
 23. Niwa K, Onogi K, Wu Y, Mori H, Harrigan RC, Tamaya T. Clinical implication of medroxyprogesterone acetate against advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 252–5.
 24. Dowdy SC, Constantinou CL, Hartman LC, Keeney GL, Suman VJ, Hillman DW, et al. Long term follow-up of women with ovarian cancer after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 563–98.
 25. Tay EH, Grant PT, GebSKI V, Hacker NF. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1359–62.
 26. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, duBois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2005; 361: 2099–106.
 27. Pfisterer J, Ledermann JA. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 2006; 33: 12–6.

NADOMESTNO HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Eda Vrtačnik-Bokal

UVOD

Menopavza je fiziološki pojav, ki v demografsko vedno starejši populaciji pridobiva veliko pozornost. Z izrazom menopavza označujemo prenehanje menstruacije, ki traja nepretrgoma eno leto in nastopi v povprečju pri 51. letu starosti, z izrazom klimakterij ali perimenopavzno obdobje pa obdobje približevanja menopavzi. Ta v povprečju nastopi med 45. in 47. letom starosti in traja v povprečju 4 leta, lahko pa tudi do 10 let. Z izrazom zgodnja menopavza označujemo menopavzo pred 45. letom starosti, z izrazom prezgodnja menopavza pa menopavzo pred 40. letom starosti (1).

Menopavzno obdobje zamejujejo fiziološke spremembe in staranje na eni strani, na drugi strani pa se v družbi ne spremenijo pričakovanja glede storilnosti in delovne uspešnosti teh žensk. Ker gre za veliko populacijo v občutljivem in prelomnem obdobju, je interes farmacevtske industrije pričakovano. Prav in razumljivo je, da je raziskav veliko, slabo pa, da si njihova znanstvena dognanja zelo nasprotujejo. To povzroča negotovost tako pri ženskah kot pri zdravnikih; odločitev za zdravljenje in s tem tudi odgovornost za stranske učinke in zaplete sta tako izključno pacientkino in zdravnikovo breme.

PATOFIZIOLOGIJA

Število primordialnih foliklov je določeno ob rojstvu in se nato v življenjskih obdobjih manjša. Novorojenka jih ima približno 2 milijona, dekleta v puberteti 300.000–400.000, ženska nad 40. letom starosti nekaj tisoč, v pomenopavznem obdobju pa le nekaj ali nobenega. Vsak mesec se za zorenje sprostijo številni folikli, samo eden pa je dominanten – z ovulacijo in sposobnostjo oploditve. V rodnem obdobju ima v povprečju ženska 300–400 ciklusov. Zmanjšano delovanje jajčnikov se najprej pokaže z zmanjšano sposobnostjo oploditve in ohranjeno ovarijsko funkcijo, nato pa s spremenjenimi menstrualnimi cikli, s skrajševanjem folikularne faze in z nezadostnim delovanjem lutealne faze. Zaradi vedno manjšega števila foliklov, ki v svojih granuloznih celicah sintetizirajo estrogen, pade raven estrogena, zviša pa se raven FSH. V zadnjem času je velika pozornost usmerjena v ocenjevanje ovarijske rezerve. Za primerne napovedne dejavnike so se izkazale serumske meritve FSH in AMH ter ultrazvočno štetje antralnih foliklov v bazalnih pogojih. Zvišane serumske koncentracije FSH, znižane serumske

koncentracije AMH in manj kot 5 antralnih foliklov kažejo na zmanjšano ovarijsko rezervo.

Poleg tega, da se zniža koncentracija estrogenov zaradi izgube foliklov, primanjkuje tudi progesterona, zaradi česar nastane proliferacija in hiperplazija endometrija. Prav tako se zmanjša sinteza adrenalnih in ovarijskih androgenov (testosterona in androstendiona). Raven SHBG se zniža zaradi znižanja ravni ovarijskega estradiola. Glavni pomenopavzni estrogen je estron, ki se sintetizira v perifernem maščevju in v pomenopavznem jajčniku z aromatizacijo adrenalnega androstendiona. V menopavznem obdobju se večja tudi insulinska rezistenca, kar se pokaže s centralno razporeditvijo maščobe (1, 2).

MENOPAVZNI SIMPTOMI IN ZDRAVLJENJE

Menopavzne simptome razdelimo v trenutne in pozne. Med trenutne sodijo: navali vročine (70 %), nočna potenja (70 %), nespečnost, nervoznost in občutljivost, izguba spomina in spremembe razpoloženja. Med pozne simptome pa štejemo disparevnijo, izgubo libida, uretralni sindrom in atrofične spremembe v nožnici. Kako izraziti in pogosti so specifični simptomi, je nekoliko odvisno od pripadnosti družbeni in/ali etnični skupini, načelno pa gre za enoten, splošni fenomen.

Menopavzni simptomi večini žensk slabšajo življenje. Daly in sod. (3) so ugotavljali, kakšna je kakovost življenja žensk v menopavzi. Vrednost 0 so namenili smrti, vrednost 1 pa popolnemu zdravju. Ocena žensk z minimalno izraženimi menopavznimi simptomi je bila 0,63, z zelo izraženimi simptomi pa 0,3. Ti podatki nazorno kažejo na resnost menopavznih simptomov in posledično na potrebo in smiselnost zdravljenja.

Vročinski valovi lahko trajajo nekaj sekund do nekaj minut, največkrat 3–5 minut, lahko pa tudi ure. Pojavljajo se zaradi zvečanega pretoka krvi skozi kožo in zvišane temperature kože. Ženske se pritožujejo, da težko zagotavljajo primerno telesno temperaturo. Navajajo obdobja, ko jim je prevroče, in obdobja, ko jih zebe. Gre za moteno delovanje termoregulacijskega centra v hipotalamusu. Navali vročine sami izzvenijo v 2–4 letih, izjemoma pa vztrajajo do 70. ali celo 80. leta starosti. Za zdravljenje vazomotoričnih simptomov priporočamo estrogene peroralno ali transdermalno. Ženskam z ohranjeno maternico moramo dodajati progesteron ali gestagene vsaj 10 dni v vsakem mesecu, da preprečimo endometrijsko hiperplazijo ali raka materničnega telesa. Pregledne analize kažejo, da se po estrogenskem zdravljenju vazomotorični simptomi zmanjšajo za 75 %. Trenutno velja priporočilo, da se uporabljajo najmanjši odmerki estrogenov, ki še blažijo vazomotorične simptome. Majhni odmerki dosežejo maksimalni učinek v 8–12

tednih, pri tradicionalnih pa v 4 tednih. Majhni odmerki so povezani z manjšo občutljivostjo dojk in manjšim številom nepravilnih krvavitev. Prav tako je zmanjšana grožnja hiperplazije endometrija, vendar je kljub temu treba dodajati gestagene za preprečitev raka materničnega telesa. V zadnjem času priporočamo maternični vložek z dodanim levonorgestrolom za zaščito endometrija, ker ima manjši sistemski vpliv kot peroralni gestageni.

Nespečnost se kaže na različnih ravneh. Najprej ženske težko zaspijo, nato pa se pogosto in zgodaj zbujajo. Nespečnost se pojavlja v povezavi z vazomotoričnimi simptomi in palpitacijami. Nespečnost je mogoče zmanjšati z zmerno, redno fizično vadbo in z jemanjem estrogenov.

Žalost, motnje razpoloženja, depresivna razpoloženja, slabša miselna zbranost so v pogosti povezavi z ostalimi menopavznimi simptomi, predvsem z vročinskimi valovi in nespečnostjo.

Estrogensko zdravljenje je učinkovito pri blagih in zmernih znakih depresije v perimenopavznem in zgodnjem pomenopavznem obdobju.

Vulvovaginalni simptomi so med najpogostejšimi v pomenopavznem obdobju. V nasprotju z vazomotoričnimi simptomi in motnjami razpoloženja, ki spontano izzvenijo, se le-ti stopnjujejo s kroničnim pomanjkanjem estrogenov, ki vplivajo na urogenitalni epitelij. Pomanjkanje estrogena se kaže s suhostjo nožnice, s pečenjem in z bolečinami pri spolnih odnosih. V nožnici je tudi manj glikogena, kar posledično manjša delovanje laktobacilov in viša pH. Vse to pa omogoča kolonizacijo s streptokoki, stafilokoki in ešerihijo – nastajajo urogenitalna vnetja. Za zdravljenje dodajamo estrogene, pretežno v vaginalni obliki. Vulvovaginalni simptomi se včasih pojavijo tudi pri sistemski uporabi majhnih odmerkov estrogena. Tudi v tem primeru estrogene dodajamo vaginalno.

Tudi **bolečine v sklepih in okorelost** so pogoste v pomenopavznem obdobju. Stanje se izboljša z rednimi vajami za večanje gibčnosti in z razteznimi vajami. Priporočajo tudi jogo. Bolečine v sklepih blaži in odpravlja estrogensko zdravljenje in zdravljenje z glukozamini, ki uspešno odpravljajo simptome pri artritisu.

Libido se v pomenopavznem obdobju zmanjša tudi zaradi manjše sinteze estrogena, ne pa androgenih hormonov. Seveda ima pomemben vpliv na seksualno življenje tudi okolje, v katerem ženska živi. Pomembni so tako medsebojni odnosi v družini kot širše v družbenem okolju. Estrogensko zdravljenje se je izkazalo kot učinkovito pri spodbujanju seksualne aktivnosti. Vaginalno odmerjani estrogen preprečuje urogenitalne atrofične spremembe in odpravlja suhost nožnice. Vloga androgenov, zlasti majhnih odmerkov testosterona, je za večanje spolne želje pomembna predvsem pri kirurški

menopavzi. Pri naravni menopavzi pa je učinke zdravljenja z androgeni treba še raziskati (4).

NADOMESTNO HORMONSKO ZDRAVLJENJE Z ESTROGENI IN GESTAGENI

Nadomestno hormonsko zdravljenje poteka na več načinov: peroralno, transdermalno, v obliki vsadkov, vaginalnih obročev in nosnih razpršilcev.

Peroralno zdravljenje se odlikuje z dobrim prenašanjem in nizko ceno. Poznamo dve obliki zdravljenja. Pri sekvenčnem oz. zaporednem načinu poteka zdravljenje z estrogenom prvih 14 dni 28-dnevnega cikla, v drugi polovici pa dodajamo progesteron ali gestagene. Tak način zdravljenja je primeren za ženske v perimenopavznem obdobju. Kontinuirano, kombinirano zdravljenje z estrogenom in progesteronom skupaj pa je primerno za ženske nekaj let po zadnji menstruaciji, ki ne želijo vaginalnih krvavitvev. Odmerek hormonov lahko individualno prilagajamo, predvsem pri ločenem dajanju estrogenov in progesteronov. Peroralno zdravilo se presnavlja v jetrih, zato se zveča tveganje za nastanek žolčnih kamnov in za zvišanje ravni trigliceridov v krvi (4).

Obliži so zelo primerni za ženske, kjer peroralno dani estrogeni povzročajo slabost. Primerni so tudi za tiste z zvišanimi ravnmi trigliceridov v krvi, žolčnimi kamni ali slabo absorpcijo in za kadičke. Nekateri tudi dokazujejo, da vplivajo na strjevanje krvi in na gostoto dojke pri mamografiji. Topični preparati vsebujejo bodisi samo estrogen bodisi kombinacijo estradiola z noretisteronom ali medroksiprogesteronom (5, 6).

Vaginalni preparati, ki vsebujejo vaginalno estrogensko kremo, so primerni za kratkotrajno uporabo pri atrofičnem vaginitisu. Dolgotrajnejša uporaba spodbudi endometrij, zato je potrebno dodajanje progesterona peroralno enkrat na četrletje (4).

STRANSKI UČINKI IN ZAPLETI KOMBINIRANEGA HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA Z ESTROGENI IN GESTAGENI

Vaginalne krvavitve so najpogostejši stranski učinki pri ženskah z ohranjeno maternico. Preprečimo jih z uvedbo kontinuiranega zdravljenja pri ženskah, ki so 2letni do 3 v menopavzi. Dodatek gestagenov povzroča napihnjenost, zastajanje tekočin in bolečine v dojkah. To težavo lahko premostimo z materničnim vložkom z dodanim levonorgestrelom (1).

Pri ženskah na hormonskem zdravljenju, ki v anamnezi nimajo **venske tromboze**, je tveganje zanjo minimalno zvečano; pojavi se pri približno 2 ženskah na 10.000 obravnavanih let.

Pobuda za zdravje žensk (*The Women's Health Initiative* – WHI) (7) je najprej ugotovila, da je pri ženskah, ki se zdravijo z nadomeščanjem hormonov, več **kardiovaskularnih zapletov**, zlasti v prvih dveh letih jemanja. Tej ugotovitvi so drugi ugovarjali, ker da so raziskavo napravili pri starejših ženskah, ki jih že v osnovi bolj ogrožajo kardiovaskularne bolezni. WHI je zato opravila dodatne raziskave na perimenopavznih ženskah in ugotovila, da jemanje estrogenov in gestagenov pri teh ženskah ne veča nevarnosti kardiovaskularne bolezni. V nadaljevanju so celo preverjali, ali hormonsko zdravljenja morda tudi preprečuje kardiovaskularne bolezni, vendar doslej zaključka še ni.

WHI je opozorila, da hormonsko zdravljenje zveča tveganje **možganske kapi**, posebej pri ženskah z drugimi nevarnostnimi dejavniki tveganja, kot so kajenje, debelost, sladkorna bolezen in zvišan krvni tlak; pomembno manj pa kap ogroža ženske, ki so redno telesno dejavne (4).

Rak materničnega telesa je v povezavi z neoponiranim delovanjem estrogena in je v časovni odvisnosti od trajanja zdravljenja. To tveganje zmanjšamo z dodajanjem gestagenov, v sekvenčni ali kontinuirani obliki. Tudi majhni estrogenski odmerki so povezani z zvečanim tveganjem. V novejšem času za oponiranje estrogenskemu delovanju endometrija lahko uporabljamo tudi maternični vložek z dodanim levonorgestrelom (4).

WHI, Analiza enega milijona žensk (*Million women study*) in številne druge raziskave poročajo, da je pri ženskah na estrogenskem zdravljenju **manj raka dojke**, kombinirano zdravljenje z gestageni pa grožnjo raka dojke veča (7–11).

Gestageni in progesteron vplivajo na preobrazbo estrogensko pripravljene endometrija. Je pa razlika v vplivu na tkivo dojke in na endometrij. Verjetno različni gestageni različno večajo ogroženost z rakom dojke, najmanj pa po vsej verjetnosti mikronizirani progesteron. Nekatere raziskave so ugotovile, da je tveganje večje pri kontinuiranem zdravljenju, nekatere pa to zavračajo. Ker je v večini primerov zdravljenje namenjeno odpravljanju menopavznih težav, ki običajno ne trajajo več kot 5 let, 5-letno hormonsko zdravljenje po vsej verjetnosti ne veča ogroženosti z rakom dojke, tako da tak način zdravljenja lahko sprejmemo za relativno varnega.

Hormonskega zdravljenja ne priporočamo ženskam, ki imajo raka dojke v bližnjem sorodstvu. Hormonsko zdravljenje veča tudi število mastopatij. Že po kratkotrajnem hormonskem zdravljenju se tkivo dojke mamografsko zgosti, kar slabša občutljivost in specifičnost te preiskave. Posledica je večja psihološka in kirurška zbolewnost, saj se zveča število mamografsko

vodenih ali odprtih biopsij. Tovrstnih slabih posledic je manj pri estrogenem zdravljenju z majhnimi odmerki in pri transdermalnem načinu zdravljenja (4, 12, 13).

PRIPOROČENI NAČINI HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA Z ESTROGENOM IN GESTAGENI

Za perimenopavzne ženske je primerno peroralno ali transdermalno ciklično dodajanje estrogenov s cikličnim dodajanjem gestagenov.

Pri perimenopavznih ženskah, nekadilkah, ki potrebujejo kontracepcijo, odmerjamo peroralno hormonsko kontracepcijo z majhnimi odmerki do menopavze, nato nadaljujemo s hormonskim nadomestnim zdravljenjem.

Ženskam, ki so 2 leti do 3 v pomenopavzi, priporočamo kontinuirano estrogeno-gestagensko peroralno ali transdermalno zdravljenje.

Ženskam, pri katerih menopavzni simptomi ne izzvenijo kljub ustreznemu peroralnemu hormonskemu zdravljenju, zamenjamo zdravljenje s transdermalno obliko in dodajamo progesteron.

Ženskam z odstranjeno maternico kontinuirano dajemo estrogene peroralno ali transdermalno (1).

DRUGI NAČINI ZDRAVLJENJA

Znano je, da **telesna dejavnost** manjša ogroženost s kardiovaskularnimi boleznimi, prav tako pa manjša zbolewnost za rakom dojke. V raziskavi kohorte je bila zbolewnost za rakom dojke pri tistih ženskah, ki so bile aktivne 1,25–2,5 ure na teden, za 18 % manjša kot pri neaktivnih (14).

Dolgotrajno jemanje **selektivnih modulatorjev estrogenskih receptorjev** preprečuje osteoporozo, manjša ogroženost z rakom dojke in materničnega telesa, ni pa učinkovito pri odstranjevanju vazomotoričnih simptomov. Tveganje za globoko vensko trombozo je enako kot pri konvencionalnem hormonskem zdravljenju (4).

Tibolon, sintetični steroid, se po peroralni aplikaciji pretvarja v 3 aktivne presnovke: estrogenski deluje na kosti, vagino in klimakterične simptome, medtem ko progesteronske in androgenske lastnosti preprečujejo stimulacijo endometrija. Klasificiran je kot selektivni tkivni regulator z estrogensko aktivnostjo. Učinkovito odpravlja klimakterične simptome in je v tem primerljiv z estrogenskim in kombiniranim estrogeno-progesteronskim zdravljenjem. Prav tako zdravi vaginalno atrofijo in odpravlja urogenitalne simptome. Veča kostno gostoto in deluje preventivno proti osteoporozi. Manj kot kon-

vencionalno estrogensko-progesteronsko zdravljenje pa večja občutljivost dojk in mastalgijo (15).

Pričakovane raziskave bodo usmerjene v:

- ugotavljanje optimalne kombinacije estrogenov in gestagenov,
- ugotavljanje klinično relevantnih razlik v delovanju različnih gestagenov na tkivo dojk in endometrija,
- ugotavljanje vloge hormonov na receptorje v možganih,
- analizo učinkovitosti androgenega zdravljenja,
- razvoj selektivnih modulatorjev estrogenskih receptorjev, ki bi bili učinkoviti pri odstranjevanju vazomotoričnih simptomov, ne da bi vplivali na endometrij in tkivo dojk.

ZAKLJUČKI

1. Ocenjeno tveganje raka dojk pri kombiniranem hormonskem zdravljenju je 1,3, kar je enako nekaterim drugim tveganjem (odlaganje prve nosečnosti v trideseta leta, čezmerna telesna teža, zgodnja menarha in pozna menopavza). Ocenitev tveganja je relativno težavna, ker ocene temeljijo na kohortnih in opazovalnih raziskavah ob anketnem zbiranju podatkov, ki so večkrat povezane s številnimi napakami.
2. Estrogen dobro odpravlja menopavzne simptome in ne večja ogroženosti z rakom dojk.
3. Nevarnosti kombiniranega hormonskega zdravljenja se hitro manjšajo po prenehanju zdravljenja.
4. Peroralno estrogensko-progesteronsko zdravljenje večja gostoto tkiva dojk pri mamografiji, kar manjša občutljivost in specifičnost te diagnostične preiskave. Ultrazvočna preiskava je uporabna dodatna preiskava.
5. Transdermalna aplikacija estrogenov ima manjši vpliv na gostoto tkiva dojk.
6. Večina žensk uporablja hormonsko zdravljenje za zmanjševanje vazomotoričnih simptomov. Ker za to ni potrebno dolgotrajno zdravljenje, so tudi stranski učinki in tveganja kombiniranega hormonskega zdravljenja majhni.

Za zaključek navajam strnjeno misel velikega strokovnjaka za menopavzo Rogeria Loba: »Ustrezna uporaba hormonov precej zmanjša skrb glede zvečanega tveganja za bolezni srca in ožilja ter raka na dojki. Ustrezna raba hormonov pa pomeni zdravljenje mlajših zdravih žensk, ki imajo menopavzne simptome, in tudi uporabo majhnih odmerkov hormonov in prehod na izključno estrogensko terapijo, kadar je to mogoče« (16).

LITERATURA

1. McVeigh E, Homburg R, Guillebaud J. Reproductive medicine and family planning. Oxford University Press, 2008: 103–23.
2. Gnath C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008; 6: 1359–65.
3. Daly E, Gray A, Barlow D et al. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *BMJ* 1993; 307: 836–40.
4. Blake J. Menopause: evidence-based practice. *Best Pract & Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 799–839.
5. Post MS, van der Mooren MJ, van Baal WM, Blankenstein MA, Merkus HMWM, Kroeks MVAM, et al. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (5): 1221–7.
6. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau & Estrogen and thromboembolism risk study group. Differential association of oral and transdermal estrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.
7. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61–109.
8. One million Women Study Collaborators. Patterns of use of hormone replacement therapy in one million women in Britain, 1996–2000. *BJOG* 2002; 12: 1319–30.
9. Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13 (9): 847–54.
10. Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334–41.
11. Greiser CM, Greiser E, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: A meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 561–73.
12. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114 (3): 448–54.
13. De Lignieres B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, et al. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002; 5: 332–40.
14. Haveman-Nies A, de Groot LC and van Staveren WA. Dietary quality, lifestyle factors and healthy ageing in Europe: The SENECA study. *Age Ageing* 2003; 32: 427–34.
15. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International tibolone consensus group. *Maturitas* 2005; 51: 21–28.
16. Lobo RA. Appropriate use of hormones should alleviate concerns of cardiovascular and breast cancer risk. *Maturitas* 2005; 51: 98–109.

POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA RODIL Z OBSEVANJEM

Albert Peter Fras

UVOD

Radioterapija raka rodil je utečen in uspešen način zdravljenja. Je lahko samostojno ali pa se kombinira z drugimi načini, s kirurškim posegom ali sistemskim zdravljenjem. Radioterapija je pri rakah rodil lahko kurativna (radikalna) ali paliativna. Indicirana je pri raku materničnega vratu, materničnega telesa, pri raku zunanjega spolovila, manj pa pri raku jajčnika.

Učinke radioterapije pri zdravljenju rakov raka rodil razpoznamo kot takojšnje, zgodnje ter pozne, odvisno od tega, kdaj se pojavijo. Gre za zaplete obsevalnega zdravljenja, zato moramo pri odločitvi za zdravljenje z obsevanjem upoštevati:

1. različna normalna tkiva ter kritične odmerke sevanj za organe v mali medenici,
2. različnost terapevtskih postopkov in njihovih kombinacij,
3. možnost hujših zapletov, pri čemer ti prekrijejo manj hude,
4. razvoj zapletov med samim obsevanjem, njihovo spreminjanje med obsevanjem ter izginevanje po končanem obsevanju.

Takojšnje in zgodnje posledice obsevalnega zdravljenja so vedno akutne, pozne posledice so akutne ali kronične.

Z razvojem radioterapije in uvajanjem vedno večjih odmerkov sevanja z namenom zazdravitve rakavega procesa so obsevalne okvare razvrstili v stopnje (*gradus*):

- G0: Zapletov ni, lahko so le akutni reverzibilni simptomi ali znaki, ki ne vplivajo na potek načrtovanega zdravljenja.
- G1: Blagi zapleti so tisti, ki povzročijo manj izrazito okvaro, vendar lahko že funkcijske motnje.
- G2: Zmerno izraženi zapleti so tisti očitni simptomi in znaki, ki (s svojim pojavom) motijo funkcijo občasno ali trajno.
- G3: Hudi zapleti:
- a) so akutni ali kronični simptomi ali znaki, ki že sami zase ogrožajo življenje ali pa so nastali zaradi izpeljanega zdravljenja;
 - b) katera koli trajna in huda okvara tkiva in/ali organa.
- G4: Očitna smrt kot posledica primarnega zdravljenja, zaradi zapletov zdravljenja ali pa kot zaplet pri zdravljenju vseh spremljajočih zapletov (1).

Posledice zdravljenja ginekoloških rakov z radioterapijo so lahko izražene na koži, prebavilih, sečilih ter spolnih organih. Zapleti na žilah, perifernih

živcih in krvotvornem tkivu so manj izraženi ali jih celo ne prepoznamo. Redki so tudi zapleti na kosteh medeničnega obroča.

AKUTNI ALI ZGODNJI ZAPLETI MED OBSEVANJEM RAKOV RODIL

Akutne ali zgodnje zaplete med obsevanji rakov materničnega vratu, materničnega telesa ali zunanega spolovila opažamo na prebavilih, rodilih in sečilih, predvsem pri kurativnih obsevanjih.

Koža

Med obsevanjem se na vstopnih poljih razvije radiodermatitis, to je vnetje kože zaradi obsevanja. Kožne spremembe so različno izražene. Najbolj blage so v obliki rdečine; obsevanje kože na teh mestih le rahlo peče, ima občutek napete kože in ščemenja. Kožne spremembe so običajno bolj razvite na hrbtu v spodnjem lumbalnem in sakralnem predelu. Ob pravilni negi te spremembe ne napredujejo, ob neustrezni negi pa se lahko na tako spremenjeni koži pojavijo mehurčki, ki se zlijejo, večji mehurček lahko poči. Na tem mestu je koža vlažna, se lušči. V nekaj tednih se te spremembe umirijo.

Prebavila

Kurativno obsevanje zajame vso malo medenico, torej tudi del tankega in debelega črevesa. Ker pa je kombinacija teleterapije in brahiterapije, so zapleti razmeroma redki; pojavljajo se v 10–15 %. Klasificiramo jih kot zaplete G0 in G1 (2). Gre za blažje motnje prebave, tudi diareje, ki pa bistveno ne ovirajo nadaljevanja načrtovanega obsevanja.

Hujši zapleti se lahko pojavijo le pri instrumentalnih posegih zaradi brahiterapije, ki pa so razmeroma redki (perforacije votlih organov) (3).

Rodila

Akutni zapleti so redki in so bolj subjektivne narave. Zaradi vnetij nožnične sluznice skoraj nikoli ni treba prekiniti načrtovanega zdravljenja. Akutne spremembe na jajčnikih in sluznici maternične votline so asimptomatske.

Najhujši so zapleti na zunanjem spolovilu. Med obsevanjem se poleg vnetja zunanega spolovila lahko pojavi tudi tromboza kavernoznih teles, kar pa onemogoči načrtovano zdravljenje. Ta zaplet je redek, saj vedno ustrezno prilagajamo režim obsevanja.

Sečila

Med akutnimi zapleti na sečilih najpogosteje opažamo vnetja sluznice mehurja. Povzročajo lahko hude subjektivne težave, nevarnost nacepljene ter ascendentne okužbe. So prehodne narave in se s krajšimi prekinitvami obsevanja umirijo.

Stenoze sečevodov zaradi edema med obsevanjem so redke in običajno ne zahtevajo derivacije urina (perkutano nefrostomo).

Druga tkiva in organi

Zaradi vse natančnejšega načrtovanja obsevanja rakov rodil so spremembe v periferni krvni sliki kot posledica obsevanja krvotvornega kostnega mozga v ploščatih kosteh male medenice vedno redkejše. Spremembe na živcih in žilah v obsevalnem področju potekajo asimptomatsko.

Opisani so primeri radionekroze kolka ter zloma vratu stegenice po obsevanju ginekoloških rakov. Pogostejše so strukturne atrofije skeleta, ki pa običajno ne povzročajo manifestnih težav ali drugačnih težav kot splošna osteoporozna.

POZNI IN KRONIČNI ZAPLETI PO OBSEVANJU RAKOV RODIL

Pozni zapleti po obsevanju rakov rodil so akutni ali kronični. Vsi pozni zapleti so praviloma kronični, le po daljšem času lahko pride do akutne manifestacije teh zapletov. Vsi so posledica napredujočega procesa fibrozacije tkiv po obsevanju. Fibrozacija ni enkraten, ampak napredujoč proces, ki ga ni mogoče zaustaviti. Predvsem v mali medenici sčasoma povzroči nepopravljive okvare na tkivih in organih, ki se lahko kasneje pokažejo kot akuten pojav z vsemi posledicami.

Koža

Značilno za pozni kronični radiodermatitis je atrofična, stanjšana koža s teleangiektatičnimi spremembami, ki so najbolj izražene v središču obsevalnega polja. Z leti pa te spremembe lahko napredujejo. Centralno se lahko pojavi razjeda, ki se širi v globino z nekrozo podkožja in – izjemoma – tudi z nekrozo kosti v globini. Pogostejše so spremembe na koži na hrbtu nad spodnjim delom lumbalne hrbtenice ter sakrumom kot na koži trebuha.

Nastala razjeda se celi izredno počasi, včasih so potrebni kirurški posegi z odstranitvijo nekrotičnih tkiv. Celjenje lahko traja več kot leto dni.

Vznik sekundarnega raka je redek (4).

Prebavila

Fibrozni procesi na tankem in debelem črevesu so velikokrat vzrok za težave s prebavo. Fibrozacija tankega črevesa z zadebelitvijo črevesne stene in atrofijo sluznice povzroča obsevanjam poleg bolečine zaradi otežene peristaltike tudi stalno izgubo krvi zaradi petehialnih krvavitvev iz atrofične sluznice ter poslabšano absorpcijo. Popolna zapora črevesa (paralitični ileus) je redek zaplet, nekoliko pogostejši so zapleti, ko se med črevesnimi vijugami razvijejo zarastline, ki prav tako lahko prekinejo prebavo.

Hujši so zapleti na debelem črevesu. Več let po končanem obsevanju se lahko pojavijo krvavitve iz danke kot posledica atrofije sluznice in rigidnosti zaradi fibroze stene. Najhujši zaplet pa je nastanek rektovaginalne fistule kot posledica nekroze sluznice in črevesne stene zaradi okvare žilnega sistema (sklerozacija žil).

Rodila

Med najpogostejše zaplete zdravljenja rakov rodil z obsevanjem sodi zlepjenje ali celo zraščanje nožnice. Pri prvih kontrolnih pregledih po zaključeni radioterapiji je sicer možno nožnico razlepiti, kar pa je za obsevanko boleče, poseg pa spremlja tudi krvavitvev. V drugem ali tretjem letu se lahko nožnica tudi zraste, kar pa je vzrok za dodatne zaplete. Ker ni omogočen normalen iztok iz maternice, se začne nabirati tekočina v maternični votlini, maternica se veča in lahko povzroči bolečine v medenici (serometra). Če se nacepi še okužba, se razvije gnojno vnetje maternice (piometra), ki pacientke tudi smrtno ogroža (sepsa).

Enake težave lahko povzroči tudi zapora kanala materničnega vratu po obsevanju, če je rak materničnega vratu prerasel ves kanal ali če je rak materničnega telesa vraščal v kanal.

Zarasla nožnica tudi ovira pregled bolnice med sledenjem njenega stanja po končanem zdravljenju, ker onemogoči odkritje morebitne ponovitve bolezni. To je neugodno predvsem po zdravljenju raka materničnega telesa, ko ni mogoče pravočasno opaziti opozorilnega ali zgodnjega znaka ponovitve bolezni, to je krvavitve.

Tudi po obsevanju rakov zunanjšega spolovila se pojavljajo podobni zapleti. Poleg atrofije zunanjšega spolovila se razvije tudi stenoza vhoda v nožnico, kar povzroča funkcijske motnje, mnogim pacientkam pa tudi onemogoča normalno spolno življenje. Tudi zlepjenje nožnice z vsemi posledicami je lahko posledica obsevanja raka zunanjšega spolovila, velikokrat pa je ta zaplet skrit zaradi zoženja vhoda v nožnico. To pa lahko prikrije zgodnje ali

opozorilne znake pri pojavu drugega raka, bodisi raka nožnice ali raka materničnega telesa.

Sečila

Pozne posledice na sečilih opazamo na sečnici, mehurju in na sečevodih.

Fibroza sečnice je lahko vzrok za inkontinenco urina. Stenoza sečnice nastane redko.

Fibroza mehurja in atrofija sluznice sta vzroka za pogoste mikcije in krvavitve iz mehurja.

Pri fibrozi mehurja je kapaciteta mehurja lahko zmanjšana na 50 ml, kar pomeni pogoste mikcije, ki lahko naredijo življenje nevzdržno: pri normalni ledvični funkciji mora pacientka urinirati vsaj 20–30-krat dnevno.

Atrofija sluznice je vzrok za hematurijo, saj sluznica počí in zakrvavi že pri normalnih telesnih obremenitvah. Pri takih pacientkah so pogoste tudi okužbe, kar še slabša odziv sluznice mehurja in se težave stopnjujejo.

Zaradi fibrozacije žil v steni mehurja se slabša prekrvitev, pojavi se lahko lokalizirana nekroza sluznice in stene mehurja, razvije se lahko vezikovaginalna fistula z vsemi posledicami – stalno, nenadzorovano iztekanje urina, vnetje zunanega spolovila, nacepljene okužbe.

Stenoza sečevodov je posledica razvijajoče se fibroze mehkih tkiv v mali medenici ob velikih žilah in sečevodih. Stenoza sečevodov nastaja počasi, asimptomatsko, dokler se ne razvije hidronefroza in odpove ledvična funkcija. Zato je zelo pomembno, kako pogosto pacientke vabimo na kontrolne preglede po zaključenem zdravljenju (5).

Ostala tkiva v mali medenici

V ginekološki onkologiji se uporablja termin fibroza male medenice. Pomeni napredujoče brazgotinjenje, ki lahko prizadene vse organe in tkiva v mali medenici. Stopnja fibroze ni enaka pri vseh obsevanjih, vendar ni znano, zakaj je tako. Končna stopnja razvoja fibroze je tako imenovana »zmrzla mala medenica« (*frozen pelvis*), ko s pregledom ni več mogoče razlikovati posameznih tkiv in organov.

Na velikih žilah v mali medenici ne opazimo sprememb, ki bi povzročale simptome, prav tako ne na živcih.

Posledica fibrozacije bezgavk v mali medenici je lahko limfedem spodnjih okončin, ki pri nekaterih bolnicah prehaja v elefantiazo. Ta zaplet je redek (4).

SEKUNDARNI MALIGNOMI KOT POSLEDICA ZDRAVLJENJA GINEKOLOŠKIH RAKOV Z OBSEVANJEM

V obsežni raziskavi na Onkološkem inštitutu Ljubljana, ki je spremljala pojav drugih primarnih rakov pri pacientkah, obsevanih zaradi raka materničnega vratu v obdobju 1950–1990, in je zajela 11.867 obsevanj, so potrdili domnevo, da se v daljšem obdobju značilno zveča verjetnost drugega primarnega raka (6). Drugi kja takega niso ugotovili (7).

ZAPLETI PO PALIATIVNEM OBSEVANJU GINEKOLOŠKIH RAKOV

S paliativnim (blažilnim) obsevanjem poskušamo bolnicam z napredovalimi raki roditi zmanjšati težave, ki jih povzroča tumor ter izboljšati življenje. Pri paliativnem obsevanju uporabljamo manjše odmerke sevanja, tudi čas obsevanja je krajši, z manjšim številom odmerkov (frakcij).

V zadnjih letih se je začelo uvajati tudi tako imenovano paliativno-radikalno obsevanje. V bistvu bolnico z napredovalim rakom in splošnim slabim stanjem paliativno obsevamo. V nekaj tednih pa se pri dobrem zmanjševanju tumorja splošno stanje popravi. Običajno manj krvavijo ali krvavitve skoraj povsem prenehajo. V takih primerih lahko nadaljujemo obsevanje do predpisanega polnega odmerka za tumor. Zapleti na organih in organskih sistemih so enaki kot po kurativnem obsevanju.

Po paliativnem obsevanju raka materničnega vratu in materničnega telesa – obsevamo jih s štirimi do petimi odmerki – se krvavitve, ki so posledica razpada tumorja, umirijo ali v celoti prenehajo. Obsevanke hujših težav nimajo.

Zapleti takih obsevanj so redki; najpogosteje se pojavijo na prebavilih in mehurju. Ob ustrezni simptomatski terapiji se zapleti povsem umirijo.

ZAKLJUČEK

Radioterapija sama in v kombinaciji z drugimi načini zdravljenja ginekoloških rakov je uspešna metoda zdravljenja. Zaradi vedno natančnejšega, tudi tridimenzionalnega načrtovanja obsevanja ni pričakovati naraščanja števila zapletov po zaključenem zdravljenju, kljub temu da je radioterapija vse pogosteje kombinirana s kemoterapijo.

So pa zapleti po obsevalnem zdravljenju v nekaterih primerih hudi in jih je možno reševati le s primerno kirurško paliacijo. Tako lahko izboljšamo življenje, čeprav gre v nekaterih primerih za pohabljalno posege. Pri razvoju rektovaginalne fistule, vezikovaginalne fistule ali celo obeh fistul je operacija

z derivacijo blata (*anus praeter, urostoma*) mutilirajoč poseg, pa vendar precej izboljša življenje. To pa je tudi namen paliativnega in simptomatskega zdravljenja pri napredovalih ginekoloških rakih s slabo prognozo.

LITERATURA

1. Chassagne D, Sisoni P, Horiot JC, Sinistrero G, Bey P, Zola P et al. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. *Radiother Oncol* 1993; 26 (3): 195–202.
2. Šobat H, Čepulić E, Lojić P. Ženski spolni organi. In: Šamija M, Krajina Z, Purišić A, editors. *Radioterapija*. Zagreb: Globus, 1996: 159.
3. Fras AP. Kirurški zapleti brahiterapije rodil. *Onkologija* 2007; 11 (1): 53–4.
4. Martimbeau PW, Kjørstad KE, Kolstad P. Stage IB carcinoma of the cervix: Norwegian Radium Hospital, 1968–1970: results of treatment and major complications. I. Lymphedema. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131 (4): 389–94.
5. Fras AP. High rate of complications in patients with carcinoma of the cervix surgically treated after radical radiotherapy. *Radiol Oncol* 1995; 29 (3): 218–22.
6. Volk N. Pojav drugih primarnih rakov pri bolnicah, obsevanih zaradi raka materničnega vratu v Sloveniji v obdobju 1950–1990. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1995.
7. Lee Jy, Perez CA, Ettinger N, Fineberg BB. The risk of second primaries subsequent to irradiation for cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8 (2): 207–11.

URINSKA INKONTINENCA – POGOSTA MIKCIJSKA MOTNJA PRI ONKOLOŠKIH BOLNICAH

Adolf Lukanovič

UVOD

Nenadzorovano uhajanje urina ali urinska inkontinenca je pogosta in neprijetna nadloga, ki se pojavlja v vseh starostnih obdobjih in pri obeh spolih. Ženske se teh težav sramujejo, zato jih prikrivajo pred svojci, okolico in celo pred zdravstvenimi delavci. V ambulantah so namreč kar prepogosta pojasnila, da je nenadzorovano uhajanje urina nekaj povsem normalnega, kar pride s starostjo, da pomoč ni mogoča in da je treba uhajanje urina kot takšno sprejeti in s tem dejstvom živeti. Urinska inkontinenca slabša bolnično življenje. Ker gre za veliko neprijetnost z izgubo samozavesti, je ne samo telesni, pač pa tudi psihološki problem, ki ga spremlja neprijeten vonj ter občutek krivde. Bolnice se v družbi počutijo nelagodno, zato se druženju izogibajo in raje ostajajo doma. Nenadzorovano uhajanje urina pri spolnih odnosih pa lahko povzroči zavračanje partnerja in s tem njuno odtujevanje. Iz epidemioloških raziskav vemo, da ima vsaka četrta spolno aktivna ženska probleme z nenadzorovanim uhajanjem urina pri spolnih odnosih. Tako lahko sprva nepomembna težava, kar je po mnenju številnih nenadzorovano uhajanje urina, pozneje privede do precejšnjih psiholoških obremenitev, ki lahko vodijo do socialne osamitve. Ta problem ne prizadene samo bolnico, temveč tudi njeno ožjo in širšo okolico in je družbeni problem. V Sloveniji je prevalenca urinske inkontinence 13,6 % in je nekoliko večja kot v državah zahodne Evrope in ZDA. Skoraj polovica žensk pri nas (49,6 %), ki so stare več kot 65 let, je tako hudo inkontinentnih, da potrebuje zdravljenje (1).

Etiopatogenetsko gre za oslabeledost vezivnotkivnih struktur medeničnega dna s poškodbo oživčenosti prizadetih organov male medenice. Med vzroki zanjo so tudi kirurški posegi na rodilih. Kirurška terapija raka na maternici je od nekdanj povezana s številnimi pooperacijskimi motnjami v delovanju urotakta. S spreminjanjem kirurškega pristopa so se spreminjali pooperacijski zapleti. Zgodnejše odkrivanje raka, večje zahteve po večji pooperacijski kakovosti življenja in nove tehnične možnosti za registracijo patofizioloških sprememb urotakta, ter novi minimalno invazivni kirurški pristopi pa nam odpirajo nove dileme na tem področju. Na Ginekološki kliniki v Ljubljani je dolgoletna tradicija radikalne ginekološke kirurgije poznana kot ljubljanska ginekološka kirurška šola. V zgodnjih petdesetih letih prejšnjega stoletja je prof F. Novak s svojim inovativnim kirurškim pristopom pri zdravljenju raka materničnega vratu ne samo zmanjšal incidenco sečevodnih fistul, pač pa

hkrati zasnoval strokovni razvoj ginekološke kirurgije in doprinesel k mednarodni prepoznavnosti slovenske ginekologije (2).

Z natančno kirurško tehniko se izognemo intraoperacijskim poškodbam urotakta. Že v začetku prejšnjega stoletja so posvečali skrb urološkim zapletom po operaciji. Problem šestdesetih let prejšnjega stoletja so bile pooperacijske hidronefroze in fistule. Leta 1962 je Green z Meigsove klinike poročal, da dosega incidenca ureteralnih fistul 8,5 % (3).

Na 203 operiranih bolnicah po radikalni abdominalni histerektomiji *Wertheim-Meigs* smo v letih 1980 do 1984 imeli na Ginekološki kliniki v Ljubljani 32,5 % začasnih in 9,8 % trajnih hidronefroz. Slednje so bile pri bolnicah, ki so bile po operaciji tudi obsevane. Incidenca fistul je bila 2,4 % (4). Incidenca naštetih uroloških zapletov v literaturi ne presega 18 %, če so bile bolnice samo radikalno operirane (5–7). S kombiniranim obsevalnim zdravljenjem se incidenca zveča do 30 % (8). Etiologija mikcijskih motenj po radikalni histerektomiji je bila od nekdaj neznanka in zato cilj številnih raziskav, ki so si sledile zlasti od sedemdesetih let dalje. Zaradi številnih faktorjev, ki vplivajo na incidenco mikcijskih motenj po radikalni histerektomiji, incidenca v različnih raziskavah variira od 18–100 % (9). Najpogostejše mikcijske motnje pri onkoloških bolnicah so: zmanjšana in spremenjena senzibiliteta mehurja (bolnica nima občutka polnosti mehurja), boleča mikcija, pogostost (frekvenca), nokturija, urgencia, stresna in urgentna urinska inkontinenca, retencija in uroinfekcija.

Izraženost težave je odvisna od obsežnosti diskontinuitete živčnega nitja, kar je v sorazmerju z radikalnostjo operacije.

Vrednotenje zapletov je težavno, ker moramo pri primerjanju posameznih parametrov upoštevati:

- različne indikacije za operacijski poseg,
- kirurško tehniko posameznega avtorja,
- morebitno dodatno radioterapijo (tele- ali brahioradioterapijo),
- obseg radikalnosti posega,
- izkušnje operaterja,
- pooperacijsko nego,
- menopavzni status bolnice,
- izbiro bolnic (le tiste, ki pred operacijo nimajo zaznavnih mikcijskih motenj in ki poprej niso bile operirane),
- čas vrednotenja rezultatov (operacijska travma, lokalni hematomi in pooperacijski edem vplivajo na urodinamske spremembe takoj po operaciji) (10, 11).

BOLNICE IN METODE

Da bi opredelili vpliv radikalnosti histerektomije na pojavnost mikocijskih motenj po operaciji, smo v raziskavi analizirali 50 bolnic, operiranih na Ginekološki kliniki v Ljubljani v letih 1988 do 1989. Vse bolnice so prostovoljno privolile v sodelovanje v raziskavi, ki je pridobila soglasje Komisije za medicinsko etiko. Šestindvajset bolnic z rakom materničnega vratu je bilo operiranih po načinu *Wertheim-Meigs*. V poprečju so bile stare 44 let; najmlajša je imela 28, najstarejša pa 68 let. Štiriindvajset bolnic z rakom materničnega telesa je bilo operiranih po načinu *Wertheim-classica*. Stare so bile v poprečju 57 let; najmlajša je imela 41, najstarejša pa 72 let. Poprečna starost bolnic, operiranih po načinu *Wertheim-classica*, je statistično značilno višja v primerjavi s prvo skupino. Vseh 26 bolnic, ki so bile operirane zaradi raka materničnega vratu, smo razvrstili po stadiju bolezni po definicijo FIGO: 88,5 % (23) bolnic je bilo s stadijem I, od tega 7,7 % (2) s stadijem Ia; 80,8 % (21) s stadijem Ib, in samo 11,5 % (3) s stadijem IIa. Pri 23 bolnicah (88,46 %) smo pri patohistološkem pregledu preparata ugotovili planocelularni rak materničnega vratu in pri 3 adenokarcinom materničnega vratu. Vseh 24 bolnic z rakom materničnega telesa je imelo stadij Ia.

V prizadevanju, da bi bil vzorec bolnic v vsaki skupini čim bolj homogen, smo iz raziskave izključili vse bolnice, ki so bile že poprej operirane zaradi urinske inkontinence oziroma so bile pred operacijo ali po njej obsevane. Izključili smo tudi tiste, ki so imele pred operacijo kakršne koli mikocijske motnje. Pri vsaki bolnici smo pred operacijo in 3 do 6 mesecev po operaciji vzeli natančno anamnezo po osvojenem protokolu, izvršili rutinsko kontrolo urina (albumen in sediment) ter pregledali urikulturo po Sanfordu, sledil je klinični pregled, cistoskopija in urodinamske meritve. Vsem bolnicam smo trajni urinski kateter CH 16 (*Silicone Foley catheter, Sherwood Medical, Tullamore, Ireland*) vstavili neposredno pred operacijo. Bolnicam s klasično operacijo Wertheim smo trajni kateter odstranili sedmi dan po operaciji, bolnicam z *Wertheim-Meigsovo* pa 15. pooperacijski dan. Potem ko smo ukinili preventivno antibiotsko terapijo, so vse bolnice do odstranitve trajnega katetra dobivale uroantiseptike za prevencijo uroinfekta. Če so bolnice imele kateter 15 dni, smo ga po enem tednu zamenjali zaradi morebitnega nastanka inkrustacij. Isti dan, ko smo odstranili trajni kateter, smo vsem bolnicam izmerili rezidualni urin. Če je bilo rezidualnega urina več kot 100 ml ali če bolnica ni mogla spontano urinirati, smo ponovno vstavili trajni kateter za tri dni.

Urinokulture po Sanfordu pred operacijo so bile pri vseh bolnicah sterilne. Prva kontrolna urinokultura je bila narejena sedmi dan po operaciji; glede na izvid in antibiogram je bolnica nato prejela ustreznih antibiotikov. Vse bolnice smo drenirali z vaginalnim drenom T (*CH 18, Porges, Cedex, Francija*), ki smo ga priključili na Redy-vac (*Bard Reliavac 400, Vygon, Velika*

Britanija). Pooperacijsko so vse bolnice dobile antibiotik gentamicin (Garamycin, Krka) 3-krat 80 mg i.m. in klindamicin (Dalacin C, Upjohn) 3-krat 300 mg v infuziji tri oziroma pet dni zapored. Redno smo merili bilanco krvi, tekočin, elektrolitov ter korigirali morebitne odklone. Bolnice so vstajale najkasneje drugi pooperacijski dan, takoj nato so bile deležne ustrezne fizioterapije.

Pri vseh 50 bolnicah smo za urodinamske meritve pred operacijo in po njej uporabili 6-kanalni avtomatski merilnik z grafičnim regulatorjem in mehanično črpalko z infuzijskim sistemom (*2100 Uro System Dantec Electronic, Danska*). Tlake smo snemali s katetrom *Millar* z dvema senzorjema (*catheter type transducer Type 21 K, Dantec Electronic, Danska*).

Vse bolnice so pred začetkom meritve izpraznile sečni mehur. Meritev smo opravili v polležečem položaju po poprejšnji dezinfekciji zunanjega uretralnega ustja. Pri vsaki bolnici smo pred operacijo in po njej izmerili statični profil uretralnega tlaka (UPP) in opravili cistometrijo. Izmerili smo kapaciteto mehurja, kapaciteto pri prvem občutku na mokrenje (POM), kapaciteto pri močnem občutku na mokrenje (MOM), »delto p« (razliko med maksimalnim in minimalnim intravezikalnim tlakom), obliko cistometrične krivulje, maksimalni transvezikalni in maksimalni intrauretralni tlak ob kašlju ter razliko med njima (PTR). Metodologija snemanja, definicije in merske enote, ki smo jih uporabljali pri delu, ustrezajo standardu ICS (12).

Rezultate urodinamskih meritev smo analizirali v računalniškem centru Univerze v Ljubljani s statističnim paketom SPSS-X sSystem. Za analizo statistično značilnih sprememb posameznih vrednosti urodinamske meritve pred operacijo in po njej smo uporabili Studentov T-test, za korelacijsko analizo pa Pearsonov korelacijski koeficient.

REZULTATI

Statični profil uretralnih tlakov in kapaciteta pri POM po operaciji *Wertheim-classica* sta statistično značilno spremenjena. Statični profil uretralnega tlaka po tej operaciji je značilno manjši na ravni $p < 0,05$. Kapaciteta pri POM se je po operaciji statistično značilno zvečala na ravni $p < 0,05$.

Kapaciteta mehurja, kapaciteta pri POM, kapaciteta pri MOM in sprememba tlaka pri polnem in praznem mehurju ter maksimalni intravezikalni tlak ob kašlju so statistično značilno spremenjeni – večji – in to prve štiri spremenljivke na ravni $p < 0,001$ po operaciji *Wertheim-Meigs*. Tudi pri teh bolnicah opazimo določen padec v statičnem profilu uretralnih tlakov, ki pa ni statistično značilen.

Tabela 1. Testiranje značilnosti poprečnih razlik med vrednostmi urodinamskih parametrov pred radikalno abdominalno histerektomijo Wertheim-classica in po njej.

Urodinamski parameter	A	B	C
UPP	-5,70	-2,32	*
Kapaciteta	9,79	0,52	NS
Kapaciteta pri POM	42,70	2,53	*
Kapaciteta pri MOM	-15,20	- 0,62	NS
Delta p	5,29	1,77	NS
CMG pri kašlju	3,75	0,59	NS
UPP pri kašlju	- 2,20	- 0,32	NS

Legenda:

- A = poprečna razlika = D
- B = t-vrednost
- C = značilnost razlike

Tabela 2. Testiranje značilnosti poprečnih razlik med vrednostmi urodinamskih parametrov pred radikalno abdominalno histerektomijo Wertheim-Meigs in po njej.

Urodinamski parameter	A	B	C
UPP	-0,88	-0,51	NS
Kapaciteta	166,92	8,71	***
Kapaciteta pri POM	86,92	4,01	***
Kapaciteta pri MOM	129,61	8,21	***
Delta p	12,23	4,06	**
CMG pri kašlju	4,80	0,99	NS

Legenda:

- A = poprečna razlika = D
- B = t-vrednost
- C = značilnost razlike

Primerjava značilnosti razlik med poprečnimi spremembami posameznih urodinamskih parametrov pred operacijo in po njej za vsako skupino pokaže, da so izračunane poprečne razlike posameznih urodinamskih parametrov pri bolnicah, operiranih po načinu *Wertheim-Meigs*, precej značilno večje kot pri bolnicah, operiranih po načinu *Wertheim-classica*, in to na ravni $p < 0,001$.

Tabela 3. Testiranje značilnosti razlik med poprečnimi vrednostmi urodinamskih parametrov pri bolnicah pred Wertheim-classica in Wertheim-Meigs.

<i>Urodinamski parameter</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
UPP	43,05	37,62	NS
Kapaciteta	337,70	366,45	NS
Kapaciteta pri POM	156,15	157,29	NS
Kapaciteta pri MOM	325,57	349,79	NS
Delta p	7,84	9,04	NS
CMG pri kašlju	82,88	85,41	NS
UPP pri kašlju	98,07	98,66	NS

Legenda:

- A = operacija RAH *Wertheim-Meigs*
- B = operacija RAH *Wertheim-classica*
- C = značilnost razlike

Ugotovili smo, da ni statistično značilnih razlik med poprečnimi vrednostmi posameznih urodinamskih parametrov pri bolnicah, predvidenih za operacijo *Wertheim-Meigs*, in tistimi, predvidenimi za operacijo *Wertheim-classica*.

Tabela 4. Testiranje značilnosti razlik med poprečnimi vrednostmi urodinamskih parametrov pri bolnicah po Wertheim-classica in Wertheim-Meigs.

<i>Urodinamski parameter</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
UPP	42,11	31,92	**
Kapaciteta	504,61	367,25	**
Kapaciteta pri POM	243,07	200,00	NS
Kapaciteta pri MOM	455,19	334,58	**
Delta p	20,07	14,33	NS
CMG pri kašlju	99,03	89,1	NS
UPP pri kašlju	102,58	94,45	NS

Legenda:

- A = operacija *Wertheim-Meigs*
- B = operacija *Wertheim-classica*
- C = značilnost razlike

Primerjali smo urodinamske parametre, izmerjene pri bolnicah po operaciji za eno in drugo skupino bolnic. Ugotovili smo, da skupina 50 bolnic urodinamsko ni več homogena in da so pri bolnicah, operiranih po *Wertheim-Meigs*, 3 spremenljivke statistično značilno spremenjene: UPP, kapaciteta mehurja, kapaciteta pri MOM. Razlike teh spremenljivk so statistično značilno večje.

V patohistološkem laboratoriju smo izmerili velikost reseciranega lateralnega parametrija na ekstirpiranem organu po *Wertheim-Meigs* oziroma *Wertheim--classica* in primerjali posamezne vrednosti za levo in desno stran.

Tabela 5. Primerjava velikosti reseciranega lateralnega parametrija med obema skupinama bolnic.

Parametrij in operacija	Min. [cm]	Max. [cm]	x	p
Parametrij desno				
<i>Wertheim-Meigs</i>	0,5	5,0	2,37	
<i>Wertheim-classica</i>	0,5	3,0	1,67	*
Parametrij levo				
<i>Wertheim-Meigs</i>	4,8	1,97		4,8
<i>Wertheim-classica</i>	3,0	1,39	*	3,0

Značilnost: *p < 0,05

Za ugotavljanje odvisnosti med velikostjo reseciranega lateralnega parametrija in spremenjeno vrednostjo posameznih urodinamskih parametrov smo uporabili Pearsonov korelacijski koeficient. Izračunali smo tabele korelacij posameznih urodinamskih parametrov in velikost lateralnega parametrija. Korelacijska analiza nam je pokazala, da ni statistično značilnih odvisnosti med velikostjo reseciranega lateralnega parametrija in velikostjo vrednosti urodinamskih parametrov in da ni statistično značilnih odvisnosti med velikostjo reseciranega lateralnega parametrija in velikostjo spremembe vrednosti urodinamskih parametrov po operaciji.

RAZPRAVLJANJE

Bolnice, ki so bile operirane zaradi raka materničnega telesa, so bile starejše (poprečna starost je bila 57 let), bolnice, ki so bile operirane zaradi raka materničnega vratu, pa so bile mlajše (poprečna starost 44 let).

Mikijske motnje in urodinamske spremembe po manj radikalni klasični operaciji *Wertheim*

Pri 20 bolnicah po operaciji *Wertheim-classica* nismo našli v času kontrolnih pregledov funkcionalnih mikijskih motenj. Dve bolnici sta imeli znake akutnega uroinfekta. Urinokulture po Sanfordu so bile pri obeh bolnicah pozitivne. Cistoskopsko smo pri obeh našli spremembe v smislu akutnega cistitisa. Dve bolnici sta imeli znake pogostosti in nuje (*frequency* in *urgency*). Ena bolnica z obema znakoma je imela znake akutnega uroinfekta z disurijo in pozitivno urinokulturo. Druga bolnica je imela urinske izvide negativne. Pri nobeni od teh bolnic nismo mogli ugotoviti nestabilnih kontrakcij detruzorja pri cistometriji, tako da je etiologija nuje in pogostosti pri eni bolnici ostala nejasna.

Spremembe v urodinamskih parametrih po operaciji *Wertheim-classica* niso statistično hudo značilne. Opazili smo statistično značilen padec v statičnem profilu uretralnih tlakov ($p < 0,05$) in zvečano kapaciteto pri POM, ki je statistično značilno večja na ravni $p < 0,05$. Zanimivo je, da je statični profil uretralnih tlakov značilno manjši ($p < 0,05$), pojavnost spremenjenega PTR (*pression transmission ratio*) pa je znatno manjša oziroma bolnice nimajo klinično izražene stresne urinske inkontinence, medtem ko smo pri bolnicah po *Wertheim-Meigs* izmerili samo statistično neznačilen padec profila uretralnih tlakov in visok odstotni delež klinično in urodinamsko izražene stresne inkontinence (77 %). Zaradi obsežnejše resekcije parametrija nastane dislokacija vratu mehurja, ki izgubi svojo anatomsko podporo. Pomemben je tudi travmatizirajoči vpliv transuretralnega katetra, ki ga po radikalnejši operaciji odstranimo šele 15. dan. Problem si razlagamo s predominantno vlogo kompleksnega vpliva celjenja rane po kirurški travmi, hematomu in brazgotinjenju. Za nastanek stresne urinske inkontinence je vloga znižanega profila uretralnih tlakov sekundarnega pomena (13). Sočasen vpliv znižanega profila uretralnih tlakov in spremenjene topografske lege vratu mehurja so vzrok za nastanek stresne urinske inkontinence po radikalni histerektomiji tudi v študijah Helda, Gaudenza in Articus (14).

Tudi naši rezultati urodinamskih meritev pri bolnicah z operacijo *Wertheim-classica* so podobni rezultatom Farquharsona iz leta 1980 (15). Tudi mi nismo našli stresne urinske inkontinence po operaciji *Wertheim-classica* pri bolnicah, ki so bile pred operacijo kontinentne. V nasprotju z našo raziskavo so rezultati, ki jih navaja Christ (16). V študiji je primerjal dve skupini bolnic: eno po radikalnejši in drugo po manj radikalni histerektomiji. V prvem primeru je reseciral 25 do 60 mm lateralnega parametrija, v drugem primeru samo 25 mm. Ni našel signifikantne razlike v subjektivnih mikijskih motnjah in objektivnih urodinamskih izvidih. Našel je znižan profil uretralnih tlakov pri obeh skupinah operirank. V drugi študiji, na skupini 53 bolnic, je našel znižan UPP le pri tistih bolnicah, ki so pooperacijsko imele transuretralni

kateter po Foleyu, pri bolnicah s suprapubično drenažo urina pa ni našel statistično pomembne spremembe v statičnem profilu uretralnih tlakov (17).

Spremembe profila uretralnih tlakov

Pomen meritev statičnega profila uretralnih tlakov za vrednotenje kliničnih problemov je še vedno nejasen. Ramy in sod. so našli statistično značilne padce uretralnih tlakov za 20 cm H₂O pri 75 % bolnic po radikalni histerektomiji (7). Podobne rezultate navajajo Forney, Mona Westby, Scoti, Petri, Sesky, Diokno in Parkin (18–20, 46–48). Znižanje UPP je posledica simpatične denervacije, zlasti izgube alfa-adrenergičnega vpliva na gladko mišičje uretre (17, 21), pomemben pa je tudi estrogenski vpliv na fiziologijo uretre.

V naši raziskavi smo ugotovili statistično značilno znižanje UPP po operaciji pri obeh skupinah. To lahko razlagamo tudi s poprečno starostjo bolnic. Te so bile v skupini radikalnejše operiranih v poprečju mlajše. Nasprotno Ralph in Tamussino zanikata pomen estrogena v normalni funkciji uretre in navajata enako znižanje UPP po radikalni histerektomiji pri pomenopavznih kakor pri predmenopavznih bolnicah (22). Sasaki trdi, da je znižanje UPP po operaciji večje pri obsežnejši resekciji parametrija in poudarja pomen zadnjega parametrija, v katerem poteka simpatična inervacija (23–25). V naši raziskavi smo ugotovili znižanje statičnih profilov uretralnih tlakov v obeh skupinah bolnic, tudi pri bolnicah, kjer smo resecirali manj parametrija.

Mikcijske motnje in urodinamske spremembe po bolj radikalni histerektomiji *Wertheim-Meigs-Novak*

Obsežna resekcija dorzolateralnega dela parametrija pri operaciji *Wertheim-Meigs* delno ali povsem poškoduje *ganglion pelvium*, v katerem se integri-
rajo impulzi parasimpatičnega in simpatičnega nitja, ki uravnava mikcijo. Posledične funkcijske motnje v delovanju sečnega mehurja so zato zelo različne; nedvomno so odvisne od velikosti resecirane parametrija. Mikcijske motnje so zelo kompleksne zaradi izgube senzorične in motorične inervacije. Sečni mehur ne more registrirati raztegovanja, kar občutimo kot izgubo občutka polnjenja, motorična pareza pa prepreči, da nastane akt koordinirane mikcije.

Bolnica ne more začeti urinirati, čeprav ima visok intravezikalni tlak in znižan UPP. To potrjuje hipotezo, da je uspešna mikcija mogoča le ob hkratni kontrakciji detruzorja in relaksaciji sfinktrskega mehanizma (26).

Funkcijske mikcijske motnje pri bolnicah po operaciji *Wertheim-Meigs* smo razdelili v:

- zmanjšan, ničn ali spremenjen občutek polnosti mehurja,

- retencijo urina,
- stresno urinsko inkontinenco,
- uroinfekt.

Nekateri avtorji opisujejo nestabilne kontrakcije detruzorja po radikalni histerektomiji *Wertheim* (27). Mi jih nismo našli. Enake rezultate navaja Petri (20).

Zmanjšan, ničn ali spremenjen občutek polnosti mehurja

Podatki o incidenci so zelo različni zaradi odvisnosti od radikalnosti histerektomije (28). Kunz navaja 25 % (29), Kadar do 50 % (30), Forney do 100 % (19). Frazer trdi, da pri 20 % žensk, operiranih z RAH *Wertheim*, ostane ta problem za vedno (31).

V naši raziskavi smo ugotovili, da po operaciji *Wertheim-Meigs* nima občutka polnosti mehurja ali pa le zmanjšanega 13 bolnic (50 %). V spodnjem delu trebuha imajo pri polnem sečnem mehurju kvečjemu občutek napetosti in tiščanja zaradi prenapoljenosti sečnega mehurja na peritonej sosednjih visceralnih organov oziroma občutijo suprapubično nejasno bolečino.

Po manj radikalni operaciji *Wertheim-classica* operiranke teh težav niso navajale. Forney je dobil drugačne rezultate. Pri obeh skupinah bolnic ni bilo občutka polnosti mehurja po operaciji (19). To razlaga s potekom aferentnih simpatičnih živčnih niti v dorzokavdalnem delu lateralnega parametrija, tik ob uterusu, in sicer v njegovem kavdalnem delu (*pars nervosa*), ki vstopajo v mehur kot *fasciculus vesicalis*. Zato predlaga pri radikalni histerektomiji ohranitev čim več živčnih niti v spodnjem delu lateralnega parametrija. Če pri resekciji parametrija prekinemo simpatično nitje, prekinemo tako simpatično inhibicijo parasimpatičnega nitja. Nastane parasimpatična predomnanca in hipertonični detruzor.

Trinajst bolnic po operaciji *Wertheim-Meigs* je ob kontrolnem diagnostičnem postopku navajalo, da so izgubile občutek polnosti mehurja. Oblika cistometrične krivulje se je po operaciji pri teh bolnicah v celoti spremenila. Pri 10 bolnicah smo našli naraščajoči tip cistometrične krivulje zaradi hiperaktivnega detruzorja. Potek krivulje je bil pri teh 10 bolnicah do POM normalen, tudi sprememba intravezikalnega tlaka je bila do tod v mejah normale, to je od 5–15 cm H₂O. Od POM dalje pa je cistometrična krivulja začela strmo naraščati, ker je intravezikalni tlak naraščal do polne kapacitete, do vrednosti 45–80 cm H₂O. Tako cistometrično krivuljo imenujemo naraščajoči tip cistometrične krivulje. To je najznačilnejša urodinamska sprememba pri bolnici po radikalni histerektomiji *Wertheim-Meigs*. Ni je pa pri drugih mikcijskih motnjah. Zato jo obravnavamo kot specifično posledico radikalne histerektomije. Prvi jo je opisal Mitani leta 1957 (32). Z raziskavo na Ginekološki kliniki v Ljubljani smo potrdili, da je naraščajoči tip krivulje

CMG specifičen za stanje po Wertheimovi operaciji (1). Gitsch opisuje, da 22,5 % bolnic po RAH *Wertheim* nima občutka polnosti mehurja, zaradi izgube senzibilnosti mehurja pa signifikantno poraste maksimalna kapaciteta in kapaciteta pri POM (33). Ralph in Tamussino poročata, da je do 63 % bolnic po RAH *Wertheim* brez občutka polnosti mehurja, s Credéjevimi pritiskom urinira 85 % bolnic, retencijo urina ima 68 % bolnic (22). Ker pri radikalni resekciji parametrija prekinemo poleg eferentnih viscerosenzibilnih parasimpatičnih vlaken tudi eferentna visceromotorična parasimpatična vlakna za detruzor, bolnica ne more izprazniti mehurja. Retencija urina ostaja še dolgo po operaciji. Prekinjena predganglijska eferentna parasimpatična vlakna se regenerirajo zelo redko ali nikoli. Farquharson trdi, da delno v 4 tednih (15). Forney zagotavlja, da se po radikalni histerektomiji *Wertheim-Meigs* spontana mikcija povrne po 2 mesecih, po operaciji *Wertheim-classica* pa že po 3 tednih, ker je pri slednji lezija predganglijskega parasimpatičnega nitja manjša. Zato je možna hitrejša akomodacija živčevja in hitrejša adaptacija bolnice na zmanjšano prevodnost živčne zasnave (19).

Hipertonični detruzor

Takoj po radikalni histerektomiji poraste intravezikalni tlak, zmanjša se maksimalna kapaciteta, cistometrija pokaže hipertonični detruzor. Nekaj časa po operaciji pa se zveča kapaciteta, pade intravezikalni tlak in močno poraste retencija urina zaradi raztegljivosti detruzorja. Cistometrija pokaže atonični tip detruzorja. Nastanek hipertoničnega detruzorja razlagata dve teoriji:

Prva teorija: *simpatična denervacija* (19, 23, 29, 34). Do nedavnega so mislili, da poškodba simpatičnih živcev pri Wertheimovi operaciji nima posebnega pomena za nastanek mikcijskih motenj. Danes vemo, da simpatična denervacija igra odločilno vlogo v nastanku hipertoničnega detruzorja po radikalni histerektomiji. Normalno je diastola mehurja ob nizkem intravezikalnem tlaku znatno odvisna od aktivacije receptorjev beta v steni mehurja. Izguba betaadrenergične stimulacije pomeni izgubo relaksacije detruzorja, kar ima za posledico prevlado parasimpatične aktivnosti. Izguba stimulacije alfa na vratu mehurja ima za posledico padec UPP, kar pogojuje nastanek stresne urinske inkontinence. Tako lahko razložimo manjšo incidenco pooperacijskega hipertoničnega detruzorja po manj radikalni operaciji, kjer je resekcija parametrija manjša (19, 35). Forney je našel hipertonični detruzor pri vseh bolnicah po operaciji *Wertheim-Meigs* in samo v 33 % po operaciji *Wertheim-classica* (19). Kerr in Wilson sta leta 1986 dokazala pomen simpatične inervacije z uporabo simpatomimetikov beta Metaproterenol in Terbutalin. Opazila sta, da se je po radikalni histerektomiji volumen izuriranega seča zvečal (36).

Druga teorija: *zmanjšana ali izgubljena mišičnoelastična lastnost detruzorja in perivezikalnega rahlega veziva zaradi pooperacijskih sprememb* (edema stene mehurja, lokalne ishemije zaradi poškodbe žilja, hematoma perivezikalnega tkiva, limfostaze zaradi motene limfne drenaže, brazgotinjenja in posledične fibroze ter neposredne kirurške travme in infekta) ima za posledico zmanjšano raztegljivost mehurja. Nastane hipertonični detruzor in zaradi izgube iztisne moči bolnica ne more začeti urinirati.

V naši raziskavi 15 bolnic (58 %) ni moglo začeti mikcije. Podoben rezultat so dobili Ralph in Tamussino (22), Christ in sod. (16), Kinderman in Westby s sod. (37). Ti avtorji menijo, da je hipertonični detruzor po radikalni histerektomiji prehodni pojav (približno 1 mesec) in je zato posledica poprej naštetih vzrokov, in ne denervacije.

Klinični in urodinamski izvidi se še po enem letu ne izboljšajo, tako da edema, hematoma in fibroze ne moremo kriviti za te spremembe po operaciji. Delno izboljšanje po daljšem času lahko nastane zaradi regeneracije živčnih niti in adaptacije organizma na novo stanje.

Hipotonični (atonični) detruzor

Nastane po radikalni histerektomiji pri 50–95 % operirank (38, 39), lahko takoj ali po hipertonični fazi. Možno je, da gre za parasimpatično denervacijo, ali pa je vzrok v preraztegljivosti detruzorja. Zaradi napačne obravnave (nezadostna drenaža) po operaciji detruzor dekompenzira in nastane flakcidni mehur. Klinično se kaže kot huda retencija urina in signifikantna bakteriurija (40). Zaradi parasimpatične denervacije poraste alfaadrenergična aktivnost na bazi mehurja.

Pri 3 bolnicah smo registrirali atonični tip cistometrične krivulje. Vse bolnice so imele kapaciteto, večjo od 600 ml. Ne POM ne MOM nismo mogli zapisati, ker bolnice niso imele občutka polnega mehurja. Razlika v intravezikalnem tlaku po polnjenju do 800 ml je bila komaj 5 cm H₂O. Krivulja je bila povsem ravna, brez spazmov. Te bolnice so imele retencijo urina, večjo od 200 ml. Urinirale so lahko le s Credéjevim pritiskom suprapubično. Pomembno je, da bolnici natančno, na zanj primeren način razložimo novo nastalo stanje vsled izgube občutka polnosti mehurja in izgube želje za uriniranjem ter da mora prazniti mehur »na uro«. Pri polovici bolnic po operaciji *Wertheim-Meigs* smo izmerili retencijo urina, večjo od 100 ml.

Potreben je redno spremljanje bolničnega stanja, da se prepričamo, če se je vzpostavila normalna mikcija. Zato moramo ukrepati takoj po operaciji, da se izognemo poškodbi stene mehurja. Številni priporočajo dolgotrajno drenažo mehurja (najmanj 6–8 tednov), ki pomaga pri revaskularizaciji in regeneraciji aferentnega in eferentnega avtonomnega živčevja. Seski in

Diokno jo zavračata, ker nastane travma stene mehurja. Predlagata, da čim prej po operaciji odstranimo kateter in bolnico naučimo, da urinira na 2 uri do 3, in merimo retencijo urina (41). Redno mikcijo na 2 uri do 3 lahko bolnica začne, čim si lahko pomaga s trebušno muskulaturo in Credéjevim ročnim pritiskom suprapubično, stiskanjem in napenjanjem trebušne stene in pritiskanjem trebušne prepone. Številni priporočajo suprapubično drenažo. Ta omogoča, da pred odstranitvijo suprapubičnega katetra bolnico naučimo izpraznjevanja mehurja. Suprapubični kateter odstranimo, ko je retencija manjša od 100 ml (15, 17). Retencijo tako lahko merimo brez ponavljajočih se kateterizacij. Wehnert krivi resekcijo paravezikalnega tkiva za nastanek kirurške travme *ganglium pelvinum* in denervacije. Rezultat je atonični detruzor, zvečana retencija in Cmax ter prelivna (*overflow*) inkontinenca z infekcijo (27). Zato Lawrence priporoča drenažo mehurja vsaj 30 dni. Poperacijska retencija urina je odvisna od radikalnosti operacije (36).

Stresna urinska inkontinenca

Podatki o incidenci stresne urinske inkontinenca po radikalni histerektomiji so zelo različni: od 10–75 % (9, 18, 22, 30, 35).

V naši raziskavi je 77 % bolnic po radikalnejši histerektomiji *Wertheim-Meigs-Novak* imelo stresno urinsko inkontinenca; vse so imele bolj ali manj obsežen infiltrat v mali medenici, ki ga je bilo mogoče opredeliti pri palpaciji.

Opazili smo značilno spremembo v prenosu intraabdominalnega tlaka ob kašlju na intravezikalni oziroma intrauretralni tlak (*pression transmission ratio* – PTR). Tak razkorak med intravezikalnim in intrauretralnim tlakom med kašljem v korist intravezikalnega tlaka je sprememba, značilna za stresno urinsko inkontinenca. Urodinamske preiskave teh bolnic so odkrile to spremembo pri 19 bolnicah (73 %). Anamnestično je 20 bolnic (77 %) navajalo, da jim občasno uhaja urin v stresnih situacijah. Stresna urinska inkontinenca po radikalni histerektomiji nastane verjetneje kot posledica kirurške travme, edema, lokalnega hematoma in brazgotinjenja, ki imajo za posledico zmanjšano mobilnost vratu mehurja in sečnice, kot pa neposredno zaradi denervacije (22). Obsežna resekcija tkiva ob vratu sečnega mehurja in sprednji vaginalni steni ter resekcija dela vagine s pripadajočim podpornim tkivom spremeni anatomsko in živčniomišično osnovo mehanizma kontinenca. Zaradi resekcije vaginalne manšete se spremeni statika podpore vratu in baze mehurja (19, 20). Kadar meni, da velikost resecirane vaginalne manšete ne vpliva na nastanek stresne urinske inkontinenca po radikalni histerektomiji (30). Zaradi poškodbe avtonomnega živčevja (simpatična denervacija pomeni izpad alfaadrenergične stimulacije kontrakcije gladkih mišic vratu mehurja, kar povzroči padec UPP) pri resekciji parametrija in preparaciji baze mehurja in zaradi razraščanja veziva ob vratu mehurja se

spremenita PTR v korist vezikalnega tlaka in posteriorni uretrovezikalni kot, ki se zravnava. Oba dejavnika tako pogojujeta nastanek stresne urinske inkontinence po radikalni histerektomiji (42).

Kunz je našel stresno urinsko inkontinenco v 5–40 % pacientk po radikalni histerektomiji (29), Barnick pa ni našel sprememb v PTR po Wertheimovi (28, 43). Green je na skupini 623 bolnic po operaciji Wertheim ugotovil samo 5 % primerov stresne urinske inkontinence. Poudarja pomen lokalnih dejavnikov za nastanek stresne urinske inkontinence (3). Webb in Symonds leta 1979 med 554 bolnicami po operaciji Wertheim nista našla niti ene s stresno urinsko inkontinenco (44), Winkler pa meni, da se pogostost stresne urinske inkontinence po operaciji Wertheim po 4 letih zveča – torej ni vzrok za stresno urinsko inkontinenco po operaciji Wertheim simpatična denervacija mehurja, ampak poškodba vezivnega tkiva ob vratu mehurja (37). Povsem meni Green, da stresna urinska inkontinenca 1 leto po RAH Wertheim skoraj povsem izgine – delno zaradi normalizacije detruzorjevega tonusa, delno pa zaradi nastanka in postopnega krčenja brazgotinastega vezivnega tkiva ob vratu sečnega mehurja in ob proksimalni uretri. Ta vzpostavi ponovno uretrovezikalno podporo na podoben način kot pri zadrževalnih (*sling*) operacijah (3, 49).

Uroinfekt

Endotoksin, ki ga izloča *Escherichia coli*, vzbudi neinhibirane kontrakcije detruzorja (iritirani ali nestabilni mehur) ali pa deluje kot alfaadrenergični blokator. Tako zniža uretralne tlake in pripomore k nastanku stresne urinske inkontinence. Incidenca bakteriurije v pooperacijskem obdobju po operaciji Wertheim je od 3–90 % (14). Pri naših bolnicah smo po operaciji imeli samo 34 % pozitivnih urinokultur. Povsem enak rezultat sta dobila Ralph in Tamussino (22). Če upoštevamo, da so bile vse urinokulture pred operacijo negativne, potem je ta odstotni delež še vedno velik. Od 17 bolnic s pozitivno urinokulturo po operaciji Wertheim jih je 15 imelo radikalnejšo operacijo. Vse 3 bolnice, pri katerih smo izmerili atonično cistometrično krivuljo, so imele po operaciji pozitivno urinokulturo. Nedvomna je retencija urina povezana z uroinfekcijo (9).

Kirurška travma mehurja zmanjša njegovo naravno odpornost (34). Prekinjenost senzibilnega avtonomnega nitja povzroči dolgotrajno izgubo občutka polnosti sečnega mehurja, zato nastane kronična preraztegnjenost, ki je bolnica ne zazna. Nastane hipotonični sečni mehur z zmanjšano prekrvitvijo stene. Zmanjša se iztisna moč in zato je praznjenje mehurja nepopolno. Staza urina ob zvečani telesni temperaturi pogojuje nastanek uroinfekta. Zaradi staze urina je potreben trajni kateter, ki imobilizira mehur in preprečuje zastoj urina. Travma stene sečnice zaradi katetra pogojuje nastanek

uretritisa z možnostjo ascenzusa uroinfekta. Nevarna je asimptomatska bakteriurija. Takšno vnetje poteka subjektivno asimptomatsko. Lahko preide v kronično in slabi sekretorno funkcijo ledvic. Zato morajo bolnice po operaciji Wertheim redno nadzorovati urin (45).

Kronični uroinfekt kot posledica urinske staze in hude retencije lahko po daljšem času povzroči sklerozacijo pooperacijskega edema mehurja. V takem stanju ostane retencija permanentna, uroinfekt pa je nemogoče popolnoma ozdraviti.

ZAKLJUČEK

Pri bolnicah po manj radikalni histerektomiji *Wertheim-classica* mikcijske motnje niso pogoste. Z raziskavo in statistično analizo smo ugotovili, da po tej operaciji ni statistično značilnih sprememb v urodinamskih parametrih, razen pri statičnem profilu uretralnih tlakov. Pri bolnicah po radikalnejši histerektomiji *Wertheim-Meigs-Novak* se je 5 parametrov urodinamske meritve statistično značilno spremenilo: kapaciteta mehurja, kapaciteta pri POM, kapaciteta pri MOM, sprememba tlaka pri polnem in praznem mehurju, maksimalni intravezikalni tlak ob kašlju.

Ko smo primerjali urodinamske meritve pred operacijo, smo ugotovili, da med njimi ni statistično značilnih razlik in da je skupina 50 bolnic glede funkcije mikcijskega aparata homogena. Primerjava značilnosti razlik med poprečnimi vrednostmi posameznih urodinamskih parametrov pred operacijo in po njej za vsako skupino bolnic pokaže, da so izračunane poprečne razlike posameznih urodinamskih parametrov pri bolnicah po operaciji *Wertheim-Meigs-Novak* zelo značilno večje kot pri bolnicah po operaciji *Wertheim-classica*, in to pri $p < 0,001$. Primerjava nadalje dokaže, da po operaciji skupina ni več homogena in da so pri bolnicah po operaciji *Wertheim-Meigs-Novak* vrednosti UPP, kapacitete in kapacitete pri MOM statistično značilno spremenjene ($p < 0,01$). Razlike teh sprememb so statistično značilno večje. Statističnomatematični izračun urodinamskih meritev smo preverili z oceno reseciranega lateralnega parametrija. Analiza je pokazala, da je v primerjavi kontralateralnih strani velikost reseciranega desnega parametrija pri eni in drugi skupini operirank značilno večja od levega in da je velikost reseciranega parametrija (levo in desno) statistično značilno večja (na ravni $p < 0,05$) pri bolnicah po operaciji *Wertheim-Meigs-Novak*. S korelacijsko analizo pa nismo mogli dokazati statistično značilne odvisnosti med velikostjo reseciranega parametrija in urodinamsko meritvijo oziroma velikostjo spremembe posameznih vrednosti urodinamskih parametrov po operaciji.

S primerjavo dveh skupin operirank, pri katerih je imela ena radikalnejšo, druga pa manj radikalno abdominalno histerektomijo, smo potrdili klinična

opažanja, da je incidenca mikcijskih motenj večja po radikalnejši operaciji *Wertheim-Meigs-Novak*.

Večina živčnega nitja za upravljanje mikcije poteka po spodnjem delu posterolateralnega segmenta stranskega parametrija. Zato je pomembno, da pri operaciji odprepariramo in od okolnega tkiva ločimo živčno nitje hipogastričnega živca. Terminalne živčne niti za sečni mehur in uretro potekajo vzdolž lateralne stene rektuma in dosežejo sečni mehur nizko, v predelu vratu mehurja in kranialnega dela vagine (50, 51). Pri radikalnejši operaciji reseciramo poleg stranskega parametrija sprednji parametrij in zgornji del vagine ter tako prekinemo tudi terminalno živčno nitje, ki je tu neločljivo prepleteno z vezivnim tkivom. Nevrogene motnje mikcije (motorične in senzorične), ki nastanejo, so posledica prekinitve simpatičnih in parasimpatičnih živčnih vlaken. Ne smemo še pozabiti, da obstajajo individualne variacije poteka živčnih niti, zato je izraženost funkcijskih mikcijskih motenj po radikalni histerektomiji pri vsaki bolnici individualno pogojena (52).

Na temelju naših rezultatov, ki potrjujejo klinične izkušnje, lahko zaključimo, da se pooperacijskim motnjam mikcije lahko izognemo, če pri operaciji sledimo načelom kirurške tehnike ohranjanja živčevja (*nerve sparing*) in ohranimo spodnji del (*pars nervosa*) posterolateralnega segmenta stranskega parametrija, ker v njem poteka največ avtonomnega živčnega nitja za upravljanje mikcije.

LITERATURA

1. Kralj B, Lukanovič A. Micturition disturbances and urodynamic changes after radical hysterectomy. In: Practical aspects of urogynecology. Budapest, Akademiai Kiado, 1986, 45–52.
2. Novak F. Preprečevanje sečevodnih fistul pri Wertheimovi operaciji. Doktorska disertacija. Medicinska fakulteta, Ljubljana 1965, 16–8.
3. Green TH. Urethral suspension for prevention of urethral complications following radical Wertheim hysterectomy. Obst Gynecol 1966; 28: 1–9.
4. Lukanovič A, Rakar S. Urološke komplikacije posle radikalne histerektomije. Jugosl Ginek Perinatol 1989; 29: 201–2.
5. Artman LE, Hoskins WJ, Bibro MC, Heller PB, Weiser EB, Barnhill DR, et al. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage Ib carcinoma of the cervix: 21 years experience. Gynecol Oncol 1987; 28 (1): 8–13.
6. Hatch KD, Groesbeck P, Shingleton HM, Orr JW, Austin M. Ureteral structures and fistulae following radical hysterectomy. Gynecol Oncol 1984; 19: 17–23.
7. Remy JC, Fruchter RG, Choc DK, Rotman M, Boyce JG. Complications of combined radical hysterectomy and pelvic radiation. Gynecol Oncol 1986; 24: 317–26.
8. Kjørstad E. Treatment complications in patients with early stage cervical cancer. Bailliere's Clin Obstet Gynecol 1988; 2: 963–70.
9. Carenza L, Villani C. Parametrial involvement and therapeutic programming in stage Ib cervical cancer. Bailliere's Clin Obstet Gynecol 1988; 2: 889–902.

10. Cagnazzo G, Pahgliarulo A. Disturbi minzionali tardivi a modificazioni urodinamiche del tratto urinario alto post-Wertheim. In: *Uroginecologia*. Rome, Edizioni Internazionali 1985: 29–37.
11. Langer R, Neuman M, Ron-el R, Golan A, Bukovsky I, Caspi E. The effect of total abdominal hysterectomy on bladder function in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 205–7.
12. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardization of terminology of lower urinary tract function. *Brit J Obstet Gynecol* 1990; 6: 1–16.
13. Vervest H, Venrooij G, Barents J, Haspels A, Debrujne F. Non radical hysterectomy and the function of the lower urinary tract. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 221–35
14. Blaivas GJ. Pathophysiology of lower urinary tract dysfunction. *Clin Obstet Gyn* 1985; 12: 295–300.
15. Farquharson DIM, Shingleton HM, Soong SJ, Sanford SP, Levy DS, Hatch KD. The adverse effects of cervical cancer treatment on bladder function. *Gynecol Oncol* 1987; 27 (1): 15–23.
16. Christ F, Debus-Thiede G, Wagner U. Changes in urethral closure pressure after radical hysterectomy for cervical cancer. *Arch Gynecol* 1985; 237: 93–9.
17. Parkin DE. Lower urinary tract complications of the treatment of cervical carcinoma. *Int Urogyn J* 1990; 1: 167.
18. Fischer W, Al Sakka K. Studies of micturiting before and after radical hysterectomy. *Int Urogyn J* 1989; 1: 38.
19. Forney JP. The effect of radical hysterectomy on bladder physiology. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 375–82.
20. Petri E. Bladder dysfunction after radical pelvic surgery. *Gynecologic urology and urodynamics*. Second edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985: 545–55.
21. Franciullacci F, Politi P, Sandri S, Marino V, Zanollo A. The neurogenic bladder after radical hysterectomy: Neurophysiological aspects. *Int Urogyn J* 1989; 1: 37.
22. Ralph G, Tamussimo K. Surgical treatment of stress urinary incontinence after radical hysterectomy. *Int Urogynecol J* 1992; 3: 26–9.
23. Sasaki H, Yoshida T, Nada K, Yachiku S, Minami K, Kaneko S. Urethral pressure profiles following radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 110.
24. Kato T, Murakami G, Yabuki Y. Does the cardinal ligament of the uterus contain a nerve that should be preserved in radical hysterectomy? *Anat Sci Int* 2002; 77: 161–8.
25. Lin HH, Yu HJ, Sheu BC, Huang SC. Importance of urodynamic study before radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2001; 81: 270–2.
26. Ito E, Kudo R, Saito T, Koizumi M, Noda M. A new technique for radical hysterectomy with emphasis on preservation of bladder function. *J Gynecol Surg* 2000; 16: 133–40.
27. Wehnert J, Sage S. Die transurethrale Elektrostimulation zur Therapie postoperativer Blasenentleerungsstörungen nach erweiterter Hysterektomie. *Zentralbl Gyn* 1987; 109: 1104–10.
28. Barnick CG, Tapp A, Mason M, Cardoso L. Lower urinary tract dysfunction following Wertheim hysterectomy. *Int Urogyn J* 1989; 1: 36.
29. Kunz J. urological complications in gynecological surgery and radiotherapy. Basel: Karger, 1984: 116–33.
30. Kadar H, Nelson JH. Treatment of urinary incontinence after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 400–5.
31. Frohneberg D, Petri E. Postoperative und postpartale Harnabflussstörungen. In: Petri E, editor. *Gynaekologische Urologie*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 1983: 113.

32. Mitani Y, et al Postoperative disorders of the bladder, renal, pelvis and ureter following Okabayashi's radical hysterectomy. *J Japan Obstet Gynecol Soc* 1957; 4: 58–75.
33. Gitsch E, Wolf G. Zur Stimulationsmöglichkeit der Ureteren durch Hexoprenalin nach abdominalen Radikaloperation des Zervixkarzinoms. *Zent BI Gynaekol* 1988; 110: 1030–3.
34. O'Laughlin K. Changes in bladder function in the woman undergoing radical hysterectomy for cervical cancer. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1986; 15: 380–5.
35. Scotti RJ, Bergman A, Bhatia N, Ostergard DR. Urodynamic changes in urethrovesical function after radical hysterectomy. *Obst Gynecol* 1986; 68: 111–20.
36. Lawrence CB et al. Long term effect on bladder function following radical hysterectomy with and without postoperative radiation. *Gynecol Oncol* 1987; 26: 160–8.
37. Westby M, Asmussen M. Anatomical and functional changes in the lower urinary tract after radical hysterectomy with lymph node dissection as studied by dynamic urethrocytography and simultaneous urethrocytometry. *Gyn Oncol* 1985; 21: 261–76.
38. Maneschi M, Rubino SM. Problemi uretero-vesicali post Meigs. In: *Uroginecologia* Roma, edizione Internazionali, 1985: 23–5.
39. Parys BT, Woolfenden KA, Parsons KF. Bladder dysfunction after simple hysterectomy: Urodynamic and neurological evaluation. *Eur Urol* 1990; 17: 129–33.
40. Zanolta R, Ordei G, Torelli T, Marino G. Bladder and urethral dysfunction after radical abdominal hysterectomy: Rehabilitative treatment. *Int Urogyn J* 1989; 1: 36.
41. Falsi P, et al. Radical pelvic surgery damages inevitably health organs and tissues. *Int Urogyn J* 1989; 1: 38.
42. Yabuki Y, Asamoto A, Hoshiba T, Nishimoto H, Nishikawa Y, Nakajima T. Radical hysterectomy: An anatomic evaluation of parametrial dissection. *Gynecol Oncol* 2000; 77 (1): 155–63.
43. Crane-Elders ABF, Kauber FM, Janssens J. Urologic complications of Wertheim-Meigs hysterectomy. *Int Urogyn J* 1989; 1: 34.
44. Schussler B. Die postoperative Blasenentleerungsstörung in der Gynäkologie: Pathophysiologie und Behandlungsmöglichkeiten. *Geb Frauenheilk* 1988; 48: 551–8.
45. Hermsdorf J et al. Senkung der urologischen Komplikationen durch zentralisierte Zervixkarzinomtherapie. *Zent BI Gynaekol* 1988; 110: 90–4.
46. Byrom J, Redman C. Urinary function following radical hysterectomy (based on various types, Piver classification). *CME J Gynecol Oncol* 2002; 7: 51–6.
47. Kato T, Murakami G, Yabuki Y. A new perspective on nerve-sparing radical hysterectomy: Nerve topography and over-preservation of the cardinal ligament. *Jap J Clin Oncol* 2003; 33 (11): 589–91.
48. Inderman G, Debus-Thiede G. Postoperative urological complications after radical surgery for cervical cancer. *Balliere's Clin Obstet Gynecol* 1988; 2: 933–41.
49. Whiteside JL, Walters MD. Urinary incontinence: An overview and its relations to female genital tract tumors. *CME J Gynecol Oncol* 2002; 7: 91–9.
50. Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: A prospective randomized study. *Gynecol Oncology* 2001; 80 (1): 3–12.
51. Raspagliesi F, Ditto A, Hanozet F, Martinelli F, Solima E, Zanaboni F, et al. Nerve sparing radical hysterectomy in cervical cancer: Evolution of concepts. *Gynecol Oncol* 2007; 107 (Suppl 1): 119–21.
52. Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC, Peters AA, Kenter GG. A nerve-sparing radical hysterectomy: Guidelines and feasibility in Western patients. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (3): 180–6.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE RAKA ŽENSKEGA ZUNANJEGA SPOLOVILA IN NOŽNICE

Sonja Bebar

RAK ZUNANJEGA SPOLOVILA

Uvod

Rak zunanjega spolovila je redek, obsega le 4 % vseh ginekoloških rakov in le 1 % vseh novo nastalih rakov pri ženskah. Zadnja desetletja narašča število neinvazivnih oblik bolezni, to so vulvarne intraepitelijske neoplazije (VIN) 1, 2 in 3, pri ženskah mlajših od 50 let. Povprečna starost bolnic z invazivno obliko bolezni je 65–70 let.

Večina rakov zunanjega spolovila (80–90 %) je planocelularnega tipa. Redkejši so maligni melanom, rak Bartolinove žleze, bazalnocelični rak in mehko tkivni sarkom (1).

Raka zunanjega spolovila je pri nas malo, a se število novo odkritih primerov veča. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2000 za to boleznijo zbolelo 25 žensk, leta 2004 pa že 56 žensk.

Etiologija bolezni je slabo raziskana. Rutinskega testa za odkrivanje zgodnjih sprememb na zunanjem spolovilu ni. Kot možne etiološke dejavnike so raziskovali razne infektivne agense, npr. povzročitelje granulomatoznih vnetij, virus herpes simpleks (HSV) in humani papilomski virus (HPV). Resne raziskave so pokazale, da je povezava med okužbami s HPV in nastankom raka zunanjega spolovila tesna: 80–90 % VIN vsebuje DNA HPV, pri invazivnih lezijah pa lahko okužbo s HPV dokažemo le v 30–50 %. Ta razlika v vsebnosti DNA HPV in epidemiološki, histopatološki ter molekularni podatki so več raziskovalcev navedli na misel, da ima ploščatocelični rak zunanjega spolovila deliti dve etiologiji. Pri bolnicah, mlajših od 50 let, nastane invazivni ploščatocelični rak kot posledica okužbe s HPV, ki povzroči VIN; njihovi tumorji so pogosto multifokalni, so histološko slabo diferencirani in neporoženevajoči. Dejavniki tveganja za okužbo s HPV in posledični nastanek bolezni so enaki kot pri bolnicah z invazivnim rakom na materničnem vratu: zgodnji začetek spolnih stikov, pogosta menjava spolnih partnerjev, poprejšnje spolno prenosljive bolezni in kajenje. Za bolnice nad 50. letom starosti pa je značilno, da so imele poprej pogosta vnetja zunanjega spolovila, *lichen sclerosus*, okužbo s HPV pa le redko. Pri njih so tumorji običajno unifokalni, dobro diferencirani in poroženevajoči (2).

Klinični znaki bolezni

Najpogostejši simptom bolezni je dolgo srbenje v predelu zunanjega spolovila. Redkejšje težave so krvavitev, izcedek, motnje uriniranja in bolečine. Običajno najdemo v predelu zunanjega spolovila tumor. To je lahko levkoplakična sprememba, ulkus ali bradavičasta sprememba.

Prvi znak bolezni so lahko tudi trde, zvečane bezgavke v ingvinalnem predelu, spremembe na zunanjem spolovilu pa najdemo kasneje pri ginekološkem pregledu.

Večina planocelularnih karcinomov je unifokalnih in zrastejo na velikih labijih. Približno 5 % primerov je multifokalnih, primarna mesta rasti so lahko mali labiji, klitoris ali perinej (3).

Diagnostika

Postavitev diagnoze temelji na biopsiji. Indikacija za biopsijo je kakšna koli sumljiva sprememba v predelu zunanjega spolovila, simptomatska ali asimptomatska. Poseg opravimo ambulantno v lokalni anesteziji.

Za določitev stadija bolezni pri tumorjih, ki se širijo na uretro ali anus, so predvidene preiskave še cistoskopija in rektoskopija z odvzemom biopsijskega materiala iz sumljivih lezij. Potrebno je tudi rentgensko slikanje pljuč. Če so tipne ingvinalne bezgavke, njihovo prizadetost potrdimo z aspiracijsko biopsijo in citološko preiskavo (3).

Zdravljenje

Ploščatocelični rak zunanjih spolovil najpogosteje zaseva limfogeno v ingvino-femoralne bezgavke. Hematogeni razsoj je zelo redek, tudi neposredno razraščanje v okolna tkiva je redko.

Preživetje bolnic za vse stadije pri globini invazije več kot 1 mm je od uvedbe radikalne vulvektomije z ingvino-femoralno limfadenektomijo približno 70-odstotno. Najpomembnejši prognostični faktor je število metastatskih ingvino-femoralnih bezgavk. Kljub dobremu preživetju pa je ob omenjeni kirurški tehniki kratkotrajna in dolgotrajna morbiditeta precejšnja. Opažamo infekcije, pojavljanje limfocist, dehiscence ran in limfedeme spodnjih okončin, kar pomembno podaljša hospitalizacijo. Pomembne so tudi psihoseksualne posledice.

Standardno kirurško zdravljenje zgodnjih stadijev raka zunanjega spolovila (T1 – tumor, manjši od 2 cm, T2 – tumor, večji od 2 cm) brez tipno zvečanih ingvinalnih bezgavk je široka lokalna ekscizija tumorja z varnostnim robom 1–2 cm in enostranska ali obojestranska ingvino-femoralna limfadenektomija

skozi ločene reze. Pooperacijsko obsevanje je indicirano pri več kot eni metastatski bezgavki. Pri napredovalih stadijih bolezni je načrtovanje zdravljenja individualno in kombinirano. Pred operacijo poskušamo tumor zmanjšati z obsevanjem s sočasno kemoterapijo ali brez nje.

Pri zgodnjih stadijih bolezni najdemo metastaze v ingvinofemoralnih bezgavkah le pri 20–30 % bolnic. Vse ostale bolnice od posega nimajo koristi, zveča pa se nevarnost morbiditete. Od uvedbe ločenih incizijskih mest se je število zapletov sicer zmanjšalo, še vedno pa pogosto nastanejo limfociste, limfedemi, več je tudi recidivov bolezni v kožnem mostu med posameznimi incizijskimi mesti.

Zanesljive diagnostične metode za določitev statusa ingvinofemoralnih bezgavk še vedno ni. S palpacijo najdemo le 25 % metastatskih bezgavk. Ultrazvočni pregled in pozitronska emisijska tomografija ne dajeta zadovoljivih rezultatov, o vlogi računalniške tomografije in magnetnoresonančnega slikanja pri iskanju metastatskih bezgavk v literaturi ni podatkov. Za potrditev metastaz v področnih bezgavkah precej obeta ultrazvočno vodena tankoigelnna biopsija, vendar je njena uspešnost v glavnem odvisna od izkušnosti preiskovalca (4).

Ker pri raku zunanjšega spolovila ni bilo neinvazivnih tehnik za ugotavljanje statusa ingvinofemoralnih bezgavk in ker pri večini bolnic z nizkim stadijem bolezni metastaz v bezgavkah še ni, po limfadenektomiji pa je morbiditeta precejšnja, so razvili minimalno invazivno biopsijo varovalne bezgavke.

Varovalna bezgavka je opredeljena kot prva bezgavka v limfatičnem bazenu, v katero se drenira limfa iz primarnega tumorja. Velja, da je izvid histološke preiskave varovalne bezgavke reprezentativen za vse ostale bezgavke v tem področju. Histološko negativna varovalna bezgavka torej pomeni, da v drugih, nevarovalnih bezgavkah, ni metastaz (5).

Da je biopsija varovalne bezgavke umestna, morajo biti izpolnjena naslednja merila:

- histološko potrjen planocelularni karcinom zunanjšega spolovila z globino invazije več kot 1 mm;
- tehnična izvedljivost injiciranja potrebnih substanc okoli tumorja (to je razlog, da pri tumorjih, večjih od 4 cm, ta poseg ni umesten);
- bezgavke v ingvinalnem predelu niso zvečane in fiksirane (6).

Bolnico moramo pred posegom natančno poučiti, kako poseg poteka, kakšne podatke bomo z njim pridobili in kaj pomeni za njeno nadaljnje zdravljenje.

Varovalno bezgavko vedno iščemo z dvojnimi označevanjem: najprej z nanokolidom, označenim s tehnejem (99mTc), in nato še z modrilom.

Varovalno bezgavko tako najdemo v 100 %. Samo vbrizgavanje modrila pa varovalno bezgavko odkrije le v 56–88 % (7).

Ker je vbrizgavanje koloida boleče, svetujejo zunanje spolovilo pred posegom namazati z anestetično kremo (6). Koloid vbrizgamo s tanko iglo intradermalno na štirih mestih tik ob zunanjem robu tumorja. Zelo pomembno je, da se nanokoloid ne razprši po zunanjem spolovilu ali v ingvinalni predel, ker se drobni radioaktivni delci pokažejo na limfoscintigramu in motijo interpretacijo. Bolnico takoj prepeljemo v izotopsko enoto, kjer s kamero gama najprej naredijo dinamično in nato še statično limfoscintigrafijo. Prva persistenčna aktivna točka je varovalna bezgavka; njen položaj označijo na koži. Če se pokažeta dve mesti z visoko aktivnostjo, označijo obe.

Neposredno pred operacijo tik ob robu tumorja na štirih mestih vbrizgamo modrilo. Kjer so na koži označili mesto predvidene varovalne bezgavke, naredimo 3–4 cm dolg rez in pazljivo razmaknemo tkiva (da preprečimo motečo krvavitev), da poiščemo modro obarvano bezgavko. Njeno aktivnost preverimo z ročnim detektorjem gama. Bezgavko previdno odstranimo. Če je modra tudi naslednja bezgavka z nižjo aktivnostjo, odstranimo še to. Pri centralno ležečih karcinomih je treba odstraniti varovalno bezgavko tudi na drugi strani. Sledi odstranitev tumorja na zunanjem spolovilu s širokim varnostnim robom. Radikalna vulvektomija pride v poštev, le če tumor raste multifokalno.

Odstranjene bezgavke lahko pošljemo na patohistološki pregled po metodi zaledenelega reza že med posegom ali pa počakamo na izvid v naslednjih dneh. Če se varovalna bezgavka izkaže za metastatsko, naredimo ingvino-femoralno limfadenektomijo, lahko pa se odločimo za pooperacijsko obsevanje prizadetega predela.

Opisano metodo zdravljenja že nekaj let uspešno uporabljamo tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

RAK NOŽNICE

Rak nožnice je zelo redka bolezen. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo leta 2004 pri nas registriranih 5 primerov.

Večina rakov nožnice je planocelularnega tipa, redki so adenokarcinomi, sarkomi in celo maligni melanomi.

Večina rakov nožnice se pojavi v zgornji tretjini vagine, pogosteje na zadnji steni. Rast je lahko eksofitična ali ulcerozna. Sprva se širi po steni nožnice, kasneje v obnožnična tkiva in parametrije in nato v mehur ali rektum. Limfo-

geno zaseva v medenične in nato v paraaortne bezgavke, možne pa so tudi hematogene metastaze v pljuča ali jetra.

Bolezen potrdimo s patohistološko preiskavo po poprejšnji biopsiji sumljive spremembe v nožnici.

Zdravljenje je kirurško, če je tumor majhen in ga je mogoče v celoti odstraniti. Večje tumorje zdravimo z obsevanjem, bodisi s teleradioterapijo ali brahiradioterapijo (8).

LITERATURA

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47 (1): 5–27.
2. van der Avoort IA, Shirango H, Hoevenaars BM, Grefte JM, de Hullu JA, de Wilde PC, et al. Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Patol* 2006; 25 (1): 22–9.
3. Hacker NF. Vulvar cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. *Practical gynecologic oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2000: 553–96.
4. de Hullu JA, van der Zee AGJ. Sentinel node techniques in cancer of the vulva. *Curr Womens Health Rep* 2003, 3 (1): 19–26.
5. Sliutz G, Reinthaller A, Lantsch T, Mende T, Sinzinger H, Kainz C, et al. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84 (3): 449–2.
6. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 295–9.
7. Puig-Tintore LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejarcegui JA, Torne A, Pahisa J, et al. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003, 88 (1): 29–34.
8. Goodman A. Primary vaginal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 347–61.

CEPLJENJE PROTI OKUŽBAM S HUMANIMI PAPILOMSKIMI VIRUSI

Marjetka Uršič-Vrščaj

UVOD

Persistentna okužba epitelijskega materničnega vratu z onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) je ključni, čeprav nezadostni dejavnik v karcinogenezi raka materničnega vratu (1). Ugotovitve o vzročni povezavi med okužbo z onkogenimi HPV in rakom materničnega vratu so vodile k raziskavam o profilaktičnih in terapevtskih cepivih. Strokovna skupina pri Mednarodni agenciji za raziskovanje raka (angl. IARC) je na osnovi preverjenih dokazov potrdila, da vsak od 13. onkogenih genotipov HPV lahko povzroča rak materničnega vratu. To so HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 in 66 (2). Nekatere novejšje raziskave kažejo na zelo verjetno karcinogenetsko delovanje še vsaj pet genotipov HPV: HPV 26, 53, 68, 73 in 82. Onkogeni HPV, predvsem genotip HPV 16 in nekaj manj genotip HPV 18, so povezani tudi z nastankom nekaterih ostalih rakov, kot so rak zunanega spolovila in rak nožnice pri ženskah, rak penisa pri moškem, ter z nastankom raka zadnjika, žrela in grla pri obeh spolih (3).

IMUNSKI ODZIV PROTI HUMANIM PAPILOMSKIM VIRUSOM

Z vidika imunskega odziva je ključno, da okužba s HPV poteka v površinskih epitelijskih celicah materničnega vratu. HPV ne povzročajo propada epitelijskih celic in posledične aktivacije obrambnih mehanizmov, zato praviloma ne izzovejo optimalnega oziroma zadostnega lokalnega imunskega odziva.

Celična imunost

Za lokalno, celično imunost so najpomembnejše dendritične ali Langerhansove celice, ki so v epiteliju in ki po prepoznavanju okuženih celic aktivirajo tvorbo citotoksičnih T-limfocitov. Od aktivnosti citotoksičnih T-limfocitov je odvisno, kako bo okužba potekala: kot akutna in prehodna ter ozdravljiva ali kot trajna, persistentna okužba z vsemi možnimi patološkimi bolezenskimi spremembami, ki se lahko pokažejo šele po mnogih letih (4).

Humoralna imunost

Ovojnico ali kapsido vsakega genotipa HPV sestavljata dve, za vsak genotip specifični virusni beljakovini: velika plaščna beljakovina ali L1 in mala

plaščna beljakovina ali L2. Nevtralizirajoča protitelesa proti virusni beljakovini L1 so zato specifična za vsak posamezni genotip HPV. Nevtralizirajoča protitelesa proti L2 so biološko manj učinkovita, prav tako specifična za vsak posamezni genotip HPV, kažejo pa pomembno lastnost navzkrižne reaktivnosti, kar pomeni, da delujejo nekoliko zaščitno tudi proti nekaterim genetsko sorodnim genotipom HPV.

Ugotovitev, da je v evkariotičnih celicah mogoča tvorba beljakovine L1 določenega genotipa HPV, ki se nato samodejno pretvori v virusom podobne delce (angl. *Virus Like Particles* ali VLP), je bila za raziskave na področju profilaktičnih cepiv ključna. Virusom podobni delci povzročijo pri cepljeni osebi nastanek specifičnih nevtralizirajočih protiteles kot pravi virusi, ker pa ne vsebujejo genetskega materiala virusa, ne morejo povzročiti okužbe (2).

CEPLJENJE

Profilaktično cepljenje

Cepljenje z virusom podobnimi delci proti določenemu genotipu HPV povzroči nastanek nevtralizirajočih protiteles v serumu. Intramuskularna injekcija povzroči visok dvig ravni protiteles v serumu (pomembno drugačna pot kot pri naravni okužbi), brez resnih stranskih učinkov. Tako raziskave faze II kot tudi izsledki že končanih raziskav faze III so pokazali varnost obeh cepiv in velik imunski odziv, ki je nekajkrat večji kot po naravni okužbi. Učinkovitost v preprečevanju hujših predrakavih sprememb ali cervikoepiteljskih sprememb materničnega vratu (CIN 2, 3), ki jih povzročata HPV 16 in 18, je 100-odstotna.

Profilaktični cepivi

Štirivalentno cepivo (Silgard™) vsebuje virusom podobne delce proti genotipom HPV 6 in 11 ter 16 in 18. Evropska agencija za zdravila (EMA) je septembra leta 2006 odobrila cepivo za preprečevanje hujših predrakavih sprememb (CIN 2, 3) in raka materničnega vratu, za preprečevanje hujših predrakavih sprememb zunanjega spolovila (VIN 2, 3) in za preprečevanje genitalnih bradavic v starosti med 9. in 26. letom (2). Decembra leta 2006 je cepivo dobilo dovoljenje za uporabo tudi v Sloveniji.

Dvovalentno cepivo (Cervarix™) vsebuje virusom podobne delce proti genotipoma HPV 16 in 18. Cepivo je julija leta 2007 odobrila Evropska agencija za zdravila za preprečevanje hujših predrakavih sprememb (CIN 2, 3) in raka materničnega vratu v starosti 10. do 15. leta (2). Oktobra leta 2007 je cepivo dobilo dovoljenje za uporabo tudi v Sloveniji.

Terapevtska cepiva

Terapevtska cepiva so namenjena zdravljenju patoloških sprememb, ki jih povzročajo onkogeni HPV, npr. CIN 2, 3. Karcinogenetsko delovanje onkogenih HPV temelji na delovanju virusnih beljakovin E6 in E7. Raziskave terapevtskih cepiv so usmerjene v spodbujanje T-celičnega odziva na te zgodnje karcinogenetske beljakovine. Dosedanje raziskave kažejo, da so tudi ta cepiva varna, različno imunogena, a pogosto brez očitnega kliničnega odziva (5).

POMEMBNEJŠA VPRAŠANJA O CEPLJENJU PROTI OKUŽBAM S HUMANIMI PAPILOMSKIMI VIRUSI

Dokazi o učinkovitosti cepiv

Čeprav je preprečevanje raka materničnega vratu klinično najpomembnejši in končni dokaz o učinkovitosti cepljenja proti okužbi s HPV, pa je glede na splošno sprejeto mnenje treba upoštevati t.i. nadomestne podatke o klinični učinkovitosti. Dejstvo je, da se rak materničnega vratu razvija počasi, preko vmesnih stopenj, praviloma več kot 10 let. Na izsledke raziskav o učinkovitosti cepiv glede zmanjšanja ogroženosti posamezne cepljene ženske z rakom materničnega vratu bi bilo zato potrebno dolgo opazovalno obdobje. Drugi, še pomembnejši razlog pa je, da je glede na sprejeta splošna strokovna priporočila v primeru odkritega stanja CIN 2 ali 3 potrebno takojšnje zdravljenje bolnice. Čakati, da se pri bolnici z odkritim CIN 2 ali 3, razvije rak materničnega vratu, bi bilo zato nestrokovno in tudi nemoralno. Preprečevanje zgolj akutne okužbe z genotipom HPV, ki ga vsebuje cepivo, ni dovolj trden dokaz o učinkovitosti, saj so akutne okužbe s HPV zelo pogoste in le redko preidejo v klinično pomembno bolezen. Po dogovoru skupne strokovnjakov Svetovne zdravstvene organizacije je dokaz učinkovitosti cepiva preprečevanje stanj CIN 2, 3 ali več ali pa preprečevanje persistentne okužbe z genotipom HPV, proti kateremu ščiti cepivo. Persistentna okužba je opredeljena kot okužba z istim genotipom HPV, ugotovljenim vsaj dvakrat ali večkrat v 6 oziroma 12 mesecih (6, 7). Nobenega dvoma pa ni, da bodo najzanesljivejši dokaz o učinkovitosti cepiv šele podatki o zmanjšanju incidence raka materničnega vratu in ostalih rakov, povezanih s HPV, pri cepljenih in necepljenih osebah, ki jih bodo čez leta imeli registri za raka (2).

Raven protiteles kot odziv na cepljenje

Kako dolgotrajno zaščito pred okužbo s HPV zagotavlja cepljenje, ni znano, saj je zaradi opazovano obdobje še prekratko. Specifična protitelesa L1 proti virusom podobnim delcem, ki jih vsebujeta cepivi, dosežejo najvišjo

raven mesec dni po zadnjem odmerku, to je po sedmih mesecih. Raven protiteles nato postopno upada in po 24 mesecih in kasneje doseže enakomerno raven, ki pa je še vedno 2–20-krat višja kot po naravni okužbi. Glede na dosedanje izsledke raziskav o cepivih je učinkovitost obeh cepiv glede zaščite pred spremembami CIN optimalna, ne glede na raven protiteles. Dodatek adjuvanta ASO4 morda bolj pospeši nastajanje specifičnih nevtralizirajočih protiteles in spominskih celic kot adjuvant, ki temelji le na aluminijevi soli. Ali pa bo to zadostovalo tudi za uspešnejšo zaščito, še ni znano (2).

Optimalna starost za cepljenje proti humanim papilomskim virusom

Cepljenje je najbolj učinkovito pri deklicah, ki še niso imele spolnih odnosov in niso prišle v stik s HPV, to je med 12. in 14. letom (8). Nobeno od cepiv ne zdravi že nastale okužbe in je pomembneje manj učinkovito pri starejših, spolno aktivnih in s HPV že okuženih ženskah. Odločajoči dejavnik je okužba z genotipom HPV, proti kateremu cepivo ščiti. V primeru okuženosti z enim od genotipov HPV, proti kateremu ščiti cepivo, lahko pričakujemo zaščito proti drugemu genotipu HPV (ali drugim genotipom HPV v primeru štirivalentnega cepiva), ki ga tudi vsebuje cepivo, vendar pa je učinkovitost cepiva v tem primeru manjša. Glede na izsledke raziskav o cepivih je večina (približno 79 %) žensk, ki so že spolno aktivne, HPV negativnih, zato lahko tudi pri njih pričakujemo optimalno učinkovitost cepljenja. Dobro bi torej bilo, ko bi pri okuženih ugotavljali genotip HPV, vendar pa je za ugotavljanje prebolelosti okužbe pomembna tudi raven protiteles v serumu, kar pa se ne izvaja rutinsko.

Cepljenje moških

Čeprav je okužba s HPV najpogostejša spolno prenosljiva bolezen in se zdi, da bi bilo pomembno cepiti tudi dečke, pa podatkov o klinični učinkovitosti cepljenja proti HPV pri dečkih še nimamo. Znani so podatki o optimalnem porastu protiteles pri dečkih do 15. leta pri cepljenju s štirivalentnim cepivom, vendar pa bodo podatki o preprečevanju kliničnih sprememb, kot so genitalne bradavice, znani šele po letu 2009. Z javnozdravstvenega vidika, upoštevajoč stroške in učinkovitost, cepljenje dečkov ni nujno potrebno, saj že precepljenost deklic vsaj v 80 %, učinkovito zmanjša tveganje za okužbo in prenos med spoloma (9).

Navzkrižna zaščita, karcinogenost preostalih genotipov humanega papilomskega virusa

HPV 16 in 18 sta najpogosteje odkrita genotipa HPV pri raku materničnega vratu. Delež je več kot 70-odstoten in je podoben po vsem svetu. Lahko pričakujemo, da bo cepljenje zmanjšalo delež bolnic z rakom materničnega vratu za 70 % in več (10). Zaradi genetske sorodnosti nekaterih genotipov HPV, npr. HPV 16 in HPV 31 oziroma HPV 18 in HPV 45, in posledične navzkrižne zaščite in učinkovitosti je mogoče pričakovati dodatno zaščito pred rakom materničnega vratu. Sum, da bi preostali onkogeni HPV, ki jih cepivi ne vključujeta, postali bolj karcinogeni, v dosedanjih eksperimentalnih in kliničnih raziskavah ni bil potrjen (2).

Presejanje za raka materničnega vratu in cepljenje proti humanim papilomskim virusom

Cepljenje proti okužbi s HPV ne bo preprečevalo okužbe z vsemi onkogenimi HPV, zato je presejanje za raka materničnega vratu brez dvoma nujno potrebno še naprej (11). Cepljenje bo s preprečevanjem okužbe učinkovit ukrep na primarni ravni, medtem ko je presejanje ključni ukrep na sekundarni ravni. Tako cepljenje kot presejanje sta pomembna ukrepa za optimalno preprečevanje raka materničnega vratu.

Cepljenje proti neonkogenim humanim papilomskim virusom

Cepljenje proti HPV 6 in 11 preprečuje nastanek genitalnih bradavic v več kot 90 % (2). Genitalne bradavice niso smrtno nevarna bolezen, so pa lahko težko ozdravljive in neprijetne. Genitalne bradavice se najpogosteje pojavljajo že nekaj let po začetku spolnih odnosov, najpogosteje okrog 20. leta.

Cepljenje proti humanim papilomskim virusom v Sloveniji

Čeprav se učinkovitost državnega programa ZORA, ki se je v Sloveniji začel leta 2003, že kaže v padajočem trendu raka materničnega vratu, pa so postopki za vključitev cepljenja v program rednih cepljenj, podobno kot v evropskih državah z manjšo incidenco raka materničnega vratu, kot je v Sloveniji, prav tako pomembni (12). Podobno kot v nekaterih ostalih evropskih državah je tudi v Sloveniji posebna strokovna skupina na pobudo Ministrstva za zdravje pripravila predlog cepljenja proti HPV v Sloveniji. Strokovni organi so predlog – po dopolnitvi z nekaterimi podatki – sprejeli in cepljenje uvrstili med prihodnja neobvezna redna cepljenja.

ZAKLJUČEK

Cepljenje proti okužbam s HPV se kaže kot pomemben napredek v preprečevanju raka materničnega vratu. Kljub ključnemu in zgodovinskemu odkritju brisa materničnega vratu pred več kot pol stoletja, s pomočjo katerega je rešenih na milijone žensk po svetu, pa nam raka materničnega vratu še vedno ni uspelo povsem izničiti, tudi v državah z najbolje organiziranimi presejalnimi programi ne! Najpomembnejši vzrok je, da na ginekološke preglede nikjer ne hodijo vse ženske in se tudi na večkratno vabilo ne odzovejo. Prav pri tej skupini žensk še vedno odkrijemo največ raka materničnega vratu, praviloma v napreduvalih, težje ozdravljivih stadijih.

S cepljenjem vseh deklic bo omogočena določena zaščita pred rakom materničnega vratu tudi tistim, ki kasneje – kot odrasle – na ginekološke preglede ne bi prišle. Pa tudi manjšini tistih žensk, pri katerih nam zaradi subjektivnih in objektivnih dejavnikov presejanja ne uspe pravočasno odkriti hujših predrakavih sprememb ali celo začetnega raka, čeprav na preglede hodijo.

LITERATURA

1. Bosch FX, Lorinz AT, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.
2. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: An Appendix to the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *J Clin Virol* 2007; 38: 189–97.
3. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S11–25.
4. Stern PL. Recent developments in human papillomavirus vaccines. *Exp Opin Invest Drugs* 2004; 13: 959–71.
5. Stern PL. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J Clin Virol* 2005; 32 (Suppl 1): S72–81.
6. Pagliusi SR, Teresa AM. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23: 569–78.
7. Lowy DR, Frazer IH. Prophylactic human papillomavirus vaccine. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003: 111–46.
8. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *J Epidemiol* 2003; 157: 218–26.
9. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccinating programs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1915–23.
10. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111 (2): 278–85.
11. Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccine and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 343–.
12. Incidenca raka v Sloveniji. Ljubljana: Register raka za Slovenijo, Onkološki inštitut Ljubljana, 2008.

DELAZMOŽNOST IN INVALIDNOST PRI BOLNICAH Z RAKOM RODIL

Borut Kocijančič

UVOD

Delazmožnost se še vedno ocenjuje glede na zdravstveno stanje in opis delovnega mesta zavarovanca. To ustvarja med zaposlenimi nekakšno neenakost, saj tisti, ki opravljajo fizično lažja dela, težje dosežejo nekatere pravice iz invalidskega zavarovanja kot drugi, ki delajo težja fizična dela. Ocena psihičnih posledic bolezni se dejansko upošteva šele takrat, ko imajo bolniki opravljeno potrebno psihiatrično in psihološko oceno.

Pri oceni delazmožnosti se po opravljenem postopku ocene delazmožnosti ugotovi najprej, ali so posledice bolezni zadostne za priznanje pravic iz invalidskega zavarovanja. Pri bolnicah z rakom rodil se oceni, ali so sposobne za delo v polnem ali skrajšanem delovnem času na svojem ali drugem lažjem delovnem mestu, določi se tudi čas trajanja omejitev, ki lahko trajajo leto dni ali več, lahko pa se ugotovijo trajne omejitve. Invalidnost III. kategorije pomeni nezmožnost za delo v polnem ali skrajšanem delovnem času, vendar ne manj kot 4 ure dnevno. Invalidnosti III. kategorije lahko pomeni tudi delo na drugem lažjem delovnem mestu s polnim ali skrajšanim delovnim časom. Invalidnost II. kategorije je po starem zakonu pomenila pravico do dela s skrajšanim delovnim časom na svojem ali drugem delovnem mestu, kar se je lahko z novo oceno tudi spremenilo. Po novem zakonu pa so invalidi II. kategorije tudi tisti, ki za svoje delo niso več zmožni in so starejši od 50 let, ter s tem nimajo pravice do prekvalifikacije, torej se dejansko upokojijo. Invalidnost I. kategorije pomeni začasno ali trajno izgubo delazmožnosti.

Ocene invalidnosti se praviloma podajajo na invalidskih komisijah I. stopnje, torej področnih, kot so Ljubljana, Kranj, Koper, Nova Gorica, Novo mesto, Maribor, Celje, Murska Sobota in Ravne na Koroškem, nekatera področja pa imajo še dodatne komisije, npr. v Trbovljah, Velenju in na Jesenicah. V invalidskih komisijah so praviloma vsaj trije člani: dva sta zdravnika s področja obravnavanih bolezni zavarovanca in specialist za varnost pri delu. Komisija po obravnavi poda pisno mnenje, ki gre še v pravno obravnavo, zatem pa območna enota Zavoda za pokojninsko in invalidsko zavarovanje (ZPIZ) izda odločbo; če se nanjo pritoži bolnik in/ali delodajalec, se zadeva obravnava na Republiški invalidski komisiji v Ljubljani. Na Republiški komisiji se obravnavajo tudi vsi bolniki, pri katerih strokovne službe ZPIZ preverjajo odločitve prvostopenjskih komisij. Če se se zavarovanec ali delodajalec ne strinjata z odločitvijo Republiške komisije v reviziji ali pritožbi, imata pravico

do nadaljnega postopka na Republiški komisiji z osebnim pregledom bolnika in s tem do ponovne ocene. Ker pa praviloma Republiška komisija ocenjuje dokumentacijo, ki je bila predložena na področni invalidski komisiji, nova medicinska dokumentacija ne more narekovati sprememb v oceni, temveč zahteva dejansko nov postopek na prvostopenjski invalidski komisiji, s tem pa se postopek pomembno podaljša.

Če se zavarovanci in/ali delodajalci ne strinjajo z odločbo Republiške invalidske komisije, je še vedno možna pritožba na Delovnem in socialnem sodišču, ki lahko zahteva ponovno mnenje Republiške komisije ali zaprosi za mnenje Komisijo za izvedenska mnenja pri Medicinski fakulteti v Ljubljani. Sodišče lahko zahteva tudi udeležbo posameznih zdravnikov republiške invalidske komisije na javni obravnavi na sodišču. Praviloma gre za eksperta, ki je bil v posamezni obravnavi udeležen in je strokovnjak za bolezni, ki so predmet ocene invalidnosti. Končno mnenje Delovnega in socialnega sodišča je za komisije ZPIZ zavezujoče.

Telesne okvare še vedno ocenjujemo na podlagi *Samoupravnega sporazuma o sezamu telesnih okvar* iz leta 1983 in dopolnjenega 1989, ki je po oceni izvedencev invalidskih komisij docela zastaran. Kvalificirani izvedenci se že vrsto let prizadevajo izdelati nov *Pravilnik o telesnih okvarah*, ki pa mora biti pripravljen in usklajen med več ministrstvi. Čeprav se ministrstvo za zdravje strinja, da ga potrebujemo, usklajevanja med ministrstvi še ni. Novo medicinsko znanje, večje možnosti operacijskih posegov, kemoterapije in radioterapije so pomembno podaljšali dobo preživetja ali celo omogočili ozdravitev mnogih, ki so po starem *sporazumu* še bolniki ali invalidi. Zato realno ocenjevanje telesne okvare, kar bi bilo sicer medicinsko logično, pravno ni mogoče. Ugovor na odločbo komisije ZPIZ o priznani telesni okvari se obravnava enako kot nestrinjanje z oceno delazmožnosti in invalidnosti na Delovnem in socialnem sodišču.

Invalidske komisije ocenjujejo tudi potrebo po pravici do dodatka za pomoč in postrežbo, ki temelji na bolnikovem zdravstvenem stanju in zdravstveni dokumentaciji, nikakor pa ne na socialni potrebi. Dodatek za pomoč in postrežbo dobi, kdor pomoč in postrežbo res potrebuje zaradi svojega zdravstvenega stanja, ne pa zaradi svojih nizkih prejemkov (dohodka ali pokojnine).

BOLNICE Z RAKOM RODIL

Novi in izpopolnjeni načini zdravljenja – kirurgije, kemoterapije in radioterapije – so pomembno izboljšali preživetje bolnic z rakom rodil in pogosto dosežejo celo ozdravitev. Med zdravljenjem zaradi raka rodil so bolnice, ki so še aktivne zavarovanke, v bolniškem staležu, ki traja različno dolgo, naj-

manj pa do načrtovanega konca terapije in še za določen čas rehabilitacije. Zatem lahko lečeči zdravnik sproži postopek za oceno invalidnosti in morebitne telesne okvare: zbere zdravstvene izvide in pridobi mnenje specialistov, ki so bolnico zdravili, od bolničinega delodajalca pa opis njenega delovnega mesta ter vse troje priloži predlogu za uvedbo postopka za uveljavljanje pravic iz invalidskega zavarovanja, naslovljenemu na Področno invalidsko komisijo I. stopnje. Administrativni postopek od vložitve predloga do obravnave traja vsaj 2–6 mesecev. Invalidska komisija obravnava predloženo gradivo, na prvi stopnji pa pogosto zavarovanko tudi osebno pregleda ter ugotovi, ali medicinska in delovna dokumentacija ustreza zahtevi ter odloči, ali zavarovanki pripada kategorija invalidnosti in/ali telesna okvara. Če oceni, da v dokumentaciji manjkajo kakšni pomembni izvidi, ali če ugotovi, da zdravljenje še teče, obravnavo odloži, sicer pa poda svoje pozitivno ali negativno mnenje ter ga strokovno obrazloži.

Pri obravnavi bolnic z rakom rodil invalidska komisija poda oceno po končani načrtovani terapiji. Ocena telesne okvare je možna že prej, če gre za dokončno stanje, npr. pri popolni odstranitvi rodil (maternice in obeh jajčnikov). Ocena invalidnosti se praviloma izda v pol leta po končanem zdravljenju, prej pa pri bolnicah, kjer je zaradi razširjenosti bolezni jasno, da ozdravitve ni mogoče pričakovati. Hitenje z ocenami ni običajno, saj je pri aktivnih zavarovankah praviloma boleznina višja kot kasnejše priznana invalidska pokojnina.

Pri bolnicah z napredovalo rakavo boleznijo se kljub izboljšanju zdravstvenega stanja ali remisiji po terapiji pogosto ugotovi invalidnost III. kategorije s 4-urnim delovnim časom na bolničinem ali lažjem delovnem mestu, kot ga je zavarovanka opravljala. Pisno se natančno določijo omejitve pri delu in se tudi glede na starost in morebitne druge pridružene bolezni ugotovi invalidnost za leto ali dve, redkeje za pet let, lahko pa že za stalno. Možno kasnejše poslabšanje stanja tudi že pri invalidsko najprej ocenjenih zahteva bolniški stalež in nato nov invalidski postopek, običajno pa ne prej kot po letu dni. Če gre za bolnico, ki je starejša od 50 let in ni zmožna za svoje delo, se ugotovi invalidnosti II. kategorije in s tem dejanska upokojitev, saj ji po 50. letu starosti poklicna prekvalifikacija ne pripada. Za mlajše bolnice se glede na njihovo izobrazbo in sposobnosti ugotovi potreba po prekvalifikaciji in ZPIZ bolnice došla na svoje stroške. Pri jasno napredovali bolezni, ko kljub vsej kemoterapiji in radioterapiji bolezen napreduje z jasno dokazanimi zasevki na tarčnih organih, se ugotovi invalidnost I. kategorije, saj taka bolnica ni več zmožna za pridobitno delo. Nekatere bolnice same želijo nazaj v delovni proces, čeprav je jasno, da bolezen napreduje. Njihovi želji skušamo ugoditi, ker nanje delo deluje psihično pozitivno. Žal so te zaposlitve zaradi napredovanja bolezni navadno kratkotrajne in je treba v ponovnem postopku prvotno odločbo spremeniti.

Kirurška odstranitev maternice in obeh jajčnikov se ne glede na vzrok operacije bolnici pred 50. letom starosti prizna kot 60-, po 50. letu starosti pa kot 40-odstotna telesna okvara. Tudi razširjena rakava bolezen ne prinaša višje ocene telesne okvare, kar je sicer z medicinskega stališča sporno. Drugačna ocena pa zaradi obstoječih predpisov ni možna. Napredujoča rakava bolezen in shujšanje bolnice za več kot 20 % primerne telesne teže bolnici prinese zaradi podhranjenosti še dodatno 80-odstotno telesno okvaro. Sam razširjeni in dokazani rakavi proces pa ob normalni telesni teži ne pomeni nove telesne okvare, saj take telesne okvare po veljavnem starem *sporazumu o telesnih okvarah* ni, novega sporazuma pa kljub potrebi in zahtevam še nekaj časa ne bo. Ocene telesnih okvar, priznanih zaradi raznih bolezni, tudi zaradi raka rodil, se praviloma seštevajo, s tem da se za osnovno telesno okvaro vzame najvišja ocena, dodatne telesne okvare pa se prištevajo s po 10 % za novo do 40-odstotno telesno okvaro, in z 20 % za drugo telesno okvaro nad 50 %. Seštevek vseh telesnih okvar seveda ne more biti višji od 100 %.

Dodatka za pomoč in postrežbo so deležne le tiste bolnice, ki zaradi bolezni trajno ne morejo opravljati osnovnih življenjskih opravil, kot so prehranjevanje, oblačenje, slačenje, obuvanje in sezuvanje, osebna higiena, gibanje in ostalo. Pomembna je tudi trajna bolničina psihična prizadetost.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje bolnic z rakom rodil je odvisno od razširjenosti bolezni in odziva na operacijsko zdravljenje, na radio- in/ali kemoterapijo. Pri aktivnih zavarovankah zdravljenje poteka v sočasno priznanem bolniškem staležu. Po končanem zdravljenju se po bolničinem stanju in zahtevnosti delovnega mesta ugotovi, kolikšne razbremenitve so potrebne zaradi bolezni. Ugotovijo se morebitne časovne omejitve glede delovnega časa ter njihovo trajanje. Ocenijo se telesne okvare glede na veljavni *Samoupravni sporazum*. Le izjemoma je prizadetost bolnice tolikšna, da se ji prizna pravica do dodatka za pomoč in postrežbo, vendar tudi to šele takrat, ko zanesljivo ni mogoče pričakovati izboljšanja.

Veljavni predpisi so zastareli, saj je zdravljenje bolnic z rakom precej napredovalo, odkar so predpise uveljavili. Nujno so potrebne spremembe zakonodaje, saj moderno zdravljenje omogoča boljše preživetje bolnic z rakom rodil, lahko celo ozdravitev, vendar pa kljub temu lahko za boleznijo ostaja večja ali manjša invalidnost.

SEZNAM AVTORJEV (abecedno)

Dr. Darja Arko, dr. med.

Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo doj
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor
Tel: (02) 321 24 78
Faks: (02) 321 20 85
E-naslov: darja.arko@ukc-mb.si

Sonja Bebar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Tel.: (01) 587 94 87
Faks: (01) 587 94 00
E-naslov: sbebar@onko-i.si

Doc. dr. Borut Kobal, dr. med.

Ginekološka klinika
Univerzitetni Klinični center Ljubljana
Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana
Tel.: (01) 522 36 24
E-naslov: borut.kobal@guest.arnes.si

Prim. asist. dr. Borut Kocijancič, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1000 Ljubljana
Tel.: (01) 522 41 64
E-naslov: borut.kocijancic@kclj.si

Marija Ilijaš Koželj, dr. med.

Ginekološka ambulanta Vrhnika
Robova cesta 6, 1360 Vrhnika
Tel.: (01) 750 45 39
E-naslov: grinda.mik@siol.ne

Doc. dr. Adolf Lukanovič, dr. med., svetnik

Ginekološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana
Tel.: (01) 522 62 01
Faks: (01) 522 61 30
E-naslov: adolf.lukanovic@guest.arnes.si

Prim. doc. dr. Albert Peter Fras, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Tel. (01) 578 92 05
E-naslov: pfras@onko-i.si

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

Epidemiologija in register raka,
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Tel.: (01) 587 95 63
Faks: (01) 587 94 00
E-naslov: mzakelj@onko-i.si

Prof. dr. Stelio Rakar, dr. med., višji svetnik

Klinični oddelek za ginekologijo
Ginekološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana
Tel.: (01) 522 62 00
Faks: (01) 522 61 30
E-naslov: stelio.rakar@email.si

Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik

Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor
Tel.: (02) 321 24 45
Faks: (02) 321 20 85
E-naslov: iztok.takac@ukc-mb.si

Izr. prof. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Tel.: (01) 587 95 68
Faks: (01) 587 94 00
E-naslov: mvrscaj@onko-i.si

Izr. prof. dr. Eda Vrtačnik-Bokal, dr. med.

Ginekološka klinika Ljubljana
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana
Tel.: (01) 522 62 28
Faks: (01) 522 61 30
E-naslov: eda.bokal@guest.arnes.si

Asist. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

Epidemiologija in register raka
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Tel.: (01) 587 94 51
Faks: (01) 587 94 00
E-naslov: vzadnik@onko-i.si

XVI. seminar “In memoriam dr. Dušana Reje” so finančno podprli

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

ONKOLOŠKI INŠTITUT
LJUBLJANA
70 LET



INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA
70 YEARS

1938 - 2008

In the world of oncology
Combination is key

Merck Serono Oncology

combines approaches that target



Tumor cell

Tumor environment

Immune system

to optimize therapeutic success

For more information:
phone + 49 (0) 6151 72-0
www.merckserono.net

Merck Serono Oncology | *Combination is key*



POVZETEK TEMELJNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: Caelyx 2 mg/ml koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje

Sestava zdravila: Caelyx vsebuje 2 mg/ml doksorubicinjevega klorida v pegiliranem liposomskem pripravku. Caelyx, liposomski pripravek, je doksorubicinjev klorid, inkapsuliran v liposomih s površinsko vezanim metoksilipolietilenglikolom (MPEG). Ta postopek, znan kot pegilacija, zavaruje liposome pred tem, da bi jih spoznal mononuklearni fagocitni sistem (MPS), kar podaljša njihovo trajanje v krvnem obtoku.

Terapevtske indikacije: Caelyx je indiciran za zdravljenje metastatskega raka dojki pri bolnikih s povečanim tveganjem za nastanek bolezni srca, v obliki monoterapije, za zdravljenje napredovane raka na jajčniku, če prva, platinska kemoterapija pri bolnici ni bila uspešna, kombinaciji z bortezomibom za zdravljenje napredujočega multipleg mieloma pri bolnikih, ki so pred tem že prejeli najmanj eno terapijo in so bodisi imeli presaditev kostnega mozga ali pa niso primerni zanjo in za zdravljenje z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma (KS) pri bolnikih z majhnim številom celic CD4 (<200 limfocitov CD4/mm³) in razširjeno mukokutano ali visceralno boleznijo.

Odrmerjanje in način uporabe: Caelyx je dovoljeno uporabljati le pod nadzorom usposobljenega onkologa, ki je specializiran za dajanje citotoksičnih zdravil. Caelyx ima edinstveno farmakokinetiko in ga ne smemo prosto zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinjevega klorida. Rak dojki in rak jajčnikov: Caelyx dajemo intravensko v odmerku 50 mg/m² enkrat na vsake 4 tedne do progressa bolezni in dokler bolnica prenaša zdravljenje. Z aidsom povezan Kaposijev sarkom: Caelyx dajemo intravensko v odmerku 20 mg/m² na vsaka dva do tri tedne. Presledki naj ne bodo krajši od 10 dni, ker ni mogoče izključiti kopičenja in povečane toksičnosti zdravila. Za doseganje terapevtskega odziva je priporočljivo bolnike zdraviti dva do tri mesece.

Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožni snov, Zdravila Caelyx ne smete uporabljati za zdravljenje z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma, ki bi ga bilo mogoče učinkovito zdraviti lokalno ali s sistemskim interferonom alfa.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: **Kardiotoksičnost:** Pri vseh bolnikih, ki prejema Caelyx, je priporočljivo rutinsko pogosto spremljanje EKG. Prehodne elektrokardiografske spremembe, npr. sploščanje valov T, znižanje veznice ST in benigne motnje srčnega ritma, ne zahtevajo nujno prenehanja zdravljenja z zdravilom Caelyx. Zmanjšanje kompleksa QRS pa velja za izrazitejši znak toksičnega učinka na srce. Če se pojavijo ta sprememba, premislite o potrebi po endomiokardni biopsiji, ki je najbolj dokončna preiskava za ugotovitev okvare miokarda zaradi antracilinov. **Mielosupresija:** Številni bolniki, zdravljeni z zdravilom Caelyx, imajo mielosupresijo že na začetku zdravljenja zaradi dejavnikov, kot so npr. obstoječa okužba s HIV, številna sočasna ali predhodno uporabljena zdravila ali pa infiltracija kostnega mozga. V osrednji raziskavi pri bolnicah z rakom jajčnikov, zdravljenih z odmerkom 50 mg/m², je bila mielosupresija na splošno blaga do zmerna in reverzibilna ter ni bila povezana z epizodami okužb zaradi neutropenije ali sepse. Poleg tega je bila v kontrolirani klinični raziskavi zdravila Caelyx v primerjavi s topotekanom incidenca z zdravljenjem povezane sepse bistveno manjša med bolnicami z rakom jajčnikov, ki so prejemale Caelyx, kot v skupini, ki je prejemale topotekan. Podobno majhno incidenco mielosupresije so ugotavljali tudi pri bolnikih z metastatskim rakom dojki v klinični raziskavi, v kateri so zdravilo Caelyx uporabili kot terapijo prve izbire. V nasprotju z izkušnjami pri bolnicah z rakom dojki ali rakom jajčnikov pa kaže, da je pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom, ravno mielosupresija tisti neželeni učinek, ki omejuje odmerke. Zaradi nevarnosti mielosupresije **morate** med zdravljenjem z zdravilom Caelyx pogosto in redno opravljati preiskave krvne slike, vsaj pred vsakim odmerkom zdravila. **Infuzijske reakcije:** Že nekaj minut po začetku infuzije zdravila Caelyx se lahko pojavijo resne in včasih celo življenje ogrožajoče infuzijske reakcije, za katere je značilen odziv alergijskega ali anafilaktoidega tipa s simptomi kot so astma, rdečica, urtikarijski izpuščaj, bolečine v prsih, zvišana telesna temperatura, hipertenzija, tahikardija, pruritus, znojenje, težko dihanje, obrazni edem, mrzlica, bolečine v hrbtu, stiskanje v prsih in žrelu in/ali hipotenzija. Zelo redko se lahko v povezavi z infuzijskimi reakcijami pojavijo tudi konvulzije. Te simptome lahko običajno odpravimo z začasnimi prekinilivji infuzije, običajno že brez dodatne terapije, kljub temu pa morate imeti vedno pri roki ustrezna zdravila za njihovo zdravljenje (npr. antihistaminike, kortikosteroide, –adrenalin in antikonvulzive in opremo za urgentno zdravljenje, pripravljeno za takojšnjo uporabo). Pri večini bolnikov lahko kemoterapijo z zdravilom Caelyx nadaljujete po pomiritvi vseh simptomov in se ti kasneje več ne bodo ponovili. Infuzijske reakcije se le redko ponovijo po prvem ciklusu kemoterapije. Da bi tveganje za njihov pojav zmanjšali na najmanjšo možno mero, začasnega odmerka ne smete infundirati hitreje kot 1 mg/min. Diabetiki: Upoštevajte, da vsaka viala zdravila Caelyx vsebuje saharozo in da odmerke dajete v 5 % (50 mg/ml) raztopini glukoze za infundiranje.

Interakcije: Infuzijske reakcije: Že nekaj minut po začetku infuzije zdravila Caelyx se lahko pojavijo resne in včasih celo življenje ogrožajoče infuzijske reakcije, za katere je značilen odziv alergijskega ali anafilaktoidega tipa s simptomi kot so astma, rdečica, urtikarijski izpuščaj, bolečine v prsih, zvišana telesna temperatura, hipertenzija, tahikardija, pruritus, znojenje, težko dihanje, obrazni edem, mrzlica, bolečine v hrbtu, stiskanje v prsih in žrelu in/ali hipotenzija. Zelo redko se lahko v povezavi z infuzijskimi reakcijami pojavijo tudi konvulzije. Te simptome lahko običajno odpravimo z začasnimi prekinilivji infuzije, običajno že brez dodatne terapije, kljub temu pa morate imeti vedno pri roki ustrezna zdravila za njihovo zdravljenje (npr. antihistaminike, kortikosteroide, –adrenalin in antikonvulzive in opremo za urgentno zdravljenje, pripravljeno za takojšnjo uporabo). Pri večini bolnikov lahko kemoterapijo z zdravilom Caelyx nadaljujete po pomiritvi vseh simptomov in se ti kasneje več ne bodo ponovili. Infuzijske reakcije se le redko ponovijo po prvem ciklusu kemoterapije. Da bi tveganje za njihov pojav zmanjšali na najmanjšo možno mero, začasnega odmerka ne smete infundirati hitreje kot 1 amg/min. Diabetiki: Upoštevajte, da vsaka viala zdravila Caelyx vsebuje saharozo in da odmerke dajete v 5 % (50 mg/ml) raztopini glukoze za infundiranje.

Neželeni učinki: Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali v kliničnih raziskavah raka dojki ali jajčnikov (50 mg/m² na vsake 4 tedne), je bila palmarno-plantarna eritrodizestezija (PPE). Po poročilih je bila splošna incidenca PPE 44,0 do 46,1 %. Ti učinki so bili večinoma blagi, o hujših primerih (3. stopnje) pa so poročali v 17 do 19,5 % primerov. Incidenca smrtno nevarnih (4. stopnje) primerov je po poročilih < 1 %. PPE je redko povzročila dokončno ukinitve zdravila (3,7 do 7,0 %). Za PPE je značilen boleč, makularen pordel kožni izpuščaj. Pri bolnikih, ki imajo ta učinek, se običajno pojavi po dveh ali treh ciklusih zdravljenja. Izboljšanje običajno nastopi v enem do dveh tednih, v nekaterih primerih pa lahko traja tudi do 4 tedne ali celo dlje, da izpuščaj popolnoma mine. Za profilakso in zdravljenje PPE so uporabljali piridoksin v odmerku 50 do 150 mg na dan in kortikosteroide, vendar tovrstnega zdravljenja še niso ovrednotili v raziskavah 3. faze. Med drugimi načini za preprečevanje in zdravljenje PPE, ki jih lahko uvedete za 4 do 7 dni po terapiji z zdravilom Caelyx, so npr. hlajenje dlani in stopal s hladno vodo (namakanje, kopeli, plavanje), izogibanje prekomerni toploti ali topli vodi in skrbi, da jih nič ne stiska (izogibanje nošenja nogavic, rokavic ali tesne obutve). Kaže, da je PPE predvsem povezana z režimom odmerjanja in jo lahko ublažite s podaljšanjem razmika med odmerki za 1 do 2 tedna, vendar je lahko ta reakcija pri nekaterih bolnikih huda in bolnika oslabi in lahko zahteva prekinitev zdravljenja. Pri bolnicah z rakom dojki in rakom jajčnikov so pogosto poročali tudi o stomatitisu oz. mukozilitisu ter navzeji, medtem ko je bil v programu raziskav z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma (20 mg/m² na vsaka 2 tedna) najpogostejši neželeni učinek mielosupresija, večinoma v smislu levkopenije.

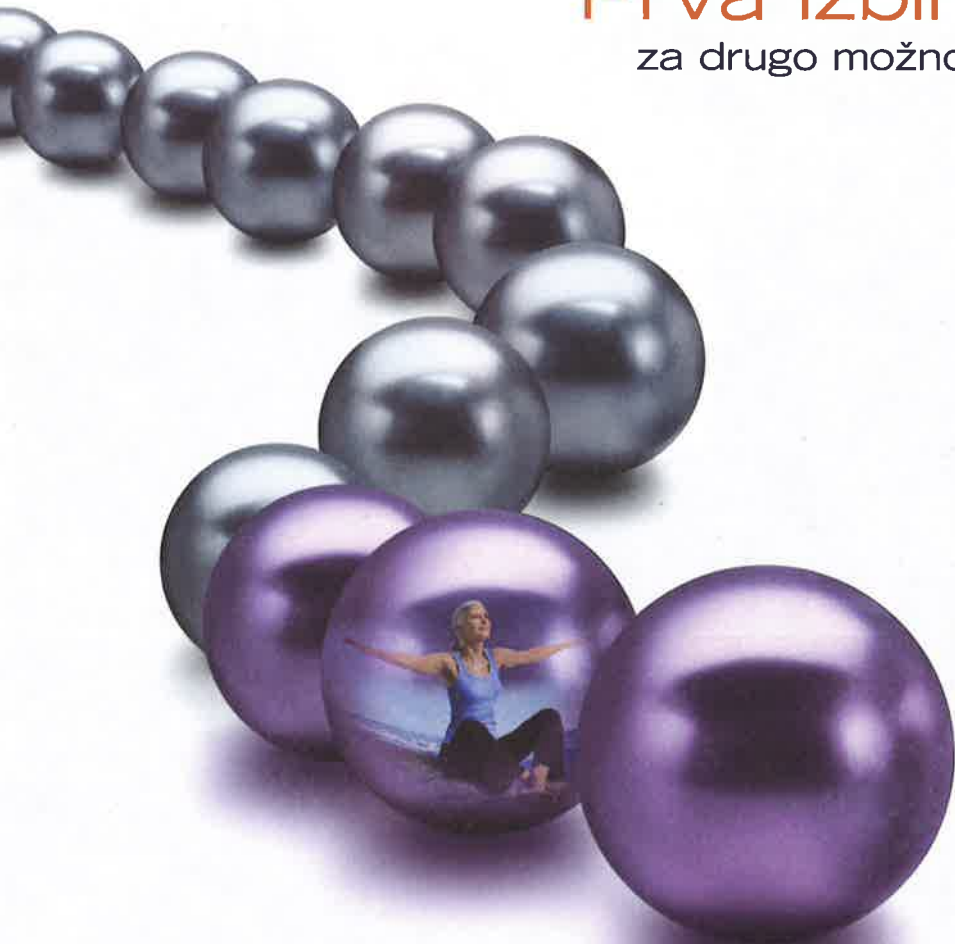
Imetnik dovoljenja za promet: SP Europe, Rue de Stalle 73, BE-1180 Bruxelles, Belgija.

Način in izdajne informacije: Zdravilo se izdaja le na recept, uporablja pa se samo v bolnišnicah.

Datum priprave informacije: september 2008. Popolno informacijo o zdravilu dobite na predstavitelstvu Schering-Plough CE AG.

PRI NAPREDOVANEM RAKU JAJČNIKOV

Ko se bolezen ponovi
Prva izbira
za drugo možnost



 Schering-Plough

 **CAELYX™**
pegylated liposomal doxorubicin HCl
DESIGNED FOR POWER. REFINED FOR SAFETY.



Milijoni kapljic. En biser.

15000 naših znanstvenikov po vsem svetu raziskuje, išče in ustvarja nove učinkovine za nova zdravila. Za zdravila, ki bodo premagala najhujše bolezni. Največje farmacevtsko podjetje smo zato, ker namenjamo največ sredstev za raziskave, ker smo razvili 33 originalnih zdravil iz 18 terapevtskih področij in ker nikoli ne odnehamo upati, da bomo novo zdravilo odkrili prav z naslednjim poskusom.

Do popolnosti predani skrbi za življenje



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3c, 1000 Ljubljana, www.pfizer.si





FUNDACIJA
DR. J. CHOLEWA

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

Ime vse pove

Granisetron Lek

granisetron



POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Granisetron Lek 2 mg filmsko obložene tablete. SESTAVA: 1 filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg granisetrona v obliki granisetronijevoga klorida. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Preprečevanje akutne slabosti in bruhanja, ki sta posledica zdravljenja s citostatiki (kemoterapije in radioterapije). Bolnik mora zdravilo vzeti na dan zdravljenja s citostatiki. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Odrasli in otroci, stari več kot 12 let in težki več kot 50 kg; Odmerek zdravila je 1 mg dvakrat na dan ali 2 mg enkrat na dan, na dan zdravljenja s citostatiki. Odmerek (prvi) je treba vzeti eno uro pred začetkom zdravljenja s citostatiki. **Kombinacija s kortikosteroidi:** Učinkovitost zdravila zvečamo z intravenskim dodatkom kortikosteroida. **Največji odmerek in trajanje zdravljenja:** Največji odmerek, ki ga bolniki lahko vzamejo peroralno, je 9 mg granisetrona v enem dnevu. **Starejši in bolniki z motenim ledvičnim in/ali jetrnim delovanjem:** Odmerek je enak kot pri odraslih. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino granisetron, sorodne učinkovine ali katerikoli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Zdravilo lahko zmanjša motiliteto črevesja, zato je treba bolnike, ki imajo znake subakutne črevesne zapore, med jemanjem zdravila Granisetron Lek skrbno nadzorovati. 5-HT3 antagonisti, kot je granisetron, so lahko vpleni v nastanek aritmij ali nepravilnosti EKG-ja. To je lahko klinično pomembno pri bolnikih z že obstoječimi aritmijami ali motnjami konduktivnosti srca ali pri bolnikih, ki se zdravijo

z antiaritmiki ali zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Zdravila Granisetron Lek ne smemo dajati bolnikom z redkimi dednimi boleznimi, kot so intoleranca za galaktozo, gluukoza-galaktoza melabsorpcijski sindrom, pomanjkanje Lapp laktaze. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Granisetron se presnavlja s pomočjo jetrnega citokroma P450; zaviralci ali spodbijevalci tega encima lahko spremanjo odtsek in posledično razpolovni čas granisetrona. Pri ljudeh je indukcija jetrnih encimov s fenobarbitalom povzročila zvečanje celotnega plazemskega očistka granisetrona (za približno 25 %), danega intravensko. Do sedaj niso opazili znakov medsebojnega delovanja granisetrona in drugih pogosto predpisanih antiemetikov, kot so benzodiazepini, nevroleptiki in drugih pogosto predpisanih antiemetikov, kot so benzodiazepini, nevroleptiki ni bilo opaženih interakcij. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA S STROJI:** Podatki, da bi Granisetron vplival na sposobnost vožnje, niso znani. **NEŽELENI UČINKI:** Zelo pogosti (> 1/10): glavobol, slabost, zaprtje. Pogosti (< 1/10, >1/100): zmanjšan apetit, driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, astenija, bolečine, vročina. Redki (< 1/1.000, >1/10.000): aritmija, bolečine v prsih, patološko delovanje jeter, zvečanje jetrnih transaminaz. **VRSTA OVOJNINE IN VSEBINA:** Škatala s 5 filmsko obloženimi tabletami. **NAČIN IZDAJE ZDRAVILA:** Na zdravniški recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija. **INFORMACIJA PRIPRAVLJENA:** september 2007



član skupine Sandoz

Lek farmacevtska družba, d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija • www.lek.si

Topljivo in učinkovito. Na zdravje!



NOVO

Amoksiklav[®]
SOLVO
Se topi!

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Amoksiklav[®] SOLVO 1000 mg tablete za peroralno suspenzijo, Amoksiklav[®] SOLVO 625 mg tablete za peroralno suspenzijo

SESTAVA: 1 tableta vsebuje 875 ali 500 mg amoksicilina v obliki trihidrata in 125 mg klavulanske kisline v obliki kalijevega klavulanata. **INDIKACIJE:** Okužbe zgornjega dela dihal (akutni in kronični sinusitis, akutno in kronično vnetje srednjega ušesa – otitis media, ponavljajoči se tonzilitis, paratonsilarni absces), okužbe spodnjega dela dihal (akutni bronhitis z bakterijsko superinfekcijo, akutne eksarcebacije kroničnega bronhisa, pljučnica), okužbe seči, ginekološke okužbe, gonoreja, ugrizi živali in človeka, okužbe kože in mehkih tkiv, okužbe kosti in sklepor, holangitis, holecistitis, hantroid, odontogeno okužbo, abdominalne okužbe in pooperativni intraabdominalni zapleti, maščane okužbe, ki jih povzročajo po Gramu negativni in po Gramu pozitivni mikroorganizmi ter anaerobni mikroorganizmi. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Običajni dnevni odmerek za odrasle in otroke, ki tehtajo več kot 40 kg, je ena tableta po 1000 mg vsakih 12 ur ali ena tableta po 625 mg vsakih 8 ali 12 ur. Trajanje zdravljenja mora ustrezati indikaciji in ne sme trajati dlje kot 14 dni brez ponovnega zdravniškega pregleda. Amoksiklav[®] SOLVO v tabletah po 1000 mg in 625 mg ni primeren za otroke, mlajše od 12 let, ali posameznike, ki tehtajo manj kot 40 kg. **NAČIN UPORABE:** Bolnik mora tableto raztopiti v pol kozarca vode (najmanj 30 ml) in vsebino pred zaužitjem temeljito premešati ali tableto raztopiti v ustih, preden jo pogoltne. Da bi zmanjšali možnost nastanka gastrointestinalne intolerance, mora bolnik zdravilo zaužiti na začetku obroka. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za zdravilne učinkovine (amoksicilin in klavulansko kislino), katerokoli pomožno snov ali druge penicilinske antibiotike. Bolniki s holestatično zlatenico ali zmanjšanim jetrnim delovanjem v anamnezi, povezanim z jemanjem penicilina ali amoksicilina in klavulanske kisline. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Amoksiklav[®] SOLVO predpisujemo previdno bolnikom z alergijo ali okvaro jeter v anamnezi. Pri hujših okvarah ledvic je treba prilagoditi odmerek oziroma podaljšati presledek med dvema odmerka. Uporaba Amoksiklav[®] SOLVO ni priporočena pri bolnikih z infekcijsko mononukleozo in limfocitno levkemijo. Upoštevati je treba možnost nastanka pсевdomembranoznega kolitisa. V primeru superinfekcije z odposnimi bakterijami in glivicami je treba zdravljenje prekiniti ter evičiti z nadzornimi zdravljenjem. Pri jemanju velikih odmerkov amoksicilina je priporočljivo vzdrževati zadosten vnos tekočin in izločanja urina, da se zmanjša možnost nastanka kristalurije. **NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ničimo podatkov o teratogenih učinkih na plod. Amoksiklav[®] SOLVO lahko uporabljamo v nosečnosti, kadar pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za plod. Ker se amoksicilin in klavulanska kislina izločata v materino mleko, morajo doječe matere zdravilo uporabljati previdno. **MESEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Pri hkratnem zdravljenju z Amoksiklavom[®] SOLVO in metotreksatom se zveča toksičnost metotreksata. V kombinaciji z allopurinolom je pogostejši eksantem. Amoksiklav[®] SOLVO je fizikalno in kemično nekompatibilen z aminoglikozidi. V posameznih primerih lahko zdravilo vpliva na podaljšanje protrombinskega časa, zato je potreben premiselek pred sočasnim zdravljenjem s peroralnimi antikoagulanti. Kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline zmanjša učinkovitost peroralnih kontracepcijskih sredstev. Zaradi vpliva na gastrointestinalno floro penicilini lahko spremenijo enteropatogeni obtok glikozidov digitalisa in se zaradi tega njihova absorpcija lahko poveča. **NEŽELENI SKODLJIVI UČINKI:** Najpogostejše so poročali o driski, navzeji, bruhanju in slabih prebavi. Nastanejo lahko kandidozni vaginitis, pсевdomembranozni kolitis, preobčutljivostne reakcije (brnjenje, makulopapulozni izpuščaj, kopulivica, angioedem, angionevrotični edem, bronhospazem, anafilaktični šok), holestatična zlatenica, hepatitis in intersticijski nefritis, povečane vrednosti jetrnih encimov, anemija, levkopenija, agranulocitoza, trombocitopenija in eozinofilija. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Samo na zdravniški recept.

OPREMA: Skatlice z 10 tabletami za peroralno suspenzijo po 625 mg, skatlice z 10 tabletami za peroralno suspenzijo po 1000 mg.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET: Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** december 2006.



leK skupina Sanitona | leK razvoja

Lek farmacevtska družba d.o.o. Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija • www.lek.si

EpufenTM

fentamil

Nežen dotik skrije bolečino

- Na voljo po **12,5 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h in 100 µg/h** v škatlicah s **5 transdermalnimi obliži.**
- Narejen v **matrix tehnologiji.**
- Cenovno najugodnejši fentamil v obliki transdermalnih obližev.¹

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Epufen 12,5, 25, 50 in 100 mikrogramov/h transdermalni obliži. **ESTAVA:** 1 transdermalni obliž vsebuje 2,68 mg, 5,78 mg, 11,56 mg ali 23,12 mg fentanila. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Huda kronična bolečina, ki se lahko ustrezno zdravi le z opioidnimi analgetiki. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Omejevanje je treba individualno prilagoditi ter ga vsaki uporabi redno oceniti. Izjema začetnega odmerka: viktost odmerka fentanila je odvisna od predhodne uporabe opioidov, kjer se upošteva možnost pojave tolerance, sočasna zdravjenja, bolnikovega splošnega zdravstvenega stanja in izpolnjevanje razpisnih obvezil. Pri bolnikih, ki pred tem niso dobivali opioidov, začetni odemek ne sme prejeti 12,5-25 mikrogramov na uro. Zamenjavna opioidnega zdravjenja: pri zamenjavi peroralnih ali parenteralnih opioidov s fentanilom je treba začetni odemek izračunati na osnovi količine analgetika, ki je bila potrebna v zadnjih 24 urah. Jo pretvorni v odgovarjajoči odmek morfina s pomočjo razpredelnice in nato pradučni ustrezni odmek fentanila, spet s pomočjo razpredelnice (glejte SmCn). Prvih 12 ur po prehodu na transdermalni obliž Epufen bolnik še vedno dobita predhodni analgetik v enakem odmerku kot prej. V naslednjih 12 urah se ta analgetik daje po potrebi. Titracija odmerka in vzdrževalno zdravjenje obliž je treba zamerjati vsajih 72 ur. Odmerki je treba titrat individualno, dokler ni dosežen analgetični učinek. Odemek 12,5 mikrogramov/uro je primeren za titracijo odmerka v manjšem odmerkem obližev. Če analgetizac na korcu začetnega obdobja občutja obliži ni zadostna, se lahko odemek po 3 dneh zveča. Možno je, da bolni bolniki potrebujejo občasno dodatne odmerke kratko delujočih analgetikov (npr. morfina) za preklapne bolečine. Sprememba ali prekinitve zdravjenja: vsaka zamenjava s drugim opioidom mora potekati postopoma, z majhnimi začetnimi odmerki in počasnim zvečevanjem. Splošno veljavno pravilo je postopna ustaveba opioidne analgetične, da bi preprečili odvisnostne učinke, kot so navzea, bruhanje, diareja, aritazenost in mišični tremor. Uporaba pri stanjih bolnih stanj in opazovanja bolnika je treba skrbno opazovati zaradi simptomov prevelikega odmerjanja ter odmerka po potrebi zmanjšati. Uporaba pri obnuci: transdermalni obliži Epufen se lahko uporabljajo le pri pediatrskih bolnikih (starost od 2 do 16 let), ki bolnijske epizode in periodno še doživljajo epizode v odobnem, anakvovrednem najmanj 30 mg morfina na dan. Bolnik mora prvih 12 ur po prehodu na Epufen še vedno dobiti predhodni analgetik v enakem odmerku kot prej. V naslednjih 12 urah je treba ta analgetik dajati odvisno od klinični potrebi. Titracija odmerka in vzdrževalno zdravjenje: če je analgetični učinek Epulena prešibak, je treba bolniku dodati morfin ali drugi opioid s kratkim delovanjem. Odvisno od dodatnih potreb po analgetizaciji in jakosti bolečine pri otroku se lahko uporabi več obližev. Odemek je treba prilagoditi koncentraciji, po 12,5 mikrogramov/uro. Uporaba pri bolnikih z jetrno ali ledvično insuficijencjo: zaradi možnosti pojasa simptomov prevelikega odmerjanja je treba bo bolnike skrbno spremljati in odmek ustrezno zmanjšati. Uporaba pri bolnikih s povečano telesno temperaturo: Pri bolnikih to moša treba prilagoditi odmek. **Način uporabe:** transdermalni obliž Epufen je treba lepiti po odprta vrčke nalepliti na nerazdraženo, neobsevano kožo.

na ravno površino prsnega koša, zgornjega dela hrbta ali nadlakti. Po odstranitvi zaščitne plasti je treba obliž feno pritrditi na izbrano mesto in z diano prisklaski približno 30 sekund, da se obliž popolnoma nalepi. Še zial si na robovi. Uporaba pri otrocih: pri mlajših otrocih je obliž priporočljivo nalepliti na zgornji del hrbta, ker je manjša verjetnost, da obliž odlošni ostane. Transdermalnega obliža se ne sme oati, ker postotek o kam ni na voljo. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za zdravilo učinkovno, hi dogranio kolonofoni, soja, araste ali katerikoli pomočno snov. Akutna ali pospeševalna bolečina, ko v kratkem časovnem obdobju ni možno titracije odmerka in obstaja verjetnost za življenjsko ogrožajočo respiratorno depresijo. Huda okvara osrednjega živčnega sistema. Sočasna uporaba MAO ali obdobju 14 dni po prekinitvi jemanja zaviralca MAO. **POSEBNA OPOZORIILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Zaradi razpoložne dobe fentanila je treba bolnika v primeru pojasa neželenega učinka opazovati še 24 ur po odstranitvi obliža. Pri nekaterih bolnikih, ki uporabljajo transdermalni obliž Epufen, se lahko pojavi respiratorna depresija. Epufen je treba previdno dajati bolnikom s kronično gluko boleznijo, zvišanim intrakranialnim tlakom, možganskim tumorjem, boleznimi srca, jetri in ledvic, istim z zvišano telesno temperaturo, pri starejših bolnikih in otrocih, bolnikih z mišastim gnevom. Odvisnost od zdravila: ko postopko ponavljajoče se uporabe se lahko razvija toleranca na učinkovino ter psihična ali fizična odvisnost od nje. Ostali lahko so pojavijo neaplizilna (miokardialna) reakcija, **MESEBUDNO DELOVANJE S DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Drivni karbiturine kisline, opioidi, anestetiki in pomirila, hipnotiki, splošni anestetiki, lenotiazini, mišični relaksanti, sedativi, antihistaminiki in alkoholne pijače, zaviralci MAO, trankvilanti, litotavici, antikonvulzivi, nekateri makrolidni antibiotiki, pentozozin, dogranio, VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA V ISTRU: Zdravilo ima močan vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroj. **NEŽELNI UČINKI:** Najbolj resen neželeni učinek fentanila je respiratorna depresija. Zelo pogosti so: hipotenzija, glavobol, navzea, bruhanje, zaprtje, znojenje, srbenje, somnolencija. Pogosti (< 1/100 do < 1/10): kseroznost, depresija, reakcija na koži na mestu aplikacije, sindrom, zmedenost, deliracija, nesno, živčna napetost, halucinacije, zmanjšan apetit. Občasni (< 1/100 do < 1/100): tahikardija, kraskardija, hemot, parestezija, motnje govora, dispareja, hipovolemicija, diareja, zastajanje urina, lupulžba, rodnost, hipertermija, hipotenzija, evrija, aritmija, respiratorni, vnetni, tiociti. Nekateri od naštetih neželenih učinkov so lahko posledica sočasne bolnijske ali drugih zdravil. Drugi neželeni učinki: odvisnost, živčna in psihična odvisnost se lahko razvijajo med dolgotrajno uporabo fentanila. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo odvisnostni simptomi, ko zamenjuje predjša opioidna analgetika s transdermalnim obližem s kratkodelujočimi ali nesnadni preklapnih zdravil. **NAČIN IZDAJE:** Samo za zdravniški recept. **OPREMA:** Škatle s 5 transdermalnimi obliži. **IMETIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Lek farmaceutična družba, d. d., Vrotoposka 17, Ljubljana, Slovenija. **INFORMACIJA PIRIPALJENA:** november 2007

1, Recept: Lestnik 6, 8.1, 1. 10. 06 2006



član skupine Sandoz

